

財團法人
國家衛生研究院

111 年度
工作計畫及收支預算

財團法人
國家衛生研究院預算目次
中華民國 111 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·····	4
參、本年度預算概要·····	109
肆、109 年度及 110 年度預算執行情形及成果概述·····	113
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、政府補助計畫明細表·····	159

總 說 明

財團法人國家衛生研究院

總說明

中華民國 111 年度

壹、概況

一、設立依據

有鑒於對醫藥衛生研究專責機構之殷切需求，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。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

集結醫藥衛生研究界多方協商與共識，並參考美、英、日、法、德及瑞典等先進國家之國家級醫藥衛生研究機構組織體系，經過多年的籌備與嚴謹的規劃，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)。本院本著「為加強醫藥衛生之研究，以增進國人之健康福祉」的設置宗旨，以下列範圍規劃各項研究：

- (一) 協調、整合及補助國內各醫藥衛生研究機構之研究工作。
- (二) 研究當前重要疾病。
- (三) 研究醫藥衛生政策及預防保健制度。
- (四) 推廣醫藥衛生產品與技術之研發及其成果。
- (五) 培訓醫藥衛生研究人才。
- (六) 促進國際醫藥衛生研究之合作與交流。
- (七) 發展其他相關醫藥衛生之研發事宜。
- (八) 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。

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。為提升健康科學新知，促進大眾健康福祉，並有效因應當前重要且急迫之健

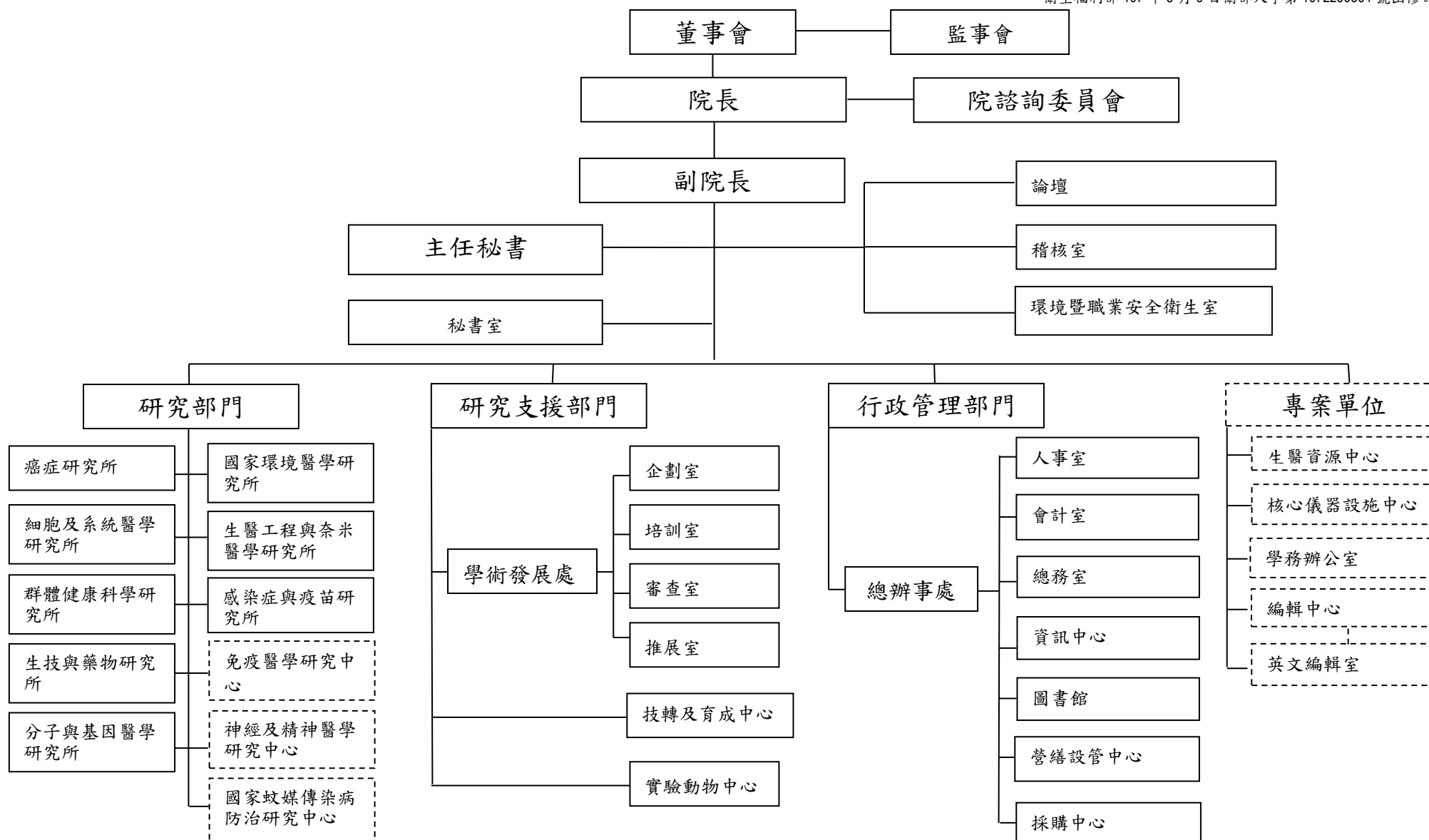
康及福利課題，於院長室下設立論壇，藉以前瞻趨勢，建構跨領域、跨科際、跨單位之多元運作機制，發揮「國家級衛生福利政策智庫」之功能。另設秘書室，辦理秘書綜合業務、學術研討會、公共關係等相關事宜；稽核室，規劃並執行內部作業之查核並追求改善；環境暨職業安全衛生室，綜理全院環境保護與輻射安全、化學安全、生物安全、職業安全與衛生及設施管理。

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：

- (一) 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。
- (二) 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。
- (三) 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。
- (四) 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

本院為國內唯一專責「任務導向」的醫藥衛生研究學術機構，主要的使命是以實證研究來協助政府提升國內醫藥衛生品質與水準。對於政府，本院是重要的政策智庫，尤其當國家發生醫藥衛生危急事件時，本院必須馬上協助政府因應處理；對於學界，本院扮演協調與支援的角色，整合醫藥研究資源，強化我國研究能量；對於民眾，本院提供淺顯易懂的醫藥衛生資訊，提升的民眾健康知能。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，本院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。同時，本院亦致力於加強國內、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並提出實證建言：扮演政府醫藥衛生智庫的角色，依據衛生政策實證研究成果，提出政策建言。**本院藉由知識轉譯(Knowledge translation)，將學術性的研究成果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，本院完成建置「幼兒專責醫師制度試辦計畫個案管理資訊系統」，編製幼兒專責醫師服務手冊，並上傳至「幼兒專責醫師制度試辦計畫個案管理資訊系統」供參與計畫之醫師參考使用；本院與衛福部醫事司合作，完成 9 項醫事人力推估及評估報告，作為衛福部後續醫事人力考、選、用之政策參考。將研究成果轉譯於政策規劃上，藉由實證衛生政策的精進與推廣，來提升政策之效能，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、客觀的政策規劃與建言，以促進全國人民的健康福祉。
- **協助衛福部進行國內迫切性醫藥衛生議題研究：運用本院資源及人力，承接衛生福利部所交辦的各項任務。**如 109 年度，因應 COVID-19 新型冠狀病毒疫情，本院立即投入疫苗開發、快篩試劑研發、藥物研發、流行病學預測模

式及臺灣新型嚴重特殊傳染性肺炎研究網及資料庫之建立等。同時，中央疫情指揮中心一級開設後下設研發組，本院梁院長銜命擔任研發組組長，整合衛福部、經濟部、科技部、中研院及本院等單位，定期提出國內外研發進度分析。又如，行政院於 109 年 12 月宣布將於台大雲林分部校址設置「國家級高齡醫學暨健康研究中心」，衛福部責成本院負責籌劃建築與營運規劃等事宜。目前本院積極並持續與長照司與台大醫院雲林分院合作，逐步建立中心之營運規模及內涵，並規劃「高齡醫學暨健康福祉研究中心(111-113 年)」計畫，希望在 5 年之後能達成中心穩定運作、永續經營之目標。

- **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，為強化我國醫藥衛生能量，使有限資源得以發揮最大效力，本院積極加強與國內、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，也針對不同階段研究人力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。也藉由對外補助「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。

111 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「重大疾病新穎治療開發計畫－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」、與衛生福利部醫事司共同執行之「建置國家級人體生物資料庫整合平臺」、參與衛生福利部、科技部、經濟部共同執行之「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 17 項計畫。111 年度新增「高齡醫學暨健康福祉研究中心」及「精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構」等 2 項科技計畫。綜上，111 年度本院執行 19 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，持續執行「國家衛生研究院新建生物製劑廠及戰略平臺資源庫計畫」，此外，依據「長期照顧十年計畫 2.0」建立國家級研究中心，凝聚國內研究量能，創造民眾安心老化之高齡尊嚴社會，以降低高齡社會所帶來的衍生問題為目標，達到臺灣高齡者健康在地老化的願景，本院規劃「國家衛生研究院高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫」，綜上，111 年計執行 2 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 111 年度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 10 項；發表 Top 15% 國際期刊論文 130 篇第一或通訊作者論文、研發具預測癌症及代謝性疾病變化之生物指標項 13 件。執行產學合作(含服務)案 30 件；進行技術移轉 8 件；提供技術服務 18 項。

本院身為醫藥衛生研究機構，未來仍將全力以赴，持續研析政策及國人關心之重要健康議題，與政府相關部會司署保持緊密互動，加強與國內外產學研機構的密切合作，並積極促成院內跨所／跨領域的結合，提升研究計畫品質，以發揮其應有的社會、科學及產業效益。各項研究成果除了具備學術價值外，未來將更著重於政策建言及產業發展方面的回饋，針對民眾關心的專題做專業的分享，以善盡社會責任。更期望本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。

單位：新臺幣千元

科技研究計畫		
計畫名稱	計畫全程預算數	111 年預算數
(一) 醫衛生命科技研究計畫 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	6,757,048	1,489,943
(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	461,940	95,021
(三) 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	309,428	50,000
(四) 全人健康促進與成癮防治－成癮防治的深耕與推廣 (109 年 1 月~112 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	62,553	14,293
(五) 重大疾病新穎治療開發計畫－藥物化學 加值創新研發中心 (111 年 1 月~114 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	156,172	19,500
(六) 蚊媒傳染病防治研究合作體系 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	545,524	112,213
(七) 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	422,496	53,897
(八) 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	479,152	51,302
(九) 建立國安及高價值疫苗之產業化中心 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	300,616	55,000
(十) 新興生醫臨床試驗提升計畫－強化早期 臨床試驗能量 (109 年 1 月~112 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	288,632	52,637
(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 (108 年 1 月~111 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	129,380	26,392
(十二) 食品安全智慧先導防制科研計畫-安全 評估研析 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	38,492	7,063
(十三) 肥胖之整合性智慧醫療研究 (109 年 1 月~112 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	250,451	50,917

科技研究計畫		
(十四) 空污危害與健康防護之防制新策略 (109 年 1 月~112 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	164,205	30,533
(十五) 建置國家級人體生物資料庫整合平臺 (109 年 1 月~112 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	441,144	83,037
(十六) 健康大數據永續平臺 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	760,800	191,895
(十七) 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 (110 年 1 月~113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	388,620	55,698
(十八) 高齡醫學暨健康福祉研究中心 (111 年 1 月~114 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	1,541,891	270,000
(十九) 精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構 (111 年 1 月~114 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	520,000	107,586
科技計畫小計 註：上述計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之		2,816,927
基本需求		
(一) 國家衛生研究院基本運作計畫 (111 年 1 月~111 年 12 月，共 1 年，第 1 年)	50,000	50,000
經建計畫		
(一) 國家衛生研究院新建生物製劑廠及戰略平臺資源庫計畫 (110 年 1 月~115 年 12 月，共 6 年，第 2 年)	4,952,000	23,900
(二) 國家衛生研究院高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫 (111 年 1 月~113 年 12 月，共 3 年，第 1 年)	2,050,000	500,000
經建計畫小計		523,900
總計		3,390,827

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	<p>人事費：758,073 千元</p> <p>材料費：49,000 千元</p> <p>其他費用：391,580 千元</p> <p>設備費：38,000 千元</p> <p>管理及共同費用：253,290 千元</p> <p>支出小計：1,489,943 千元</p>
計畫說明	<p>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。</p> <p>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」、「高齡醫學暨健康福祉研究中心」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」、「建置國家級人體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」、「精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構」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</p>

	<p>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。</p> <p>「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 年度在梁廣義院長的帶領下，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 109 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。</p> <p>「醫衛生命科技研究計畫」111 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：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 3. 重要研究主題整合聚焦整合，加強跨研究單位橫向合作。 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。 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。 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。 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。 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
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 以「國民健康訪問調查」監測國人健康指標的時間趨勢 3. 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 4. 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 5. 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 6. 邁向新世紀健康管理之實踐科學研究 7. 癌症年輕族群(AYA)與快速惡化族群結合基因與生活習慣因子之精準預防策略研究 8. 國民健康調查資料管理中心任務之執行與運作

	9. 醫事人力發展評估計畫 VI 10. 生活型態與環境暴露的健康效應的流行病學與健康風險評估研究
預期績效	收集與分析國人健康大數據、醫療資源利用等資料，監測國人健康趨勢與健康需求導引政策；分析醫療資源利用的適合性及醫療照護需求滿足程度；建構臨床醫療決策輔助資訊系統與指引，促進醫療照護品質與資源分配公平性；前瞻關鍵之健康課題進行介入研究，發展預防策略。進行國人長期健康趨勢分析，完成第 6 次國民健康訪問調查。完成至少 1 項醫事人力推估。
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 2 年)執行內容包括： 1. 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 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 3. 臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究－第三期 4. 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究：動脈硬化與次臨床心臟功能不全之盛行率與決定因子 5. 糖尿病合併高血壓病人罹患慢性腎臟病危險因素的長期追蹤研究
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；探討中老年行為與認知衰弱間的相關性。持續進行 HALST 第三期收案，至少完成 500 名健檢及問卷收集。
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 2 年)執行內容包括： 1. 臺灣高危險新生兒之健康相關因素與預後探討 2. 藥物濫用與懷孕、變換毒品使用種類及遷移等關係之研究 3. 兒童及青少年行為之長期發展研究：成年期 4. 我國母乳哺育的時間趨勢及影響因子 5. 癌症史對妊娠婦女生育結果之相關性研究
預期績效	分析我國兒童健康發展影響因素並進行國際比較。完成兒童長期(成年期)健康行為追蹤，配合國健署政策宣導，發布至少 4 則新聞。
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 2 年)執行內容包括： 1. 臺灣微生物抗藥性監測計畫 2. 社區人畜共通抗藥細菌之研究 3. 臺灣黴菌抗藥性偵測計畫 4. 臺灣絲狀黴菌抗藥性監測
預期績效	持續蒐集國內抗藥性細菌與黴菌，並透過歷年資料比對監測，作為微生物抗藥性機制與基因體研究之基礎，最終可提供治療指引與政策建言，並評估介入性政策之長期成本效益。進行全國抗藥性細菌與黴菌監測，及微生物抗藥性機制與基因體研究，以提出政策建言至少 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 2 年)執行內容包括： 1. 動脈粥狀硬化機制與治療研究

	<ol style="list-style-type: none"> (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 (2) 探討雄激素訊息與天然物對血管疾病的預防保護機制 (3) 探討腦血管瘤形成、進展與破裂的機制 (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 (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 (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 (7) 研究 NAD 激酶在動脈粥樣硬化中的病理作用 (8) 分析外泌體蛋白和代謝症候群及心肌梗塞之關聯 (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 (10) 利用代謝體影像學解析疾病相關因子。 (11) 研究出血性腦中風後的應激反應機制及治療策略 <ol style="list-style-type: none"> 2. 免疫發炎疾病 <ol style="list-style-type: none"> (1) T 細胞免疫反應及相關疾病之細胞訊息傳遞 (2) 先天免疫訊息傳導活化所引起的抗癌及促癌反應 (3) 飲食調節小鼠自體免疫疾病之機轉探討 (4) 研究腸道屏障與菌相對發炎性疾病之影響 (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 (6) MAP4K4 在 B 細胞訊息傳遞及發炎反應中的角色 (7) 前瞻性免疫醫學研究平臺 3. 脂肪代謝 <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝細胞癌之脂質代謝研究: 機制與轉譯研究 (2) 肝臟脂質代謝與腸道慢性感染之關聯性 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (10) 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 (11) 肝臟老化及脂肪代謝功能障礙之分子遺傳研究
預期績效	111 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 4 項與代謝訊息路徑探討，得到參與基因角色之初步結論。
計畫項目	癌症預防與治療
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 上呼吸消化道癌研究 <ol style="list-style-type: none"> (1) 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

	<ul style="list-style-type: none"> (2) 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 (3) 同源小鼠口腔癌細胞株之建立及分析 (4) 探討抑癌基因 LDOC1 對於人類磷酸激酶的調控機轉 (5) 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噬作用 <p>2. 胰臟癌/膽道癌研究</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 探討胰臟癌之環境及基因預後因子 (2) 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 (3) 標定巨噬細胞與癌細胞融合機制以改善癌症纖維增生 (4) 胰臟癌細胞面對酸化微環境之早期反應與動態適存 (5) 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 (6) RNF43 在胰臟癌形成之功能性角色 (7) 探究基因與胰臟癌症預後的相關性 <p>3. 實驗性療法開發</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 新的次世代定序在癌症和細胞治療中的應用 (2) 泌尿癌代謝異常及代謝物質與突變累積的相關性研究 (3) 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 (4) 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 (5) 探詢癌症治療對於腫瘤免疫的影響及其應用 (6) 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法 (7) 胃腸胰臟神經內分泌瘤之致病機轉及抗藥性之研究 (8) 探尋具有潛能的生物標記應用於膽道癌之治療發展 (9) 研究 CHK2 導致大腸直腸癌染色體不穩定與抗藥性發生 (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 <p>4. 臨床試驗研究：癌症臨床研究合作組織</p> <p>5. 癌症的演進、轉移與復發</p> <ul style="list-style-type: none"> (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 (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 (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，111 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
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <p>1. 幹細胞之再生醫學應用</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 神經生長因子於神經再生之作用 (2) 研究間葉幹細胞形成血管結構之角色 (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 <p>2. 神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 修復神經退化疾病之大腦功能的調控機制

	(2) 調控內質網壓力治療腦中風 (3) 開發以磷酸二酯酶抑制劑治療巴金森症 (4) 以免疫療法治療出血性腦中風神經退化 (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。預計探討 3 種與退化性神經疾病相關的因子。
計畫項目	環境健康
	本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 環境荷爾蒙對國人及未來世代健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> 出生前後環境內分泌干擾物的暴露對肥胖、脂肪分布、以及生殖發育的影響 — 出生世代的 21 年追蹤 精準環境醫學—以全暴露體學方法探討早期環境暴露與兒童神經行為發展之影響 內分泌干擾物對肥胖小鼠代謝異常易感性的機制研究 尿中金屬濃度與第二型糖尿病及上泌尿道上皮癌之關聯 闡明芳烴受體(AhR)-配體軸在氣喘與非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)中的調節作用 新興環境有害物對臺灣易感族群生殖及代謝之暴露風險、機制與防制對策研究 空氣汙染對國人健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> 以新穎毒理評估策略預測防治空氣污染血管毒性之成效 職業傷病之健康風險與疾病負擔的評估 臺灣過敏性孩童居家室內空氣污染物特性調查及影響因子探討 空氣汙染長期暴露對於慢性腎臟疾病、肺癌和大腸直腸癌之相關性研究 細懸浮微粒之長期暴露與肺癌及肝癌死亡風險之研究
預期績效	發展精準環境醫學，從暴露體學的概念建立環境健康風險的評估技術與方法，建構國人「人體生物監測」平臺，以監測環境品質對於國人體內負荷；從流行病學調查與致病機轉等研究，探究環境與國人重大疾病因果關係。將環境衛生研究成果轉譯為政策，提供個人、家庭、學校、社區等對象在健康促進、預防疾病及健康維護等各方面所需的知識、態度與技能。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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 全國重要致病菌研究 <ol style="list-style-type: none"> (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 研究新型藥物與疫苗對抗肺結核病分枝桿菌效力評估 臺灣臨床及動物分離的腸炎沙門氏菌風險評估 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 感染症疾病負擔之推估與相關醫療處置成本效益之評估 臺灣黴菌實驗中心 新興再現之急性病毒監測、致病機制研究與疫苗研發 <ol style="list-style-type: none"> 國家衛生研究院臺南病毒檢驗與研究實驗室

	(2) 利用比較基因體學方法開發新的克雷白氏桿菌疫苗標的 (3) 利用類病毒顆粒技術平臺開發季節性流感疫苗 (4) 研發高敏感度感染性登革病毒顆粒報導系統 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 (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	持續進行抗藥性微生物毒性因子與抗藥機轉分析，針對國內重要抗藥性微生物(如金黃色葡萄球菌，克雷白氏菌等)進行毒理分析，提出臨床治療建議，以及持續監控並建立流感病毒與腸病毒基因體資料，即時掌控各病毒基因型之間或之內的重組情形，並配合詳盡的病毒功能性基因體研究，以應變快速重組產生的新病毒株威脅。預計完成 3 株國內重要抗藥性微生物基因體定序。
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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 建立研究平臺及發展疾病模式 <ol style="list-style-type: none"> (1) 系統生物學方所預測之基因功能的驗證 (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 (3) 分群方法在疾病監測系統上的應用 (4) 膨脹顯微術於果蠅腦神經迴路上之分析應用 2. 大數據分析應用、智慧化加值 <ol style="list-style-type: none"> (1) 基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之縱貫研究 (2) 專利與法律資訊分析與應用 (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 3. 臨床試驗與統計研究 <ol style="list-style-type: none"> (1) 發展生物相似藥物臨床試驗統計方法 (2) 發展複合式創新試驗設計及評估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。111 年持續設立/維護 10 項資料庫&資訊平臺系統。
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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究 2. 自動化高速藥物篩選研究 3. 循環化藥物設計研究 4. 結構生物學研究 5. 疾病動物模式與動物藥理及毒理研究 6. 藥物動力學與代謝研究 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
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生醫材料及再生醫學 <ol style="list-style-type: none"> (1) 開發新穎性緩釋型藥物系統作為肌少症的預防用藥 (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 (3) 震波作用對於腦刺激治療之先期試驗與應用 (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 (5) 以組織工程開發人類疾病假體 (6) 微流體血管屏障技術開發 (7) 探討咀嚼過程中之舌頭與軟硬顎間的磨擦潤滑特性 2. 生醫影像 <ol style="list-style-type: none"> (1) 發展中大型動物腦神經影像專用之磁振造影系統平臺 (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 3. 奈米醫學 <ol style="list-style-type: none"> (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 (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 (3) 以奈米劑型再活化學名藥或暫停開發藥物 (4) 利用「奈米仿生酶」藥物增加抗癌效能 (5) 可吸入藥物劑型在慢性阻塞性肺病動物模式之評估 4. 醫用電子 <ol style="list-style-type: none"> (1) 聚焦超音波對皮質傳播抑制訊號之效應 (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	<p>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，111 年度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。</p>
計畫項目	建立生物經濟鏈結的技術平臺
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2. 發展以奈米化藥物作疫苗載體發展念珠菌疫苗 3. 發展細胞培養腸病毒 D68 型病毒疫苗 4. 研究克沙其病毒及腸病毒 EV-D68 引起的感染機轉及預防 5. 探討人類代謝、發炎與感染性疾病之免疫與疫苗作用分析 6. 開發治療型 B 型肝炎病毒疫苗 7. 開發新型抗原遞送系統以增強免疫反應 8. 研發眼鏡蛇毒蛋白之新型單株抗體 9. 發展抗原決定區域的新冠病毒次單位疫苗 10. 建立茲卡病毒的 RNA 疫苗平臺
預期績效	<p>「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。111 年度將發展或改良 1 項疫苗產製技術。</p>
計畫項目	生醫研究資源服務與核心設施

	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 推動醫藥衛生研究 2. 醫衛人才培育 3. 醫衛人才獎助
預期績效	<p>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。</p>
計畫項目	推動臨床研究合作網絡
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試驗研究網絡：精神醫學研究網絡 2. 臨床研究資料處理與統計分析
預期績效	<p>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。</p>

(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模	
經費需求	人事費：58,699 千元 材料費：10,000 千元 其他費用：9,668 千元 設備費：500 千元 管理及共同費用：16,154 千元 支出小計：95,021 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p>
計畫項目	符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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： <ol style="list-style-type: none"> (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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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：9,737 千元 材料費：9,528 千元 其他費用：22,235 千元 管理及共同費用：8,500 千元 支出小計：50,000 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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； 2. 推動產學醫研合作與技術移轉，落實新藥研發成果； 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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 癌症/癌症免疫療法研發標靶 2. 非肝炎性脂肪肝 3. 神經病變 4. 疼痛相關 5. 建置新一代新藥研發技術平臺
預期績效	本計畫執行效益可從執行新藥研發計畫之階段性成果、建立與維護技術平臺、培育新藥研發人才、申請與獲得創新成果之專利、進行跨領域與跨單位之產、學、研、醫合作、促成研究成果產業化等方面，對社會與產業產生具體之效益。研發成果可作為國內生技醫藥產業的研發案源提供者，促進廠商轉型投入高附加價值的新穎藥物研發領域。針對產出的候選發展藥物，將透過產學合作/技術移轉或其他經費支持的銜接模式，繼續推展至臨床前及臨床試驗等中下游階段，強化國內產業價值鏈中的第二棒角色。

(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：3,353 千元 材料費：715 千元 其他費用：7,795 千元 管理及共同費用：2,430 千元 支出小計：14,293 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多元研究團隊，藉由藥物成癮流行病學、臨床、轉譯醫學研究及教育推廣等面向，依專業分工進行基礎、臨床到政策轉譯之整體性研析，提出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，提供多元戒癮療及防治策略建言，輔以新興濫用藥物檢驗技術開發，期能提升整體戒癮治療成效與品質。
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： <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 確立國人長期飲酒相關的候選蛋白，並藉由酒癮的生物標記發展其他診斷方向。 3. 精進成癮治療與處遇專業養成，利用線上學習的方式，協助推廣「通用成癮治療」課程。

(五) 重大疾病新穎治療開發計畫 – 藥物化學加值創新研發中心	
經費需求	人事費：3,117 千元 材料費：5,500 千元 其他費用：7,068 千元 設備費：500 千元 管理及共同費用：3,315 千元 支出小計：19,500 千元
計畫說明	<p>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 111 年共同規劃「重大疾病新穎治療開發」，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。</p>
計畫項目	藥物化學加值創新研發中心 (VMIC)
	<p>本計畫 (111 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行如下：</p> <p>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。在 TSPA 計畫支持下，VMIC 在藥物早期研發所需化研技術服務平臺已建置完善，此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。此外，VMIC 也將支援新穎小分子藥物開發，提高有關重大疾病新穎治療開發之效能。。</p>
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 利用於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。 2. 升級及開發創新關鍵技術服務平臺，提高國際競爭力。 3. 透過「產學研醫合作與服務」模式，持續培育具有產業實戰經驗之藥物化學專業人才，以強化臨床前藥物發展核心能量，完善臨床前新藥研發鏈，縮短新藥研發時程。 4. 協助參與園區各單位技術服務平臺之整合，透過群聚效應共同培育創新領域之重大疾病新穎治療研發團隊，加速建構我國生技醫藥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：4,921 千元 材料費：17,000 千元 其他費用：68,516 千元 設備費：2,700 千元 管理及共同費用：19,076 千元 支出小計：112,213 千元
計畫說明	<p>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。</p>
計畫項目	蚊媒傳染病防治研究合作體系
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 因應中央地方即時之防疫需求 2. 發展蚊媒防疫新產業 3. 配合政府南向防疫之國際合作 4. 持續防疫人才之培訓並舉辦國際蚊媒研討會 5. 鼓勵新穎蚊媒防疫之基礎與臨床學術研究
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 2. 以學術創新支援新興產業關鍵技術，將科學防疫實務經驗與國內產業合作共同推向國際。 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。 4. 利用計畫防疫部隊及科學實證基礎相關之創新病媒蚊防治技術，協助控制登革熱等相關蚊媒傳染病疫情，防止疫情擴散。亦利用科普教育的形式，引介予校園及一般民眾，製作 Wolbachia 生物防治技術相關宣導活動、問卷及展覽等，並積極深入登革熱好發區里，除了可有效提升民眾對於蚊媒傳染病防治的正確認知，亦可強化研究成果推廣。

(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：3,561 千元 其他費用：30,008 千元 設備費：11,166 千元 管理及共同費用：9,162 千元 支出小計：53,897 千元
計畫說明	<p>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，以建立智慧醫療暨長照資源整合應用與強化自主健康管理，延伸並整合健康促進、失智及長照服務支援居家醫療的全人照護服務；同時輔以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、數據分析應用於健康服務管理模式之優化，以完善我國居家醫療及社區整體照顧模式之發展。過程中透過技術加值帶動照護產業發展與衛福部政策連結，跨業聯盟整合推動符合在地需求之醫療長照服務，創造健康照護產業之永續經營。</p> <p>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。</p>
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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 智慧長照服務與醫療照護服務模式之優化 2. 大數據及 AI 演算應用於長照 2.0 之分析 3. 以精準醫療與證據醫學為基礎發展失智症相關照護 4. 利用智慧物聯網及 AI 科技建立自主健康管理與健康促進
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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、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。 2. 透過實證研究，提供在地老化在宅醫療服務型態之政策建議，以提升我國居家醫療及整體照護之品質。 3. 瞭解失智症患者及其照顧者之流行病學特徵，評估照顧者負擔或困擾程度等，以作為實證基礎供國家發展失智症照護之長照政策，並建立以智慧醫療為基礎，適合於社區照護單元中應用之非藥物介入模組，以強化失智症相關照護，實現失智症多元連續性社區整體照顧模式；同時向前延伸未失能族群，透過發展個人化健康管理模式，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。 4. 預期提高整合式照護服務的可近性與品質；藉由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，回饋政策之施行，同時透過技術加值帶動照護產業發展與衛福部政策連結，跨業聯盟整合推動符合在地需求之醫療長照服務，創造健康照護產業之永續經營，有效提升服務品質。

(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：3,278 千元 材料費：24,000 千元 其他費用：15,303 千元 管理及共同費用：8,721 千元 支出小計：51,302 千元
計畫說明	<p>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。</p>
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 2 年)執行內容包括： 1. 臺灣罕病與難症之分子診斷與病患登錄 2. 建立罕病病患 iPSC 細胞株與分化平臺並研發創新診斷及療法
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。 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。 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。 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。 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：5,011 千元 材料費：8,000 千元 其他費用：22,939 千元 設備費：9,700 千元 管理及共同費用：9,350 千元 支出小計：55,000 千元
計畫說明	<p>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：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。 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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 大流行流感疫苗緊急生產國安疫苗 2. 廣效型肺炎鏈球菌疫苗產業化應用 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 4. 新興傳染病疫苗緊急生產開發平臺
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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：3,618 千元 材料費：15,000 千元 其他費用：25,071 千元 管理及共同費用：8,948 千元 支出小計：52,637 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p>
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 3 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 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 2. 培育高階早期臨床試驗人才與國際合作 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 培養至少 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)。 2. 推動創新醫材、藥物/疫苗及細胞治療臨床試驗 15 件。

(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：2,805 千元 材料費：3,230 千元 其他費用：15,870 千元 管理及共同費用：4,487 千元 支出小計：26,392 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 調查石化區附近空污濃度特徵與分布，及暴露與健康風險評估 2. 評估石化工業區附近居民與學童之空氣污染物暴露的健康效應，及所產生之健康成本 3. 提升石化區居民之健康防護能力及健康識能
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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：880 千元 材料費：530 千元 其他費用：4,452 千元 管理及共同費用：1,201 千元 支出小計：7,063 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p>
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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 建構混合性風險評估策略 2. 建構用於混合物效應評估之計算毒理基因體學模型 3. 紙類食品包材遷移之危害辨識與暴露評估 4. 國家攝食資料庫系統的維護與更新
預期績效	建立以器官基因表現為基礎的混合物效應分析系統及紙類包材原料污染物/不純物資料庫各 1 個，完成高關注遷移物質的數值模擬與驗證研究報告及紙類食品包裝之食品接觸材料調查研究報告各 1 份，及針對國家攝食資料庫完成食物描述面向表 1 份。

(十三) 肥胖之整合性智慧醫療研究	
經費需求	人事費：3,495 千元 材料費：18,000 千元 其他費用：19,766 千元 設備費：1,000 千元 管理及共同費用：8,656 千元 支出小計：50,917 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p>
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 3 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 肥胖症治療：工程技術對抗肥胖問題之應用 2. 智慧預測系統及介入模式 <ol style="list-style-type: none"> (1) 肥胖生活型態流行病學調查資料庫 (2) 智慧預測系統之建置 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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。 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：2,718 千元 材料費：12,022 千元 其他費用：10,602 千元 管理及共同費用：5,191 千元 支出小計：30,533 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
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 3 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 臺灣空氣污染物暴露評估、預警及防護 2. 空氣污染健康效應評估與成分危害評估 3. 早期預警生物指標與檢測平臺 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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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) 建置國家級人體生物資料庫整合平臺	
經費需求	人事費：1,742 千元 材料費：28,000 千元 其他費用：38,979 千元 設備費：200 千元 管理及共同費用：14,116 千元 支出小計：83,037 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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。</p>
計畫項目	建置國家級人體生物資料庫整合平臺
	<p>本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 3 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--	--

(十六) 健康大數據永續平臺	
經費需求	人事費：7,214 千元 材料費：8,000 千元 其他費用：138,309 千元 設備費：5,750 千元 管理及共同費用：32,622 千元 支出小計：191,895 千元
計畫說明	<p>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。</p>
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 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 建立精準健康大數據主題式資料庫及整合分析 2. 建立癌症醫療次世代基因定序臨床資料 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： <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。

(十七) 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：5,979 千元 材料費：19,500 千元 其他費用：17,900 千元 設備費：2,850 千元 管理及共同費用：9,469 千元 支出小計：55,698 千元
計畫說明	<p>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。</p>
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
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 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 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	<p>本 4 年期計畫將：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 將完成 1~2 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。 2. 完成開發 1~2 項以細胞、病毒載體或細胞衍生物為基礎之新興治療技術，藉以提供產業與臨床之應用。 3. 開發一套細胞量產化之生物反應器原型機組，以及完成至少一種奈(微)米藥物載體之製程開發。

(十八) 高齡醫學暨健康福祉研究中心	
經費需求	人事費：17,479 千元 材料費：28,000 千元 其他費用：175,421 千元 設備費：3,200 千元 管理及共同費用：45,900 千元 支出小計：270,000 千元
計畫說明	<p>107 年我國正式邁入「高齡社會」(高齡人口比例達 14%)，根據國家發展委員會 107 年人口推估報告，115 年我國臺灣高齡人口比例將達到 20%即為「超高齡社會」。而高齡人口增加，也將影響社會、醫療成本的支出，因此維持高齡者的健康狀況以及縮短後續醫療照護時間，將是政府非常重要的挑戰。</p> <p>高齡醫學暨健康與福祉研究中心(以下簡稱研究中心)，將針對老年醫學、健康、心理及社會福利、經濟、財務及效能等多面向研議，提出未來研究中心重點研究議題及任務。有鑑於國內高齡相關醫學研究、資料及推廣，散落在政府各部門單位，尚未有系統性的規劃，其研究也以短期的個人型計畫為主，因此本研究中心將以國家的整體策略出發，擔任跨界整合的統籌角色，提高國內研究能量，協助政府訂定高齡相關政策以及推廣，提升非營利事業組織、長照服務、醫療與產業之鏈結，以建構高齡友善的創新體系。因此，本中心的定位乃在擔任政府有關高齡健康暨健康福祉研究議題施政規劃的智庫，整合國內相關研究資源與人才，以學術獨立的運作原則，達成促進高齡者健康與提高其生活品質之功能。</p>
計畫項目	高齡醫學暨健康福祉研究中心
	本計畫 (111 年 1 月-114 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 高齡醫學暨健康福祉研究中心營運管理計畫 2. 建立在地高齡照顧資源與醫療服務整合的示範社區 3. 建構以實證為基礎的高齡臨床研究轉譯 4. 發展完善基礎高齡醫學研究 5. 建構高齡經濟安全網與弱勢照顧機制 6. 長照 2.0 政策推動評估(長照第三階段先期研究) 7. 建構高齡健康福祉大數據基礎建設。
預期績效	達成以下預期成果為目標： <ol style="list-style-type: none"> 1. 推廣因地制宜的長照服務模式； 2. 強化全臺高齡健康與長照研究量能； 3. 建構完善的高齡社會福利體系； 4. 推動智慧醫療、長照健康產業發展； 5. 作為國家高齡長照政策制定與推行之智庫。

(十九) 精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構	
經費需求	人事費：5,130 千元 材料費：30,000 千元 其他費用：44,166 千元 設備費：10,000 千元 管理及共同費用：18,290 千元 支出小計：107,586 千元
計畫說明	<p>面對新興傳染病的常態化發生，評析目前 COVID-19 採取的相關防疫措施，國衛院及醫藥品查驗中心共同提出本計畫，期能及早預備並擴充未來面臨新興疫病之防疫能量需求，並加速國內相關產業發展。計畫內容包括：1. 防疫技術支援平臺的永續經營：指揮中心研發組所設置之「新冠病毒篩檢及分析技術開發支援平臺」，整合研發所需專業技術能量與臨床檢體，以因應國內不同機構及業界針對新冠病毒所開發各式檢測方式之臨床驗證需求。此外，法規單位擬建置高機動性之「多元應變模擬審查機制」，超前針對防疫產品所研發新興技術，進行模擬核心文件審查及輔導。此跨部會平臺是過去未曾有過的組合，對於急需與時間賽跑的防疫科技研發深具重要性，因此急需加以延續。2. 感染性生物材料庫的建置與永續經營：此次防疫經驗顯示，平日及疫情需有一專責單位與疾管署協作，蒐集傳染病原體與臨床檢體，以建立各種標準品，及提供各界申請運用，進而擴大與科技部 5 大防疫中心的聯結，推動生技防疫產業。3. 建立動態模型以評估傳染模式及防疫措施：隨機傳播模型可用以評估傳染病的擴散及傳播，藉助隨機抽樣與檢驗以調整模型參數及提升模型的可信度，並可預估不同防疫措施之阻斷效果。將使用網路科學以及計算神經科學的學理研究網路結構對疾病傳播的影響，並用以預測各種防疫措施之效果，協助政策的靈活調整，也可以進行跨國比較，吸取別國有效經驗。</p>
計畫項目	精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構
	本計畫 (111 年 1 月-114 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括： 1. 防疫技術支援平臺的永續經營 2. 感染性生物材料庫的建置與永續經營 3. 建立動態模型以評估傳染模式及防疫措施
預期績效	1. 延續因應新冠疫情所建置的技術支援與媒合工作，有效串接我國防疫科技上下游，並應用於未來各項防疫科技研發之所需，有效整合跨部會資源，共同鏈結學研、產業之檢體需求確認與協調機制，加速我國檢驗產品之授權與試量產流程，以達成及早預備並擴充防疫能量之需求。 2. 於平時及新興傳染病爆發時蒐集重要傳染病之檢體/微生物/資料，迅速與同病原體之新興傳染病比較，促進新興傳染病的基礎與臨床研究，加速檢驗、藥物與疫苗研發，有助於感控策略之擬定；也可藉此發展標準品、抗體庫，提供給產學研界進行科研使用。 3. 藉由防疫相關的流病參數建立隨機傳播的精準動態模型，疫情措施的動態指標可以視覺化呈現當下防疫狀況，並應用於未來各項防疫科技研發之所需，了解最佳化執行防疫措施的時間點，以供政策模擬之用。

二、基本需求

(一) 國家衛生研究院基本運作計畫	
經費需求	其他費用：38,000 千元 設備費：12,000 千元 支出小計：50,000 千元
計畫說明	<p>國衛院擔負「政府智庫」之重責大任，積極配合衛生福利部施政方向及扣合當前迫切性的健康議題，規劃各項前瞻性研究，並與衛生福利部暨其所屬機關長期合作監測國民健康，再以實證研究成果為基石，提出促進國民健康及改善醫療衛生體系問題之可行方案及建言，以供衛生福利部精進政策之參考。</p> <p>國衛院多年來累積之醫藥衛生研究成果已陸續展現，為持續開創眾多前瞻性科學研究新契機，並協助衛福部因應新興或再新興之重大健康議題，本項計畫將優先用於協助衛生福利部因應迫切醫藥衛生議題之研議，並維持國衛院運作、汰換及維護院區老舊設施，以確保國衛院之醫藥科技研究發展水準與國際競爭力。</p>
計畫項目	國家衛生研究院基本運作計畫
	本計畫 (111 年 1 月-111 年 12 月，共 1 年，第 1 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 協助衛生福利部因應急迫醫藥衛生議題 2. 維持國衛院運作、汰換及維護院區老舊設施
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 配合衛生福利部政策推行及因應急迫性重要衛生福利相關議題需要，建立工作/資訊平台，整合資源，針對問題進行研議並提出具體解決方案，回應各界需求。 2. 維持國衛院基本維運及穩定發展。

三、經建計畫

(一) 國家衛生研究院新建生物製劑廠及戰略平臺資源庫計畫	
經費需求	資本門：23,900 千元 支出小計：23,900 千元
計畫說明	<p>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。</p> <p>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，可共同串接臺灣疫苗開發任務，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。</p> <p>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，有助提升我國生物科技整體產業水準。</p> <p>111 年度除經建計畫補助 23,900 千元外，另有自籌款 69,000 千元，合計 92,900 千元。</p>
計畫項目	國家衛生研究院新建生物製劑廠及戰略平臺資源庫計畫
	<p>本計畫 (110 年 1 月-115 年 12 月，共 6 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <p>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。</p>
預期績效	<p>本計畫將：</p> <p>1. 生物製劑二廠將建置疫苗研製高品質模組化技術平臺</p> <p>(1) 提升疫苗開發之上、中游研發品質、能量及效率。</p> <p>(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。</p> <p>2. 強化緊急疫苗研製能力，並銜接產業界量產。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

(二) 國家衛生研究院高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫	
經費需求	資本門：500,000 千元 支出小計：500,000 千元
計畫說明	<p>從國家高度出發，凝聚國內研究量能，創造民眾安心老化之高齡尊嚴社會，成為世界頂尖並符合國內需求及民眾期待之高齡研究中心，以降低高齡社會所帶來的衍生問題為目標，達到臺灣高齡者健康在地老化的願景。</p> <p>本計畫定位為國家級研究中心，由國衛院主責，並與國立臺灣大學合作，初步規劃五年三階段營運。110 年為籌備合作期，國衛院將確立與臺灣大學的合作模式，連結國內研究量能及在地資源啟動重點研究計畫，共擬中心研究規劃、組織架構，並實際推動初步研究之進行(110 年已正式運作，故有迫切經費使用之需求，該經費將申請中央政府第二預備金支應；111 年至 114 年所需預算，已向科技部申請科技預算支應)。111 年至 112 年藉由本計畫開始推動整合導入期，將配合第 1 年執行之成果，確立中心架構、銜接整合研究推動，執行長期追蹤研究與監測，定期提供監測之報告及檢討，建立永續營運模式。於 113 年配合研究大樓建置完成，達成穩定運作、永續經營之目標。</p>
計畫項目	國家衛生研究院高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫
	<p>本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：</p> <p>研究中心規劃創新基礎醫學研究，需長期可使用之研究、實驗場域，考量雲林、嘉義、南投高齡化問題嚴重，於折衷之地區(雲林)興建研究大樓就近連結嘉義、南投，擴大研究規模將有利於高齡研究之進行，且研究大樓鄰近國立臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院，可透過臨床試驗將基礎醫學研究轉譯執行，興建研究大樓實屬必要。</p>
預期績效	<p>本計畫從國家高度出發，結合產、官、學界，以任務為導向推動高齡醫學研究，成立相關研究單位與執行機構，建構高齡示範社區，進行臨床試驗之印證、創造健康產業契機，帶動地區之經濟發展，將學術界創新的醫療構想落實為實際產品，並作為國家智庫提供政府政策諮詢、協助地方高齡社區發展、促進全國學研單位與醫療機構研究與教學、輔導醫療機構實施長照與醫療服務，以延長高齡者健康時間、減少醫療支出、提供高齡友善環境、活力高齡社會及永續長照服務。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 推廣因地制宜的長照服務模式：將推廣在地老化理念，依據都市發展之特性(都會型、鄉鎮型、偏鄉及離島型等)推動因地制宜之長照服務模式社區試辦計畫，民眾賦能並整合在地醫療院所、社區、生活機能，建立以人為中心的整合性社區照顧模式，並將基礎研究進行轉譯，以發展創新照護/顧服務，藉由跨專業領域人員的合作，達到全人照護，在地老化的目標。 2. 強化全臺高齡健康與長照研究量能：透過研究中心串聯產學研機構，進行合作研究計畫，推動多面向高齡健康與長照研究策略(如失智症預防與治療臨床研究、老化歷程臨床與基礎生物學研究、延緩老化相關疾病和功能障礙跨領域整合研究…)。啟動高齡健康長期世代追蹤研究，深入探討老化歷程之機制與變化，並整合中央、地方、各界相關資料建立研究資料庫，提供研究人員申請使用。 3. 建構完善的高齡社會福利體系：在資源有限的狀況下，以跨域整合社會服務的概念，確保福利服務輸送能公平有效率地回應、解決高齡者的需求。

並追蹤了解社會的變化，依據高齡人口、家庭結構、照顧人力資源狀況，推估長期照顧需求、潛在家庭負擔、產業的介入以及所需的資源，以協助政府打照安心老化的社會環境與制度。

4. 帶動智慧醫療、長照健康產業發展：以研究成果為基礎，開發智慧科技照護服務或產品，建立科技創新研發示範場域，建置虛擬技術整合與實體組織運作的研發媒合平臺，邀請高齡者實際參與試用，透過系統化的檢驗程序與規範，開發可實際導入使用之產品。也藉此增加高齡者的社會參與及貢獻，同時提升高齡族群對自我價值的肯定。
5. 作為國家高齡長照政策制定與推行之智庫：製作高齡健康與長照服務年報，監測各項健康老化之國際指標。提供因應高齡相關問題的策略方案，從人口、少子化、勞動力、經濟、個人財務…等全面性探討，結合跨專業領域的研究人員，及時提供政策制定及調整之依據。

三、工作計畫-專案計畫

(一) 政府機關：共編列 6 億 0,245 萬 6 千元(經常門 5 億 4,379 萬 2 千元，資本門 5,866 萬 4 千元)，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 4 億 0,462 萬 3 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 1 億 9,783 萬 3 千元。

(二) 民間機構：共編列 4,329 萬 3 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 208 件，經費共編列 6 億 4,574 萬 9 千元，其中包含 150 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 5 億 4,450 萬 2 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	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	701 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。前期研究成果：在大腸癌方面的細胞與動物的研究本團隊發現：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。	

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	970 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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蹤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，並且解析這個非典型角色的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。</p>	
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	1,109 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	787 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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</p>	

	<p>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。本團隊建立幾種自有技術平臺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。</p>	
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	957 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	1,050 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	1,400 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。	
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	1,459 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元雜環更替，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	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	2,146 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。支持本計畫的關鍵證據如下：1.已建立報導基因平臺(細胞與小鼠)用於篩選Cisd2活化劑；2.證明不同成因造成的「非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎」小鼠模式(例如遺傳性肥胖、西方飲食、高果糖、與老化)的肝臟中Cisd2表現量會明顯降低；3.證明基因轉殖或Cisd2活化劑PZ-19b所促進的Cisd2上升能治療多種成因(遺傳性肥胖、西方飲食、高果糖、與老化)所引發的脂肪肝及肝發炎；4.已獲得先導化合物BPRCD0001S0其為活體內外都有效的Cisd2活化劑。基於上述證據，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	716 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	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	2,916 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(morphological descriptor profile, 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	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	993 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;PTEN ^{F/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：1.探討CD23/cre;PTEN ^{F/F} 小鼠的死亡原因。2.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。3.發展治療CD23/cre;PTEN ^{F/F} 小鼠全身性發炎的策略。本計畫預期的學術影響：本研究揭示，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。本計畫預期的社會影響：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	730 千元	經費來源：科技部

計畫重點	過去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，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，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, Type I and II Interferons, 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	雙特異性去磷酸酶 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	699 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，而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。因此本團隊假設為在腫瘤微環境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。本計畫為研究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	846 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。本研究計畫目標一為探討DUSP6參與T細胞糖解作用的分子機轉。目標二為研究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。目標三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	905 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	787 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	805 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	847 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(nucleus accumbens)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-aminoacid oxidase)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(reinforcing efficacy)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	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	763 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	643 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。先前的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以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，近期研究結果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，將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。</p>	
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	816 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	

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	963 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移預防及治療之策略。	
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-探討羥基吡啶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氣	

	<p>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。</p>	
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	857 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，調控型態轉換的假說。1.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。2.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。3.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。</p>	
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	845 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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；及為肺結核防治政策提供公共衛生上的重要訊息。</p>	
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	809 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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</p>	

	<p>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離技術有助早期診斷。雖然核糖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<i>C. bertholletiae</i>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 <i>C. bertholletiae</i> ITS基因，探討 ITS 異質性現象；6. 以全基因序列比較方法，探討 <i>C. bertholletiae</i> 菌株親緣關係，釐清<i>C. bertholletiae</i> 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。</p>	
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	627 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。本計畫將利用全國性資料研究，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。最後將持續進行藥物監測，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。</p>	
計畫項目	成人蛋白尿基因突變的功能研究	
經費需求	789 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	

計畫項目	探討干擾素路徑中發炎激素 IL-8 及相關的微小核糖核酸對口腔癌的臨床意義	
經費需求	845 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	1,080 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，篩選與驗證出可有效呈現口腔癌惡化之生物標記。</p>	
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	729 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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 Association Study, 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</p>	

	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糖核酸在咽癌放療抗性之機制及臨床意義研究	
經費需求	817 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IL-8是否會增加咽癌(包括口咽及下咽)的放射抗性。另外，許多研究也發現一些microRNA(miRNA)可以作為“放射增敏劑”加強癌細胞對放射反應的敏感性，並可作為治療靶點。使用生物信息學分析，研究團隊將IL-8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	817 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- κ B 產生發炎激素的途徑有關；2.粒線體 Lon過量表現透過NF- κ B 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	816 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	

	<p>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，團隊將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。</p>	
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	<p>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。</p>	
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	351 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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 對糖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。</p>	
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	1,600 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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PM2.5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。</p>	
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	2,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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</p>	

	<p>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(subcellular distribution)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。</p>	
計畫項目	利用調整腸道微生物叢平衡與腸道屏蔽以改善發炎性腸道疾病	
經費需求	2,020 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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抑制劑與其特有微生物對於結腸炎之療效。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。</p>	
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	1,400 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。本計畫目的便是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。</p>	
計畫項目	斑馬魚疾病偵測系統之建置及應用 II	
經費需求	818 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。國衛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，國衛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</p>	

	<p>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。</p>	
計畫項目	<p>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)</p>	
經費需求	1,490 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
計畫項目	<p>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</p>	
經費需求	1,630 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
計畫項目	<p>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</p>	
經費需求	1,510 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，擬採用临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</p>	

	床試驗的基礎。	
計畫項目	建立新穎平臺做為登革熱感染之檢測與治療-建立新穎平臺做為登革熱感染之檢測與治療(2/3)	
經費需求	1,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	城市化、全球暖化和人員頻繁的國際間移動正在加劇蚊子傳播的疾病，例如嚴重威脅公共健康的登革熱。準確、快速的診斷工具以及有效的防治手段來阻止登革熱是目前所急需。本計畫是針對登革快速篩檢試劑做開發。類病毒顆粒具有完整的免疫性和高安全性，為抗體檢測和抗登革熱對策提供了高質量的病毒抗原，但無效率的基因傳遞和表現蛋白對細胞有毒性限制了類病毒顆粒的生產。本計畫使用桿狀病毒轉導基因於蚊子細胞的技術來改善轉導限制並大量生產登革類病毒顆粒。此平臺利用桿狀病毒基因有效率地將基因轉導到蚊子細胞中，並可大量生產蚊衍類病毒顆粒。此高效率桿狀病毒基因轉導蚊子細胞的技術平臺，除可量產蚊衍類病毒顆粒，製造過程不需昂貴生物安全操作設施外，同時其產製之培養液內容單純，後續類病毒顆粒純化容易。本計畫生產登革熱類病毒顆粒，可用於登革熱感染的多重抗體檢測或固定免疫球蛋白免疫酵素分析的開發。	
計畫項目	開發廣效型流感H7疫苗—開發廣效型流感H7N9疫苗(2/3)	
經費需求	4,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究目的為整合三種平臺(子計畫一抗原改良、子計畫二糖基修改、子計畫三佐劑開發)來開發廣效性流感H7N9疫苗。自2013年人類感染H7N9禽流感疫情在中國爆發以來，歷經病毒的演化及抗原性改變，H7N9流感病毒對人類健康威脅性愈高。而最理想的H7N9疫苗應是能對目前的LPAI及HPAI流感H7N9病毒皆有保護力，稱為廣效性流感H7N9疫苗。本計畫之成果預期將研發廣效性流感H7N9疫苗，並提升製備效率，有助於促進群體健康及降低流感大流行對社會經濟之衝擊。	
計畫項目	跨領域國際合作對抗新興感染症：聚焦病毒入侵，病毒宿主交互作用及器官衰竭—跨領域國際合作對抗新興感染症：聚焦病毒入侵，病毒宿主交互作用及器官衰竭(2/3)	
經費需求	5,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高致病性流感病毒，登革病毒，茲卡病毒和冠狀病毒的出現威脅人類生活，例如2019年底出現新型冠狀病毒所造成的肺炎(COVID-19)大流行已奪走了全球超過300萬人的性命，並使許多國家陷入封鎖狀態，計畫團隊因此組成一個跨領域跨國聯盟來研發對抗這些新興病毒的策略，研究團隊將以病毒學，免疫學，藥物開發，奈米成像與病媒蚊相關專長並結合馬來西亞及新加坡等國家的研究能量來開發新藥物及防疫策略，將能減少降低新興感染症發生所造成的經濟負擔與社會衝擊。	
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	1,800 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	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	1,550 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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觸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抑制劑及其衍生物，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，朮毒體，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。</p>	
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	1,600 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	1,250 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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</p>	

	<p>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。</p>	
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	758 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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 (tumor associated exosomes)和ABC化療藥物排除轉運蛋白的釋放，並且大幅度消滅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滅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。</p>	
計畫項目	探討 cathepsin S 在奧沙利鉑引起的神經病變的作用角色：預測和預防周邊神經病變的潛在生物標誌(3/3)	
經費需求	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>化學治療藥物奧沙利鉑在治療的過程經常引起化療誘導的周邊神經病變。這種神經性病變起因來自奧沙利鉑治療過程中受損的神經細胞引起局部發炎反應。臨床上，對於化療引起的周邊神經病變沒有有效治療方法，且病患常因為神經疼痛放棄化學治療，進而造成治療中斷所引起的預後不佳。因此，臨床上迫切需要研發抑制周邊神經性病變的潛在目標。組織蛋白酶S(Cathepsin S, CTSS)是一種溶酶體半胱氨酸蛋白酶，存在於免疫相關細胞的細胞質中，如抗原呈遞細胞(APC)，巨噬細胞和B細胞。據研究指出，周邊神經性病變起因為小膠質細胞釋放組織蛋白酶S，但詳細的機制尚不清楚。本團隊研發並合成新的組織蛋白酶S活性抑制劑-58，之前的研究指出組織蛋白酶S調控細胞內鈣離子的濃度，背根神經節細胞中鈣離子濃度影響神經病變產生，且免疫細胞的活性也和鈣離子有關聯。為此，本計畫設定三個目標：(1) 利用細胞及動物模式探討CTSS在奧沙利鉑造成的周邊神經毒性的角色(2) 研究CTSS參與奧沙利鉑造成的周邊神經毒性的機轉；(3)利用動物模式及臨床驗證CTSS是否可做為預測和預防奧沙利鉑引起的神經病變之潛在生物標誌。本計畫的結果將提供CTSS 參與奧沙利鉑治療程中產生的周邊神經病變副</p>	

	作用的新分子機轉，作為周邊神經病變的潛在生物標誌、藥物開發的潛在目標。	
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	4,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Prolyl hydroxylase domain (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、省成本的分析方法偵測PHD的活性，因此本計畫將先(i)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來觀察產物HIF-1alpha的訊號，經由逐步累積不同時間點、不同濃度下的訊號，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也許可以利用一種succinate assay來完成這項工作，(ii)若是驗證之後，藉由限制空間的概念來包覆PHD或succinyl-CoA synthetase (轉換succinate的蛋白質)，解決兩種蛋白質的相互干擾，(iii)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(iv)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	高通量心肌球細胞毒性測試平臺	
經費需求	661 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蔥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	615 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	1,110 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。本計畫團隊將在國衛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	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	1,200 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	1,100 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、腸道纖維化引起的瘻管或阻塞發生率，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	探索磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶在乳癌之功能	
經費需求	759 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)可將草酰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佔重要的角色，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	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	1,200 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	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	1,500 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	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	546 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	新興環境污染物的共暴露對腎臟傷害之影響：從動物及人體研究至風險評估—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	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	205 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。</p>	
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	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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-fornal 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。本子計畫研究目標，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。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。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。期望將定義出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	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	2,400 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	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	6,000 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	3,000 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。這些數據促使計畫團隊將進一步研究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計畫團隊對毒殺型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	利用腸道微生物相開發抗肥胖之次世代益生菌	
經費需求	7,000 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1.以人體菌叢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。2.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。3.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	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	4,695 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	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	1,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，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。此外，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。</p>	
計畫項目	「轉錄體與表型體共模組化」的演化意涵：生物資訊探索與壘鼠(<i>Arvicanthis niloticus</i>)轉錄體計畫	
經費需求	2,080 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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壘鼠(<i>Arvicanthis niloticus</i>)的轉錄體研究。壘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，雖使研究人員認為壘鼠可以取代小鼠(<i>Mus musculus</i>)或大鼠(<i>Rattus norvegicus</i>)，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。本研究將對壘鼠的17個組織進行轉錄體定序並建構壘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。預期能夠找出參與壘鼠演化的重要基因，並拓展齧齒目模式生物在醫學研究上的應用。</p>	
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	1,400 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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佔復發性流產病因約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，並可作為衛生教育決策之參考。</p>	
計畫項目	具有脫氧核糖核酸結構的免疫刺激劑在癌症免疫療法中的作用	

經費需求	1,766 千元	經費來源：科技部
計畫重點	具有脫氧核糖核酸(DNA)結構的免疫刺激劑可通過一組稱為DNA感受器的模式識別受體來誘發各種免疫反應。其中，CpG-寡脫氧核苷酸(CpG-ODN)、Y型DNA、一些短雙鏈DNA和環狀二核苷酸已用於測試它們在癌症免疫治療上的功效。哺乳動物體內類鐸受體9(TLR9)是CpG-ODN的受體，本團隊最近開發了一個新穎的CpG-2722的CpG-ODN，並獲得專利。與其他已開發的CpG-ODN相比，CpG-2722對白介素-12(IL-12)及干擾素(IFN)的誘導有更佳活性。IL-12及IFNs在連結先天免疫與適應性免疫以殺死腫瘤方面具有關鍵性作用。因此本團隊計畫進一步研究這個CpG-2722，將其免疫刺激活性與cGAS/STING 激動劑的活性進行比較，並探討它們在癌症免疫治療中的應用。本計畫目標如下：1.比較具有DNA結構的免疫刺激劑，包括CpG-2722和cGAS/STING的激動劑的免疫激活能力；2.研究CpG-2722優先激活IL-12和IFN表達，以及其他具有DNA結構的免疫刺激對細胞因子產生的差異性激活的功能機制；3.研究這些單獨及合併使用具有DNA結構的免疫刺激劑在單藥治療中，以及與免疫檢查點抑制劑聯合治療中的抗腫瘤活性，以及4.研究這些具有DNA結構的免疫刺激劑在免疫腫瘤療法中的功能機轉。儘管癌症療法的開發已有重大進展，但癌症的死亡率仍偏高，故需持續研發新的診斷和治療的方法。本團隊開發了一種用於研究頭頸癌的原位同基因小鼠模式，該動物腫瘤模式將應用於本研究。本團隊計畫進一步研究新型TLR9激動劑CpG-2722和其他具有DNA結構的cGAS/STING的激動劑，期待可以幫助開發可用於癌症免疫療法的新型免疫調節劑。	
計畫項目	Rcbtb1 在 Norrin/Fzd4/ β -catenin 訊息中參與視網膜血管新生的機制研究	
經費需求	2,280 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)是一類由於胎兒視網膜血管生成異常而引起的罕見遺傳疾病。目前有十個基因的突變可導致FEVR，其中的五個是Norrin/Fzd4/ β -catenin訊息途徑的成員，佔已知FEVR病例的近90%，包括FZD4(NDP受體)，LRP5(FZD4協同受體)，NDP(FZD4配體)，TSPAN12(輔助因子)和CTNNB1(Wnt信號介體)。雖已證明RCBTB1參與Norrin/Fzd4/ β -catenin訊息傳導，但機制尚不明。泛素化是轉譯後修飾，藉多種酶將單泛素或多泛素結合到目標蛋白上。多樣的泛素化可作為蛋白質降解、移位、活化或蛋白質-蛋白質相互作用的信號碼。由去泛素酶(DUB)介導的去泛素化是一種逆向過程，可從目標蛋白中去除泛素。本團隊的初步研究顯示，斑馬魚rcbtb1突變種表現出與FEVR患者相似的特徵，而ube2e3(E2結合酶)，cul3a(CRL E3連接酶的組成部分)，usp9和zranb1b(去泛素酶)的嗎啉變異種表現出IOV(眼內血管)表型。本團隊想鑑定在視網膜血管生成中協同維持Norrin/Fzd4/ β -catenin訊息傳導途徑中的潛在E3泛素連接酶和去泛素酶及剖析Rcbtb1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的。本團隊研發的斑馬魚rcbtb1突變種將有可能作為FEVR治療篩選的臨床前工具。本計畫的三個特定目標是1.斑馬魚rcbtb1突變種的表徵鑑定；使用報告子轉殖基因魚量化Wnt信號傳導；檢查血管通透性；檢測間隙型和緊密型連接中組成蛋白的表達；產製斑馬魚Rcbtb1抗體。2.研究泛素化相關基因在FEVR中的作用，包括經由RNA-seq和嗎啉變異種驗證鑑定潛在的DUB；產製ube2e3、cul3a、usp9、zranb1b和潛在DUB的CRISPR介導的敲除魚；檢查其血管生成表型；研究其遺傳相互作用。3.探討Rcbtb1如何參與Norrin/ β -catenin信號傳導途徑的機制，包括通過串聯親和純化，二維凝膠電泳鑑定Rcbtb1受質；產生和檢查具潛力受質由CRISPR介導產生的相應基因敲除魚；使用細胞培養系統和/或斑馬魚胚胎來驗證其參與並解析其機制。	
計畫項目	研究載脂蛋白C1在B型肝炎病毒致癌機制中所扮演的角色	
經費需求	1,602 千元	經費來源：科技部
計畫重點	B型肝炎病毒基因經常發生突變以逃避宿主之免疫細胞攻擊或者抗病毒藥物治療，這些突變可能和肝癌的形成有關。本團隊發現數個B型肝炎病毒表面抗原基因中止型突變(non-sense mutation)具有致癌性，這些突變中sW182*的致癌性最強。將這些帶有表面抗原基因中止型突變的穩定細胞株及裸鼠實驗產生之腫瘤，做基因晶片分析比對，找到數個在野生型表面抗原細胞株及表面抗原中止型突變細胞株表現量有差異之基因，這些基因可能和帶有表面抗原基因中止型突變所誘發之腫瘤有關。其中一基因是載脂蛋白C1，載脂蛋白C1在肝臟中高度表達，屬載脂蛋白C家族，是一分泌蛋白，常存在於乳糜微粒、極低密度脂蛋白和高密度脂蛋白	

	<p>中，並透過控制血漿脂質量參與脂質代謝。載脂蛋白C1與人類癌症的發病機制有關，包括肺癌、乳腺癌、結腸癌、胃腺癌和前列腺癌。但是關於載脂蛋白C1在肝癌中的研究很少。本團隊初步證實載脂蛋白C1在B型肝炎患者之肝癌組織以及sW182*突變的HepG2肝癌穩定細胞株都有表現量下降的現象，因此值得進一步探討載脂蛋白C1在B型肝炎病毒表面抗原突變引起的肝癌中扮演的角色及其在肝癌細胞中的致癌活性。近年來非酒精性脂肪肝疾病已被認為是肝癌的另一個嚴重危險因子。本團隊先前的研究顯示脂肪肝、高三酸甘油酯和糖尿病史與非病毒型肝炎有顯著相關連性。除此之外，在慢性B型肝炎患者中，非酒精性脂肪肝會引起較高的肝癌發生風險。本研究將進一步在B型肝炎病毒相關或者非病毒型肝炎中檢視載脂蛋白C1與非酒精性脂肪肝臨床上的關連性並研究其機制。</p>	
計畫項目	發現和生產新型二萜天然物的基因組學驅動平臺	
經費需求	1,715 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>經過數十億年之演化所得的天然物，比起一般合成化合物，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，過半的藥物源自於天然物或受到天然物的啟發。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，結合生物信息學、分子及合成生物學，開發具有新穎生物活性之二萜類化合物，並透過研究生成之關鍵酵素，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。除了找尋有可專利性的且具有抗微生物、抗癌及免疫調節活性之原創性二萜類藥物，本團隊將會建立發掘和製造多樣性二萜類之技術平臺，進而利用生物催化與生物催化之利器，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。此外，透過此計畫的執行研究，本團隊期盼對於細菌二萜類化合物之多樣性與範疇，以及與二萜類之酵素學，能有更深一層的基礎科學見解。</p>	
計畫項目	Pin1脯胺醯基異構酶在前列腺癌細胞對氧化壓力的反應調適應變能力所扮演	
經費需求	2,388 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌細胞由於代謝作用途徑的改變，不斷暴露在其所引起的氧化壓力(oxidative stress)下，因此如何有效反應調適氧化壓力的影響，對於癌細胞的存活相當重要。為了解影響癌細胞在氧化壓力下存活的重要因子，計畫團隊以裂殖酵母為生物模式來研究細胞對氧化壓力的反應調適應變能力，意外發現Pin1脯胺醯基異構酶扮演了重要角色。Pin1主要的功能在催化脯胺酸胺基端肽鍵順/反構型的改變，可通過與RNA聚合酶II (Pol II)的最大組成分子Rpb1的C端結構區 (CTD)相互作用來調節Pol II的結構和功能。計畫團隊證明了此功能對於裂殖酵母細胞對氧化壓力的反應調應能力很重要。在氧化壓力下，Atf1轉錄因子將Sty1有絲分裂活化激酶(MAPK)靶向特定的氧化壓力反應基因啟動子。錨定的Sty1通過與Rpb1-CTD直接締合募集Pol II，並磷酸化位於七肽序列5處的絲氨酸。Pin1與磷酸化CTD的結合促成Sty1的解離，並直接募集Ssu72磷酸酶去磷酸化CTD以促進轉錄的延長作用。在Pin1缺失的情況下，Sty1-Atf1與Rpb1持續結合在氧化壓力反應基因啟動子上，無法有效轉錄相應的基因。這些在裂殖酵母鑑定出的Pin1特徵很可能保存在人類細胞中。Pin1在前列腺癌細胞中經常有過度表達的現象。本計畫將進一步研究Pin1這個機制在促進前列腺癌細胞生長與化學療法中藉由氧化壓力所產生活性氧(ROS)方式之應用。</p>	
計畫項目	以嶄新方法研究單細胞基因體學	
經費需求	1,953 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>基因體學隨著硬體的進步與分析技術的成熟，不僅廣為科學研究者接受，更逐漸進入臨床實際應用，過去巨觀群體式的描述，在很多科研領域已略顯不足，如癌症組織與免疫系統，其中每個細胞都擁有獨立的大量資訊，可提供前所未有的新面向資訊。目前的解決方案是架構在所謂的次世代定序平臺上，其中以Illumina系統較普遍，該系統的高輸出量與低平均鹼基成本，雖讓許多過去高不可攀的實驗逐漸普遍，但其缺點就是讀長過短，使得許多研究必須高度仰賴生物資訊學，組</p>	

	合只有數百個鹼基的短片後方能得到結果。其次，以單細胞研究而言，目前的方法都必須搭配特製的高貴儀器或複雜的操作以標定每個細胞，之後再導入次世代定序平臺，方可得到單細胞的序列資訊；其結果也受限於平臺讀長限制，屈就細胞的部分資訊。最後，上述操作流程對於一般實驗室研究或許尚能接受，如欲推廣至臨床實際應用，遭遇到的困難是無法以單一檢體上機，必須湊合許多檢體一次操作，否則不符成本效益，如此對病患及醫護人員在實造成很大困擾。隨著科技進步，目前已有所謂的第三代定序系統，包括Nanopore與PacBio，皆可提供遠高於Illumina平臺的讀長，但目前仍難以取代，主要原因在於高成本與高錯誤率，此二缺點大大限制了第三代定序的可應用性。本計畫以嶄新設計，結合已經發表的技術，利用Nanopore平臺作為基礎，輔以分子生物學滾環式擴增及生物資訊學多重序列排列，解決該平臺的高錯誤率問題；並引入SPLIT-Seq單細胞標記技術，作為本計畫的單細胞定序基礎，可以達到不需要昂貴儀器、一般實驗室便可操作、單檢體也可隨到隨做。	
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	1,782 千元	經費來源：科技部
計畫重點	這是前次通過單年補助計畫(原申請三年補助)的同名延續計畫，在初步成果中可看到這段期間本研究團隊獲得符合研究假設和前次審查意見的顯著進展，因此再申請兩年補助以完成原規劃之研究。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，在與緊密連結的相關蛋白質尤其明顯。細胞間連結對維持上皮組織細胞的極性還有對外界刺激形成屏障非常重要；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癌腫的實驗模式。計畫團隊先前研究顯示DUSP3會抑制多種酪氨酸激酶且在肺腺癌組織中表現下降，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。本研究團隊將使用DUSP3基因剔除小鼠研究上皮細胞生長因子受體(EGFR)突變所誘發肺腺癌過程中DUSP3所扮演的角色。計畫團隊的研究假設是—DUSP3缺失導致酪氨酸激酶活化和異常的細胞間交互作用，伴隨著引起YAP訊息的活化還有肺腺癌的發展。本研究團隊在此計畫中將聚焦於研究肺腺癌致病過程中DUSP3的缺失所造成的影響。此計畫主要目標為：1.研究DUSP3調控細胞連結相關分子之機制、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	MnSOD對脂質蓄積，巨噬細胞功能以及三陰性乳癌轉移和復發之效應	
經費需求	2,644 千元	經費來源：科技部
計畫重點	三陰性乳腺癌(TNBC)是高侵略性的癌症，其特徵是缺乏HER2、ER和PR。市面上已有許多治療乳癌的靶標藥物，但TNBC是唯一沒有有效標靶治療的乳癌。基於氧化還原機制改變，癌細胞比正常細胞有更高的基礎活性氧(ROS)水平。ROS可促進或限制致癌性，並且抗氧化劑和促氧化劑已被用於癌症治療。TNBC具有較高粒線體ROS水平，ROS實際上是TNBC生存必需因子，因此抗氧化劑治療能有效殺死TNBC細胞。本團隊發現蛋白質轉譯重新啟動因子(T細胞惡性腫瘤基因1, MCT-1)在TNBC高表達與乳腺癌患者的不良預後相關。初步數據表明：當MCT-1在TNBC細胞過表達，會誘導粒線體ROS產生、IL-6分泌和錳超氧化物歧化酶(MnSOD)表達。ROS增加TNBC細胞的侵襲性而IL-6分泌誘導鄰近M2巨噬細胞分化。本團隊的數據顯示MnSOD是MCT-1致癌性的主要介質。(1)本團隊將進行測試動物模型中MnSOD在TNBC的特質。MnSOD將粒線體中超氧化(O ₂ ⁻)轉化為過氧化物(H ₂ O ₂)。通過MnSOD的乙酰化調節，MnSOD能在歧化酶(抗氧化劑)和過氧化物酶(促氧化劑)狀態之間切換。對於癌症的致病性而言MnSOD活性調節是一把雙刃劍。本團隊發現在TNBC細胞中升高MnSOD增加粒線體ROS，代表著過氧化物酶作用。本團隊認為這是由於MCT-1對SIRT3的抑制，減少MnSOD脫乙酰作用，保持MnSOD在乙酰化狀態(促氧化和致癌性)。(2)本團隊將研究MnSOD乙酰化在TNBC侵襲性和巨噬細胞功能的作用。女性肥胖有罹患總生存期低的TNBC高風險。TNBC細胞轉殖小鼠在高脂飲食(HFD)產生的肥胖明顯增加腫瘤生長。脂肪酸氧化率高和脂滴豐度降低刺激TNBC轉移。HFD還增加MnSOD乙酰化水平。SIRT3缺乏反而加劇HFD引起氧化壓力損傷。(3)本團隊將檢驗HFD是否抑制SIRT3活性，保持MnSOD在乙酰化(促氧化和致癌性)狀態。本團隊還將測試兩種經FDA批准的藥物對TNBC治療。粒線體靶向的抗氧化劑	

	MitoQ(mitoquinone)增強粒線體ROS產生，通過引起粒線體DNA損傷和功能障礙有效地殺死TNBC細胞。TNBC細胞大量分泌IL-6影響M2巨噬細胞分化，(4)本團隊將MitoQ與針對IL-6的中和抗體(Siltuximab)的新穎組合使用，以測試其對抗TNBC的作用。	
計畫項目	管腔型乳癌中的GATA3突變	
經費需求	1,501 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>為了探討臺灣地區乳癌的基因突變情況，本團隊對雌激素受體呈陽性和呈陰性的乳腺癌進行全基因體定序分析，並搜索TP53，GATA3和ESR1基因的突變。此外，針對GATA3序列設計一擴增子測序方法。先前已有研究報導指出，GATA3突變與荷爾蒙治療(芳香酶抑制劑)抑制癌症細胞增生有關，從而對癌症預後有所影響。但就預測治療結果和長期存活率的臨床意義而言，來自美國和中國的數據尚無定論。根據臺灣的初步數據分析，在超過15%的管腔型乳癌病例中產生了GATA3突變，其中多數屬於移碼突變(frameshift mutation)。本團隊規劃除了透過與醫院合作，進行回溯式研究，結合臨床醫療資料與基礎基因體技術之外，亦將探討GATA3基因突變之成因與後果的分子致病機制，並進一步解析特定GATA3基因突變與病人臨床特徵、治療反應及預後的關聯。本計畫的目的還包涵分析GATA3移碼突變的相關蛋白質結構變化，據以設計蛋白質片段或重組蛋白，用於生成偵測GATA3突變蛋白的特異性抗體。細胞模型和動物模型將用於測試GATA3突變對細胞增生和遷移的影響，而這將闡明GATA3突變在腫瘤進展中的作用。此外，染色質免疫沉澱(ChIP-seq)和核糖核酸定序分析(RNAseq)將用於判斷GATA3突變如何影響下游基因表達。本團隊預計在2021年完成500位乳癌病患樣本蒐集以及GATA3基因突變的檢測實驗，第二年將結合臨床醫療資料，並解析特定GATA3基因突變與病人臨床特徵、治療反應及預後的關聯。第三年則將設計GATA3之基因檢測方法，綜合GATA3基因突變與下游RNA表現，做為預測疾病預後及決定病人治療方式的參考。第四年則著重於以抗體進行病理檢測之相關轉譯研究。本團隊的假設是特定的GATA3突變將造成功能異常，從而導致特定的臨床表現和治療結果。通過定義不同類型的乳癌，本團隊應該能夠在臨床環境中建立實踐精準醫療的新系統。</p>	
計畫項目	精準環境醫學：非吸菸者肺腺癌暴露體探索研究	
經費需求	1,577 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>臺灣肺腺癌分別佔了男女性肺癌的56%及86%，而男女性肺癌死亡中分別有14.0%及53.9%的成因不明，除了已知的空氣污染及二手菸之外，臺灣非吸菸者肺腺癌是否暴露於新的致癌物質或是腫瘤促進物質？石棉暴露除了導致肋膜癌之外，也會增加肺癌風險，本團隊的前導性研究中，8位非吸菸者肺腺癌組織皆發現有纖維型態的二氧化鈦，但僅有1位被發現有石棉纖維，目前IARC已將二氧化鈦歸類為Group 2B人類致癌物質，這些纖維型態的二氧化鈦暴露與非吸菸者肺腺癌有關嗎？另外，內分泌干擾物質(EDCs)包含PCDDs、BPA、PCBs、PBDEs及methoxychlor被猜測也與肺腺癌發生增加有關聯，其他的內分泌干擾物質如塑化劑及PFASs等是否也有相關連結嗎？最後，外源性與內生性的化學物質或纖維暴露，可能會直接或在代謝激活後與DNA反應，產生DNA鍵結物，什麼環境物質會與DNA鍵結而產生DNA突變呢？因此，本研究的目的是預計利用三年的時間在醫院中收集非吸菸者肺腺癌個案，以進行非吸菸者肺腺癌暴露體探索研究(ExWASLANS)。計畫第一年起本團隊規劃招募600位從未吸菸者被診斷出患有第一期肺腺癌個案，以及150位從未吸菸者被診斷良性腫瘤或疾病接受肺部手術或切片對照，並收集他們的相關訊息和檢體包含肺組織、血液和尿液，並且同時進行量測化學物質和纖維的方法開發。第二年將使用開發的技術來進行人體中的化學物質和纖維的辨識。第三年整合的辨識到的化學物質、纖維、內分泌賀爾蒙與DNA鍵結物形成之間的信息，並找到與病例特徵相關的潛在暴露物質。最後，本團隊將可以了解從不吸菸者中哪些化學物質或纖維可能與肺腺癌發展有關，這不僅提供了初步精準環境醫學的模式發展，而且還提供暴露源的識別，將可提供減少相關的环境暴露。</p>	
計畫項目	整合轉錄體學與脂質體學資訊探討塑化劑DEHP與肥胖交互作用對小鼠代謝	
經費需求	1,465 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>研究顯示塑化劑鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是內分泌干擾物，長期曝露與代謝異常風險呈正相關；另外，DEHP也被證實具有活化PPARγ的活性，能夠誘發白色脂肪組織的褐化(browning of white adipose tissue)，可增加能量消耗並降低肥胖，通常被認為能夠改善代謝異常；兩者在作用上似乎是矛盾的，其確切調控機轉仍有待釐清。基於肥胖是導致代謝異常最主要的危險因子，本團隊假設小鼠的肥胖程度，可能決定DEHP是誘發脂肪組織褐化(在瘦鼠)，或干擾內分泌作用而導致代謝異常(在胖鼠)；初步結果顯示DEHP確實會導致肥胖小鼠代謝異常進一步惡化，前述假設得到初步的支持。因此，本研究的目的是探討DEHP對胖瘦小鼠所誘發完全不同代謝反應的作用機制；(1)首先將對瘦小鼠及飲食誘導的肥胖小鼠進行DEHP處理，然後監測其代謝和生理參數的變化；(2)分析脂肪和肝臟組織中轉錄組和脂質組的變化，以釐清DEHP和肥胖兩者在代謝異常中的潛在相互作用；(3)使用小鼠肝細胞和脂肪細胞，探討參與調節代謝異常的訊息分子與途徑，並與肝臟及脂肪組織中基因表現和脂質組成相驗證；(4)使用分子生物技術(gene knockdown or silencing)，確認可能導致代謝異常的主要途徑；(5)最後透過使用抑制劑阻絕關鍵訊息途徑，嘗試改善相關之代謝異常。</p>	
計畫項目	出生前、後內分泌干擾物暴露與兒童肥胖、代謝症候群及非酒精性脂肪肝	
經費需求	1,782 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年兒童肥胖、代謝症候群，非酒精性脂肪肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的盛行率和發生生率有明顯的增加趨勢。NAFLD為後續造成肝炎、肝硬化、肝癌的重要成因之一。國人常暴露的重要內分泌干擾物，如塑化劑、雙酚類和防腐劑，也被認為是環境中的致肥胖物(obesogen)，而與肥胖及代謝症候群及NAFLD的發生息息相關，然而前述因子對孩童NAFLD的影響，目前研究相當少。本計畫將運用2001年與2012年所建立的兩個出生世代為主要研究對象，分別納入430對與700對母親及其新生兒。於計畫的第一、二年分別進行孩童6-8歲(2012年出生世代)與21-22歲(2001年出生世代)的追蹤。運用腹部超音波和生理學的數據進行NAFLD的診斷，對於21-22歲追蹤的研究對象，則加上核磁共振訊息，並依據衛福部公告之標準進行肥胖與代謝症候群的判讀。三年的研究目的分述如下。第一年：出生前、後內分泌干擾物暴露對6-8歲兒童肥胖、代謝症候群與NAFLD的相關性探討，並探究遺傳的影響。第二年：瞭解出生前、後內分泌干擾物暴露對21-22歲成人肥胖、代謝症候群與NAFLD(加上核磁共振技術)之相關性探討，探究其成因及基因環境的交互作用。第三年：與李立安研究員合作，探討斑馬魚孵化前後，上述內分泌干擾物暴露引起肥胖、及其代謝等異常的情形，並探究可能之機制。所得結果將有利於脂肪肝及相關疾病的早期防治與孕婦和幼兒的適當照護，並且促進兒童、青少年及其成人的新陳代謝、肝臟及心血管健康，降低醫療支出，並提升生活品質、以及確保防腐劑等相關食品安全。而人類及動物研究並行下，加強對病理機制的瞭解，也增進相關之醫藥開發及其產業發展。</p>	
計畫項目	研析細懸浮微粒於小鼠引起代謝性毒性之早期指標並應用於評估化學防治	
經費需求	1,335 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>常見的空氣污染物中的細懸浮微粒PM2.5是直徑小於2.5微米的懸浮微粒，由多種化學物質組成，且多為有毒物質。流行病學研究顯示，暴露PM2.5不只會改變代謝症候群相關指標，也會引發心血管疾病、慢性阻塞肺部疾病、糖尿病及中風等代謝相關疾病。部分動物實驗顯示，暴露PM2.5也可能改變代謝平衡。過去本實驗室證實小鼠暴露高雄PM2.5會使肺部血管平滑肌增厚，並增加osteopontin (OPN)的分泌，但是PM2.5促進OPN分泌的機制。過去研究已發現OPN與心血管及其他代謝疾病有關。最近本研究團隊從高雄地區收集PM2.5，將小鼠暴露24週之後，發現小鼠血壓升高及心跳加速，並且顯著增加胰臟的重量及OPN分泌，再以次世代定序技術的RNA-seq獲得小鼠血液的轉錄體資訊，發現暴露PM2.5會改變許多與代謝相關的基因表現，而胰臟與體內多種代謝功能有關，因此本研究團隊提出假設-暴露PM2.5可能經由改變代謝平衡，進而引發多種疾病，提出本計畫，其具體目標如下：(一)以細胞模式探討PM 2.5 暴露所導致OPN增加的分子機制。(二)釐清PM2.5誘發小鼠胰臟變重的病理變化，並以胰島細胞體外及細胞培養來探討PM2.5對胰臟功能的傷害。(三)以代謝質體學分析來評量小鼠暴露PM2.5後代謝恆定性的變化。(四)整合代謝質體學研究和次世代定序分析的轉錄體資訊，來解析小鼠暴露PM2.5後所誘發代謝失衡的分子機制。(五)以動物與細胞實驗模式評估天然物成分</p>	

	對PM2.5暴露所造成OPN分泌、代謝變化及胰臟毒性的保護和預防效果。目前臺灣空氣中PM2.5濃度逐年下降，但是去年臺灣PM2.5年平均仍高達16.2ug/m3，與WHO所建議的PM2.5 10 ug/m3仍有很大距離，國人在短期內尚無法避免暴露相當程度的PM2.5。本研究團隊期望藉由毒理學研究了解毒理機制後，找到暴露PM2.5引起代謝異常的早期生物指標，並運用這些生物指標尋找預防PM2.5危害健康之天然物成分，以預防細懸浮微粒危害國人健康。	
計畫項目	國人新興增塑劑及新菸鹼類暴露經氧化壓力對早期腎損傷之中介效應及暴露風險評估研究	
經費需求	1,798 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，又以兒童及亞裔族群最為易感。另一方面，增塑劑-雙酚類 (bisphenols, BPs)，又稱為二苯甲烷且為公告之內分泌干擾物，近年來研究已顯示BPs對於環境之影響和通過各種機制對人體健康之影響。而人類經由不同的來源及暴露途徑不斷的暴露於BPs。因此，歐盟及美加等國已逐步禁用或限用其環境有害物(NEOs 和BPs)，而臺灣仍持續使用。此外，近期研究顯示一些環境有害物(NEOs和BPs)可能經由氧化性壓力而影響早期之腎功能，然而，目前仍缺乏國內人體NEOs及BPs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不同族群暴露NEOs和BPs經由氧化性壓力對腎臟早期功能進行評估研究。本研究每年將依據不同族群 (第一年將進行自資料庫中約選取約550位全國代表性中壯年族群 (≥40- <65歲)，第二年約600位兒少族群(≥7- <18歲)而第三年約350位青壯年族群(≥18- <40歲)和約600位追蹤者)來進行尿液中NEOs、BPs及RNOS之濃度和腎功能指標分析、暴露劑量模式建立與推估、暴露來源特徵解析及風險評估等；NEOs、BPs及氧化性壓力對腎臟損傷影響之相關性解析；亦將進行NEOs和BPs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，經由產官學之商議後，共同研擬臺灣在NEOs和BPs之暴露防制對策。	
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	1,900 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，以及脂質重塑和失衡，但其致病機制不明。其中，肝細胞和鞘脂重塑扮演重要角色，但確切作用尚待釐清。此外，環境因素[例如多環芳烴(PAHs)]也是重要風險因子，但其因果關係尚未建立。這些問題對界定疾病的分子機制是一項重大挑戰，阻礙了開發有效干預措施的進展。本研究團隊最近在肝癌的研究中，驚訝地發現高脂飲食後，肝細胞特異性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(AhR；環境PAH的受體)相互作用，其中1-磷酸鞘氨醇(S1P)顯著增加。因此，本研究團隊假設環境PAH暴露和高脂飲食，通過AhR-ISX-S1P軸，調控肝細胞反應，並在致病機制上扮演重要角色。為了證實這一假設，本研究團隊計畫完成“概念證明(proof-of-concept)”，達成三個具體目標；1：建構肝細胞在PAH暴露和高脂飲食後的多維網絡；2：界定AhR-ISX軸在肝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評估臨床TKI和二甲雙胍對NAFLD的調節作用和子計畫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	勞工職業性肺部疾患之可改善死因研究：運用大數據建構主動監測系統	
經費需求	232 千元	經費來源：科技部
計畫重點	國際勞工組織(ILO)估算2015年全球工作相關死亡2,784,465例，約14%來自職業傷害、與86%來自職業疾病(含循環疾患31%、癌症26%、及呼吸疾患17%)。2017年全球疾病負擔(GBD)研究團隊估算慢性呼吸疾患致死之失能調整人年，相較1990年增加13.3%。英國職業衛生安全署2020年估算每年職業性肺部疾患致死12,000例，約40%來自石棉相關胸腔癌症(含石棉相關肺癌20%、間皮瘤20%)、每年新增自述有	

	<p>呼吸症狀或肺部疾患者達17,000人。英國學者Barber等人發現最常見間質性肺病(特發性肺纖維化)致死，可能與過去石棉暴露有關。職業性肺部疾患的發生、失能以致死亡，理論上絕大部分應屬「可預防」。我國勞工保險局每年核定補償職業性肺病個案數於近10年明顯增加，但石棉相關疾病和職業相關癌症卻被嚴重低估。人體由暴露石棉至發病之潛伏期可達20-30年以上，在臨床上很難確認環境職業暴露史。義大利學者Fontana等人提出創新做法，主張利用結構性之訪談問卷，將所得內容合併行政資料作分析，並進一步連結社會保險紀錄檔，最後統合進行整體大數據分析，應用在特定疾病，例如石棉相關肺病個案，對其實際工作職場相關暴露的評估與正確認定，具相當突破性的貢獻。據此，本研究擬串聯勞動資料科學中心與衛生福利資料科學中心資料庫，執行去識別化大數據分析，以瞭解臺灣職場環境中，與肺部疾患(含癌症)相關之可預防死因的變化趨勢；研究過程中將協同南北部醫學中心職業傷病防治網絡醫院，嘗試建構一個醫療院所內跨專科合作的主動監測模式，以改善臺灣職業性肺部疾患之通報、診斷、與補償，期待對於勞工罹患粉塵相關肺病的多重死因，有更多預防與避免之道的發現。</p>	
計畫項目	探討粒線體蛋白Fis1作為骨骼肌衰老過程中維持肌肉蛋白恆定的靶標分子	
經費需求	1,958 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肌少症在衰老過程中造成肌肉質和量下降，是老年族群的重要問題。根據衛福部統計，臺灣肌少症患病率約為3.9-7.3%。骨骼肌中粒線體失能與許多肌肉老化及年齡相關的病理狀況有關。透過了解粒線體功能與肌肉蛋白恆定之間的聯繫，可針對病因開發可能的治療或預防方法。但目前對粒線體功能與肌肉蛋白恆定的關聯性尚不清楚。在本研究中，本團隊初步結果發現粒線體外膜蛋白Fis1-先前在酵母菌研究所發現的粒線體分裂蛋白，其作用在維持粒線體形態。本團隊發現一個Fis1特定RNA剪接亞型；Fis1-LL，其表達會隨年齡增加而上升。此外Fis1突變株顯示失去Fis1果蠅的粒線體裂變機制則被破壞，並且在衰老過程中粒線體型態失去恆定而增大。這些失去Fis1突變株的粒線體在電子顯微鏡下顯示具有受損的內膜結構，降低了ATP生產水平，並在肌肉組織表現較高的過氧化物ROS，導致肌肉泛素化蛋白質大量積累，並加速肌肉功能下降。本研究團隊的研究結果顯示，Fis1對於果蠅粒線體穩定功能至關重要，Fis1突變會導致肌肉提早老化。為了進一步了解粒線體功能如何隨年齡變化，本研究團隊將研究Fis1參與肌肉蛋白恆定的機制，探討粒線體上Fis1蛋白不同剪接形式的特定功能，及粒線體蛋白Fis1作為骨骼肌衰老過程中維持肌肉蛋白恆定的作用，探究其是否通過粒線體自噬機制影響肌肉幹細胞。在本計畫中，本研究團隊也將嘗試找出調控Fis1表達和肌肉衰老的潛在治療或預防方法。</p>	
計畫項目	罕見疾病楓糖尿症的新致病機制及探討潛在可能的治療方法	
經費需求	1,958 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>楓糖尿症(MSUD)是一種遺傳性代謝疾病，病人缺乏分解支鏈氨基酸(BCAA)的酵素，導致不可逆和早發性神經性病變。由於目前仍缺乏有效療法，需要研發另種治療方式。在本研究中，本團隊發現楓糖尿症新的可能致病機制，藉此尋找治療策略。目前本研究團隊已經建立了果蠅疾病模式，新建立了五個在臨床楓糖尿症致病基因型相關的支鏈氨基酸BCAA分解酶的突變株。這些突變株的病徵與人類楓糖尿症患者症狀相似，包括血液循環中的支鏈氨基酸過高，神經退化，發育缺陷和運動能力降低。根據支鏈氨基酸分解酶突變株顯示，此疾病致病機制不僅有粒線體功能異常且自噬功能也出現障礙，重要的是本研究團隊發現其5'腺苷單磷酸激活蛋白激酶(AMPK)的信號在突變株腦組織中活性顯著降低。本研究團隊利用遺傳方法，在大腦中針對神經元的AMPK做過表達，則可以大幅改善突變株的發育缺陷。這發現對致病機制提供重要線索。藉由激活神經元AMPK信號可能是未來發展治療楓糖尿症的新策略。本團隊將通過AMPK在果蠅疾病模式以遺傳表達和口服藥理激活劑來驗證這致病機制及尋求可能的治療方法。根據腸道與腦軸的理論，局部調控腸道微生物相可能對神經元信號傳導產生遠程的影響。本研究團隊將進一步研究針對腦部AMPK信號傳導是否可通過腸腦軸對AMPK信號做器官間通訊與調控。這項研究提出新的且過去未被發現楓糖尿症的致病機制。本研究計畫期望以激活腦AMPK信號傳導來協助研發未來治療楓糖尿症或氨基酸相關代謝有關疾病的方法。</p>	

計畫項目	新型疫苗免疫 hACE2 基因轉殖鼠對抗 2019 新型冠狀病毒	
經費需求	2,001 千元	經費來源：科技部
計畫重點	(COVID-19是由嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2型(SARS-CoV-2)引發的傳染病。目前尚無針對新型冠狀肺炎病毒的預防及治療方法。目前新冠肺炎疫苗包括死毒疫苗，次單位抗原疫苗，核酸(DNA,RNA)疫苗,重組載體疫苗等。目的為引發自體的免疫反應包括抗體及免疫細胞反應，對COVID-19疾病預防。本計畫團隊前導研究已建構hACE2基因轉殖鼠，提出此動物作為SARS-CoV-2動物感染模式來研究SARS-CoV-2病毒感染引起的病理機轉，做為後續研發藥物之基礎。同時本團隊已有核准操作P3等級的實驗室(BSL-3)操作SARS-CoV-2病毒培養及P3等級動物研究室(ABSL-3)操作SARS-CoV-2感染試驗。第一研究目標:研究SARSCoV-2病毒感染時HACE2與病毒S 蛋白質的結合機制。第二研究目標:研究SARSCoV-2病毒感染hACE2基因轉殖鼠引起的肺部病理反應包括黏膜抗體反應及細胞性免疫反應及發炎病理機轉。第三研究目標:hACE2基因轉殖鼠感染SARS-CoV-2及其他冠狀病毒試驗下，AdCoV2疫苗對病毒的免疫保護力研究。	
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	2,197 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。先前本計畫團隊開發一個新穎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。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)，同時也準備生產重組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。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、合成肽、或去活性病毒等。	
計畫項目	胞外囊泡在A群鏈球菌臨床感染中扮演的角色	
經費需求	1,807 千元	經費來源：科技部
計畫重點	化膿性鏈球菌 (Streptococcus pyogenes, GAS) 是革蘭氏陽性的人類致病菌，臨床表現相當多樣，從無症狀移生、咽喉炎、猩紅熱以及傷口感染到會威脅生命的浸潤性疾病。近期越來越多的證據顯示，在感染的過程中GAS會分泌攜帶毒素和免疫逃避分子的細胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)。而EVs的生成則受到GAS雙因子調控系統(two-component regulatory system)CovRS的負向調控。covRS基因為A群鏈球菌13個已知的雙因子調控系統中最重要的一個，負責調控A群鏈球菌約15%的基因。covRS基因的突變會造成EV囊泡產量增加，並經由促使下游毒性因子的表現而提高菌株的毒性。研究發現，濃度低於最小抑制濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)的抗生素對細菌具多種影響，包括菌株形態的變化和毒力因子的合成。因此抗生素治療的時間、劑量和敏感性極有可能會改變菌株感染後的毒性進而影響臨床表現。近年來抗藥性的GAS菌株的出現更進一步造成經驗性藥物治療選擇的困難。本團隊的目標是利用臺灣臨床最常見、具代表性的GAS菌株，研究covRS突變、EV的生成與疾病嚴重性之間的關聯。	
計畫項目	類鐸受體之肽拮抗劑於動脈粥狀硬化動物模式之生物特性、藥物動力學及療效評估	

經費需求	1,859 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>微菌叢(microbiota)的研究已證實可利用移生菌(colonized bacteria)來輔助治療非感染性疾病，本研究團隊進一步發現細菌基因體所產生的某種胜肽蛋白，可當做藥物成分來治療免疫發炎所造成之動脈粥狀硬化。動脈粥狀硬化是大多數慢性缺血性心臟病的主要病因，可能導致心絞痛、心肌梗塞、猝死等致命疾病。動脈粥狀硬化是一種發炎性疾病，研究顯示TLR4是動脈粥狀硬化進展的重要因素，可作新型治療標靶分子，用以開發出針對心血管疾病的新治療策略。本團隊利用肺炎球菌溶血素(pneumolysin)的區域4 (PLY4)蛋白的序列為基礎，選取了羧基末端(C-terminus)70個胺基酸的序列片段，開發出新穎的胜肽候選藥物(C70PLY4)，初期研究成果已證實，C70PLY4可透過競爭TLR4結構中與MD-2的結合位點而成為TLR4拮抗劑，具有治療慢性發炎性疾病的潛力。本研究探討類鐸受體之胜肽拮抗劑於動脈粥狀硬化動物模式之生物特性、藥物動力學及療效評估，冀能發展成為新穎動脈粥狀硬化症治療策略，未來可延伸到其他慢性發炎症治療。</p>	
計畫項目	降低篩選環境中抗黴菌藥物熱帶念珠菌	
經費需求	1,946 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>每年約一百萬人死亡與黴菌感染相關，抗藥性的致病菌又隨著大量使用藥物而增加。本團隊執行六期臺灣黴菌抗藥性監測計畫顯示熱帶念珠菌在臺灣造成感染的個案多及科技部降低抗黴菌藥物熱帶念珠菌篩選與傳播計畫，發現2014由病人分離和2012由農場環境分離對氟康唑有抗藥性熱帶念珠菌是屬於同一種基因型。2018研究，此抗藥基因型的熱帶念珠菌持續在臺灣盛行。每年約350公噸唑類(azole)農藥使用持續篩選環境中抗黴菌藥物熱帶念珠菌。為了防治此抗藥基因型擴散，進而提供科學證據予相關單位制訂防範措施，本計畫目標一是監測醫院環境酵母菌型致病性黴菌的分佈，探討此抗藥基因型的熱帶念珠菌是否已經『進駐』醫院；二是尋求防治此抗藥基因型的熱帶念珠菌擴散的對策，首先建構表現不同螢光的菌株，在實驗室探討停止使用藥物的狀況，是否能讓此抗藥基因型的熱帶念珠菌回歸為感受性，或抗藥性菌株是否會被感受性的菌株所取代；三是提供科學證據予相關單位制訂防範措施。</p>	
計畫項目	高致病性登革病毒之宿主器官侵襲破壞研究	
經費需求	2,669 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革病毒屬於黃熱病毒屬，具有單鏈正股RNA基因組及外套膜，主要藉由埃及斑蚊傳播到人類。患者常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登革熱出血熱和登革休克綜合症。先前研究顯示，造成臺灣2015年大流行的第二型登革熱病毒(TW2015)，在受感染小鼠體內有很強的致病性，且在感染晚期會滲入感染到次級器官，例如肺和小腸，可能導致器官衰竭和小鼠死亡。目前並不清楚高致病性TW2015病毒如何侵入這些次級器官，以及宿主發炎相關因子是否促進病毒入侵過程。本計畫旨在了解TW2015病毒高致病機制，具體研究目標包括(1)確認TW2015病毒感染過程與次級器官滲透感染有關的病毒因子和發炎因子，(2)解析TW2015病毒感染過程中如何造成宿主屏障的破壞而入侵感染次級器官，(3)評估運用抗發炎因子來阻斷TW2015病毒入侵感染次級器官的治療策略。本計畫得出的研究結果將可以為高致病性登革病毒感染如何引起嚴重疾病提供新的見解，並可以做為重症登革熱治療策略的發展提供參考。</p>	
計畫項目	類鐸受體2與GM-CSF雙功能性抗原抗癌的免疫分子機制研究	
經費需求	2,703 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫利用脂化重組蛋白融合顆粒球與巨噬細胞刺激因子(GM-CSF)，利用GM-CSF可促進樹突狀細胞和巨噬細胞分化與活化的功能與GM-CSF具吸引抗原呈獻細胞的特性，以強化抗癌能力。因此，本團隊將GMCSF融合脂化蛋白(rIipoE7m-GM)，以</p>	

	開發雙功能內生性佐劑疫苗，初步的結果顯示rlipoE7m-GM仍然具有GM-CSF的活性，免疫小鼠後可以產生遠高於優於rlipo-E7m的CTL活性與抑制腫瘤生長的能力。為了進一步探討rlipo-E7m-GM的作用機制與未來的應用，因此本計畫提出值三個執行目標：第一、本團隊將探討這個新型的重組蛋白的免疫作用機制，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，並在各種樹突狀細胞剔除的小鼠驗證融合蛋白是透過何種樹突狀細胞分群來促進免疫反應。第二、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。第三、將rlipo-E7m-GM直接施打在腫瘤位置，以直接修飾腫瘤微環境，並探討其分子作用機制。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	高毒力鮑氏不動桿菌之莢膜多糖於免疫逃避與調節嗜中性白血球胞外誘捕之角色	
經費需求	846 千元	經費來源：科技部
計畫重點	鮑氏不動桿菌近二十年來因高盛行率與抗藥性，被視為加護病房感染中重要的致病菌，鮑氏不動桿菌的高抗藥性導致無藥可用，因此感染者的死亡率偏高，一般也認為是高抗藥性導致高死亡率而非細菌的毒力造成。本計畫團隊在之前計畫成功找出臺灣的高毒力鮑氏不動桿菌，並且以基因剔除與生化的方式證明莢膜(capsular polysaccharide)為其一重要毒力因子，剔除莢膜之菌株($\Delta wbjC$)在不同動物模式的致死率都下降，且發炎反應與介質都下降。在其他菌株如 <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , 都發現莢膜與免疫逃避與調節嗜中性球胞外網狀結構的誘捕有關，然而在鮑氏不動桿菌並無相關研究。因此本計畫擬利用有莢膜與剔除莢膜($\Delta wbjC$)的高毒力菌株研究免疫逃避的機制，例如吞噬、抗體結合、補體結合、與血清抗性測試。並將會利用到人與老鼠之嗜中性白血球，分別與有莢膜與剔除莢膜($\Delta wbjC$)的高毒力菌株反應，觀察嗜中性球胞外網狀結構的形成，測量相關釋出物如 myeloperoxidase、elastase, PAD4，與 elastase 等之濃度 組蛋白瓜氨酸化之程度，和活性氧化物之產生。	
計畫項目	探討嗜中性白血球之發育調控及其免疫活性在感染與代謝疾病的角色與影響	
經費需求	2,357 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年來在高脂飼食的小鼠的試驗也發現嗜中性白血球會在脂肪與肌肉組織中累積而參與代謝發炎的過程，但相關細胞遷移、浸潤乃至於如何引起發炎的機轉仍然未明。本實驗室已成功建立人類血球幹細胞(hematopoietic stem cells, HSCs)體外分化成嗜中性白血球的平臺，並發現能裂解穀胱甘(Glutathione, GSH)而與內質網壓力(ER stress)以及細胞凋亡(apoptosis)途徑有關的調節蛋白，ChaC1 (ChaC glutathione specific gamma-glutamylcyclotransferase 1)在嗜中性白血球細胞分化過程中其表現量有明顯的上升，然而嗜中性白血球的發育、細胞以及細胞執行感染源清除的免疫活性如何受到ChaC1調控的研究所知甚少。本研究將進一步利用已建立之嗜中性白血球體外分化平臺與ChaC1基因刪除小鼠來進一步探討：(1)嗜中性白血球細胞發育過程中ChaC1基因功能表達與免疫活性調節之關聯性(2)ChaC1蛋白在嗜中性白血球於高脂作用之生物代謝發炎異常所扮演的角色期盼透過本團隊對嗜中性白血球生成的研究能在未來提供臨床上微生物感染預防控制以及由嗜中性白血球所誘發之代謝相關等疾病提供新的治療策略。	
計畫項目	剖析血清專一性T細胞在登革病毒感染引起的抗體依賴性增強反應的保護角色	
經費需求	1,976 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫團隊之前研究發展出以麻疹疫苗作病毒載體的四價型登革熱疫苗，成功誘發出能對抗四型登革病毒的中和抗體及持久的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。當以第二型登革病毒感染時，雖然免疫過的小鼠能顯著減少病毒量及發炎激素，但以免疫血清測試抗體依賴性增強反應時仍有疑似症狀發生。為釐清病毒載體四價型登革熱疫苗是否可能發生抗體依賴性增強反應的	

	疑慮，及探討防止抗體依賴性增強反應發生的方法，在本計畫將完成下列研究目標：1)分析登革熱疫苗免疫血清引起抗體依賴性增強反應發生的分子機轉：從抗體依賴性增強反應小鼠模式與細胞培養模式；2) 探討T細胞在抗體依賴性增強反應扮演的角色；3) 探討血清專一型及交叉反應型T細胞在抗體依賴性增強反應的保護作用。研究成果可以對登革病毒T細胞保護能力的提供更多瞭解，同時也解析血清專一型T細胞反應在登革熱疫苗評估的重要性。	
計畫項目	以轉譯體學分析熱帶念珠菌在免疫抑制小鼠腸胃道感染的抗藥性與毒力基因調控	
經費需求	1,765 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫團隊假設是經由了解熱帶念珠菌對環境適應與藥物壓力下的基因轉譯調控，可以提供念珠菌致病或抗藥機轉研究的線索。與其他熱帶念珠菌基因轉譯研究多是在細胞實驗及血液感染不同的是，本子計畫的新穎性是在於用免疫不全小鼠動物模式，探討抗藥菌株與非抗藥菌株（來自子計畫1及2）感染腸胃道後，由共生菌變成致病菌時念珠菌致病基因調控及分析經藥物治療前後的念珠菌基因轉譯反應。為剖析不同抗藥性菌株的差異，本團隊將著重在從這些轉譯體變化分析中探索出關鍵基因組。為達成此一目的，本子計畫定下三個目標；目標一：評估不同菌株在免疫不全小鼠動物模式致病力的差異；目標二：測試不同菌株感染小鼠腸胃道後對氟康唑治療前後的差異性反應；目標三：剖析同時感染不同熱帶念珠菌之間的相互作用及對藥物治療的影響。綜而言之，本三年子計畫預期可以增強熱帶念珠菌對環境變化適應及藥物治療反應的轉譯體變化研究，作為未來藥物治療研發之用。	
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	1,782 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫團隊最近發現人類ZFP36L1蛋白質可有效抑制A型流行性感冒病毒(Influenza A virus)感染，初步的研究結果顯示ZFP36L1 蛋白質主要能經由抑制NS1、NS2、M1、M2 and M與HA的蛋白質表現，但卻對其它的病毒蛋白質影響不大，進而造成抑制IAV病毒的感染。就本團隊對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，有關於此一研究成果已經發表在Nucleic Acids Research. 2020 Jul27;48(13):7371-7384。所以，在延續的研究計畫中擬進一步探討ZFP36L1在抗A型流行性感冒病毒感染更進一步的作用機制，針對此一研究的主題本團隊接著想進行包括如下的實驗主題：(I).研究ZFP36L1 在抗A型流行性感冒病毒的作用機制是否活化細胞內的激酶(Kinase)，例如PKA、PKB與ERK的相關的激酶，是否ZFP36L1的抗病毒活性能受到這些激酶(Kinase)所調控。(II). 探討ZFP36L1蛋白質在A型流行性感冒病毒mRNA可能的結合區域。(III). 研究ZFP36L1抑制A型流行性感冒病毒的HA、M與NS 三段mRNA transcripts的蛋白質轉譯是否與細胞內的翻譯起始因子(translation initiation factor)有所關聯，例如翻譯起始因子eIF4A與eIF4G。	
計畫項目	建構生物自體合成腸病毒似病毒粒子疫苗平臺與其所引發之宿主抗病毒免疫反應探討	
經費需求	1,942 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，被分類為腸病毒D型，但與其它引起手足口症的腸病毒有所不同，其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。近年EV-D68在臺灣已被檢測出並有重症病例，但還未有抗病毒藥物和疫苗。腸病毒A71型(EV-A71)是近年臺灣發展疫苗的顯著範例，並完成了人體臨床試驗。但在生產病毒的過程具感染風險，且量產中需要花費許多時間與資源。先前研究中顯示病毒粒子有顯著的免疫原性，因此多種似病毒粒子(virus-like particle;VLP)平臺技術被建立，但這些VLP仍需依靠細胞培養生產。本計畫中，本團隊設計一種包含腸病毒P1與3CD基因的表現型DNA質體送入宿主細胞中，以發展由生物體細胞自主合成VLP之技術平臺，引發抗病毒之免疫反應。以EV-D68	

	作為原型進行接種，並研究在宿主體內引發之B細胞和T細胞免疫反應。此平臺也將置換克沙奇A6與A10基因，以評估抗不同血清型之功效。此細胞體內合成腸病毒似病毒粒子平臺之研究，將可快速用於預防新興腸病毒造成之疾病。	
計畫項目	探索持續性菌血症MRSA對重要抗生素所產生抗藥性的多重狀態	
經費需求	1,512 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫團隊研究自接受後線抗生素治療失敗的同一病患所分離的CGK1~8 MRSA菌株發現後三株(CGK6~8)對達托黴素降低感受性，相反的對乙內醯胺抗生素感受性增加(不含2%氯化鈉的培養基下更顯著)，且其中一株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，且對扼然西林感受性增加(只在不含氯化鈉下)，但依然有許多問題尚未獲得解答。目前本團隊已完成CGK1的完整全基因體以及CGK2~8菌株的全基因體定序比較，發現這一系列菌株有一些有趣的基因多型性現象，接下來本計畫擬採用分子生物學方法針對幾個關鍵基因找出上述問題的解答，來釐清持續性菌血症治療失敗成因。此計畫的研究目標：一、進行驗證基因突變與扼然西林抗藥性的關聯。二、釐清萬古黴素抗藥性在此系列菌株的成因。三、找出鹽濃度跟抗藥性的關聯。預期可為治療持續性MRSA感染提供新方向。	
計畫項目	肥大細胞在頭頸癌微環境中的作用與調節機制：開發靶向肥大細胞的新穎免疫療法	
經費需求	1,865 千元	經費來源：科技部
計畫重點	根據本團隊在分子流行病學與臨床大數據的分析結果，發現肥大細胞的功能與頭頸癌的預後有極大的關連。根據環境的不同，肥大細胞可以分泌促腫瘤分子與抗腫瘤分子。最近，肥大細胞被認為在腫瘤微環境中被分為兩個主要的亞群，包括MC1和MC2。MC1和MC2在腫瘤發生中起著獨特甚至相反的作用。本團隊的研究發現NRF2和CTSS的表達增加，與頭頸癌的惡性進展呈正相關。單細胞RNA定序的結果顯示，肥大細胞在頭頸癌中可分為NRF2(+) 和NRF2(-) 兩群，並且肥大細胞中CTSS的表達與NRF2呈正相關。據此，本團隊提出一個三年期的研究計畫，研究目標包含：(1) 研究NRF2 /CTSS相關途徑在人類肥大細胞中的作用；(2) 研究NRF2 /CTSS相關途徑在誘導肥大細胞促腫瘤特性中的作用；(3) 通過操縱肥大細胞生物學開發新穎的頭頸癌免疫治療策略。這是一個原創性且具多元價值的研究，如果成功，它將對闡明腫瘤免疫微環境做出重大貢獻，並為頭頸癌患者的臨床治療提供重要利基。	
計畫項目	新型多靶點激酶抑制劑在大腸癌腫瘤微環境的實驗性治療與預測性生物標記之開發	
經費需求	1,723 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在目前癌症藥物發展的過程中，仍缺少能準確預測新穎化合物在癌症病人臨床治療效益的研究方法，並且，最常被指出的失敗原因，是缺少能呈現病人腫瘤異質性的臨床前模式。人源性腫瘤異種移植模型，近年來成為各大藥廠在癌症新藥開發過程中，與臨床接軌的重要工具。已有許多文獻指出大腸直腸癌人源性腫瘤異種移植模型生長的分子特性及腫瘤異質性，與病患腫瘤相近，因此相較於傳統細胞株衍生的腫瘤異種模型，能準確地反應人類腫瘤生物學，並且更能準確預測藥物對腫瘤生長的影響以及藥物抗性的分子機制。本團隊先前成功建立多株臺灣本土性人源性腫瘤異種移植模型，並篩選出比Regorafenib更好的治療大腸直腸癌多靶點蛋白激酶抑制劑，但需要更多模型來驗證，相關機制也需要進一步地闡明。據此，本團隊研究目標包含利用人源性腫瘤異種移植模型分析多靶點蛋白激酶抑制劑在大腸直腸癌的治療效果與作用機制，如果成功，它將對大腸直腸癌患者的臨床治療提供重要利基與價值。	
計畫項目	設計與合成海洋二萜類前體及探討海洋天然藥物之轉譯潛力	

經費需求	1,644 千元	經費來源：科技部
計畫重點	基因組測序和遺傳學正以前所未有的速度在和人類疾病之間建立直接關聯，但最終必須通過藥理學來實現分子靶標與合適治療其適應症的藥品做匹配。本團隊將進行以多樣性驅動為目標的合成萆烯前體及多種briarane中間體(目標1)。再者，將導入新興化學方法及策略，進行此天然產物的“後期”修飾，其能加快藥物開發計畫，並評估如何提昇海洋Briarane型二萆的轉譯潛力(目標2)。本團隊也將研究，於複雜的生物系統中，這類海洋二萆類化合物是如何與目標蛋白質相互作用和其選擇性。目標3中所述的許多化學反應方法應適合於解決該問題。此提案中所研發的化學探針亦可應用於“undruggable”蛋白質組開發。鑑於萆烯的“模塊合成”以及將其加入基因簇分析/操作，可以利用這些技術來產生新穎二萆類化合物，例如光反應性，可點擊的單元以實現交聯靶向細胞中的蛋白質靶標。在此類化學探針中獲得的信息將有助於了解整個蛋白質組中藥物活性和選擇性的優化，以加速新藥物的轉譯。	
計畫項目	開發新穎 mu-鴉片/痛敏肽受體雙效促效劑之安全止痛藥	
經費需求	1,784 千元	經費來源：科技部
計畫重點	發嗎啡成癮在這20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。MOPr/NOPr 作為低副作用的強效止痛藥標靶，在近十年中的研究中獲得重視，而本研究團隊近年開發出結構新穎的 MOPr/NOPr 雙效促效劑可用以治療疼痛。假設：根據文獻與臨床研究，包括先前的研究，已經驗證 MOPr/NOPr 雙效促效劑可以產生低副作用的止痛效果。若能發展結構新穎的 MOPr/NOPr 雙效促效劑，將能有社會與產業效應。初步結果：本團隊已於活體驗證 MOPr/NOPr 雙效促效劑能產生良好止痛效果且無明顯副作用。另外已藉由人工智慧輔助之虛擬篩藥平臺，獲得新的 MOPr 促效劑並獲得初步構效關聯。具體目標：1. 修飾結構新穎的 MOPr/NOPr 雙效促效劑，並開發為較安全的止痛藥。2. 研究 MOPr/NOPr 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。新穎性及應用：開發一個系列結構新穎的 MOPr/NOPr 雙效促效劑，並且逐步開發低副作用的止痛藥，以增進國民健康福祉。	
計畫項目	溶酶體半胱氨酸蛋白酶組織蛋白酶 S 在頭頸癌腫瘤免疫中的作用：聚焦對 IL-7 的調節角色和潛在的免疫調節機制	
經費需求	2,249 千元	經費來源：科技部
計畫重點	頭頸癌研究的最新進展突顯出免疫監視和腫瘤逃逸的重要性。免疫治療對頭頸癌控制有相當的效果。本研究團隊從一系列同源老鼠的模擬模型和臨床檢體分析了解組織蛋白酶S如何影響腫瘤免疫監測，並藉以研究免疫表型變化和機轉。此外，研究團隊調控組織蛋白酶S表現進而影響腫瘤和其他免疫相關細胞參與細胞毒性T細胞的表現作用。最終，冀望以此建立臨床上使用新型組織蛋白酶S抑制劑輔佐免疫治療的理論基礎以及未來臨床藥物發展的依據。本研究成果將有助於了解疾病治療中腫瘤免疫力的調節，突顯出組織蛋白酶S的重要性。該訊息將進一步用於臨床研發方案，透過組織免疫酶S調整免疫環境以治療腫瘤。並據此探索標靶治療的新機制，用以加強免疫檢查點療法的效果。	
計畫項目	研發治療非酒精性脂肪肝炎之 SSAO 抑制劑	
經費需求	2,670 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫旨在研發具非酒精性脂肪肝炎治療潛力之SSAO抑制劑。非酒精性脂肪肝炎是近年來在國際間備受矚目的慢性疾病，其可能造成肝硬化、肝衰竭甚至是肝癌，但目前尚無核准的有效治療藥物，故該領域的藥物開發極具臨床需求。根據文獻報導，非酒精性脂肪肝炎患者血液中的SSAO濃度明顯較高，且與疾病的嚴重	

	<p>程度成正比；另外，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被認為具有治療非酒精性脂肪肝炎的潛力。在既有的基礎下，本團隊將應用混成設計與雜環替換策略於化合物的設計，並建立適當的途徑進行合成且評估其相對應的SSAO抑制活性，以及後續的細胞毒性與對MAO的選擇性；具良好活性圖譜的化合物將進一步進行藥物性質與活體藥效指標評估，從中選定的抑制劑將進而探討其藥物動力學參數，也將以非酒精性脂肪肝炎動物功效模型探討其改善非酒精性脂肪肝炎指數、肝損傷和肝纖維化的能力，以尋求值得後續發展的SSAO抑制劑。</p>	
計畫項目	開發功能性奈米粒子治療皮膚轉移性乳癌	
經費需求	1,921 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>雖然皮膚轉移性的乳癌病人約只佔乳癌病人的20%，然而目前治療的方式只有在皮膚轉移處以開刀來割除，沒有藥物可以治療，可以想見病人不論是心理及生理都極為受苦。在本整合型計畫中，本團隊結合臨床醫師、癌症學者及奈米藥物遞送專家，要訂出一個可能的用藥策略來協助此類病人。此計畫緣起於第一子計畫：從病人檢體所得的基因序列，發現這類病人可能發生PI3K/Akt/mTOR訊息路徑上的基因突變，進而影響到基因JAK3/VEGFR路徑的突變，可能讓腫瘤處脂肪細胞和腫瘤細胞之間有機會交換訊息而導致血管及淋巴管增生(第二子計畫)，最終造成促使腫瘤轉移的免疫微環境(第三子計畫)，在這個子計畫中(第四子計畫)，計畫團隊有三點目標：包括(1)開發一種奈米遞送系統，用來同時包覆目前在臨床使用的兩種抑制劑(PI3K和 JAK)，並經由可以標靶腫瘤血管的VEGFR2來遞送藥物，達到毒殺腫瘤的目的；(2)遞送一種可以拮抗腫瘤免疫微環境中特定蛋白的小型干擾型核酸，改善腫瘤免疫微環境來增加Tcell的功能，結合使用抑制劑毒殺腫瘤時，也觀察是否可以減少轉移；(3)在此奈米遞送系統裝載上anti-VEGFR3 and anti-VEGFR2來導引藥物能夠具有淋巴標靶功能，再結合抑制劑或光動力療法來對付已經來到淋巴的腫瘤細胞。</p>	
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	3,005 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>阿茲海默症，主要伴隨記憶力減退和嚴重認知下降，在所有失智症中最為普遍。阿茲海默症的病因相當複雜多樣，其中腦內類澱粉樣蛋白的異常沉積斑被認為是阿茲海默症最重要的成因。許多以類澱粉樣蛋白為治療標的的研究，包括減少類澱粉樣蛋白斑或是抑制由類澱粉樣蛋白引起的炎症，都顯示具有延緩阿茲海默症發生和病情進展。最近研究證據顯示，幹細胞移植提供了一種前瞻性阿茲海默症治療方法。由於阿茲海默症的多重病因和異質病理性以及移植細胞與宿主腦細胞之間的相互作用極其複雜，幹細胞對阿茲海默症的治療機制因此格外複雜。細胞外囊泡在類澱粉樣蛋白調控失衡已被認為與阿茲海默症的發病和進展息息相關。近期研究顯示，幹細胞的外吐小體對於清除阿茲海默症腦中類澱粉樣蛋白可能具有正面作用。中草藥用於治療記憶損害已有數千年歷史。近年來許多中草藥被報導持續使用於阿茲海默症確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。許多中草藥的主要成分可直接或間接與類澱粉樣蛋白的作用拮抗甚至減少類澱粉樣蛋白在腦中的量。整合上述，幹細胞與中草藥皆可產生多重作用以利有效治療阿茲海默症，然而尚未有研究探討中草藥用於阿茲海默症治療時，是否經由影響人體內的幹細胞產生額外的治療機轉與效用。因此，本計畫聚焦於中草藥是否可促進幹細胞的外吐小體對類澱粉樣蛋白的清除作用，希望一方面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。</p>	

計畫項目	以可操控性骨微環境技術開發轉移癌細胞定殖的體外三維模型	
經費需求	1,199 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>骨轉移為臨床治療癌症時選擇採用方法重要指標，第四期，骨轉移後，治療方法很少，目前僅能採用轉移前藥物加重治療，並無針對轉移後的藥物或治療方法。若能於骨轉移初期加以治療，可能減緩癌症的惡化，以及對骨組織破壞。然而，有關癌細胞初期如何與骨組織作用的機制，目前仍不清楚。多孔性骨組織的三維環境下，癌細胞間交互作用大幅增加，有助於癌細胞生長。而孔洞內骨髓所形成的膠體物質也有利於癌細胞生長，礦化的骨組織卻具有相對高的硬度，如此複雜的力學環境將導致癌細胞不可預期的演化。因此本研究以多孔性人工支架與彈性膠體模擬其骨微環境，科學化分析癌細胞生長。初期轉移的癌細胞數量及微少，相關研究顯示，癌細胞定殖化與細胞密度有關，EGFR過度表現的癌細胞轉移後，可能與嵌合於骨細胞基質的微量細胞激素EGF產生不可預期的作用。因此，本研究以化學方式將微量EGF固定骨基質表面，模擬EGF的骨分布，並探討其對癌細胞骨轉移的初期影響。因此，本研究以化學方式將微量 EGF 固定骨基質表面，模擬EGF的骨分，並探討其對癌細胞骨轉移的初期影響。富含鈣離子的骨組織可能在上述蛋白微環境與複雜力學環境下產生協同效應，加速癌細胞定殖化。</p>	
計畫項目	低強度脈衝式聚焦超音波減少蔥環類抗癌藥物引起之骨骼肌肉病變機制探討	
經費需求	1,697 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>蔥環類抗癌藥物例如Doxorubicin是目前廣泛使用的第一線抗癌藥物，已知會造成心臟與骨骼肌肉病變。本研究計畫目的是探討利用低強度脈衝式聚焦超音波(Low-Intensity Pulse Focused Ultrasound, LIPUS)保護肌肉組織，減少癌症治療期間造成的肌肉傷害。要在小動物模式進行超音波治療實驗並進行基因與分子層面機制的探討，在微小的聚焦區域內即時監控組織溫度非常困難。因此本研究團隊選用LIPUS探討肌肉保護機制。低強度脈衝聚焦超音波主要是機械力刺激，聚焦區肌肉溫度幾乎不會增加(<2°C)以避免過多的熱效應。研究假說提出聚焦超音波保護肌肉機制包括： 1.施加脈衝式聚焦超音波改變Doxorubicin在肌肉分佈，減少肌肉吸收量與暴露濃度； 2.機械力刺激誘發肌肉內粒線體熱蛋白Hsp60表現，改變Hsp60與p53的結合，控制Doxorubicin造成的粒線體傷害與嚴重的自噬作用(autophagy)。過去文獻曾報導表達Hsp60可以保護心肌細胞減緩Doxorubicin傷害，保存粒線體功能，減少細胞凋亡，但是目前仍無臨床可行的方法誘發粒線體熱蛋白表現。本計畫的研究策略包括1.利用Doxorubicin處理肌原母細胞模式探討LIPUS是否比低強度連續波聚焦超音波(cLIUS)提供更好保護力，並且探討誘發Hsp60與p53的作用是否提高Doxorubicin耐受性與可能牽涉的機制； 2.在動物活體試驗確認LIPUS可以減少腓腸肌受Doxorubicin傷害，並探討LIPUS是否改變Doxorubicin肌肉分佈，減少對肌肉的傷害； 3.誘發肌肉Hsp60或是施加LIPUS是否會增加小鼠癌細胞生長或轉移的風險。本團隊的先導實驗確認LIPUS刺激小鼠腓腸肌不會造成組織升溫。LIPUS可以在細胞與活體動物誘發Hsp60表現與p53的變化，影響氧化壓力。本研究團隊同時發現LIPUS改變肌肉內Doxorubicin分佈。總結，本計畫繼續深入研究超音波刺激治療Doxorubicin 引起肌肉病變的可行性，推動 Hsp60成為治療多種疾病的分子標的。</p>	
計畫項目	IGFBP3增加口腔癌放射敏感功能:探討NF-κB 發炎訊息路徑及粒線體與脂質油滴變動	
經費需求	1,853 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>已知insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)屬於分泌糖蛋白家族的一員。本團隊先前研究發現IGFBP3可促進口腔鱗狀細胞癌(oral squamous cell carcinoma)細胞淋巴轉移(lymph node metastasis)及細胞移動(cell migration)。雖然IGFBP3在許多癌症中有促進放療敏感性(radiosensitivity)的功能，但日前有研究指出：在口腔癌細胞中IGFBP3經由調控DNA修復機制而造成放療抗性。然而本團隊的初步實驗結果顯示：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</p>	

	<p>加細胞對於放療的傷害，低表達IGFBP3可增加細胞對放療的抗性。本團隊發現高表達IGFBP3會增加細胞reactive oxygen species (ROS)產生，且加入ROS去除劑 N-acetyl-L-cysteine (NAC)會降低癌細胞死亡，這與已發表的結果不同。在本計畫中，本團隊將藉由細胞及動物實驗來探討IGFBP3對放療敏感的可能原因，並更進一步了解NF-κB訊息路徑及粒線體與脂質油滴的變化對於IGFBP3在放療敏感性的角色。本計畫分為三大目標，首要目標是利用體內和體外研究了解NF-κB相關訊息在IGFBP3加強ROS產生及放射敏感的作用。第二目標是藉由分析放射線照射後粒線體差異及使用蛋白質組學分析與IGFBP3結合蛋白質(IGFBP3-interacting proteins)，進而驗證粒線體在IGFBP3加強放射敏感性中的功能。第三目標是探討脂質油滴形成分解及脂質過氧化在IGFBP3放射敏感性及ROS產生所扮演角色。本研究旨在釐清IGFBP3造成口腔癌病人放療敏感的可能原因，期能提供IGFBP3作為放射敏感性生物標誌，並開發出可行的口腔癌放射療法致敏化策略，提供臨床藥物或標靶治療上更好的選擇。</p>	
計畫項目	<p>腫瘤相關嗜中性細胞及嗜中性細胞胞外陷阱影響頭頸癌腫瘤生長和淋巴轉移:解構interferon stimulated gene 15, cathepsin S 及interleukin 8</p>	
經費需求	1,851 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤細胞與周圍組織基質間相互作用而組成腫瘤微環境，其複雜性是頭頸鱗狀細胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)治療的主要困難。使用系統性微陣列分析發現HNSCC組織中有較高量的浸潤免疫細胞和發炎性細胞素。與發炎反應相關的溶酶體蛋白酶cathepsin S (CTSS)在HNSCC組織中高量表現並影響細胞素的表現量。在此整合計畫中，本團隊提出CTSS是腫瘤細胞與免疫因子(包括細胞素和免疫細胞群)相互作用的樞紐，在HNSCC的發展中具重要作用，了解這些交互作用對降低HNSCC復發和死亡有助益。本子計畫著重最先反應的先天免疫細胞--嗜中性細胞(neutrophil)，腫瘤相關嗜中性細胞(tumor-associated neutrophils, TANs)因癌症和間質細胞訊息，引發嗜中性細胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成。根據本研究團隊的初步結果，減少ISG15(interferon stimulated gene 15)表現可降低HNSCC腫瘤生長和淋巴轉移，而大量表現ISG15增加腫瘤生長和淋巴轉移。另外，本團隊發現嗜中性細胞的趨化因子interleukin-8 (IL-8)表現量在高表達ISG15的HNSCC細胞中增加，而在CTSS抑制劑處理的小鼠中降低。藉由Nanostring分析HNSCC，發現ISG15或CTSS表現量與嗜中性細胞量正相關。本計畫欲了解HNSCC細胞是否可以通過調節ISG15、CTSS和IL-8表達來免疫調節嗜中性細胞，進而影響HNSCC的腫瘤發生和淋巴轉移。本研究提出以下目標：(1)體內建立ISG15低表現小鼠HNSCC細胞模式；(2)檢查ISG15、CTSS、TANs和NETs在人類HNSCC中的臨床相關性；(3)TANs及NETs對ISG15調控小鼠HNSCC細胞腫瘤生長和淋巴轉移的影響；(4)ISG15、CTSS和IL-8對TANs和NETs形成的機制研究；(5)小鼠HNSCC處理 Cxcr2中和抗體和CTSS抑制劑對TANs和NETs的體內阻斷。本團隊將進一步了解ISG15，CTSS和IL-8在腫瘤細胞與周圍嗜中性細胞相互對話(crosstalk)的分子機制，評估靶標治療可能性以利頭頸癌治療。</p>	
計畫項目	<p>探討腫瘤基質對頭頸癌進程與治療抗性之影響</p>	
經費需求	1,678 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>根據原發部位的不同，頭頸部癌症包括來自口腔、口咽、下咽、鼻咽及喉部等鱗狀上皮腫瘤。局部晚期、腫瘤復發或癌細胞轉移仍是治癒此類癌症所面臨的巨大挑戰。近年，利用高解析度的單細胞轉錄體定序及多價位免疫組化染色，揭露腫瘤組織中過去未深入研究但與病程息息相關的非腫瘤細胞成分，合稱為基質(stroma)。頭頸癌組織中主要基質成分包括癌症相關成纖維細胞(CAFs)、腫瘤浸潤免疫細胞(TILs)、血管淋巴管內皮細胞、及細胞外基質陣矩(ECMs)。這些基質成分在腫瘤微環境中具有極高的塑性，且可各自、或與腫瘤細胞區進行精密活躍的交互調控作用。因此，如何馴服各類腫瘤基質成分在癌症進程及治療上產生的病變，已被視為治癒癌症的重要課題。本團隊之前結合國人口腔癌檢體、口腔癌檢體衍生細胞株、及細胞株異種移植體組織之基因微陣列或轉錄體定序資料庫，以及國外十八例口腔癌病人單細胞轉錄體資料庫，萃取其中基質成分基因表現樣態，並</p>	

	<p>搭配免疫組化實驗，進行統合分析(meta-analysis)。本團隊找到含FN1在內的四個基因表現組合，可作為組織中成纖維細胞含量指數，命名為CAF index。分析TCGA PANCAN近一萬例檢體及臨床特徵發現，此指數愈高，整體存活率越低 (HR 1.5, 95% CI 1.4-1.6, $p = 2.9e-25$)。另以四十例國人口腔癌檢體資料庫為樣本，在整體存活率多變相迴歸分析中，CAF index (HR 13, 95% CI 2.8-57)優於臨床特徵中的淋巴轉移(HR 1.8, 95% CI 0.65-5)及血管淋巴管侵犯(HR 1.9, 95% CI 0.67-5.3)；亦優於先前發表的兩種(14及76個基因所組成)腫瘤組織EMT評分。本計畫擬延續先前成果，優化CAF index之無病存活及治療抗性預測力，並轉譯其適用於臨床，輔佐現有療法，協助達到治癒頭頸癌的目標。</p>	
計畫項目	以孟德爾隨機化方法確立胰臟癌之風險因子	
經費需求	1,304 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌為臺灣死亡率最高的癌症之一。胰臟癌的五年存活率不到10%。先前的研究發現抽菸、糖尿病、肥胖、牙周病、無過敏病史及缺乏蔬菜的飲食與較高的胰臟癌風險有關。這些非基因因子在分析上容易受到其它因子的干擾，因此容易產出偏差的結果。本研究團隊將以孟德爾隨機化方法確立胰臟癌之風險因子。孟德爾隨機化方法是藉由基因變異與胰臟癌相關風險因子之間的關係，透過分析基因變異與胰臟癌風險的關聯程度間接的評估及確立這些胰臟癌相關風險因子的真實性。研究目標包括：(1)蒐集文獻上與胰臟癌相關風險因子有關的基因變異。(2)以孟德爾隨機化方法分析與胰臟癌相關風險因子有關的基因變異與胰臟癌的關聯性。(3)對於統計上具有意義的基因變異探討其影響胰臟癌形成之生物機制。本研究團隊的策略包含：(1)蒐集文獻上與胰臟癌相關風險因子包括香菸致癌物、糖尿病、肥胖、牙周病、過敏疾病及維生素...等有關的基因變異。(2)透過logistic regression以孟德爾隨機化方法分析基因變異與胰臟癌之相關性，間接評估胰臟癌相關風險因子的偏差程度以確認其真實性。(3)對於統計上具有意義的基因變異以基因軟體及實驗分析其影響胰臟癌形成之生物機制。預期此研究計畫將幫助本研究團隊更加確認會影響胰臟癌風險的非基因風險因子。</p>	
計畫項目	剖析頭頸癌病患之基因變異及免疫功能以解析異位性體質及過敏症狀與頭頸癌預後之關聯性	
經費需求	1,830 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>頭頸癌(口腔癌、口咽癌、下咽癌、喉癌)為臺灣男性最常見的癌症之一。吸菸、嚼檳榔及飲酒為頭頸癌的重要危險因子。相對來說，探討頭頸癌存活之相關流行病學研究比較缺乏。本研究團隊於2013年所發表的論文顯示有過敏症狀的人其頭頸癌風險較低。本研究團隊後續於2016年更進一步發現無過敏症狀但血液IgE較高的人其頭頸癌風險特別高。本計畫將延續該主題進一步探討過敏症狀及相關免疫標記對於頭頸癌預後的影響。研究目標包括(1)分析異位性體質(血液中IgE較高)及過敏症狀與頭頸癌預後之關聯性；(2)分析與過敏相關之細胞激素(cytokine)及cathepsin S (CTSS)與頭頸癌預後之關聯性；(3)分析異位性體質及過敏症狀是否透過細胞激素及CTSS影響頭頸癌之預後；(4)評估異位性體質與免疫基因變異(polymorphisms)之交互作用對於頭頸癌預後的影響。本研究計畫將採用隊列研究(cohort)的設計，分析1,500位新發的頭頸癌病患的問卷資料。本團隊也將用病患的DNA檢體進行基因檢測及血液與唾液檢體檢測免疫球蛋白E (IgE)、細胞激素及CTSS。本團隊將用Kaplan Meier analysis與Cox proportional hazards models來做存活分析(survival analysis)，以評估：(1)異位性體質(血液中IgE較高)及過敏症狀與頭頸癌預後之關聯性；(2)過敏相關之細胞激素(cytokine)及CTSS與頭頸癌預後之關聯性。本團隊將採用多變項分析校正可能的干擾因子；以中介分析(mediation analysis) 評估異位性體質及過敏症狀是否透過細胞激素及CTSS影響頭頸癌之預後。另外本研究團隊也會分析異位性體質與免疫基因變異之交互作用對於頭頸癌預後的影響。預期本研究的成果有助於瞭解與過敏症狀相關的免疫反應如何影響頭頸癌的預後，期待其運用能幫助增加頭頸癌病患的存活率。</p>	
計畫項目	頭頸癌腫瘤免疫微環境相關病理標記之單細胞層次定位與網絡研究	

經費需求	1,977 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>頭頸部鱗狀細胞癌簡稱頭頸癌，是發生在口腔、口咽、下咽、以及喉部的癌症之總稱。在臺灣，頭頸癌的某些亞型，例如口腔癌，其發生率以及致死率在各類癌症排名皆在前五名。其病因，已知與煙、酒、檳榔的使用密切相關，而致死的主要原因，是術後的復發或轉移，減少煙酒檳榔的使用固然可降低發生率，然而不單在臺灣，數十年以來，全世界口腔癌的存活預後始終未獲明顯改善。臨床上一直缺乏有效的生物標記，藉以找尋口腔癌病患中容易復發或轉移的高危險群。針對這些高危險群深入探究其復發或轉移的病理機制，才能據以開發特定的治療方法而降低致死率。近年來免疫治療的崛起與盛行，為癌症治療帶來新的契機與希望。然現行之癌症免疫療法僅對20-30%的頭頸癌患者有效，顯示對頭頸癌的腫瘤免疫微環境需有更深入地了解，方能開發新的癌症免疫療法。過去幾年，本研究團隊已經利用大塊口腔癌組織的微陣列基因表現分析以及RNA定序分析，找到一些顯著與臨床病理特徵或者預後存活有關的特定基因。發現其中有一些基因並不是在癌細胞上表現的基因，而是某些免疫細胞特有的基因。為了能更有效地深入了解腫瘤免疫微環境，本計畫將對一系列的頭頸癌組織進行單細胞RNA定序實驗以及數位化空間基因以及蛋白剖析實驗，預計可成功定位與病人臨床病理以及預後有關的基因表現，進而解析出相關的腫瘤免疫微環境中細胞組成變化與細胞間交互作用的機制，作為改善病人預後為目標之生物標記與治療方法開發的依據。</p>	
計畫項目	胰腺癌長期適存於酸化微環境之關鍵調控因子鑑定與標的驗證	
經費需求	1,788 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰腺癌為當前全球最致命惡性腫瘤，病患平均五年存活率僅約9%。據統計數據預測，胰腺癌即將超越大腸癌，成為許多已開發國家的第二大癌症死因。如同其它實性腫瘤，胰腺腫瘤細胞在胞外酸性微環境下生長，這種酸性微環境對於多數正常細胞具有毒性，而胰臟屬於偏鹼性之臟器，推測更易受到這種酸化微環境壓力之影響。過去雖有文獻報導分析酸化微環境對於癌細胞之短期影響，但對於惡性腫瘤例如胰腺癌細胞如何感知、回應、重整，最終得以長期適存於酸化微環境壓力下，進而增進其惡化程度，所知甚少。過去幾年來，本團隊成功培養出一系列適應不同酸化期程（從酸化培養僅二週到長期培養超過一年以上）的胰腺癌細胞株，這些細胞材料更加貼近於病患體內腫瘤體周遭環境的真實偏酸情況。經實驗發現，當胰腺癌細胞處在長期酸化環境壓力之下，能發展出各種不同的適應機轉例如改變細胞型態、調整生長速率、代謝表徵變化、粒線體動態重編程、上皮細胞間質轉化、以及增加移動侵襲能力等，皆有極大不同。本團隊針對這些已能長期適應酸化微環境的胰腺癌細胞進行全基因組微陣列晶片以及Gene Set Enrichment Analysis 分析，找到了幾組與適應酸化能力相關的功能機轉與關鍵調控因子，且其基因表現量與胰腺癌病人的存活率息息相關。因此本計畫將鑑定與探討胰腺癌如何運用這些關鍵基因以及分子機轉優勢，得以長期適應於此酸化微環境的不利條件，且能持續惡化與侵襲轉移，藉由此計畫之研究成果，本團隊或可據此研擬出相關抑制標的，進而延遲甚至破壞胰腺癌的酸化適應能力，以期有效提升胰腺癌病患的存活與預後。</p>	
計畫項目	腎細胞癌的腫瘤微環境研究---微生物，脂肪細胞，免疫細胞和癌細胞之間的相互關係	
經費需求	3,355 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腎癌是泌尿器官最常發生的癌症。肥胖會增加罹患腎癌風險。肥胖常導致免疫異常，因而易感染微生物。此外，基因工程產生的非致病性表皮葡萄球菌突變種有可能因激活干擾素基因激發子而對免疫療法有所助益。本計畫初步結果為表皮葡萄球菌的處理導致腎癌細胞增加產生MCP-1，減少分泌TGF-β；表皮葡萄球菌可激活巨噬細胞的干擾素基因激發子；3T3-L1脂細胞與腎癌細胞共同培養後，其分泌的脂締素和阻抗素顯著增加。本計畫探討微生物感染及肥胖對腎癌的綜合效應，也找尋腎癌微環境中的調控介質(環狀核糖核酸)。研究結果可使本團隊對肥胖與腎癌的關係有進一步了解，並提供評估腎癌病患是否適用免疫療法重要參考，非</p>	

	致病性表皮葡萄球菌突變種也有發展為生物製劑提升免疫療法效益的潛力。	
計畫項目	癌症病人接受標靶藥品治療之代謝性併發症探討	
經費需求	1,710 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究擬提出二年計畫，目的為(一)探討標靶治療對血糖和血脂相關檢驗數據的影響，病人血糖、血脂是否獲得適當控制對於疾病預後的影響。(二)探討標靶治療和發生糖尿病、高血脂的相關風險及長期存活率的影響。研究過程將採用兩種藥物流行病學研究設計，一是以觀察性研究追蹤用藥病人的檢驗值與代謝併發症的發生，將採用傾向分數加權方式進行2組及2組以上組別的比較，另一項是Self-controlled case series (SCCS) design釐清代謝併發症的風險。希望利用不同資料庫之特性分析，提供臨床上長期使用標靶治療應密切監測相關併發症之建議，以期提升癌症病人用藥安全。	
計畫項目	研究磷酸酯酶與張力蛋白同源物基因變異對胰臟神經內分泌瘤腫瘤侵襲之調控及機制之探討	
經費需求	1,643 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究擬提出二年計畫，目的為(一)探討標靶治療對血糖和血脂相關檢驗數據的影響，病人血糖、血脂是否獲得適當控制對於疾病預後的影響。(二)探討標靶治療和發生糖尿病、高血脂的相關風險及長期存活率的影響。研究過程將採用兩種藥物流行病學研究設計，一是以觀察性研究追蹤用藥病人的檢驗值與代謝併發症的發生，將採用傾向分數加權方式進行2組及2組以上組別的比較，另一項是Self-controlled case series (SCCS) design釐清代謝併發症的風險。希望利用不同資料庫之特性分析，提供臨床上長期使用標靶治療應密切監測相關併發症之建議，以期提升癌症病人用藥安全。	
計畫項目	EB病毒溶裂期感染與鼻咽癌腫瘤微環境中的自然殺手細胞的交互影響與其免疫治療應用之研究	
經費需求	1,608 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫提出構想: EB病毒是否有可能會誘導在鼻咽癌細胞上的自然殺手細胞免疫檢查點分子表現，而這種機制將可成為癌症免疫治療的新標的。新計畫裏，訂立幾個主要目標:1.調查EB病毒在潛伏期或溶裂期時，是否會誘導或抑制自然殺手細胞免疫檢查點分子的表現並影響相關自然殺手細胞的活化;2.找出何種病毒蛋白執行誘導免疫檢查點表現並找出相關的調控機制; 3.找出相關病毒蛋白的活性抑制劑並在體內體外模式中測試其對於免疫檢查點分子表現的影響及對自然殺手細胞活性之影響。初步顯示，EB病毒感染鼻咽癌細胞可以誘導許多免疫檢查點分子的表現，包含PD-L1和HLA-G，而EB病毒溶裂期比在潛伏期時，有更強的誘導能力。進一步鎖定BRLF1有可能可誘導PD-L1的表現。計畫團隊在鼻咽癌細胞表現BRLF1時，可以誘導PD-L1的表現及活化啟動子的活性。本團隊相信這樣的現象可以幫助EB病毒和癌細胞的免疫脫逃。	
計畫項目	研究TCF12與長鏈非編碼核糖核酸MALAT1的交互作用及其相關抑制miR-145表現與誘發大腸直腸癌細胞幹性之功能	
經費需求	1,559 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本團隊對TCGA資料庫的大腸直腸癌病人做分析亦得到TCF12 mRNA與MALAT1同時高表達的癌組織也具有明顯高的CD133、CD326、CD44、Oct-4及Nanog mRNA表達量，因此藉著這個三年研究計畫，本團隊將進一步進行老鼠實驗來驗證MALAT1是否參與了胞外型HSP90a所誘導並經TCF12所調節的降低miR-145表現及提高大腸直腸癌細胞致瘤幹性，本團隊也將進一步探討並界定出賦予TCF12、MALAT1及miR-145基因之間交互作用的分子區域與作用模式。最後，本團隊也將進行老鼠實驗來評估自行研發的人源化HSP90a抗體HH01是否對大量胞外型HSP90a、高度TCF12與MALAT1表現的組織微環境所促進的惡性大腸直腸癌之治療效果及抑制癌幹細胞	

	發展的能力。	
計畫項目	長鏈非編碼核糖核酸基因Saf 所轉譯的小型RNAs：特徵研究與功能探討	
經費需求	920 千元	經費來源：科技部
計畫重點	長鏈非編碼核糖核酸(Long non-coding RNA, lncRNA)扮演重要的調控功能，而微型核糖核酸(microRNAs)能夠控制細胞分化、細胞生長、細胞發育及細胞凋亡，其異常表現和疾病的發生具相關性，在腫瘤細胞中也扮演著致癌基因或是抑癌基因的角色。本計畫有5 項具體的目標：(1)進一步再確認SAF確實可以表現microRNAs，並且釐清其成熟過程；(2)選殖SAF所表現microRNAs，例如Saf645；(3)利用資料庫與電腦軟體技術搜尋SAF之microRNAs的下游標的基因；(4)設計實驗 [例如miRNA reporter assay] 以確認這些可能下游標的基因之表現確實受到SAF之microRNAs所調控；(5)以多體學方法(合併使用mRNA profiling micro-arrays 與 microRNA profiling micro-arrays) 找出表現受SAF影響之基因及microRNAs，並從這些transcriptomics數據推測及確認與SAF相關的訊號路徑，同時透過研究由此找出的訊號路徑、基因或microRNA 進一步探討 SAF 所衍生之 microRNAs 的生理功能。	
計畫項目	半胱氨酸組織蛋白酶S於大腸直腸癌微環境中調控腫瘤免疫功能之機制探討	
經費需求	1,838 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在本計畫中假設組織蛋白酶S可以透過影響大腸直腸癌細胞中的肝細胞生長因子途徑來調控PD-L1的表達，並達到抑制免疫細胞對於腫瘤細胞的毒殺效果。為了闡明組織蛋白酶S在腫瘤免疫調節中的作用，本團隊於此三年期計畫中提出了三個工作目標。在第一個目標，將研究組織蛋白酶S及肝細胞生長因子途徑於大腸直腸癌患者的臨床相關性。在第二個目標，將透過細胞的功能性實驗來研究組織蛋白酶S及肝細胞生長因子途徑在調節毒殺型T淋巴細胞功能中的角色，及其在抑制腫瘤免疫調節功能之作用機轉。在第三個目標，將透過動物研究來研究組織蛋白酶S在腫瘤免疫調節之角色，以及免疫檢查點抑制劑在大腸直腸癌患者的可能應用。這是第一個研究組織蛋白酶S與肝細胞生長因子途徑於大腸直腸癌腫瘤免疫調節的機轉性研究。本團隊的研究結果將提供對大腸直腸癌免疫微環境更進一步的了解，以及免疫檢查點抑制劑於大腸直腸癌患者的可能治療應用。	
計畫項目	那曲酮藥物治療監控以及干擾因素分析	
經費需求	1,449 千元	經費來源：科技部
計畫重點	那曲酮是一種μ鴉片受體拮抗劑，經常用於治療酒精使用障礙症的患者。自1995年以來，該處方藥即獲得美國食品藥品管理局(FDA)的批准上市，因為具有很高的安全性在治療上面可應用於酒精使用障礙症在內的許多適應症。但是，其對酒精使用障礙症的治療功效尚有爭議的臨床試驗報告。該藥物在臺灣酒精使用障礙症患者療效的臨床研究中，病患渴望酒精的反應顯著降低。為了驗證那曲酮治療的酒精使用障礙症患者中療效良好者血漿是否具有較高有效藥物濃度的假設，研究子計畫二將建立那曲酮治療藥物監測 (TDM) 方法來測量患者的血漿那曲酮及其活性代謝產物6-β-那曲醇 (6B-NTX) 濃度。那曲酮的製劑大部分口服給藥，半衰期為4小時。它通過肝臟二氫二醇去氫酶 (DDs) 快速代謝成活性代謝物6B-NTX，其半衰期為12小時。在酒精使用障礙症的治療中，那曲酮的劑量為50 mg/天，低劑量。並探討這兩種血漿活性成分是否會影響那曲酮的治療效果。本團隊先前的研究發現趨化因子CCL11與慢性壓力的關係，並初步發現與酒精使用障礙症患者的嚴重度有關。此子計畫也會分析血漿抽菸(尼古丁代謝物可丁寧)以及發炎因子血漿CCL11等干擾因素，在那曲酮治療過程中所扮演的腳色。	
計畫項目	失智症生物標記的前瞻性研究	

經費需求	1,385 千元	經費來源：科技部
計畫重點	失智症是一個複雜的老化性疾病，目前雖然有腦影像的診斷，用以確診不同的失智症，但是腦影像呈現病灶之後通常疾病已經演化到末期，探討隨著疾病病理過程當中產生的血漿蛋白質生物標記，可以了解疾病的進展，同時也可以對不同的失智症進行分類，觀察不同的失智症的生物標記與疾病的症狀嚴重度相關性。本研究將收集林口長庚醫院神經內科部失智症科的失智症患者320位，對照組 120位分析血漿中的D型胺基酸氧化酶、慢性壓力、憂鬱症等相關生物標記。依據腦影像的最終判斷，去分類病患是屬於阿茲海默症、出血性或是缺血性的腦中風的血管性失智、還是額顳葉失智症(Frontotemporal Dementia; FTD)、或是路易氏體失智症(Lewybody Dementia; LBD)。分析不同失智症與生物標記間的相關性，並分析生物標記與精神症狀的變化相關性，好進一步的提供未來預防失智症發生的客觀診斷標記，並且提供失智症病患分類治療藥物開發參考，對未來各式失智症的治療將有深遠的影響。	
計畫項目	新型免疫療法對阿茲海默氏症神經細胞功能恢復的調節機制	
經費需求	1,825 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前沒有任何藥物可以減緩阿茲海默氏症(Alzheimer's disease, AD)的惡化。在APP/PS1小鼠模型的實驗中，使用新開發的Abeta抗體NP106，不但可以提升膠質細胞正常功能，還能調節一些神經毒性相關的蛋白表現，以及啟動神經微管相關蛋白的修復。本計畫主要的研究重點，擬進一步探討NP106免疫療法影響神經毒性與神經細胞可塑性的調控機制。實驗計畫將利用APP/PS1小鼠模型與初代神經和膠質細胞模型，研究單劑NP106免疫療法的有效作用期間，與其如何經由基因或蛋白表現以及訊息傳遞，恢復受損大腦神經細胞的功能。於三年的全程計畫所要進行之三項研究重點，簡述如下：一、以初代神經和膠質細胞模型，研究NP106於Abeta誘導神經細胞損傷的調控機制。二、APP/PS1小鼠模型將用於探討NP106恢復神經細胞結構與突觸可塑性的持續作用時間的調控機制。三、計畫團隊將探討低劑量NP106合併使用抗發炎小分子而達到治療AD的機制。本計畫之研發成果將可做為未來強化AD治療方法的理論根據。	
計畫項目	Saposins對帕金森氏病的神經保護作用	
經費需求	1,740 千元	經費來源：科技部
計畫重點	帕金森氏症為全球第二常見神經退化疾病，也是老年人最常見運動神經病變。目前帕金森氏症藥物治療多著重臨床症狀減輕，這些藥物對神經退化的進程缺乏有效改善。Saposin 及其前驅物Prosaposin 具神經滋養及保護功能，Prosaposin 可增加神經生長、再生功能。在動物實驗也發現Prosaposin能減少腦中風造成的神經損傷。本團隊將探討Prosaposin在退化的腦黑質及紋狀體的表現。以CRISPR-Cas9 技術，剔除腦黑質及紋狀體Prosaposin 表現，探討內生性Prosaposin 保護作用。實驗動物及培養多巴胺神經並將接受Prosaposin 蛋白質及以AAV-Saposin基因治療增加saposin 表達，用以探討外源Prosaposin對 6-OHDA保護作用及機轉。研究將應用qRT-PCR, Western, Immunohistochemistry, TUNEL及行為學 等多項技術。總結，研究結果將可提供Prosaposin 或Saposin對巴金森症神經保護作用及機轉，並藉此進一步開發新治療巴金森症策略。	
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	2,028 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究將利用另一個效度更高之藥物成癮動物模型，延長甲基安非他命靜脈內自我給藥接近機會(extended access)，產生嚴重覓藥再犯行為，伴隨認知缺失之大鼠，來測試假說“在戒斷期間給予甜菜鹼可以藉由調節NMDA受體、微膠細胞和AMPK活性來緩解甲基安非他命成癮後所引起對藥物的渴求與認知缺失。本計畫預期完成	

	五個實驗目標: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能產生覓藥行為復發與認知缺失。2.檢測在戒斷期間給予甜菜鹼，對甲基安非他命覓藥行為復發的影響。3.測定在戒斷期間給予甜菜鹼，對甲基安非他命產生的認知缺失的影響。4.測定在戒斷期間給予甜菜鹼，對甲基安非他命引起NMDA受體導介之突觸功能改變、神經發炎、AMPK活性的影響。5.釐清NMDA受體、微膠細胞和AMPK活性的調節參與甜菜鹼改善甲基安非他命覓藥行為復發和認知缺失。研究結果將證實甜菜鹼對甲基安非他命成癮具有預防復發與減輕認知缺失的療效，並了解其可能作用機轉，奠定建立適合於甲基安非他命成癮者臨床試驗的治療方案之學理基礎。	
計畫項目	社區甲基安非他命使用者的治療動機與需求：甲基安非他命引起神經認知功能缺損所可能扮演的角色	
經費需求	1,822 千元	經費來源：科技部
計畫重點	甲基安非他命 (Methamphetamine)是一種安非他命(Amphetamine)衍生物，具有極強的中樞神經興奮效果與成癮性。近來，甲基安非他命濫用衍生的神經認知功能缺損與身心健康危害，已成為全世界重視的藥癮防治議題，如何了解這些使用者的身心健康狀況與治療需求及動機，是發展防治策略，並促進濫用者尋求協助的重要關鍵。本計畫目標如下：一、建立回應者引介抽樣法之研究方法，並招募潛藏社區的甲基安非他命使用者；二、評估受試者之精神健康狀態與成癮嚴重度，探討其治療需求，並評估治療動機與當前接受治療與否之關聯；三、評估受試者衝動控制、注意力、決策歷程等神經認知功能，並探討其與治療動機與狀態之關聯。本計畫擬以三年期間，以回應者引介抽樣招募200名社區甲基安非他命使用者，並以公開廣告招募200名健康受試者作為對照。所有參與者均將進行臨床特徵、成癮物質經驗與嚴重度、精神共病與神經認知功能評估。預期本研究將有助於發展連鎖追蹤之研究方法學，以應用於社區外展研究。此一研究成果亦有助於開發策略，提升社區甲基安非他命使用者求醫動機與治療成效。	
計畫項目	研究毛囊交界區幹細胞譜系的調控與區域邊界的維持	
經費需求	2,203 千元	經費來源：科技部
計畫重點	皮膚由表皮和真皮組成，保護人體免受脫水和環境傷害。表皮內不同幹細胞存在於獨特的匿居，補充祖細胞並維持區室穩態。本計畫長期目標是研究控制幹細胞自我更新、譜系分化和區室記憶的分子機制。研究重點是位於毛囊交界區的幹細胞，它們平時修補皮脂腺和峽部。計畫使用基因重組小鼠，阻斷 Notch 信號傳導於上部毛皮脂單位，發現 Notch 信號失活會導致交界區擴展伴隨皮脂腺退化、漏斗區和下層真皮的表皮囊腫、以及與基底細胞癌的分子特徵相似的類毛囊狀組織病變。本計畫將通過三個目標測試假設：1. 探討 Notch 信號缺失引起的交界區幹細胞擴增和類毛囊狀組織病變形成的機制。2. 闡明交界區中的 Notch 信號維持區室邊界的機制。3. 於 3D 類器官和基底細胞癌動物模式中驗證 Notch 通路調節 Hedgehog 信號的機制。了解如何控制交界區幹細胞的譜系塑性和區室記憶，有助於開發對抗基底細胞癌復發的治療策略，另通過 γ -分泌酶抑制劑短暫降低 Notch 活性，有可能將交界區幹細胞替代毛囊幹細胞，用作毛囊再生。	
計畫項目	探討南非國寶茶 <i>Aspalathus linearis</i> 預防治療後攝護腺癌復發和肌少症之應用	
經費需求	2,287 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Rooibos (南非國寶茶)是一種只生長在南非山區的豆科灌木植物，最主要的成分為 aspalathin。本團隊自2016年起與南非國家醫學研究所(saMRC)的Muller教授以及南非農業研究所(ARC)的Joubert教授合作，以小鼠和猴子動物模式探討高aspalathin含量的綠色rooibos (GRT)如何透過調控腸道微生物叢(microbiota)而改善糖尿病，並探討GRT對攝護腺癌的抑制作用和分子機制。過去三年的研究顯示GRT會透過抑制AKT跟YAP訊息，而抑制對荷爾蒙治療有抗性(CRPC)的復發攝護腺癌的腫瘤生長與轉移。此外也發現GRT會降低血糖以及調控猴子和db/db糖尿病模式鼠體內與糖尿病	

	和肥胖相關的腸道菌。目前臨床上CRPC攝護腺癌病患用 docetaxel, enzalutamide, abiraterone 等化療藥物治療，可延長病患壽命數個月，但許多病患用藥數個月內便會產生抗藥性，使治療失效。這跟雄激素受體AR的選擇性剪接之AR-V7，以及AKT, MYC, YAP等訊息的異常和癌細胞代謝的轉變有關。本計畫想探討，能抑制AKT, MYC, YAP等訊息的GRT，是否也能抑制AR-V7？以及是否能透過抑制這些訊息和改變癌細胞的葡萄糖新陳代謝而預防抗藥性產生？此研究成果預期將有助於開發惡性攝護腺癌及肌少症新療法。	
計畫項目	探討第一型血基質氧化酶在幹細胞分化成血管細胞扮演的角色及其在阻塞性血管疾病之應用	
經費需求	2,001 千元	經費來源：科技部
計畫重點	動脈粥狀硬化是阻塞性血管疾病的主因，除了冠狀動脈疾病與中風外，下肢周邊動脈疾病(PAD)位居粥狀動脈硬化血管發病率的第三位。由於人口老化和對風險因素的暴露增加，PAD患者越來越多，對全民健保亦是一大負擔。下肢周邊動脈疾病惡化成嚴重的下肢缺血時，不及時治療可能會導致截肢和死亡。然而以疏通血管治療後短期(1年)內血管常發生再狹窄(血管重新再阻塞)現象。在患者血管醫療手術後，用內皮細胞修復或使其再生受損血管內皮層的細胞療法是一種具潛力的選擇。研究初步顯示，第一型血紅素氧化酶(HO-1)參與了多功能幹細胞朝血管細胞的分化。調節HO-1的表現量可能會增加多功能幹細胞分化成內皮細胞以用於細胞治療。本計畫兩大主軸為增加缺血組織的血液循環，與降低血管術後再狹窄。並設定三個目標：1) 研究HO-1在多功能幹細胞分化為血管細胞中的作用；2) 鑑定多功能幹細胞分化為血管細胞的過程中增加HO-1表現量的細胞代謝物/因子；3) 利用鑑定出的代謝物/因子或分化的血管細胞結合可生物降解支架，以開發治療阻塞性血管疾病的策略。	
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	2,510 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫以聚焦超音波探討小鼠腦部疾病的神經幹細胞治療。過去結果證實FUS可以活化靜態的小鼠神經幹細胞，並誘導神經再生。計畫將使用FUS追蹤活化的神經幹細胞和新形成的神經突觸與神經再生，以及對阿茲海默症行為的改善。研究團隊已產出了F1B-GFP和F1B-Cre轉基因小鼠，目標一，將鑑別F1B-GFP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。目標二，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。團隊使用螢光活化的細胞分選方法，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，將使用FUS刺激神經幹細胞，以確定其分化會因FUS而增強。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，將測試阿茲海默症小鼠的認知行為分析，也將測試生化特性，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，將確定FUS是否可改善阿茲海默症小鼠的認知、學習、記憶行為表型及生化測試，並測試在阿茲海默症小鼠中的神經幹細胞被FUS活化的結果及分析幹細胞的遷移和分化。	
計畫項目	探討粒線體NAD激酶在腫瘤發展中的角色	
經費需求	2,877 千元	經費來源：科技部
計畫重點	癌細胞為了因應其快速發展會優先利用有氧糖酵解途徑將葡萄糖代謝為乳酸進而快速產生能量，並表現出較低的OXPHOS活性，導致癌細胞粒線體代謝功能變異與ROS升高。因此，癌細胞在ROS超負荷下啟動代謝重編以滿足細胞快速增殖，這需要大量的NADPH補充。粒線體NAD激酶(mNADK)是粒線體內合成NADP+/NADPH的關鍵酶，它藉由提供和維持NADP+/NADPH庫恆定以調節粒線體抗氧化防禦系統，具有重要作用。本計畫假設mNADK可能具有控制腫瘤發展的作用。TCGA(The Cancer Genome Atlas)數據分析的Kaplan-Meier曲線表明mNADK mRNA在腫瘤中的高表	

	達與癌症患者的不良生存率有顯著相關。研究初步結果指出mNADK缺乏可減少在患有肺LLC腫瘤小鼠中腫瘤相關巨噬細胞極化和腫瘤轉移。然而，mNADK在腫瘤發生的病理與生理相關性仍有待進一步探討。本研究目的是探討mNADK如何調控癌症發展的分子基礎。計畫提出四個目標：(1)確定mNADK在癌症發展中的致癌作用；(2)探討mNADK在腫瘤分泌的琥珀酸介導腫瘤發生中的作用；(3)探討mNADK在腫瘤相關巨噬細胞極化中的病理生理作用；(4)闡明mNADK調控腫瘤發生和巨噬細胞極化中的作用機制。本研究結果會對mNAD激酶和腫瘤發生與腫瘤微環境調節之間的病理生理相關性有突破性的發現，並將有助於提供癌症預防藥物開發。	
計畫項目	神經幹細胞分化為神經元及髓鞘細胞之平衡以促進神經再生之機制	
經費需求	2,616 千元	經費來源：科技部
計畫重點	纖維母細胞生長因子1(FGF1)在培養神經幹細胞(NSCs)與神經球之形成中不可或缺。本實驗室率先選植出人類FGF1基因以及證實FGF1B啟動子(F1B)會活化於腦中SVZ區域之NSCs，並已建構一系列專利技術，將F1B-GFP質體植入腦細胞，且證實表達GFP之細胞可作為NSCs之標誌。本研究將FGF1與NSCs加入導管內發現可促進不同動物模型在坐骨神經損傷之修復。本研究也發現神經導管配合NSCs與小鼠IL12p80的組別，與控制組相比有多達4.5倍的神經再生效果。此外，體外實驗亦顯示IL12p80可經由活化Stat3來促進NSCs分化成為神經寡突膠質細胞。為釐清神經滋養因子於神經再生之機制，本計畫將植入NSCs並同時加入神經滋養因子 (如FGF1和IL12)，提供有效的神經再生微環境，達到神經元與髓鞘形成以促使神經修復。計畫將確認FGF1和IL12促使神經再生和功能恢復的效力與機制。本計畫成果將有助於確認IL12及FGF1在神經再生及促進運動功能恢復的功效，並提供未來臨床上的應用。此外，因寡突膠質細胞的缺損而引起的神經性疾病，如肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨丁頓舞蹈症和思覺失調症亦可能經由寡突膠質細胞的修復而緩解。	
計畫項目	解碼及利用具治療抗性腫瘤的代謝脆弱性	
經費需求	1,807 千元	經費來源：科技部
計畫重點	持續性的致癌路徑活化誘發癌細胞的代謝再編程，促使疾病惡化。代謝再編程與其代謝產物(例如致癌代謝產物)協助腫瘤適應新的環境。經治療後，進化的腫瘤沈溺於依賴重新編程後的細胞代謝，獲取治療的抗藥性。成功的解碼癌症代謝，便可利用這些可運作的目標代謝基因或者生物指標，來管理疾病的進展。雖然賀爾蒙療法(ADT)或者更強效的AR抑制劑能夠有效抑制雄性賀爾蒙的訊息，但是治療相關的神經內分泌前列腺癌(t-NEPC)與抗藥性的產生，相倚相生。目前臨床上沒有一個液態檢測或療程，可以準確診斷或有效治療t-NEPC。本計畫研究賀爾蒙治療後的代謝再編程，去彌補上述的不足之處。本計畫將用電腦模擬腫瘤代謝，找出治療引起代謝變動與最具代表性的代謝產物。計畫將：(1)研究再編程後的代謝路徑如何活化癌細胞，進而跨向分化為t-NEPC；(2)檢測腫瘤的生長是否沈溺於依賴再編程後的代謝，並演變成代謝脆弱性；(3)探究此代謝再編程是否可以預測治療結果。本計畫將從代謝脆弱的角度對t-NEPC與其他治療抗性的腫瘤進行研究，成果預期將可針對t-NEPC，開發新穎的液態檢測生物指標與療程。	
計畫項目	抗糖尿病藥物在腦創傷的治療效應-- 探討對腦內生性神經再生的作用及意義	
經費需求	1,393 千元	經費來源：科技部
計畫重點	外傷性腦創傷是全球性造成失能、失智及死亡的主因之一。目前缺乏有效的治療藥物。本計畫的研究目的即在開發可用以治療腦創傷之藥物。本計畫先前利用控制型腦皮質撞擊建立中度腦創傷的小鼠動物模式，發現西格列汀，一屬於雙基胜肽酶-4抑制劑、臨床治療糖尿病的口服藥物，可降低腦創後急性腦發炎現象、並達到恢復運動功能的功效。西格列汀亦可改善腦創所造成的認知能力的退化。由於認知能力與腦海馬迴神經再生能力有關，改善其功能，或可提供長效型的腦功能修復。本研究計畫將利用同一動物模式，探討西格列汀及其他雙基胜肽酶-4抑制劑是否具有改善腦創傷對海馬迴神經再生所造成的傷害。海馬迴神經再生起源	

	於其內所含神經幹細胞的再生、遷徙、樹突軸突的成長、及成熟成齒狀回顆狀神經細胞。腦創傷增加了新生顆狀神經細胞遷徙能力及其樹突的複雜性。本計畫將探討這些變化如何影響動物的認知能力，雙基胜肽酶-4抑制劑與創傷所致新生顆狀神經細胞樹突及遷徙能力的關聯，雙基胜肽酶-4抑制劑是否對海馬迴神經再生有選擇性治療效能，及其在神經治療上特殊的分子機制。	
計畫項目	探討PLA2G7, SGK1 and RTP4因子經由調控巨噬細胞功能在紅斑性狼瘡血管硬化致病中的角色	
經費需求	1,251 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，患者有相當大的比例會合併心血管的疾病，而這個現象並無法以有無藥物的使用或已知的心血管疾病有關的合併因子如糖尿病、高血脂症、肥胖...等原因解釋。證據顯示，發炎的因子如第一型干擾素，會造成或加重心血管疾病的發生。早期紅斑性狼瘡患者的死亡與腎臟的侵犯有著密不可分的關係，但晚期紅斑性狼瘡患者的死亡與心血管疾病間的關聯性更加密切。巨噬細胞在狼瘡性腎炎的腎臟組織中的數量與疾病的嚴重度息息相關，亦在血管硬化的過程中扮演重要角色。本計畫將先從細胞的層面探討紅斑性狼瘡患者血液中發現的一些被抑制的因子，包括PLA2G7, SGK1和RTP4因子對被紅斑性狼瘡刺激物(包括第一型干擾素、toll-like receptors or lipopolysaccharide)活化的巨噬細胞的影響(雖然是表現量較低，但它們是傾向發炎或抗發炎的角色並不清楚)，並根據研究成果，進行動物模式探討。期望在未來，此研究的成果能對狼瘡患者的心血管和其他相關疾病的治療上提供助益。	
計畫項目	結合臨床與生物標記發展缺血性中風病人發生急性高血糖之發病及預後預測模型	
經費需求	1,828 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高血糖症是急性缺血性中風常見的併發症，本團隊過去證實高血糖之缺血性中風患者的預後較差，同時大部份以改善病人血糖為目的的藥物在研究中並未能有效改善預後，暗示著機制尚不明確。然而，過去較少研究針對缺血性中風後的高血糖進行病因探討。因此，本計畫希望藉由結合大型資料庫，分析可能影響中風後高血糖發生的潛在危險因子，並結合生物標記及中風損傷位置影像建立缺血性中風後高血糖及其不良預後的預測模型。本計畫為三年期計畫，研究預計發展中風病人腦部缺血性損傷部位自動辨識模型，再利用全國性樣本，結合傳統危險因子及血糖調控異常候選基因與多基因風險分數，建構中風後高血糖風險及不良預後模式的組成因子。藉由此計畫的執行，期望能夠獲得缺血性中風高血糖風險的醫療精準預測模式，提供臨床應用以協助醫師進行妥適的醫療決策，同時減少不良預後的沉重負擔。	
計畫項目	生命早期的暴露體學與兒童健康 II	
經費需求	1,310 千元	經費來源：科技部
計畫重點	新興關注汙染物對人體健康的威脅不斷變化，而暴露體關聯性研究的模式將有助於探討多重環境汙染物共暴露與生活習慣或社經條件的交互作用對健康效應或疾病機轉的影響。兒童過重與肥胖議題，除胎兒時期及後天環境、飲食營養、運動睡眠等因素，亦可能受COVID-19防疫措施所影響。本研究以臺灣出生世代長期追蹤研究II為對象，利用非標的物廣篩平臺協助擇定新興關注汙染物，應用於臍帶血檢測；使用遙測影像與地理資訊、監測資料進行模型推估以建置空氣汙染和綠地之都會環境暴露體；以機器學習及數據分析技術建立生命早期暴露體分析模式作為新生兒健康預後的風險預測和重要暴露因子的篩選。計畫第二年完成TBPS II兒童在青春期的追蹤，著重COVID-19疫情對兒童生活型態的改變，檢測與肥胖相關生物標誌與免疫發炎反應，探討生長軌跡(體位變化)與兒童肥胖、宿主免疫的關聯性，並綜合分析生命早期的暴露與後天環境因素對新生兒生長至青春期的影響，以辨識兒童肥胖之可調整因素為目標。	

計畫項目	生育對罹癌婦女及其子代之健康影響	
經費需求	1,753 千元	經費來源：科技部
計畫重點	隨著生育年齡上升，癌症發生在育齡婦女的機會增加，女性可能遭遇懷孕時罹患癌症，或罹癌時尚未完成生育計畫。癌症治療，包括化療、放療及荷爾蒙療法皆會影響生殖。隨著人工生殖技術的進步，為期待生育的罹癌婦女帶來曙光，但執行方法與時機對罹癌婦女本身及其子代的健康，仍需進一步研究。本計畫將使用現有資料，包括出生通報檔、全民健康保險資料庫、癌症登記檔、人工生殖資料庫及多重死因檔，藉由婦幼主題資料庫進行串聯，形成一套包括母親及小孩跨世代的健康資料庫來探討罹癌婦女生育及人工生殖對其及其子代健康之影響。本計畫將了解1)每年之出生嬰兒中，有多少母親(曾)罹患過癌症，及其癌症種類、2)罹癌婦女生育率、3)罹癌是否會影響子代健康、4)癌症治療與對嬰兒健康之影響及最佳等待期、5)人工生殖是否對癌症預後及子代健康造成影響。希望本計畫研究結果能在醫師、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	探討呼吸道與腸胃道微生物體與腸胃道代謝體在兒童氣喘疾病病程的控制上所扮演的角色和影響	
經費需求	1,988 千元	經費來源：科技部
計畫重點	數十年來，過敏免疫疾病的盛行率逐年增加；如異位性皮膚炎、呼吸哮喘、氣喘和過敏性鼻炎都是臺灣兒童常見的過敏免疫疾病。研究指出，兒童氣喘疾病的發生與遺傳因子、環境因子、細胞激素、微生物體和代謝體有關，上述因子之間的關聯也有影響，惟作用機制仍不清楚。本計畫將利用臺南學齡兒童的研究世代所收到的三百多位氣喘病童，收集其遺傳因子、環境因子、細胞激素、微生物體和代謝體的資料，進行後續探討與整合分析，與兒童氣喘疾病病程的控制因子與因子間之關聯與機制。本計畫期望釐清兒童氣喘疾病病程的控制之相關機制，以及與兒童氣喘疾病病程控制有關之各個因子之間的相互關聯，期望能發現對氣喘病童病程控制與免疫發炎機制相關之相互調控，有更進一步的了解；這項研究計畫的結果將促進臺灣微生物體和代謝體的研究，日後並能夠將此研究發現轉譯為臨床上的診斷方法，藉此更準確地預測及控制氣喘病童病程的發展，及早進行有效的臨床治療。	
計畫項目	探究孝順與老化指標及高齡死亡率之關聯性:揭露華人社會特有的社會聯繫對健康老化可能的影響	
經費需求	998 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在華人社會中，「孝順」廣泛且持續影響家庭裡子女與父母之間的互動(社會連繫)。社會連繫為健康的重要決定因素之一。結構或功能上不良的社會連繫將提高健康不良的風險，其重要性不亞於熟知的健康風險因子，惟目前並不清楚孝順與老人健康的關聯性。研究指出，社會連繫可能改變特定生理機轉而影響健康，且生理機轉的改變可能會影響生物老化。本計畫將進行觀察性研究以探討孝順與老人健康的關聯性。計畫團隊假設：孝順(長輩預期與實際接受)的程度(1)會因老人特定社會人口學特性而異且與老人生活習慣有關；(2)與生理、身體、認知老化生物指標有關；(3)與死亡風險有關；(4)改變老化生物指標與死亡風險的關聯性。本計畫將分析參與臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究的中老年人資料，該研究對個案進行孝順量表、社會人口學、生活習慣/健康行為、罹病狀況與生理、身體、認知老化生物指標評估，藉由串連死因登錄資料庫追蹤個案存歿狀態，並以迴歸與存活分析方法進行分析。	
計畫項目	那曲酮在酒精使用障礙症病患療效反應的多體學研究	
經費需求	1,341 千元	經費來源：科技部

計畫重點	酒精使用障礙症為患者對酒精成癮而無法控制其酒精使用量。在臺灣約7.5%的人口有對酒精成癮，而那曲酮為治療酒精使用障礙症之藥物，惟並非適用於每一個人，研究發現那曲酮在憂鬱程度及酒癮程度較低的患者有效。影響那曲酮療效之生物機制相當複雜，基因變異或基因間的交互作用對那曲酮療效的程度有影響，惟目前基因研究仍注重在發現基因變異與那曲酮療效的關聯性，背後機制仍不清楚。目前，整合基因體、表觀基因體、轉錄體及蛋白質體所進行之多體學分析已成為瞭解生物機制影響複雜性狀的利器，本計畫利用多體學分析探討影響那曲酮療效的生物機制，這是整合型計畫「那曲酮於酒精使用障礙症治療的精準醫學：從臨床表徵，生物標記到藥物基因體學研究」下之子計畫四，此整合型計畫將針對酒精使用障礙症病患產生基因體、轉錄體及數個生物標記，並進行多體學分析找出影響那曲酮療效的生物路徑及基因網絡，並建立預測模型以提供個人化的那曲酮治療建議。	
計畫項目	建立臨床結核菌之快速且全面性的抗藥基因檢驗方法	
經費需求	1,870 千元	經費來源：科技部
計畫重點	結核病的治療耗時長久，治療多重抗藥性結核病更長達18個月，臨床上需先進行結核菌的藥物感受性試驗方能確認用藥，惟傳統結核菌的藥物感受性試驗耗時且繁瑣，將新穎分子生物檢驗方法運用於預測藥物感受性測試，預期將大幅提升醫療效率。本計畫將利用具有簡易機構、快速產出結果，及經濟化成本等特性的奈米孔 (Nanopore)定序技術，結合生物資訊技術，有效率提供系統化序列設計，針對結核菌建立全長抗藥基因序列的檢驗方法，進而應用於臨床診斷。預期達成之目標包括：第一，有效地設計出抗藥標的基因的多引子序列；第二，從臨床痰液檢體直接進行標的基因的擴增反應；第三，利用雙條碼方式標定樣本以降低定序成本；第四，解決奈米孔定序的錯誤率問題，獲得準確的標的基因序列；第五，提供此分子檢驗方法以快速產生藥物感受性預測。本計畫將建立臨床結核菌的快速且全面性抗藥基因分子檢驗方法，預期將能運用於精準醫療，減少錯誤用藥、降低抗生素濫用及提升醫療效率。	
計畫項目	臺灣兒童慢性重症發生率、盛行率與預後	
經費需求	1,399 千元	經費來源：科技部
計畫重點	兒童慢期重症發生率上升為全球醫療體系所關注，而臺灣少子化時代的來臨，亦需進行相關研究釐清兒童慢期重症相關情形。本計畫將分析臺灣兒童慢性重症發生率、盛行率與預後的趨勢，並利用健保資料估計2009年之後歷年臺灣兒童慢性重症發生率與盛行率，檢視這些兒童成為慢性重症患者的相關因素，探討其長期預後與預後相關影響因素，並分析後續長期醫療支出。本研究將兒童長期重症之條件定義為使用呼吸器至少21天或使用呼吸器至少4天並在第4天之後氣切。利用健保資料，本計畫將建構2009年之後歷年兒童長期重症新患者人數、發生率、預後、人口與健康相關特質分布的季資料時間數列資料，並建構年底盛行率的時間數列資料與平均每位兒童病人長期重症當次住院費用與出院後後續一年醫療費用的時間數列資料。趨勢分析將立基於時間數列分析方法，本計畫將運用存活分析方法建構一套資料庫顯示兒童使用呼吸器4天後逐日的預後評估，預後指標為90天內成功拔管機率與90天存活率。	
計畫項目	利用不平衡感知機器學習法分析遺傳變異之研究	
經費需求	1,694 千元	經費來源：科技部
計畫重點	機器學習法在遺傳資料的應用日益廣泛，惟全基因組定序資料之基因罕見變異比例高，分析時常面臨缺乏統計檢定力的挑戰。而致病突變的稀有性也讓機器學習應用面臨類似困境，且多數疾病罹患率均遠小於50%，即針對某種疾病(標籤)，有病者通常占少數，是一種不平衡的疾病類別。惟多數機器學習演算法多假設不同類別的樣本數量相等，因此樣本數量不相等會導致結果偏向多數類別。本計畫將採用不同的績效指標評估(深度)機器學習法在分析不平衡巨量遺傳與非遺傳資	

	料時的表現，並開發不同的新穎累計特徵分數，彌補罕見變異之稀有性，以提升利用罕見遺傳變異作預測和特徵選擇的機器學習表現。本計畫將研究不平衡感知(深度)機器學習法以分析罕見變異的表現，並引入所提出的特徵分數進行疾病預測與特徵選取。在橫斷面和縱貫研究設計下，模擬不同情況的疾病機制及特徵變數，並開發新穎能處理時變特徵的深度學習法，並應用於長期追蹤研究，進行與現有方法之比較。	
計畫項目	發展聚焦超音波血管調節技術用以改善糖尿病多發性神經病變	
經費需求	3,125 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高達九成的糖尿病患者為第二型糖尿病，近半數患者會併發多發性周邊神經病變，其誘發之疼痛、感覺喪失、足部潰瘍或截肢失能，造成低落的生活品質與經濟負擔。血糖控制是目前臨床上的療法，微僅對六成的第一型糖尿病患者周邊神經病變有效。本整合型計畫將研究超音波聚焦的熱與力對第二型糖尿病腳底末梢血管之生物效應與開發聚焦超音波血管調節技術，促進血流量改善周邊神經病變的進程。總計畫暨子計畫一將建立第二型糖尿病多發性神經病變之大鼠模型、開發均值壓力場之細胞實驗平臺、開發動物實驗用之聚焦超音波技術、整合聚焦超音波技術(子計畫一)與多模組影像技術(子計畫二)、研究超音波熱/力對周邊血管/血流之效應與評估周邊神經病變的療效、血管對超音波長期治療之抗性、分析聚焦超音波對血管內皮細胞(子計畫三)的影響。本計畫將促進末梢血管的血流量以改善第二型糖尿病多發性神經病變，並開發一套大鼠專用血氧濃度監測聚焦超音波血管調節系統。	
計畫項目	由於非線性和空化效應，最佳化聚焦超音波治療期間的能量傳遞	
經費需求	2,458 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高強度聚焦超音波(HIFU)是一種快速發展的腫瘤消融方法，在其他方法無法應用時可以使用。儘管高強度聚焦超音波(HIFU)在當今的癌症消融治療中已被廣泛採用，其效率仍需提高。目的是提出更有效的消融方法。對於大體積的消融，通常需要非常長的治療時間(超過四個小時)。數值模擬結果表明可以充分減少治療時間(從數小時到數分鐘)。本計畫將進行離體和動物實驗，以最佳化治療程序並驗證所提出的數學模型。當前的項目將致力於開發和驗證用於治療腫瘤的超高超音波功率的數學模型。在超高超音波功率下，非線性傳播效應變得非常重要，這可能導致在聚焦區域形成電擊和空化。這些效果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。亦能避免中等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。本計畫將制定最佳治療策略，並在動物模型中證明治療計畫可以充分減少治療時間，同時提高治療效率。	
計畫項目	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第二型糖尿病多發性神經病變之治療效果	
經費需求	1,501 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蹤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A β 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A β 會促進VDR-p53結合。所以本團隊認為A β 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A β 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，並且解析這個非典型角色的VDR訊息路徑。	

計畫項目	開發經鼻傳輸免疫奈米聲敏複合體於多模組影像引導聲動力療法在大腦膠質母細胞瘤治療之應用	
經費需求	1,935 千元	經費來源：科技部
計畫重點	儘管已有多種新式療法應用於臨床膠質母細胞瘤治療，然患者五年存活率仍低，為目前急需突破的重要瓶頸。近年來，經鼻傳輸系統藉由嗅神經及三叉神經可通過血腦障蔽抵達腫瘤以達局部治療而受到高度關注。本計畫提出，利用經鼻傳輸系統傳送一免疫奈米聲敏複合體、再搭配聲動力療法，可引發局部特異免疫反應及有效抑制腫瘤生長。此多工奈米平臺：(1) 硫化鉍為一新型聲敏劑，可有效將氧氣轉化成過氧化物，同時亦為光聲影像及電腦斷層之絕佳對比劑；(2) 中孔洞奈米矽層的高表面積，可攜帶大量免疫調節劑(Imiquimod)，同時孔洞矽層亦為超音波影像之對比劑；(3) Imiquimod為一TLR-7活化劑，可活化特定腫瘤免疫反應；(4) 明膠為腫瘤基質金屬蛋白酶受體、可作為標靶傳輸；(5) 氧化錳具高度催化能力，能調節氧氣改善腫瘤缺氧問題。本計畫以突破膠質母細胞瘤藥物傳輸瓶頸為主軸，影像定位及非侵入性聲動力治療為方針，此多工複合體搭配經鼻傳輸，不僅抑制腫瘤生長，亦可活化免疫反應達到類疫苗功能。	
計畫項目	中樞神經調節用聚焦超音波相位陣列換能器之開發	
經費需求	1,060 千元	經費來源：科技部
計畫重點	神經失調併發的腦疾病會嚴重影響自身與周遭親友的生活品質。腦部刺激是研究神經調節和治療腦疾病的有效方法，穿顱電刺激與穿顱磁刺激是無創過程，但是主要刺激區域僅在淺層的腦組織且空間解析度低，而顱內與腦部深層電刺激則需要開刀手術將電極放置在腦內。近來聚焦超音波被視為腦部刺激可能的方法，由於它具備幾項實用的特色：1)刺激過程為無創、2)空間解析度/聚焦區為毫米尺度、3)刺激區域可達腦深層、4)可與磁振造影整合、5)可調控的機械力-生物效應。本計畫之目的在於研發新型的腦神經調節用聚焦超音波相位陣列換能器，以彌補目前的技術缺口。具體的目標包含設計新穎的聚焦超音波換能器、模擬穿顱超音波在腦的聲場、進行聚焦超音波換能器的樣品試製與測試、進行聚焦超音波換能器的原型製作與特性化測試、開發定位機構、整合聚焦超音波系統和定位機構於MRI系統中、進行顱骨仿體結合豬腦離體的測試實驗。	
計畫項目	皇冠醚用於可逆鍵結蛋白質遞送的機制探討	
經費需求	937 千元	經費來源：科技部
計畫重點	利用蛋白質做為藥物的治療方法是很重要的議題，但由於蛋白質具有巨分子的結構，很難有效率地穿透細胞膜進入細胞質，因此蛋白質療法的應用仍受限制。然而，在過去的十年中，設計如何傳送蛋白質藥物進入腫瘤細胞的策略已有越來越多的研究，因為將有功能性的蛋白質直接送入細胞質內已為眾多的生物醫學應用提供一個願景。因此本計畫試圖提供一種策略，將穿膜胜肽(cell penetrating peptide, 簡稱CPP)與皇冠醚(18-crown-6, 簡稱18C6)鍵結來傳遞蛋白質進入細胞質。由於18C6的孔洞與蛋白質上的Lysine殘基有高度的專一性親和反應，形成“蛋白質-18C6”特定的聚合體，再藉由CPP的幫助以提高“蛋白質-18C6”傳遞至細胞內。基於18C6與鉀離子有更高的親和能力，當“蛋白質-18C6”進入細胞質後，可藉由腫瘤細胞內高鉀離子濃度的競爭反應，18C6將主動自蛋白質表面離開，使得蛋白質得以回復原本的功能。最後使用caspase 3蛋白酶將做為本計畫的目標蛋白質，希望透過修飾後之18C6能有效地傳送至癌細胞中並進一步誘發細胞凋亡。	
計畫項目	在多GPUs上聚焦超音波治療過程中粘彈性介質之空化現象的建模	
經費需求	2,237 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>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多GPU上開發的模型之高效能解決方案。將藉由在NHRI中之實驗數據進行比較以驗證這數學模型。</p>	
計畫項目	發展空氣中塑膠微粒之分析方法並探討實驗動物吸入暴露之生物分布	
經費需求	2,091 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>2004年英國普利茅斯大學(University of Plymouth)的Richard C. Thompson首度提出塑膠微粒(microplastics, MPs)這個名詞，且指出大量的塑膠碎片正累積在海洋環境中。近年來，全球共識公認尺寸小於5mm的各種塑膠碎片可稱為塑膠微粒，這些塑膠微粒主要透過河川與海洋而傳播至遠處，不過很少研究能夠探討塑膠微粒經由大氣的傳輸，儘管我國推動限塑政策多年，但也並沒有檢測空氣中塑膠微粒的公告方法。故本研究有兩大主軸，其一是建立檢測空氣中塑膠微粒的前處理與儀器分析方法；其二是探討實驗動物吸入塑膠微粒的可能性、暴露後的生物分布與發炎性反應。此計畫所開發的方法可同時運用於分析以濾紙採集的總懸浮微粒空氣樣本、落塵樣本與實驗動物的器官內的塑膠微粒，達到定性篩檢與定量分析的目標。在本研究不同階段的實驗動物包含小鼠、雞與鴿子，用於驗證塑膠微粒經由大氣傳輸進入生物體內的可能性，以作為將來生物危害性評估的基礎。基於本研究的觀察與結果，政府可藉以評估我國限塑政策的長期成效。</p>	
計畫項目	精準定量細胞攝取胺基酸類似物的最佳化分析方法	
經費需求	1,889 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胺基酸類似物有機會透過與胺基酸運轉體的交互作用而成為抗癌藥物，硼化苯丙胺酸(BPA)是其中一個難得的例子，它藉由與L-胺基酸運轉體的作用而成為一個有效的硼中子捕獲治療用藥。有效的硼中子捕獲治療必須要使腫瘤內含有30ppm以上的B-10元素，且B-10在腫瘤與正常組織的相對比值需要>3。要評估BPA是否能作為對抗某種癌細胞之用，必須要了解細胞攝取BPA的能力。本研究預定建立兩種關鍵的實驗技術來執行一系列完整的評估，其一使用單細胞感應耦合電漿質譜(SC-ICPMS)用於探討一群細胞中，個別細胞對BPA攝取量的變異性；其二使用液相層析串聯感應耦合電漿質譜(LC-ICP-MS)，探索細胞攝取BPA後對於該藥物的代謝能力差異。整合以上兩種關鍵分析方法，能夠讓本團隊洞悉如何精準定量細胞攝取胺基酸類似物的能力，此一優勢將帶來開發新型BNCT用藥的契機。</p>	
計畫項目	發展金奈米蒲公英光熱療法於肝細胞癌之精準醫療—調控光熱物理參數及相應生物指標以抑制腫瘤轉移及驅動遠端免疫效應	
經費需求	2,054 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年局部熱治療受到重視；除作為非侵入式治療手段，熱治療更有活化免疫反應之附加效應、抗衡癌症轉移。本計畫利用本計畫設計的生物可降解金奈米蒲公英調控光熱治療之物理參數及生物效應。高表現基質金屬蛋白質酶-2/-9原位型及轉移型之肝癌細胞將誘發金奈米蒲公英標的專一性聚集、使吸收波長紅移涵蓋近紅外光I及II區域、繼而啟動金奈米蒲公英光熱治療及光聲影像之雙輔效應。在前期測試中，觀測到高溫度光熱治療會促使腫瘤轉移，反之、中溫區光熱治療(50度C>T>43度C)沒有轉移現象。透過基因微陣列晶片分析亦發現在高溫設定光熱治療下、腫瘤轉移相關基因高度表現之徵狀。因此、本計畫將藉由精準調控光熱治療之物理參數，分析不同光熱治療設定，在誘發後續腫瘤轉移、改善免疫性細胞死</p>	

	亡呈現能力、和再極化腫瘤相關巨噬細胞等生物效應間之關聯性，以期克服肝細胞癌於治療手段後高復發率的挑戰。	
計畫項目	地理群聚的時間變化在疾病擴散模式之應用	
經費需求	491 千元	經費來源：科技部
計畫重點	這個計畫的背景來自於流行疾病的擴散監測系統，同時應用此系統來預測疫情的可能發展方向。在分析流行疾病傳播路徑的問題上，本計畫透過合適的分群方法，將風險因子和病例位置的時間異質性都整合於疾病映射模型中，從而建立整合性的分群模型以預測疾病群聚的發生。本計畫的分群方法與傳統方法的主要不同處在於本計畫是透過統計推論來在研究疾病群聚的時間變化。目前在進行相關研究的團隊並不多，所以此方法或可對流行疾病的擴散模式產生顯著貢獻。	
計畫項目	溢零值資料的疾病映射模型	
經費需求	491 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在流行病學資料中，經常會出現具有相關性的溢零值資料。在本計畫中，對零值資料配適羅吉斯模型，而對正值資料配適左設限的條件自我迴歸模型，同時將解釋變數及相關性同時加入模型中。本計畫將發展交疊估計法以估計參數。此方法預期將對統計領域和公共衛生領域產生貢獻。	
計畫項目	探討神經微環境影響STK11F354L乳癌之惡性化與抗藥性及可能之治療標靶	
經費需求	2,386 千元	經費來源：科技部
計畫重點	乳癌好發於女性。針對轉移性乳癌的治療效果仍然十分有限。預後不佳多肇因於癌症進程已進入到無法手術的階段或癌細胞基因突變類型無法進行標靶治療。乳癌的惡性化誘發器官轉移或發展出抗藥性的根本機制非常的複雜且受多種因子影響，然其中一個最關鍵的因子是致癌基因的突變。本計畫在乳癌病患的STK11基因1062位置上發現一個由C變為G的點突變產生突變蛋白STK11F354L，且此基因突變與乳癌較差之預後與及抗藥性有正相關。在本計畫的前導實驗中，藉由結構模型預測與細胞活性測試，本計畫確認了STK11F354L是功能性缺失的基因突變。STK11F354L誘導癌細胞表達神經傳導物質受體與神經營養因子受體能接受神經的刺激，誘發細胞增生，促進細胞移行與侵犯，並產生抗藥性。本計畫將研究STK11F354L誘導乳癌惡性化與抗藥性中神經微環境的角色與分子機制。研究成果將提供分子機轉及小鼠模型評估，能提供未來設計合適的治療標靶及策略。	
計畫項目	蛋白脂質修飾於人類巨噬細胞分化與功能之探討	
經費需求	1,746 千元	經費來源：科技部
計畫重點	大多數生理和病理過程均在蛋白質水平上表現出來，而蛋白質功能的多樣化和調節是通過多種翻譯後修飾實現的。蛋白脂質修增加了蛋白質的疏水性，其中脂質部分主要起錨定作用，以穩定蛋白質-膜相互作用，調節蛋白質活性，穩定性以及蛋白質-蛋白質相互作用。通過在人類巨噬細胞中採用新穎化學探針和化學蛋白質組學，發現了巨噬細胞分化和功能的幾種主要調節蛋白的新型脂質修飾。本計畫的主要目標是著重在探討這些蛋白質脂質修飾調節巨噬細胞分化和功能的機制，從中了解這些細胞如何產生與調控功能特性。期盼未來能透過對控制巨噬細胞分化和功能的翻譯後機制的研究，增進巨噬細胞為基礎的干預策略，進而提供臨床上治療炎症和炎症相關疾病的治療效益。	
計畫項目	優化成人健康體位之場域擴散策略研究(第四年)	
經費需求	2,934 千元	經費來源：科技部

計畫重點	我國成年人口體重過重或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，並以場域設定介入對象，排除了「跨場域自然擴散機制」的設計；且多數研究以BMI超標者為對象，極少納入鄰近BMI上限的高體脂族群，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而復胖。本研究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策略、評估參與者健康體位及慢性病風險之改善情形，並探究場域擴散策略與成人健康體位生活文化形成之特質，指出後續研究方向與政策建議。	
計畫項目	空氣丙烯醛與其生物指標暴露評估：暴露變異與影響因子探討	
經費需求	1,377 千元	經費來源：科技部
計畫重點	空氣丙烯醛暴露所導致之健康風險一直為國際環境衛生重要議題，各國研究顯示室外環境丙烯醛濃度顯著高於ATSDR建議之長期呼吸暴露之最低風險值，且居家室內濃度普遍高於室外，但臺灣空氣丙烯醛監測與評估資料仍然缺乏，且個人丙烯醛暴露濃度、變異(exposure variability)與特徵並不清楚，長期暴露所導致的健康風險仍然未知。本計畫預計招募臺灣都會區40個家戶，每個家戶納入二位成員(成人與孩童)，分別在冷季與暖季進行丙烯醛室內外量測與個人暴露評估。此外，本計畫也將招募20位成年人(10吸菸者與10位未吸菸者)，探討丙烯醛外暴露(external exposure)與內暴露(internal exposure)生物指標關係。研究成果除了可以了解臺灣空氣中丙烯醛在環境、居家濃度分布與個人暴露(內外暴露量)狀況外，亦可以評估受試者空氣與其代謝物暴露變異，同時收集居家與個人暴露問卷，可以鑑別影響家戶與個人暴露濃度之重要因子，有助於政府及個人研擬減量策略與防護建議，並提供流行病學與健康風險評估參考。	
計畫項目	GSDMD在茲卡病毒感染中的致病作用	
經費需求	2,546 千元	經費來源：科技部
計畫重點	茲卡病毒感染症對於一般成年人沒有顯著的威脅性，但被茲卡病毒感染的孕婦則容易提高新生兒先天缺陷的機率。由於茲卡病毒會感染胎兒的神經細胞進而造成新生兒小頭畸形等異常腦神經病變，茲卡病毒的感染仍是全球關注的焦點之一。細胞焦亡是一種程序性的細胞壞死，常伴隨一系列與介白素(interleukin; IL)-1相關的細胞發炎反應。在反應發生時，活化的caspase-1除了能將IL-1前驅蛋白剪切成具有活性的IL-1，也能剪切gasdermin D (GSDMD)蛋白，使GSDMD移動至細胞膜上聚集並形成孔洞，藉以釋放出成熟的IL-1，終而導致細胞破裂。這個計畫希望能解開茲卡病毒破壞宿主細胞的機轉，並針對以下幾個目標進行研究：1.探討人類GSDMD的單核苷酸多形性(single nucleotide polymorphism; SNP)在茲卡病毒誘發的細胞死亡中所扮演的角色。2.釐清人類GSDMD的SNP差異是否會影響茲卡病毒的複製或感染。3.針對GSDMD誘導的細胞死亡，發展對抗茲卡病毒感染症的治療策略。這個計畫的執行成果深具國際競爭力，且也能提供未來茲卡病毒相關疾病重要的治療依據與方向。	
計畫項目	研究CYP24A1參與BRAFFV600E誘發大腸直腸癌幹細胞化與治療應用	
經費需求	1,999 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在臺灣大腸直腸癌為癌症死因第三位。目前在多種化療藥物的合併治療下，對於復發或轉移性大腸直腸癌的預後已有著顯著的改善。但有將近10%的大腸直腸癌患者帶有BRAF突變，然而這類病患對於現行白金類化療藥物(第一線或第二線治療)，或標靶治療(如BRAF抑制劑，EGFR抑制劑，PI3K抑制劑)，不管是單方或合併使用，其反應都不佳。這些臨床結果意味BRAFFV600E的大腸直腸癌能透過其他訊息傳導路徑逃脫現行治療藥物的毒殺。為了找出BRAFFV600E特有的訊息傳導路，本計畫利用了CRISPR-Cas9方法特異性編輯了大腸直腸癌細胞株Colo320的野生型BRAF，獲得Colo320#33(BRAFFV600E)。此四年期計畫，本計畫將釐清CYP24A1如何參	

	與BRAFV600E誘發的癌幹特性與化療藥物抗性的分子機轉，並利用大腸直腸癌的原位注射小鼠模式來評估1,25(OH)2D3作為合併性治療佐劑的可行性。	
計畫項目	克服膠質母細胞瘤腫瘤細胞與免疫微環境相互作用形成的單核吞噬細胞系統相關治療障礙的研究和策略發展	
經費需求	2,330 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>膠質母細胞瘤(GBM)是一種高度侵襲且具有非常惡性特徵的原發性腦腫瘤。腫瘤細胞外，近年來的機制研究認為腫瘤微環境導致不良預後方面也具有深遠的影響力，尤其腫瘤免疫在治療反應中佔有重要的決定作用。然而對於腫瘤細胞與免疫之間的相互作用了解甚少。本計畫的目標為了解免疫和發炎反應在藥物抗性的作用，並確定腫瘤細胞在相互作用中的影響。基於本計畫先前的研究，發現難治性細胞具有較強ROS調節的能力，推測通過訊息而調控利用單核吞噬細胞系統(MPS)塑造形成免疫環境。本這些研究將有利於本計畫接續提出針對MPS的新治療策略，以重塑腫瘤免疫改善疾病控制。本計畫提出由9個獨立實驗組成的三個特定目標：1，研究與難治性GBM的微環境相關的免疫調節作用；2，確定和GBM疾病中的免疫細胞其特性；3，探索通過調節GBM中腫瘤免疫的抗癌新療法。本計畫試圖藉由了解MPS在GBM易產生治療抗性的特性扮演的角色。由此對免疫的理解將進一步促使開發出針對該疾病的新穎治療策略。</p>	
計畫項目	運用詳細醫療與全基因組資訊使抗憂鬱藥物選擇最佳化	
經費需求	2,264 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>使用抗憂鬱劑治療憂鬱症亟具挑戰性，因其治療效果難以預測且目前仍缺乏以實證為基礎的治療指引。發展憂鬱症的個人化醫療將能帶來病患更好的治療結果。本計畫將應用新穎人工智慧技術分析詳細醫療與全基因組資訊使抗憂鬱藥物選擇最佳化。本計畫將利用國際 SSRI 藥物基因體學聯盟資料，進行全表現型多基因風險分數分析找出和抗憂鬱藥治療反應有基因關聯性的表現型。本計畫將整合健保資料庫以及臺灣人體生物資料庫，使用邏輯式回歸、集成學習演算法、深度學習等方法建立可預測憂鬱症病患使用抗憂鬱藥物治療結果的模型。可能的預測因子包括醫療照護利用、精神科與其他疾病共病、過去治療史、人口學特徵、生活型態與習慣、人體測量、與多項多基因風險分數。本計畫將驗證並測試所建立的預測模型，據此發展可供臨床使用的電腦臨床決策支持系統。期待此臨床決策支持系統能協助臨床醫師選擇最佳抗憂鬱藥物，將能對減少醫療支出與降低疾病負擔有所貢獻。</p>	
計畫項目	外泌型幹細胞代謝產物於腦部之神經修復	
經費需求	3,077 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>海馬迴是大腦中控制有關短期記憶、長期記憶，以及空間定位的重要區域。許多神經退化疾病都造成海馬迴區域的神經萎縮，進而導致病人記憶及認知方面的障礙。本研究團隊曾利用阻斷間質幹細胞的 PGE2/EP4 訊息誘發其釋放大量外泌體，並促使特定的分子進入此外泌體。在不需要任何侵入性手術之下，注射 EP4 拮抗劑誘導之間質幹細胞外泌體可有效地抑制損傷腦中破壞性的星形膠質細胞增生、避免過度的發炎反應、增加腦血管障壁的完整性。在同步的評估之下，間質幹細胞在一般狀況下所釋放之外泌體則無法修復各種腦細胞的功能。本計畫目的在於鑑定比較一般外泌體及 EP4 拮抗劑誘導之間質幹細胞外泌中之代謝產物，以期找出造成 EP4 拮抗劑誘導之間質幹細胞外泌體修復功能之代謝分子。計畫團隊將研究 EP4 拮抗劑誘導之間質幹細胞外泌體所攜帶之代謝產物在腦神經修復中扮演的角色及作用機制。研究將由三個方面進行：(1)比較分析一般間質幹細胞外泌體和 EP4 拮抗劑誘導之間質幹細胞外泌體中所含之代謝產物差異。(2)比較差異之外泌體代謝產物對腦功能損傷之修復能力。(3)找出受外泌體代謝產物調控之腦細胞。(4)探討外泌體代謝產物修復腦功能之細胞機制。預期此發現將有助於研發神經損傷及退化相關的治療。</p>	

計畫項目	開發二型糖尿病經濟模擬軟體及其應用於臺灣糖尿病篩檢之成本效益分析	
經費需求	1,275 千元	經費來源：科技部
計畫重點	二型糖尿病在成人的全球盛行率已達到 8.3%，而且在已開發或開發中國家之盛行率仍持續上升中，臺灣成人的二型糖尿病盛行率從 2005 年的 4.57% 上升到 2014 年的 6.45%，特別在 20-39 歲的族群中，二型糖尿病發生率的上升趨勢特別明顯，這可能是因為在年輕族群中過重或肥胖的比率上升的原因所造成，二型糖尿病也容易產生其它的併發症如心血管疾病、腎臟病、眼部疾病及聽力受損等，導致病人壽命的減短，並造成醫療成本的增加，因此，早期發現及有效的介入將能預防或延後併發症的發生，然而根據美國的統計，25% 的糖尿病患者並未被診斷確認，而當他們被診斷確認時，多已有如心臟病的併發症發生，因此，一個糖尿病及其併發症的風險預測模型將能提供早期發現及介入的有效參考，從而能節省龐大的醫療成本。而在評估介入或篩檢糖尿病的效益時，通常需要利用臨床試驗以觀察政策的效益，然而這將費時多年且耗費經費，利用經濟模擬模型來探討介入或篩檢的成本效益因而成為可行且有效率的方法，相關的研究也愈來愈受到重視，目前針對二型糖尿病的經濟模擬模型多針對歐洲族群所建立，因而無法套用在非歐洲族群如亞洲族群的分析上，因此，本計畫提出了開發二型糖尿病經濟模擬軟體，將串連臺灣的兩大資料庫-臺灣人體生物資料庫及全民健保資料庫，以此資料建立二型糖尿病及其併發症的風險預測模型，再利用此模型模擬病人從發生糖尿病、發生併發症及死亡的過程；將利用此模擬軟體進行各種糖尿病篩檢策略的成本效益分析，並提供政策上的建言。	
計畫項目	SARS-CoV-2 E 蛋白離子通道內部離子活性的研究	
經費需求	2,237 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Poisson-NernstPlanck(PNP)連續方程式包含非離子相互作用、離子溶解、非局部靜電學等效應評估，可藉修飾此方程式描述離子通道內的離子流，本研究計畫試圖了解 SARS-CoV-2 E 蛋白五聚體離子通道的選擇性和目前電壓的關係，並已列入鈉離子與氯離子通道為考量。E 蛋白是嵌入在病毒外膜中的最小結構蛋白之一，負責病毒複製和出芽，一旦病毒進入宿主細胞，該蛋白就會大量表現。在文獻中僅能找到少數以不同病毒 E 蛋白所形成的通道活性為主題之實驗研究，因此本計畫嘗試藉由模擬計算 SARS-CoV-2 E 蛋白離子通道的方式研究此議題。	
計畫項目	深度學習智慧型手機的數位足跡量化工作效率指標	
經費需求	1,350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	醫療人員的工時急需創新的調查方法，克服傳統工時調查過於緩慢、不夠即時的困境。本計畫將以全自動記錄 GPS 工時與使用手機行為數位足跡的 App：以 GPS 工時記錄，深度學習上班/下班時段使用各種 App 的型態，得到介於 0 到 1 之間的機率值，作為工作效率指標。進而描繪醫療人員與各種職業在一天之中工作效率起伏的模式。本計畫以「思緒漫遊」這項最成熟的心理學理論為基礎，量化使用各種 App 的「亂度」，代表工作時的分心程度，即工作效率指標的相反概念。整合深度學習與從「思緒漫遊」理論建模的兩種方法，建立客觀、可量化的工作效率指標。最後利用手機資料可以長時間、即時記錄的特性，以中介因子分析探討工時對工作效率影響的機制。	
計畫項目	剖析高鹽觸發自體免疫糖尿病的分子及細胞機制:以自行研發之基因改造小鼠模式為基礎的機轉分析及治療開發	
經費需求	2,967 千元	經費來源：科技部

計畫重點	自體免疫糖尿病肇因於體內 T 細胞破壞了胰臟 β 細胞。報導指出罹病孩童攝取過量鹽可能與此疾病發病過程相關；本計畫研究團隊在非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠模式中也證實高鹽飲食會加速其疾病發展，顯示高鹽與自體免疫糖尿病的相關性。然而高鹽如何調控自體免疫疾病之分子機制尚未釐清。本計畫以自行研發之基因改造小鼠為基礎剖析高鹽觸發自體免疫糖尿病之分子機制並開發治療策略。基於過去文獻之報導及計畫團隊初步的證據，團隊提出假說：【高鹽可透過 SPAK 來觸發自體免疫疾病之致病性】。透過 SPAK 基因嵌入(Stk39F/FNOD)鼠與 T 細胞專一性 Cre 基因轉殖(LckCre transgenic NOD)鼠交配，團隊建立 T 細胞專一性 SPAK 基因剔除鼠。同時，發現 T 細胞專一性 SPAK 基因剔除鼠能減緩高鹽觸發之自體免疫糖尿病，證實了 SPAK 在疾病中扮演重要角色。另外也發現 SPAK 可當作治療此疾病之標的。本計畫將以實驗室已建立之各式基因轉殖、剔除及減弱小鼠釐清疾病過程中彼此複雜的交互調節作用。	
計畫項目	MAP4K3/GLK激酶在訊息傳遞與發炎反應中的角色	
經費需求	40,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	自體免疫疾病(如:全身性紅斑狼瘡,SLE)為可能致死之重大傷病，病患須終身用藥；癌症 38 年來為我國十大死因之第一名，癌細胞遠端轉移往往造成病患難以治療而死亡，因此，自體免疫疾病以及癌症的早期診斷與治療，是醫界長久以來的挑戰。本計畫研究自體免疫疾病致病機轉，以及誘發癌症轉移之癌症免疫反應。研究成果將提供治療發自體免疫疾病、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	生技醫藥生物資訊核心設施	
經費需求	16,321 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、國立陽明交通大學、國立清華大學、國立成功大學、亞洲大學以及中央研究院等六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。計畫團隊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	臺灣斑馬魚技術與資源中心	
經費需求	9,974 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。國衛院斑馬魚核心設施已於 2015 年及 2018 年通過 AAALAC 國際認證。這表示計畫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。國衛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，計畫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	

	<p>心」。有了 2015~2016 兩年的經驗，根據服務績效及市場反應計畫團隊重整服務架構，於 2017 年建立「斑馬魚醫藥健康產學技術平臺」。2018 年起計畫團隊將名稱改為「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。計畫團隊的收入支出比從 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，計畫團隊以「臺灣斑馬魚技術與資源中心」申請，以國衛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。計畫團隊將落實對學研界及產業界的服務。除承續過去的主要服務項目(技術方面包括基因操作、藥物篩選、環毒檢測及客製化服務；資源方面包括提供不同品系魚或魚胚、凍精、篩魚、代養、舉辦基礎/進階訓練課程及斑馬魚研討會)外，並陸續加入利用斑馬魚成魚/仔魚行為分析及神經退化監測等項目及開發 CRISPR 介導的基因敲入[KI]魚，幫助解決目前國人最關心的食安、老化及失智等問題。同時準備 TAF 的實驗室認證。計畫團隊的長期目標為利用計畫團隊常備及訓練完整的研究團隊及博士後研發經理，成立一家全方位生技研究服務公司。</p>	
計畫項目	科普活動：衛普掀知II—走進生技醫療的神秘國度(主題一)	
經費需求	2,013 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>國衛院規劃 110 年「衛普掀知 II—走進生技醫療的神秘國度」科普系列活動，擬申請科技部科普活動(主題一)之「未來科技發展趨勢科普化」主題，並選定生技醫療「科技防疫、細胞治療、精準醫療與精準健康及人工智慧科技」四大領域進行科普活動設計，活動形式包括【科普冒險王—生技醫療的奇幻旅程】、【臺灣科普環島列車—竹南車站】、【科普進校園】、【國高中科學營】與【小論文暨科展研習營】，同時以 Podcast 科普數位平臺進行科普推廣。此外，本計畫將兼顧城鄉及性別層面在科普資源的落差，除透過【科普進校園】將科普活動帶進偏鄉學校以外，同時在【國高中科學營】安排女高中生場次，藉此為國家培育未來更多的女科學家。活動內容說明如下：1.【科普冒險王—生技醫療的奇幻旅程】：邀請苗栗及新竹縣市學校師生及社區民眾踴躍參與，透過設計趣味的科普闖關，呈現生技醫療的未來應用潛力。2.【臺灣科普環島列車—竹南車站】：在臺灣科普環島列車的竹南車站以互動式的科普活動，將尖端的生技醫療知識轉譯為趣味的科普闖關，提供給搭乘列車前來的學童。3.【科普進校園】：針對「科技防疫、細胞治療、精準醫療與精準健康」主題舉辦校園科普講座及科普實作坊，介紹基本概念、技術原理、防疫知識與未來應用，並設計有趣的實驗動手操作課程，藉以深化學習體驗，讓學童對於生技醫療及新冠病毒(COVID-19)有更多的認識與體會。4.【國高中科學營】：運用國衛院研發的科普素材，並結合學校課程綱要的需求，安排科普演講、科學實作、心路歷程等課程，提供學子深刻的體驗及廣闊的視野。5.【小論文暨科展研習營】：透過主題演講、分組實作、實驗室參觀等課程，讓學生瞭解小論文的撰寫原則及架構，並透過實際演練與回饋，完成初步的小論文成品，並依據生技醫療相關主題進行後續小論文指導課程。</p>	
計畫項目	促進健康老化之生物標記開發與預測模型研究	
經費需求	10,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>健康老化與高齡福祉是現代社會追求的目標，然而一直沒有有效的評估及生理量測指標可以確實了解老化的過程。已知人類的生理年齡與功能喪失程度有關，但群體間老化程度的差異，讓計畫團隊更需要進一步找出國人在老化過程中的重要生理標記，以作為預防及延緩老化，達到健康老化、活躍老化及成功老化的目標。本計畫集結國家衛生研究院內外之跨領域團隊，從重要的老化症候面向，探討相關疾病的生物標記。運用「臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究」，以及「心血管疾病危險因子：竹東-朴子研究世代」兩大老年世代資料為基礎，建構高齡肌</p>	

	少與衰弱症、心血管病變與慢性發炎、神經退化等各別與整合的生物標記以及潛在致病生理機轉，採用 NVIDIA 高效能平行運算科技，利用人工智慧演算法開展後續臨床醫療商業發展應用。研究團隊包含美國賓夕法尼亞州的 Geisinger 健康醫療系統，合作進行心血管病變與慢性發炎預測模型之外部驗證。後續將進一步與鄰近的醫療機構合作推動臨床驗證場域，將開發生物標記到臨床實務應用做具有實證基礎的串接。	
計畫項目	自動無痛採血裝置的開發協助未來生物標記的抽血分析	
經費需求	8,420 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>自殺與憂鬱症是社會的重大議題，自殺行為除和憂鬱症相關外，也需要考量基因機制與心理社會因素之影響。自臺灣的社會變遷調查中發現，在千禧年前後 10 年期間與壓力相關的焦慮與憂鬱症患者人數逐漸上升，自殺率也同步增加，這種社會變遷中，e 化對公共衛生的衝擊是有目共睹，e 化帶來很多好處，然而，各式各樣的負面影響也隨之而來，例如重度網路或社交媒體使用者與自殺行為的關聯，在年輕世代相當明顯。長期追蹤調查可以看到憂鬱症狀的長期變化及其影響因子，例如父母衝突是否提高憂鬱指數，老人兒女是否孝順也會影響憂鬱情緒，所以本計畫擬以長期追蹤資料分析憂鬱症狀的軌跡以及不同時期的影響因子，或者憂鬱症狀對一些健康相關行為的影響，期望在公共衛生上提供建議，在不同階段做不同的介入，提高國人的精神健康，同時也可以評估憂鬱症的盛行率。此外，憂鬱症的種類繁多，在成癮的基因體研究中，以血液為基礎的客觀生物標記有了新的發現，較明顯的血液生物標記有 CC 修飾趨化因子 11 (C-C motif chemokine ligand 11; CCL11)，以及神經絲輕鏈多肽(Neurofilament light chain;NFL)，這兩個因子在臨床或政策上可以有效快速且客觀的評估患者是否處於酒精引發的慢性壓力，甚至已經導致腦部損傷，所以本計畫亦將運用這些生物標記對重度憂鬱症進行深入的分類探討以協助及擬訂有效的診斷與政策發展。最後，血液生物標記的政策一旦要推廣，必需克服抽血問題，目前市面上可採集微量血液之裝置是從指尖採血，然而指尖是痛覺敏感部位，對於被抽血者造成疼痛與恐懼。在收集、保存、運送以及血液前處理相當困難，所以難以用於基因與生物標記的方析。本研究擬開發一項新的自動無懼與無痛的微量採血裝置，來配合血液生物標記的診斷、長期追蹤，還有自殺的基因體研究以提升憂鬱症的診斷與客觀評估甚或有效的抗憂鬱劑開發。此外由於血液生物標記檢測的應用範圍廣泛，此採血裝置將具有許多產業上的應用價值。</p>	
計畫項目	在細胞和老鼠層級透過仿真及重組水疱性口炎病毒來建立新冠病毒棘蛋白的抗體依賴性免疫加強反應模式	
經費需求	2,888 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>新冠病毒在 2019 年 12 月爆發後造成百萬人死亡。人類間的傳播造成病毒擴散快速。有些研究使用新冠病毒棘蛋白來當抗原，然而很少團隊研究新冠病毒的抗體依賴性免疫加強反應(ADE)模式。先前的報導提出冠狀病毒 S1 次單元的 LYQDVNC 序列具有 ADE 反應，研究團隊發現到新冠病毒也有此序列。為了瞭解新冠病毒的 ADE，團隊構築了棘蛋白野生型 LYQD 和其它突變(LYAA, AAQD,和 AAAA)，並在仿真水疱性口炎病毒系統下分析棘蛋白的特異性以及病毒的產生。研究結果顯示在細胞轉染以及在仿真病毒的顆粒下，棘蛋白 AAQD 和 AAAA 的表現模式與野生型 LYQD 和 LYAA 不同。仿真病毒棘蛋白野生型 LYQD 和 LYAA 的感染率高於 AAQD 和 AAAA。在不同的細胞下，也會產生不同的棘蛋白表現模式。基於這些結果，本計畫希望了解新冠病毒棘蛋白的 ADE 區段和發展重組水疱性口炎病毒棘蛋白做為疫苗。研究目標為(1)找尋新冠病毒棘蛋白的 ADE 區段並建立此 ADE 平臺(2)發展重組水疱性口炎病毒棘蛋白並帶有 ADE 突變作為疫苗。預期研究結果將對冠狀病毒 ADE 區段有更深入的了解且有助於新冠疫苗的開發。</p>	
計畫項目	藉由類器官模型研究粒線體代謝改編誘導腫瘤微環境的幹細胞機制以及治療應用	

經費需求	1,684 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤微環境是一個高度缺氧且充滿活性氧的環境，癌細胞具有不同的策略來適應存活在癌症逆境中。癌細胞會啟動上皮細胞間質轉化、維持幹細胞特性、或是免疫抑制，最後藉由轉移到不同地方存活。本計畫將探討在氧化逆境下，癌細胞如何調控訊息活化路徑調控各種不同的機制。Lon 蛋白酶是具有多功能的逆境反應蛋白，在受到不同種壓力誘導下，Lon 大量表現，活化下游訊息給予細胞抵抗逆境的能力。先前結果顯示，Lon 藉由與粒線體中的酵素 PYCR1 結合產生過多活性氧，啟動 p38 與 NF-κB-TGF-β 訊息傳導，誘發發炎激素形成免疫抑制的環境。計畫團隊也發現幹細胞特性高度表現在具有高表現 Lon 的球狀腫瘤體。本計畫目標將研究過多 Lon 表現時會如何調控代謝路徑影響活性氧的產生，以及活化相關發炎因子改變腫瘤微環境 (目標一)。研究 Lon 過量如何促進腫瘤幹細胞特性的維持並建立由癌細胞形成的類器官模式 (目標二)。最終可以利用這個類器官模擬體內腫瘤微環境並且建立一個發展新藥物以及篩選藥物的平臺 (目標三)。本計畫將有助了解粒線體氧化逆境如何調節發炎反應和免疫抑制；而且將可提供詳細的分子機制及生物標記界定出口腔癌惡化及復發的高危群患者、並針對類器官模型作為抑制抗癌藥物開發及未來免疫治療的基礎。</p>	
計畫項目	探討非酒精性脂肪肝炎發展成肝癌的可能逆轉機制	
經費需求	2,785 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年來國人的生活型態改變、高醣低纖高油脂的飲食習慣、壓力增加等因素都大幅地提高罹患代謝症候群的機率，增加糖尿病、心血管疾病或是非酒精性脂肪肝病等慢性疾病的可能性。非酒精性脂肪肝病是近幾年來造成國人肝癌的主要原因之一，然而，其致病的機轉尚不清楚也缺乏有效的治療藥物，因此，本計畫將探討非酒精性脂肪肝炎病程發展及惡性轉化的機轉，期許能夠藉此找出有效的臨床治療方針。本研究利用已建立完成的非酒精性脂肪肝炎模式小鼠，擷取其肝臟組織進行單細胞基因定序，了解組織內部不同細胞之間的訊息傳遞作用，並且聚焦於鐵凋亡、細胞衰老、自噬作用等路徑。以二維及三維類器官培養模式處理高脂分子，搭配基因重組、訊號傳遞抑制劑或抗體等方式驗證這些訊息傳遞路徑在脂肪肝炎惡性轉化的機制。除此之外，將架構由多種人類初代細胞共同組成的類器官共培養模式以模擬人類生理狀況，以訊號傳遞抑制劑及抗體等方法嘗試治療脂肪肝炎。最後將進行動物實驗，在非酒精性脂肪肝炎形成過程中以抗體嘗試抑制鐵凋亡路徑，尋找有效的臨床應用藥物。</p>	
計畫項目	以5G智慧科技改善偏鄉醫療環境計畫	
經費需求	40,676 千元	經費來源：衛生福利部
計畫重點	<p>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。</p>	
計畫項目	核酸疫苗開發	
經費需求	78,800 千元	經費來源：衛生福利部
計畫重點	<p>國衛院在前期特別預算的支持下，針對新冠肺炎所開發的 DNA 疫苗已完成細胞庫建立與驗證，且對不同變異株均有保護作用，但仍需持續有經費挹注以完成後續的 GMP 生產、臨床前藥毒理與臨床試驗。此外，國際臨床實驗效果以及全世界大規模施打之真實世界數據顯示 mRNA 疫苗的安全及有效性，以及處理病毒株</p>	

	之快速變異性均為上選(如 Moderna 及輝瑞新冠疫苗均屬此類)，相較其他疫苗技術平臺，核酸疫苗具有開發期程短之優勢，因此，建立我國核酸疫苗(DNA 及 RNA)的自主生產技術刻不容緩。DNA 疫苗技術正是 mRNA 疫苗技術的基礎，須及時建立以為未來各式的病毒突變預做準備，進而無須仰賴外國進口疫苗。	
計畫項目	創新生技醫藥產業技術綱要計畫(2/4)	
經費需求	33,060 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	本計畫目標為開發小分子新藥，依臨床未滿足需求導向，針對難治疾病，以精準醫療切入新利基，針對難成藥標靶，以新技術開創藍海市場，並導入分子模擬篩選技術輔助標靶探索及分子設計，加速自主利基新藥開發，本計畫共規劃二個開發方向：(1)標靶藥物應用概念躍進：以精準醫療概念，針對抗藥性及腫瘤微環境效應開發藥物，解決難治疾病問題，例如解決抗藥性 AXL 抑制劑以及開發具有高親和力、高度選擇性、低副作用的新穎 AXL 與 MERTK 酪氨酸激酶雙重抗癌小分子抑制劑；(2)小分子藥物設計概念轉變：以新機制或新平臺技術開發小分子藥物，解決難成藥標靶問題，例如：靶向難成藥標靶 RAS-PROTAC 開發 以及靶向治療 AR-PROTAC 開發及新穎抗腫瘤標的小分子藥物複合體開發。並建立一個平臺：碳十四藥物代謝技術平臺，除此之外藥物加值應用：治療濕式黃斑部病變眼藥劑型開發以及活化樹突細胞之藥物傳輸技術開發。	
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	9,930 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，以醫咖 go 整合機構、居家或社區照護所需之檢測醫材，用以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)保健-多光譜皮下受損組織檢測設備，透過創新服務模式，滿足政策推動之醫療與遠距(機構/在宅/社區)照護需求。2.醫療資料應用基盤整備：(1)建置診間聯網、遠距照護與跨場域資料安全傳輸平臺，以串聯上述分項一應用；(2)針對醫資運用法遵與資料跨域應用創新服務進行情境研究；(3)精準醫療品質服務與產業研究進行基盤準備。	
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	35,367 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	本計畫旨在研發安全性高且能克服腫瘤微環境之 CAR-T vectors 作為實體腫瘤細胞治療之基石，以提升肝癌等其他難治實體腫瘤治療之反應率及治癒率。本計畫將發展 CAR-T 細胞技術策略為應用 Akt 基因取代 CAR 基因的共刺激分子發展成為高效能 CAR-T 細胞，並開發導入製程中管控(In Process Control)及品管(Quality Control)的臨床級自動化封閉型免疫細胞培養生產平臺，建立關鍵自主之細胞生產製造供應鏈。預期能將此技術轉移給具 CAR-T therapy 臨床試驗能力之生技公司，或以該 vector 為基礎與廠商共同開發特定腫瘤之 CAR-T therapy，讓國內產學研與國際研發趨勢接軌，以高價值產品達到促進生物經濟目標。	
計畫項目	比較血液中B型肝炎病毒人類嵌合DNA(vh-DNA)片段與其他現有之生物標記應用於肝癌術後復發偵測」之臨床試驗資料處理與統計分析	
經費需求	161 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	表觀遺傳學相關靶標體外藥物篩選平臺的建立	
經費需求	1,000 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	協助廠商建立表關遺傳學相關標靶體外藥物篩選平臺。	
計畫項目	GMP 等級疫苗原液委託製造	
經費需求	30,667 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	3,300 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	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	協助廠商評估鯽魚複方(鯽引樂)的應用開發。	
計畫項目	細胞治療、臨床試驗及特管計畫申請執行之諮詢服務計畫	
經費需求	300 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	提供廠商細胞治療、臨床試驗等諮詢服務？	
計畫項目	COVID-19 重組次單位疫苗共同開發	
經費需求	975 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	協助廠商開發 COVID-19 重組次單位疫苗。	
計畫項目	發展攝護腺癌次群組的精準醫療	
經費需求	283 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	協助廠商發展攝護腺癌次群組的精準醫療。	
計畫項目	一項對新型 MiraArt 日拋矽水膠軟性隱形眼鏡臨床效能及安全性的臨床評估」之臨床試驗統計系統建置資料處理與統計分析	

經費需求	200 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	針對 PD-L1 和 FOXP3 的癌症免疫療法	
經費需求	6,212 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	協助廠商發展癌症免疫療法。	
計畫項目	動物試驗評估 HAp 微粒載體包覆 robenacoxib 做為長效釋放止痛藥物	
經費需求	100 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	協助廠商以動物試驗評估 HAp 微粒載體包覆 robenacoxib 做為長效釋放止痛藥物。	
計畫項目	病毒純化檢測委託案	
經費需求	55 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	協助廠商進行病毒純化檢測。	

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 28 億 1,692 萬 7 千元，依計畫別分述如下：

(一) 醫衛生命科技研究計畫，編列 14 億 8,994 萬 3 千元。

(經常門 14 億 5,194 萬 3 千元，資本門 3,800 萬元)

(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模，編列 9,502 萬 1 千元。

(經常門 9,452 萬 1 千元，資本門 50 萬元)

(三) 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發，編列 5,000 萬元。

(經常門 5,000 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 1,429 萬 3 千元。

(經常門 1,429 萬 3 千元)

(五) 重大疾病新穎治療開發計畫—藥物化學加值創新研發中心，編列 1,950 萬元。

(經常門 1,900 萬元，資本門 50 萬元)

(六) 蚊媒傳染病防治研究合作體系，編列 1 億 1,221 萬 3 千元。

(經常門 1 億 0,951 萬 3 千元，資本門 270 萬元)

(七) 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫，編列 5,389 萬 7 千元。

(經常門 4,273 萬 1 千元，資本門 1,116 萬 6 千元)

(八) 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發，編列 5,130 萬 2 千元。

(經常門 5,130 萬 2 千元)

(九) 建立國安及高價值疫苗之產業化中心，編列 5,500 萬元。

(經常門 4,530 萬元，資本門 970 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 5,263 萬 7 千元。

(經常門 5,263 萬 7 千元)

(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 2,639 萬 2 千元。

(經常門 2,639 萬 2 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 706 萬 3 千元。
(經常門 706 萬 3 千元)
- (十三) 肥胖之整合性智慧醫療研究，編列 5,091 萬 7 千元。
(經常門 4,991 萬 7 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 3,053 萬 3 千元。
(經常門 3,053 萬 3 千元)
- (十五) 建置國家級人體生物資料庫整合平臺，編列 8,303 萬 7 千元。
(經常門 8,283 萬 7 千元，資本門 20 萬元)
- (十六) 健康大數據永續平臺，編列 1 億 9,189 萬 5 千元。
(經常門 1 億 8,614 萬 5 千元，資本門 575 萬元)
- (十七) 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 5,569 萬 8 千元。
(經常門 5,284 萬 8 千元，資本門 285 萬元)
- (十八) 高齡醫學暨健康福祉研究中心，編列 2 億 7,000 萬元。
(經常門 2 億 6,680 萬元，資本門 320 萬元)
- (十九) 精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構，編列 1 億 0,758 萬 6 千元。
(經常門 9,758 萬 6 千元，資本門 1,000 萬元)

基本需求經費，共編列 5,000 萬元，計畫為：

- (一) 國家衛生研究院基本運作計畫，編列 5,000 萬元(經常門 3,800 萬元，資本門 1,200 萬元)

經建計畫經費，共編列 5 億 2,390 萬元，計畫為：

- (一) 國家衛生研究院新建生物製劑廠及戰略平臺資源庫計畫，編列 2,390 萬元。
(資本門 2,390 萬元)
- (二) 國家衛生研究院高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫，編列 5 億元。
(資本門 5 億元)

綜上所述本年度接受政府捐助經費共編列 33 億 9,082 萬 7 千元。

(經常門 27 億 6,936 萬 1 千元，資本門 6 億 2,146 萬 6 千元)

二、專案計畫經費

(一) 政府機關：共編列 6 億 0,245 萬 6 千元(經常門 5 億 4,379 萬 2 千元，資本門 5,866 萬 4 千元)，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 4 億 462 萬 3 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 1 億 9,783 萬 3 千元。

(二) 民間機構：共編列 4,329 萬 3 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 208 件，經費共編列 6 億 4,574 萬 9 千元，其中包含 150 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 5 億 4,450 萬 2 千元。

三、收支營運概況

(一) 收入預算數共編列 36 億 7,969 萬 2 千元，包括：

1. 勞務收入編列 35 億 6,744 萬 4 千元。
2. 其他業務收入編列 7,587 萬 6 千元。
3. 業務外收入編列 3,637 萬 2 千元。

收入預算數 36 億 7,969 萬 2 千元，較上年度收入預算數 34 億 0,061 萬 7 千元，增加 2 億 7,907 萬 5 千元，主要係勞務收入增加所致。

(二) 支出預算數共編列 37 億 7,617 萬 9 千元，包括：

1. 勞務成本編列 36 億 6,853 萬 8 千元。
2. 其他業務支出編列 7,492 萬 6 千元。
3. 業務外支出編列 3,271 萬 5 千元。

支出預算數 37 億 7,617 萬 9 千元，較上年度支出預算數 34 億 9,135 萬 5 千元，增加 2 億 8,482 萬 4 千元，主要係勞務成本增加所致。

(三) 收支相抵後預算短絀數 9,648 萬 7 千元，較上年度短絀 9,073 萬 8 千元，增加 574 萬 9 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 7 億 7,616 萬 8 千元，係本期短絀 9,648 萬 7 千元及調整非現金項目 8 億 7,265 萬 5 千元。
- (二) 投資活動之淨現金流出 7 億 4,913 萬元，係新建生物製劑二廠、高齡醫學暨健康福祉研究中心經建計畫及購置醫藥研究儀等。
- (三) 現金及約當現金增加 2,703 萬 8 千元，係期末現金及約當現金 13 億 7,578 萬 3 千元，較期初現金及約當現金 13 億 4,874 萬 5 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 9,432 萬 9 千元，變動增加短絀 9,648 萬 7 千元，期末淨值總計 73 億 9,784 萬 2 千元。
- (二) 淨值總計 73 億 9,784 萬 2 千元。
 - 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 5,373 萬 4 千元。

(明細詳第 143 頁淨值變動預計表)

肆、前(109)年度及上(110)年度已過期間預算執行情形及成果概述

一、前(109)年度決算結果及成果概述

(一) 決算結果：

1. 勞務收入決算數 35 億 8,406 萬 8 千元，較預算數 32 億 9,812 萬 7 千元，增加 2 億 8,594 萬 1 千元，約 8.67%，主要係政府補助收入立法院審查中央總預算，衛福部單位預算補助經費刪減 8,747 萬元及因研究需求流用至資本門 5,090 萬 2 千元，外接專案計畫增加 4 億 2,980 萬 2 千所致。
2. 其他業務收入決算數 8,830 萬 1 千元，較預算數 4,045 萬 1 千元，增加 4,785 萬元，約 118.29%，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 6,486 萬 7 千元，較預算數 3,853 萬元，增加 2,633 萬 7 千元，約 68.36%，主要係資產評價利益增加所致。
4. 勞務成本決算數 36 億 0,188 萬 1 千元，較預算數 33 億 9,668 萬 4 千元，增加 2 億 0,519 萬 7 千元，約 6.04%，主要係政府補助支出衛福部單位預算補助經費刪減 8,747 萬元及因研究需求流用至資本門 5,090 萬 2 千元，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 8,596 萬 9 千元，較預算數 4,791 萬 3 千元，增加 3,805 萬 6 千元，約 79.43%，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 2,864 萬 8 千元，較預算數 2,705 萬 2 千元，增加 159 萬 6 千元，約 5.90%。
7. 以上總收支相抵後，計賸餘 2,073 萬 8 千元，較預算數短絀 9,454 萬 1 千元，減少短絀數 1 億 1,527 萬 9 千元，約 121.94%，主要係技轉取得之股票依公允價值衡量評價利益增加及其他業務收入增加等所致。

(二) 計畫執行成果概述

國衛院與一般大學及其他私人機構不同之處，在於國衛院的中性立場及於領導與整合國家重要健康相關研究計畫中扮演重要的角色。國衛院自成立至今 24 年來，透過各項醫藥衛生基礎與臨床的研究，不僅協助政府規劃制訂各項更為精確與有效率的政策，更協助政府快速製備新興感染疾病相關疫苗，發展疾病預防及診斷方法、治療藥物、新穎診療儀器，成果相當豐碩。眾所皆知，學術研究的最終目的是經由研究成果發揮其影響力(impacts)，而做為任務導向的研究機構，國衛院研究的成果至少有如下的三種主要效益：1.科學效益：經由基礎研究加強國內重要疾病防治研究與轉譯；2.社會效益：以實證建言作為國家醫藥衛生及福利政策智庫，以利國家政策之推動；3.產業效益：配合政府生技政策推動，扮演我國生技醫藥研發產業橋接與鏈結，主要以製藥、疫苗及醫療器材三個產業領域為主。除此之外，當國家有醫藥衛生危機時，國衛院協助政府處理並多次獲政府部門認可。如行政院於 92 年責成本院建置符合 cGMP 之疫苗研發中心；94 年之 H5N1 的威脅，克流感全球大缺貨，本院合成克流感；101 年進行塑化劑對人體健康危害；104 年登革熱疫情大爆發，責成本院於 105 年成立國家蚊媒傳染病防治研究中心。109 年度，因應 COVID-19 新型冠狀病毒疫情，本院立即投入疫苗開發、快篩試劑研發、藥物研發、流行病學預測模式及臺灣新型嚴重特殊傳染性肺炎研究網及資料庫之建立等。相關成果分述如下：

1. 藥物：19 天內完成「瑞得西韋」公克級高純度合成演練，幫助政府穩定民心對抗疫情，也成功向世界證明臺灣生技醫藥實力。測試娃兒藤生物鹼衍生物之具非常好的抗 SARS-CoV-2 活性，持續朝植物新成分藥物的開發。開發出能專一辨認 SARS-CoV 棘蛋白不易產生突變的區域(S2)的治療性單株抗體，具極高與病毒結合的能力與極強抑制病毒感染之能力。
2. 疫苗與動物模型建立：疫情初期立即以 4 種技術平臺投入疫苗開發，目前依據動物實驗結果選定 DNA 疫苗為後續疫苗開發主軸，可強化我國在新冠病毒疫苗開發技術的互補性，現已技轉國內生技廠商。成功建立倉鼠攻毒動物模式以及 hACE2 基因轉殖鼠模型，可用於評估疫苗、藥物或治療性抗體之功效。運用 ABSL3 能量，協助進行產學界防疫科技研發所需動物試驗。
3. 快篩試劑：與國防醫學院預防醫學研究所共同合作開發快篩試劑，利用過去抗 SARS 病毒抗體為基礎，挑選出可辨識 SARS-CoV-2 的抗體開發快篩試劑，已與 5 家國內公司正式完成技轉授權簽約。
4. 新冠病毒篩檢及分析技術開發支援平臺：整合包含國衛院、長庚、臺大、成大之生物安全三級(BSL-3)實驗室能量，提供病毒液測試、仿檢體測試、檢體測試、病毒融斑抑制實驗...等，迄今申請案累計 37 案，技術媒合或協助臨床試驗共計 14 案。
5. 臺灣新型嚴重特殊傳染性肺炎研究網及資料庫：提供防疫研發所需血液檢體。已蒐集了 259 件血液檢體(含 240 件陽性及 19 件陰性)，有效支援產業及政府單位的防疫需求，例如：1. 所蒐集的檢體供食品藥物管理署測試抗體中和力價，並作為製備新冠肺炎病毒抗體國家標準品之原料，該抗體國家標準品將用於國產新冠肺炎疫苗臨床試驗免疫原性測試的比對，2. 一家本國生技公司

利用本資料庫成功開發出 IGG、IGM 抗體與 antigen 抗原試劑，順利獲我國 COVID-19 專案製造許可(抗體檢測)、通過美國 FDA 審核、取得歐盟 CE 認證，已外銷東南亞國家。

6. 流行病學預測模式：本院團隊利用真實數據與數學模型證實，驗證臺灣的防疫成效，包括良好的邊境管控、詳盡的疫情調查、確實的隔離與檢疫，以及民眾遵行防疫措施，為臺灣抗疫四大支柱。而強調個人衛生的防疫措施，同時也讓其他流行病的傳播率明顯降低，利用流感與腸病毒病例變化的實際數據發現，流感病例減少七成(73%)，腸病毒病例則減少九成(90%)。此外，協助指揮中心研擬「國際防疫指標評比」，改善現有防疫指標，有助於動態評估各國防疫措施及其成效。並以隨機傳播模型，評估非藥物介入措施的防疫成效。
7. 防疫部署新利器：本院團隊成功開發出新一代紅外線熱像儀系統，具備「AI 智慧人臉邊緣即時偵測」、「多人同步動態量測」、「體溫警示即時通知」及「證件感應」等四大功能，除了適用於大量人群出入的場所之外，亦能導入企業及大型機構協助防疫工作。
8. 臨床試驗：由本院透過臺灣特定疾病臨床試驗合作聯盟(Taiwan Clinical Trial Consortium, TCTC)及旗下的臺灣感染症臨床試驗合作聯盟，協助政府進行奎寧(HCQ)臨床試驗。

另外，本院亦扮演平臺整合的角色，如跨醫學中心「臺灣癌症臨床研究合作組織」(Taiwan Cooperative Oncology Group [TCOG])、「臺灣微生物抗藥性監測計畫」(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance [TSAR])、第三期癌症跨機構合作平臺、「國家級人體生物資料庫整合平臺」，自 108 年 10 月整合平臺聯盟成立大會至今，已成功與 25 家機構人體生物資料庫締約，目前登錄之收案數已超過 31 萬例，內容涵括許多臺灣盛行疾病之檢體，例如肺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、口腔癌以及慢性病等，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。

協助衛福部進行國內迫切性醫藥衛生及福利議題研究方面，行政院於 109 年 12 月宣布將於臺大雲林分部校址設置「國家級高齡醫學暨健康研究中心」，衛福部責成本院負責籌劃建築與營運規劃等事宜。目前本院積極並持續與長照司與臺大醫院雲林分院合作，規劃相關人力、預算等籌備工作。此外，本院論壇刻正執行衛福部「高齡健康與長照研究中心研議計畫(109-110 年)」，主要任務為確立中心組織營運模式、提出具實證基礎之長照政策建議、定期出版高齡健康與長照服務年報、建立高齡健康與長照研究資訊平臺，以及建立智慧長照媒合平臺。組織規劃依據任務屬性分為 2 組：研究規劃及管理協調組；高齡健康與長照資料組，建立完善的溝通協調運作模式，提供具實證基礎、可行之政策建議。另配合衛福部要求規劃「高齡醫學暨健康福祉研究中心(111-113 年)」，逐步建立中心之營運規模及內涵，希望在 5 年之後能達成中心穩定運作、永續經營之目標。

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，如何妥善運用此公信力，是挑戰也是藝術。除了本院本身學術的地位很重要之外，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，此點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及福利知識的傳播，除了定期於電子報刊登外，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。109 年度計有 41 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。

近年來，本院積極推動科普教育，期盼能提供大眾接觸科學研究及擴展視野的機會，一齊將科普教育向下紮根，為國家培養未來生醫科學研究的生力軍。於 109 年度本院辦理之科普系列活動，包括：9 月 15-16 日與國立自然科學博物館合作的高中科學營「尋·生命！」，邀請本院鄰近之苗栗大同、興華及竹南高中等 30 名學生，安排 4 大議題，帶領學生初探生物科學領域並實地操作，了解科學實驗如何進行，培養未來生醫科技生力軍。10 月 26 日為本院首次參與「科技部臺灣科普環島列車」活動，本院於其中的主要站點「竹南車站」設置 4 大科普關卡，當日竹南車站有 600 名來自鄰近九所國小師生的熱情參與。11 月 10 日舉辦「2020 國衛院科普嘉年華」，除了集結本院各大研究單位的心血結晶，從厚厚的學術論文中提煉出最淺顯易懂的科普新知。同時，因應本院此次防疫工作上的研究能量，亦特別籌劃了防疫科普專區，透過輕鬆有趣的闖關遊戲，既能讓更多民眾及學童深刻體驗科學，也能增加重要的防疫知識。同時，本院亦設計「科普遍地開花」系列講座暨科普創意工作坊及「邁向國教新課綱」多元學習活動(包括科學營、小論文及科展指導等)，以苗栗、新竹地區的學校為主，並以偏鄉學校等科普教育資源較缺乏者作為優先辦理對象，期盼發揮敦親睦鄰的精神，同時縮小科普資源的城鄉差距。其中，12 月 10 日於本院辦理「國家衛生研究院小論文暨科展研習營」活動，共計 116 位高中學員及 8 位學校教師參加。另，為落實將培育計畫向下延伸及紮根，栽培及孕育國內醫藥衛生領域之潛力人才，本院歡迎高中(含)以上各級學校參觀，以認識並進一步瞭解本院設立宗旨、任務、組織架構與文化、研究設施與資源等。本年度截至 12 月底止共辦理 10 場次之大專院校與高中師生至本院參訪，此外，109 年度也榮獲 9 項院外獎項，本院研究成果深獲各界肯定。

本院於 109 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	230 篇， IF 平均≥ 4.5	整合性計畫 109 年度 WoS 期刊論文篇數共產出 295 篇，平均 impact factor 為 5.2，IF>10 論文共有 22 篇。	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
		及免疫等重大疾病整合性研究論文篇數		【說明 1】	
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	12 項	109 年度共研發 13 項具發展潛力之生物指標，包括 7 項與代謝、免疫相關的標的及 6 項癌症相關生物標記，可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	10 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，109 年度共提出 15 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	20 件	109 年度共獲得國內、外專利共 28 件。【說明 4】	100%
		國內外生醫技術轉移轉件數	5 件	109 年度共有 14 件國內技轉案，合約金額為 3.98 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	16 個	109 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	260 人	109 年度合計指導共 292 位學生，其中博士生 118 名碩士生 146 名、大專生 25 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	6 件	109 年度共有 9 件國際合作研究，合作對象涵蓋歐、美、日、韓及東南亞等國家。【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	109 年度持續提供 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)	25 件	國衛院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺 109 年度共提供 39 件服務。【說明 8】	100%

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：國衛院 109 年度共補助 116 件「整合性醫藥衛生科技研究計畫」執行，包括

88 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，2 件為臺灣醫衛重要主題研究計畫，共有 19 所國內學研機構進行醫藥科技發展之研究，總計產出 WoS 期刊論文共 295 篇，平均 Impact Factor 為 5.2，其中 IF>10 論文共有 22 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。109 年度代表性成果包括(1) 研究發現急性 HEV 的感染，除了會增加肝臟相關的死亡率，對於原本已經處於不活動性之慢性 B 型肝炎帶原者，甚至會增加其產生肝硬化及肝癌的風險。(2) 研究結果證實了雙特異性磷酸酶-2 對於內皮血管生長因子-C 的調節與早期淋巴血管轉移的重要性，若能重新表現雙特異性磷酸酶-2 則可抑制胰臟癌的生長。(3) 制定「Omega-3 多元不飽和脂肪酸於憂鬱症治療之臨床指引」，以期能弭平研究與實務間的鴻溝，增進憂鬱症患者治療的選擇與療效。(4) 發現腦部發育疾病「平腦症」的新基因 CEP85L。

說明 2：國衛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。109 年度以動物模式確立 7 個與代謝、免疫相關的標的，以及篩選出 6 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. 7 個與代謝、免疫相關的標的，包括：

- (1) 為探討 Yin Yang 1 蛋白 serine 118 位置磷酸化在流體剪力調控內皮細胞功能及動脈硬化生成所扮演的角色，團隊利用 flow chamber 以及 pump 建立 OSS 以及 PSS 流體，在體內人為製造不同型態流體，於大鼠腹主動脈夾一個 U 型夾子，於此處建立血管阻塞模式，在狹窄處的下游為 OSS 流體型態，上游則為 PSS 型態。成功地在體外和體內製造不同型態的剪力，初步發現不管是血管自然存在或者是人為製造的振盪型剪力，皆可促進 YY1 蛋白 serine 118 位置磷酸化增加。
- (2) 利用植入迷你幫浦給予實驗小鼠 AngII 誘發血管動脈瘤模式，結果發現 AngII 會促使血管平滑肌細胞趨向無氧代謝途徑，增加血管內 lactate 的含量，並且驅使血管平滑肌細胞型態轉變為細胞增生與遷徙能力提升的合成型態。其中，團隊發現細胞膜蛋白 MCT1 的表現扮演著重要的調節角色。
- (3) 團隊以馬兜鈴酸(aristolochic acid)建立了小鼠腎臟衰竭動物模式，評估吡咯烷二硫代氨基甲酸鹽對小鼠急性腎臟衰竭之影響，結果發現其具有減緩馬兜鈴酸引起急性腎臟衰竭所降低腎臟功能之潛力。
- (4) 成功以腸桿菌 ECC15 連續口服慢性感染果蠅，建立腸道菌相失衡的模式，證明腸道持續菌相失衡，會造成肝臟慢性發炎反應，肝臟脂肪與糖類的代謝機制也會因此發生異常反應，此顯示腸道在脂肪肝的病理過程中可能扮演一個重要的角色。
- (5) 建立分離培養原發肝癌細胞之方法，成功培養出至少五株肝癌細胞株，與目前較常被使用之小鼠肝癌細胞株比較，這些肝癌細胞株表達了

luciferase、e-GFP、MHC I、albumin、CK18、AFU、cancer stemness marker-CD44 且 Akt pathway 被活化。在目前有限的小鼠 HCC syngeneic HCC cell line 中可增加一個選擇。

- (6) 團隊已以 CDAHFD 餵食小鼠成功誘導產生 NASH 非酒精性脂肪性肝病，在餵食 CDAHFD 一週後即觀察到小鼠之血清 ALT 較餵食正常飲食之小鼠顯著地上升，顯示短時間之 CDAHFD 飲食即造成肝臟細胞之損傷。進一步分離出肝臟內之白血球且分析可發現 CDAHFD 飲食除了誘發脂肪肝外，也吸引單核球與嗜中性球浸潤於肝臟中，而單核球分化成的巨噬細胞也顯著地增加於 CDAHFD 餵食之小鼠肝臟。
- (7) 建立肝臟 Daxx 基因剔除小鼠，現已有 Daxx^{+/-} heterozygous mice 進一步產出 Daxx^{-/-} mice，持續進行 HDI 實驗。

2. 6 項癌症生物標記，包括：

- (1) 為了解決抗體藥物-癌思停的抗藥性，及減低病人轉移，國衛院建構出新穎 VEGF121-VEGF165 融合蛋白，希望以血管正常化的思維，抑制腫瘤過度血管新生，及同時抑制癌細胞代償存活機制。由於免疫治療已是癌症治療的明日之星，本團隊研究顯示 VEGF121-VEGF165 合併 anti-PD-L1 可以更加有效抑制腫瘤生長，並且促使腫瘤內血管正常化，即以血管正常化來克服抗藥性及藉增加免疫細胞浸潤來增強癌症免疫療法。研究成果獲得第十七屆「國家新創獎」，希望未來有更多機會與生醫產業共同研發此融合蛋白癌症藥物。
- (2) 國衛院研究團隊先前研究指出 Lon 過量表現與粒線體 DNA 釋出有關，還發現 Lon 過量表現會導致 ROS 的增加，經由與 NF- κ B 及干擾素 (Interferon, IFN) 反應的途徑，促使免疫抑制性細胞激素 IL-4、IL-13、VEGF、TGF- β 的分泌，進而影響血管新生、影響巨噬細胞的活性，從 M1 型式變成 M2，進而抑制 T 細胞。由於免疫抑制性微環境的形成，促進粒線體基因突變增加、透過 NF- κ B-TGF- β 路徑，促使癌細胞進行上皮-間質細胞轉型，然後侵襲及轉移。研究團隊從臨床口腔癌病患檢體的研究，連結 Lon 表現量與粒線體基因體突變可用來預測口腔癌病人存活率，日後將可作為診斷癌症的生物分子標記。研究成果已發表於 Cancer Letters. 2020 Jan 24; 474:138-150。
- (3) 長久以來，病理組織切片上出現血管淋巴管及神經周圍出現癌細胞集體侵犯時，均被視為一種惡性指標。研究團隊的研究顯示過度表達的酪氨酸激酶 DDR1 在口腔癌細胞集體侵犯過程中，扮演不可或缺的角色。此外，使用三種 DDR1 小分子抑制藥物，分別於細胞株與小鼠細胞異種移植模型中，可有效抑制口腔癌細胞集體侵犯能力，顯示這些小分子實具臨床應用性。临床上認可的 DDR1 激酶抑制劑可以被認為是用於口腔癌治療的新型或輔助療法。研究成果已發表於 Cancers. 2020 Mar 31, 12(4):E841。
- (4) CISH 蛋白是信號轉導和轉錄激活因子(STAT)的內源性抑制因子，也是發炎反應的關鍵負調控因子。癌細胞中 CISH 表現量降低已被報導與 STAT 激活增加和發炎反應增強有關。本所研究團隊發現在口腔癌細胞

中 miR-944 的上升，可以抑制 CISH 蛋白的表現，進而活化 STAT3 的活性，造成發炎反應相關的激素大量分泌到癌細胞的周邊微環境中。煙草提取物(NNK)可能有助於 miR-944 的誘導和 STAT3 的激活。這些數據表明 NNK 誘導的 miR944 表達在 CISH/STAT3 介導的發炎反應和腫瘤惡化中扮演著重要作用，並提供口腔癌的新穎預後標記與治療方式。本項成果已發表於 Neoplasia. 2020, 22(11):554-565。

- (5) 國衛院與清大李國賓教授及成大醫學院沈延盛院長合作利用微流體晶片及 aptamer 或新八醣體來提取膽道癌循環腫瘤細胞，從細胞株到臨床檢體測試顯示比傳統使用 EPCAM 抓取更具專一性，並且只需要 1 ml 的血液檢體就可以偵測，並與臨床治療效果作連結，顯示可當成早期偵測或追蹤的指標，期能解決膽道癌腫瘤檢體取得不易的處境。相關果已發表於 Adv Healthc Mater 2020 May;9(10):e1901875.及 Sensors and Actuators B: Chemical. 2020 Nov 1;322:Article number 128569.
- (6) 研究團隊利用蛋白質體學分析參與 Oxaliplatin 抗藥性的可能蛋白，在數個候選蛋白中發現 CHK2 的活化具有高度的關聯性。今年研究團隊以細胞及小鼠模型探討其分子機制與可能的治療策略，最後以病人檢體應證。顯示 CHK2 可能成為一治療 Oxaliplatin 抗藥性大腸直腸癌的標靶，目前正在彙整資料撰寫期刊論文。

說明 3：109 年度共提出 15 項政策建言

1. 協助衛福部規劃「優化兒童醫療照護計畫」、研擬兒童友善醫療認證規劃草案及國內「兒童重症轉運團隊建置指引」：國衛院盤點臺灣現行健康照護體系之偏鄉定義的異同，擇取臺灣永續發展目標中與婦幼健康相關的指標，對照聯合國永續發展目標(Sustainable Development Goals, SDGs)及世界衛生組織的核心健康指標(core health indicator)，以為協助衛福部規劃「優化兒童醫療照護計畫」的策略評核指標。持續利用本土資料整合的分析，綜合評估並辨識高危險新生兒之健康相關因素，以研究成果為立基，可應用於政策規劃與執行，以期降低可改善之死亡或罹病，促進新生兒之健康發展。此外，國衛院兒研中心規劃兒童醫療專業培訓課程素材及辦理相關教育訓練及講座，也於兒研中心網站兒童醫療照護資源地圖新增母嬰親善醫療院所、兒童發展聯合評估中心以及參與幼兒專責醫師制度醫療院所名單，供民眾查詢。針對「幼兒專責醫師制度試辦計畫管理中心」計畫，統籌、輔導六縣市衛生局及共 212 家醫療院所與 391 位醫師參與幼兒專責醫師制度進行試辦，建置「幼兒專責醫師制度試辦計畫個案管理資訊系統」，及編製幼兒專責醫師服務手冊，以供參與幼兒專責醫師之縣市衛生局與醫師們使用。
2. 完成開發致癌性證據權衡評估系統並使用 2 種電腦預測軟體，分析食品容器、包裝材料及印刷油墨之致癌性與基因毒性，提出 63 個物質為優先關注名單。另整合致癌性、生殖與發育毒性之預測模式，完成證據權衡評估平臺建立；完成國家攝食資料庫食物 17 大類、67 小類、199 細項及 131 品項之 Foodex2 編碼與攝食量計算。
3. 提出空氣懸浮微粒的優先控制建議。以體外模式探討降低臺灣空氣懸浮微

粒健康危害之化學防治，提出空氣污染防治之科學依據，建議優先控制鋅、鈮、錳、硫酸鹽及 PAHs 排放，以降低暴露空氣懸浮微粒所誘發之血管疾病，保護國人健康。

4. 依環保署「固定污染源有害空氣污染物健康風險評估作業方式」建立石化區致癌、非致癌之優先關注 VOCs 清單各 1 份，並提出高雄石化區應優先管制之 6 項潛在 VOCs 污染源，包括：1,3-丁二烯、苯、1,2-二氯乙烷、氯仿、氯乙烯、丙烯腈。
5. 建置「病媒蚊監控採樣數據管理系統」，即時呈現病媒蚊動態資訊，提供中央地方政府防治策略擬定參考，已有臺南市、高雄市、屏東縣、臺北市、新北市、嘉義市等六縣市使用。建構全臺第一個通用版「登革熱防疫資訊決策平臺」，過去已協助建置屏東縣、嘉義市、新北市及高雄市防疫資訊平臺，109 年度新增建置平臺的縣市包含臺中市、南投縣、嘉義縣。
6. 考量亞洲患者之種族及地域等因素，進行肝癌治療指引泛亞版修訂：國衛院癌症研究所陳立宗所長去年(2019.05.05-06)於臺北主持歐洲腫瘤學會(ESMO)肝癌治療指引-泛亞版修訂共識會議，邀集包括臺灣(TOS)、中國(CSCO)、印度(ISMPO)、日本(JSMO)、韓國(KSMO)、馬來西亞(MOS)及新加坡(SSO)等專家代表，考量亞洲患者之種族及地域等因素，進行肝癌治療指引泛亞版修訂。該指引涵蓋肝細胞癌之診斷、治療及預後追蹤等。Ann Oncol. 2020 Mar;31(3):334-351. [IF: 18.3]
7. 出版「外食菜色紅黃綠辨識原則」：「職場健康飲食環境與動態生活文化促進計畫」針對職場健康飲食行為促進策略之研究結果發現，職場員工參與活動之頻率、健康促進活動的設計形式(例如：具長期曝光效益或操作型的活動)、便利取得之衛教資源和學習管道，均能有效促進採納健康飲食行為階段的進步與維持；此外，職場員工於健康飲食行為表現具有性別之差異(男性健康飲食行為於參與健康促進活動之後，進步的幅度較大)，宜發展相應的輔導策略。此研究結果除發表學術論文外，亦透過參與政策主管機關之專家會議提供政策參考。此外，該計畫針對輔導職場健康飲食之需要，編輯出版「外食菜色紅黃綠辨識原則」，亦獲得中華民國血脂動脈硬化學會採用，提供會員做為臨床服務與病患衛生教育之工具書。
8. 完成「西醫師人力發展評估計畫」報告並函送衛福部作為醫事人力政策之參考。在西醫師人力發展評估研究結果顯示，即使住院醫師適用勞基法，除非是區域醫院過度擴增的情況，未來 10 年臺灣整體西醫師人力足以提供未來人口所需之臨床醫療服務及值班服務；然而從過去 2005~2017 年醫師執業資料分布顯示，西醫師在醫院層級、職級、各縣市或同一縣市之鄉鎮市區間有分布不均的狀況，顯見主管機關應再著重在西醫師人力分布之相關策略與配套措施，而非額外增加西醫師人數。
9. 舉辦「2020 國家衛生研究院論壇成果研討會」：109 年度成果聚焦『臺灣鎮靜安眠藥物不當使用之防治策略』、『慢性腎臟病防與透析之政策研議』、『新興菸品健康危害研議』、『環境健康風險及溝通』、『疫苗之研發、採購與安全性評估政策研議』及『臺灣護理人力發展之前瞻策略規劃』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委員，以及衛生福利部官員蒞臨開幕致詞。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。

10. **「論壇」出版 6 本政策建言書**：109 年度共出版「兒虐議題之教育推廣與提升警政人員專業兒保效能」、「臺灣藥物濫用防治策略之行動綱領與方案規劃」、「探究弱勢兒少保護個案之風險管理與身心發展」、「預防接種服務財務解決對策」、「發展多元、整合、友善、復元為導向的社區精神病人照護體系」及「精神病人社區照顧需求探討及評估」等 6 項議題之政策建言。

說明 4：國衛院 109 年度專利申請共計 43 件，獲證計有 28 件；產學合作案計 98 件，合作金額為 381,366 千元。目前已完成國內技轉案 14 件，合約金額達 3.98 億元以上。專利、技術移轉情形及重要成果如下：

1. **開發新一代紅外線熱像儀系統，可望成為我國防疫部署的新利器**：國衛院研究團隊成功開發出新一代紅外線熱像儀系統，該系統具備「AI 智慧人臉邊緣即時偵測」、「多人同步動態量測」、「體溫警示即時通知」及「證件感應」等四大功能，除了適用於大量人群出入的場所之外，亦能導入企業及大型機構協助防疫工作。其中，廖倫德研究團隊透過自行開發的即時熱感應分析軟體、溫度自動化校正技術與 AI 神經網絡演算法，整合國內新創公司玖炬光電(Insight Vision)共同開發之微小化雙光熱感應鏡頭模組，可應用於多種平臺(嵌入式系統/一般電腦)，有效降低整體布建成本，兼具專業性能與價格平實等優勢，可望成為我國防疫部署的新利器。
2. **抗癌候選發展藥物 DBPR112 技轉給安邦生技**：DBPR112 為 EGFR 抑制劑，臨床試驗新藥(IND)申請已於 2016 年 4 月和 8 月獲得美國和臺灣 FDA 核准。已完成一項階段性臨床一期人體試驗，除了對 EGFR 與 HER2 生長因子突變型基因皆有良好抑制效果，有潛力克服第 20 號外顯子插入型突變(exon20 insertions)這類的醫療需求，未來可能之適應症更包括具相關基因變異之非小細胞肺癌、頭頸癌、乳癌及食道癌。今年已完成技轉給安邦生技，由其接續後續新藥開發的臨床試驗工作。
3. **細胞內藥物釋放之組成物及方法已於 4 月 30 日以專屬授權之方式授予頂可生物科技股份有限公司**：專利發明(專利證號：I450733)係提供細胞內藥物釋放之組成物及方法。本技術利用中孔徑氫氧基磷灰石作為氮平®(Olanzapine, OLZ)藥物的長效載體，以共沉法製成中孔徑的氫氧基磷灰石，再加以進行表面改質，完成後與奧氮平®(Olanzapine, OLZ)-結合，而此發明在體外(in vitro)與體內(in vivo)實驗已被證實其釋放初期的突釋相對低且可維持穩定的藥物釋放。LDH 測試可證實此奈米粒子的毒性是相當低的，而 WST-1 測試則證實此奈米粒子對細胞不會造成任何影響。
4. **抗癌藥物傳輸系統候選發展藥物 DBPR115**：利用 Zn-DPA 扮演傳輸角色，與市售的抗腫瘤藥物結合為 Novel/First-in-Class 之新穎抗癌藥物組合物，以有效地攜帶連結之藥物至腫瘤細胞提升療效並降低副作用。目前研發出的組合物可在用藥量僅 20%時達到較市售藥物強數倍的腫瘤生長抑制效果。

於 105 年技轉國內廠商，目前廠商已完成臨床前相關試驗，預計將於 109 年底申請第一期臨床試驗審查(IND)。

5. **抗糖尿病藥物 DBPR211 現正與廠商進行技轉案議約：**為一可口服吸收、藥效強且腦中存量很低之周邊 CB1 受體拮抗劑。在糖尿病或肥胖之動物模型中，可改善胰島素阻抗性，且在後者中可降低脂肪肝及具減重效果。其臨床試驗新藥(IND)申請已分別於 2016 年 5 月及 2017 年 9 月獲得美國及臺灣 FDA 核准。目前已與廠商完成技轉議約，待報部審查核可後，即可進入臨床一期試驗。
6. **細胞驅動劑候選發展藥物 DBPR215：**對 CXCR4 受體具有良好親和活性及選擇性的拮抗劑藥物，在周邊血液幹細胞移植的動物模型研究已展現顯著的療效及理想的治療指數 (therapeutic index)，未來可望成為新一代最佳 (Best-in-Class) 幹細胞驅動劑。Mozobil 是目前唯一上市之幹細胞驅動劑，但驅動幹細胞 CD34+能力只有中等水準；候選發展藥物 DBPR215 驅動幹細胞 CD34+能力與 Mozobil 比較提升了 40%，其 therapeutic index 是臨床二期 Burixafor 的 10 倍強，未來若上市可望成為新一代最佳幹細胞驅動劑。此項成果已與廠商完成技轉議約，代報部審查核可後，即可進入臨床前試驗。
7. **抗癌候選發展藥物 DBPR186：**本藥物於 109 年 8 月產出，為全新一代之抗癌藥物(新穎 positive feedback encoded drug conjugate, PFEDC)，其以小分子胺化合物取代抗體的角色，並與市售的抗腫瘤藥物結合，達到傳遞並集中抗癌藥物至腫瘤組織的功能，以增加腫瘤中抗癌藥物的濃度，提升抗腫瘤藥效且降低副作用。目前已與國內廠商進行產學合作中。
8. **高階腦部造影與轉譯研究新利器，國衛院率先研發多尺度腦專用磁共振造影系統，讓生病的大小動物都可進行腦部掃描：**近年來，由於社會環境變遷、高齡人口增加、經濟型態改變及精神壓力增加等因素，腦神經與精神疾病的盛行率逐年上升。欲探究腦神經與精神疾病的成因，透過大腦的腦連結體磁共振造影掃描(Brain Connectome MRI)，將有助於解構連結大腦神經元細胞之間的複雜結構，並瞭解大腦是如何透過腦連結體進行溝通與聯繫，進而影響認知功能與行為。國衛院團隊與國立臺灣大學醫學院團隊共同合作，完成第一臺我國自主研發之多尺度腦連結體 3T 磁共振造影系統平臺(Brain Connectome 3T MRI System Platform)，未來將可透過不同尺度的梯度磁場系統進行臨床應用及臨床前動物模式的影像研究，研究成果已陸續發表於 2019 年「PLoS One」、「Journal of Magnetic Resonance Imaging」及「NMR in Biomedicine」國際知名期刊。目前該套系統平臺已陸續完成十多件產學研單位所委託之影像研究案，對於國內發展臨床前中小型動物之轉譯醫學研究提供諸多協助。未來，透過與國內外產學研單位之跨領域合作，國衛院團隊將不斷累積寶貴的研究經驗，持續優化此系統平臺，除促進相關轉譯醫學研究外，亦期能帶動相關產業投入高階影像醫材研發，為臺灣生醫影像技術發展與臨床研究注入新的研究動能。

說明 5：國衛院 109 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)。包含國衛院獎助及參與合作學程之研究生人數共 292 位，其中博士生 118 名碩士生 146 名、大專生 25 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 6：109 年度共有 9 件國際合作研究案刻正推動中

1. **「建構精準健康照護體系」**：國衛院於 109 年 7 月 22 日與默克集團簽訂合作備忘錄，結合雙方的研發優勢與技術量能，強化精準健康照護計畫，著重臺灣癌症檢測與治療等面向，一齊為國人健康來努力。本次備忘錄在衛生福利部陳時中部長的見證下，由國家衛生研究院梁賡義院長和臺灣默克集團余文慧總經理共同簽署。未來，國衛院與默克集團將針對以下三大面向進行後續合作：(1)優先採用基因檢測並策略化應用以達到最佳醫療照護效能：透過促進基因檢測的標準化與應用，以提供醫療法規和健保決策之參考，並促進精準健康照護計畫之普及化，選擇適當之病患，以達到最佳醫療效能；(2)協調並合作真實世界的臨床數據分析與應用：促進真實世界數據之應用，作為醫療保健決策及治療選擇之參考，以增進臨床效果，改善醫療保健系統的負擔；(3)在臺灣建立癌症新療法的高效能臨床試驗系統：加速測試新藥臨床試驗開發，期能加快藥物法規審查及健保給付，以符合臺灣醫療照護者與病患之醫療需求。
2. 國衛院於 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**。Population genomics 是精準醫療的重要工作之一。本計畫自 2018 年起與 Illumina 互動，於 2019 年 9 月雙方簽訂合作合約，合作內容包含旗艦團隊協助 Illumina 新定序產品測試、生物資訊分析軟體測試等，Illumina 則協助旗艦團隊包括定序、大量樣本操作、生物資訊分析之技術指導，以及指導英國 Genomics England 在 Population Genomics 執行之經驗。本計畫亦持續與 Illumina 共同朝「精準醫療產品研發中心 (Product Development Center for Precision Medicine, PDC-PM)」邁進。與國際知名單位 ToMMo (日)及 Genomics England (英)在 109 年有更緊密的互動，是本計畫推動國際化的重要成果。並與國際藥廠 Takeda 於 109 年 12 月 23 日簽屬合作備忘錄，以共同開發罕病藥物為起點，此項合作是本計畫產業化的另一項里程碑。
3. 國衛院於 106 年成立**亞太腸病毒偵測網絡 (Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)**，由臺灣、越南、泰國、柬埔寨與馬來西亞

等 7 個機構加入，旨在透過各國的腸病毒研究網絡收集與研究亞太地區之腸病毒流行病學及建立各國學術與研究機構之防疫合作，交換腸病毒 71 型流行病學資料，建立腸病毒偵測標準流程，並每年召開腸病毒 71 型偵測國際網絡工作會報。109 年 1 月 13-17 日與臺灣清華大學、越南胡志明巴斯德研究所、越南芽莊巴斯德研究所合辦「第二屆四方國際生技醫藥訓練研習會」，由國衛院、清大、越南芽莊市巴斯德研究所及胡志明大學聯合授課，又安排參訪 IVAC 疫苗廠附設馬場，吸引南越許多優秀學生報名，最後挑選 30 位學員參加研習。藉此四方合作機會吸引海外生技產業菁英來臺學習，宣傳臺灣醫藥生技研發能力。國際傳染病學會(ISID)原訂於 109 年 2 月在吉隆坡舉辦國際傳染病研討會(ICID)，APNES 獲邀舉辦研習會介紹 APNES 運作現況及成果；後因新冠肺炎疫情之故取消該次 ICID。APNES 於 109 年仍持續收集各國會員組織之腸病毒流行病學資料並分析其變化趨勢，腸病毒流行病學資料可提供做為疫苗廠商進軍東南亞市場之重要基礎資訊。在產業發展方面，APNES 協助生技醫藥廠商進入東南亞市場，由國衛院輔導腸病毒 71 型疫苗技轉廠商國光生物旗下安特羅生技公司，赴越南執行第三期臨床試驗，目前已獲越南衛生部核准。為彙整 APNES 團隊在國際合作之多年耕耘經驗並留下紀錄供後進參考，國衛院出版了國際合作專書，書名為「一步一腳印-腸病毒防治國際合作紀實」，並於 109 年 12 月臺灣醫療科技展進行成果發表會。

4. 國衛院邀請馬來西亞馬來亞大學 Prof. Choo Hock Tan 參加國衛院舉辦之蛇毒學術會議，後續促成國衛院與馬來亞大學簽屬合作協議，雙方目前主要在東南亞區域性蛇毒蛇毒蛋白質體研究進行合作，一同提出計畫。此外，計畫執行期間也多次拜訪越南區域醫院，蛇毒血清製造單位與巴士德研究所，除了針對抗蛇毒血清製作技術進行交流外，也與當地研究人員共同進行馬來蝮蛇的研究合作，評估臺灣血清對於馬來蝮蛇的交叉保護效果。
5. 國衛院國家蚊媒傳染病防治研究中心與高雄國立科學工藝博物館開發「登革熱防治行動教具-滅飛特攻隊」，目前共有中文版 35 套、英文版 7 套、泰文版 2 套，除提供國內學校教學借用，亦與馬來西亞及泰國等地之科學博物館簽訂推廣合作協議書，進行登革熱防治行動教具及相關教育活動的推廣，今年因受到新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)影響，各國家展覽館所暫停對外開放；馬來西亞圓頂科技館因應疫情，拍攝教具操作及捕蚊器製作影片，在無法到館所學習情況下，提供全國中小學另一學習方式，共計觸及 235 人次；泰國國立科學館於 NSM Science Square 舉辦小展覽，截至目前為止，共計推廣 13,191 人次。此項合作協議使我國防疫教育推廣增進知名度，展現防疫實力。
6. 蚊媒中心與香港城市大學團隊合作，以香港季節性氣候變化對登革熱之影響為題，結合大數據的技術於地理資訊系統上，由環境、病例、和病媒蚊三者之間的關係來進行登革熱的防治。也研究建物密度和都市化程度與病媒蚊之間的關係。同時探討是否屋齡愈高，愈易積水而產生病媒蚊。研究成果已發表於 2020 年 Scientific Reports. 10:4297.
7. 蚊媒中心與美國猶他 Dr. Matthew Rondina 實驗室進行國際合作交流，Dr.

Matthew Rondina 實驗室專門探討血小板在不同感染症中的基因表現與訊息傳遞；研究團隊利用已建立之人類與小鼠洗滌血小板凝集系統發現 DENV NS1 能夠透過酪胺酸受體(Tyrosine kinase receptor, RTKs)誘導之訊息傳遞(Src-Syk signaling pathway)直接造成血小板之凝集反應。並且研究團隊也證明發現 DENV NS1 是透過 CLEC2 (C-type lectin-like receptor 2)與 GPVI (glycoprotein VI) 這兩種酪胺酸激酶受體造成訊息傳遞活化，進而導致血小板凝集反應。

8. 蚊媒中心與早稻田大學伊藤教授合作，結合高醫附院感染內科蔡季君醫師(熱帶醫學中心主任)、醫技系柯良胤副教授(醫學檢驗生物技術學系)與屏東科技大學動物疫苗科技研究所柯冠銘副教授，擬利用上述原理，共同開發超高敏感度酵素免疫分析法(thio-NAD cycling based ELISA)，用於偵測早期登革病毒感染，期望在將來可用於非侵入性檢體(尿液、唾液)偵測登革病毒 NS1 蛋白。初次嘗試在超高靈敏度酵素免疫分析法架構下開發登革病毒檢測方法，目前實驗條件已大致確認，並且以各種病毒原液測試，吸光值可明顯區分登革病毒及非登革病毒，對茲卡、屈公病毒並不會產生交叉反應。
9. 國衛院臺灣癌症研究合作組織 TCOG 代表臺灣參加國際乳癌組織 (BIG) 之跨國際乳癌臨床試驗「ALEXIMp030—一項第三期多中心隨機分配開放標示試驗在可手術之三陰性乳癌患者中比較 ATEZOLIZUMAB(抗-PD-L1 抗體)併用以 ANTHRACYCLINE/TAXANE 類為主的輔助性化療與單獨的化學治療」。此計畫全球 27 個國家參與、臺灣共計 10 家醫院參與，已篩選 70 例、進案 47 例，全球總進案 1,261 例。

說明 7：109 年度國衛院共提供生醫研究 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 8：109 年度國衛院核心設施生化分析服務平臺已辦理 39 項服務案。國衛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 110 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	275 篇， IF 平均 ≥5.2	109 年目標值：230 篇， IF 平均 ≥4.5 109 年實際值：295 篇， IF 平均 5.2 108 年實際值：255 篇， IF 平均 5.517
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	13 項	109 年目標值：12 項 109 年實際值：13 項 108 年實際值：13 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	15 項	109 年目標值：10 項 109 年實際值：15 項 108 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	27 件	109 年目標值：20 件 109 年實際值：34 項 108 年實際值：32 件
		國內外生醫技術移轉件數	8 件	109 年目標值：5 件 109 年實際值：14 件 108 年實際值：4 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	109 年目標值：16 個 109 年實際值：16 個 108 年實際值：16 個
		指導國內大專院校生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關系所學生人數	260 人	109 年目標值：260 人 109 年實際值：292 人 108 年實際值：289 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	10 件	109 年目標值：6 件 109 年實際值：9 件 108 年實際值：7 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	18 項	109 年目標值：16 項 109 年實際值：17 項 108 年實際值：17 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	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)	30 件	109 年目標值：25 件 109 年實際值：39 件 108 年實際值：28 件

年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值	備註
等事宜		平臺)		

上述為本院 109 年度各項研究計畫成果，110 年度迄今本院推動 17 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」刻正撰寫「眼科專科醫師人力發展評估計畫」、「精神科專科醫師人力發展評估計畫」、「物理治療人力發展評估計畫」結案報告初稿。另已完成醫事放射人力之供給與需求推估，目前尚待討論確認推估結果。
- (2) 促進中老年人健康老化：HALST 計畫持續進行第三期收中。苗栗市弘大醫院附近社區第三期收案工作，目前共完成家訪收案數 124 位，健檢收案數 137 位。
- (3) 兒童醫學與健康研究：「臺灣高危險新生兒之健康相關因素與預後探討」計畫，正依據 The International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of neonates，盤點 Australia、Canada、Japan 及 the United Kingdom (UK) 等數國之接近全人口的國家數據資料庫，彙整收案條件、健康預後、人口規模及數據來源等，用以研析新生兒健康相關的追蹤資料庫之建置規劃。另參照世界衛生組織、ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)、Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition) 針對 miscarriage (spontaneous abortion)、still birth、live birth 等定義，研析比較國際標準的異同與相對應的發生率之估算差異。
- (4) 臺灣微生物抗藥性監測：分析由醫院環境分離 340 株酵母菌，以核糖體 DNA ITS 區域與 LSU D1/D2 區域之定序與分析發現總共分離到 21 株熱帶念珠菌，其分佈 (菌株數) 於地板(2)、床上桌(4)、抽痰流量表(6)、洗手臺(5)、氧氣流量表(1)、血壓計壓脈帶(1)、灌食幫浦面板(1)及灌食空針(1)之採檢點。
- (5) 代謝及免疫發炎疾病：探討肝臟脂質代謝與腸道慢性感染之關聯性方面，初步證實腸道慢性感染會導致肝組織脂肪的代謝機制發生明顯的異常。
- (6) 癌症預防與治療：研究團隊發現某一組織蛋白酶(cathepsin)於大腸癌細胞中的活性，可以影響 nivolumab(人類 PD-1 抗體)所誘發之 CD8 細胞對於大腸癌細胞之毒殺效果。利用 siRNA(小分子干擾核糖核酸)技術調降此蛋白酶於 HT29 細胞的表現後，在 nivolumab 與活化之 CD8 細胞合併治療的條件下，與控制組比較後發現 HT29 細胞生長的能力有減弱。顯示調控大腸癌細胞中組織蛋白酶的活性，有機會改善 nivolumab 於大腸癌患者的治療效果。
- (7) 老化與神經退化：開發以磷酸二酯酶抑制劑治療巴金森症部分，團隊已成功以 6-OHDA 建立帕金森氏症細胞模型。
- (8) 環境健康：以全暴露體學方法探討早期環境暴露與兒童神經行為發展

之影響，目前已連結兒童胎兒時期空污品質，並評估各空污指標的關連性，數據連結進行中。

- (9) 感染症及微生物菌相：目前已收集來自 TSARM 多中心 *Aspergillus* Section Flavi 菌株共 184 株，菌株均以 calmodulin 序列分析完成菌種鑑定。菌種分佈以 *A. flavus sensu stricto* (169, 91.8%) 所佔比例最高，其次為 *Aspergillus nomius* (8, 4.3%) 及 *Aspergillus tamarri* (7, 3.8%)。持續收集菌株中，並準備後續藥敏試驗。在 107 年以前的 TSARM *A. flavus* 抗藥性監測計畫，並未發現 azole 抗藥菌株。此成果可了解近來臺灣 *Aspergillus flavus* azole 抗藥盛行率，提供臨床醫師用藥選擇的參考。
- (10) 研究平臺及疾病模式發展：系統生物學方所預測之基因功能的驗證，為偵測能夠預測基因功能之基因表達屬性，已進行針對單一組織，不同物種以及不同平臺，的各項轉錄體(Transcriptomes)資料整合。目前已完成整合的物種包含 *Homo sapiens*(七個平臺)、*Mus musculus*(三個平臺)以及 *Rattus norvegicus*(兩個平臺)。所涵蓋的組織包含肝臟組織以及脂肪組織等。
- (11) 整合性新藥開發核心技術平臺：A. 分子生物技術與疾病分子藥理研究，建立一項胺氧化酶酵素活性分析平臺。於廣效冠狀病毒抑制劑篩選及分析試驗中，從 51 個生藥所既有抗病毒化合物中，獲得 33 個對 CoV-OC43 有抑制之化合物($EC_{50} < 10 \mu M$)。B. 結構生物學研究，於 2021 年 1 月利用電腦輔助 CXCR4 分析結果已被 PNAS 期刊接受。
- (12) 生醫工程與奈米醫學：以奈米劑型再活化學名藥或暫停開發藥物：依據文獻評估，選擇 Luminespib 為包裹的候選藥物。測試不同黏度的 Polymer，初步挑選出 PLGA (viscosity 1.1, 分子量約 111K Da) 為適當的載體材料。測試結果藥物包覆率(Drug content)為 10%，包覆效率(Ideal entrapment efficiency)高達 85%，尺寸小於 100 nm，符合靜脈注射的尺寸需求，具有可進一步劑型最佳化的價值。
- (13) 建立生物經濟鏈結的技術平臺：發展細胞培養腸病毒 D68 型病毒疫苗部分，為培養腸病毒 D68 型(EV-D68)病毒，篩選適合培養之細胞株。測試 Vero、RD、HEK293A 與 MRC-5 四種細胞株。結果顯示 EV-D68 感染 Vero 與 MRC-5 細胞株均未有顯著細胞病變(CPE)，感染 RD 與 HEK293A 細胞株才有顯著 CPE。然而 RD 細胞株為癌化細胞，因此 HEK293A 細胞株為高適性細胞株進行後續發展。
- (14) 生醫研究資源服務與核心設施：本季各項研究資源穩定提供服務。並別於竹南及臺南舉辦共 9 場動物保護與動物福祉/動物中心使用說明會，以及 6 場動物實驗技術與儀器訓練研習。細胞庫核心設施本季新增 9 株細胞株之增殖與保存及品管檢測，提供 239 批次細胞株，服務實驗室計有 162 間。
- (15) 推動醫藥衛生研究：本院「整合性醫藥衛生科技研究計畫 110 年度總計共補助 114 件計畫，含新增計畫 33 件及延續計畫有 81 件。本季已完成延續性計畫的第一期款撥付，以及新增計畫簽約作業。此外，於 3 月 3 日辦理線上計畫說明會，總計約有 120 人與會，以利計畫團隊

研究執行推動。

- (16) 建立國內外學術合作：「臺灣精神醫學研究網絡」研究團隊持續與加州大學洛杉磯分校 Matrix Institute 合作，進行國內多中心成癮整合治療模式「UCLA Matrix Intensive Outpatient Treatment Model/整合性成癮密集治療模式」國內多中心試辦網絡。本季於臺北市立聯合醫院林森中醫昆明院區啟動第 4 梯次的試辦，於高雄市立凱旋醫院啟動第 5 梯次試辦，持續招募甲基安非他命成癮者加入參與此項戒癮治療模式。

2. 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模

- (1) 生產卡介苗：本廠執行疾管署卡介苗委託製造案，已依合約於 110 年 2 月 24 日完成 9,000 瓶成品交貨驗收。為利後續交貨，本廠於 109 年 12 月完成 3 批次成品包裝，正進行放行檢驗中，預計可於 110 年第 3 季完成封緘檢驗並交付疾管署。
- (2) 抗蛇毒血清供應計畫：本廠執行疾管署抗蛇毒血清委託製造案，已依合約於 109 年 11 月完成 1,800 盒成品交貨驗收。本廠已於 109 年 12 月完成 1 批次成品充填，正進行放行檢驗中。目前持續依疾管署需求進行後續製程。
- (3) 因應緊急疫情開發之 H7N9 疫苗已協助廠商完成第一/二期臨床試驗。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所需之相關作業，包含空調驗證、設備儀器校正及製程原物料準備等；為提升產能，亦規劃將產量提升至 200 公升，目前已進行生物反應器生產系統採購準備，比較各廠牌設備規格及適用性。
- (4) 已將腸病毒 71 型疫苗之「產製技術」及「第一期臨床試驗成果」移轉給國內 2 廠商，目前 1 廠商執行第三期臨床試驗中，另 1 廠商已完成第三期臨床試驗並執行查驗登記中。今年持續執行 3 項產學合作合約，協助廠商進行疫苗開發、建立檢測方法及生產 GMP 等級疫苗原液。
- (5) 本廠依法規持續進行生產產線之清消、定期檢驗(含持續性環測、壓差、溫濕度控制與紀錄、水系統監測、空調系統監測等)、儀器/設備校驗(含年度校正、維護等)及人員定期教育訓練(含製造、QC 檢測及 QA 品保等)，使產線符合 GMP 規格並維持基本製備能量及技術。
- (6) 提供核心設施服務：本廠之核心設施生化分析服務平臺，今年度至今已執行 3 項服務案，持續開放服務中。

3. 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發

- (1) HSP90：人源化修飾 HSP90 抗體在基因轉殖小鼠動物模式試驗結果，eHSP90 抗體藥組別能有效延長疾病動物鼠存活率。正進行 PCT 專利申請前置作業。
- (2) CSF1R:1R140 表現優良的 PK 特性如其口服的 AUC(0-inf) (ng/mL*h) 值比 1R62 提高了 4 倍。
- (3) isoQC：目前有兩個化合物具有對抑制 CD47 抗體與癌細胞表面 CD47

結合且阻止 hSIRP α -Fc 與細胞表面 CD47 的相互作用，其抑制功效為參考物的 5 倍以上。

- (4) VAP-1: 1. 獲得對 VAP-1 抑制活性與參考化合物相當的抑制劑，其於小鼠肝微粒體的代謝安定性>90%。並成功建立 AOC1 酵素活性分析方法。
- (5) PDX: 1 例胃癌檢體的 PDX 已成功建立到第二代 (P2-PDX)。1 例胰臟癌檢體的第一代 PDX (P1-PDX) 已開始生長。利用 in vitro testing 與分子生物等相關技術鑑定 MYC over-expression & RB1 mutation 的 PDX 模型，來進行 AURKA/MYC 抑制劑的抗癌活性分析。

4. 物質成癮研究計畫

- (1) 成癮患者特質與治療追蹤研究，維持” 甲基安非他命依賴者追蹤”，參與團隊包括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，持續收案中，並已完成部分樣本全基因組 SNP 鑑定。本季發表有關『美沙冬治療患者使用甲基安非他命的可能影響因子』報告，發表於『CINP 2021 Virtual Congress』國際研討會發。
- (2) 為瞭解未成年族群其社會福利及與醫療照護服務的利用，研究團隊針對某縣市五年級小學生校園毒品預防計畫的參與情況進行分析，發現家庭及學校層級因素的可能影響。分析共 2,560 學生中，父母及孩童均同意參與研究者僅 820 名(32%)，其中學生性別為男性、親子互動不佳、低父母教育程度、父母親未就業及高比例原住民的學校，學生未繳回同意書、不同意參與及親子不一致同意之風險皆顯著增加。結果反映一般毒品調查及預防介入評估計畫中，弱勢家庭背景學生參與的樣本代表性偏低，相關研究成果可推論或應用的範圍與兒童權益保障，有待進一步的評估與探討。此成果已發表於國際學術期刊(J Stud Alcohol Drugs 2021 Jan;82(1):152-157
- (3) 以診斷生物標記及候選基因探討酒精成癮的研究，本季於『CINP 2021 Virtual Congress』國際研討會發表 2 篇研究成果，內容簡述以：(1) 延續先前酒癮收案的分析發現血漿 NFL 濃度可能可以作為酒精依賴的嚴重性和強迫性的生物標記。此外其濃度還與肝功能指數有升高有顯著相關。(2)由於 APBB2 可能是參與多重藥物濫用的基因，以細胞進行實驗發現 APBB2 對 CCL11 釋放的調節機制可能與 TNF- α 誘導的炎症過程有關。
- (4) 完成「通用成癮治療課程 3」中文翻譯與工作坊手冊編制。於 3 月 19 日假張榮發基金會辦理「通用成癮治療課程 3 常見的精神與生理共病」，邀請臺北市立聯合醫院精神科衛漢庭醫師、林群醫師、潘俊宏醫師擔任講師，共有 28 位專業學員全程參與此課程。

5. 整合性藥物化學核心實驗室

- (1) 持續培育藥物開發實務經驗人才，對國內生技產業有幫助的同時亦提升 VMIC 研發能量。持續積極與國內產、學、研界合作，積極爭取更多合作機會，以服務更多之委託者。

- (2) 已累積培育 16 位具藥物開發實務經驗之人才
- (3) 與國內產、學、研界進行總計 8 件藥物化學委託合作案，完成 12 件分析方法開發與代測服務。
- (4) 提供委託廠商 125 個要物合成開發。

6. 蚊媒傳染病防治研究合作體系

- (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：110 年 3 月初佈設誘卵桶總計約 691 個，由南高屏三縣市監測數據顯示(110 年第 1 至第 8 週)，除屏東第 7 週有一里達到注意里，其他南高屏地區病媒蚊密度低，無優先與注意里。但因近期南部水情吃緊，需注意民衆儲水是否孳生病媒蚊，也會持續對民眾加強宣導登革熱衛生及防治教育。
- (2) 辦理防疫人員專業教育訓練及登革熱專業巡迴展覽等：A. 臺南市政府衛生局於 110 年 2 月 26 日假臺南市左鎮區公所二樓會議室辦理之「110 年臺南市矮小瘧蚊監測教育訓練及戶外掛燈實習訓練」，本次課程由防疫部隊黃旌集博士擔任講師。期望透過課程設計與教學，強化臺南市所屬各區衛生所新瘧疾或防疫承辦人對矮小瘧蚊及其他病媒蚊的認識，並建立正確防疫觀念。B. 與國立科學工藝博物館、慈濟基金會共同攜手合作於花蓮慈濟靜思堂舉辦「防疫戰鬥營—登革熱、流感及新型冠狀病毒防疫知識巡迴展」及「Wolbachia 生物防治特展-族群抑制」，本展展期自 110 年 1 月 20 日至 4 月 25 日。截至今年 2 月 28 日，參觀人數共累計 1,306 人次。
- (3) 進行蚊媒傳染病基礎及臨床研究等：A. 新冠病毒棘蛋白抗體對登革病毒感染的影響：純化新冠病毒棘蛋白、確認登革病人血清抗體可以辨識新冠病毒棘蛋白。B. 登革病毒、茲卡病毒、屈公病毒感染之核酸、抗原和抗體檢測技術之運用與疫苗開發：初步完成建立臺灣本土埃及斑蚊胚胎細胞株。驗證 C6/36 蚊子細胞生產 CHIKV VRP 感染 VERO 哺乳動物細胞可表現 eGFP。增殖、確認及訂定日本腦炎病毒(RG2)、黃熱病毒(RG3)、West Nile(RG3)、三株屈公病毒(RG3)效價。試製 400 劑登革病毒 NS1 抗原分型檢測試劑。已知 FLE (Fusion loop epitope)此結構於黃病毒中高度保守，雖中和效力高但具有促進 ADE 之可能性，此研究目前已進行了半胱氨酸突變點 L107C，以降低 FLE 的暴露且同時表現出高度中和性之病毒包膜蛋白結構域 II (EDII)。

7. 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫

- (1) 智慧長照：針對資通訊應用長照跨域整合議題，已訪談相關服務單位，並與電信業者、軟體資訊業者討論資通訊整合應用可能的切入點及跨產業合作意向；已著手清理嘉義市長照資料，量化各項量表測量值，有助於後續之綜效分析。
- (2) 智慧醫療：以部立桃園醫院為現有醫療場域，進行臺灣智慧醫療創新整合平臺之推動，就醫療服務及品質改善、網絡式健康照護、健康促

進與創新加速四大開發主軸，導入科技元素，逐一發展合適的應用系統。評估現有醫療場域之可行性及規劃需求書。

- (3) 失智照護：辦理「失智個案管理系統」於 4 個試辦縣市的上線工作，帶動社區疑似失智通報篩檢暨服務輸送等流程整合，後續將進行系統使用情形與整體流程之滿意度調查。已舉辦兩場失智關懷據點導入非藥物介入之健體顧腦課程，邀請專業的物理治療師與講師到據點授課，共有 57 位參加，包含護理老師、社工、個管師、照服員等，並且全部通過考核。
- (4) 居家醫療結合社區照顧：已完成 14 家協助轉介個案的居家醫療服務機構簽訂合作備忘錄。規劃及實踐創新的非藥物性「社會處方籤」活動、居家醫師核心能力指標。
- (5) 個人化健康管理：透過個案管理師、專家團隊與個案互動，依照個案個人化設定之目標，增加使用者動機與 3C 產品使用黏著度，以提升中高年齡人口自我健康管理能力，增進個人身心健康、延緩老化。

8. 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發

- (1) 臺灣罕病與難症之分子診斷與病患登錄：

A. 建立產學合作，推動罕見疾病相關產業發展

- a. 透過國衛院技轉中心，於 1 月 18 日以「臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發」為題公告，公開徵求產學合作廠商，研究有關罕病疾病史、致病變異，以進行藥物開發之產學合作廠商，著重在：罕見疾病之基因序列分析；建立臺灣罕見疾病之全基因序列資料庫；提供基因體定序服務。
- b. 於 110 年 1 月 29 日獲一家國內生技公司表達合作意願，以「罕見疾病之基因體檢測開發」為題，繳交合作企劃書，並通過國衛院之產學合作審查，現正辦理簽約，進行為期四年的產學合作。
- c. 繼 109 年 12 月 23 日與武田藥品簽署合作備忘錄，持續與武田團隊洽談實質合作內容，目前以「探討影響心臟型法布瑞氏症 (IVS4+919G>A) 帶因者(carriers) 疾病嚴重度與特定修飾(modifier gene) 基因變異的關係」為第一項合作主題，進行合作內容的研擬。本季已擬定合作研究內容之初稿，持續修訂中。

B. CADASIL 基因序列與疾病表徵之關聯性研究：完成 50 個帶有 Notch 3 基因 R544C 變異之遺傳性腦中風個案之血液 DNA 的 WES 定序。這 50 例檢體包含 24 例女性檢體與 26 例男性檢體，根據收案的統計結果，平均發病年紀，男性顯著的較女性為早($p < 0.05$)。另外，男性也較容易出現早期的腦中風現象($p < 0.01$)。

C. 建立罕見疾病登錄系統：已經與合作醫院建立合作機制。

- (2) 建立罕病病患 iPSC 細胞株與分化平臺並研發創新診斷及療法

A. 建立利用人類周邊血單核細胞透過非介入性 Sendai virus 重新編成為人類多能幹細胞(iPSC)之流程。

- B. 利用 CRISPR-Cas9 基因編輯技術，構建小鼠 Notch3R545C 的基因變異點，sgRNA 設計改變 R545(CGA) to C545(TGT)，並增加一個隱性突變 V547(GTG) to V547(GTT)，產生一個 AclI 限制酶切位點，方便日後 PCR genotyping 確認 Germline transmission。
- C. 從國外購得 mouse Notch3 cDNA ORF clone，經增殖確認並進行 site-directed mutagenesis 構建 Notch3R545C 的基因變異點，再 sequencing 確認基因變異點。

9. 建立國安及高價值疫苗之產業化中心

- (1) 大流行流感疫苗緊急生產國安疫苗：
 - A. 已完成購買需符合 GLP 等級之培養實驗材料，並蒐集相關 CoA 文件。
 - B. 已完成 H1N1 及 H3N2 之 HA、NA 基因設計與合成，其餘 internal gene 將陸續完成。
 - C. 已撰寫完成採購規格及需求說明書送採購中心審議內容及底價。
- (2) 廣效型肺炎鏈球菌疫苗產業化應用
 - A. 經由比較不同 Host strain、不同之生長條件，以 IPTG 誘發蛋白質表現，從 SDS-PAGE、Western blot 結果判定，C41(DE3)能產出較多 rLPsaA 重組蛋白，並經由 A. 蛋白質 N 端定序，確認在預期位置上表達出來的蛋白質為脂質化重組蛋白，B. 利用 BCA protein assay 測定總蛋白表現量，C. 以 Image J 估算目標重組蛋白所佔比例，選定生長速率與蛋白質表達最佳的菌株，製備成研究細胞庫(RCB)。目前已持續測試 rLPsaA 質體在 C41(DE3)裡之穩定性。
- (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
 - A. 開發肺結核治療型疫苗：測試佐劑 A1, A2, A3 與 EspC 混合後施打 2 劑，現目前已收集施打後之 4, 5, 6 週之血清，待測 EspC 抗體。測試佐劑 A1, A2, A3 與 EspC 混合後施打 1 劑，現目前已收集施打 4 週後之血清，待測 EspC 抗體。
 - B. 開發膀胱癌治療型疫苗：小鼠 MB49 膀胱癌細胞對 puromycin 的敏感度測定完成，之後將以慢病毒(lentivirus)攜帶報導基因(rFLuc-GFP-Puro)去感染，用 puromycin 篩選出穩定表現的細胞株注射入小鼠體中，方便日後以活體影像系統(IVIS)偵測腫瘤治療效果。已執行原位癌膀胱動物模式實驗。並每天觀察記錄動物存活狀態，並於 7 天後觀察到血尿。11 天後腹部可觸診摸到膀胱腫塊，且有體重下降。並開始陸續出現動物死亡。解剖可看見膀胱腫瘤形成。
- (4) 利用腺病毒載體技術平臺發展新穎腸病毒疫苗
 - A. 完成 NoV-P/EVD68 諾羅病毒 P 載體構築。目前正進行蛋白質表達及純化
 - B. 完成 NoV-P western blot 及電顯分析。顯示諾羅病毒 P 載體大小為 20-30 nm。
- (5) 建立核酸疫苗技術平臺應用於廣效型流感疫苗

- A. 蒐集 HA 和 M 基因序列，並且完成疫苗株基因序列分析。
- B. 與過去流行株和疫苗株進行比對，重要免疫表位與資料庫比對完成。
- C. 正在進行基因重組與 DNA 疫苗構築，持續分析 NA 基因抗原表位。

10. 強化早期臨床試驗能量

- (1) 本計畫於 109 年 12 月 7 日進行計畫公告徵求；4 家醫學中心合作計畫書通過書面審查後，於 110 年 1 月 28 日進行會議審查。目前已完成審查意見回復並依委員意見進行計畫書修正及簽約。刻正辦理第一期款撥款。已達成 4 家醫學中心合作之目標

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

- (1) 初步完成高雄小港區 PM2.5 金屬濃度與貢獻來源比例，高雄有較高的 PM2.5 中鐵、鋅、鈎、銅和錳濃度，又主要污染來源為鐵礦鋼鐵廠(22%)、礦物粉塵(22%)，燃煤(15%)、金屬冶煉(14%)、燃油燃燒(12%)、焚化爐排放(10%)和交通排放(10%)，及提供污染源控制優先順序建議。其中，高雄大氣 PM2.5 金屬成分 Mn (非致癌)，Pb 和 Cr (致癌) 濃度，存在較高的致健康風險值。
- (2) 初步建構苯人類 PBPK 模式，接下來將進一步進行模式驗證，以確認所建構 PBPK 模式之性能，未來將利用生物指標團隊(子計畫四)所測得的苯代謝物濃度數據代入苯人類 PBPK 模式，以推求苯之吸入量，將再結合暴露評估(子計畫一)於環境實際測得的苯濃度，並比較苯兩者差異差異，可以作為政府管制苯之科學依據。
- (3) 初步研究結果顯示，現有的各項石化區暴露指標與幼兒白血病發生風險無統計顯著相關。
- (4) 搭配其他子計畫 PMF 初步鑑定污染來源的結果，高雄石化區污染源貢獻度超過 50% 的物質包括：苯、萘、1,3-丁二烯、1,2-二氯乙烷、氯仿、氯乙烯、丙烯腈。進一步探討苯及萘對學童的影響，校正 PM2.5、性別、年齡、BMI、家庭年收入後，苯及萘的暴露與 HbA1C 增加有統計上顯著相關；萘與學童 GPT 的增加有顯著相關。此外，1,3-丁二烯、苯及氯仿則對於學童平均血球容積(MCV)增加有顯著相關。
- (5) 同時探討高雄外在環境暴露及學童體內重金屬的濃度表現，初步發現相較於中高雄及北高雄，南高雄重金屬 Mn、Cd、Pb 在環境中及學童尿中有較高的濃度。相較於非工業區，Mn 在工業區學校的外在環境及學童體內有較高的濃度。
- (6) 在 VOCs 部分則初步發現環境中甲苯與學童尿液中的甲苯代謝物-BMA 在工業區學校有相對較高的濃度。

12. 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) 建構混合性風險評估策略：完成蒐集國內外青少年族群之 PFOS、PFOA、PFHxS 及 PFNA 血液(全血、血清或血漿)濃度文獻，共蒐集 11 篇文獻，

包含 8 個國家：臺灣(2 篇)、比利時(1 篇)、挪威(1 篇)、韓國(1 篇)、美國(2 篇)、中國(1 篇)、加拿大(2 篇)及瑞典(1 篇)，共 4,864 筆樣本數。

- (2) 紙類食品包材遷移之危害辨識與暴露評估：已統整 10 家食品包裝、紙製容器廠商相關資訊，建構 17 種紙類包材及其應用於食品品項清單，及統整紙杯、紙吸管及防油紙製程資訊並建立製程中使用到油墨、黏著劑、防油劑等所造成之汙染物清單，包含 photoinitiators 及其分解物、adhesive、phthalates 等共 38 種。已完成化學結構檔案準備，並已將結構轉成建模所需之結構描述子，後續將應用於建構食品接觸物質遷移量預測模型。完成彙整文獻 5 種塑膠淋膜紙類製品之擴散係數與遷移模擬數據，包含遷移物質、遷移量等資料共 47 筆。
- (3) 國家攝食資料庫系統的維護與更新：以 2013-2016 年臺灣國民營養健康狀況變遷調查為基礎，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及食物 17 大類之 FoodEx2 編碼。

13. 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：非藥物之口服健康食品—團隊已完成新穎性水膠材料萃取液，刻正將利用此萃取液進行生物安全性分析。無創且高效率溶脂之超音波技術/原型機—團隊已進行超音波作用未分化之肌原母細胞的實驗。初步實驗結果顯示粒腺體熱蛋白質可以被超音波誘發，不同形式超音波誘發的程度不同。誘發效果至少可持續 24 小時。
- (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：團隊於本年度第 1 季展開質性研究瞭解病態性肥胖體重控制的個人、環境障礙。目前正進行文獻探討、研究設計、IRB 的送審、設備採買等籌備工作。質性研究現各完成 13 名體重過高者及健康從業人員的訪談。
 - B. 國人肥胖多重體學資料庫之建立：有關腸道菌相分析部分，糞便檢體陸續進行收樣，目前已送首批檢體至最新平臺 PacBio sequel II 進行 16S rRNA 定序，本次定序是該平臺在臺灣的分析首例。已完成第二批樣品建庫及 WES 定序，資料已存放於國網中心，並開始使用國網 DRAGEN 軟體進行分析。已完成第第三批 SNP array 分析，結合三批次的 SNP 數據正以傳統生物資訊方法結合臨床資料進行分析中，並導入 AI 模型進行分析。已完成第三批血漿樣品的代謝體分析，結合三批次的代謝體數據正以傳統生物資訊方法將代謝體分析數據結合臨床資料進行分析，並導入 AI 模型進行分析。
- (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：團隊持續篩選自發性肥胖及易肥胖之基因改造小鼠。運用選出之易肥胖基因改造小鼠，分析其生理狀況及免疫反應表型。篩選出 DUSP22 基因剔除小鼠為自發性肥胖及易肥胖之基因改造小鼠，並以多體學分析發現 DUSP22 影響脂肪代謝路徑。

14. 空污危害與健康防護之防制新策略

- (1) 分析居家污染物來源、利用建築醫學改善環境,進而比對改善後臨床指數,以提出病患之居家環境治療模式。目前完成收集 3 個案例 (分別為嚴重異位性皮膚炎及氣喘患者) 與先前 8 個案例之居家室內環境評估結果,發現大多數的室內空氣污染物濃度低於我國現行室內空氣品質標準。
- (2) 為比較 2007 年、2012 年與 2017 年全臺各鄉鎮由於細懸浮微粒 (PM_{2.5}) 造成的肺癌死亡負擔,本研究使用環保署測站取得懸浮微粒之歷史資料,目前暫以克利金迴歸模式推算各縣市於 2003 年至 2017 年之 PM_{2.5} 平均濃度;肺癌死亡人數則使用衛生福利部國民健康署提供之 2007 年、2012 年及 2017 年縣市別癌症發生率資料。分析結果顯示全臺灣於 2007 年、2012 年與 2017 年之 PM_{2.5} 暴露分別導致肺癌死亡率為 25%、25% 及 24%,其中可歸因於 PM_{2.5} 之肺癌死亡人數以新北市最多 (三年度分別有 351 例、475 例及 319 例),其次為高雄市 (331 例、398 例及 293 例) 與臺北市 (309 例、362 例及 445 例)。可歸因於 PM_{2.5} 之肺癌死亡百分比,於 2007 年及 2012 年皆以嘉義市為首 (29%及 28.3%),2017 年則為高雄市 (26.4%)。綜上,與 2007 年相比,至 2017 年可歸因於 PM_{2.5} 之肺癌死亡人數下降 1%,空氣污染改善應有益於人民健康。
- (3) 完成臺灣全島 SO₂ 之土地利用迴歸模型以及克利金/土地利用混和模型,除分析影響 SO₂ 之重要土地利用與環境排放因子外,同時亦利用所建模式推估 SO₂ 逐日之時空分佈,進而探討其時空變化趨勢。第 1 季研究發現,SO₂ 之混和模型較傳統土地利用迴歸模型結果具較佳之解釋能力。
- (4) 利用與失智症具有高度相關之 PHF8 基因與其它受到空污影響表達之基因,將以人類細胞模式分析與驗證。再以分析空污成份為最高 Benzo(a)pyrene 進行測試,分析與失智症之關係。已完成 PHF8 的 RT-qPCR 標準方法建立,此為檢測試劑開發之首要目標。後續在以高雄小港 PM_{2.5} 細懸浮微粒處理細胞濃度,即可進行 PHF8 表現量分析。

15. 建置國家級人體生物資料庫整合平臺

- (1) 目前已與國內 27 家人體生物資料庫完成合作協議簽署,另有 3 家已完成拜訪說明事宜,將辦理後續簽約作業。
- (2) 已完成資訊操作室之建置及建立 110 例 COVID-19 病人之全基因定序數據庫和 RNA 基因數據庫。將於 4 月開始提供申請者前來進行資料分析使用。
- (3) 已建立 9 個整合平臺標準作業流程,可以提升各人體生物資料庫之品質,使其一致化。包含:1) 整合平臺檢體及資料申請、2) 整合平臺檢體及資料申請案審查、3) 保密與利益衝突迴避、4) 整合平臺檢體-組織 DNA 萃取流程、5) 整合平臺檢體-組織 RNA 萃取流程、6) 整合平臺-血液檢體處理流程、7) 整合平臺-血液檢體 DNA 萃取流程、8) 整合平

臺-檢體出庫之標準作業流程(一)-- 低溫運送、9) 整合平臺-檢體出庫之標準作業流程(二)--常溫運送。

- (4) 已建立整合平臺臨床診療共同資料欄位建置流程，以及人體生物資料庫醫療大數據的共同模式之作業手冊，並有機構達成目標，正在進行推廣中。
- (5) 目前已有 5 個申請案，其中包含 1 個產業界申請案。

16. 健康大數據永續平臺。

- (1) 癌症精準醫療資料庫之回溯性部分之建置計畫以及感染症相關資料庫之建置計畫，皆已送 IRB 審查且取得計畫執行許可，現正分別向建置資料庫所需之資料的管理單位提出資料使用申請中。
- (2) 成立資料治理與格式一致化工作小組，透過本計畫之跨部會相關單位以及人體生物資料庫整合平臺，共同擬定癌症、感染症等資料相關標準化格式，以供日後來源不同資料之間的整合，並提供今後精準醫療議題做整合分析。
- (3) 協助國衛院癌研所建立癌症醫療次世代基因定序臨床資料之臨床試驗研究計畫資料處理與統計分析，及新計畫之計畫書統計部分之設計、個案報告表設計及 CTIMeS 平臺之資料庫建置。目前已針對肺癌(NSCLC)及晚期胃腸道基質瘤(GIST)的研究方向與收案方式設計個案報告書(CRF)，並將分別送至國衛院 IRB 進行審查。
- (4) 精準醫療公私合作聯盟運作及協調 (PPP)，已成立精準醫療合作聯盟專家小組並順利運作，完成 3 家廠商合作計畫審查，合作計畫後續並獲衛福部監督委員會審查通過。110 年 1 月 15 日辦理精準醫療合作聯盟簽約啟航儀式，與三家廠商，簽訂合作計畫協議書。

17. 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

- (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相癌症治療策略
 - A. 開發以樹突細胞為基礎之新穎癌症細胞及基因治療策略，團隊於本季開始進行細胞治療之準備工作，包括以捐贈者細胞完成細胞製品各項品質確效流程，完成超過 100 份標準作業流程及表單等品質文件。完成兩批最終產品之各項檢測工作以及品質驗證。開始準備製作 minigene。
 - B. 發展以新穎神經降壓素受體 1 (NTSR1)為標的，應用在嵌合抗原受體 NK 細胞癌症免疫療法，團隊以 NTSR1 的 extracellular loop 2 (ECL2) 胜肽作為抗原，篩選免疫小鼠噬菌體展示資料庫中對 ECL2 胜肽具有高親和力的抗體(scFv)。以 ECL2 胜肽作為抗原，結果找到 7C3(鼠源)抗體，接著進行一系列的特性與功能性分析，例如：ELISA、螢光流式細胞分選儀 (FACS)、表面電漿共振(SPR)。
 - C. HPK1 激酶與調節性 T 細胞之抑制劑，團隊以野生型小鼠，建立同源小鼠肺癌模式，並著手擴產 HPK1 基因剔除小鼠。

- (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
- A. 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，團隊已成功建立四種不同來源的間葉幹細胞(總共 9 samples)之轉錄體資料庫。並成功培養並增生無滋養層人類誘導式多能幹細胞株及確立以超高速離心提取外泌體之方法；另初步篩選出晚期血管內皮前驅細胞能夠分泌較多的外泌體，且與一般血管內皮細胞外泌體相較下，內皮前驅細胞之外泌體具有特殊的標記蛋白表現(Hsp70)，能夠促進血管內皮細胞的生長，幫助血管內膜維持單層細胞。
- B. 巴金森症、失智症、腦中風治療及甲基安非他命抗體開發，團隊現已完成甲基安非他命抗體(CMV-fc6H4)的質體設計。並成功合成 2 種不同 serotype 腺相關病毒載體攜帶甲基安非他命抗體質體。完成建構 abeta 抗體藥基因的腺相關病毒載體，且正在大量製備中。依原計畫培養人幹細胞 iPSC。經分化後表現多巴胺神經 markers. 初步實驗將分化後的 iPSC 細胞移植到實驗動物腦紋狀體。運用縫線阻塞方法，已建立小鼠慢性缺血性腦中風模型。
- (3) 發展全方面細胞與基因治療關鍵平臺，第 1 季目標是在建立 SPECT 影像上細胞標誌的方法，團隊已經先建立放射性同位素 ^{67}Ga -oxinate 的合成以及各種抗體型態的放射性同位素 ^{125}I 的標誌方法。於下一季會增加 DiR dye 標誌 ^{125}I 的方法及 ^{67}Ga -tropolonate 合成，並測試標誌各種細胞的可行性。微環境之設計與分子評估方面，針對胰臟癌生長因子的固定條件，最佳的固定方法使用軟蛋白固定，針對 50、100、200、500、1000 (pg/mm²)的固定濃度差異，與表面的鍵結能力及後續訊息傳遞並無差異；針對活性狀態評估，固定後的胰臟癌生長因子在室溫環境下可維持長達 16 天的活性，符合體外培養所需。此外，已初步完成體外細胞增殖反應器原型機概念之設計。

二、截至 110 年 6 月 30 日止預算執行情形

- (一) 勞務收入執行數 13 億 2,251 萬 6 千元，較預計數 14 億 5,956 萬 8 千元，減少 1 億 3,705 萬 2 千元，約 9.39%，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 3,545 萬 2 千元，較預計數 2,775 萬 6 千元，增加 769 萬 6 千元，約 27.73%，主要係權利金收入增加所致。
- (三) 業務外收入執行數 2,316 萬 5 千元，較預計數 1,797 萬 1 千元，增加 519 萬 4 千元，約 28.90%，主要係處分技轉取得之股票所致。
- (四) 勞務成本執行數 13 億 7,162 萬 5 千元，較預計數 15 億 0,964 萬 7 千元，減少 1 億 3,802 萬 2 千元，約 9.14%，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 5,943 萬 9 千元，致實際核銷數較預計數減少。
- (五) 其他業務支出執行數 2,829 萬 6 千元，較預計數 2,882 萬 3 千元，減少 52 萬 7 千元，約 1.83%。
- (六) 業務外支出執行數 999 萬 4 千元，較預計數 1,089 萬 1 千元，減少 89 萬 7 千元，約 8.24%，。
- (七) 以上總收支相抵後，計短絀 2,878 萬 2 千元，較預計數 4,406 萬 6 千元，減少 1,528 萬 4 千元，約 34.68%，主要係其他業務收入及處分技轉取得之股票收入增加所致。

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 111 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	%	
3,737,236	100.00%	收入	3,679,692	100.00%	3,400,617	100.00%	279,075	8.21%	
3,672,369	98.26%	業務收入	3,643,320	99.01%	3,364,675	98.94%	278,645	8.28%	
3,584,068	95.90%	勞務收入	3,567,444	96.95%	3,309,163	97.31%	258,281	7.81%	詳144頁
88,301	2.36%	其他業務收入	75,876	2.06%	55,512	1.63%	20,364	36.68%	詳145頁
64,867	1.74%	業務外收入	36,372	0.99%	35,942	1.06%	430	1.20%	
64,867	1.74%	業務外收入	36,372	0.99%	35,942	1.06%	430	1.20%	詳146頁
3,716,498	99.45%	支出	3,776,179	102.62%	3,491,355	102.67%	284,824	8.16%	
3,687,851	98.68%	業務支出	3,743,464	101.73%	3,461,651	101.80%	281,813	8.14%	
3,601,882	96.38%	勞務成本	3,668,538	99.70%	3,404,006	100.10%	264,532	7.77%	詳147頁
85,969	2.30%	其他業務支出	74,926	2.03%	57,645	1.70%	17,281	29.98%	詳150頁
28,647	0.77%	業務外支出	32,715	0.89%	29,704	0.87%	3,011	10.14%	
28,647	0.77%	業務外支出	32,715	0.89%	29,704	0.87%	3,011	10.14%	詳151頁
20,738	0.55%	本期賸餘(短絀)	-96,487	-2.62%	-90,738	-2.67%	-5,749	6.34%	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 111 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)	-96,487	
利息股利之調整	-5,112	
未計利息股利之稅前賸餘(短絀)	-101,599	
收取利息	5,048	
收取股利	64	
調整非現金項目		
折舊及攤銷	324,956	
報廢固定資產損失	9,567	
應收款項減少(增加)	-69,000	
遞延收入增加(減少)	607,132	
業務活動之淨現金流入(流出)	776,168	
投資活動之現金流量		
購置固定資產減少(增加)	-736,130	
購置無形資產減少(增加)	-13,000	
投資活動之淨現金流入(流出)	-749,130	
現金及約當現金淨增(淨減)	27,038	
期初現金及約當現金	1,348,745	
期末現金及約當現金	1,375,783	

中華民國 111 年度

科 目	上 年 度 餘 額	本 年 度 增(減－)數	截至本年度 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	(957,247)	(96,487)	(1,053,734)	
累積短絀	(957,247)	(96,487)	(1,053,734)	
合 計	7,494,329	(96,487)	7,397,842	

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 111 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
2,661,056	政府補助收入	2,924,025	2,698,332	
2,504,487	政府補助收入	2,769,361	2,528,016	本項係為衛福部補助計畫經常門共2,769,361千元。
156,569	政府補助收入_設備轉列	154,664	170,316	本項係為衛福部補助計畫資本門--分年轉列數145,097千元及減損資產轉列數9,567千元。
783,731	政府專案計畫收入	600,126	553,897	詳41頁至106頁。
337,318	科技部專案計畫	401,959	445,680	
345,737	衛福部及所屬專案計畫	63,476	-	
56,883	其他政府機關專案計畫	78,357	70,240	
43,793	專案計畫-設備轉列收入	56,334	37,977	專案計畫資本門--分年轉列數。
139,281	民間專案計畫收入	43,293	56,934	詳106頁至108頁。
139,281	民間機構專案計畫	43,293	56,934	
3,584,068	總 計	3,567,444	3,309,163	

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 111 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
88,301	其他業務收入	75,876	55,512	編列75,876千元分別為權利金收入14,256千元及技術材料服務等收入61,620千元。較上年度增列20,364千元，主要為權利金增列5,424千元及生物材料技術收入等增列14,940千元所致。
88,301	總 計	75,876	55,512	

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 111 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
4,634	利息收入	5,048	5,066	主要為基金定存及公債利息收入。 (詳158頁利息收入分析表)
60,233	其他業務外收入	31,324	30,876	主要為附設托兒所收入、宿舍使用費 收入。
64,867	總 計	36,372	35,942	

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 111 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
2,754,721	政府補助支出	3,016,447	2,793,175	衛福部補助計畫
985,975	用人費用	1,028,310	1,032,076	
711,114	薪資	740,206	746,503	依照本院員工薪給待遇標準編列。
2,537	加班費	1,325	1,461	依實際需要按勞基法規定編列。
129,840	獎金	134,598	135,689	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）。
67,119	退職金	70,119	70,018	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。
69,672	職工保險費	76,362	72,705	包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。
5,693	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。
809,942	服務費用	1,012,161	833,680	
49,877	水電費	82,009	76,427	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）
5,146	郵電費	6,272	5,734	依實際需要編列郵遞費及電話費。
12,449	旅運費	37,778	34,489	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。
5,239	印刷裝訂與廣告費	5,592	4,411	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。
151,233	修理保養及保固費	129,626	118,877	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。
1,153	保險費	1,153	1,275	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。
548,128	一般服務費	706,820	541,650	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。
36,241	專業服務費	42,435	50,341	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 111 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。
345,321	材料及用品消耗	395,945	356,831	
33,018	文具用品	30,419	27,799	依實際需要編列圖書期刊、文具紙張及辦公用品等費用。
368	燃料油脂	390	423	依實際需要編列汽車燃料費用。
247,818	設備零件及耗材	286,025	271,517	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。
21,965	環境美化	17,978	16,442	依實際需要編列環境整理及清潔費用。
42,152	其他用品	61,133	40,650	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。
16,537	租金費用	19,891	18,404	
16,537	租金	19,891	18,404	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。
1,862	稅捐、規費及會費	1,810	1,612	
431	稅捐	354	266	依實際需要編列各項使用牌照稅及汽車燃料使用費等。
266	規費	266	221	依實際需要編列各項規費。
1,165	會費	1,190	1,125	依實際需要編列各項會費。
342,590	捐贈及獎(補)助費	305,220	279,515	
24,577	獎助費	24,207	22,466	依實際需要編列人才培育費用。
318,013	補助費	281,013	257,049	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。
259	獎勵及慰問費	1,386	1,342	
259	獎勵金	1,386	1,342	依實際需要編列優秀研究助理、論文等獎勵費用。
2,249	訓練費用	4,638	4,556	
2,249	訓練費用	4,638	4,556	依實際需要編列各項訓練費用。
249,986	折舊及攤銷	247,086	265,159	
249,986	折舊及攤銷	247,086	265,159	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 111 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
769,591	政府專案計畫支出	600,126	553,897	編列科技部、經濟部等其他政府機關專案計畫支出。
336	國外差旅費	14,519	19,254	編列計畫所需國外差旅費
259,401	研究人力費	186,507	179,648	編列計畫所需研究人力費
384,752	耗材及其他	271,952	246,965	編列計畫所需耗材及其他
81,562	管理費	70,814	70,053	編列計畫所需管理費
43,540	專案計畫-其他費用	56,334	37,977	專案計畫折舊及攤銷，詳157頁折舊及攤銷費用預計表。
77,570	民間專案計畫支出	51,965	56,934	編列民間機構專案計畫支出。
139	國外差旅費	112	-	編列計畫所需國外差旅費
26,873	研究人力費	11,004	11,448	編列計畫所需研究人力費
44,767	耗材及其他	25,403	38,086	編列計畫所需耗材及其他
5,653	管理費	6,774	7,400	編列計畫所需管理費
138	專案計畫-其他費用	8,672	-	專案計畫折舊及攤銷，詳157頁折舊及攤銷費用預計表。
3,601,882	總 計	3,668,538	3,404,006	

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。
- 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 111 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
71,232	其他業務支出	62,062	48,306	編列62,062千元為核酸定序、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。 較上年度增列13,756千元，主要係細胞株材料費用配合技術服務收入相對增列所致。
14,737	折舊及攤銷	12,864	9,339	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。
85,969	總 計	74,926	57,645	

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 111 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
35	兌換損失	-	-	
9,189	處分不動產、廠房 及設備損失	9,567	7,146	設備不堪使用報廢損失。
19,423	其他業務外支出	23,148	22,558	附設托兒所支出(收支併列)、 宿舍維護管理費等。
28,647	總 計	32,715	29,704	

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 111 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	592,900	新建生物製劑二廠及戰略平台資源庫計畫92,900千元(經建預算23,900千元及自籌企業捐贈69,000千元)、高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫500,000千元
機械及設備	110,230	購置研究設備及其附件等。
辦公設備	20,000	購置資訊硬體、網路設備及其附件等。
交通及運輸設備	5,000	汰換傳真機等設備。
什項設備	8,000	購置各式什項設備。
總 計	736,130	

財團法人國家衛生研究院

基金數額變動明細表

中華民國 111 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
		(1)	(2)	(3)=(1)+(2)	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	
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 111 年12月31日

單位：新臺幣千元

109年12月31 日實際數	科 目	111年12月31日 預 計 數	110年12月31日 預 計 數	比較增(減-)數
資 產				
1,774,511	流動資產	1,597,458	1,501,420	96,038
1,621,836	現金	1,375,783	1,348,745	27,038
97,488	應收款項	166,488	97,488	69,000
464	存貨	464	464	-
53,571	預付款項	53,571	53,571	-
1,152	其他流動資產	1,152	1,152	-
776,963	基金及投資	776,963	776,963	-
509,362	基金	509,362	509,362	-
67,292	透過損益按公允價值衡量之金融資產-非流動	67,292	67,292	-
199,623	持有至到期日金融資產-非流動	199,623	199,623	-
686	以成本衡量之金融資產-非流動	686	686	-
6,565,703	不動產、廠房及設備	6,808,793	6,390,944	417,849
1,186,985	土地	1,186,985	1,186,985	-
5,077	土地改良物	5,077	5,077	-
(3,977)	累積折舊-土地改良物	(4,653)	(4,315)	(338)
-	未完工程-房屋建築設備	602,400	9,500	592,900
6,547,066	房屋及建築物	6,547,066	6,547,066	-
(2,084,661)	累積折舊-房屋建築設備	(2,297,463)	(2,191,062)	(106,401)
3,289,049	機械及設備	3,349,436	3,314,006	35,430
(2,537,645)	累積折舊-機械及設備	(2,734,677)	(2,633,286)	(101,391)
356,442	辦公設備	340,577	344,749	(4,172)
(247,296)	累積折舊-辦公設備	(240,652)	(238,709)	(1,943)
71,239	交通及運輸設備	77,472	72,631	4,841
(51,246)	累積折舊-交通及運輸設備	(57,558)	(54,484)	(3,074)
86,313	什項設備	93,023	86,468	6,555
(51,643)	累積折舊-什項設備	(58,240)	(53,682)	(4,558)
124,427	無形資產	107,173	110,415	(3,242)
19,328	專利權	25,328	22,328	3,000
(8,154)	累積攤銷-專利權	(10,636)	(9,370)	(1,266)
271,570	其他無形資產	306,750	301,188	5,562
(158,317)	累積攤銷-其他無形資產	(214,269)	(203,731)	(10,538)
55,981	其他資產	55,981	55,981	-
5,115	存出保證金	5,115	5,115	-
37,861	預付設備款	37,861	37,861	-
13,005	其他資產	13,005	13,005	-
9,297,585	資產合計	9,346,368	8,835,723	510,645
負 債				
686,546	流動負債	686,546	686,546	-
406,891	應付款項	406,891	406,891	-
274,231	預收款項	274,231	274,231	-
5,424	其他流動負債	5,424	5,424	-
1,025,972	其他負債	1,261,980	654,848	607,132
36,104	存入保證金	36,104	36,104	-
989,868	遞延收入-非流動	1,225,876	618,744	607,132
1,712,518	負債合計	1,948,526	1,341,394	607,132
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	-
(866,509)	累積餘絀	(1,053,734)	(957,247)	(96,487)
(866,509)	累積短絀	(1,053,734)	(957,247)	(96,487)
7,585,067	淨值合計	7,397,842	7,494,329	(96,487)
9,297,585	負債及淨值合計	9,346,368	8,835,723	510,645

註：110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 111 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 111 年度

單位：新臺幣千元

科目名稱 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	58,385	-	7,249	3,815	2,306	103	71,858
博士級以上研究人員	243,416	-	43,893	23,102	19,733	1,291	331,435
醫護人員	26,117	-	4,423	2,296	2,696	270	35,802
研究助理	192,132	-	36,463	19,217	24,465	2,065	274,342
疫苗cGMP技術人員	43,410	669	8,275	4,288	5,868	490	63,000
技術人員	34,485	-	6,666	3,381	4,137	304	48,973
科管人員	53,551	-	10,425	5,297	6,418	356	76,047
行政人員	88,710	656	17,204	8,723	10,739	821	126,853
總計	740,206	1,325	134,598	70,119	76,362	5,700	1,028,310

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 111 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	9,500	5,077	6,547,066	3,314,006	344,749	72,631	86,468	22,328	301,188	10,703,013
本年度新增資產	592,900	-	-	110,230	20,000	5,000	8,000	3,000	10,000	749,130
本年度估計報廢資產	-	-	-	74,800	24,172	159	1,445	-	4,438	105,014
本年度資產總計	602,400	5,077	6,547,066	3,349,436	340,577	77,472	93,023	25,328	306,750	11,347,129
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)+(5)	-	338	106,401	170,220	23,196	3,197	5,366	1,266	14,972	324,956
(1)捐補助計畫折舊及分 年攤銷費用	-	-	-	107,285	19,419	3,039	4,088	1,266	10,000	145,097
(2)轉列基金之建築設備 折舊	-	-	101,989	-	-	-	-	-	-	101,989
(3)政府專案計畫折舊及 分年攤銷費用	-	-	-	48,506	2,760	28	164	-	4,876	56,334
(4)民間專案計畫				8,019	398	57	116		82	8,672
(5)其他經費購置設備折 舊及攤銷費用	-	338	4,412	6,410	619	73	998	-	14	12,864

財團法人國家衛生研究院

利息收入分析表

中華民國 111 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	994,561	0.4077%	1 年	4,055	
公債利息					
	50,000	0.250%	1 年	125	
	50,000	0.595%	1 年	298	
	100,000	0.570%	1 年	570	
總 計	1,194,561			5,048	

財團法人國家衛生研究院

政府補助計畫明細表

中華民國 111 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	758,073	49,000	391,580	1,198,653	67,437	185,853	253,290	1,451,943	38,000	1,489,943
2.	符合PIC/S GMP生物製劑廠營運規模	58,699	10,000	9,668	78,367	4,301	11,853	16,154	94,521	500	95,021
3.	新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發	9,737	9,528	22,235	41,500	2,263	6,237	8,500	50,000	-	50,000
4.	全人健康促進與成癮防治-成癮防治的深耕與推廣	3,353	715	7,795	11,863	647	1,783	2,430	14,293	-	14,293
5.	重大疾病新穎治療開發計畫-藥物化學加值創新研發中心	3,117	5,500	7,068	15,685	883	2,432	3,315	19,000	500	19,500
6.	蚊媒傳染病防治研究合作體系	4,921	17,000	68,516	90,437	5,079	13,997	19,076	109,513	2,700	112,213
7.	智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫	3,561	-	30,008	33,569	2,439	6,723	9,162	42,731	11,166	53,897
8.	臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發	3,278	24,000	15,303	42,581	2,322	6,399	8,721	51,302	-	51,302
9.	建立國安及高價值疫苗之產業化中心	5,011	8,000	22,939	35,950	2,489	6,861	9,350	45,300	9,700	55,000
10.	新興生醫臨床試驗提升計畫-強化早期臨床試驗能量	3,618	15,000	25,071	43,689	2,382	6,566	8,948	52,637	-	52,637
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	2,805	3,230	15,870	21,905	1,195	3,292	4,487	26,392	-	26,392
12.	食品安全智慧先導防制科研計畫-安全評估研析	880	530	4,452	5,862	320	881	1,201	7,063	-	7,063
13.	肥胖之整合性智慧醫療研究	3,495	18,000	19,766	41,261	2,305	6,351	8,656	49,917	1,000	50,917
14.	空污危害與健康防護之防制新策略	2,718	12,022	10,602	25,342	1,382	3,809	5,191	30,533	-	30,533
15.	建置國家級人體生物資料庫整合平臺	1,742	28,000	38,979	68,721	3,758	10,358	14,116	82,837	200	83,037
16.	健康大數據永續平臺	7,214	8,000	138,309	153,523	8,686	23,936	32,622	186,145	5,750	191,895
17.	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	5,979	19,500	17,900	43,379	2,521	6,948	9,469	52,848	2,850	55,698
18.	高齡醫學暨健康福祉研究中心	17,479	28,000	175,421	220,900	12,221	33,679	45,900	266,800	3,200	270,000
19.	精準防疫產品效能評估輔導及整合式決策系統建構	5,130	30,000	44,166	79,296	4,870	13,420	18,290	97,586	10,000	107,586
科技計畫 小 計		900,810	286,025	1,065,648	2,252,483	127,500	351,378	478,878	2,731,361	85,566	2,816,927
20.	國家衛生研究院基本運作計畫	-	-	38,000	38,000	-	-	-	38,000	12,000	50,000
21.	國家衛生研究院新建生物製劑廠及戰略平臺資源庫計畫（經建計畫）	-	-	-	-	-	-	-	-	23,900	23,900
22.	國家衛生研究院高齡醫學暨健康福祉研究中心興建工程計畫（經建計畫）	-	-	-	-	-	-	-	-	500,000	500,000
總 計		900,810	286,025	1,103,648	2,290,483	127,500	351,378	478,878	2,769,361	621,466	3,390,827