

財團法人  
國家衛生研究院

109 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 109 年度**

**總說明**

壹、概況（設立依據、設立目的、組織概況）	1
貳、本年度工作計畫	6
參、本年度預算概要	110
肆、107 年度及 108 年度預算執行情形及成果概述	114
伍、其他	140

**主要表**

壹、收支營運預計表	141
貳、現金流量預計表	142
參、淨值變動預計表	143

**明細表**

壹、勞務收入明細表	144
貳、其他業務收入明細表	145
參、業務外收入明細表	146
肆、勞務成本明細表	147
伍、其他業務支出明細表	150
陸、業務外支出明細表	151
柒、固定資產投資明細表	152
捌、基金數額變動明細表	153

**參考表**

壹、資產負債預計表	154
貳、員工人數彙計表	155
參、用人費用彙計表	156
肆、折舊及攤銷費用預計表	157
伍、利息收入分析表	158
陸、綱要計畫補助計畫明細表	159



# 總 說 明



# 財團法人國家衛生研究院

總說明

中華民國 109 年度

## 壹、概況

### 一、設立依據

- (一) 有鑒於對醫藥衛生研究專責機構之殷切需求，關心國內醫藥科技及衛生保健相關研究的學者專家，自民國 77 年起即在中央研究院院士會議、全國衛生行政會議及全國科技會議等不同場合，倡議籌設國家級專責醫藥衛生研究單位的重要性。
- (二) 國家建設六年計畫衛生福利部(由行政院衛生署於 102 年 7 月 23 日改制而成)主管項目之一：設置國家衛生研究院計畫。
- (三) 民國 80 年 12 月，衛生福利部奉行政院核准成立國家衛生研究院規劃小組，國家衛生研究院之規劃工作始正式展開。
- (四) 行政院 82 年 4 月 16 日臺 82 研綜字第 02070 號函，有關「國家衛生研究院規劃報告」之審查結論：同意國家衛生研究院以財團法人方式設置，初期在行政院成立指導小組，於醫藥衛生之科技研究政策上，進行主導、協調，並請衛生福利部考量政府整體資源及財政狀況，另擬具體計畫報院。
- (五) 行政院 82 年 8 月 17 日臺 82 衛 29571 號函，核定成立「行政院籌設財團法人國家衛生研究院指導小組」。
- (六) 行政院 83 年 1 月 25 日臺 83 衛 02821 號函，通過「財團法人國家衛生研究院設置條例」。
- (七) 行政院 83 年 1 月 25 日臺 83 衛 02822 號函，通過「財團法人國家衛生研究院籌備處設置要點」。
- (八) 行政院 83 年 1 月 25 日臺 83 衛 02823 號函，通過「財團法人國家衛生研究院第一期計畫」。
- (九) 民國 83 年 3 月 1 日，成立「行政院衛生署財團法人國家衛生研究院籌備處」。
- (十) 經過多方努力及各界的鼎力支持，民國 84 年 1 月 17 日，國家衛生研究院設置條例在立法院三讀通過，且於 2 月 3 日經總統公布並完成立法程序(民國 84 年 2 月 3 日華總(一)字第 0647 號總統令)。同年 4 月 28 日召開第一次董事會議；7 月 1 日，國家衛生研究院籌備處成立。
- (十一) 民國 85 年元月國家衛生研究院正式成立，成為我國第一個專責的醫藥衛生研究機構。

## 二、設立目的

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

為達成以上目標，本院積極推動之各項業務，皆依下列方針而訂定：

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

病的根源，進行創新性醫學研究，發展新藥研發、新治療方式的建立、早期診斷生物指標研發，以達到早期預防及早期治療的目的，進而減少不必要的醫療負擔與藥物濫用。

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

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

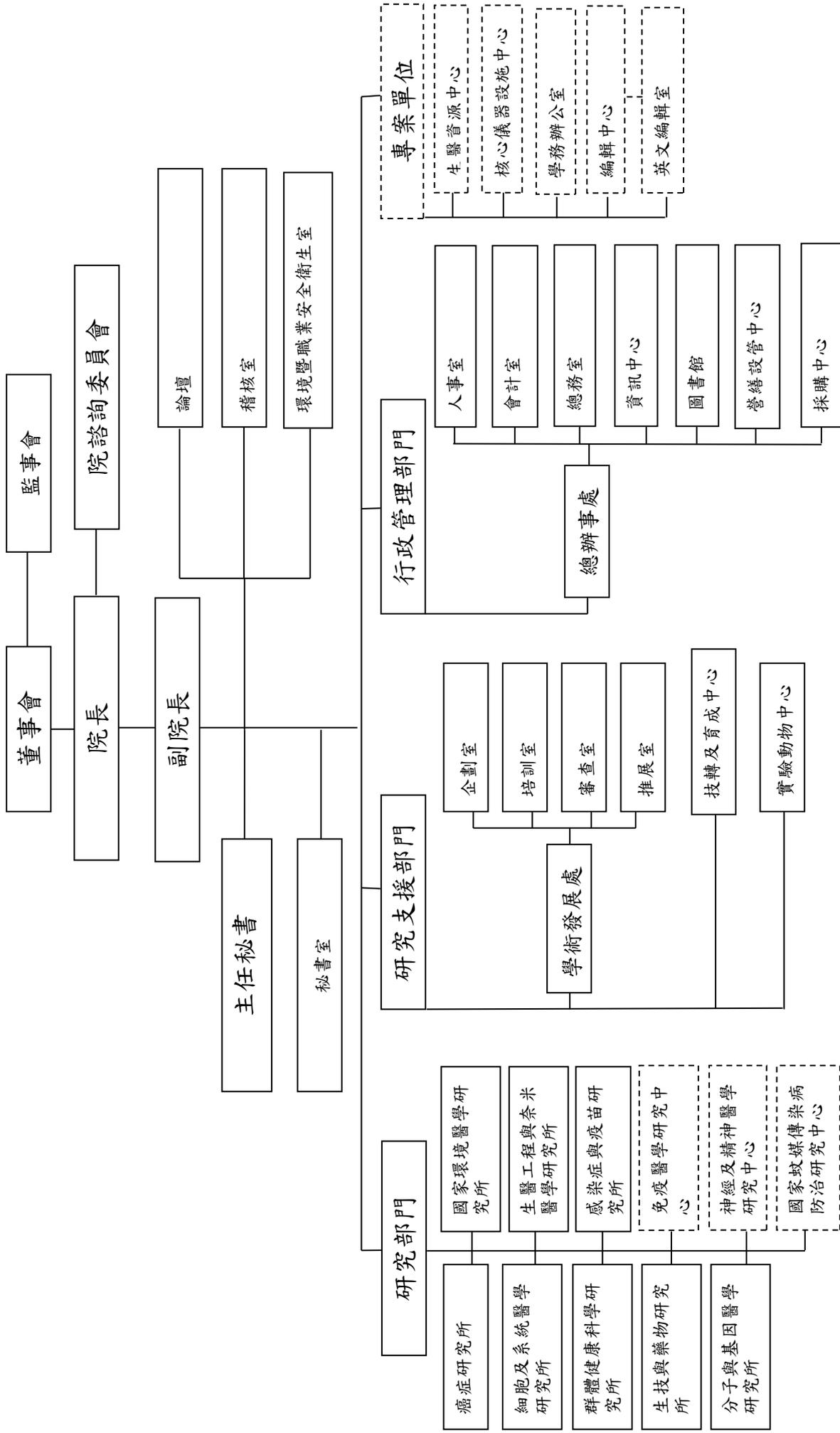
### 三、組織概況

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

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

# 財團法人國家衛生研究院組織架構圖

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



## 貳、本年度工作計畫

本院於民國 85 年元月正式成立後，即積極協助政府推動醫藥衛生科技發展，延攬國內外傑出的醫藥衛生人才，全力發展任務導向之醫藥衛生研究，期望以本院良好的研究環境與頂尖的研究人才，使我國醫藥衛生研究成果達到國際水準。本年度本院所推動的工作計畫主要為延續上一年度之年度綱要計畫，包括「醫衛生命科技研究計畫」、「符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模」、「新穎標靶之創新藥物研究與開發」、「物質成癮研究計畫」、參與中央研究院「生技醫藥轉譯創新發展計畫—技術支援平臺主軸：整合性藥物化學核心實驗室」、參與衛生福利部「智慧載具及巨量資料於健康管理之應用」、銜命規劃執行之「蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系」、與經濟部工業局、衛生福利部食品藥物管理署共同執行之「銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫」、與科技部共同執行之「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」、「建立亞太疫苗及血清研發中心計畫」、參與科技部「再生醫學科技發展計畫」、與財團法人醫藥品查驗中心共同執行之「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：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」等 14 項計畫。109 年度新增「肥胖之整合性智慧醫療研究」、與環境保護署、衛生福利部國民健康署共同執行之「空污危害與健康防護之防制新策略」、與衛生福利部中央健保署、食品藥物管理署共同執行之「導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護」，以及與衛生福利部醫事司共同執行之「建置國家級生物資料庫整合平臺」等 4 項科技計畫。綜上，109 年度本院執行 18 項科技計畫。

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

單位：新臺幣千元

科技研究計畫		
計畫名稱	計畫全程預算數	109年預算數
(一) 醫衛生命科技研究計畫 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	6,210,333	1,682,255
(二) 符合PIC/S GMP生物製劑廠營運規模 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	429,486	115,485
(三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	361,384	77,357
(四) 物質成癮研究計畫 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	52,575	10,872
(五) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	117,911	20,007
(六) 整合性藥物化學核心實驗室 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	217,019	39,043
(七) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	582,874	136,381
(八) 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	367,529	105,624
(九) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	574,832	106,031
(十) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	346,541	75,154
(十一) 再生醫學科技發展計畫 (106年1月~109年12月, 共4年, 第4年)	58,171	13,757
(十二) 強化早期臨床試驗能量 (107年1月~110年12月, 共4年, 第3年)	314,010	72,887
(十三) 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2年)	134,113	32,585
(十四) 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 (108年1月~109年12月, 共2年, 第2年)	19,941	9,623

科技研究計畫		
(十五) 肥胖之整合性智慧醫療研究 (109年1月~112年12月, 共4年, 第1年)	313,321	58,321
(十六) 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1年)	191,466	41,466
(十七) 導入5G及智慧科技提升醫療與健康 照護 (109年1月~112年12月, 共4年, 第1年)	361,877	76,877
(十八) 建置國家級生物資料庫整合平臺 (109年1月~112年12月, 共4年, 第1年)	624,970	111,400
小計		2,785,125

註：上述計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之

## 計畫內容說明

### 一、科技研究計畫

<b>(一) 醫衛生命科技研究計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 756,097 千元 材料費： 81,715 千元 其他費用： 484,315 千元 設備費： 50,000 千元 管理及共同費用： 310,128 千元 支出小計： 1,682,255 千元
<b>計畫說明</b>	<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聚落之合作體系」、「物質成癮研究計畫」、「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」、「食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進」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「銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫」、「智慧載具及巨量資料於健康管理之應用」、「臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療」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「新穎標靶之創新藥物研究與開發」、「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」、「建立亞太疫苗及血清研發中心計畫」、「再生醫學科技發展計畫」、「強化早期臨床試驗能量」、「藥物化學加值創新研發中心」等，加速新藥新科技轉移，並透過技術移轉或產學合作方式，輔導國內廠商投入醫藥生技開發，協助政府快速製備新興感染疾病相關疫苗，發展疾病預防與診斷方法、治療藥物及新穎診療儀器。</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 107 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 27 件衛生政策建言書。

「醫衛生命科技研究計畫」109 年度持續以「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」、「建立國內外學術合作」等為規劃策略，透過各項任務型之醫藥衛生基礎與臨床的研究，積極解決國人重大疾病問題。並持續加強推動：

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。

<b>計畫項目</b>	<b>衛生政策及醫療保健研究</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 醫事人力發展評估計畫 IV</li> <li>2. 探討罹患慢性疾病之民眾長期使用或合併使用藥物可能產生之風險</li> <li>3. 偏鄉居民慢性病監測及健康行為研究</li> <li>4. 以「國民健康訪問調查」監測國人健康指標的改變</li> <li>5. 生理指標與藥物劑量動態變化對預後之影響-善用健保體系醫療服務物聯網與病人疾病事件、生理指標資料庫的應用研究</li> <li>6. 職場「健康飲食環境」與「動態生活文化」促進計劃</li> <li>7. 建立智慧型手機成癮的自動評估與介入系統</li> <li>8. 藥物濫用與懷孕、變換毒品使用種類及遷移等關係之研究</li> <li>9. 國民健康調查資料管理中心任務之執行與運作</li> <li>10. 整合性生活型態與環境健康風險評估研究</li> <li>11. 環境公平性之探討與變動趨勢研究</li> </ol>
<b>預期績效</b>	因應整體環境的變化及人口結構改變趨勢，掌握醫療保健研究的關鍵方

	向，規劃進行各項衛生政策及醫療保健研究。使各項實證研究成果能有效且直接地運用於衛生政策之規劃與制訂，同時整合國內現有研究成果與提供知識轉譯平臺。本計畫之研究成果藉由各種轉譯機制，推廣應用於政府政策及行動策略上，為國家的醫療保健把脈並提出建言，協助政府達到促進國人健康、改善國人醫療/健康服務、消弭健康不平等之目標。此外，本研究也針對重要且迫切之議題，組成跨領域、跨科際、跨部會之團隊，進行研究與相關政策之轉譯，期盼以實證研究為基礎，建構學術研究、政策發展與實務推動之溝通平臺，以改善國人健康品質。
<b>計畫項目</b>	<b>促進中老年人健康老化</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： 1. 臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究－第二期 2. 資源共享整合平臺之建置以及韌性/正向老化之研究 3. 老人功能衰退的生物層面與健康影響層面之研究
<b>預期績效</b>	持續進行中老年人健康老化長期追蹤第二波調查。彙整國內外與長者健康識能相關資訊，透過資源共享整合平臺分享，提供高齡者或照護者更方便的資訊。開發韌性表現型的測量方法，驗證該測量結果與不良健康後果的相關性，建立高齡韌性表現型的操作型定義。
<b>計畫項目</b>	<b>兒童醫學與健康研究</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： 1. 兒童及青少年行為之長期發展研究第四期計畫 2. 兒童健康福祉面向之探討 3. 先天性心臟病童父母親職壓力以及兒童發展問題探討 4. 高危險新生兒之健康相關因素與預後探討 5. 先天性缺陷兒童醫療照護模式成本效果分析計畫
<b>預期績效</b>	本年度預定完成先天性心臟病童父母親職壓力第 3 年問卷調查；建立先天性疾病病童照護追蹤及預後之長期追蹤資料庫，以及提出兒童健康福祉改善策略。
<b>計畫項目</b>	<b>微生物抗藥性監測</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： 1. 微生物抗藥性監測計畫 2. 臨床重要致病菌感染之治療預後分析：強調抗生素的選用 3. 社區人畜共通抗藥細菌之研究 4. 黴菌抗藥性監測計畫
<b>預期績效</b>	面對有限的國家資源，對於社區傳播的傳染病、醫療照護感染症，詭譎萬變的抗藥菌產生，本院持續透過微生物抗藥性的長期監測，探討抗藥菌在醫療院所及社區間的傳播情況，及調查抗藥菌的獨立顯著因子，以瞭解菌種分佈及其對常用抗黴菌藥物感受性，進而做為臨床醫師治療指引制訂的參考，間接減緩抗藥性細菌的散播。本年度預定調查抗生素使用跟抗藥菌之關連及探討抗藥菌在醫療院所及社區間的傳播情況並提供為政策建言 2 件。
<b>計畫項目</b>	<b>代謝及免疫發炎疾病</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： 1. 心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究 (1) 基因與環境對於新陳代謝及心血管相關性狀的影響及風險評估 (2) 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究：動脈硬化與認知功能衰退

	<ul style="list-style-type: none"> <li>(3) 控制血壓以降低第 2 型糖尿病腎臟病變風險之研究</li> <li>(4) 楓糖尿症的動物模型</li> <li>2. 動脈粥狀硬化機制研究與血管病變機制探討 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 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</li> <li>(2) 探討與血管堵塞之相關因子</li> <li>(3) 動脈硬化與慢性腎臟病變病程訊息途徑之機轉與應用策略</li> <li>(4) 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</li> <li>(5) 研究由肥胖導致的代謝綜合症徵中線粒體調控巨噬細胞活化的機轉</li> <li>(6) 鑑別探討與代謝發炎疾病如腎功能衰竭、慢性腎臟病與心血管疾病相關的新穎代謝產物</li> <li>(7) 發展以 5-MTP 增強代謝症候群脂肪幹細胞免疫調控能力之策略</li> </ul> </li> <li>3. 免疫發炎疾病研究 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 免疫調控及發炎性疾病之細胞訊息傳遞</li> <li>(2) 由固有免疫及細胞因子受體信號傳導途徑中尋找腫瘤微環境中發炎反應的調控分子</li> <li>(3) 發展調節型 B 細胞應用於發炎反應與代謝疾病之治療對策</li> <li>(4) 探討雙特異性特異性去磷酸酶基因剔除鼠特有減肥益生菌種預防或治療慢性發炎性疾病之功效和機制</li> <li>(5) 探討在腫瘤微環境中腫瘤細胞促進調控免疫抑制與耗弱的分子機轉</li> <li>(6) MAP4K4 在巨噬細胞訊息傳遞及發炎反應中的角色</li> </ul> </li> <li>4. 脂肪代謝 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 肝細胞癌之脂質代謝研究：機制與轉譯研究</li> <li>(2) 肝臟脂質代謝與腸道慢性感染之關聯性</li> <li>(3) 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</li> <li>(4) 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</li> <li>(5) 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</li> <li>(6) 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</li> <li>(7) 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</li> <li>(8) 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</li> <li>(9) 微生物相的高通量核酸定序分析</li> <li>(10) 肝臟老化及脂肪代謝功能障礙之分子遺傳研究</li> <li>(11) Daxx 蛋白質脂質代謝的角色與脂肪肝與肝癌之相關性</li> <li>(12) 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</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>預期績效</b></p>	<p>國人十大死因中，心血管及相關代謝疾病(包括心臟疾病、腦血管疾病、糖尿病、高血壓性疾病、慢性肝病等)其死亡率為每十萬人口 247.2 人。心血管與代謝相關疾病已造成沉重的健保支出。心肌梗塞、糖尿病、慢性肝病、自體免疫疾病等，已有愈來愈多的證據顯示，皆與慢性發炎有關。目前尚未完全明瞭發炎反應所牽涉的心血管代謝致病機制，且臺灣缺少本土性代謝症候群的追蹤研究資料。深入探討代謝及免疫發炎疾病之成因，以發展預防醫學。瞭解各種相關之危險因子，才能及早預防心血管及代謝症候群的發生。本年度預計以動物模式確立 5 個以上與代謝相關因子對慢性疾病之影響及其</p>

	分子機轉探討。
<b>計畫項目</b>	<b>癌症預防及治療</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上呼吸消化道癌研究計畫 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 免疫系統發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究</li> <li>(2) 外在致癌因子與內在免疫因子及其交互作用在口腔癌形成之角色</li> <li>(3) 探討環境因子誘導及表觀遺傳調控之微核糖核酸在口腔癌發炎反應中扮演的角色</li> <li>(4) 同源小鼠口腔癌細胞株之建立及分析</li> <li>(5) 口腔癌細胞中致癌性酪氨酸激酶與基因融合體之鑑定</li> <li>(6) 發展肺癌與口腔癌之表觀基因性防治策略</li> <li>(7) 粒線體基因體損傷訊息傳導在影響口腔癌形成及腫瘤微環境之角色：從機制到藥物開發</li> <li>(8) 頭頸癌對治療產生抗性的機轉研究</li> <li>(9) 利用統整性口腔癌基因體剖析資料以獲得具有轉譯應用潛力之生物標記及治療標靶之研究</li> <li>(10) 以癌症微環境作為頭頸部鱗狀上皮癌預防及治療標靶之研究</li> </ol> </li> <li>2. 胰臟癌/膽道癌研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 分泌性 HSP90<math>\alpha</math>誘導人類胰管表皮細胞的細胞幹性之機轉探討</li> <li>(2) 巨噬細胞與癌細胞融合在放射照射後胰臟癌惡化扮演的角色</li> <li>(3) 胰臟癌弱酸微環境誘發半胱胺酸蛋白酶之角色功能探討</li> <li>(4) AXL 在胰臟癌與肺癌細胞的調控機制以及其與 Mig-6、p53、ROS、Rac1 及 C1-TEN 關係的探討</li> <li>(5) 胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發</li> </ol> </li> <li>3. 實驗性療法開發 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) TGF<math>\beta</math> 和 AMPK 訊息傳遞系統的相互調控在糖尿病與癌症之研究</li> <li>(2) 胃腸胰臟神經內分泌瘤基因及流行病學之研究</li> <li>(3) 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法</li> <li>(4) 探尋具有治療膽道癌潛能的標靶藥物及發展本國膽道癌臨床試驗</li> <li>(5) 調控基因損傷修復機制與大腸直腸癌治療之應用研究</li> <li>(6) 研究 STAG 蛋白調控大腸直腸癌的進程與惡性化</li> <li>(7) 金屬螯合劑與鉑類化療藥物對於奧沙利鉑抗藥性的人類胃腺癌細胞產生加成毒殺作用</li> <li>(8) 脂肪酸合成及代謝相關基因於胃腸道基質瘤之治療意涵</li> <li>(9) 腦瘤基因鼠模式動物的建立、篩選並鑑定腦瘤血漿生物標誌與新穎抗腦癌化療藥物的開發</li> </ol> </li> <li>4. 臨床試驗研究：癌症臨床研究合作組織</li> <li>5. 癌症的演進、轉移與復發 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 針對肺癌致病過程中訊息傳遞與微環境改變研究腫瘤抑制方法</li> <li>(2) B 型肝炎病毒表面抗原突變與肝癌形成之功能性研究</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	<p>持續針對國人好發癌症，進行基礎、臨床及流行病學研究、整合不同的治療策略及方案，釐清與癌症發生相關的重要因子，發展早期預防、診斷及治療之策略與藥物，提升癌症預防與治療品質。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，預計篩選出 5 項癌症生物標記，以發展新的診斷與</p>

	治療標的。
<b>計畫項目</b>	<b>老化與神經退化疾病</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>腦中風與神經發炎</li> <li>人類小分子寡醣誘導缺血性腦損傷後的神經再生</li> <li>可溶性環氧化物水解酶調控阿茲海默氏症病理生成的功能</li> <li>利用近紅外光譜儀研究認知偏誤的腦部功能活動</li> <li>腦中風後神經與免疫系統之間的相互作用</li> </ol> </li> <li>幹細胞之再生醫學應用 <ol style="list-style-type: none"> <li>神經幹細胞衍生之神經生長因子及抗發炎因子於神經再生的機轉</li> <li>研究組織間葉幹細胞對於應用上的策略</li> <li>第二型跨細胞膜絲胺酸蛋白酶對腦神經幹細胞腦血管微環境互動的調控及其對腦神經再生與退化的影響</li> <li>研究氧化壓力在神經退化性疾病中所扮演的角色</li> <li>研發應用間質幹細胞 exosomes 於腦損傷之治療</li> <li>發展再生醫學之可分解智能型水膠材料</li> </ol> </li> <li>攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的開發 <ol style="list-style-type: none"> <li>探討攝護腺癌轉移新穎治療及預後方法</li> <li>持續性類固醇合成促進前列腺癌發展為具去勢抗性的骨頭轉移癌</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	<p>根據流行病學統計指出，隨著近年人口結構老化，罹患神經退化性疾病人數逐年增加，未來可能會取代癌症，造成社會及醫療資源龐大的負擔。然而神經退化疾病的發生機制及作用機轉目前尚有許多需要了解的地方。本院將以「神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究」、「幹細胞再生醫學應用」及「攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的開發」等 3 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。本年度預計完成探討 3 項與神經退化疾病及再生醫學相關之分子機轉。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>環境健康醫學</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>環境荷爾蒙對國人及未來世代健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> <li>環境荷爾蒙對脂肪細胞代謝之機轉研究</li> <li>生命早期環境新興污染物暴露與兒童及青少年代謝症候群發生之孕婦新生兒長期追蹤研究</li> <li>雌激素與類雌激素物質對肺腺癌細胞抗藥性的影響</li> <li>SHP2 蛋白酪氨酸磷酸酶對於配體-芳香烴受體軸的作用機制</li> <li>新興環境污染物對人體神經、生殖及內分泌系統之健康效應研究</li> </ol> </li> <li>空氣汙染對國人健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>推估發炎疾患的疾病負擔與預防之成本效果分析</li> <li>臺灣過敏性孩童居家室內空氣汙染物特性調查及影響因子探討</li> <li>空氣汙染與自殺身亡、自殺未遂及憂鬱急診情形關係之流行病學研究</li> <li>空氣汙染長期暴露對於高血壓、高血糖、高血脂與肝臟疾病之世代研究</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	<p>透過實證醫學的研究，預防或減少環境物質對國人健康的危害；整合政府及學術單位資源，建立環境醫學研究團隊，開發創新及新穎性技術，以提</p>

	升環境醫學的研究能量及國際競爭力；針對國內重要環境與健康議題，提供政府專業學術研究資訊、諮詢及必要協助；建立國際化之環毒及食安資訊平臺，提升國人之認知及預防能力；培養環境醫學領域之專業人才等，期望以實證研究成果佐助政府政策，進而提升國人生活品質並促進國人健康。
<b>計畫項目</b>	<b>感染症及微生物菌相</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 全國重要致病菌研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 臺灣麴菌症分子流行病學及抗藥性監測</li> <li>(2) 感染症疾病負擔之推估與相關醫療處置成本效益之評估</li> <li>(3) 食物上抗藥性細菌之分子流行病學調查；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</li> <li>(4) 利用比較基因體學方法開發新的克雷白氏桿菌疫苗標的</li> <li>(5) 研究臨床結核分枝桿菌的致病機制及與毒性因子之研究</li> <li>(6) 評估由測序預測金黃色葡萄球菌對扼煞西林最小抑菌濃度</li> <li>(7) 探討抗藥性金黃色葡萄球菌感染引起的病生理反應</li> <li>(8) 研發登革病毒帶原者偵測系統</li> </ol> </li> <li>2. 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"> <li>(1) 國家衛生研究院臺南病毒檢驗與研究實驗室</li> <li>(2) 研究克沙其病毒及腸病毒 EV-D68 引起的感染機轉及預防</li> <li>(3) 細胞工程與製程優化提升疫苗產能</li> <li>(4) 利用類病毒顆粒技術平臺開發季節性流感疫苗</li> </ol> </li> <li>3. 重要慢性病毒致病機制研究與治療研發 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) C 型肝炎病毒於 EFT4R 小鼠模式的病理研究</li> <li>(2) 建置全國重要致病原核酸序列資料庫</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	<p>本研究共包含三個執行方向，分別為「全國重要致病菌研究」、「新興再現之急性病毒監測、致病機制研究與疫苗研發」、以及「臺灣重要慢性病毒致病機制研究與治療研發」。並結合本院各項已建置之分子免疫學、疫苗製備等技術，持續進行相關疫苗之研發，以供本土感染症之需。預計建立臨床檢體抗藥性基因分子檢測技術 1 項。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>研究平臺及疾病模式發展</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立研究平臺及發展疾病模式 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 發展生物資訊方法以應用於臨床病原體之偵測、預防與控制</li> <li>(2) 利用巨量資料及深度學習策略來重建與解析特定物種之蛋白質交互網路</li> <li>(3) 分群方法在疾病監測系統上的應用</li> <li>(4) 以系統生物學方法解析及預測人類基因的功能</li> </ol> </li> <li>2. 大數據分析應用、智慧化加值 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 高通量 omics 巨量資料於複雜型疾病之方法研究及平臺建置</li> <li>(2) 基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之研究</li> <li>(3) 生物醫學智慧財產權研究</li> </ol> </li> <li>3. 臨床試驗與統計研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 發展生技藥品評估之統計方法</li> <li>(2) 評估蛋白質藥品相似性之臨床試驗統計方法學與衛生政策之成本效益分析</li> </ol> </li> </ol>

<p><b>預期績效</b></p>	<p>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。利用或發展新的計算生物工具及統計方法找尋複雜疾病與感染症之分子標的，並了解環境與基因之交互作用，協助疾病之預防與控制。同時發展生醫智慧財產分析工具，以協助產業面對未來挑戰。本年度持續設立/維護 10 項資料庫&amp;資訊平臺系統。建構一項癌症篩檢之成本效益分析之決策樹模型，以及計算因某危險因子或一組危險因子所造成的減壽年數(year of life lost)。</p>
<p><b>計畫項目</b></p>	<p><b>新藥開發核心技術之建構發展與運用</b></p>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究</li> <li>2. 自動化高速藥物篩選研究</li> <li>3. 循理化藥物設計</li> <li>4. 結構生物學研究</li> <li>5. 動物藥理與毒理研究暨疾病動物模式建立</li> <li>6. 藥物動力學與代謝研究</li> <li>7. 藥物預配方與早期劑型研發</li> </ol>
<p><b>預期績效</b></p>	<p>本計畫建立之整合性新藥開發核心技術平臺包含分子生物技術與疾病分子藥理研究、自動化高速藥物篩選研究、新藥研發與發展之策略、循理化藥物設計與結構生物學研究、疾病動物模式建立與動物藥理研究、早期與臨床前藥物動力學與代謝研究、藥物毒性劑量範圍預試驗研究、藥物預配方與早期劑型研發等技術平臺及臨床前/臨床試驗專案管理等，並由各領域專家領軍組成專業研發團隊，將本各項新藥開發核心技術平臺，整合成以串連一條鏈式的研發流程體系，提供所執行新藥研發計畫必須之高效能技術支援。</p>
<p><b>計畫項目</b></p>	<p><b>醫學工程與奈米醫學</b></p>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生醫材料及再生醫學 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 使用含 DP -bioglass 的牙膏治療牙齒敏感症</li> <li>(2) 利用動物模式探討心臟與骨骼肌疾病的粒線體病變</li> <li>(3) 利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖(第二期)</li> <li>(4) 數位化 PCR 技術與 RNA 干擾藥物傳輸載體於角膜病變的整合性精準醫學研究</li> <li>(5) 開發表面電漿共振生物晶片系統於生物醫學之應用</li> <li>(6) 微流體晶片類器官體培養技術開發</li> <li>(7) 探討唾液之口腔生物摩擦潤滑功能和口腔潤滑因子篩選</li> </ol> </li> <li>2. 生醫影像 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 以高效能磁振造影系統與資訊科技解譯大腦微結構</li> <li>(2) 高強度聚焦超音波於人體器官的治療應用研究</li> </ol> </li> <li>3. 奈米醫學 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 高表面積奈米金粒子於腫瘤微環境調控化學及放射結合治療之研發應用</li> <li>(2) 新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展</li> <li>(3) 無有機溶劑之奈米劑型技術開發</li> <li>(4) 利用「奈米鉑」藥物增加免疫療法的效能</li> <li>(5) 硼中子捕獲治療於腦瘤的精準醫療策略</li> </ol> </li> <li>4. 醫用電子</li> </ol>

	(1) 基於光纖導光技術之手持式即時光聲造影系統與其活體之應用 (2) 聚焦超音波治療糖尿病多發性神經病變之研究
<b>預期績效</b>	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，本年度預計積極發展二項預防藥物測試平臺、發展失智症診斷與治療、發展腦連結體磁振影像於老化腦部疾病之追蹤模式等。
<b>計畫項目</b>	<b>建立生物經濟鏈結的技術平臺</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： 1. 開發 Fc $\gamma$ 受體導向之疫苗技術 2. 開發微奈米遞送系統評估最佳化疫苗接種途徑 3. 發展以微米粒子為載體的治療性疫苗降低侵襲性念珠菌感染 4. 治療型人類乳突病毒疫苗的實驗室等級產程開發 5. 發展新型細胞製程用於克沙奇疫苗生產 6. 發展對抗蚊子傳播之黃病毒屬病毒之新型疫苗 7. 開發老年人萬用型的肺炎鏈球菌疫苗 8. 以擬人化小鼠進行代謝疾病與老化族群之免疫與疫苗分析
<b>預期績效</b>	疫苗是感染症防治最經濟的方法，為本院研究發展重要的目標。為提高疫苗之產業價值，開發特有的疫苗技術平臺，本研究包括製程開發、產品到第一期臨床試驗與新型疫苗技術開發等技術平臺，建立這些生物經濟鏈結的技術平臺，聚焦於本土及重要疾病「克沙奇病毒、登革熱、流感、人類乳突病毒、肺炎鏈球菌、念珠菌、腸病毒」等，以因應區域新興感染症發展自行研發疫苗能力，使臺灣不用完全仰賴向國外疫苗廠採購新型疫苗，進一步提升我國預防及對抗各種新型感染症的能力，進而成為亞洲區域甚至全球防疫重要的一環。預定建立適當的動物模式 1 項，以評估新製程產出的 CVA6 與 CVA10 病毒疫苗。
<b>計畫項目</b>	<b>生醫研究資源服務及核心設施</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： 1. 生醫研究資源服務 (1) 生物資訊教育訓練平臺建置與服務 (2) 細胞庫設施醫藥衛生研究資料庫 (3) 科學資料分析服務 2. 生醫研究核心設施 (1) 核心儀器設施 (2) 實驗動物中心 (3) 動物行為核心設施 (4) 基因轉殖鼠核心實驗室 (5) 斑馬魚核心設施
<b>預期績效</b>	學術研究朝向卓越發展的基礎建設，並配合我國「加強學術研究、追求卓越發展」的政策，本院自建院以來即規劃推動便捷研究資源服務計畫，將基本的生醫研究資源需求，以資源共享原則，開發並集中管理，支援各項研究計畫，提供國內各界研究人員研究上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，促進資源共享。本院提供生醫研究資源服務與生醫研究核心設施，包括生物資訊設施、細胞庫設施等；建置生醫研究核心設施，核心儀器設施及實驗動物資源。
<b>計畫項目</b>	<b>推動醫藥衛生研究</b>

	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 推動醫藥衛生研究</li> <li>2. 醫衛人才培育</li> <li>3. 醫衛人才獎助</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<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。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>建立國內外學術合作</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 推動臨床研究合作網絡 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 臨床試驗研究網絡：精神醫學研究網絡</li> <li>(2) 臨床研究資料處理與統計分析</li> </ol> </li> <li>2. 合作研究中心</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<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。</p>

<b>(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：55,235 千元 材料費：8,578 千元 其他費用：28,110 千元 設備費：2,000 千元 管理及共同費用：21,562 千元 支出小計：115,485 千元
<b>計畫說明</b>	<p>本院生物製劑廠位於疫苗產業的上游，以銜接疫政單位、發展疫苗產業及人民健康安全為使命。該廠為本國唯一政府運作之生物藥廠，本計畫係支應其基本營運，目標為運作符合國家法規之 PIC/S GMP 六大系統，維持國家防疫政策所需的人用疫苗自製及開發能量，以隨時因應國家緊急防疫需求，並提供國內產學界之技術服務，促進我國生技產業之發展，降低本國對進口疫苗之需求依賴，亦加速我國人用疫苗自製的能力。</p> <p>自 101 年開始，本院接受政府委託製造卡介苗與抗蛇毒血清製劑，開啟了另一個重要里程碑；新型流感之大流行為國際所關心之重要衛生議題，而且世界衛生組織亦呼籲各國政府應全力投入流感疫苗研發與疫苗自製；EV71 為我國有別於其他各國造成嬰幼兒重症死亡疾病之一，亦是疾病管制署傳染病防治重點之一。因此，基於公共衛生、疾病防治與疫情緊急應變的考量，生物製劑廠以本計畫維持 PIC/S GMP 基本營運規模，以承接政府政策性計畫，主要為卡介苗、抗蛇毒血清製劑、新型流感疫苗及腸病毒 71 型疫苗等四項標的。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>維持符合我國 PIC/S GMP 之生物製劑廠基本營運規模</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年) 執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>維持符合 PIC/S GMP 法規之生物製劑廠基本營運規模 維持及提升 PIC/S GMP 生產線運作及疫苗製備技術，穩定專業人力，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因應國家經常性及緊急防疫需求。</li> <li>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"> <li>承接疾管署委託製造卡介苗及 4 項抗蛇毒血清合約。</li> <li>維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術，例如新型流感疫苗。</li> <li>輔導產業界開發 EV71 及新型流感疫苗。</li> <li>培育專業人才，扶植本土疫苗產業，降低對進口疫苗需求。</li> <li>提供核心設施服務平臺，協助產官學產品開發與製造。</li> <li>以細菌性及病毒性疫苗生產技術協助研發部門開發新型疫苗。</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>

<b>(三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 21,042 千元 材料費： 17,157 千元 其他費用： 19,600 千元 設備費： 6,000 千元 管理及共同費用： 13,558 千元 支出小計： 77,357 千元
<b>計畫說明</b>	<p>本計畫前期為 NRPB 之「各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發」計畫，自 2016 年起，配合政府大力推動「五加二」創新產業計畫，其中「生醫產業推動方案」以建構成為「亞太生醫研發產業重鎮」為願景，將藉由本院生技與藥物研究所(以下簡稱本院生技藥研所)已建立之整合性新藥研發技術與新藥研發經驗，進行各項新藥研發計畫，同時與其他學研機構合作，將學界重要疾病之早期研究成果，進行垂直連結，將上游研究成果導入新藥探索之研發方向，以期落實政府帶動國內生技醫藥研發與產業發展的目標。</p> <p>本院生技藥研所具有任務導向與新藥團隊整合應用的特質，其已累積之各項新藥研發成果，將在後續擬定之新藥研發策略中，逐步打造本院生技藥研所成為「亞洲創新藥物研發卓越中心」(Center of Excellence for Innovative Drug Discovery in Asia, CEIDDA)，所進行之項目包括新穎標靶藥物開發、建置新一代核心技術平臺與培育新藥研發領域之相關專業人才，促進國內生技製藥相關中下游產業之發展，提高產業新藥研發經驗與能量。完整且堅強之新藥研發團隊，將可提升生技醫藥領域於國際間之地位與聲譽，促進更多之國際合作，提升生技產業之國際性與獨特性。</p> <p>本計畫將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，並針對临床上未被滿足的醫療需求(clinical 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。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>新穎標靶之創新藥物研究與開發</b>
	1. 癌症/癌症免疫療法研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年) 2. 新一代技術平臺：人源性腫瘤異種移植模型(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年) 3. 肝炎相關疾病 (108 年 1 月-109 年 12 月，共 2 年，第 2 年)
<b>預期績效</b>	<p>本計畫持續進行各項兼具全球競爭性及本土性之新藥研發計畫，邀集跨領域之優秀專家，整合研發資源聚焦於利基領域，優先投入高附加價值及維護國人健康生技製藥產品開發，從事任務導向之小分子新藥研究與開發，預估每年執行本土新藥與全球重要疾病約 6-7 項新藥研發計畫，同時定期評估計畫之發展性 (執行 Go/No Go decision)，針對不具發展利基之計畫，將適時替換其他藥物研發計畫，預估本計畫可產出 3-5 項候選藥物。</p>

<b>(四) 物質成癮研究計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：5,076 千元 材料費：1,715 千元 其他費用：2,015 千元 管理及共同費用：2,066 千元 支出小計：10,872 千元
<b>計畫說明</b>	<p>非法藥物濫用為重要公共衛生議題，近年新興濫用藥物更伴隨網路及相關媒體迅速興起。本項研究議題依專業分工，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，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、發展實證成癮戒治模式及研發治療藥物，發展具系統性、可操作且獲實證之有效本土成癮治療模式等。</p> <p>本計畫整合衛生福利部中醫藥司、食品藥物管理署及本院，協同國內藥癮防治機構，共同籌組多元的研究團隊，配合衛生福利部：「對重大傳染病，落實防治措施」、「精進醫療體系，維護民眾健康」以及「發展醫藥生技，達成科技厚生」等施政目標，進行新興濫用藥物監控及社區、工作場域藥物濫用防制網絡研究等政策相關研究，期能提出以實證為基礎的政策建言，並開發濫用藥物檢驗技術與資料建立，作為藥物濫用防制政策之依據。</p> <p>研究團隊藉由藥物成癮臨床醫學、流行病學、轉譯醫學及成癮醫療專業人才培訓等，研發治療藥物，進行社區、工作場域濫用藥物之預防研究，強化新興藥物濫用流行病學調查體系，建立藥癮族群之實證資料，以瞭解監測減害計畫之成效，提供以實證為基礎的政策建言。並強化濫用藥物防制及培育專科醫師及非醫師成癮醫療專業人員，以協助建構健康無毒的社會環境。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>物質成癮研究計畫</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治療俱樂部濫用藥物引發的相關精神疾病之藥物研發</li> <li>2. 新興物質成癮者臨床特徵</li> <li>3. 成癮藥物劑量的生物調控途徑及基因體研究</li> <li>4. 物質成癮醫學訓練計畫</li> <li>5. 物質成癮醫學研究動物核心設施</li> <li>6. 藥癮者子女醫療與社會服務之需求探討</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 提供藥物濫用適切之防治策略，建構完整的防制體系，減低藥物濫用與成癮問題造成的社會危害與經濟損失，以保障國民健康及生命財產安全。</li> <li>2. 發展實證基礎之本土成癮治療模式，可據以制訂治療之臨床指引，並用以訓練成癮治療人力及確保成癮治療品質與成效。</li> <li>3. 成癮防治相關研究論文發表 10 篇、辦理學術活動 3 場</li> <li>4. 辦理成癮醫療臨床和研究訓練課程，對象為國內成癮防治第一線之相關專業人員。</li> <li>5. 維持成癮醫學網站，提供專業成員與一般民眾成癮防治相關資訊。</li> </ol>

<b>(五) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 6,250 千元 材料費： 4,910 千元 其他費用： 3,064 千元 設備費： 2,446 千元 管理及共同費用： 3,337 千元 支出小計： 20,007 千元
<b>計畫說明</b>	<p>行政院為推動我國生技產業及因應人口老化的健康福祉需求並追求平衡產業結構，於 2015 年行政院生技產業策略諮議委員會(Bio Taiwan Committee, 以下簡稱 BTC)會議：生物經濟產業發展方案，聚焦「藥品及其服務、醫療器材及其服務、健康照護、食品及農業」五大領域的產業發展，整合健康產業鏈，發展多元化的解決方案以促使健康產業精進，帶動多元化領域及產業的茁壯。</p> <p>本計畫係對應生物經濟產業發展方案「健康照護產業領域」之題綱一策略二「衛生福利資料整合與增值應用服務」及策略三「擴大智慧載具應用，推動整合性健康生活典範服務環境」，以營運模式建立為主，結合跨領域研發資源、能量和業界資源，整合運用科技產業優勢延伸至智慧健康應用，研提「智慧 健康未來-建構智慧健康生活圈」、「巨量資料於衛生福利之應用及智慧化增值」兩分項計畫，分述如下：</p> <p>1. 智慧 健康未來-建構智慧健康生活圈：</p> <p>以生態模式為架構及 ICT 產業優勢，推動結合「人」及「環境」重要因素之智慧健康生活圈，建構智慧健康場域，依據各場域目標族群及環境條件之特性研發促進民眾採行健康生活型態的誘因與運作模式，打造支持環境以增進民眾自主健康促進。</p> <p>2. 巨量資料於衛生福利之應用及智慧化增值：</p> <p>以厚實基礎環境—資料庫建置、分析技術建立、跨部會(單位)資料合作平臺及強化法制等策略，再以物質成癮、感染及抗生素抗藥性、慢性病等面向進行決策支援與政策轉譯等智慧增值應用。</p> <p>本計畫為衛生福利部「建構智慧健康生活：巨量資料及 ICT 之增值應用」項下的子項計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>智慧載具及巨量資料於健康管理之應用</b>
	<p>本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括：</p> <p>1. 智慧 健康未來-建構智慧健康生活圈</p> <p>(1) 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案</p> <p>(2) 開發及整合居家智能科技以強化國民個體健康</p> <p>2. 巨量資料於衛生福利之應用及智慧化增值</p> <p>(1) 結合巨量資料探討物質成癮者長期預後與風險研究</p> <p>(2) 巨量資料於感染和抗生素抗藥性監測及防治策略之應用計畫</p> <p>(3) 建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策</p> <p>(4) 感染症監控之巨量資訊分析系統</p>
<b>預期績效</b>	<p>1. 建構智慧健康生活圈營運模式：建構示範智慧健康城市。</p> <p>2. 帶動健康科技產業發展環境，鼓勵公私協力，引導健康 App 與智慧載具研</p>

發與完成雲端架設及智慧載具開發兩者之間的系統整合與應用實例(如應用於科學園區科技公司之智慧社區)，型塑適合之營運模式。

3. 建立跨部會巨量資料合作分析平臺，發展巨量資料於衛生福利、勞動面智慧增值應用分析方式及預測模式，以優化政府施政、厚植資料分析能量與促進產業發展，並達成促進全民健康與福祉之願景。
4. 建立藥物成癮者長期追蹤具體圖像之實證基礎，作為改進方案及配置成癮防治資源之參考。
5. 以感染性微生物分析系統為基礎之產業合作，推動監測模式，提升防疫應變效能。

<b>(六) 整合性藥物化學核心實驗室</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 7,891 千元 材料費： 10,570 千元 其他費用： 11,544 千元 設備費： 2,000 千元 管理及共同費用： 7,038 千元 支出小計： 39,043 千元
<b>計畫說明</b>	<p>為協助縮小國內未盡完善之新藥研發缺口，本院生技藥研所規劃由目前 NRPB「小分子藥物化學合作聯盟(MedChem Consortium)資源中心」轉型在其主軸計畫下設立「藥物化學增值創新研發中心 (Value-Added MedChem Innovation Center, VMIC)」，提供跨領域整合之核心技術平臺服務，協助提高候選發展藥物產出之效率與品質。VMIC 以支援國家生技園區小分子藥物發展為主，採取「產業問題導向」之合作模式，為提供收費服務性質。VMIC 規劃初期主要將提供廠商新藥研發技術平臺之委託服務為主，提供學、研界為輔，未來會擴大服務對象範疇並視服務需求情況考量納入其他技術平臺。本計畫為中央研究院「生技醫藥轉譯創新發展計畫-技術支援平臺主軸」項下之子項計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>整合性藥物化學核心實驗室</b>
	<p>藥物化學增值創新研發中心(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p> <p>VMIC 實驗室為提供收費服務性質，協助委託者進行小分子藥物開發。VMIC 定位為藥物化學創新研發中心，將以藥物化學合成實驗室為基礎，輔以電腦輔助模擬藥物設計、藥理研究、藥物動力代謝研究、預配方與製劑發展等必要的配套核心技術，並配合中研院蛋白質結構生物學核心技術，擴大形成一整合性新藥研發平臺架構，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 candidate) 的一系列開發與評估等服務，並以快速的研究資訊互動與連結，達成大幅提高候選發展藥物產出之效率與品質。</p>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 擴展本院生技藥研所在新藥研發的技術與能量，以服務或合作方式，協助廠商及學、研界進行新藥研發。</li> <li>2. 提供小分子藥物化學結構最適化研究，並整合其他新藥開發過程中所必要之技術支援，包含「hit to lead」及「lead to candidate」。</li> <li>3. 協助國內從事新藥研發之業者與學研界更有效率地開發具有體內藥理活性及專利性之新穎先導化合物(lead)與候選發展藥物(development candidate)，提升國內新藥研發競爭力與產出。</li> <li>4. 採取「產業問題導向」之合作模式，共同培育新藥研發人才，突破我國生技產業學用落差之困境。</li> </ol>

<b>(七) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：4,384 千元 材料費：57,477 千元 其他費用：46,178 千元 設備費：3,000 千元 管理及共同費用：25,342 千元 支出小計：136,381 千元
<b>計畫說明</b>	<p>本計畫最主要目的為建立中央與地方分工合作於蚊媒傳染病防治之機制，藉由建置蚊媒傳染病預警與決策支援資訊平臺、設立蚊媒防治研究示範社區以探討我國最佳蚊媒防治策略，同時強化病媒生態田野調查、提升我國蚊媒防治核心技術，健全防治中心功能並帶領與培育蚊媒防疫人員，並建立具高效能的登革/茲卡病毒整合偵測系統與臨床診治指引，以及優化中心政策評估與風險預測功能，此外，建立蚊媒傳染病機制研究及其先導實驗室，以結合產學研界開發具潛力之治療藥物。</p> <p>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，本計畫擬建構臺灣南部地區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。主要執行的方向如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 因應中央地方即時之防疫需求；</li> <li>2. 發展蚊媒防疫新產業；</li> <li>3. 配合政府南向防疫之國際合作；</li> <li>4. 持續防疫人才之培訓並舉辦國際蚊媒研討會；</li> <li>5. 鼓勵新穎蚊媒防疫之基礎與臨床學術研究。</li> </ol>
<b>計畫項目</b>	<b>蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 防疫/疫情支援行動</li> <li>2. 建置蚊媒傳染病核心實驗室</li> <li>3. 新穎防疫科技與生技產業開發</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 提供臺南、高雄、屏東三縣市病媒蚊密度即時資訊乙套，以利中央與地方防治決策之訂定。</li> <li>2. 建立民眾可用之疫情資訊系統乙套，提供即時疫情相關資訊查詢。</li> <li>3. 建立疫情相關資料庫乙件，包含病例、氣象與土地利用等。</li> <li>4. 建置防治病媒蚊施藥準則乙套。</li> <li>5. 培育蚊媒防治、溝通及宣導專業人員 30 人。</li> </ol>

<b>(八) 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：3,681 千元 材料費：18,645 千元 其他費用：43,490 千元 設備費：24,370 千元 管理及共同費用：15,438 千元 支出小計：105,624 千元
<b>計畫說明</b>	<p>本計畫針對 2025 年即將來臨之超高齡社會，儘早配合政府長照 2.0 政策，發展創新模式，以科技導入規劃落實方案並發展相關產業。日本已進入超高齡社會，長照系統多年來經過歷次檢討，已發展成熟，但在科技導入如 ICT 等仍在開始發展階段。我國可用 ICT 優勢以及長照 2.0 在地化發展有效率的模式，有希望在亞洲形成領先的局面。本計畫將聚焦於長照相關面向：一是鏈結長照 2.0 每個環節的 ICT 技術及產業，一方面與北、中、南地方政府合作，配合當地的高齡健康與長照特色規劃，導入產業界尖端資訊技術，打造具地方特色的在地安老新藍圖，之後將成功模式推廣至其他縣市。二是失智症防治及照顧相關的科技，包括：建置失智症登錄系統了解照護人力供需現況，開發失智症患者與家屬的多元照護模式，以及發展不同病程失智症之評估指標等，著重公衛與體系的整合以完備失智症的照護。三是預防高齡者失能及支撐其活動相關輔具科技及產業，開發居家運動訓練和外出活動輔助系統，透過機器人和擴增實境技術，加上輔具或運動器材廠商參與，以創新活動模式滿足高齡長者預防失能之監控和支撐活動兩點需求。本計畫將落實長照政策及地方發展特色，實現活躍老化、在地老化之願景，率先利用我國 ICT 科技優勢，導入長照 2.0 發展在地安老創新科技模式，有望在亞洲形成領先局面。此外，本院為強化我國高齡醫學及健康福祉研究，促進研究轉譯，協調整合跨部會、NGO／民間團體等產、官、學高齡相關研究資源，建置資源共享的整合平臺，包括整合資料庫、各種高齡衛教資訊，評估監測指標之建立等，利用風險評估進行管理分流，以更有效率擬定適切之醫療或照護模式。協助結合地方或區域以及學研等老年相關研究專長資源，評估各地或國內外創新照護模式及研究成果，將優者推廣轉譯，並加強國際合作。</p> <p>108 年度新增「以智慧物聯網建構醫療長照整合體系」，將建立之長照 2.0 社區醫療長照整合管理系統，透過長照醫療物聯網與以人為中心之即時訊息系統，整合長照 ABC 資源與社區整體照顧模式，同時藉由所開發之長照人力資源及媒合系統，推展偏鄉長照共享系統，以新人力模式提升長照人力及資源運用的效率，並於四年期間逐年客製化擴大應用至全國各縣市，逐年收集資料建立長照跨領域整合巨量資料庫，以效益評估研究追蹤成果。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，與經濟部工業局、衛生福利部食品藥物管理署共同執行，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>銀髮智慧健長照及科技服務創新模式開發計畫</b>
	1. 智慧化科技導入高齡整體照顧模式，打造在地安老新藍圖(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年) 2. 失智症之多元化照護模式開發(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)

	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. 居家輔具創新應用模式之開發(106年1月-109年12月，共4年，第4年)</li> <li>4. 高齡健康福祉研究，促進研究轉譯(107年1月-109年12月，共3年，第3年)</li> <li>5. 以智慧物聯網建構醫療長照整合體系(108年1月-109年12月，共2年，第2年)</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 透過智慧化科技的輔助，規劃及建構資訊平臺及智慧照護系統。</li> <li>2. 開始建置我國失智症登錄系統與了解相關照護人力之供需現況，以文獻為基礎，創新失智症患者與家屬的多元照護模式。</li> <li>3. 將 ICT、外骨骼機器人等技術導入並加值傳統輔具裝置，完成居家運動訓練系統之建置。</li> <li>4. 建置健康老化之高齡醫學及健康福祉研究資源共享整合平臺。</li> <li>5. 建立長照 2.0 社區醫療長照整合管理系統，整合長照 ABC 資源與社區整體照顧模式。開發之長照人力資源及媒合系統，推展偏鄉長照共享系統，以新人力模式提升長照人力及資源運用的效率。</li> </ol>

<b>(九) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 4,384 千元 材料費： 42,101 千元 其他費用： 39,400 千元 管理及共同費用： 20,146 千元 支出小計： 106,031 千元
<b>計畫說明</b>	<p>精準醫療(precision medicine, PM)為近年全球醫藥發展之重要方向，為落實「生醫產業創新推動方案」，衛福部及科技部共同提出本旗艦計畫，整合矽谷(即大新竹地區)生技與資訊的獨特實力，配合科技部新竹科學園區及臺南科學園區的產業能量，加上本院積極發展中的臺、美、日之國際性生物醫學合作計畫，透過精準醫療(precision medicine, PM)以及學習型醫療照護系統(learning health system, LHS)，建立未來醫療照護產業之基礎，輔以科技部之國家網路中心建置之精準醫療資訊架構，目標為解決疾病問題之急迫性、強化疾病預防研究、實踐醫療照護個人化的精準醫療，期藉由醫療環境與制度的不斷改善、優秀人才的積極投入與整合性的運作與規劃，消弭健康差異，並完善地解決的健康問題。</p> <p>本旗艦計畫著重生醫產業之前瞻性規劃及商業化能力，從基礎研究邁向臨床應用，促進研究機構與衛福部及醫院間之合作，經由國際合作將基礎生醫研究的發現成功地轉移至臨床應用，並且透過不斷的學習迴圈，進一步改善健康及增進人民福祉。透過本計畫執行，串聯我國基因體醫學研究，建立疾病臨床資料庫，輔以堅實的國際合作網絡，及資訊與生技產業緊密之合作，兼顧生醫、資訊、教育、產業等範疇，並以帶動產業為主要目標，符合政府振新經濟的「五大產業創新方案」之規劃，透過經濟發展新模式，帶動產業的競爭力。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，與科技部生科司及國家實驗研究院國家高速網路與計算中心共同執行，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫—精準醫療與學習型醫療照護系統之國際開發</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 精準醫療技術平臺</li> <li>2. 特定疾病種類之精準醫療</li> <li>3. 精準醫療之產品與服務開發</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立精準醫療之資訊設備需求清單，協助國內資通訊產業了解需求，以拓展精準醫療生技領域之市場與布局。</li> <li>2. 提供發展精準醫療必要之資訊基礎設施。提供巨量基因體資料傳遞、資料備份之資訊服務。提供充沛儲存空間，允許巨量資料匯集之處，同時與高速計算主機銜接，協助取用基因體巨量資料分析所需之高速計算資源。以協助基因體科學之研究與產業應用之發展。</li> <li>3. 加速國內精準醫療發展效能，促進新世代(P4)醫藥照護帶來新產業與服務。</li> <li>4. 強化產、學、研界交流，建置轉譯成果擴散平臺。</li> </ol>

<b>(十) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 3,507 千元 材料費： 30,025 千元 其他費用： 23,293 千元 設備費： 5,000 千元 管理及共同費用： 13,329 千元 支出小計： 75,154 千元
<b>計畫說明</b>	<p>我國(臺灣)的生技醫藥開發實力在亞太地區名列前茅。然而因非世界衛生組織(WHO)會員國，當國際疫情發生時，無法立即受到WHO的關照，將使國民陷入立即的危險，故在整體國家安全的考量上疫苗的規劃上尤應審慎規劃。</p> <p>疫苗開發從觀念驗證、臨床前研究、產程開發、臨床 1-3 期研究到產品上市需要投入非常多資源與時間。因此，如何以本院生物製劑廠為樞紐，鏈結國內疫苗研發及產業，就是本計畫的主軸。除了繼續精進傳統疫苗的製程，更積極以多樣性模組化產程開發為核心，建立我國學界及產業界的橋樑，降低未來投資門檻與風險，增加廠商投資意願，達到加速生物產業的升級與高產值產業的生根。再者，我國近年來新興及再浮現傳染病不斷，如新型流感，腸病毒等，造成社會嚴重恐慌及巨大經濟損失。為強化國內已有基礎及特別需求的疫苗，本計畫以本院生物製劑廠為樞紐，鏈結國內疫苗研發及產業，繼續精進傳統疫苗的製程，更積極以多樣性模組化產程開發為核心，建立我國學界及產業界的橋樑，降低未來投資門檻與風險，增加廠商投資意願，達到加速生物產業的升級與高產值產業的生根。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>建立亞太疫苗及血清研發中心計畫</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 模組化產程開發</li> <li>2. 國家緊急疫苗產製 H7N9 演練、建立流感疫苗量產技術平臺、H5 廣效性疫苗之研發</li> <li>3. 建立腸病毒 71 型偵測國際網絡並加速腸病毒 71 型疫苗上市</li> <li>4. 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程、開發新型 BCG 疫苗</li> <li>5. 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒清</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完成技術或平臺包括：懸浮型 MDCK 細胞培養技術；開發腸病毒血清型鑑定核酸晶片；利用高成長病毒株開發腸病毒多價疫苗及疫苗抗原定量方法；重組卡介苗技術；新型抗蛇毒馬血清製備技術建立表現 HA 及 NA 的偽病毒平臺。</li> <li>2. 辦理技術說明會 2 場：流感疫苗、腸病毒相關技術說明會。</li> <li>3. 辦理學術活動 2 場以上：EV71 網絡工作會報；腸病毒產、官、學會議。</li> </ol>

<b>(十一) 再生醫學科技發展計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 3,551 千元 材料費： 3,431 千元 其他費用： 3,999 千元 設備費： 200 千元 管理及共同費用： 2,576 千元 支出小計： 13,757 千元
<b>計畫說明</b>	<p>人口快速老化，相關慢性疾病如神經和心血管方面疾病對國民健康醫療資源影響甚巨。而前瞻新興科技再生醫療能提供新的治療策略，進而改善國人健康。本院在發展再生醫學上已有很好的利基，除製造出人類誘導性多功能幹細胞與神經細胞，亦同時建立新穎幹細胞培養之科技技術，有機會提供再生醫療的細胞來源。神經退化/損傷性疾病嚴重影響病人生活品質；團隊在各項再生醫學的領域，例如周邊神經受傷之修復，擁有多國專利；帕金森氏症是常見的慢性神經退化疾病；現行治療(L-DOPA)方式雖可改善症狀，但長期使用會造成副作用，若開發以幹細胞移植治療帕金森氏症，將提供新的多巴胺細胞，並降低神經退化的情形。而心血管疾病多年來高居國人第二大死因，主要起因於血管病變包括粥狀動脈硬化(造成心肌受損)、動靜脈瘻管阻塞和血管再狹窄等，但仍欠缺有效治療方法；目前已從血液動力學或分子代謝發炎機制方面深入探討血管疾病，建置完善的動物疾病模式平臺，未來將研發最佳化之血管細胞或心肌細胞來修復與再生受傷的血管壁與心臟。本計畫研發重點包括：(1) 開發創新技術平臺；(2) 發展再生醫學科技來治療周邊及中樞神經病變與損傷；(3) 開發創新細胞療法與策略來治療心血管疾病。此計畫之執行可促進發展再生醫療相關生技產業。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，由科技部生科司、衛生福利部醫事司及本院共同執行。預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>再生醫學科技發展計畫</b>
	本計畫 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 開發創新技術平臺</li> <li>2. 研發標的在神經疾病應用</li> <li>3. 研發標的在心血管疾病應用</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 藉由研究以減緩/降低社會成本之支出，未來亦將加強與臨床及業界的合作，強化專業知識技術、臨床應用與產業研發整合的重要性，提升我國在幹細胞治療及再生醫學領域之研發潛力，提升生技相關產業，增強國際競爭力。</li> <li>2. 開發創新技術平臺，以能大量培養細胞供細胞治療之需。</li> <li>3. 建立鑑定高穩定性及高修復能力幹細胞的篩選平臺。</li> <li>4. 提供神經/心血管相關疾病之新治療策略。</li> </ol>

<b>(十二) 強化早期臨床試驗能量</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 7,207 千元 材料費： 14,558 千元 其他費用： 33,790 千元 設備費： 4,300 千元 管理及共同費用： 13,032 千元 支出小計： 72,887 千元
<b>計畫說明</b>	<p>隨著精準醫療(Precision Medicine)之發展，有愈來愈多之新藥在完成早期臨床試驗後就得到國際法規單位(USFDA、EMA)以 accelerated approval 的方式核准上市。另一方面生物相似藥(bio-similars)不同於過去的化學藥物學名藥，不能單以生物體相等性(Bio equivalence, BE)試驗就得到核可，仍須通過臨床試驗。早期臨床試驗在新藥/新療法的研發上扮演的角色日趨重要，因此提升早期臨床試驗能量為我國推動生技醫藥產業發展的必要工作重點。</p> <p>本計畫全面完善早期臨床試驗能量，將帶來我國生醫創新研發進入臨床階段和吸引國際藥廠與我國合作臨床階段的雙贏局面。藉由本計畫將可培育從事早期臨床試驗的高階人才和法規科學審查人才，以提供國內廠商早期臨床試驗設計與執行之策略諮詢及實務參與；研擬並公告可供研發團隊參考及依循之早期臨床試驗法規科學研發策略指導原則，提高早期臨床試驗計畫審查和管理的一致性、可預測性和透明度，以及縮短早期臨床試驗的審查時間與執行成效。對內，促進國內藥廠新藥臨床試驗計畫設計之合理性，可行性與時效性而得以提早進入、快速完成早期臨床試驗，投資成本下降、獲利增加；對外，提升臨床研究專業人員達國際水準，讓成為國際藥廠執行早期臨床試驗的首選國家，使成為亞洲的生技島。透過國內本身藥物動力學的研究，了解新藥在國人最佳的劑量、給法；新藥及早在國人常見的疾病試驗，更有機會改善國人常見疾病的治療，促進國民健康。</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 107 年 1 月起執行至 110 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>強化早期臨床試驗能量</b>
	本計畫 (107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 3 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 早期臨床試驗網絡的建立</li> <li>2. 高階人才培育</li> <li>3. 建立分子基因 enriched 病患族群</li> <li>4. 加強國際合作交流</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 培育從事早期臨床試驗的高階人才和法規科學審查人才，以提供國內廠商早期臨床試驗設計與執行之策略諮詢及實務參與。</li> <li>2. 建立更多可完善執行早期臨床試驗的卓越團隊，以滿足癌症及其他領域新藥、新醫材研發的需求。</li> <li>3. 促進國內藥廠新藥臨床試驗計畫設計之合理性，可行性與時效性而得以提早進入、快速完成早期臨床試驗，投資成本下降、獲利增加。</li> <li>4. 提升臨床研究專業人員達國際水準，讓成為國際藥廠執行早期臨床試驗的首選國家。</li> </ol>

### (十三) 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

<b>經費需求</b>	<p>人事費： 5,225 千元</p> <p>材料費： 5,835 千元</p> <p>其他費用： 14,564 千元</p> <p>設備費： 950 千元</p> <p>管理及共同費用： 6,011 千元</p> <p>支出小計： 32,585 千元</p>
<b>計畫說明</b>	<p>隨著工業化的發展，在各種石化工廠、煉油廠等大型重工業陸續進駐後，雖然帶動了該地區的經濟發展，然而石化工業區聚集重污染產業，出入廠區的機、汽車輛廢氣、工業廢氣、石油燃料燃燒、及製程有機溶劑使用等排放，居住於這些地區及附近的民眾，經年累月的暴露於石化業產生之有害空氣污染物，對健康影響也帶來隱憂，在污染物危害預知上，無法掌握高風險地區與族群。況且，在許多環境議題發生時，才著手進行環境影響評估，往往無法確切呈現完整的時空背景變化，且環境暴露與健康影響常無同時探討，又或隸屬不同機關管轄而缺乏整合，常常錯失第一時間的資訊，而無法即時、立即施行措施，預防或減少環境暴露對民眾健康的影響。</p> <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。</p> <p>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>
<b>計畫項目</b>	<b>石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估</b>
	<p>本計畫(108年1月-111年12月，共4年，第2年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 石化工業區毒性化學物質毒性資料彙整與健康影響評估</li> <li>2. 工業區學童環境 VOCs 及 PM<sub>2.5</sub> 暴露特徵與污染源分析</li> <li>3. 石化工業區周遭居民與學童流行病學調查</li> <li>4. 石化工業區特定污染物生物指標分析方法建立</li> <li>5. 石化工業區 PM<sub>2.5</sub> 之健康成本效果評估</li> </ol>

	6. 石化工業區居民呼吸防護具效能評估與開發
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>

<b>(十四) 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</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 1,754 千元 材料費： 1,030 千元 其他費用： 5,011 千元 管理及共同費用： 1,828 千元 支出小計： 9,623 千元
<b>計畫說明</b>	<p>食品接觸物質為世界各國食品管理機構新近關注焦點，然因食品接觸物質種類繁雜，無法一一進行動物實驗，建立相關毒性資料，以替代方法進行初步安全性篩選顯然是必要的。研析國際食品管理趨勢，歐、美、日等先進國家皆朝依科學證據訂定規範與事前預防管制發展，以替代方法進行安全性評估呼應此一國際潮流。近年安全性評估替代方法的開發多有進展，歐美多國已採納應用於食品管理，我國亦應迎頭趕上。本計畫將建立 NOAEL 值定量構效關係模型應用至毒理資料不足的食品容器、包裝材料及印刷油墨之安全性預測，結合預測毒理工具及體外高通量毒性篩選資料，針對致癌性與基因毒性提供食品容器、包裝材料及印刷油墨之優先關注名單，並以替代方法研析優先關注成分物質之發育毒性。</p> <p>國家攝食資料庫可提供國人飲食攝取量之可靠數據，主動擴充並持續精進國家攝食資料庫之相關功能，可建構及提升我國安全評估能力基礎。為使國家攝食資料庫提供之各項資訊能更加符合國民飲食現況，將依據國民營養健康狀況變遷調查資料持續更新攝食量，降低數據不確定性。歐盟及美國都注意到 24 小時攝食資料不足以代表一般飲食狀況，歐美各國已經有不同估計方法，本研究擬參考歐美方法，視國內狀況發展適合國內使用的方法，並擬將不同百分位估計出來供研究者使用。</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 108 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>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</b>
	本計畫 (108 年 1 月-109 年 12 月，共 2 年，第 2 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>食品容器、包裝材料及印刷油墨危害性之研析               <ol style="list-style-type: none"> <li>預測優先關注之食品容器、包裝材料及印刷油墨</li> <li>食品容器、包裝材料及印刷油墨安全性之知識轉譯</li> </ol> </li> <li>國家攝食資料庫之系統精進並發展適合估計國人平均攝食量的模式</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>建構 NOAEL 預測模型 1 個，應用至毒理資料不足的食品容器、包裝材料及印刷油墨之安全性預測，針對致癌性與基因毒性提供優先關注之食品容器、包裝材料及印刷油墨名單 1 份，主動發掘具潛在高風險須優先關注之品項。</li> <li>主動擴充並持續精進國家攝食資料庫之相關功能，以作為精進我國安全性評估之科學研究依據，為我國安全性評估科學之重要基礎建設。</li> </ol>

<b>(十五) 肥胖之整合性智慧醫療研究</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 4,559 千元 材料費： 25,736 千元 其他費用： 14,515 千元 設備費： 3,000 千元 管理及共同費用： 10,511 千元 支出小計： 58,321 千元
<b>計畫說明</b>	<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，並整合醫療機構臨床資料與人體樣本之多重體學分析大數據，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，本計畫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，並進行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，可透過多重體分析發現新的疾病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可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>運用本計畫針對國人建立之整合性智慧疾病預測系統，將預測出肥胖個體可能衍生之代謝疾病，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>
<b>計畫項目</b>	<b>肥胖之整合性智慧醫療研究</b>
	本計畫(109年1月-112年12月，共4年，第1年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肥胖症治療：工程技術對抗肥胖問題之應用</li> <li>2. 智慧預測系統及介入模式               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 肥胖生活型態流行病學調查資料庫</li> <li>(2) 智慧預測系統之建置</li> </ol> </li> <li>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</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>3. 藉由與產業界合作，開發人工智慧科技用於診斷與預測肥胖引起之代謝疾病，協助智慧預測疾病的產業發展。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>

<b>(十六) 空污危害與健康防護之防制新策略</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 4,822 千元 材料費： 14,155 千元 其他費用： 14,610 千元 管理及共同費用： 7,879 千元 支出小計： 41,466 千元
<b>計畫說明</b>	<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>
<b>計畫項目</b>	<b>空污危害與健康防護之防制新策略</b>
	<p>本計畫(109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 空氣污染物暴露與污染來源解析：分析各地區空氣品質及空氣污染物 (PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>) 成份組成與國人室內微環境及個人暴露特徵，並分析污染來源，且提供健康研究團隊進行健康效應評估。</li> <li>2. 空氣污染健康效應與成份危害評估：建立空氣污染暴露之世代追蹤族群(老人與孩童)，利用國家全民(包括婦幼)健康資料庫，配合暴露評估，分析健康效應，以流行病學之整合成果，偵測空氣污染健康影響標的(如肺功能、心血管疾病、神經退化等)之最低有害效應暴露濃度(LOAEL)，及重要致健康危害之成份與污染來源，建議 CO、NO<sub>x</sub>、O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub> 空氣品質標準，並提出維護民眾健康為基礎之污染源管制策略。</li> <li>3. 早期預警生物標記與檢測平臺：探討空污對國人早期健康危害，如表觀基因學、生物標記等，所引發之心血管疾病、神經受損或認知損害的致病機制，提出早期預警生物標記。並開發疾病早期危害預防方法，如可逆之新穎生物標記，研發及應用建築無害建材、提出減緩或改善空污所引發之健康改善策略，開發空污毒性危害檢測快篩技術。</li> <li>4. 空污與健康防護策略：利用跨部會巨量資料庫，考量空氣污染物暴露對健康危害，以大數據分析，結合專家委員及人工智慧決策，持續驗證空品健康指標 AQHI，協助提出具健康保護指標與個人防護識能宣導等措施。</li> </ol>

## 預期績效

1. 提供符合國內真實情形的暴露參數及合理性的風險參數，建立毒理資料使用與參考流程，以降低評估過程的不確定性，更新並修訂國人暴露參數與建立合理毒理資料使用規範。
2. 藉由科學分析結果，建議 CO、NO<sub>x</sub>、O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub> 空氣品質標準，並提出維護民眾健康為基礎之污染源管制策略。
3. 利用跨部會巨量資料庫，考量空氣污染物(PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、CO、SO<sub>2</sub>)共同暴露對健康之危害，以大數據分析，結合專家委員及人工智慧決策系統，持續驗證空氣品質健康指標 AQHI，並進行跨部會協商，協助政府提出具健康保護指標與指標落實之民眾溝通策略。
4. 提出個人、室內及微環境空污防護策略及個人介入新措施。

<b>(十七) 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 4,384 千元 材料費： 12,835 千元 其他費用： 16,701 千元 設備費： 35,000 千元 管理及共同費用： 7,957 千元 支出小計： 76,877 千元
<b>計畫說明</b>	<p>行政院規劃之臺灣 5G 行動計畫，總體目標包括 1. 打造智慧醫療、智慧製造、智慧交通等 5G 應用國際標竿場域；2. 建構 5G 技術自主與資安能力，打造全球信賴的 5G 產業供應鏈；3. 以 5G 企業網路深化產業創新，驅動數位轉型；4. 實現隨手可得 5G 智慧好生活，均衡發展幸福城鄉。其中行動計畫主軸二為建構 5G 創新應用發展環境。本計畫由衛福部提出，旨在建立 5G 智慧醫療標竿實例，並將與經濟部、原委會等相關機構建立協力機制，並紮實地在偏鄉等實作環境提出結合 5G 的整合方案以解決相關醫療資源缺乏問題。</p> <p>本計畫善用衛福部大數據網絡及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，並提升居家醫療服務效率，提出虛擬健保卡可行之資訊架構、功能規劃，以及建構現代化產品管理環境，加速數位醫療產品上市，以提升生醫/數位醫療產業之國際競爭力。</p> <p>本計畫由本院與衛生福利部中央健保署、食品藥物管理署共同執行，預計自 109 年 1 月起執行至 112 年 12 月底。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>以 5G 智慧科技改善偏鄉醫療環境</b>
	<p>本計畫(109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 利用 5G 智慧科技建置線上遠距學習及遠端協同會診支援系統平臺，提升偏鄉醫療人力專業技能信心；利用 5G 智慧科技建置線上遠距數位醫療學習平臺及遠端協同會診支援系統平臺，可促進偏鄉醫療人員繼續教育課程，提升專業人員的專業素質能力，增加服務之多元性及達到最大效益。這裡的遠程醫療，利用高解析視訊協同會診，及時醫療評估，避免病情惡化，提高治癒率。</li> <li>2. 運用行動醫療服務開發偏鄉醫療資源共享系統：偏鄉地區因人力有限，運用 5G 行動醫療服務開發偏鄉醫療資源共享系統，行動醫療可即時回傳病患生理數據及高品質影像，並進行遠端緊急處理指導。中央照顧服務管理系統內的資訊尚無系統可介接下載，運用智慧科技串聯偏鄉地區內各種醫療、保健、照護及福祉等資訊整合醫療保健與照護資源，建立共享機制，以解決偏鄉醫療資源不足的問題。</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在偏鄉利用 5G 智慧科技結合遠距醫療與行動醫療之解決方案，並完成 1-2 個場域測試及實證。</li> <li>2. 利用 5G 智慧科技開發偏鄉醫療資源共享系統及線上學習系統，並完成 1-2 個場域測試及實證。</li> </ol>

<b>(十八) 建置國家級生物資料庫整合平臺</b>	
<b>經費需求</b>	人事費： 5,261 千元 材料費： 36,600 千元 其他費用： 45,133 千元 設備費： 4,000 千元 管理及共同費用： 20,406 千元 支出小計： 111,400 千元
<b>計畫說明</b>	<p>2018 行政院生技產業策略諮議委員會(2018BTC)之會議結論指出，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。這是本計畫之主要目標。</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。這個國家級人體生物資料庫整合平臺將由國家衛生研究院人體生物資料庫來負責中央行政管理工作。人體生物資料庫中央辦公室將收集各加入聯盟的人體生物資料庫檢體數量資料，並將檢體收集流程以及檢體品質達成一致性的標準；也會在維護資訊安全下，建立充足且一致性的臨床資料。此人體生物資料庫整合平臺也將以大量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。提供學術界和產業界透過此平臺申請使用，藉由人工智慧，有利於各種新藥開發以及建立輔助醫療之應用程式，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。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>建置國家級生物資料庫整合平臺</b>
	<p>本計畫(109年1月-112年12月，共4年，第1年)執行內容包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 透過國家級生物資料庫整合平臺的建立，鼓勵國內現有 31 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。</li> <li>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。</li> <li>3. 此人體生物資料庫整合平臺也將以大量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。</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ol>

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。
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。
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。

## 二、工作計畫-專案計畫

(一) 政府機關：共編列 4 億 4,242 萬 4 千元(經常門 4 億 2,827 萬元，資本門 1,415 萬 4 千元)，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 9,647 萬 4 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 4,595 萬元。

(二) 民間機構：共編列 2,171 萬 9 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 201 件，經費共編列 4 億 6,414 萬 3 千元，其中包含 153 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 3 億 9,797 萬 4 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	擾流作用於血管內皮對於促進動脈硬化及血栓形成之新穎機制	
經費需求	3,209 千元	經費來源：科技部
計畫重點	最近的研究發現p-Smad1/5、組織蛋白去乙酰酶(HDACs)、微型核糖核酸(miRs, 如miR-21, 126, -487a, and -10a)以及磷酸化蛋白為剪力引誘表現的生物標記，參與動脈硬化及動靜脈瘻管失能之形成。近來，長段不轉譯核糖核酸(lncRNAs)被報導透過調節細胞分裂進而影響動脈硬化形成。此外，全身性危險因子如：高膽固醇及代謝異常產物與局部流體協同交互作用，誘發動脈硬化斑形成之分子機制尚未被釐清。本研究計畫旨在探討擾流作用於血管內皮對於促進動脈硬化及血栓形成之新穎機制，將利用高能分析策略，包括磷酸化蛋白學分析、代謝產物分析、長段不轉譯核糖核酸及微型核糖核酸分析，並結合運用我們已建立完善的體外流體系統以及體內動物模式，包括動脈硬化小鼠、大鼠之U-clip模式、大鼠之動靜脈瘻管模式以及餵予高膽固醇之豬隻，並與患有冠狀動脈硬化換心病人以及末期腎病洗腎病人的臨床檢體比較，期能篩選出擾流所誘發促進動脈硬化及動靜脈瘻管血栓形成之分子，並研究其相關機制。	
計畫項目	基因體結構演化導致基因調控發生變化的分子機制: 生物資訊的探索及實驗驗證	
經費需求	1,050 千元	經費來源：科技部
計畫重點	基因調控的變化在物種及體細胞演化上扮演舉足輕重角色。依現有基因調控模型，基因體結構突變極有可能導致足以影響個別基因功能的調控變化。然而，此	

	<p>過程尚未被充分了解，其中的機制也待釐清。本研究目的在了解基因調控的變化，如何伴隨DNA重複、大片段的插入或缺失或重組等事件產生。所研究的基因調控變化，將包含mRNA的總量以及在空間或時間軸上的變化兩個層面。透過針對多個物種基因體、轉錄體以及表觀基因體等資料的統整性生物資訊分析，本研究將探討1)順式轉錄因子調控區或表觀遺傳碼的變化如何造成重複基因的調控演化；2)透過串聯重複產生的重複基因以及其它方式產生的重複基因在調控分歧上分別透過何種機制完成；3)不同的物種對於基因重複後基因劑量的再平衡所使用的分子機制為何；4)轉錄的干擾如何影響基因調控演化及基因體的動態；5)染色質區域在基因體重組的過程如何維持及演化。最後，將所篩選出的基因進行小家鼠的基因重組實驗，檢視基因在演化中新獲的轉錄活動的功能性。</p>	
計畫項目	利用 FLIPr 為載體誘發健全免疫力對抗茲卡病毒	
經費需求	417 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>最近茲卡病毒在熱帶及亞熱帶區域快速傳播，成為很重要之公共健康議題。目前並沒有針對茲卡病毒所引起疾病之治療藥物或疫苗，因此開發相關治療藥物及疫苗乃是當務之急。重組蛋白之次單位疫苗雖然有較好之安全性，但是主要之缺點是不容易誘發健全的免疫反應。由於抗體與抗原結合可經由Fcγ 受體使得抗原呈獻細胞能更有效率活化抗原特異性免疫反應，但是利用抗原-抗體複合物作為疫苗並不實際，因為會增加製備疫苗之困難與成本。為此擬利用FLIPr 為載體將抗原導向到Fcγ 受體進而增強抗原特異性免疫反應。FLIPr 是由Staphylococcus aureus所分泌之蛋白，會與Fcγ 受體結合。本計畫將選取茲卡病毒套蛋白區塊III 作為疫苗開發標的，因為套蛋白區塊III 是黃熱病毒家族與細胞受體結合之關鍵區域。研究團隊將製備茲卡病毒套蛋白區塊III-FLIPr 融合蛋白，FLIPr 可將融合蛋白導向到Fcγ 受體進而增強對抗茲卡病毒套蛋白區塊III 特異性免疫反應。為證實此假說，將評估融合蛋白與Fcγ 受體之結合能力並於小鼠模式評估此疫苗效力。</p>	
計畫項目	桿狀病毒表現系統生產流感大流行疫苗之產程開發	
經費需求	323 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>每年大流行的流行性感冒病毒造成了全世界數以萬計的人受到感染和死亡。自1950 年以來，主要是以雞蛋作為生產季節性流感疫苗的方法。但這種方法受限於生產時需要大量的無特定病原蛋(vaccinequality eggs)。當大流行發生時，流感疫苗製程所需的無特定病原蛋將不足提供足夠的用量。因此，需要能夠縮短生產時程及能夠大規模量產的策略來解決疫情的需求。據美國提交的報告中，非傳統全病毒(non-viron)型態的流感疫苗已被認為是可做為流感病毒大流行所採用的替代方法。這種類病毒顆粒(VLP)的疫苗比Protein Science Corporation 製備的重組蛋白流感疫苗更具免疫效果。希望透過過去實驗室所累積的經驗和知識，可以進一步了解其差異，因此將在本研究中建立一個類病毒顆粒的生產平臺並以小量試產的規模改善其製程產率。在過去多年的研究中，已具有開發以狗腎細胞生產流感病毒疫苗製程量產的能力，而其相關技術已轉移到業界進行H7N9 疫苗的人類臨床II 期試驗能力，相信此一量產平臺的研究將有助於未來因應流行性感冒病毒大流行的準備。</p>	
計畫項目	不同淋巴轉移能力的口腔癌細胞分株所分泌之胞外小體:成份與功能分析及臨床檢測	
經費需求	863 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌細胞分泌的胞外小體經證實會傳遞癌相關的訊息分子給其他細胞，以建立適合癌細胞發展的微環境。最近利用不同淋巴轉移能力的口腔癌細胞株所分泌的胞外小體分析其組成分，冀找到與淋巴移轉能力有關的分子或機制。本計畫的首要目標：利用體內原位植動物實驗，研究不同淋巴轉移能力的口腔癌細胞株所分泌的胞外小體是否可以專一地到達淋巴結並影響口腔癌細胞的淋巴轉移。第二目標：分析淋巴移轉性口腔癌細胞株所分泌的胞外小體在蛋白質體表現上的差異。第三目標：利用shRNA 方式在高淋巴轉移能力的口腔癌細胞株中減弱(knockdown)該胞</p>	

	外小體蛋白表現，並研究胞外小體與淋巴內皮細胞的結合、淋巴內皮細胞生物功能及訊息傳導路徑是否因胞外小體蛋白表現量改變而受影響。本研究旨在探討胞外小體調控淋巴轉移的機制，透過了解這些高移轉性口腔癌細胞株所分泌的胞外小體，明瞭其可能伴隨的淋巴轉移，進而協助建立臨床治療的策略。	
計畫項目	剖析胰臟癌發生過程中免疫調節成份之功能性變化：以胰臟癌中之調節性 T 細胞為標的：解析其在胰臟癌形成及惡化之影響並發展對應之治療策略	
經費需求	735千元	經費來源：科技部
計畫重點	胰臟炎性反應是胰臟癌之危險因子之一，確切了解不同免疫相關因子及細胞在胰臟炎和胰臟管腺癌發生過程之角色，可以有助於開發適當之防治藥物或方法，針對與疾病相關的發炎反應予以調控，達到預防或治療胰臟癌之目標。高度的基質纖維化現象是胰臟癌的特徵，此纖維化之基質有許多細胞及非細胞成分浸潤其中。浸潤的細胞包括許多免疫細胞及纖維細胞等，而免疫細胞則包含腫瘤相關巨噬細胞、調節性T細胞及嗜中性球等。調節性T細胞可藉由調控不同之輔助性T細胞或主導不同功能巨噬細胞之活化，顯著影響腫瘤微環境之免疫型態。因此本計畫將以調節性T細胞為主要標的，以基因轉殖小鼠及原位腫瘤小鼠為模式，探討調節性T細胞在胰臟癌形成過程之角色，以及其與其他免疫細胞之交互作用，同時研究以調節性T細胞為治療之標的對管控胰臟癌惡化之效果。	
計畫項目	探討巨噬細胞相關的胞外性 HSP90α 在胰管腺癌發展之組織微環境重編程所扮演的角色	
經費需求	834千元	經費來源：科技部
計畫重點	胰管腺癌(PDAC)是種最常見的胰臟癌，也是致死率極高的癌症，其形成過程常伴隨著發炎，除了病組織可以偵測到表現CD11b的骨髓性細胞的大量滲入以外，病人血清亦可偵測到胞外性HSP90α的增加，從LSL-KrasG12D/Pdx1-Cre基因轉殖鼠的研究得知在PDAC的發生過程中，3個月的胰臟組織就有許多巨噬細胞滲入，巨噬細胞除了自己分泌HSP90α，更可分泌interleukin-6及interleukin-8去刺激胰管表皮細胞分泌更多的HSP90α，而胞外性HSP90α可以回過來促使巨噬細胞進行M2分化，並刺激胰管表皮細胞得到癌細胞幹性，因此胞外性HSP90α與PDAC的發生有關，而本團隊以胞外性HSP90α的抑制劑DMAG-N-oxide處理LSL-KrasG12D/Pdx1-Cre實驗鼠即可有效防止PDAC的形成。並進一步研究除了巨噬細胞及其它型骨髓性細胞的滲入是否也會造成胞外性HSP90α的增加，另外，本團隊也將探討胞外性HSP90α在PDAC發生過程中對胰臟組織微環境之代謝作用的影響，並評估是否能利用組織微環境重編程來改善PDAC的治療效果。	
計畫項目	研究 gasdermin A 基因家族在發炎性皮膚病與落髮中扮演的角色	
經費需求	1,082 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫假設gasdermin A 基因家族(Gsdma1,Gsdma3)調控角質細胞對外來環境刺激造成的粒線體功能失常及細胞壞死，而持續未被解除的發炎反應會造成皮膚發炎疾病及落髮。針對假設，將進行下列研究目標：(1) 探討Gsdma3 調控毛囊週期的分子機制。(2) 釐清Gsdma3 在粒線體功能失常及細胞發炎反應中的生理機制。(3) 研究Gsdma3 基因表現是否容易誘發發炎性皮膚病。本計畫將用小鼠基因增強表現或剔除的動物模式來研究 gasdermin A 基因家族如何調控表皮免疫屏障和毛囊週期。小鼠Gsdma1-3 在人類的ortholog 基因為GSDMA，我們也將調查在不同種發炎性皮膚病的表皮中GSDMA 基因的表現，從而確認GSDMA 與發炎性皮膚病致病的關聯。本研究對於 gasdermin A 基因家族的生理機制及其在發炎性皮膚病和免疫系統失調落髮的致病機轉將有所貢獻，並能更進一步尋求未知病因的慢性皮膚發炎疾病和落髮的治療策略，減輕社會醫療負擔。	
計畫項目	探討幹細胞及癌細胞的小分子核糖核酸釋放機制及其於治療上的應用	

<b>經費需求</b>	<b>936 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>微小核糖核酸(miRNA)的釋放源自於體內多種不同的細胞並存在於各種體液裡(血液, 尿液...等)以調節各種生理及病理反應。然而, 目前對於miRNA 釋放機制的了解卻非常有限。最近的研究顯示, 組織幹細胞及侵略性癌細胞所釋放之exosome 帶有特定一群和stem cell homeostasis 相關的miRNA。初步研究顯示這群特定miRNA 的釋放和exosome 上的脂筏相關。本計畫團隊發現exosome 脂筏中的一個novel Ago2-mediated protein interaction 和exosomal miRNA 的釋放呈正相關。本研究計畫將針對此novel protein interaction 進行研究, 以解開目前關於miRNA 釋放機制的難題; 期達成(1)解開miRNA 釋放機制, (2)發展編輯exosomal miRNA 的方法以供再生醫療, (3)發展抑制腫瘤釋放miRNA 的方法以供癌症治療。</p>	
<b>計畫項目</b>	<b>闡明微小核糖核酸在動靜脈瘻管病變所扮演的角色</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,868 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>末期腎病的高發生率為臺灣重要問題, 病患須接受血液透析維持生命。動靜脈瘻管為常見的血管接合方式, 但是具有嚴重接合口靜脈堵塞問題, 會導致瘻管損壞。本計畫目的在於尋找參與動靜脈瘻管損傷高速震盪流誘導靜脈細胞病變的微小核糖核酸, 進而發展治療動靜脈瘻管損傷的方法。團隊將使用微小核糖核酸微陣列系統從大鼠動物模式中尋找參與動靜脈瘻管損傷的微小核糖核酸及下游標的。體外流體系統將模擬動靜脈瘻管接合口處產生的高速震盪流, 研究對靜脈內皮細胞微小核糖核酸及下游標的的影響。高速震盪流調控微小核糖核酸對內皮細胞病變的影響也將被評估。最後, 將以大鼠動靜脈瘻管模式輸送微小核糖核酸前驅物或是抑制劑評估它們治療動靜脈瘻管損傷的可能性。在血液中循環的微小核糖核酸也期望可以被發展為動靜脈瘻管損傷的診斷分子。此計畫將對動靜脈瘻管致病機制-產生高速震盪流調控微小核糖核酸影響靜脈內皮細胞病變及瘻管損傷提供新的觀點。</p>	
<b>計畫項目</b>	<b>發展尖端物理及工程用以策劃神經幹細胞於促進神經再生之角色</b>	
<b>經費需求</b>	<b>4,760 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>非侵入式熱治療原發性顫抖症之磁振影像導引聚焦超音波系統已經通過歐盟認證, 此一驚人的成果不僅帶給患者一線曙光, 更開啟利用聚焦超音波於其他中樞神經疾病的研究。此外, 再生醫學應用於治療阿茲海默症、帕金森氏病、腦損傷的研究成果日漸茁壯, 如何將成果落實在動物實驗以及轉譯至臨床是目前亟需解決的問題。因此, 為建立小動物中樞神經專用之聚焦超音波技術平臺, 藉由此平臺來探討超音波作用於神經幹細胞對於小動物腦疾病的療效與機制。另外, 本計畫執行團隊也將發展磁振影像導引技術, 開發小鼠腦疾病研究專用之磁振影像導引聚焦超音波系統, 可透過聚焦超音波產生熱點或力, 並利用磁振影像進行精準定位與溫度監測, 精準地作用於特定的腦區域, 進而造成腦損傷模式或刺激活化神經幹細胞, 並可應用磁振影像生物標誌觀察其結構變化, 同時亦將開發全新超音波系統來產生單隻果蠅腦損傷模式, 此模式可提供神經元維持與退化相關之基因研究。</p>	
<b>計畫項目</b>	<b>發展組學資料及複雜型性狀研究之模擬軟體</b>	
<b>經費需求</b>	<b>568 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>隨著高通量科技如次世代定序技術的進步, 來次基因體、表觀基因體、轉錄體、蛋白質體及代謝體各個層面的資料正快速的產生, 如能在分析時共同考慮這些層面的資料將有助於了解複雜型疾病如高血壓、糖尿病及阿茲海默症等的致病機制, 已有許多整合型的方法被發展出來共同分析多種層面的體資料(組學), 然而這些整合型的方法多只用少許的資料來做測試, 因此, 此計畫我們提出發展能模擬基因體、表觀基因體、轉錄體及蛋白質體的模擬軟體, 依所模擬之體資料也將</p>	

	建構疾病狀態及連續型性狀，而因為基因體資料以目前的VCF 貯存格式可能極為龐大且占磁碟空間，也將發展能有效率的壓縮基因體資料之演算法，模擬之基因體資料也將以此壓縮格式貯存，最後將以嚴格的標準測試所發展之方法及軟體，同時也會建立方便使用者使用之網頁介面，這些資料將成為整合型組學分析方法比較的一項標準。	
計畫項目	飲食介入對腫瘤免疫性之效果評估	
經費需求	984 千元	經費來源：科技部
計畫重點	免疫檢查點抑制劑目前對某些癌症治療效果相當良好，但可惜只對某些病人有效且治療費用高昂。本計畫期以飲食介入療法調節代謝途徑來抗衡癌症相關的免疫抑制，經由此低風險、無毒性、較寬鬆的醫療管制障礙、高性價比之飲食輔助與目前其他癌症療法結合做組合治療。由於代謝途徑會影響免疫反應，本計畫的假說是「類斷食特殊飲食法」會減少通常受葡萄糖及脂質代謝影響的發炎性及免疫抑制等異常免疫反應，進而恢復成正常的抗癌性免疫。在此主要可分於以病人(乳癌與黑色素瘤)之臨床試驗及小鼠模式進行以下幾個目標：研究「類斷食特殊飲食法」是否可調節癌症病人免疫系統成抗癌性免疫、在小鼠模式中實驗「類斷食特殊飲食法」是否可以單獨或與免疫檢查點抑制劑組合增強抗癌性免疫、研究「類斷食特殊飲食法」對免疫系統調節的分子機制、分析「類斷食特殊飲食法」對腸道菌相調節的影響。預期本研究可以增加對「類斷食特殊飲食法」在臨床前期及臨床上免疫作用的知識、其與癌症免疫療法的加乘效果、改善癌症免疫療法。	
計畫項目	心臟血管、頸動脈、顱內血管動力學及營養素介入對大腦認知功能之影響—頸動脈血流動力學對於中年族群認知功能的影響	
經費需求	852 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將於竹東朴子追蹤世代，延續過去的研究收案模式，並延伸到中年族群，年齡介於40-60 歲(n=800 位)。同時邀請受試者接受頸動脈超音波測量，並將測量頸動脈中層厚度、頸動脈斑塊、狹窄程度、流速(peak systolic velocity and end diastolic velocity)，以及評估全面性的認知功能[Montreal Cognitive Assessment (MoCA)]，此外，將針對200 位個案(高-低脈波傳遞速率100:100；年齡、性別、教育程度匹配)，進行磁振造影，測量顱內全面性(global)的血管攝影，測量顱內血管的流速、阻塞程度、腦部高激反應(brain hypertensity)與腦容量(volume)。同時也將追蹤個案(12 個月後)，進行第二次認知功能衰退的評估。此研究的目的主要為針對中年族群，探討(1)頸動脈流速是否與認知功能，以及認知功能衰退有關，(2)頸動脈流速是否與腦血管阻塞(狹窄)、大腦高激反應(brain hyperintensity) 有關。本研究期望能於中年族群，建立頸動脈流速與顱內血管流速、阻塞(狹窄)、以及與認知功能衰退與腦內損傷(brain lesions)與萎縮(atrophy)的關係，進而提出認知功能衰退的早期偵測因子，確認頸動脈流速與認知功能異常之間的重要關係。	
計畫項目	癌症免疫標靶蛋白質結構研究及抑制劑研發	
經費需求	1,201 千元	經費來源：科技部
計畫重點	TDO (Tryptophan 2,3-dioxygenase) 及 Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 是透過催化 tryptophane 代謝來調控 T 細胞的免疫反應，成為免疫治療上重要的藥物標靶蛋白。雖然許多 dioxygenase 抑制劑相關的研究已陸續進行並發表。但目前還沒有 TDO 與抑制劑結合的蛋白質結構發表，而 IDO 的蛋白質結構也只有零星報導。本團隊最近改良了 IDO 蛋白質純化方式，克服了蛋白質不易結晶的問題，成功解出數個 IDO 與抑制劑結合的共晶體結構，其結果已發表在國際頂尖藥化期刊 (J.Med.Chem.(2016))。本計畫將進一步解出 TDO 與抑制劑結合的蛋白質結構，並與 IDO 的蛋白質結構相互比較分析，進而了解這些 dioxygenase 抑制劑的作用機制及其特異性 (specificity)。利用 structure-based virtual screening 方法，找出 3 類化合物對 TDO 有抑制效果，針對其中 triazolynaphthaquinone 化合物進行化學合成修飾來增加對 TDO 的活性，找到活性良好的化合物，此結果亦發表在 J.Med.Chem.(2015)。本計	

	畫將繼續修飾合成化合物，並且解出這些化合物與TDO及IDO結合的蛋白質結構。利用各種生物物理方法來分析化合物的活性及機制研究，建立動物實驗平臺，進一步檢視這些化合物在動物實驗中的藥效。	
計畫項目	探討卡烯內酯之抗冠狀病毒活性及研究其抗病之藥理分子機轉	
經費需求	1,027 千元	經費來源：科技部
計畫重點	許多植物含有卡烯內酯及其衍生物。卡多內酯作用為Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATP 酶的變構抑制劑。天然存在的卡烯內酯通常有毒，但它們有一些醫療用途。然而，卡烯內酯的治療效果的確切性質和範圍仍然有待探討。冠狀病毒(CoV)是具有單鏈RNA 基因組的糖蛋白包封的病毒，它們是引起呼吸道，胃腸道和中樞神經系統疾病的一組常見、古老和多樣的病毒。每個冠狀病毒株的流行病學，通常由它們的同源細胞受體來決定。傳染性胃腸炎冠狀病毒(TGEV)屬於冠狀病毒科，導致的傳染性胃腸炎是一種高度傳染性疾病。小蛋白格里菲斯(griffithsin)直接指向冠狀病毒的刺突糖蛋白而與之相互作用，藉以干擾冠狀病毒進入細胞，因而對廣泛的各種冠狀病毒(包括TGEV, SARS CoV 和MERS CoV)感染具有強效抑制作用。因此本團隊將探討卡烯內酯的抗病毒作用，將徹底研究卡烯內酯作為抗病毒藥物的潛在用途，並探討藥理學分子靶標與其抗病毒活性的信號傳導機制。	
計畫項目	調控內生性脂質介體以治療糖尿病與肥胖	
經費需求	3,955 千元	經費來源：科技部
計畫重點	脂質除為細胞膜的結構成分及用於能量儲存外，近年研究發現，許多脂肪酸及其衍生物具有生物活性，參與發炎及代謝反應。最新研究更顯示，特定內生性脂肪酸或衍生物，會增加產熱，達成減重的療效，為具療效之脂肪酸。此計畫預計研發小分子抑制劑之先導化合物 (lead)抑制特定內生性脂肪酸代謝酵素，預期此抑制劑能增加其受質之體內濃度，進而活化內生性過氧化小體增殖受體γ(PPARγ)，改善新陳代謝症狀如肥胖及第二型糖尿病。除此外，此類抑制劑預期應不具PPARγ之強效人工合成配體，如pioglitazone與rosiglitazone，所帶來的許多副作用(如水分滯留，體重增加，與骨質疏鬆)，具有更多優勢。	
計畫項目	精氨酸作為表觀遺傳調節因子之調控機制及癌症治療上的應用	
經費需求	555 千元	經費來源：科技部
計畫重點	前列腺切除術或者放射線治療對尚未轉移的前列腺癌雖具一定療效，但術後的併發症造成的不便，如尿失禁或者性功能障礙等，使消極性的荷爾蒙治療仍是目前廣為接受的第一線治療方式。荷爾蒙治療無法完全遏止前列腺癌細胞的生長，大部分患者的病情皆隨時間惡化，且前列腺癌細胞會對賀爾蒙藥物產生抗藥性，導致進一步增生、轉移、擴散。先前的研究發現前列腺癌細胞缺乏製造精氨酸(Arginine)的合成酵素(Arginino-succinate synthase 1)，致對精氨酸有特殊依賴性。本計畫希望了解精氨酸在前列腺癌細胞中所扮演的角色，特別是癌症代謝與表觀遺傳(Epigenetics)上的調節機制。計畫目標包括：(1) 了解前列腺癌細胞如何利用精氨酸來調控組織蛋白的乙醯化(Histone acetylation)之詳細機制；(2) 利用ChIP-sequencing 以及RNA-sequencing 分析前列腺癌細胞利用精氨酸所誘導的組織蛋白的乙醯化的基因族群有哪些？並且做進一步的調控；(3) 評估利用精氨酸剔除療法(Arginine deprivation) 以及合併Rapamycin 對治療前列腺癌可行性。	
計畫項目	Udu 蛋白質在血管新生上的功能研究	
經費需求	1,027 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Ugly duckling (udu)變異種是從杜賓根(Tübingen)大規模斑馬魚變異種篩選中首次鑑定出，具有特殊的大量細胞死亡及生長遲緩的表型。本團隊已證明此蛋白質家族同源mRNA注入斑馬魚udutu24突變種胚胎後，可恢復斑馬魚udutu24的表型缺陷至接	

	<p>近正常，暗示這個蛋白家族可能有聚集不同因子以因應不同發育功能需求的特點。結果顯示，無PAH-SANT結構域的UduYBD部分結合YY1可在血管形態的過程中發揮獨立作用。her12像許多其他的her基因一樣，已被證明是由Notch訊息傳遞來調節的。her12表現於ISV和其他一些組織中，暗示her12這個Notch下游目標且是ISV血管生成需要的基因也由Udu/YY1在轉錄層面上調節。跟這一假設相符，通過基因組搜索我們在her12的啟動子區位發現了一些潛在的YY1結合位點。為了核實ISV血管新生是否通過Her12由Udu/YY1來調控，擬進一步的實驗，以達成目標有檢查ISV血管新生過程中的her12 基因表達在野生種與不同突變種胚胎和血管新生間的時間和空間關係，不同突變對her12表達和ISV血管新生的影響及用細胞系統來檢查her12啟動子是否由GON4L/YY1調節其轉錄，解析N-末端和C-末端Udu之間的差異。</p>	
計畫項目	以現用小兒麻疹疫苗為載體發展麻疹與登革熱雙效疫苗	
經費需求	845 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革熱在熱帶及亞熱帶區域重要的疾病且在南臺灣引爆流行，雖然有登革熱疫苗(CYD)最近在一些國家上市，但它的使用被限制在9歲以上，因為較小兒童會造成重症登革熱的危險性增高。因此，針對幼小兒童的登革熱疫苗仍有急迫性。許多證據指出T細胞產生的干擾素能減輕症狀，凸顯出T細胞抗原在下一代登革熱疫苗的重要性。現用的小兒麻疹疫苗是一種活性減毒疫苗，全球使用超過50年且安全性良好。施打兩次即可在幼兒產生長期的中和抗體及T細胞反應。本團隊已發展出麻疹病毒載體四價登革熱疫苗，為了改善之前缺乏四型共通的T細胞抗原表位區問題，重新設計麻疹載體登革熱疫苗，用膜蛋白(prM)-外套蛋白(E)-NS3/helicase 蛋白基因做抗原。此融合蛋白可以被signalpeptidase 切成 prME 及 NS3/helicase ； prME 可分泌出類病毒顆粒成為中和抗體抗原；而 NS3/helicase 蛋白可做為T細胞抗原表位區。本計畫擬構築 prME-NS3/helicase 融合蛋白基因表現質體及重組病毒登革熱疫苗；探討重組病毒登革熱疫苗的生化特性；分析重組病毒登革熱疫苗的複製速度及基因穩定性。</p>	
計畫項目	可分解乳液之粒徑大小對於免疫調節之影響以及其於癌症免疫治療之研究	
經費需求	936 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫擬探討可分解乳液成分與製備程序，對於免疫調節之影響以及後續應用於癌症免疫治療之關聯性。首先藉由擠壓器系統，將不同核心油脂與脂肪酸所配製而成的乳液，從微米等級粒徑序列調整至奈米等級，並鑑定與分析各項物化性質(粒徑及粒徑分佈、安定性、材料降解性質、藥物釋放動力曲線)。之後評估粒徑大小對於小鼠骨髓來源樹突細胞其抗原吞噬及細胞活化之影響，了解微/奈米級粒子與細胞受體之相互關係。小鼠經黏膜接種卵白蛋白(OVA)添加佐劑疫苗，評估接種部位誘發免疫細胞趨化之情形、引流淋巴結內抗原呈現細胞活化及功能性，以及候選疫苗誘發抗原專一性T細胞活化及活化相關轉錄因子之表現；測定支氣管肺泡以及鼻腔灌洗液的抗體免疫反應，確認候選佐劑是否能幫助黏膜免疫系統辨識疫苗抗原，有效產生免疫反應。最後安排黑色素瘤(B16-F10-OVA melanoma cells)之免疫治療實驗，歸納出乳液粒子對於免疫調節之作用機制。</p>	
計畫項目	開發以腫瘤伴隨抗原 L6 為基礎的免疫治療劑抑制癌轉移	
經費需求	910 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>為開發更有效的癌症免疫治療法，本團隊將針對腫瘤相關抗原 L6(TAL6)研發新的免疫治療劑。TAL6 高度表現在包括：肺癌、乳癌與大腸直腸癌，且 TAL6 被認為與血管新生、癌細胞侵襲、癌轉移與促進癌幹細胞活性有相關，是一個治療癌症的好標的。由於，本團隊過去開發的重組脂質化蛋白技術，應用在治療 HPV 相關的癌症，不僅可以抑制癌細胞生長並能免疫抑制細胞(已獲專利並已技轉)，因此，本計畫將應用於開發重組脂質化 TAL6，以抑制癌細胞生長與癌轉移，並探討 TAL6 的表現是否會在腫瘤微環境中，調控免疫細胞並影響癌轉移。本計畫目標：(1) 利用 TAL6 高表現細胞，建立癌症轉移模型。將會建立兩個模式去評估免疫治療對</p>	

	抗癌症轉移的效果，分別是乳癌與肺癌模式。(2) 生產重組脂質化 TAL6 以誘導抗癌生長與轉移的免疫反應。(3) 研究 TAL6 引發癌症轉移的分子機制是否與腫瘤微環境的發炎有關。預期本計畫的執行不僅可以開發有效的抗癌製劑，也能夠瞭解 TAL6 與免疫細胞在癌症轉移中所扮演的角色。	
計畫項目	<b>第一型干擾素信號的代謝調節作用對肝臟再生和腫瘤發生的影響研究</b>	
經費需求	<b>1,140 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	肝癌是臺灣男性中最致命的癌症(女性第2)。已知慢性B型肝炎和C型肝炎病毒感染是肝癌的重要致癌因子。病毒感染誘導產生的第一型干擾素對肝細胞增生或肝癌的發生是否任何角色並不清楚。本團隊利用 IFNAR1 基因剔除小鼠的研究顯示，在缺乏第一型干擾素信號傳導的情形下，小鼠出生後肝細胞提早分化，且肝細胞再生變緩慢，並對化學誘導的肝癌形成較不敏感。本計畫將深入探討第一型干擾素影響肝細胞分化、分裂和腫瘤發生的機制。根據現有證據推測 IFN-1 信號傳導可能是藉由 PI3K/Akt/FoxO 和 STAT1/ApoL9 途徑的代謝調節來影響肝再生。本計畫首先將確認第一型干擾素信號傳導是否可以藉由 PI3K/Akt/FoxO 來調節代謝作用，並進一步研究受干擾素基因調節基因 ApoL9 對於自噬和脂質代謝中的調節角色。最後，將探討第一型干擾素藉由 PI3K/Akt/FoxO 和 ApoL9 的調控來影響肝細胞增殖和腫瘤發生的作用。計畫成果將對第一型干擾素如何影響肝細胞再生與肝細胞癌提供全面了解，並賦予第一型干擾素一個新的生物功能。	
計畫項目	<b>發展「奈米仿生酶」當做偵測「PEG 共軛藥物」血中穩定性的感應器</b>	
經費需求	<b>2,217 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	「PEG 共軛嫁接(i.e., PEGylation)」在藥物開發成「前驅藥物」的過程中扮演很重要的角色，主要是因為PEGylation 可以降低藥物被血中蛋白質附著，避免藥物被網狀內皮細胞(reticuloendothelial cells)清除，進而增加遞送藥物的效率。但是由於血中含有多量的羧酸酯酶(carboxylesterase)和酯酶(esterase)以及其他代謝酶，這些酶很容易切斷「PEG 共軛藥物」，所以PEGylation 是否真的能夠保護藥物，這個議題目前並無一個簡單的檢測方式能夠直接回答。目前最常見的方式是直接將這些「PEG 共軛藥物」注射入老鼠體內，藉由觀察藥物在血中的半衰期，才會獲得資訊，這樣的檢測方式無法即時回饋給最前線的合成端，假如能夠建立一個快速篩選的分析方法，幫助最前線的合成人員判斷那一類的官能基適合用來嫁接藥物和 PEG，才能合成出在血中高穩定性的「PEG 共軛藥物」，再交由下游生物端進行後續的實驗，將有助於節省研發成本。	
計畫項目	<b>出生前後塑化劑和金屬的暴露、與兒童過敏性疾病的發展及其防制</b>	
經費需求	<b>921 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	兒童的過敏性疾病如氣喘，其盛行率近10年來約增為兩倍，加上異位性皮膚炎和過敏性鼻炎，一般盛行率約25~30%。由於胎兒、幼兒時期的免疫系統，快速發育並學習對進入體內化合物的耐受性等，此刻的環境暴露控制和疾病預防甚為關鍵。鄰苯二甲酸酯類 (phthalate esters, PAEs)是最大量使用的塑化劑，廣泛運用於塑膠製品。在2011 年塑化劑事件後暴露後，其風險是否也隨之下降，是難得的人類自然實驗之實證機會。而鉛、鎘、甲基汞也常存在於我們日常生活中，運用和2012-13 年，於北、中、南、東部的九家醫學中心所登錄收集的近2000對孕婦及其新生兒，各區逢機選取資料和檢體齊全之樣本，共600 對孕婦及其新生兒，分析其一、二、三不同孕期及其小孩3~4 歲追蹤時，其尿液常見的11 種PAEs 代謝物，和3種人體蓄積性毒性金屬(Pb, Cd, blood MeHg)，檢驗其暴露與3~4 歲兒童發生過敏性疾病(以ISSAC問卷及臨床診斷)的相關性，除了瞭解上述暴露是否增加過敏性疾病風險，還可提供進行污染物管制之政策評估，宣導孕婦和兒童如何預防暴露等轉譯醫學。	

計畫項目	探討雙特異性去磷酸酶六對於腸道上皮完整性與菌相之調控	
經費需求	1,049 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年國際上研究發現不健康飲食會破壞腸道菌叢組成結構，誘發慢性發炎或改變宿主的營養吸收和代謝平衡，導致肥胖。本研究團隊以雙特異性去磷酸酶六(dusp6)基因剔除鼠進行高脂飼糧誘發肥胖研究，發現dusp6 基因剔除小鼠不會肥胖，也發現dusp6 基因剔除鼠的糞便菌相和野生型小鼠不同，經由糞菌移植更發現dusp6 基因剔除小鼠的菌相在移植到野型小鼠後也會產生類似的抗肥胖效果。本計劃預定研究DUSP6 是否會調控緊密連結蛋白及腸道上皮通透性而改變菌相。以Caco-2 腸道上皮細胞株探討 DUSP6 對於腸道上皮通透性及腸道菌差異性定植的影響。研究DUSP6 於Caco-2 腸道上皮細胞株中對於緊密連結蛋白的基因表現、蛋白磷酸化與功能性調控。於腸道類器官與小鼠模式中進一步確認DUSP6 經由緊密連結蛋白的基因表現與蛋白磷酸化之調控改變腸道菌相並期以此發展透過糞菌移植為基礎的肥胖治療或預防法，以減少肥胖導致之代謝症候群相關衍生疾病。</p>	
計畫項目	研究訊息傳遞路徑以開發自體免疫疾病之新穎生物標靶	
經費需求	7,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫為了篩選具潛力的生物標記與治療標靶，將運用新興研究技術，如蛋白質體學、RNA 定序、次世代 DNA 定序、代謝體學、海馬生物能量偵測法，分析全身性紅斑狼瘡病患的免疫細胞(特別是T淋巴細胞)以及細胞胞外體(exosome)當中所含有之特殊的訊息傳遞分子、轉錄分子、組蛋白修飾酶、調控型 RNA、細胞激素、細胞趨化素、代謝產物。並與臨床指標進行統計分析這些病患特有的分子，對臨床病癥的診斷能力或是對疾病癒後的預測力。據此，針對有潛力成為治療標靶的分子，將創建這些分子之基因剔除或轉殖小鼠，再予誘發自體免疫疾病，以驗證此分子之致病性，及可作為藥物標靶以治療疾病的可行性。最後，所篩選鑑定出的治療標靶分子，將進一步解開其蛋白質結構，此蛋白質結構將有助於藥物設計與虛擬篩選，預期可研發出多項原創性全身性紅斑狼瘡生物標記以及治療標靶，並可望運用治療其他自體免疫疾病，將有助於開發新穎的診斷試劑與促進免疫精準醫療。</p>	
計畫項目	發展NMDA受體調節劑治療愷他命成癮及相關認知缺損	
經費需求	853 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>最近的動物實驗證據顯示DNA 甲基化參與藥物成癮且給予甲基補充品可減少藥物復發。事實上，二甲基甘氨酸和甜菜鹼也是甲基供體。因此，假設二甲基甘氨酸和甜菜鹼可通過調節NMDA 受體和DNA 甲基化來減輕愷他命成癮和愷他命誘導的認知損傷。本研究將利用最常見和有效的成癮動物模型，大鼠靜脈內自我給藥(IVSA)，以揭示二甲基甘氨酸/甜菜鹼是否可以減少愷他命之增強效應和渴望，加強成癮削弱學習以及減少愷他命復發。並釐清他們可能的作用機制。五個具體目標如下，將決定：(1) 二甲基甘氨酸/甜菜鹼對愷他命增強作用效能 (reinforcing efficacy)的影響；(2) 二甲基甘氨酸/甜菜鹼對愷他命渴望和復發的影響；(3) 二甲基甘氨酸/甜菜鹼在改善重複愷他命使用所引發認知缺陷的功效和效力；(4) NMDA 受體是否參與二甲基甘氨酸/甜菜鹼對愷他命成癮的抗增強和抗復發作用及愷他命引起之認知缺損；(5) 在不同的成癮階段，二甲基甘氨酸/甜菜鹼是否減輕對愷他命所引起的基因DNA 甲基化程度改變。</p>	
計畫項目	治療或不治療：社區愷他命使用者的求醫行為	
經費需求	892 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>愷他命(Ketamine)是一種 N-甲基-D-天冬氨酸受體拮抗劑，由於其優異的麻醉與止痛效果而有廣泛的臨床用途。近來，濫用愷他命的問題，特別是在年輕族群，已成為包括臺灣在內的許多亞洲國家的健康與社會隱憂。長期濫用愷他命將造成許多危害，例如潰瘍性膀胱炎、記憶力缺損及精神疾病等。如何促進愷他命濫用者尋求醫療協助，實為當務之急。然而，實務上最大的挑戰在於多數的愷他命濫用者仍隱身於社區。(1) 本研究將嘗試透過連結追蹤的研究設計，尋找並招募社區的愷他命使用者；(2) 本研究將比較社區未受治療之愷他命受試者與接受治療之愷他命受試者的臨床圖像、治療動機與妨礙治療等各項特徵之差異；(3) 本研究將嘗試開發標準化單一回合介入方案，目標為提升愷他命使用者尋求協助的動機，對象為參與研究，但未受治療的社區愷他命濫用者。本研究將進一步分析其成效與可能影響求醫行為的因子。預期本研究結果將促進政策制定者、治療服務提供者與研究者對潛藏於社區的愷他命使用者有進一步認識。</p>	
計畫項目	<p><b>剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色:治療策略與生物標記開發-干擾素路徑中ISG15蛋白在口腔癌形成過程中參與先天免疫細胞調控</b></p>	
經費需求	1,350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>口腔鱗狀細胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)為臺灣男性第四大癌症死因。本研究團隊利用40對OSCC組織及其相對應的非腫瘤組織的微陣列資料進行系統性分析，發現IFN相關基因標記(IFN-related signature)為口腔癌預後重要因子。因此本計畫旨在剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色以利治療策略與生物標記開發。本團隊將著重於在OSCC中大量表達屬於IFN相關訊息路徑的ISG15(interferon stimulated gene 15)基因。目前為止，ISG15是否促進或抑制體內腫瘤生長仍具爭議。初步結果顯示在OSCC細胞中減低ISG15表現會減少腫瘤生長和淋巴結轉移。但降低ISG15表現並不會抑制OSCC細胞體外生長和球體形成，故ISG15表現的OSCC細胞 (ISG15-expressing OSCC cells)和腫瘤微環境存在相互作用的可能。然而，ISG15是否參與調節先天免疫進而影響腫瘤發生和淋巴結轉移，尚不清楚。本團隊將探究ISG15表現之OSCC細胞是否會調節腫瘤微環境的先天免疫細胞，並影響OSCC的腫瘤生長和淋巴結轉移及其分子機制，以評估藥物治療標的之可能。</p>	
計畫項目	<p><b>BRAF突變之大腸直腸癌的訊息傳導變異與標靶治療策略</b></p>	
經費需求	1,450 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>典型大腸直腸癌發生起始於adenomatous polyposis coli(APC)基因的突變。約30%的大腸直腸癌為鋸齒狀大腸直腸癌，導因於BRAF或KRAS突變並鮮少發現有APC突變。此類型大腸直腸癌常發生DNA微小衛星不穩定性 (microsatellite instability) 及 CpG island 的高度甲基化。BRAF的突變與這兩種特性的關聯未明。BRAF V600E大腸直腸癌對Oxaliplatin及BRAF抑制劑vemurafenib不敏感。即使合併使用EGFR或是PI3K等抑制劑(活化的EGFR及PI3K為BRAF V600E大腸直腸癌可能的抗藥途徑)，抑制效果仍不佳。顯示BRAF V600E大腸直腸癌能藉其他途徑逃脫藥物毒殺而繼續生長。為瞭解BRAF突變與國人大腸直腸癌的關聯性，本團隊分析成大醫院人體生物資料庫提供之基因變異資料，發現8.2%的大腸直腸癌有BRAF突變，且突變的位點除V600也在G596、N581及D587發生突變，這些突變的BRAF對大腸直腸癌的進程與抗藥性需要進一步分析。此外，本團隊發現NF1G848W多發生在BRAF V600E大腸直腸癌中，顯示NF1 G848W與BRAF V600E的高度關聯性。本計畫將運用細胞株、3D球狀細胞團以及轉基因鼠模式探討BRAF突變對大腸直腸癌的進程與抗藥性的影響及相關分子機轉。</p>	
計畫項目	<p><b>系統性探討乳癌惡化及復發時之免疫逃脫-乳癌細胞與淋巴纖維網狀細胞的交互作用對免疫調節及淋巴轉移的作用</b></p>	
經費需求	1,400 千元	經費來源：科技部

<b>計畫重點</b>	<p>本項研究主軸鎖定在乳癌經由淋巴系統轉移的訊息傳遞途徑及重要的參與分子，探討具高度淋巴結轉移能力之MDA-MB-231-LC乳癌細胞(王陸海教授由MDA-MB-231乳癌細胞進行動物注射與轉移器官篩選所建立的subline)與哨兵淋巴結的淋巴內皮細胞(Lymphatic endothelial cells, LEC)的相互作用及其調控哨兵淋巴結微環境的機制。實驗結果發現MDA-MB-231-LC乳癌細胞能誘使淋巴內皮細胞產生數種化學激素來吸引CXCR2表現的骨髓衍生抑制細胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)至腫瘤發生處及哨兵淋巴結營造免疫抑制的環境以利於腫瘤的轉移至淋巴結，抑制CXCR2訊息傳遞可有效降低腫瘤淋巴新並減少MDSC移動到淋巴結及遠端轉移。淋巴結中含量最多的FRC細胞在一般發炎或對抗外來病原的免疫反應所扮演的角色已有部分研究，但這些細胞是否參與乳癌淋巴轉移及淋巴結微環境的調控仍然未知。本團隊初步結果顯示乳癌細胞的培養液(conditioned medium)會顯著改變FRC細胞的基因表現，共同培養乳癌與FRC細胞也會造成相似的基因變化，顯示FRC細胞可能在乳癌淋巴轉移及淋巴結微環境的調控扮演重要的角色。</p>	
<b>計畫項目</b>	<p><b>探討LDOC1在肺癌中的角色- LDOC1對於細胞核及粒線體中之STAT3活性的調控機制之研究</b></p>	
<b>經費需求</b>	<p><b>583 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
<b>計畫重點</b>	<p>LDOC1在吸煙者肺中顯著下調，在肺腫瘤中高甲基化。LDOC1下調與肺癌患者低存活有關。香煙萃取物導致LDOC1在人類支氣管表皮細胞株BEAS-2B中表觀基因性沉默。降調LDOC1會經由活化IL-6/Jak2/STAT3途徑而促使肺癌細胞A549惡化。LDOC1經由與pJak2和E3泛素連接酶RNF40和LNx1形成複合體，使pJak2被泛素化蛋白酶體降解，而抑制STAT3 Y705的磷酸化。上述實驗結果顯示LDOC1經由調節核位STAT3活性在肺癌進程中扮演重要角色。除了核位STAT3的轉錄功能，粒線體位STAT3也能強化氧化磷酸化及抗凋亡，且粒線體位STAT3的功能是Ras依賴性癌化過程不可缺的。粒線體位STAT3的活性取決於由ERK2進行的STAT3 S727磷酸化，且粒線體位STAT3主要為磷酸化STAT3 S727。K-RAS激活突變常見於肺癌細胞且與其惡化有關，因此粒線體位STAT3在K-Ras依存性肺癌中可能很重要。本團隊將聚焦(1)確定RNF40或LNx1對LDOC1抑制STAT3 Y705磷酸化的重要性。(2) 探討mito- pSTATS727對LDOC1下調之肺癌細胞抗藥性和惡性表型扮演的角色。(3) 利用肺上皮細胞誘導性剔除來探討LDOC1在肺癌發生和發展中對核位STAT3和線粒體位STAT3活性的作用。</p>	
<b>計畫項目</b>	<p><b>剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色:治療策略與生物標記開發-發展新穎口腔癌治療策略所需之干擾素相關預後生物標記</b></p>	
<b>經費需求</b>	<p><b>1,350 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
<b>計畫重點</b>	<p>在臺灣，口腔癌的復發是造成口腔癌病患死亡最大的原因。雖然臨床期別和淋巴結轉移狀態是目前已知的口腔癌復發預後因子，在臨床上目前並沒有實用的生物標記，可供確立病人是否屬復發高危險群者，或供選擇治療方法之參考建議。本團隊在先前利用一批冷凍保存的口腔癌組織所進行基因表現等基因體剖析的研究中，發現某些基因表現量不僅在癌組織檢體中明顯高於非癌組織者，其基因表現並與病人之無復發存活或整體存活等預後明顯相關。而利用生物資訊分析發現上述預後相關基因中，發炎及免疫反應的基因組，特別是干擾素訊息路徑相關基因，為最顯著聚集的基因表現特徵，這意味著這些發炎反應、干擾素路徑相關基因或有被轉譯於臨床應用之潛力。於本項計畫中，將聚焦此發現，建立以干擾素相關基因為主之口腔癌預後分子標記，並引進NanoString技術，以建立能夠應用於石蠟包埋 (FFPE)口腔癌檢體之分子檢測平臺亦將深入聚焦免疫腫瘤學相關基因表現特徵，研究這些特徵作為現行免疫治療藥物選擇依據之可能性。</p>	
<b>計畫項目</b>	<p><b>MiR-449家族微型RNA (miRs) 對於肺癌細胞凋亡、老化、腫瘤微環境以及抗藥性的區別性調控機制與臨床應用性研究</b></p>	
<b>經費需求</b>	<p><b>892 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
<b>計畫重點</b>	<p>本團隊將研究miR-449a對本身細胞的作用，也研究其對周邊細胞的影響。推測miR-449a會降低自身的移動與侵犯能力，而其造成的SASP卻會促進周邊癌細胞的移動</p>	

	<p>及侵犯。有別於miR-34成員，miR-449a及miR-449b可同時抑制AXL及MET的蛋白量及EGFR磷酸化。文獻顯示當帶有EGFR活化突變的癌細胞對EGFR抑制劑(小分子或抗體)產生抗性時，AXL與MET往往有活化現象。本團隊發現miR-449基因啟動子並無甲基化，顯示應另有因子調控其啟動子，亦發現miR-449b在肺癌細胞株的表現量遠低於miR-34b/c及miR-449a/c，故推測轉錄後修飾機制亦極重要。研究目標：(1) 在實驗動物比較miR-449各成員如何透過SASP機制對自身細胞及周邊腫瘤生長及轉移的影響；(2) 釐清各miR-449成員在誘發細胞老化或凋亡的差異性；(3) 驗證miR-449a如何透過SASP促進癌轉移，並找尋miR-449a之SASP現象相關因子，例如對IL-8表現之調控是否透過其基因啟動子或mRNA之3'-UTR或5'-UTR；(4) 釐清miR-449b提高癌細胞藥物敏感性的機轉及AXL的角色；(5) 找尋可調控miR-449基因啟動子的轉錄因子，並探討miR-449b的primary、precursor及mature分子是否受甲基化或是其他RNA結合蛋白的調控。</p>	
計畫項目	如何增進神經幹細胞之髓鞘化以促進神經再生	
經費需求	1,014 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫假設神經幹細胞的作用在於NSCs分化成寡突膠質細胞亦或神經元、分泌神經生長因子、以利提供有效的神經再生微環境，並進而幫助形成髓鞘。纖維母細胞生長因子(Fibroblast growth factors, FGFs)對於胚胎幹細胞與NSCs生長極為重要，細胞表達此蛋白質的FGF1B啟動子只在大腦SVZ組織中被活化。本團隊從而建構了一系列專利方法(USA Patent No. 6,984,518; 7,045,678; 7,745,214)利用F1B-GFP質體來分離NSCs。本研究團隊經由蛋白質體分析進一步發現治療周邊神經損傷時IL12至為關鍵，包括：神經導管配合NSCs加入IL12p80的組別較未加入IL12的組別，有多達4.5倍的神經再生，同時也有較好的電生理及運動功能恢復。本研究團隊的初步試驗結果亦顯示IL12p80可經由活化Stat3來促進NSCs的分化成為神經寡突膠質細胞。此外，本團隊也建立高效率的自體誘導神經細胞來避免異體細胞移植所引發的免疫排斥問題。根據研究成果將有助於確認IL12及FGF1在神經再生及因此而促進運動功能恢復的效果，並提供未來可能的臨床應用。</p>	
計畫項目	探討雙特異性磷酸酶 6 在血管疾病扮演的角色及其分子機制	
經費需求	1,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>心血管疾病主要是由血管慢性病變所引起的，包括動脈粥狀硬化與血管再狹窄等。動脈粥狀硬化是由於斑塊在中大型血管慢慢形成而逐漸阻塞管腔及血流。醫療干預通常利用冠狀動脈球囊血管成形術、支架置入或冠狀動脈搭橋術等來疏通血管；但這些醫療干預常造成血管壁損傷導至血管再狹窄。血管平滑肌細胞在正常血管不太增生，負責調控血管彈性；但血管壁受傷後平滑肌細胞則會增生並遷移至內膜層造成血管堵塞。MAP kinases活化途徑(尤其是ERK1/2)在調控生理反應扮演重要角色(包括細胞增生、遷移等)以維持生理恆定；一旦這途徑受干擾就可能造成病理反應。雙特異性磷酸酶可將活化的MAPK去磷酸化使其失去活性。雙特異性磷酸酶6 (DUSP6)特別可對ERK1/2去磷酸化。先前研究顯示DUSP6參與心臟衰竭與肥胖等疾病，但其在血管疾病之角色未明。在本計畫中，本團隊設定三個目標：(1) 探討DUSP6在血管病變時扮演的角色；(2) 探討DUSP6影響血管細胞功能的分子機制；(3) 鑑定DUSP6在血管細胞中之新穎substrates或interaction partners。</p>	
計畫項目	腫瘤分泌之琥珀酸和琥珀酸受體在腫瘤巨噬細胞極化和腫瘤發展的病理相關性	
經費需求	1,700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>代謝在癌症中的重要性已成為新興主題。腫瘤細胞在其微環境中釋放可溶性分子影響其生長，存活和轉移，也影響周圍細胞以促進腫瘤本身發展。巨噬細胞為腫瘤微環境中主要細胞群，可被腫瘤或微環境信號激活並極化為腫瘤相關巨噬細胞(TAM)，進而促進腫瘤發展。本研究團隊使用比較代謝組學發現：癌細胞包括肺癌和前列腺癌細胞會釋放琥珀酸到其微環境，此腫瘤分泌的琥珀酸可以啟動琥珀酸受體(SUCNR1)信號將巨噬細胞極化成TAM並促進腫瘤轉移。重要的是，與健康受</p>	

	<p>試者相比，肺癌患者的血清琥珀酸量明顯偏高，此結果具有重要的臨床意義，且指出血清琥珀酸可做為開發抗癌單克隆抗體的標靶。本研究團隊擬提出4個具體目標：判定腫瘤分泌的琥珀酸生成及分泌運輸機轉、探討琥珀酸及SUCNR1在TAM極化和腫瘤發展中的病理生理相關性、闡明琥珀酸促進巨噬細胞極化和腫瘤轉移的詳細機制、開發單克隆琥珀酸抗體作為抗癌治療性抗體。本研究結果將有助於提供癌症預防藥物開發。</p>	
計畫項目	<b>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</b>	
經費需求	<b>3,050 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	<p>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劃對於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。</p>	
計畫項目	<b>5-MTP 製造、功能及臨床應用-探討羥基吲哚氧位甲基移位酶在製造 5-甲氧基色胺酸、色胺酸代謝與血管疾病扮演的角色</b>	
經費需求	<b>2,400 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	<p>在臺灣，2016年國人十大死亡原因中血管相關疾病就占了三名(心臟疾病、腦血管疾病與高血壓)，耗費了相當大的醫療支出。例如心血管疾病病人有較高的犬尿氨酸(kynurenine)/色胺酸比例。另一方面，動物體具有自我防衛功能，能產生保護因子。一個最近發現的色胺酸代謝物5-methoxytryptophan (5-MTP)有抗發炎功能。本研究團隊發現冠狀動脈病人血液中5-MTP的濃度較正常人低。在動物模式，本團隊也發現5-MTP可以降低血管內膜增生與堵塞。因此，探討5-MTP的合成酵素將有助於了解5-MTP如何產生。初步研究顯示羥基吲哚氧位甲基移位酶(hydroxyindole O-methyltransferase (hHIOMT))為製造5-MTP的主要酶，在人類有三個亞型，但並不清楚這些亞型在血管疾病的功能，也不知增加其表現是否會影響其他色胺酸代謝物濃度，及後續如何影響血管細胞功能。因此這個子計畫設定三個主要目標：1) 探討在基因轉殖鼠表現不同hHIOMT亞型對血管疾病的影響；2) 探討表現不同hHIOMT亞型是否改變血管組織及血管細胞中其它色胺酸代謝物濃度；3) 探討色胺酸代謝的改變如何調控血管細胞功能。</p>	
計畫項目	<b>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</b>	
經費需求	<b>2,400 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	<p>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</p>	

	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	探討基因變異、基因與基因或基因與環境的交互作用在兒童過敏免疫疾病和兒童肥胖上所扮演的角色和影響	
經費需求	1,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前對基因與基因或基因與環境的交互作用與兒童過敏免疫疾病或肥胖的發生之關係的研究並不多，而其間作用機制，目前仍不清楚。因此，本研究計畫將利用3個獨立的研究世代：第一個為於2010 和 2012年間在臺北及林口長庚醫院出生的學齡兒童、第二個於基隆地區所收到的一千多位學齡兒童以及第三個於美國及波多黎各地區所收到的學齡兒童；計畫團隊於此3個獨立的研究世代，收集genome-wide遺傳因子的資料，並收集目前已知與兒童過敏免疫疾病或肥胖有關之危險因子的資料，針對孩童在臨床上常見的過敏免疫疾病，例如：異位性皮膚炎、呼吸哮喘以及氣喘，以及肥胖，分別進行一系列遺傳因子、基因與基因或基因與環境的交互作用分析探討。期望能經由這項研究計畫之結果，藉以釐清與兒童過敏免疫疾病及肥胖相關之致病基因、以及導致風險增加之基因與基因或基因與環境的交互作用，對孩童在臨床上常見的過敏免疫疾病或肥胖發生之影響，並能有更進一步的了解其對相關之免疫發炎機制的調控。	
計畫項目	應用於籃子臨床試驗之兩階段設計	
經費需求	450 千元	經費來源：科技部
計畫重點	愈來愈多的新研發之癌症藥物均具分子標靶性，亦即大部分的癌症藥物均僅對部分病人有效。目前標靶藥物的研發，均僅探究藥物是否可以對抗具某種體細胞突變的單一癌症類別。然而不同癌症類別，可能均具有相同的體細胞突變。因此籃子試驗設計主要是收集所有具相同的體細胞突變之不同癌症類別的病人。主要目的是要探究研發藥物是否對所有具相同的體細胞突變之不同癌症類別的病人具效能性。於此兩年計畫，將發展兩階段的籃子設計。第一年，針對每一種癌症類別，分別發展兩階段的臨床試驗設計。第一年發展的設計，可能較不具效率，相對也可能需要較的的樣本數。因此第二年計畫，將視每一種癌症類別為一分層，然後發展分層式之兩階段設計。此種方法類似於針對存活分析所使用之分層log rank檢定。	
計畫項目	美國多方複審程序立案與最終書面判決結果之預測模型建立	
經費需求	538 千元	經費來源：科技部
計畫重點	多方複審(Inter Partes Review) 制度是美國於2012年制定，提供社會大眾在聯邦地方法院以外的，另一個挑戰專利有效性的途徑。多方複審制度由於有較寬廣的請求項範圍解釋原則(broadest reasonable interpretation)，以及較低的專利無效舉證責任(preponderance of evidence)，因此比聯邦地方法院更容易推翻被挑戰之專利請求項。自該制度施行以來，已成為極受歡迎的專利挑戰機制。實證資料顯示，多方複審一旦立案且未提前終止者，有80%以上的案例其被挑戰之請求項至少有部分被判決無效。因此若能事先評估立案之機率以及書面判決之結果，對於專利爭訟的兩造而言，有極為重要的意義。本計畫旨在建立預測多方複審立案與最終書面判決之模型，供利害關係者評估是否應持續進行多方複審程序，或宜思考其他法律/商業選項。將分析自2012年迄今已有立案決定之數千筆多方複審案件，分別從訴願書內容、被挑戰專利與多方複審案件之特徵，以及多方複審案件構成的實體網路(entity network)特徵等三個面向來建立預測立案決定與最終書面判決之模型。	
計畫項目	從醫療人員手機行為大數據，建立即時工時與值班監測系統	

經費需求	1,030 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫的研究目的為：(1) 利用手機使用行為、以及手機之所在地定位，設計自動紀錄工時與值班的手機程式系統。(2) 針對不同科別的醫師、各種的輪班制度調整演算法，優化自動紀錄不同作息型態的演算法。(3) 藉由手機使用行為紀錄與主觀的精神狀態評估，同時瞭解工作時數(量)與效率(質)的議題。本計畫依據App開發的階段，設計兩階段的系統開發以及各階段所需的受試者：第一階段：以小樣本且具有代表性的醫師為研究對象，為了解各專科醫師「工作」、「睡眠」以及混合工作與睡眠的「值班」狀態的手機使用行為，比對醫師和大眾族群的差異，修正自動判斷演算法，以提高本系統自動判斷醫師工作、值班及睡眠之間差異的能力。第二階段：擴大醫師受試者，以及使用公務手機的其他工作型態醫療人員，進一步驗證工時、值班及睡眠時間等變項，與身心健康狀態手機幻覺經驗與憂鬱的關聯。並探索能量化工作品質效率的演算法。	
計畫項目	利用巨量罕見變異與環境交互作用檢定與機器學習，搜尋疾病預測因子之自動演算法	
經費需求	1,070 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前雖已有少數幾個利用統合或巨量分析偵測罕見變異基因與環境交互作用的統計方法，但那些方法，尚未能整合與利用所有不同的研究設計資料，且現有的整合統計量，尚未考慮罕見變異間的相關性，以提升檢定力。本研究將發展檢定一組罕見變異與環境交互作用的整體基因與環境交互作用效應檢定法，這組罕見變異，可來自同一基因、同一段染色體、同一調控路徑、或其它定義之組別。本研究所提出的檢定統計量，是先前檢定罕見變異主效應方法的延伸，因此除了能整合所有不同的研究設計資料，考慮罕見變異間的相關性外，亦保留了下列與眾不同的特點如：可檢定連續、離散、存活等表現型資料；所提出的檢定統計量，採回朔定義方式。亦即，給定表現型資料，將基因型視為隨機變數，因而降低了與表現型相關的抽樣方式所造成的偏誤或因表現型的分佈，所造成的影響及可檢定X染色體上之罕見變異與環境之交互作用。	
計畫項目	開發卵巢亮細胞癌精準醫療：以 FXYD2 為臨床生物標記和藥物治療靶點 — 開發與設計新穎 FXYD2 抑制劑應用於卵巢亮細胞癌治療	
經費需求	787 千元	經費來源：科技部
計畫重點	卵巢癌在婦女癌症中有極高的致死率，尤其婦女若患有卵巢亮細胞癌(OCCC)，其預後通常會比其他組織型態的卵巢癌來得差，主因是 OCCC 對於化學治療的不敏感。目前臨床上並沒有可以信賴的卵巢亮細胞癌腫瘤標記，用以反應病人在臨床治療反應。因此，由成功大學臨床婦科許耿福醫師整合一跨領域團隊包括陳玉玲教授、李國賓教授和本院謝興邦研究員著手發展一個具有科學信賴的生物標記及精準醫療靶點，透過各研發團隊專長進行「垂直分工」與「橫向整合」，期望對於卵巢亮細胞癌患者能有更好的精準治療和預後表現。先前本團隊透過臨床檢體分析發現，FXYD2, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase 的γ-subunit, 在OCCC具有過度表達，並與病人的預後有強烈的相關性。當使用強心配糖體(cardiac glycoside, CG) 可以有效抑制FXYD2 高度表現的OCCC，但CG在臨床治療範圍狹窄，故透過此計畫的研究，可使我們在有機合成與藥物設計上，有更密切的結合與應用，並對於以FXYD2為標靶進行新一代治療OCCC精準醫療藥物之開發。	
計畫項目	剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色:治療策略與生物標記開發--腫瘤微環境中 NRF2 調控干擾素路徑促使口腔癌惡性轉化:臨床意義與新穎治療策略之開發	
經費需求	1,350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近來NRF2被發現可以削弱樹突細胞的功能以及促進骨髓衍生抑制細胞 (MDSC) 的活性，顯示NRF2可能參與腫瘤細胞免疫逃逸機制。據此研究團隊提出了一個重要而新穎的假說：「NRF2可能透過調節IFN相關基因表現，營造免疫抑制的腫瘤	

	微環境，進而促進口腔鱗狀上皮細胞癌的惡性進展」。據此，本研究計畫將致力於闡明NRF2是否為調節IFN相關基因失調的重要因素，以及釐清在腫瘤微環境中，兩者之間的交互作用與口腔鱗狀上皮細胞癌惡性進展、免疫抑制、與治療抗性的關係。本三年期的研究計畫目標如下：(1) 探索NRF2調控的IFN路徑中，潛力誘發口腔鱗狀上皮細胞癌惡性進展的關鍵基因；(2) 剖析腫瘤微環境中，NRF2調控的IFN相關基因對腫瘤惡性進展、免疫抑制、與治療抗性的作用機制；(3) 通過破壞NRF2介導的IFN相關路徑，開發更有效的口腔鱗狀上皮細胞癌治療策略，以期突破目前臨床治療的瓶頸。這是一個原創性且具多元價值的項目，如能成功，將對腫瘤-免疫微環境的闡明提供重大貢獻，並且能在臨床上提供病患治療的利基。	
計畫項目	<b>B型肝炎病毒表面抗原基因W182終止型突變之肝癌致癌機轉研究</b>	
經費需求	<b>1,300 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	本研究團隊在動物實驗已發現B型肝炎病毒表面基因的三種終止型突變具有致癌活性，特別是sW182終止型突變。在肝癌腫瘤組織內最常見之S gene終止型突變也是sW182終止型突變。最近，本團隊在細胞株實驗的初步結果顯示，sW182終止型突變體蛋白與野生型相比是不穩定的。在sW182終止型突變穩定細胞株中，本團隊發現一些蛋白酶體調節基因被不正常調控。經由資料庫搜尋，本團隊還發現蛋白酶體調節基因E3連接酶在肝細胞癌腫瘤頻繁改變。這些結果顯示sW182終止型突變體所導致高致癌性是來自多方面的路徑：包含病毒因子、宿主因子與其環境因子之間的交叉相互作用。本研究團隊將進一步探討其詳細的分子機轉與作用機制。另外，本團隊也將建立流體力學注射方法(hydrodynamic injection)結合睡美人轉座酶(Sleeping Beauty transposase)介導小鼠體細胞整合來建立sW182終止型突變基因在肝組織長期表達的動物模式，利用此動物模式來調查活體內sW182*單獨表達或與宿主因子或其它環境因子結合以促進肝癌發生的機制。	
計畫項目	<b>系統性探討乳癌惡化及復發時之免疫逃脫-免疫調節因子在腫瘤微環境及癌症轉移的分子作用機制及治療效果</b>	
經費需求	<b>1,250 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	研究發現：致癌基因MCT-1過表達促進三陰性乳癌進展，誘導上皮間質轉化(EMT)和IL-6共同促進癌幹細胞特質(細胞球囊形成和癌幹性相關分子表(CD44, CD133, ALDH1, Oct4, Sox2, Nanog)。小分子核糖核酸miR-34a是前瞻性新抗腫瘤分子，因為它的靶蛋白參與癌轉移、幹細胞增長和藥物及化療抵抗效應。本團隊發現MCT-1通過IL-6/IL-6R信號傳導來抑制乳癌細胞中miR-34a表現；而miR-34a以負回饋方式直接靶向由MCT-1誘導的IL-6R。另IL-6R拮抗劑也減少MCT-1表達，並且減少了乳癌細胞球囊形成和幹細胞標記物表達。本團隊推測IL-6/IL-6R拮抗劑單獨使用或結合其它免疫分子療法將增強對侵襲性乳癌的療效。天然化合物Oligo-Fucoidan(~8kDa)是從褐藻中純化的富含硫酸化岩藻糖的多醣體，已顯示具有有益人體的健康作用。本研究團隊新鑑定出Oligo-Fucoidan減弱化療副作用所促進之IL-6分泌和活性，伴隨著增加大腸癌細胞死亡和提升DNA損傷檢查點，顯著抑制異種移植小鼠中的腫瘤進展，同時減少腫瘤微環境中M2巨噬細胞數目。因此結合Oligo-Fucoidan 和IL-6免疫治療法可能對侵襲性乳癌也有相當的治療功效。	
計畫項目	<b>核孔蛋白藉由小泛素化調控減數分裂之分子機轉</b>	
經費需求	<b>682 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	減數分裂錯誤是產婦高齡化引起的流產和染色體三倍體症的主要原因。已知老化的卵子減數分裂前期之染色體結構經常受到破壞，但是其分子機制尚不清楚。在老化的細胞裡，構成核孔複合體(Nuclear pore complex)的支持型核孔蛋白 (Nup107-160 complex)易受到氧化損傷而遭破壞。針對Nup107-160 complex的組成成員Nup132做深入的探討，本團隊利用分裂酵母(Schizosaccharomyces pombe)作為研究減數分裂的模式生物，前期實驗結果發現Nup132的缺失會影響減數分裂前期的染色體著絲點組裝(kinetochore reassembly)和同源染色體互換(homologous recombination)，因而增加減數分裂錯誤的發生率。在本研究使用免疫電鏡術和質譜分析初步探討了	

	Nup107-160 complex的組成結構，並發現Nup132主要位於核孔複合體面向細胞核的那一側。當Nup132缺失，會讓去小泛素化酶(SUMO-specific protease)不再座落於核孔複合體。初步研究也顯示小泛素(SUMO)會在減數分裂前期於細胞核內聚集，但是小泛素聚集並無法在Nup132缺失的細胞株觀察到。本研究除提供核孔蛋白調控減數分裂染色體結構的分子機制，對於降低減數分裂錯誤的研究發展亦有所助益。	
計畫項目	評估靶向 Fcγ 受體生存素用於癌症免疫治療	
經費需求	1,400 千元	經費來源：科技部
計畫重點	重組蛋白之次單位疫苗雖然有較好之安全性，但是主要之缺點是不容易誘發健全的免疫反應。為克服此缺點，本研究團隊開發一個新穎Fcγ受體導向抗原技術，利用FLIPr為載體將抗原導向到Fcγ受體進而增強抗原特异性免疫反應。FLIPr是由Staphylococcus aureus所分泌之蛋白，會與Fcγ受體結合。以卵蛋白素 (ovalbumin)為模式，表達卵蛋白素與FLIPr之融合蛋白，本研究團隊證明此概念可以增強對抗卵蛋白素之免疫反應。因此本計畫擬利用Fcγ受體導向抗原技術，生產重組生存素(survivin)與FLIPr之融合蛋白，評估此融合蛋白誘發抗生存素之免疫反應。生存素是屬於抑制細胞凋亡蛋白家族之成員，在許多腫瘤細胞會過度表達，所以是一個潛在可作為免疫治療之標的。本計畫之核心假說是FLIPr可將重組生存素與FLIPr之融合蛋白導向到Fcγ受體以加速抗原被抗原呈獻細胞吞噬，進而強化誘發生存素特异性免疫反應之效果。除了評估重組生存素與FLIPr之融合蛋白用於癌症免疫治療效力，本研究團隊也會檢視重組生存素與FLIPr之融合蛋白被抗原呈獻細胞吞噬與運送路徑，探討增強免疫反應可能之機制。因此，如能成功執行本計畫將可開發一個新穎腫瘤免疫治療技術，並生產一個候選疫苗。相關結果將會對次單位疫苗開發與癌症免疫治療有重大之影響。	
計畫項目	臺灣高毒力鮑氏不動桿菌之轉譯研究，從臨床流行病學，基因體，毒力因子，免疫反應研究到疫苗研發	
經費需求	1,468 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本三年計畫將擴大調查多個醫學中心，第一年具體目標為：(1) 找出高毒力菌株並描述其特性，利用多重聚合酶連鎖反應，於兩個大型資料庫中找尋高毒力菌株，包括單一中心長期菌庫(1997-2007)，與一多中心研究菌庫(2009-2015)。尋找其他臺灣標準低毒力菌株作為對照，描述其臨床特性並了解其抗藥性與分子流行病學相關性。(2) 利用比較基因組學了解高毒力與一般菌株差異，並找出可能的毒力因子，將所有菌株做全基因定序，組裝，與分析；描述抗藥機制，找出可能的毒力因子；描述親緣性，基因組變化與演化。第二年具體目標為：以新研發的實驗平臺，比較宿主對於不同菌株的反應，包括生長曲線與競爭性培養、黏菌吞噬實驗、改進小鼠肺炎模式。第三年具體目標為：尋找有潛力的疫苗標的(多個)，將前兩年之結果利用生物資訊工具縮限疫苗標地 (考慮蛋白位置，secretomic profiles，文獻與NCBI搜尋，抗原性與可溶性等)，並驗證各種疫苗標的之保護效果，進一步表現並純化疫苗標的，以小鼠免疫反應測試其immunogenicity，觀察免疫小鼠對於高毒力菌株的抗性，以測量其保護效果。	
計畫項目	探討 carbapenem 抗藥克雷白氏肺炎桿菌所攜帶的毒性質體的傳播及致病機轉	
經費需求	1,175 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究團隊於2012至2015年間參與了臺灣疾管署的國內多重抗藥性細菌之流行病學研究，在所收集的carbapenem抗藥克雷白氏肺炎桿菌中，有310株亞洲流行的克雷白氏肺炎桿菌ST11型帶有carbapenem抗藥基因KPC-2。經由聚合酶連鎖反應(PCR)的實驗，研究目前已完成其中100株菌株的毒性基因偵測，結果發現其中一株同時帶有rmpA，rmpA2，iucA及iroN基因，其中一株同時帶有rmpA2及iucA 基因，其中兩株帶有iucA基因；經由質體剔除 (plasmid curing)的實驗，可歸納出這些基因皆位於質體上；研究分析發現，目前所偵測到的毒性質體樣式與上述在中國大陸所發現的不盡相同。高抗藥性加上高致病力將為我們帶來高威脅性，本團隊將繼續研究完成其他菌株的毒性質體偵測，以探討此類毒性質體在臺灣carbapenem抗藥克雷	

	白氏肺炎桿菌中的盛行率，並進一步詳細探討這類毒性質體的全基因序列、傳播能力、毒力及毒性機制。本計畫研究成果將可做為感控措施制訂的參考，有助於降低此類菌株感染所造成的疾病危害。	
<b>計畫項目</b>	<b>以免疫不全小鼠模式研究熱帶念珠菌宿主與病原相互作用與生物診斷標記</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,300 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	熱帶念珠菌是人類的共生菌，但在免疫系統不全的人會引起致命的侵襲性黴菌感染。雖然熱帶念珠菌因生物膜生成及高抗藥性而被人熟知，但它的致病機轉及抗藥機制和宿主防禦卻尚不明瞭。本團隊著重在分析有高抗藥性或對藥物有感受性的熱帶念珠菌感染免疫不全小鼠引起的宿主基因表現及胃腸道微生物菌相改變。此免疫不全小鼠動物模式可讓熱帶念珠菌移生到小鼠胃腸道並進而造成侵襲性黴菌感染。藉由基因體及微生物菌相變化分析，篩選生物診斷標記並以不同特性的熱帶念珠菌感染免疫不全小鼠模式評估其效果。這些不同特性的熱帶念珠菌對免疫不全小鼠的毒性可以與致病基因研究做對照，而免疫不全小鼠實驗結果可以與免疫健全小鼠互相做對比，藉由對熱帶念珠菌與免疫系統交互作用的研究，可幫助本團隊了解熱帶念珠菌如何從人類共生菌(免疫健全小鼠)轉變成致病原(免疫不全小鼠)。本計畫整合成果可以降低高抗藥性熱帶念珠菌的威脅。	
<b>計畫項目</b>	<b>減低有抗藥性熱帶念珠菌對人類健康的威脅-降低有抗藥性熱帶念珠菌的篩選與傳播</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,400 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	在2006年前，臺灣臨床分離抗藥菌株中，大部分是屬於兩個親源非常相近基因分型(DST: diploid sequence type) DST140/DST98。因為，這些抗藥菌株非源於集體感染，因此追蹤對唑類有抗藥性親源相近的熱帶念珠菌clones之源頭，是阻斷這些抗藥菌株擴散重要的一環。初步結果顯示，2014由病人分離和2012由農場的水果及泥土分離對氟康唑有抗藥性熱帶念珠菌是屬於新的DST225 clone。因為75%植物病害是黴菌引起的，每年唑類(azole)農藥使用約350公噸。唑類在臨床和農業都廣泛地被使用，可能提高抗藥性熱帶念珠菌被篩選出來的風險。本計畫將探討農業用唑類對篩選抗藥性熱帶念珠菌的風險，監測超市水果表面分離的熱帶念珠菌的變遷，瞭解民眾直接接觸食物中熱帶念珠菌的特性，分析從水果農場環境分離的熱帶念珠菌，比較從有使用與無使用唑類水果農場的水、土及水果分離的熱帶念珠菌之特性；探討減少使用唑類抗黴菌藥後是否可以降低篩選有抗藥性熱帶念珠菌的壓力，在不變或減少唑類抗黴菌藥後，所分離的熱帶念珠菌對唑類的感受性。	
<b>計畫項目</b>	<b>粒線體與細胞質間訊息傳遞機制</b>	
<b>經費需求</b>	<b>904 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	本研究團隊以果蠅肌肉為研究模式，探討是否存在一種新型的囊泡運輸通路，可反向輸送細胞質蛋白至粒線體，並進一步研究此新型囊泡運輸通路的調控機制。本團隊首度發現過表達粒線體蛋白Enlarged and Clustering Mitochondria (ECM)，會引起粒線體體積的增大，內部會形成一種雙膜的囊泡。若在肌肉組織同時表達ECM及GFP，可觀察到這些粒線體內的囊泡皆含有胞質來源的GFP，顯示這些囊泡可輸送胞質蛋白(GFP)至粒線體。本計畫提出粒線體蛋白ECM誘導了一種過去未報導過的粒線體囊泡通路，可將蛋白從細胞質運輸到粒線體，且此通路參與粒線體動態變化，可能與老化相關的退化性疾病有關。本研究團隊將使用同步攝影技術來追蹤在ECM增大的粒線體中形成的囊泡的過程，並且鑑定這種新型的囊泡形成的調控機制及其囊泡膜的來源，以探討ECM誘導的粒線體增大及誘導的囊泡和粒線體老化及其相關退行性疾病的關聯性。	
<b>計畫項目</b>	<b>利用多模態電生理-光聲造影技術來了解周邊神經刺激干預於大鼠缺血性腦中風前後之神經血管功能性變化與血腦屏障的完整性</b>	

經費需求	1,216 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>重組組織纖溶酶原激活劑(rtPA)是目前缺血性中風唯一有效，且經FDA認證的治療方法，但其缺點包括：給藥時間短、造成破壞性血腦屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障礙等。這需要1)對缺血半影中的神經血管功能和BBB的完整性進行完整的研究；以及2)找尋具有最小副作用的臨床可替代療法。本研究團隊提出一種可轉譯至臨床的解決方案 - 外周感覺刺激干預作為補充rtPA溶栓的輔助神經保護療法。本研究團隊假設外周感覺刺激將有助於通過暫時增加進入缺血區域的血流來延長溶栓的治療窗口。為了進一步確證這種組合治療機制的有效性，本研究團隊將利用光聲(PA)納米顆粒與ECoG-fPAM系統一起追蹤血腦屏障通透性的實時變化。血腦屏障的完整性評估將可以是一種新的生物標誌物(Biomarker)來評估所提出的治療干預功效。這項研究的結果將成為增強中風治療和康復的重要環節。</p>	
計畫項目	奈米抗肥胖藥物創新應用	
經費需求	7,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>目前在市面上，運用減低油脂吸收的控制體重藥物，如羅氏鮮 (Xenical)皆有難以避免之副作用，使得此類藥物使用時須降低劑量以減緩油脂排除，致藥物效用減低許多，造成控制體重的成效下降及時間成本增加，同時對於此類抗肥胖藥物之整體市場銷售造成相當程度的影響。該藥物副作用是因為以奧利司他(Orlistat)為主要有效成分，作為脂肪酶(Lipase)抑制劑來降低進入腸胃道脂肪的降解作用及體內吸收，導致無法降解的油脂只能從大腸排出體外，因此導致腹瀉及油便等擾人副作用。本研究主要利用一種可吸附油脂並將油脂膠固化的奈米材料來降低這類藥物的副作用，中孔洞奈米矽球(Mesoporous Silica Nanoparticle, MSN)的高表面積(800-1000 m<sup>2</sup>/g)正適合來作為此類材料的選項，而且二氧化矽亦具有生物可相容性，且在食品添加物中已被大量使用，並且在腸胃藥中也常被作為抑酸劑，基於上述特性，MSN相當合適作為與Orlistat藥物合併治療的材料。本團隊將發展並藉由MSN，來降低以Lipase抑制劑為主的抗肥胖藥物之副作用，進而強化該類藥物的效用及市場發展。</p>	
計畫項目	臺灣空氣懸浮微粒引起小鼠肺血管病變之健康效應及其細胞機制之探討	
經費需求	1,370 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究團隊觀察到小鼠經由口咽暴露臺灣工業區的懸浮微粒(PM<sub>2.5-10</sub>)，會誘發肺小動脈中膜層增厚；持續暴露8週後，會造成鄰近細支氣管的肺小動脈內膜增生。平滑肌<math>\alpha</math>-肌動蛋白的組織免疫染色顯示肺部血管中的血管平滑肌細胞正在進行組織修復重構。一般認知，所謂肺動脈修復重構是由於肺動脈平滑肌細胞過度增殖，而導致內膜厚度增加，進而造成肺血管狹窄或閉塞。惟仍有必要進一步確認臺灣懸浮微粒的有害成分或貢獻來源，進行以機制為基礎的風險評估，來評估懸浮微粒所引起的血管功能障礙。因此，本研究團隊以探討懸浮微粒所誘發小鼠肺動脈修復重構和血管功能障礙造成的病理及生理效應。在原生血管平滑肌細胞中，了解PM<sub>2.5</sub>和PM<sub>2.5-10</sub>造成血管平滑肌細胞功能障礙的機制並解析其成分、排放源和引起血管不良反應的貢獻。解析血管平滑肌細胞功能障礙的機制和路徑，以建立基於體外毒理機制的風險評估策略。本團隊期望找到臺灣懸浮微粒中影響健康最重要的化學組成及來源，可做為政府部門監控成分或管制污染源之參考。</p>	
計畫項目	以婦幼族群發展異位性皮膚炎及氣喘之精準預防醫學—運用人工智慧建立預測模式和運用	
經費需求	5,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫將整合國內最早建立的大型、完整3個出生世代之長期追蹤資料庫，研究對象包括本院與臺大醫學院於2001-2005年間、與2009-2014年間所執行的環境健康之出生世代，分別納入約2,500對、與1,200對的孕婦、及其新生兒。第一階段運用2001-2005年間的出生世代，探究孩童2歲異位性皮膚炎，與5歲、9歲氣喘、14歲過</p>	

	<p>敏性鼻炎發生，與胎兒、新生兒時期的空氣品質，遺傳訊息和環境荷爾蒙暴露之相關性。而後使用2009-2014年間的出生世代，進行模式驗證和修正。第二階段乃建構個人化環境污染物暴露和健康的相關模式，並運用傳統的個人採樣方法進行比對和校正，加上已追蹤的個人生活型態和醫病資料，建構環境暴露與個人健康的相關性模式。第三階段運用人工智慧與深度學習，整合生醫與微環境的大數據分析，精準建構兒童過敏性疾病的預測模式。運用行動APP軟體與雲端建置，結合即時環境空品、個人健康等資料來推導預測個人化(Personalized) 及適地化(Location-Aware) 之發病風險，讓孕婦、兒童盡早採取預防措施，降低孩童罹病或急性發作的機會。</p>	
計畫項目	雙特異性去磷酸酶 22 在第二型糖尿病中的角色	
經費需求	1,520 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>免疫系統失調之慢性發炎可造成胰島素作用細胞(肝細胞、脂肪細胞、肌肉細胞)中產生胰島素阻抗，進而引發第二型糖尿病。本團隊最近的研究報導發炎性T細胞在免疫失調誘發第二型糖尿病致病機制中扮演關鍵性的角色：脂肪細胞與發炎性T細胞在脂肪組織中相互激化，導致胰島素阻抗以及第二型糖尿病。本研究團隊過去的研究發現，雙特異性去磷酸酶DUSP22透過去磷酸化並抑制Lck激酶之活性，因此，DUSP22基因剔除小鼠之T淋巴細胞過度活化並自發性產生多重器官發炎反應(包含：肝炎)。特別的是，本研究團隊初步發現DUSP22基因剔除小鼠同時產生第二型糖尿病，且T細胞專一性DUSP22失活突變轉殖小鼠也會產生胰島素阻抗。此外，初步研究發現第二型糖尿病病人之周邊血T細胞內的DUSP22表現量顯著下降。因此，本計畫將研究DUSP22缺失之免疫細胞造成第二型糖尿病的病理機制，初步以RNA定序發現，DUSP22也調控許多代謝路徑相關之訊息分子，故本團隊也將研究DUSP22缺失在胰島素作用細胞中誘發代謝反應失調之訊息傳遞機制。</p>	
計畫項目	泛素特異性蛋白酶4表達的表觀遺傳調控及其在控制腫瘤相關發炎，幹細胞性和腫瘤生長中的作用和機制	
經費需求	1,680 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>泛素化可以調節NF-κB介導的發炎反應，而發炎反應是促進癌細胞幹細胞化和促進腫瘤生長的重要因素。為了研究發現能夠控制癌細胞中NF-κB活性，發炎反應和幹細胞化的關鍵分子，本研究團隊在OncoLnc數據庫中分析了肺腺癌患者中各種去泛素化酶基因表達的Cox係數，在72個被分析的去泛素化酶基因中，USP4具有最低的Cox係數。這說明USP4在肺癌中的低表達與患者的低存活率是有關的。USP4是已知可以調控NF-κB活化的去泛素化酶，USP4的表達與發炎和幹細胞相關基因的表達是逆向相關的。進一步的生物資訊分析顯示USP4在不同類型的癌症中均有較低的表達量。Snail1是一種表觀遺傳調節因子，在Snail1高表達所促成的腫瘤幹細胞中，USP4的表達量下降。本團隊進一步分析USP4基因的啟動子區域，發現數個可能的Snail1結合和甲基化的位點。由此推論，在癌細胞中USP4的表達可能被snail1的表觀遺傳學調控所抑制，USP4並可能調節癌細胞的發炎症和幹細胞性。發炎是腫瘤形成的主要特徵之一，巨噬細胞是腫瘤微環境中的主要炎性細胞。</p>	
計畫項目	酒癮患者血漿中生物標記與生物路徑候選基因研究	
經費需求	525 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫將進一步收集酒精成癮病患，觀察生物標記PVRL4 (nectin cell adhesion molecule 4; nectin-4)與神經質相關、CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11)和NEFL (neurofilament light)與神經退化相關、以及FGF-2 (fibroblast growth factor 2)與憂鬱症相關標記在酒癮中所扮演的角色。研究同時會進行全基因型的鑑定提供生物標記有關的基因及相關生物路徑中的候選基因觀察，評估這些候選基因與酒癮中的哪些症狀具有相關性，以決定究竟找到的候選基因是否可以作為藥物開發的治療標的，達到以生物標記為指標的治療(biomarkerguided treatment)，優化酒癮病患特質，神經退化及憂鬱症的治療目標。執行本計畫可以由酒癮病人血漿，找到診斷病患特質，神經退化及憂鬱症的生物標記，從基因型及生物路徑分析得到藥物治療的</p>	

	標的基因，提供接續開發相關治療藥物的基礎。本計畫可望藉著診斷酒癮患者個案特質，神經退化及憂鬱嚴重度，去了解病患因喝酒導致的工作能力下降，甚至無法工作造成社會與經濟的國家負擔的因素。在學術方面，本計畫將提出臨床的重要生物標記，提供深入的基礎研究與延伸新藥的開發。	
計畫項目	蛋白精氨酸甲基轉移酶3所誘導的胰臟癌細胞代謝重組及其治療應用	
經費需求	1,350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌具有高度侵犯性並且對各種治療方式都呈現不好的預後效果。因此為了有效治療胰臟癌，找出新的標靶因子是迫切的議題。化療藥物Gemcitabine (GEM)是治療胰臟癌的第一線用藥，在臨床病人卻常對GEM產生抗藥性。為探討癌細胞產生GEM抗藥性的機制，本團隊分析具GEM抗藥性的胰臟癌細胞表觀基因相關調控酶的表現。在表現增加的表觀基因相關調控酶中，蛋白精氨酸甲基轉移酶3是表現量增加最多者。高度表現蛋白精氨酸甲基轉移酶3會促進胰臟癌細胞對GEM產生抗藥性；於具GEM抗藥性的胰臟癌細胞中剔除蛋白精氨酸甲基轉移酶3，則會讓細胞對GEM藥物敏感性增加。本團隊進一步發現一個新的蛋白精氨酸甲基轉移酶3標的基因，ATP binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2)。ABCG2已經表觀基因相關調控被報導在細胞產生抗藥性過程中扮演重要角色。高度表現蛋白精氨酸甲基轉移酶3會經由增加mRNA的穩定而提高ABCG2的表現。利用質譜技術分析，本研究團隊發現hnRNPA1是蛋白精氨酸甲基轉移酶3的交互作用蛋白質。且蛋白精氨酸甲基轉移酶3會在hnRNPA1第31個精氨酸位置進行甲基化。在細胞中剔除hnRNPA1表現會減少ABCG2 mRNA的表現。本團隊的初步研究結果顯示蛋白精氨酸甲基轉移酶3在胰臟癌細胞產生GEM抗藥性過程中扮演重要角色；質譜分析結果發現多個糖解酵素是蛋白精氨酸甲基轉移酶3的交互作用蛋白；細胞能量實驗結果顯示蛋白精氨酸甲基轉移酶3可能參與細胞糖解作用。因此，本研究將探討蛋白離氨酸甲基轉移酶3如何調控細胞代謝作用進而促進腫瘤生成，並設法合成致死藥物(synthetic lethal drugs)來殺死蛋白離氨酸甲基轉移酶3過度表現的腫瘤。</p>	
計畫項目	登革病毒拮抗先天免疫 cGAS-TMEM173 路徑之機制與影響	
經費需求	979 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年來的研究顯示，細胞質中的DNA 分子，會被宿主細胞的 cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)所結合、辨識，並促使cGAS 合成出特異的環雙核苷酸(cyclic dinucleotides) 2'3'-GAMP；而此環雙核苷酸即是用來活化先天免疫系統中 TMEM173的二級傳訊者(second messenger)。因此，找出登革病毒蛋白酶切割 TMEM173 的調控因子與後續效應，將有助於瞭解造成登革病毒感染症的可能原因。先天免疫為人體免疫系統的第一道防線，研究團隊推測，登革病毒能夠藉由切割不同TMEM173單倍體的效率，進而影響受感染患者的疾病嚴重程度。因此，研究團隊希望能藉由本研究計畫達成下列目標：1.釐清登革病毒蛋白酶切割 TMEM173 的調控因子；2.探討不同TMEM173 單倍體對登革病毒感染的影響；3.明瞭細胞質 DNA 如何參與登革病毒的感染與複製。研究團隊將有計畫地探討登革病毒與先天免疫cGASTMEM173 路徑的相互關係，並深入提供可能的致病機制與線索。本計畫將探討過去學界所遺漏、但可能相當重要致病機制；研究成果將有助於治療登革病毒感染症的臨床策略開發，並可能為登革病毒感染症提供良好的預後指標。</p>	
計畫項目	深入剖析 CD5 分子表達及其對自體免疫疾病之影響:以 T 淋巴細胞專一性基因轉殖及基因剔除小鼠為模式之研究	
經費需求	1,044 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>研究團隊將Ptpn22 基因轉殖糖尿病小鼠分別和 CD4 及 CD8 兩種 TCR 基因轉殖小鼠交配，得到兩株雙基因轉殖糖尿病小鼠(BDC2.5/Ptpn and 8.3/Ptpn transgenic NOD mice, respectively)並剖析Ptpn 分別對CD4 及CD8 T 細胞之影響時發現Ptpn 對BDC2.5 基因轉殖細胞有抑制作用，但對 8.3 細胞並無作用；於是團隊提出假說「具 CD5 高表達量的 T 細胞具較強抗原結合強度，因此有較強的作用功能(effector functions)且較易造成自體免疫疾病」。為驗證此假說，團隊分析 NOD 小</p>	

	鼠 CD5 高及低表現族群在細胞分裂、激素生產及細胞轉移致病性之差別，發現 CD5 高表現族群具較高細胞分裂、激素生產及細胞轉移致病性，初步證實此假說。本計畫將以另兩種自體免疫疾病驗證此現象，並進一步探討高表達 CD5 之 T 細胞作用功能增強的可能機制，透過表觀基因(epigenetic)分析 CD5 高表達族群中特定轉錄因子的調控及其與各式自體免疫疾病致病機轉之關連，並以次世代基因分析進一步解析 CD5 表達量與相關基因是否可作為 T 細胞生物標記或治療的。	
計畫項目	剖析胰臟癌發生過程中免疫調節成份之功能性變化-胞外泌體在胰臟癌纖維組織增生及其所致之免疫抑制角色之探討	
經費需求	792 千元	經費來源：科技部
計畫重點	PDAC 的特徵是腫瘤富含致密纖維化間質組織 (dense fibrous stromal tissue, desmoplasia)。纖維化組織增生阻止血管新生，化療藥物及抗腫瘤 T 細胞滲透入腫瘤，並會分泌特定細胞激素或生長因子來吸引免疫抑制細胞，而使得 PDAC 對化學，放射線或免疫治療的反應均極為有限。我們過去的研究顯示(Li et al. 2012 CANCER DISCOVERY)癌細胞可藉由釋放因子影響腫瘤纖維母細胞的分化。最近更進一步發現癌細胞是藉由釋放胞外泌體(exosome)誘發纖維組織增生的主要組成-- $\alpha$ -SMA+肌纖維母細胞。因此，認為解開胞外泌體在纖維組織增生所扮演的角色有助於發展有效的 PDAC 免疫療法，接著團隊會發展 KRASG12D/+p53-/+Pdx1Cre;Gt(ROSA)26Sortm4(ACTB-tdTomato,-EGFP),KPCF 小鼠，一具雙重螢光 PDAC 小鼠模式探討這些在臨床檢體中發現的 PDAC-exosome 對於 PDAC 纖維組織增生及病程發展所扮演的角色。利用給予 KPCF 小鼠各種不同細胞來源的 PDAC-exosome 並觀察並研究其纖維組織增生、纖維組織增生所致之免疫抑制及病程發展，希望找出 PDAC-exosome 誘發纖維組織增生及其所致之免疫抑制的機制。	
計畫項目	利用幹細胞及類器官技術剖析發炎性腸道疾病及消化道癌症的病理機轉並發展治療策略	
經費需求	7,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	先導研究顯示，T 細胞專一性剔除 Blimp-1 的小鼠會自發性產生具有混合 Th1/Th17 反應的嚴重結腸炎，類似人類的發炎性腸道疾病；正在進行的工作顯示細胞激素 23 受體訊息途徑參與炎症腸道中活化 T 細胞的調控，顯示細胞激素 12 家族(IL-12, IL-23 和 IL-27)在促成發炎性腸道疾病產生扮演關鍵角色；此外，利用半乳凝集素-9 和蛋白磷酸酶 2A 剔除小鼠及類器官培養，發現上皮性半乳凝集素-9 在減輕上皮內質網壓力預防炎症反應具關鍵角色，而在腸道表現 Lgr5 的隱窩幹細胞喪失蛋白磷酸酶 2A 表現可能導致轉化為癌症幹細胞。本計畫將透過正常及多種基因改造小鼠、類器官技術及病患特異誘導性多功能幹細胞來闡明多重基因病變及微環境成份包括免疫細胞、間質幹細胞和癌症纖維母細胞在造成發炎性腸道疾病並導致消化系統癌症產生的角色，主要目標包括：分析發炎調節因子在發炎性腸道疾病發展中的角色、利用幹細胞、基因工程小鼠疾病模型和類器官培養平臺開發與驗證發炎性腸道疾病及消化系統癌症的治療標的。	
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	1,738 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本團隊之研究表明離氨酸缺乏型蛋白激酶-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	

	<p>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	利用特徵序列為基礎的捷徑流程開發人類單株抗體對抗 B 型肝炎表面抗原	
經費需求	2,266 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>B 型肝炎免疫球蛋白(HBIG)用於預防 B 型肝炎病毒感染，但由於 HBIG 純化自疫苗注射後之超免疫人類血清，其製造成本高昂且許多患者並不適用，因此若期望能開發純粹由單株抗體組成的新一代 HBIG。傳統開發流程由篩檢噬菌體庫開始，經過驗證或再加上人化後方可製成產品；中國及南韓都看到此市場需求，業已開發出候選產品進行臨床試驗中，而臺灣雖然早至 1984 年便開始全面施打疫苗，但卻沒有在此領域耕耘。近年次世代定序科技的進展，可以直接研究免疫總譜對疫苗注射產生的反應，由於 HBIG 來自超免疫人體，其中必然帶有相對之序列訊息可供應用。實驗室過去利用電腦平行計算技術，採用量化生態學與多變數統計方法，可自兒童或成人中找出疫苗注射後產生之特徵序列；若將此序列作“餌”便可直接“釣”出對應之抗體分泌細胞，讀取序列並利用分子生物學技術生產抗體與功能測試。實驗室最近在該理念實作上已有所進展，期待將其應用至 B 型肝炎疫苗注射分析，克隆出對應之單株抗體以取代目前 HBIG 人類製品，由於此嶄新流程獲取之抗體直接來自人體免疫篩檢，故安全無慮且幾乎不可能有意外的脫靶可能性，成功之後將可助臺灣在未來的醫療領域取得一席之地。</p>	
計畫項目	雙特異性去磷酸酶缺失在肺腺癌致病過程中之角色	
經費需求	1,750 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肺癌是國人癌症死亡的首位，而肺腺癌占半數以上。上皮細胞生長因子受體(EGFR)突變是肺腺癌最常出現之基因變異，隨後是 K-Ras 和其他基因突變。本團隊先前研究顯示雙特異性去磷酸酶(DUSP)3 與 22 在肺腺癌組織中表現下降；也證明 DUSP3 與 22 會抑制多種酪氨酸激酶。初步結果顯示突變 EGFR 在 DUSP3 或 22 基因剔除小鼠較易誘發肺腺癌。另外，DUSP3 與 22 的剔除造成細胞貼附和細胞間交互作用的異常。細胞貼附和細胞間交互作用對維持正常組織功能很重要，其變異也是癌化過程常出現的特徵。DUSP3 缺失伴隨著 YAP 因子過度活化，這可能是失去細胞間交互作用後導致 Hippo 路徑被抑制所造成。綜合以上證據，本研究假設是 -DUSP3 缺失導致異常的酪氨酸激酶活化和細胞間交互作用，伴隨著引起 YAP 訊息的活化還有肺腺癌的發展。</p>	
計畫項目	Smad3 連結區磷酸化與 Pin1 在阿茲海默症中交互作用的新途徑意義	
經費需求	1,924 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>少數研究指出 TGF-β 訊號與阿茲海默症有關，TGF-β 路徑中 Smad3 在哺乳類腦組織中表現量很高。Smad3 透過磷酸化不同位點進行調控，典型是透過配體和穿膜受體結合後直接磷酸化其 C 端。在其連接 N 端和 C 區的多脯氨酸中間區域具有四個可被非典型磷酸化的位點。新興研究指出：這些不同位點在癌症發展與轉移</p>	

	<p>中擔任非常重要角色。這四個位點分別為 T179, S204, S208 and S214。其中，T179 是非常獨特位點，因它作為幾個 WW 結構域含有調節蛋白如 Pin1 與 Smurf2 之結合位點。近期研究指出 Smad3 與 Pin1 交互作用是阿茲海默症患者大腦中的一種特殊表徵，且 Pin1 的交互作用會防止 Smad3 從細胞核囤積，這將會降低 TGF-<math>\beta</math> 訊息傳導。為探知 Smad3 連結區磷酸化在阿茲海默症研究的生理功能，本團隊利用 TALEN 基因編輯法技術來突變小鼠的磷酸化部位(基因敲入 KI)和評估其對生理系統的影響。Smad3 T179V 和 Smad3 S (204,208,214)A(Smad3 L3SA) 之 KI 小鼠已在實驗室產製出，其 Smad3-Pin1 的結合部位是被廢除的，故擬從中探討 Smad3 與 Pin1 的交互作用對 AD 阿茲海默症生理病理之影響。為評估 Smad3 連結區磷酸化位點的功能，團隊首次建立小鼠野生型與 Smad3 T179V KI 突變型之初級神經元細胞。給予 A<math>\beta</math>42 處理，野生型初級神經元細胞將會誘導樹突觸珠與神經元細胞死亡。A<math>\beta</math>42 對來自 Smad3 T179V KI 小鼠的初級神經元細胞的樹突觸珠影響較小，說明抑制 Smad3 T179 磷酸化可保護 A<math>\beta</math>42 誘導的神經元細胞死亡。團隊體外激酶分析證實 Smad3 是 CDK5 的良好次基質，CDK5 是阿茲海默症的重要激酶之一。類似於 CDK2，Smad3 T179 是 CDK5 預測的磷酸化位點。幸運地，在 Smad3 T179V 神經元，團隊發現 CDK5 會活化，p35 顯著地降低，這結果支持 Smad3 T179 磷酸化具有神經保護作用的論點。透過 AD 小鼠模式(3XTg mice) 與 Smad3 T179V 小鼠配種，將可獲得關於阿茲海默症之 TGF-<math>\beta</math>-Smad-Pin1 訊號路徑的重要資訊，提供作為國民健康疾病管理策略之參考。</p>	
計畫項目	利用特徵序列為基礎的捷徑流程開發人類單株抗體對抗季節性流感病毒	
經費需求	2,266 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>季節性流感是非常棘手健康問題，每年許多人因此不幸喪生。由於病毒的高突變率，並沒有通用性疫苗可以提供永久性保護，只能每年由專家推測可能的流行病株，然後客製化年年不同的流感疫苗；但若不感染，能使用的抗病毒藥物也有限。本計畫嘗試提供一個可接受的互補方案，就是整合並最佳化實驗室已開發技術，建立一個高效率的中和抗體發現流程，期待能夠在每年流行初期，便由當下的康復患者身上得到有效的單株中和抗體，然後利用分子生物學技術大量生產，以供當季重症患者使用。近年次世代定序科技的進步，可直接研究免疫總譜感染之後發生的變化，由於大部分流感患者都可自行康復，其體內必然帶有相對之中和抗體序列訊息可供應用。實驗室過去利用電腦平行計算技術，採用量化生態學與多變數統計方法，可自登革熱患者身上找出感染之特徵序列；同理，若將流感復原患者的特徵序列作“餌”便可直接“釣”出對應之抗體分泌細胞，應用其完整序列加上分子生物學技術，即可生產抗體並測試其功能。此嶄新流程獲取之抗體因為直接來自人體免疫篩檢，故安全無慮且幾乎不可能有意外的脫靶可能性，成功之後將可助臺灣在未來的醫療領域取得一席之地。</p>	
計畫項目	裂殖酵母胺基酸 tRNA 合成酶輔因子 Atc1 直接作用並穩定轉譯起始因子 eIF3a 與 40S 核糖體的結合以利蛋白合成的進行	
經費需求	2,588 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胺基酸 tRNA 合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase)的主要作用是將特定胺基酸連結到對應的 tRNA 上，進而活化胺基酸，以利其進到核糖體進行蛋白質生合成。由於不同胺基酸需要專一特定的合成酶來催化這個反應，因此胺基酸 tRNA 合成酶的種類與標準胺基酸的數量一樣都為 20 種。比較特別的現象是在人類細胞內不同的胺基酸 tRNA 合成酶會與不具酵素活性的輔因子(AIMP1-3)，形成一個統稱為 MSC(multi-synthetase complex)的大分子聚合體。雖然這個結構被發現的很早，但是它所參與的生物生理功能還不是很明確。為進一步了解其作用，本團隊針對裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)的 MSC 進行研究，初步結果顯示:裂殖酵母的 MSC 主要由兩個胺基酸 tRNA 合成酶[MRS(methionine)與 GRS(glutamine)]及一個輔因子 Atc1 組成，並意外發現除參與胺基酸 tRNA 的生合成外，Atc1 與蛋白轉譯的起始作用有關，能直接作用並穩定起始因子 eIF3a 與 40S 核糖體的結合，抑制不具活性 80S 核糖體的產生，促進聚核糖體的形成，進而幫助蛋白質的生合成。同時發</p>	

	現聚合體中的 GRS 與其它物種包括人類的輔因子(AIMP1&2)亦可能具有相同功能，而 Atc1 與另一個起始因子 eIF2 亦有交互作用。本計畫會確認與證實這些研究結果，並進一步定出整個 eIF3-AME-eIF2 聚合體的組織架構及與 40S 核糖體的作用方式，以及人類 AIMP2 在蛋白質合成所扮演的角色和造成帕金森氏症神經細胞毒性之相關。	
計畫項目	剖析 Daxx 與 Exosc10 結合共同調控非編碼核糖核酸的分子機轉及生理意義	
經費需求	3,162 千元	經費來源：科技部
計畫重點	長鏈非編碼 RNA(lncRNA)在包括癌症在內的人類疾病中扮演重要作用。腫瘤中有些 lncRNA 表達失調與致癌和腫瘤抑制功能息息相關。儘管許多 lncRNA 被發現，但對於這些 lncRNA 本身調節知之甚少。最近，Exosc10 是 RNAexosome 的一個組成部分，可以降解 lncRNAs。然而，目前還不清楚 Exosc10 如何特異性地調控 lncRNA 的量。本團隊初步研究發現，Exosc10 SUMO 化突變點 K583R 可以增加細胞 lncRNA，這表明 Exosc10 SUMO 化/去 SUMO 是調節 lncRNAs 的樞紐。此外，Daxx，一種能夠識別 SUMO 化因子的蛋白質，可以與 K583 sumoylated Exosc10 接合也可以和 HOTAIR lncRNA 接合。這種相互作用導致 HOTAIR lncRNA 衰變。本計畫為了進一步闡明 Exosc10 和 Daxx 調控軸在 lncRNA 調控中的作用，將剖析 Exosc10 SUMO 化的調控。此外，我們還將進一步探討由 Exosc10 和 Daxx 調節的 HOTAIR 的細胞影響。除 HOTAIR，還將探索由 Exosc10 和 Daxx 所調節的其他 lncRNA。最後，將使用 Exosc10K583R 敲入小鼠和癌組織建立 sumoylated Exosc10 和 Daxx 的生理和病理角色，用於臨床癌症關聯性。總之，本研究不僅提供了 Exosc10 降解 lncRNA 的分子機制，而且還提供了 Daxx 在 lncRNA 結合和調節中的新角色。這些研究還將為轉譯研究創造潛在的生物標誌物和治療標靶。	
計畫項目	神經內分泌相關去磷酸酶對神經細胞與組織調控之小鼠模式	
經費需求	1,908 千元	經費來源：科技部
計畫重點	磷酸化是所有蛋白質轉譯後修飾中最重要的一種類之一。雖然蛋白質磷酸化是蛋白質激酶與蛋白質去磷酸酶拮抗的結果，對蛋白質去磷酸酶的瞭解相對於激酶來說是非常粗淺的。在所有蛋白質磷酸化裡，酪氨酸的磷酸化在生理與病理的狀態中都扮演非常重要的角色。本團隊先前發現雙特異性去磷酸酶(DUSP)在抑制蛋白質酪氨酸激酶的功能上很重要。神經內分泌相關去磷酸酶(NEAP)/ DUSP26 是個表現在神經內分泌系統裡的非典型 DSUP。本團隊先前證明 NEAP/ DUSP26 藉由抑制多種蛋白質酪氨酸激酶來調節神經分化與神經發育過程。為了更了解這些生化與生物功能，團隊已建立 NEAP/ DUSP26 的基因剔除小鼠。在這個計畫裡，藉由 NEAP/ DUSP26 的基因剔除小鼠平臺，主要研究目的有三：(1) 尋找並研究新穎的 NEAP/ DUSP26 結合蛋白、(2) 瞭解 NEAP/ DUSP26 在神經內分泌細胞的功能、(3) 研究 NEAP/ DUSP26 基因剔除在小鼠生理與病理狀態下的影響。預期這個研究的成果將對 NEAP/ DUSP26 在神經內分泌系統內的訊息調節角色有更多的瞭解。	
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	2,356 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 $\beta$ 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 $\beta$ 會促進 VDR-p53 結合。所以本團隊認為 A $\beta$ 將 VDR-RXR 的結合，轉換成 VDR-p53	

	<p>的結合，藉此促進神經細胞凋亡。的確，以 siRNA 將 VDR 降低，發現 A<math>\beta</math> 所造成的神經自噬作用與凋亡皆減輕。根據這些初步研究發現，本計畫將驗證這些結果，並且解析這個非典角色的 VDR 訊息路徑。本團隊提出三個研究目標：1) 進行回溯性分析長期補充維他命 D 是否會增加正常長者失智症的風險；2) 解析 VDR-p53 在 AD 扮演促進凋亡的角色；3) 以藥物破壞 VDR-p53 作用減輕 AD 小鼠的病情。本計畫的研究結果將提供 AD 神經退化機制的創新見解，及未來新穎藥劑開發的線索。</p>	
計畫項目	<p><b>腸道微生物體失調透過免疫代謝重整促使肝臟發炎：來自果蠅的見解</b></p>	
經費需求	<p><b>2,564 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
計畫重點	<p>腸道微生物能調節器官之間能量平衡與免疫力，若失衡可導致多種人類疾病；發炎性腸道疾病就是其中一例，其中約有 40% 患者會發展成非酒精性脂肪肝 (NAFLD)，但機制仍不明。本計畫將利用果蠅動物模式，研究長期腸道微生物失調對脂肪體(果蠅肝組織)發炎反應的機制。本團隊將測試持續腸道失調是否引起脂肪體慢性發炎(Aim 1)。支持此假設，初步結果發現引發脂肪體慢性抗菌(AMP)反應，類似於肝臟發炎反應。意外的是，NF-<math>\kappa</math>B/Rel 雖是腸道感染誘導脂肪體急性 AMP 反應的關鍵因子，但持續腸道感染卻反使 Rel 喪失活性。這意味著有替代 NF-<math>\kappa</math>B 的機制控制此反應。由於慢性肝發炎與能量消耗有關，本團隊發現持續腸道感染也改變脂肪體代謝，包括活化自噬反應、線粒體氧化磷酸化的改編及脂肪重塑。據此推測有代謝轉錄因子調控此免疫代謝重整。本團隊篩選可能的轉錄因子，並成功找到演化上保守的 MEF2 調控此反應。並將將解析 MEF2 的活化及其調控免疫代謝重整的機制(Aim 2)。最後，本計畫將藉哺乳動物驗證果蠅模式的結果(Aim 3)。過去研究發現 MEF2 蛋白在肝癌中增加，但不知是否調控其免疫代謝重整，本團隊將偏重於研究此問題，最終目標為了解肝疾病的免疫代謝重整機制，找出治療肝炎的新標的。</p>	
計畫項目	<p><b>肝細胞癌之跨族裔比較基因體科學研究</b></p>	
經費需求	<p><b>1,865 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
計畫重點	<p>肝癌為多因子參與形成的疾病，包含遺傳因子與環境因子。世界上不同地區，已有多種因子被證實與肝癌形成有關。最為人所熟知的是肝炎病毒感染。另外，環境因子如黃麴毒素、高三酸甘油酯與糖尿病等，也是肝癌危險因子。在美國，雖然肝癌並不是常見的癌症，每年約有三萬人因罹患肝癌而死亡。為了執行肝癌的精準醫療與預防醫學之研究，本團隊將會使用自臺灣肝癌網(TLCN)取得的肝癌檢體，進行全面性的基因體分析。同時也與美國德州 Houston Methodist Research Institute 建立了合作關係，將比較臺灣與美國的肝癌檢體之臨床與基因體資料。先前本團隊開發一個基因體分析方法: Allele Retention Status (ARS) 而找到一些肝癌遺傳因子，發現這些肝癌相關遺傳變異會出現在基因重組區域較高區域，並且在肝癌形成過程中，癌細胞會藉由細胞分裂時進行基因重組，使得與癌細胞形成有關的遺傳變異，累積在相同的染色單體上，並在基因座缺失產生時，保留在癌細胞中。本計畫將會藉由 ARS 的方法，開發一套檢測套組，比較分析臺灣與德州的肝癌檢體，測試這些遺傳變異，是否會與 B 型肝炎病毒陽性、C 型肝炎病毒陽性與肝炎病毒陰性的肝癌檢體的癌化過程有關。在本團隊先導研究中，收集 100 例 TLCN 肝癌檢體進行全基因體定序，包含: 25 例 B 型肝炎病毒陽性、25 例 C 型肝炎病毒陽性、25 例 B 型與 C 型肝炎病毒皆為陽性、與 25 例肝炎病毒陰性的肝癌檢體。本計畫將進行完整的基因體分析，建立每個檢體的突變輪廓，包含: (1) 在已知生物路徑中的功能基因的突變、(2) 腫瘤突變負荷量、(3) 腫瘤突變標幟，並偵測這些突變輪廓是否會與特定的癌症類型有關。此外，在先前的研究中，本團隊利用 SNP 晶片進行肝癌細胞的染色體之拷貝體突變分析，觀察到 CD36 基因的拷貝數增加與 ABCG4 基因的拷貝數減少的現象。而這兩個基因皆會在肝癌細胞中，參與到脂質的代謝與平衡。本團隊將致力於運用跨種族的基因體比較方法，結合本院與 HMRI 的研究資源，發現肝癌的癌化過程中的關鍵成因，並對肝癌之防治做出貢獻。</p>	

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	2,174 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>研究目的：三陰性乳腺癌(TNBC)是一種特殊類型乳腺癌，其缺少雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)和人表皮生長因子受體-2(HER2)。三陰乳腺癌患者對免疫療法和化療組合具有良好反應，對於免疫治療，癌細胞可能啟動免疫編輯機制藉此躲過免疫系統防護機制。本計畫將利用動物和細胞實驗深入探討 PARP 抑制劑或 PD-L1 免疫療法與天然化合物褐藻多醣體共事效應是否能夠改善腫瘤微環境，且能抑制侵犯性乳腺癌發展、轉移或復發。前期研究成果：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(Fuicoidan)中進一步分離出的小分子量褐藻多醣體(Oligo-Fuicoidan)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-Fuicoidan 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-Fuicoidan 是否能改善腫瘤微環境並且輔助各種抗癌藥物，更有效率地阻止乳腺癌發展、轉移或復發。藉由這些新發現鑑定治療高侵犯性乳腺癌的治療新策略和觀點，並增強免疫防護網絡提升醫療品質。未來研究成果也將陸續在重要的國際醫學期刊發表。</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	2,183 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	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	3,147 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：</p>	

	<p>在 50% 的肝細胞癌患者中發現，NTS / NTSR1 複合物的伴隨表達與預後不良具有相關性。因此，對於非小細胞癌與肝細胞癌，NTS/NTSR1 複合物是潛在的藥物標靶。本團隊已建立幾種自有技術平臺，包括：抗體篩選、噬菌體展示資料庫、表面電漿共振、螢光流式細胞分選儀、抗體人源化以及抗體親和力成熟等技術，其中的人類與免疫小鼠噬菌體資料庫，已應用於篩選對 NTSR1 有親和力的抗體。從兩個資料庫所篩選出來的抗體，都展現出對 NTSR1 具有高親和力。將其中親和力相對突出的 7C3 抗體(KD = 12 nM)進一步人源化與加強親和力，成功獲得高親和力的抗體：AKH-S92A(KD = 2.5 nM)。AKH-S92A 對大量表達 NTSR1 的非小細胞肺癌(其中對 A549 細胞的 EC50 為 1.8 nM)與肝細胞癌細胞都具有高親和力。然而，AKH-S92A 未能辨識短暫表現 NTSR1 的細胞，代表 NTSR1 的結構在癌細胞和短暫表現 NTSR1 的細胞之間存在著結構差異。而且，在人體組織中，NTSR1 的表現量皆是屬於低表達。這強烈的代表 AKH-S92A 結合 ADC，對於非小細胞肺癌和肝細胞癌的癌症治療具有潛在發展性。本計畫的目的是透過廣泛研究與優化 AKH-S92A 結合 ADC，以作為癌症治療的抗體藥物。考量到 NTSR1 在人體組織中的低水平表達量，AKH-S92A 結合細胞毒物預期將有效的抑制大量表達 NTSR1 的癌細胞，而不損害其他健康細胞。因此，我們提議對 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	開發高選擇性 EGFR 精準藥物及類藥性之最佳化	
經費需求	2,612 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌症連續 36 年蟬聯十大死因之首，不論男性或女性，肺癌都以最高發病率與致死率居冠。臺灣每年新增 1 萬 3000 名肺癌患者，八成為非小細胞肺癌，其中 50% 是肺腺癌患者。近年來透過基因檢測，晚期肺腺癌患者的治療已經走向「個人化治療、量身訂做」的時代。目前針對 EGFR 基因變異的肺癌病患，健保補助患者服用第一代或第二代 EGFR 標靶藥物包括艾瑞莎®、得舒緩®、妥復克®於第一線治療；但是具有最佳療效的標靶藥物為 2015 年上市的第三代 EGFR 抑制劑泰格莎®，此為一種口服的第三代高選擇性 EGFR 抑制劑，比第一代和第二代 EGFR 抑制劑具有較小的副作用效果更好，然而目前泰格莎®每月藥費高達 40 萬臺幣且健保不給付，一年藥價約為 480 萬臺幣，讓許多患者無力負擔而錯失治療良機。本團隊長期致力於研究多種激酶抑制劑，已成功開發以呋喃嘧啶為核心結構的第二代 EGFR 候選標靶藥物『DBPR112』，已於 2017 年 7 月在臺灣進行第一期臨床試驗，目前已收治六個病患。本計畫主要是以『DBPR112』呋喃嘧啶為核心結構，設計第三代 mutant-selective EGFR 抑制劑。主要透過兩步驟高通量平行合成之平臺技術，合成具有 Michael acceptor 之分子庫，由多樣性分子庫找出具選擇性之藥效基團，並結合循理性與電腦輔助藥物設計進行結構最佳化，其中包括(A)核心結構 4 號位置官能基對於選擇性之探討；(B)二甲基胺水溶性基團之引入；(C)核心結構 6 號位置雜環之置換；(D)核心結構骨架躍遷之開發。最後，透過研究化合物構效關係，並強化類藥性之性質，以期開發新穎高抑制活性與選擇性之第三代 EGFR 抑制劑。最後，透過此三年計畫的執行研究，在激酶標靶藥物設計與藥物合成上，可有更緊密的結合與應用，符合政府推動「生技醫藥」研發產業政策，減輕國人在癌症方面之醫療支出，並期對國人健康有具體貢獻。假若在人力和經費上獲得充分的支持和補助，預期在未來三年內，可發表超過三篇以上國際期刊論文以及申請一項國際專利。</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	4,411 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，</p>	

	<p>但其含量稀少，以致生物活性方面的研究大大受限，因此發展有效率的合成策略，將有助於此類天然物的藥物研究。近期本團隊經由『仿生合成策略』，以不到二十步的合成步驟，經由一「仿生中間體」快速合成出石松生物鹼 Palhinine A、Palhinine D 及 Isopalhinine A，因此本計畫是以本實驗室在上述天然物全合成研究的經驗為基礎，預定完成下列四大目標 (A)完成天然物 Palhinine B 及 Palhinine C 的首次全合成；(B)完成 Palhinines 生物鹼的首次不對稱全合成；(C)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 (D)應用掩飾鄰苯醌在其他複雜天然物全合成研究。最後，透過合成出一系列天然物與相關衍生物，研究藥效基團之重要性，進而簡化天然物之複雜結構，以期開發出可應用在治療癌症、病毒感染或糖尿病等方面的『類天然物』為先導藥物。透過此三年計畫的執行研究，使本實驗室在天然物的全合成上能有更豐富的合成經驗，並可將其應用於其他活性天然物的合成研究中，有助於國內創新藥物研究的發展，符合政府推動「生技醫藥」研發產業政策，並對國人健康有具體貢獻。假若在人力和經費上獲得充分的支持和補助，預期在未來三年內，可完成五個天然物的合成與約三十個衍生物，藉此發展出『類天然物』的藥物研究與應用，並可發表超過三篇以上國際期刊論文以及申請一項國際專利。</p>	
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	3,642 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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 <math>\omega</math>-乙炔基-<math>\alpha</math>-氰基/膦酸酯/酮基之酮化合物系統，可製備多樣化的 <math>\alpha,\beta</math>-不飽和酮基系列化合物。計畫二：利用 <math>\alpha</math>-烷酯基-<math>\beta</math>-甲基-<math>\alpha,\beta</math>-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 &amp; 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。</p>	
計畫項目	開發分子內環化平臺技術以合成多樣性稠醣巨環分子	
經費需求	2,764 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>隨著抗生素被廣泛使用，抗藥性問題隨之浮現與蔓延，所造成的威脅與日俱增；為因應多重抗藥性的問題，除採行感染控制政策外，新穎抗生素的研發亦是不可或缺的環節。目前針對抗藥性細菌抗生素的研發主要有開發現有抗生素衍生物和尋求具結構新穎性的抗生素兩種途徑，不管何者，足夠且適當的分子資料庫都是必須的前提，以利快速獲得值得後續發展的潛力化合物，而能快速製備結構多樣性化合物的合成平臺技術則是分子資料庫建構的最重要關鍵。本計畫重點目標在於開發分子內環化平臺技術以由此建構具結構多樣性、系統性與新穎性的稠醣巨環分子資料庫，未來將可應用於新穎抗生素的篩選。以扮演著相當重要抗菌角色的天然或合成/半合成的糖苷巨環分子為基礎進行構思，設計具新穎結構的稠醣巨環分子為目標化合物；於此，擬透過適當的合成平臺技術-以疊氮-炔[3 + 2]環化反應組合所設計之建構單元配合關鍵步驟內酯化反應或內醯胺化反應建構含 O、N-與 C-鍵結的稠醣巨環分子資料庫。將製備一系列的建構單元，以增加資料庫結構的多樣性；另外，巨環的建構是這類化合物合成最具挑戰的步驟，將視實驗結果進行反應條件的調整，期能開發一高效率、高產率的分子內環化平臺技術。</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	2,470 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	<p><b>應用螯合性氮異環碳烯硼烷(N-heterocyclic carbene borane) 之不對稱還原反應合成新穎 mu-1/痛敏肽鴉片受體雙效促效劑之研究</b></p>	
經費需求	1,900 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。到2020 年，全球鴉片類藥物市場預估可以達 206 億美金，而嗎啡成癮在這二十年間已成為西方國家嚴重的社會問題，特別在美國歷經前任與現任總統均宣示要對抗嗎啡成癮問題，顯見開發不具成癮性之鴉片類止痛藥的重要性。本團隊近年開發出結構新穎的 MOR/NOP 雙效促效劑可用以治療疼痛。本團隊推論 MOR/NOP 雙效促效劑，於下游的訊息傳遞錄中，可啟動不同於MOR 促效劑之訊息傳遞路徑，據近年文獻顯示，有機會產生無副作用的止痛效果。本團隊已於活體驗證MOR/NOP 雙效促效劑能產生良好止痛效果且無明顯副作用。進一步的團隊研究分工如下：(1) 以 N-Heterocyclic carbene boranes 建立一個不對稱還原反應，用於合成 (1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinoliny)methyl-carboxamide 系列化合物之光學異構物。(2) 研究 (1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinoliny)methyl-carboxamide 系列化合物對於活化 MOR 與 NOP 的機轉之差異，以及此差異是否與副作用的強弱程度有關連。(3) 化合物之光學異構物與活體內外藥理特性之間的關聯是甚麼？(4) 是否可以建立一個以人工智慧為輔助的 NOP 促效劑化合物設計平臺？綜上所述，希望藉由此研究以開發一個藉由 N-heterocyclic carbene boranes 參與反應之不對稱還原反應。並且逐步開發不具成癮性，耐藥性，便秘及呼吸抑制等副作用的止痛藥，此為長期目標。</p>	
計畫項目	<p><b>探討樹突細胞衍生外泌體(Dendritic cell-derived exosomes, DEX)的作用機制並優化其功效以活化免疫系統對抗癌症之研究</b></p>	
經費需求	1,761 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>免疫療法已經成為一種強有力的治療選擇，其中樹突細胞衍生之外泌體(Dendritic cell-derived exosomes, DEX)是由免疫系統的抗原呈遞(Antigen presentation)樹突細胞所分泌帶有抗原與組織相容性複合物(Major histocompatibility complex, MHC)的功能性外泌體，相較於樹突細胞本體，DEX之免疫系統活化及對抗癌症的效果更為顯著。本計畫希望發展新一代的DEX，加強其免疫刺激的活性及標靶趨向性，將比現行之樹突細胞療法更具癌症治療效果，非常有希望成為一種新型無細胞免疫療法的抗癌選擇。本團隊初步發現，在體外以腫瘤細胞裂解物(tumor cell lysate)</p>	

	<p>刺激活化的成熟樹突細胞，其衍生之DEX可以明顯抑制癌細胞在動物體內生長。因此將鎖定DEX顆粒上帶有腫瘤肽的組織相容性複合物(MHC-tumor peptide)，透過液相層析並串聯質譜儀(LC-MS/MS)，鑑別出與腫瘤抗原肽相關的免疫調節機制，同時，透過與亞東紀念醫院邱彥霖醫師合作，將利用周邊血單核細胞(Peripheral blood mononuclear cells, PBMC)，探討人體DEX活化T細胞的能力。進一步將計畫設計光學報導系統(Reporter System)來標記DEX，透過可視化(Visualizability)的設計將有助於探討免疫細胞之間和動物體內外泌體的攝取和交換等作用機制。本團隊也將以劉柯俊博士在人類樹突細胞方面的發現為基礎(Valproic Acid或類似藥理功能的組蛋白去乙酰化酶抑制劑 (histone deacetylase inhibitors, HDACi))，搭配京都大學本庶佑教授的最近報導的粒線體活化劑(已進入人體試驗)，樹突細胞經藥物調節優化的生物製程以優化DEX之品質，後續規畫利用本院生技藥研所開發的細胞表面疊氮化-炔環加成(Huisgen環化)反應技術以及Zn-DPA生物偶聯(Zinc dipicolylamine bioconjugation, Zn-DPA)技術，提升外泌體的腫瘤趨向性，預期這些新穎技術有效的結合，將可顯著增強DEX免疫活性及抗癌效果。透過本研究，以提升免疫治療的效果，並研究如何把極具潛力的外泌體相關研究，轉譯成能夠實際量產而救助病患的藥品。</p>	
計畫項目	應用一鍋化多組反應合成新穎精準藥物探針複合體及其治療抗藥性腫瘤之研究	
經費需求	2,256 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複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種未滿足的醫學需求。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。本團隊發現通過拮抗前列腺素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。儘管此概念驗證研究已經顯示出靶向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，大幅度局限了應用性。為了克服這些挑戰，本計畫設計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	建立全方位技術平臺-具生物活性二萜類天然物之開發與生產	
經費需求	4,999 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而言，其化學結構具有相當多樣性，並提供具生物活性之高潛力先導化合物。目前上市的小分子藥物中，超過 50% 的藥物源自於天然物或受到天然物的啟發。透過新一代的基因定序及基因組學的發展，微生物菌株可以幫忙生產多樣性新穎天然物。一直以來，絕大多數的微生物無法在實驗室中培養，以致大幅限制微生物菌株生產天然物的全貌</p>	

	<p>了解。即便是一小部份可培養的微生物，其如何利用生物合成基因簇產生天然物，比起一般傳統天然代謝物而言，仍舊了解有限。故本計畫將著重於結構多樣性之天然萜(烯)類化合物，透過萜(烯)類基因體學及總體基因體學技術，開發具有新穎生物活性之二萜類化合物，並透過研究生合成之關鍵酵素，解析二萜類化合物在生合成中官能基選擇性與核心結構之架構。由於臺灣柳珊瑚中，有諸多二萜類化合物具有相當不錯生物活性(抗癌活性、免疫調節以及抗微生物活性)，故本計畫將以臺灣柳珊瑚之總體基因體學為研究主軸。除找尋新藥物分子，將會建立製造多樣性二萜類之關鍵酵素庫。透過此關鍵酵素庫之平臺技術建立，進而利用生物催化之利器，進行二萜類半合成以及隨插即用的微生物菌株生產，以開發具潛力的二萜類先導藥物。本計畫由藥物化學與天然物合成專家(謝興邦副所長，本院生藥所，兩次科技部傑出獎，東元獎，李天德獎和王民寧獎得主)，結合海洋生物學(宋秉鈞教授，國立海洋生物博物館企劃組主任)和蛋白質和基因組工程(Huimin Zhao, Steven L. Miller講座教授，伊利諾伊大學厄巴納-香檳分校，美國)組成『跨國輔導團隊』，針對合成有機化學(鄒倫副研究員，本院生藥所，2018永信李天德青年醫藥科技獎得主)、分子及化學生物學(張明姿助研究員，本院分基所，前新加坡A*STAR學者)和生物信息學(Shawn Hoon, A*STAR研究科學家，新加坡)三位年輕學者，透過關鍵酵素庫之建立，進而產出具有可專利性且具有抗微生物、抗癌及免疫調節活性之首創二萜類藥物。最後，假若在人力和經費上獲得充分的支持和補助，透過此五年計畫的執行研究，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。藉由基礎到應用之轉譯研究，開發首創二萜類候選藥物，政府推動「生技醫藥」研發產業政策，進而推動國際衍生新創公司之成立。</p>	
計畫項目	開發新型稠合嘧啶環之合成方法暨藥物設計	
經費需求	1,005 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>稠合嘧啶雜環化合物及其衍生物，展現多樣廣泛的高生物活性，具有特殊藥物活性骨架之優勢，相當適合做為藥物分子核心結構。有鑑於此本計畫主要內容分為三部分，第一部分即是先建立可高效率合成雜環嘧啶5,6雙環之反應方法；將利用此合成方法為基石，並以兩種藥物為設計藍圖，開發新型藥物分子；因此第二部分則是將合成方法，應用至EGFR標靶藥物Tagrisso®與臨床三期藥物Naxartinib的核心結構與丙烯醯胺官能基修飾，創造無專利衝突之新型抑制劑；第三部分則是以透過電腦輔助藥物設計軟體Discovery Studio，引導先導藥物優化為口服候選藥物，並研究化合物活性作用位置與構效關係、測試藥物穩定度，與藥物動力學性質，提高抑制劑對野生型EGFR的選擇性與療效。透過本計畫之研究期望能開發更具高活性、高專一性之新型EGFR酪氨酸激酶抑制劑，可同時抑制雙重突變與三重突變之EGFR肺癌細胞。經由此三年期的研究計畫，在有機合成及藥物設計的結合與應用可有更深入的瞭解，並利用於發展第三代EGFR抑制劑。倘若本計畫獲得充分人力與經費補助，預計可發表三篇國際期刊論文以及提出一項專利申請。</p>	
計畫項目	TRPV1 參與調節小鼠合併使用大麻素受體致效劑及 oxycodone 後產生鎮痛、抗異常性疼痛、成癮、耐藥性及依賴性作用扮演的角色	
經費需求	1,070 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>Oxycodone 是一種天然植物鹼衍生而來的半合成致效劑，緩解嚴重疼痛最有效的藥物。重複使用後產生成癮性及耐受性，會使其鎮痛作用降低。2016年1月起衛生福利部食品藥物管理署批准oxycodone 的藥物。研究報導指出，大麻素加強小鼠嗎啡止痛作用。近研究證實，嗎啡成癮及自我給藥與TRPV1扮演一個重要的角色。TRPV1是一種非選擇性陽離子通道，參與疼痛的過程。此外，將計劃TRPV1參與調節在大麻素受體在oxycodone 產生鎮痛，抗異常性疼痛，成癮性，耐藥性及依賴性作用及機制。提出以下的目標：(1)在慢性大麻素增強小鼠oxycodone的鎮痛作用，</p>	

	經由腦部埋管PAG 及RVM 鼠中TRPV1調節作用及機制。(2)大麻素減輕oxycodone誘導引起之小鼠獎賞及恢復作用，經由抑制NAc 及VTA鼠中TRPV1活化及其機制。(3)TRPV1在合併使用大麻素及oxycodone對小鼠神經痛及發炎性疼痛的治療作用及其機制。(4)合併使用在大麻素及oxycodon治療疼痛的藥物動力學。經由本實驗的研究結果，將對我國未來濫用成癮提供極為有幫助的資訊，有利於未來防治藥物成癮及疼痛。	
計畫項目	聚焦超音波治療糖尿病遠端對稱性多發性神經病變之研究	
經費需求	1,355 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近半數之糖尿病患者會併發周邊神經病變，遠端對稱性多發性神經病變為最常見的糖尿病神經病變，積極血糖控制是目前臨床上的療法，然而僅對60%的第1型糖尿病神經病變患者有療效。本計畫之目的為研究聚焦超音波治療糖尿病足部神經病變的可行性，基於「自主神經因糖尿病而喪失功能導致神經內血流量減少進而加速神經病變」之假說，本研究將探討聚焦超音波熱點是否可以促進足部血管的血流進而增加神經內的血流量，以及評估是否因此而改善周邊神經病變。首先，建立糖尿病周邊神經病變的大鼠模型，並開發聚焦超音波微溫加熱技術與專用的動物實驗平臺，進行聚焦超音波加熱內外躄血管的實驗。最後，評估神經病變大鼠經聚焦超音波長期治療後的腳底觸覺敏感度、神經傳導速度和腳趾腹皮膚微血管密度。預期聚焦超音波能夠促進末梢血管以及神經內血管的血流量，改善糖尿病遠端對稱性神經病變。	
計畫項目	利用電生理-光學造影技術來評估奈米液滴結合聚焦式超音波神經調控於癲癇治療之效果	
經費需求	1,536 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。本計劃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(總計劃與子計畫一)和2)超聲波刺激(子計畫二)。本計劃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。本計劃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	超音波傳播過程中之空穴現象於多 GPU 上之模擬	
經費需求	1,241 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高強度聚焦超音波(HIFU)是一種快速發展的完全非侵入性手術之醫療技術。如今，它具有廣泛的應用(例如，身體不同部位的腫瘤消融、聲學止血、藥物和基因遞送、神經障礙的治療)。在目前的計畫中，本團隊將專注於開發用於癌症消融的HIFU治療計畫之計算平臺。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。高效能運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重要，這導致在聚焦區域中形成不連續(衝擊波)和氣泡雲。這種高度非線性效應(衝擊波形成和空穴現象)目前用於充分減少治療時間。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。目前的計畫致力於在存在氣泡的組織中，構	

	<p>建出聲波傳播的數學模型，以及在多GPU上開發的模型之高性能解決方案。將藉由在本院中之實驗數據進行比較，以驗證這數學模型。</p>	
計畫項目	<p><b>以多重對比度之高解析磁振造影離體腦成像技術探索跨物種之腦皮質與神經結構發育</b></p>	
經費需求	1,184 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>由於目前針對離體腦之磁振影像研究仍不廣泛，於是本計畫期望以發展離體腦之高解析成像技術，並透過此技術來提昇對於跨物種間大腦結構發育之了解。本計畫預計使用自建之高強梯度磁場磁振造影儀進行研究，於第一年度，本團隊將克服高解析離體腦成像所面臨的技術挑戰，建立一個以磁振造影技術為基礎的離體腦成像平臺，此一平臺可提供多重影像對比度以及高空間解析度，並透過優化離體動物腦之射頻線圈設計與成像序列參數，得到高品質之離體腦影像；此一平臺技術，觀察離體大鼠腦及離體迷你豬腦之腦部發育進程，並且發展與組織染色切片整合之分析方法，且展開對於離體胎兒腦的成像測試；最後，於第三年度，本團隊將應用最佳化設置與參數，取得離體胎兒腦之高解析多重對比度磁振影像，此外，接續進行離體胎兒腦組織之染色切片，並分析組織染色切片與高解析離體胎兒腦磁振影像之腦皮質及神經結構間之關連性，最後建立高解析離體胎兒腦磁振影像圖譜資料庫，並開放研究社群使用。</p>	
計畫項目	<p><b>研發利用催化生氧奈米診治平臺調抗重度缺氧腫瘤之放射免疫綜合療法</b></p>	
經費需求	2,991 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫提出利用催化生氧奈米診治平臺調控重度缺氧腫瘤，利用核心奈米硫化鉍粒子Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub>NP(BismuthSulfideNanoparticles)結合金奈米簇(GoldNanoClusters/AuNCs)、研發合成新穎具催化轉生氧氣效應之奈米複合X射線診治平臺。其中、擁有高X光衰減係數的奈米硫化鉍粒子Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub>NP不但可作為高效率放射增敏劑、同時亦能提供相對位之高解析電腦斷層掃描顯影。而複合平臺中之金奈米簇(AuNCs)則具備類過氧化氫酶(Catalase-like)的催化特性，能將腫瘤新陳代謝產生之過氧化氫(HydrogenPeroxide/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)持續催化成氧氣，以解決腫瘤缺氧對放射治療的限制。另外，本奈米平臺進一步與TGF-β阻斷劑合併治療，不僅可提高放射治療療效，還可利用遠端效應(AbscopalEffect)，有效治療放射點外遠處之腫瘤，抑制後續腫瘤之轉移。最後，本團隊將透過分子醫學技術評估奈米平臺效能、量化腫瘤復氧狀態、分析放射合併免疫遠端腫瘤抑制功效、以及該奈米平臺之生物相容性和體內降解排除之機制。</p>	
計畫項目	<p><b>利用奈米科技加值間質幹細胞對阿茲海默疾病的治療</b></p>	
經費需求	2,288 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>阿茲海默症為最盛行的失智疾病，並對人類健康與醫療資源影響甚巨。現行改善阿茲海默症的方式，只能提供暫時且差強人意的療效；因此，迫切需要發展創新且更有效的療法。間質幹細胞希望能成為新的治療阿茲海默症的策略。本團隊先前的研究發現：利用氧化鐵奈米粒子改變骨髓間質幹細胞的細胞特性，可強化骨髓間質幹細胞對帕金森氏症症狀的療效。幹細胞對於神經退化性疾病如阿茲海默症與帕金森氏症的療效用，係從同樣的概念發想衍生而來。基於上述理由與發現，本團隊假設氧化鐵奈米粒子可強化骨髓間質幹細胞對阿茲海默症的治療。在此計畫中，本團隊將利用不同阿茲海默症動物模式證明氧化鐵奈米粒子可提升骨髓間質幹細胞改善阿茲海默症症狀的能力，並探討其中機轉。希望利用奈米科技作為工具並提供創新的研究策略，以了解間質幹細胞如何貢獻在阿茲海默症的治療，並加速臨床應用的發展。</p>	

計畫項目	建立顯微拉曼光譜影像技術以觀測奈米粒子經皮吸收	
經費需求	1,475 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在2012年，歐盟的消費者安全科學委員會(ScientificCommitteeonConsumerSafety,SCCS)發布了一個關於化粧品中奈米物質安全性評估的指引。然而，用來觀測奈米物質是否造成全身性暴露的評估標準方法仍然付之闕如，儘管全球化粧品業界早有共識禁絕使用活體動物來進行化粧品的相關研究，因此本研究的目標是要建立一個共軛焦拉曼光譜方法，用於：(1)快速鑑定化粧品的乳化的品質，(2)奈米物質在皮膚的穿透特性。由於拉曼光譜是一種非侵入性的光譜分析工具，已經應用在許多化學結構的震動模式研究，特別是那些具有相當高對稱性的分子結構，本團隊已經在初步的研究成果中，證實在離體豬皮中偵測MBBT分子的可行性，並期待能規劃使用共軛焦拉曼光譜分析方法，以了解化粧品中常用的奈米氧化鋅和奈米二氧化鈦成分的經皮吸收能力，所將建立的方法提供了非侵入式、非破壞性與不需要放射性標記的分析能力，有機會偵生物測組織中是否含有外來的人工奈米物質，如果此分析方法能夠建立，將能夠完全符合減量、取代與精緻化使用實驗動物的原則。</p>	
計畫項目	細胞激素經由肺-腦軸刺激影響藥物分子及懸浮微粒傳輸進入腦部	
經費需求	2,022 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究提出運用細胞激素/趨化激素來刺激肺-腦軸的交互作用以調控血腦屏障的通透性，促進甞肽藥物能穿過血腦屏障進入腦部組織中，且能同時幫助探究為何在腦組織中發現懸浮微粒的原因。本團隊將運用體外的血腦屏障細胞模式來比較各種細胞激素/趨化激素調控血腦屏障通透性的能力，接著運用急性肺損傷與慢性懸浮微粒暴露動物模式來驗證甞肽藥物及懸浮微粒經鼻腔投予後進入腦部的現象。研究方法方面，將使用正子斷層攝影來觀測放射性碘-124標記的甞肽藥物經鼻腔投送至細胞激素/趨化激素刺激過大鼠的藥物動力學及生物分布；動物的腦組織切片先進行組織澄清化技術處理，再以銀染法來檢查腦組織中是否存在含有金屬成分的懸浮微粒。本團隊期待找出肺-腦軸交互作用調節血腦屏障通透性的證據，用來解釋懸浮微粒如何能穿越血腦屏障進入腦組織中。</p>	
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	7,606 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫提出一個創新的分析人體血液中的低密度脂蛋白(LDL)形貌特徵方法(LDL4.0)，包含建立詳細的LDL型態描述特性(morphologicaldescriptorprofile,MDP)以及分析其顆粒數、濃度。利用穿透式電子顯微鏡得到人體血液裡純化後的LDL影像，經由機器學習處理後，建立LDL之定性(MDP)與定量(顆粒濃度)分析方法。並交互比對與研究冠狀動脈疾病(CAD)病人與普人之MDP資訊。傳統的LDL分析方法從分析LDL所含之膽固醇濃度(LDL1.0)到分析其顆粒大小(LDL2.0)再到分析其表面電性，雖然這些分析與臨床結果之相關性已被應證，但對於動脈粥樣硬化病症，或許型態特性才是重要的關鍵因素，卻還沒被系統性的研究。未來本團隊的MDP可作為針對CAD更有效且更好的生物標記或風險因子。</p>	
計畫項目	無創腦部深層刺激用磁振導引聚焦超音波技術平臺之開發	
經費需求	23,522 千元	經費來源：科技部

計畫重點	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。在面對多種腦疾病的特徵下以及欲探索複雜的腦網路連結關係，國內有建立聚焦超音波刺激腦部與相關腦功能影像/偵測之技術平臺的必要性。因此，本團隊將以磁振導引聚焦超音波腫瘤熱消融系統的開發經驗與部分技術為基礎，結合生醫材料與光電的偵測技術，經由本計畫的規劃與執行，建立「無創腦部深層刺激用磁振導引聚焦超音波技術平臺」。該平臺的產出結果不僅有助於人類對大腦的更深層認識，也可衍生出一系列創新的腦科技產品，更能凝聚與提升國內在腦神經調節的研發能量與國際競爭力。	
計畫項目	<b>腫瘤微環境調控之可生物降解性金奈米蒲公英應用於神經膠細胞瘤之精準診治</b>	
經費需求	1,992 千元	經費來源：科技部
計畫重點	多形性膠質母細胞瘤(GBM)是最常見亦最具侵襲性的原發腦瘤。有高度MMP-2/-9表現之GBMs展現高度吞噬金奈米蒲公英(GNDs)的現象。在本計畫中，1)將著手於建構此刺激響應金奈米粒子，藉由最佳化奈米載體製成、運輸途徑以及發展多功能診療載體等方式以優化平臺；2)此外於研究中亦針對GNDs的降解機制以及代謝途徑深入探討，鋪呈奈米藥物至臨床醫學的最後一哩路；3)同時透過單一GNDs奈米載體整合電腦斷層及光聲顯影技術發展多功能性影像監控治療，於此同時亦著手建立intranasal等藥物傳輸技術以克服血腦屏障之限制；4)於此同時結合放射療法、光熱療法以及免疫療法藉以加成治療效率以徹底根除腫瘤主體及周遭腫瘤浸潤細胞並探討光熱療法及放射療法之誘發免疫反應之機制及條件；5)最終更將相關研究以原位癌誘發模式進行動物實驗驗證並導入強度調控放射治療(IMRT)治療概念，藉由GNDs提供精準定位完成臨床轉譯的前哨工作。	
計畫項目	<b>研究 DUSP6 藉由微生物相平衡來調控發炎性腸道疾病</b>	
經費需求	2,768 千元	經費來源：科技部
計畫重點	發炎性腸道疾病在西方多數已開發國家盛行率持續上升，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。目前認為可能是遺傳因子對腸道菌叢的自體免疫反應所引起的腸道損傷，也由此衍生微菌叢植入療法或利用益生菌作為輔助治療。本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。本計劃預定研究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。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。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。三:於小鼠中進一步試驗DUSP6抑制劑與其特有微菌對於結腸炎之療效。本計劃未來期以此發展透過以DUSP6為標靶，針對黏膜屏障功能發展出新穎的發炎性腸道疾病治療藥劑或相關益生菌預防方法。	
計畫項目	<b>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</b>	
經費需求	1,834 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 <sup>F/F</sup> 小鼠模擬成人周邊成熟B細胞的PTEN基因失活。此基因突變小鼠的B細胞發育正常，然而，自	

	十六週齡起便漸漸死亡，小鼠百分之五十之存活率僅為二十三週。本計畫擬定的研究目標為：第一目標:探討CD23/cre;PTENF/F小鼠的死亡原因。第二目標:研究B細胞維持免疫耐受性與T細胞免疫恆定性的分子機制。第三目標:發展治療CD23/cre;PTENF/F小鼠全身性發炎的策略。本計畫預期的學術影響：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	1,860 千元	經費來源：科技部
計畫重點	過去的研究顯示帶有高移動侵襲性的腫瘤細胞通常是具有成功脫逃避免宿主免疫系統攻擊的能力,可能是高移動侵襲性腫瘤細胞主導的內生性訊息路徑會引起週邊腫瘤免疫逃脫或抑制,因此本團隊利用細胞移動實驗所用的雙層培養盤來篩選移動到下層的高移動侵襲性老鼠同源肺腫瘤細胞TC-1,顯示出此腫瘤實驗模式可以用來研究"冷熱"腫瘤的調節,來了解腫瘤內生性路徑如何主導免疫排除來抑制免疫細胞入侵的機制,因此本團隊針對從高移動侵襲性TC-1活體腫瘤進行RNA序列定序分析,有趣的是發現高移動侵襲性TC-1腫瘤中下降基因中,多半與對抗腫瘤免疫反應有關的IL-2/STAT5,TypelandIIIinterferons,與TNF訊息路徑基因都顯著下降,顯示高移動侵襲性TC-1腫瘤是可以在活體形成免疫排除的冷腫瘤,就是冷腫瘤內的未知關鍵訊息因子可能具有對抗免疫細胞入侵與攻擊功能的特性,因此找出抑制免疫細胞入侵腫瘤的關鍵訊息分子,有助於未來增強冷腫瘤的腫瘤免疫治療的效用。	
計畫項目	雙特異去磷酸酶 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	1,750 千元	經費來源：科技部
計畫重點	TCGA肺癌資料庫的生物資訊分析顯示雙特異性去磷酸酶22的下降與肺腺癌病人的低存活率有高度相關,重要的是本團隊觀察到大量表現雙特異性去磷酸酶22會抑制肺癌與攝護腺癌細胞表面PD-L1表現,除了調控癌細胞生長外,喪失雙特異性去磷酸酶22功能或表現可能會引起免疫檢查分子如PD-L1的上升,造成免疫抑制性的腫瘤微環境,因此本團隊假說是在腫瘤微環境DUSP22喪失功能或低表現會活化未知訊息路徑,引起腫瘤細胞與其他免疫細胞上如PD-L1或其他免疫檢查分子的上升,進而造成免疫抑制的微環境,本計畫研擬三個的研究目的來研究DUSP22調控免疫檢查分子的機制:一.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二.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三.研究雙特異性去磷酸酶22控制免疫檢查分子的機制。	
計畫項目	探討 DUSP6 調節 T 細胞代謝與腫瘤免疫療法之分子機轉	
經費需求	1,750 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。本研究計畫第一目標為探討DUSP6參與T細胞糖解作用的分子機轉。本研究計畫第二目標為研究DUSP6是否調節T細胞mTOR的活化狀態來調節粒線體功能，並探討mTOR磷酸化改變之生理意義。第三目標欲探討是否可藉由抑制DUSP6以增強抗腫瘤之免疫療法。本計畫預期之學術影響性：就細胞代謝而言，本團隊預期DUSP6在T細胞活化過程，經由轉譯後修飾增加PFK附著於粒線體的外膜。此	

	舉可同時增加PFK催化糖解反應的活性，並透過穩定Bclx而提高細胞存活率。多數腫瘤細胞主要依賴糖解作用來取代粒腺體的有氧呼吸，闡述DUSP6與PFK之調節將有利於針對腫瘤能量代謝的特性發展出新穎之糖解作用抑制劑。就免疫面向而論，本團隊預期T細胞缺乏DUSP6因同時兼具Th1與濾泡輔助型T細胞的特性，在腫瘤之細胞治療上可誘發免疫記憶並形成長遠的防禦力，研究成果應具有應用價值。	
計畫項目	<b>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</b>	
經費需求	<b>3,000 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
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	<b>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</b>	
經費需求	<b>1,750 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
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	<b>神經退化性疾病中復甦膠質細胞功能以保護神經的機制研究</b>	
經費需求	<b>1,607 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	在阿茲海默氏症中，活化的膠質細胞可藉由吞噬作用和排出作用，來降低β類澱粉蛋白(Abeta)的沉積。避免過度活化的機制，將能藉由復甦膠質細胞機能為方法，治療阿茲海默氏症。本團隊最近的研究結果顯示，Abeta免疫療法可以重新恢復阿茲海默氏症小鼠的微膠質細胞Abeta吞噬作用、增加Abeta排出，而且可以降低星狀膠質細胞的過度活化。本團隊同時發現，在這個情形下，甲狀腺素運載蛋白(transferrin, TTR)於星狀膠質細胞終足的位置，特別有明顯增加的現象。星狀膠質	

	細胞之TTR在阿茲海默氏症病理生成時，是否影響神經細胞的存活，仍有待釐清。本團隊將研究星狀膠質細胞之TTR影響阿茲海默氏症病理生成的機制。功能復甦的星狀膠質細胞可增加產生有效的TTR。因此，增加星狀膠質細胞的TTR，可以在大腦受損時，減低Abeta所介導之神經毒性，幫助神經可塑性的恢復，以及增加神經細胞的存活。星狀膠質細胞之TTR有可能成為治療阿茲海默氏症的新穎標的。研究成果將有助於未來發展阿茲海默氏症的新穎治療方法。	
<b>計畫項目</b>	<b>DUSP6 在腦缺血的角色</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,855 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	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。	
<b>計畫項目</b>	<b>利用調節 D-絲氨酸研發愷他命成癮新療方</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,909 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	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-amino acid 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。	
<b>計畫項目</b>	<b>建立神經抗體免疫治療平臺</b>	
<b>經費需求</b>	<b>6,637 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	長期過度表達內生毒性胜肽或蛋白質可導致神經退化。在急性神經退化疾病，不正常的毒性蛋白也可影響神經保護及修補。本團隊在過去的研究，已發展出了對抗-amyloid及急性發炎有關Lipocalin-2專一抗體。及對抗能造成神經退化的外源物質(如:甲基安非他命)的基因抗體治療。本計畫將改良並建立對內生、外源物質造成神經退化的抗體治療，開發作用機轉的探討及神經徑路的重建及抗體治療效果評估。子計畫(一)將建立-amyloid抗體治療慢性神經退化的研究平臺。已發展人源化對抗-amyloid專一抗體。擬將此人源化的-amyloid抗體轉化為PROTAC--amyloid抗體，	

	增加-amyloid清除。子計畫(二)已合成了對抗毒性發炎蛋白Lipocalin-2的專一抗體(LCN2mAb)。將探討LCN2mAb在腦損傷神經發炎、神經退化和神經修復效果。子計畫(三)已發展出對甲基安非他命的抗體基因治療。將改善抗體結構,藉由移除抗體的恆定片段來降低抗體可能引起的毒性、發炎反應。子計畫(四)將發展以神經影像、神經功能、行為學及生化評估抗體治療對神經退化及再生影響及機制。	
計畫項目	整合轉錄體學與脂質體學資訊研究環境化合物對白色脂肪組織褐色化之調控	
經費需求	1,576 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫旨在探討MEHP暴露是否會引起脂質代謝的變化，並進而活化特定基因的表達，特別是那些參與脂肪細胞褐色化的基因；目前，MEHP暴露如何影響脂肪細胞之脂質代謝物，並經由調控褐色化基因表現的研究相當有限，因此，藉由“組學”(omics)技術獲取和分析脂質組學(lipidomics)和轉錄組學(transcriptomics)數據，對於脂質代謝物調控基因表現的機轉，可進行全面性瞭解。基於這些研究成果，研究團隊將能夠釐清白色脂肪組織褐色化過程中，哪些關鍵因子參與其中，未來經由使用特定的脂肪細胞褐色化調節劑，可望應用於改善或治療代謝性功能異常及相關疾病。	
計畫項目	學齡兒童暴露石化工業周邊揮發性有機物之肝臟危害研究	
經費需求	1,544 千元	經費來源：科技部
計畫重點	臺灣中部石化工業區自1970年代起開發，為全臺灣最大石化工業區，工業製程中所排放之揮發性有機化合物(VOCs)對於鄰近地區影響過去已有部分研究探討；近年研究發現，中部石化區附近地區空氣中VOCs以氯乙烯、苯與1,3-丁二烯為主，而此三種主要污染物皆為已知致癌物質，對於工業區附近學校學童受主要 VOCs暴露後對於肝臟健康之危害研究探討卻非常有限。研究團隊預計使用已建立之中部石化區附近學校約300位學童進行探討受主要VOCs暴露後之尿液中代謝物S-PMA、t,t-MA、TDGA等濃度與血清中肝功能指標及肝纖維化指標之相關性，並探討隨暴露濃度高低是否造成肝臟健康危害之風險。期透過本計畫研究執行後，將可獲得石化區周邊學童受多重VOCs暴露之內在劑量與肝臟危害之健康影響評估之科學實證資料，同時可獲得政府政策介入後之受體端健康(肝臟)影響評估資料，獲得石化區環境有害物對學童於基因遺傳等潛在影響之前驅資料，以提出石化區周圍學童之永續健康管理建議之重要科學實證依據。	
計畫項目	探討不同 ITO 製程之銻化學組成對勞工血銻濃度及健康效應之影響	
經費需求	2,745 千元	經費來源：科技部
計畫重點	職業銻暴露造成間質性肺病(interstitial lung disease, ILD) 及肺泡蛋白沉積症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)之發生，已在不同國家的研究證實其相關性。2003年，日本學者發表全球第一例因職業銻暴露而致死的個案報告(case report)。過去有幾篇動物實驗研究表示不同銻化學成分(chemical composition)，會使大鼠或小鼠有不同的毒性反應，舉凡同劑量之ITO與IO暴露，ITO組之血銻顯著高於IO組。至今國際發表多為動物實驗研究，尚未有流行病學研究探討不同ITO製程之銻化學組成對勞工血銻濃度及健康效應之影響。因此，本研究將於國內ITO製造與回收廠進行橫斷性與縱斷性研究，利用ITO製程將銻暴露勞工分組，選取非銻暴露的行政人員為參考組，進行問卷、銻內在劑量、肺部發炎指標、肺功能、X光、高解析度電腦斷層掃描、男性荷爾蒙之三年追蹤及過去20年衛生福利資料庫之回溯分析，提出「銻中毒」可能危害之器官系統。	
計畫項目	應用精準醫療來建立女性生殖危害風險模式及介入防治研究	

經費需求	1,582 千元	經費來源：科技部
計畫重點	臺灣一研究指出育齡婦女體內PAEs暴露會造成RPL風險增加約2.9倍，且多個研究指出臺灣婦女RPL與血管生成相關基因之變異(如VEGF等)有關。本研究期望以病例對照之分子流行病學方法來探討多重危險因子對RPL婦女之影響，擬自南部醫學中心招募約400位復發性流產及200位對照組，收集其血液、尿液檢體及問卷資料，進行相關危險因子調查，如PAEs代謝物分析，血液中脂質代謝因子、生殖荷爾蒙及HPO基因與血管生成基因分析，以期能瞭解除環境暴露-肥胖-基因之交互作用外，並進行約100位病例及對照組追蹤研究，藉由介入衛教後之PAEs暴露降低及體內肥胖指標或性荷爾蒙改變進行防治成效探討，並探討其生殖結果如懷孕期程(time to pregnancy)、胎齡變化及是否再次流產等，並建立RPL發生風險分數最適模式，以藉由風險模式來評估個人化醫療之可能性。	
計畫項目	石綿暴露相關疾患職業環境之群聚及高風險族群肺癌篩檢之成本效益分析	
經費需求	573 千元	經費來源：科技部
計畫重點	石綿是確定的致癌物，在工業化國家中是勞工罹癌之主因，更使一般大眾因罹患石綿病領取國賠的社會衝擊，如在日本、韓國特設環境傷害救濟法。我國過去近60年大量廣泛使用石綿，但石綿相關疾病卻很少被診斷。之前研究發現石綿暴露的惡性間皮瘤的發病率逐年增加，間皮瘤群聚的行業主要是造船及石綿水泥工廠。本研究將歷年來石綿工廠，以及惡性間皮瘤個案群聚的事業單位進行地理定位，以建構石綿事業單位與石綿相關癌症及疾病群聚地區之地理資訊系統，並進行空間群聚的分析癌症發生率與潛在污染源之相關。將建構決策模型分析針對高風險族群的肺癌篩檢的成本效益，考慮環境污染及職業石綿暴露的因素。之後針對石綿相關癌症群聚的的某市區的當地條件資料彙整，以肺癌篩檢的成本效益模型分析，提出符合最適的成本效益篩檢策略。	
計畫項目	奈米微粒作業人員之世代資料庫建立與健康危害流行病學調查	
經費需求	1,944 千元	經費來源：科技部
計畫重點	研究團隊自97年起與勞研所合作進行"奈米從業人員健康危害之流行病學研究"，從97-101年共羅致了臺灣14間願意參與之奈米製造或使用之工廠，且該計劃測量了奈米作業人員之肺部健康情形、氧化性傷害、心血管早期指標以及基因傷害等指標，做為奈米作業人員早期健康測量指標，了解其可能的傷害。總計464人參加此計畫且至少參與1次以上之健康指標測量追蹤。每位參加者皆已簽署同意研究人員至衛生福利部衛生福利資料科學中心申檔。經由取得串聯後，將已建立「奈米暴露組與對照組」，比較奈米暴露組與對照組在各器官系統的疾病與癌症之風險比。本計畫將分析奈米微粒作業人員的心臟血管疾病之風險。由於奈米科技是這一世紀的重要新興產業，奈米是否會造成人體健康上的影響並不確定，因此建立奈米從業人員的世代資料庫並進行串檔疾病發生或死亡資料，對於環境衛生與職業安全是非常重要的也是必要的。本研究將是全世界第一個奈米從業人員的前瞻式追縱世代研究，且利用臺灣獨特的全民健保資料檔找出與奈米暴露相關之疾病，比過去之追縱健康指標(biomarkers)較接近真正之風險。	
計畫項目	學齡兒童細懸浮微粒暴露評估方法開發、驗證與應用	
經費需求	1,398 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究將從桃園長庚紀念醫院所追縱之世代族群招募兒童參與研究，年齡層為5-15歲。利用新式低成本個人微型採樣器(low-cost sensor)，由國家晶片系統設計中心所開發與提供，搭配智慧型手機量測兒童PM2.5暴露濃度與所處環境，參與兒童	

	或家長亦被要求記錄每日時間活動問卷，開發以量測為基礎之暴露評估方法學，並利用混和效應模式(mixed-effects model)或廣義估計方程式(Generalized estimating equation, GEE)鑑別影響兒童PM2.5暴露之重要因子。個人量測PM2.5資料將被用來驗證所開發之評估方法學與廣泛使用之空間估計模式(如kriging、土地利用回歸方程式)。本研究所發展之PM2.5暴露評估技術將使用於氣喘兒童世代追蹤研究。初步研究顯示在實驗室暴露腔於不同濃度與溫濕度下，該個人微型採樣器與TSI氣膠採樣器(DustTrak 8533)有高度相關性 ( $R^2 > 0.9$ )，且在實場量測中也能即時反應(1 sec)，並有效記錄個人PM2.5暴露濃度與地理資訊(GIS)。	
計畫項目	<b>環境暴露及基因對孕婦心理壓力與憂鬱之相關性研究-從不同長期追蹤世代著手</b>	
經費需求	<b>1,583 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	國民健康署102年「國民健康訪問調查」結果顯示，約有1成的受訪民眾每週都會感到焦慮或憂慮。相較於男性，心理健康問題於女性中更為盛行，孕婦孕育我們的下一代，其心理健康狀態除影響自身的懷孕過程也與胎兒健康有關，母親的情緒壓力也會影響孩童的健康。因此，若能盡早瞭解誘發孕婦心理壓力、憂鬱情緒的危險因子，除能減少或預防孕婦心理健康問題的產生，也能間接的預防其小孩相關之健康影響。然而，過去研究多著重在已有憂鬱症或重鬱症的患者，然而憂鬱的情緒常是日常生活中長期累積所造成。因此，本研究將藉由2個不同世代的孕婦世代研究，瞭解環境污染暴露對孕婦心理壓力、憂鬱的影響，並同時探討基因多型性所扮演的角色，以及了解不同世代環境暴露情形的變化與孕婦心理壓力、憂鬱情緒的關係。將有助於釐清環境暴露間、基因間以及環境-基因間交互作用對孕婦心理健康的關聯。以期能即早預防，降低心理健康問題的發生與嚴重度，提升個人生活品質。	
計畫項目	<b>一個新穎表觀遺傳調控因子 ZNF479 作為預後因子及合併抗腫瘤藥物標的物之角色探討</b>	
經費需求	<b>1,691 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	研究團隊近期的研究發現了一個新穎的表觀遺傳調控因子ZNF479，可透過誘導DNA甲基轉移酵素及mixed lineage leukemia (MLL)複合體因子來抑制第一型金屬硫蛋白之表現並影響肝細胞癌之腫瘤進程。初步的研究發現ZNF479可調控小分子核糖核酸、精氨酸甲基轉移酶及去泛素酵素之表現，然而其是否為ZNF479參與表觀遺傳調控之機轉仍待深入探討。因此本計畫將針對ZNF479在抗腫瘤之可能應用及其生理功能作一系列性之探討，希望能深入瞭解ZNF479結合其他調控因子作為腫瘤預後生物指標之可行性，並研究其是否具有作為篩選合併抗腫瘤藥物處理時反應標的物之潛力。本計畫擬進行的研究方向包括：(一)ZNF479調控MLL複合體及AKR1B10等因子之分子機轉。(二)在臨床檢體中驗證ZNF479與其調控因子表現的關連性及對肝細胞癌預後之影響。(三)探討ZNF479及其調控因子對於抗肝炎藥物及合併抗腫瘤藥物處理之反應。(四)以細胞模式研究ZNF479是否參與急性白血病MLL基因重排列之調控。(五)研究 ZNF479在其他器官或組織中可能的生理功能。	
計畫項目	<b>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</b>	
經費需求	<b>1,823 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	目前有些癌症，如結直腸癌(CRC)其致癌路徑Wnt/ $\beta$ catenin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	

	<p>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，<math>\beta</math>-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<math>\beta</math>-catenin的功能促進而減少，反而是當<math>\beta</math>-catenin功能被抑制時其3D-O/S的形成才增加，且在小鼠癌症快速轉移模式中也顯示當<math>\beta</math>-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	<p><b>探討干擾素-alpha 活化的基因在紅斑性狼瘡患者併發血管硬化的角色和機轉</b></p>	
經費需求	<p><b>1,280 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
計畫重點	<p>紅斑性狼瘡是一種影響全身組織器官的自體免疫疾病。紅斑性狼瘡的患者有相當大的比例會合併心血管的疾病，而這個現象的發生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的干擾素，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的密切。為尋找造成或加重紅斑性狼瘡患者心血管疾病的因子，從刊登的文獻中優先找到 8個潛在的基因。這些基因的特性包括 (1)在紅斑性狼瘡患者免疫細胞中表現增加 (2)具干擾素-alpha可誘發性 (3)具免疫活化或發炎效應 (4)除微陣列 (microarray)的初步結果外，與血管硬化的關係未曾或很少被分析探討過。透過與長庚醫院合作，在紅斑性狼瘡患者分離出來的血球細胞中，結果證實其中有些基因的表現是增加的。希望此研究成果，在未來針對狼瘡患者的心血管疾病的治療上提供助益。</p>	
計畫項目	<p><b>探討 KDM4C 在缺氧情況下調控口腔癌細胞幹性與新陳代謝之機轉</b></p>	
經費需求	<p><b>1,986 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
計畫重點	<p>口腔癌是臺灣第四大癌症。口腔癌因快速生長，腫瘤內會產生缺氧環境會促進口腔癌的惡化、轉移，並使病人預後惡化。表觀遺傳調控在近年來被發現在癌症發生與轉移中扮演重要角色。癌症會發生瓦氏效應(Warburg effect)，使癌細胞的能量傾向依賴醱解而非有氧呼吸。從癌細胞分泌的外吐小體近來年被發現，會調控周遭免疫細胞、促進癌症惡化與轉移。KDM4蛋白是組蛋白去甲基酶，研究團隊先前發現缺氧情況下KDM4C會明顯增加，抑制KDM4C會減少口腔癌細胞轉移。缺氧情況下抑制KDM4C會抑制粒線體的功能。口腔癌腫瘤幹細胞中KDM4C與c-Myc表現量較高，而抑制KDM4C會抑制幹性(stemness)基因。因此認為KDM4C在口腔癌中扮演重要角色，調控癌症幹細胞幹性、粒線體新陳代謝功能與新陳代謝相關基因，以及調控外吐小體的分泌與內容。本計畫是整合型計畫“探討新穎表觀遺傳調控作為缺氧性口腔癌標靶”的第四個子計畫。希望透過探討KDM4C/cMyc如何調控癌症幹細胞幹性、癌細胞新陳代謝與外吐小體分泌，從而發展缺氧性口腔癌的新穎治療方針。</p>	
計畫項目	<p><b>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</b></p>	
經費需求	<p><b>1,594 千元</b></p>	<p><b>經費來源：科技部</b></p>
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<math>\beta</math>-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，近期的研究結果更發現蟲草素可藉由抑制肝細胞癌及血管內皮細胞之 FAK的表現及磷酸化，進而減少癌細胞與內皮細胞之生長、移動能力、血管增生及腫瘤生長，其中抑制血管增生之現象有部分機轉可能是透過誘引內皮細胞中p53及 p21表現。基於這些發現，研究團隊認為蟲草素可能具有作為抗癌輔助成</p>	

	分之潛力，因此想探討蟲草素及其結構衍生物對癌細胞、腫瘤微環境及細胞代謝途徑之影響。	
計畫項目	腦神經保護作用藥物對腦創後腦再生細胞時間性及空間性變化的影響	
經費需求	1,376 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>外傷性腦創傷是全球性造成失能、失智及死亡的主因之一。其發生多由外力重擊所致，依其受傷範圍所及可區分為輕度、中度、及重度創傷，在病理發生過程中，撞擊導致初級腦組織損害，引致第二級傷害，產生腦內連貫性分子、生化及生理的變化，終致腦退化，造成腦功能喪失。這些連貫性的改變可延續長達數年，甚至在輕度腦創，亦可發展認知及行為的改變。目前並無治療腦創傷的有效藥物，多靠復健來維持神經功能。腦創傷活化腦內一系列神經發炎反應，並刺激腦內神經幹/前驅細胞增生及腦內自主性神經再生功能，這些自然界設定為保護及修補腦神經功能的作用，雖然在腦創傷後造成有害或不足的反向結果，不啻為發展治療藥物的標的。研究團隊利用小鼠腦創傷模式，測得一類用於治療第二型糖尿病的藥物，具有神經保護作用，可減緩腦創傷造成的神經功能退化，本計畫的目的即在探討此類藥物對外傷性腦創傷的治療效用及治療機制。</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	2,903 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肺臟是乳癌轉移主要侵襲的器官之一，而肺臟衰竭常是癌轉移病患死亡之主因。為發展治療策略，須先了解乳癌在肺轉移過程中是如何調控肺部微環境，使得乳癌細胞可以逃脫免疫系統的監控、侵入肺臟、並形成腫瘤轉移。腫瘤可藉由癌細胞及其釋放之因子去調節組織微環境，進而控制癌細胞的行為並決定病程發展。過去的研究發現，轉移能力較高的乳癌細胞會釋放較多的胞外泌體，它可於細胞之間傳遞蛋白、脂質、及核酸，在腫瘤和微環境溝通中扮演了重要的角色。胞外泌體最初是在免疫系統中被發現，是免疫細胞傳播外來抗原的方法之一。研究團隊比較不具轉移能力、具淋巴轉移趨性、及具肺轉移趨性之乳癌細胞後，發現具肺轉移趨性之乳癌細胞獨特地表現大量唾液酸醣化之酵素。因此將分別利用免疫缺乏及免疫健全小鼠，研究唾液酸醣化造成癌肺轉移趨性之非免疫及免疫相關機制，希望找出具肺轉移趨性之乳癌細胞其唾液酸醣化在癌肺轉移之角色，而得以針對此癌細胞及其胞外泌體之唾液酸醣化發展出癌肺轉預防及治療之策略。</p>	
計畫項目	探討 ACTL6A 調控攝護腺癌轉移、新陳代謝與癌症幹性之機轉	
經費需求	2,184 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>攝護腺癌是一種老年男性最容易罹患的癌症，隨著我國社會高齡化趨勢加速，攝護腺癌未來將是健保體系的重要醫治主題與負擔。ACTL6A是actin家族的成員蛋白，先前被發現在基因調控、細胞內液泡細胞核移動和神經分化等。ACTL6A也被發現在部分癌症中過量表達，且調控Hippo-YAP訊息傳遞路徑。然而ACTL6A在攝護腺癌中扮演何種角色並不清楚。先前的研究顯示，ACTL6A會調控攝護腺腺體分化，分化過程中ACTL6A表現量明顯下降，顯示ACTL6A可能扮演致癌基因的角色。在分析Oncomine資料，顯示攝護腺腫瘤中ACTL6A的表現量較周遭攝護腺正常組織高，且轉移的攝護腺癌中ACTL6A表現量更高。海馬生物能量測定儀分析顯示ACTL6A knockdown降低了粒線體的OCR和ECAR。而glycolysis相關的基因表現在ACTL6A knockdown的細胞中也下降，顯示ACTL6A會調控攝護腺癌細胞的新陳代謝。本計畫希望詳盡探討ACTL6A如何調控攝護腺癌細胞的轉移、癌症新陳代謝、以及癌症幹細胞的幹性(stemness)。</p>	
計畫項目	解碼雄性接受器之轉譯後修飾及其在 SBMA 中扮演的角色	

經費需求	2,773 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>脊髓延髓性肌肉萎縮症(簡稱SBMA，也稱甘迺迪氏症)是一種遲發性的神經退化疾病。SBMA病人的雄性賀爾蒙接受器(AR)基因，帶有CAG重複的不正常擴增，這類病人會有大於35個CAG重複，因此SBMA被歸類為X性染色體遺傳變異的一種。SBMA亦屬於polyglutamine (簡稱poly-Q)擴增的罕見遺傳性疾疾病之一，每10萬人約有1至2的人帶有這個遺傳變異，然而，有趣的是攜帶有該遺傳變異的女性卻鮮少發病，顯示致病原因與雄性荷爾蒙及其活化AR的轉錄過程具有高度關聯性。該疾病最明顯的組織病理特徵為：受影響的運動神經元細胞核會有poly-Q AR的散佈式聚集，並產生細胞毒性，逐漸引起神經退化。目前針對SBMA並無有效的治療。最近發現了AR會受到一種類泛小素的修飾，從未有文獻報導AR有這類型的修飾，此計畫旨在探究該修飾是否以及如何讓poly-Q AR成為SBMA的致病關鍵。研究團隊將透過執行3個目標來驗證這一假說：1.探究該修飾與SBMA病理特徵是否吻合。2.研究該修飾如何形成SBMA的致病因子。3.調控該修飾的路徑是否可以治療SBMA。</p>	
計畫項目	新穎的攝護腺癌預後因子 ATF-6: 標靶 ATF-6 用於惡性攝護腺癌的治療	
經費需求	1,167 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>人類攝護腺癌病程分期依賴組織切片的形態學評估，但用於預後的參考價值仍然有限。假設攝護腺細胞於3D環境下的分化過程中，在cluster stage表現量較高的蛋白質促進細胞的增生(proliferation)，而acinar stage表現量較高的蛋白質則促進細胞的分化(differentiation)。Cluster stage的候選蛋白之一-腫瘤轉錄因子6 (ATF6, Activating transcription factor 6) mRNA與蛋白質表現量隨著攝護腺癌病程的推進而呈現正相關的趨勢；siRNA靜默ATF6抑制了DU145的生長與爬行能力；臨床腫瘤資料庫Oncomine分析結果顯示ATF6基因的表現量於轉移部位高於攝護腺原位。綜合上述對ATF6在攝護腺癌細胞觀察到的現象，本研究計畫擬：探索ATF6在攝護腺癌促進生長與轉移的下游訊號，使用全外顯子定序(Whole Exome Sequencing)與MWA從基因與蛋白質的層次結合GSEA (Gene set enrichment assay), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes)的分析找出可能的機轉與訊息傳導路徑、探索ATF6如何經由長鏈非編碼核糖核酸 (long non-coding RNAs)與能量代謝重整 (metabolic reprogramming)來影響惡性攝護腺癌細胞的轉移，及篩選適宜的ATF6抑制劑用於抑制惡性攝護腺癌細胞或抗藥性癌細胞的轉移。根據研究成果，期望能轉譯到臨床上應用。</p>	
計畫項目	以 ROR2 為標靶用於治療晚期攝護腺癌	
經費需求	1,084 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>目前對於晚期攝護腺癌尚無標準治療方法，最近研究證明ROR2表現量降低將促使攝護腺癌轉移與表皮間質轉換的發生。在臨床樣本中，觀察到ROR2基因與蛋白質表現量在轉移性前列腺腫瘤中較原位腫瘤或正常前列腺組織來的低。ROR2表現量低的攝護腺癌病人有較高的機會發生癌轉移與復發。典型Wnt訊號傳導可以促進癌幹細胞的特性，然而，ROR2被報導可抑制典型Wnt訊號傳遞。因此假設ROR2的減少將導致攝護腺癌幹細胞特性增加。因此，假設ROR2表現量降低可能促使癌細胞能招募活化的巨噬細胞和纖維母細胞來促進癌幹細胞的轉移。此外，ROR2在對紫杉醇具有抗性的攝護腺癌細胞中表現量較低。綜述以上結果，推測活化ROR2抑制攝護腺癌幹細胞的轉移與抗藥性。在本計畫中，將著重在鑑定活化攝護腺癌的ROR2是否能抑制癌幹細胞的轉移，並將運用RNA sequencing和高通量為西方墨點法來找尋因活化ROR2所抑制的具調控癌幹細胞的訊號蛋白質表現差異。未來，將考慮開發專一性抗體來中和因ROR2減少所產生的促癌因子或是開發用來診斷攝護腺癌的套組。</p>	
計畫項目	探討失能內皮細胞中高膽固醇血症誘發異常代謝物累積之細胞機制與其在血管疾病中的研發應用	

經費需求	1,077 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>相關研究指出高膽固醇血症中的高膽固醇與高脂蛋白，顯著會造成血管內皮功能障礙(endothelial dysfunction)，包括抑制一氧化氮生成，增加發炎因子或氧化壓力等，並可能導致動脈硬化症下的代謝適應性轉移(metabolic flexibility)發生。利用體外高膽固醇豬模式與代謝質體學分析，初步證明高膽固醇血症會刺激主動脈內皮細胞表現出胺基酸和碳水化合物代謝路徑轉移，開始不正常累積一些中間代謝物於血管內皮細胞與周邊血液內。此外也發現臨床心血管病人中的高膽固醇血清，明顯有PGA的大量累積，可成為新穎的代謝血清標記物。儘管高膽固醇血症導致內皮功能障礙的相關研究逐漸增加，但是對於高膽固醇血症下發生代謝適應性轉移或特定代謝物累積的相關作用與機制瞭解甚少。因此，本研究將利用高能分析策略-代謝產物質體學，分析異常代謝物質的狀況，並結合運用體外高膽固醇血症培養系統以及體內動物疾病模式，篩選出特定內皮代謝物標記與相關潛在機制的探討，進一步運用於不同血管功能障礙的臨床檢體組織微陣列(tissue array)進行比較分析。</p>	
計畫項目	探討細胞膜調控之小分子核糖核酸生成於腫瘤生成上的角色	
經費需求	1,035 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>根據現今的研究文獻指出傳訊者RNA (mRNA)、微小核糖核酸(miRNAs)及其它的非編碼RNA (noncoding RNA)並非為隨機散佈於細胞中，而是具有空間指向性，以高效率的方式調控細胞內蛋白質分布與控制特定區域內的蛋白質表現，如此維持的正常的細胞生理代謝。如果失去正常的調控將導致疾病產生，甚至造成癌症的發生。先前的研究發現，刺激驅使幹細胞與癌幹細胞失去其幹細胞/癌幹細胞特性是藉由透過吞噬作用endocytosis，其中重要的分子機轉可能和位於細胞膜上的一群與stem cell homeostasis相關的miRNAs，其分布的位置被改變有關。因此細胞膜區域相關小分子核糖核酸(membrane associated miRNAs)的存在和癌細胞生成有著高度的連結。然而，目前對於癌細胞之membrane associated miRNAs，進行何種生理功能及如何調節癌細胞生成一無所知。此研究計畫將針對此Ago2 mediated protein interaction進行研究，以解開其位於癌細胞生成上的角色。若此計畫成功解開癌細胞如何利用membrane associated miRNAs之詳細作用機制，這將對於癌症治療上有極大的貢獻。</p>	
計畫項目	新穎FGF1蛋白質的蛋白質體學與功能研究及其在小鼠體內之分佈情形	
經費需求	1,581 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>纖維母細胞生長因子第一型(FGF1)為體內刺激細胞生長的自泌與旁泌性蛋白質，對於發育及組織修復等有重要的影響。研究發現FGF1基因剔除鼠在高油脂飲食壓力下會導致胰島素的抗性與體內代謝的不正常。調查Alzheimer's disease病人發現，在大腦的類澱粉質沉澱區域周圍FGF1蛋白質的表達增加，而FGF1蛋白質的神經細胞的數量顯著漸少。研究更指出FGF1參與在大腦中影響動物學習的調控機制。本計畫的先期結果發現，動物體內亦存在著三個非傳統形式的FGF1蛋白質。另外，相較於微生物大量表達的FGF1蛋白質，在大腦以N端乙烯化為主要形式存在並對細胞生長與分化有顯著影響。因此，在本研究計畫中本研究團隊提出以下六點研究目標：1.非傳統形式FGF1蛋白質的純化與探討；2.老鼠腦中乙烯化FGF1蛋白質的純化與探討；3.探討老鼠腦與其它組織中乙烯化FGF1蛋白質的分佈；4.利用基因工程與蛋白質表達技術生產非傳統形式FGF1 蛋白質；5.產製及探討對於非傳統形式FGF1 蛋白質有專一性的抗體；6.探討非傳統形式FGF1 蛋白質在老鼠組織的表達情形。本研究結果將有助於完整了解FGF1在動物體內的代謝平衡的角色。</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	1,617 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，來調控型態轉換的假說。目標一是鑑定與Tup1p相互結合作用的其它與絲狀/生物膜生長相關之激活因子。利用啤酒酵母菌雙雜合系統方法來測試Tup1p是否和其他激活因子也有相互結合。目標二是分析Tup1p與Ndt80p在不同條件或白色念珠菌不同型態下相互結合的情形。將標記的Ndt80p和Tup1p轉移至ndt80/ndt80tup1/tup1雙突變株中，在不同絲狀/生物膜生長誘導條件時間下進行免疫共沉澱。目標三是偵測參與蛋白質的相互結合作用的區域。本研究團隊研究可以進一步揭露白色念珠菌的型態轉換能力與致病機制，有助於設計更好的新又有效的抗黴菌藥物。</p>	
計畫項目	研發非結構蛋白針對腸病毒A71型，克沙奇A16病毒，及腸病毒D68的多價型疫苗	
經費需求	1,851 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>克沙奇病毒(CVA)，腸病毒71型(EV71)及最近流行的腸病毒D68 (EV-D68)型皆會引起手足口病、皰疹性咽峽炎和神經系統的病變，甚至造成嬰、幼兒死亡。除了EV71疫苗，時至今日，沒有廣效型疫苗或治療藥物可控制其他腸病毒感染。因此，研發廣效型疫苗來控制腸病毒感染實屬重要。人類SCARB2蛋白質被發現為腸病毒71型病毒及克沙奇病毒A16的細胞接受器。SCARB2基因轉殖鼠感染腸病毒71型和克沙奇病毒A16會呈現類手足口病症狀 (HFMD-like syndrome)和前後足麻痺。顯示SCARB2基因轉殖鼠符合腸病毒感染動物模式。然而，其他腸病毒如CVA6、CVA10或EV-D68的動物模式則仍有待建立。本計畫針對腸病毒結構與非結構蛋白為高度相似性抗原篩檢，並研究引起的免疫反應活化機制，及篩選其免疫保護作用。目標一：研究腸病毒結構與非結構蛋白為高度相似性抗原的免疫反應機制。目標二：建立EV-D68的動物模式。目標三：研發抗原疫苗預防EV71、CVA16及EV-D68感染的保護機制。預期開發有效的多價型疫苗針對克沙奇病毒、腸病毒71型及腸病毒D68型來控制手足口病疫情。</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	1,653 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</p>	

	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。	
計畫項目	臺灣毛黴菌環境分布及毛黴菌症流行病學	
經費需求	1,205 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 <i>Cunninghamella bertholletiae</i> (灰色小克銀漢黴菌) 是致病力最強的菌種之一。毛黴菌症死亡率極高，部分可歸因於高侵襲性、不易早期診斷及對常用的抗黴菌藥物具抗藥性等。由於毛黴菌分子鑑定及藥敏試驗複雜費時，臺灣醫院並未常規進行，因此目前臺灣毛黴菌症分子流行病學及藥物敏感性現況尚未建立；其環境分佈情形亦尚未被調查。約半數毛黴菌症培養為陰性，因此使用直接於臨床檢體檢驗毛黴菌基因的分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	人類 ZFP36L1 蛋白質在抗 A 行流行感冒病毒機制之研究	
經費需求	1,595 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>ZFP36L1 (又名 TIS11B/BRF-1) 屬於 CCCH-type Zinc finger 蛋白質家族一員，目前已知在細胞內 mRNA decay 或 post-transcriptional levels 調控細胞基因的表現扮演重要的角色。ZFP36L1 蛋白質具有兩個連續性重複 (tandemly repeated) 與高度保留 (highly conserved) 的 zinc finger domains，可結合到 mRNA 的 3'UTR (3-untranslated region) 上的 adenine uridine (AU) rich elements (AREs)，導致 mRNA 的 decay，進而抑制 AREs-containing mRNA 的表現。本研究團隊最近發現人類 ZFP36L1 蛋白質可以有效的抑制 A 型流行性感感冒病毒 (Influenza A virus) 感染。且本研究團隊初步研究結果顯示 ZFP36L1 蛋白質主要經由抑制 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。就本研究團隊對 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 型流行性感感冒病毒的感染。由此顯示 ZFP36L1 可能在宿主抵抗病毒感染上可以有所貢獻。所以本研究團隊擬進一步探討 ZFP36L1 在抗 A 型流行性感感冒病毒感染過程所扮演的角色與機制，針對此一研究主題本研究團隊將進行包括如下的實驗主題：(1) 研究 ZFP36L1 在抗 A 型流行性感感冒病毒的作用機制。(2) 探討 ZFP36L1 的兩個 Zinc-finger domains 對病毒 RNA 結合與抗病毒感染之重要性。(3) A 型流行性感感冒病毒感染過程中 ZFP36L1 蛋白質表現情形，以及 knock down 細胞內 ZFP36L1 mRNA 的表現，評估內生性 ZFP36L1 在抗 A 型流行性感感冒病毒感染的重要性。(IV) 探討 ZFP36L1 蛋白質在 A 型流行性感感冒病毒 mRNA 的結合區域。在這個研究計畫中，經由這些研究有更加了解 ZFP36L1 在抗 A 型流行性感感冒病毒感染上所扮演的角色。</p>	
計畫項目	以反轉錄基因重組方式產生高效生長的流感疫苗株並應用於懸浮型 MDCK 細胞的季節性流感疫苗生產平臺	
經費需求	2,184 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>流行性感感冒病毒 (influenza viruses)每年造成數百萬人感染甚至死亡，對全球公共衛生防護產生重大威脅，施打流感疫苗仍是目前減輕流感症狀及預防併發重症最有效的方式。目前流感疫苗的生產仍以雞胚蛋平臺為主，為解決雞胚蛋平臺的多項缺點必須發展替代性平臺，細胞生產平臺即是其中一個選擇。MDCK cells平臺生產流感疫苗，具有較短製程、較少突變、更貼近人體的醣化修飾及易於製程放大等優點，雖然目前市占率較低，但未來將有機會取代雞胚蛋平臺成為主要生產模式，而suspended MDCK cells平臺在製程上又優於adherent MDCK cells平臺。細胞生產平臺和雞胚蛋平臺都需要高效生長的疫苗病毒株(high-growth CVVs)才能培養疫苗所需的病毒量，然而WHO提供的egg-derived H1N1 CVVs及H3N2 CVVs (egg or cell-derived)用於suspended MDCK cells平臺仍有需克服的問題。本實驗室多年來建立了suspended MDCK cells平臺以及用於MDCK cells的反轉錄基因平臺，目前以suspended MDCK cells平臺培養B型流感疫苗株有很好的成果。本計畫將結合兩大平臺優勢製備出H1N1及H3N2的high-growth CVVs，並測試其病毒於sMDCKcells平臺的生長狀況、基因穩定性、抗原穩定性及製成疫苗後的免疫保護力，最後將以此平臺比對生產2018-2021年WHO所公布的疫苗株，並搭配pilot-scale (2L-5L)的生物反應器量產以及下游的疫苗純化流程，將整個流感疫苗生產流程平臺化，建立更穩定快速的疫苗製造平臺，以供疫苗生產公司採用。</p>	
計畫項目	研究以重組脂質化抗原為主之廣效型肺炎鏈球菌候選疫苗的保護機制	
經費需求	1,712 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>現有多醣體接合型肺炎鏈球菌疫苗(Pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)，無法涵蓋所有的侵襲性肺炎球菌疾病(invasive pneumococcal diseases, IPD)，全世界每年仍然約有一百萬的嬰幼兒，死於由肺炎鏈球菌 (Streptococcus pneumoniae)所引發的疾病。因此，發展廣效型的肺炎鏈球菌疫苗，被認為是經濟有效的方式，能大幅降低肺炎鏈球菌的疾病負擔。之前，本研究團隊利用重組脂質化的標的物加上兩個重組致病蛋白質抗原，組成肺炎鏈球菌候選疫苗；在不外加佐劑下，不僅能引發有效地引發黏膜免疫反應(mucosal immune responses)，在動物模型下，也能有效地保護小鼠對抗疫苗株和非疫苗株的肺炎鏈球菌感染，在與現有PCV13比較下，有潛力成為廣效型肺炎鏈球菌疫苗。因此，本計畫將進一步探討，此獨特的候選疫苗對肺炎鏈球菌感染的保護機制。本計畫第一年將會研究粘膜體液性免疫，在候選疫苗所引發的保護力上所扮演的角色。第二年將進一步探討粘膜細胞性免疫，在候選疫苗所引發的保護力上所扮演的角色。第三年將研究候選疫苗所引發的長期記憶反應。在這些實驗中，希望能尋找以新型蛋白質抗原為主之抗原，與保護力相關且有機會被法規單位認可與保護力相關之生物標記物。本團隊希望透過此研究，不僅進一步了解肺炎鏈球菌的致病蛋白質的保護機制，更希望能厚實此廣效型肺炎鏈球菌候選疫苗的開發基礎。</p>	
計畫項目	細胞培養腸病毒D68病毒疫苗製程系統之建立	
經費需求	3,153 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腸病毒D68型(EV-D68)是近年的新興感染症，並陸續在世界各國都有疫情報導。EV-D68被分類為人類腸病毒D型(Enterovirus D68)，但與其它引起手足口症的腸病毒有所不同。EV-D68感染主要引起呼吸道系統有關疾病，在世界各國已有數次疫情爆發。主要感染嬰兒至10歲以下兒童，而成人感染率較低。近年來EV-D68在臺灣已被檢測出並觀察到數個嚴重的病例，至今還未有針對EV-D68的抗病毒藥物和疫苗。為了預防新興的EV-D68疫情，有必要開發EV-D68疫苗及其生產製程。腸病毒A71型(EV-A71)疫苗的研發經驗是開發EV-D68疫苗的良好範本，且去活化EVA71疫苗製程系統已被發展並在過去幾年中完成了人體臨床試驗。在先前的實驗動物研究中，顯示從哺乳動物細胞產生的去活化腸病毒粒子能引起比從重組VP1蛋白，DNA載體和似病毒粒子疫苗獲得的更有效的免疫原性。因此，合適的細胞培養製程開發將提供量產EV-D68病毒用於製備疫苗的能力。未來還可以考慮與其他血清型腸病毒(如腸病毒A71型和/或克沙奇病毒)組合成多價腸病毒疫苗。本研究團隊預期</p>	

	細胞培養EV-D68病毒疫苗製程將可研發出有效EV-D68疫苗並建立量產製備能力，在未來預防EV-D68感染之疫情。	
計畫項目	開發具雙功能內生性佐劑活性的重組免疫原疫苗技術平臺	
經費需求	2,434 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本團隊已建立脂化重組蛋白在大腸桿菌的高表達系統，並將此技術應用子宮頸癌的治療性癌症疫苗開發。本團隊更將脂化HPV16 E7突變蛋白 (rIipoE7m)應用於小鼠陰道原位癌模型治療。rIipoE7m合併TLR9的配體(CpG)可抑制腫瘤生長，並減少腫瘤微環境中的免疫抑制細胞的數目。此外，為了遞送脂化蛋白，本研究團隊亦開發陽離子脂質體包覆脂化蛋白與CpG的配方，該配方具緩釋放效果，可增加靶向並透過TLR2與ROS兩條訊息途徑活化抗原呈獻細胞。這些結果顯示脂化重組蛋白是可以有效降低腫瘤內Treg細胞並增加胞毒型T細胞而清除腫瘤細胞。顆粒球與巨噬細胞刺激因子(GM-CSF)是種骨髓造血細胞生長因子，可促進樹突狀細胞和巨噬細胞分化與活化。且GM-CSF具吸引抗原呈獻細胞的特性，是具潛力佐劑效果於抗癌疫苗。因此，本團隊將GM-CSF融合脂化蛋白 (rIipoE7m-GM)，以開發雙功能內生性佐劑疫苗。計畫目標如下：(1) 優化GMCSF融合脂化蛋白在大腸桿菌的表達與純化條件，以建立具有高度GM-CSF活性的脂化重組蛋白。(2) 研究GM-CSF融合脂化蛋白的免疫原性並評估是否具有更優越的抗癌能力。(3) 探討此新型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，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。四、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。研究成果將能進一步應用於開發不同的疫苗治療腫瘤，建立用途廣泛的疫苗開發技術平臺。</p>	
計畫項目	利用類病毒顆粒開發廣效性流感H7N9疫苗	
經費需求	1,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>2013年春至2018年9月在中國已累計1,567人感染H7N9禽流感病例，致死率39%；臺灣5名境外移入病例皆源自中國。衛福部於2013年啟動流感H7N9人用疫苗開發計畫，其中，本院感疫所負責細胞培養生產技術開發，在一年內完成狗腎細胞不活化流感H7N9疫苗臨床前開發工作，技轉後目前已完成第二期臨床試驗 (Wu et al. Vaccine 2017)。2016年底中國發生流感H7N9第五波流行，部分病毒從低致病性禽流感(LPAI)演化成高致病性禽流感(HPAI)致禽傳人的風險增高。此外，部分第五波病毒的抗原性可能已產生改變，2013年的疫苗株對部分第五波病毒的保護力可能降低。理想的H7N9疫苗應能對LPAI及HPAI流感H7N9病毒皆有保護力，稱為廣效性流感H7N9疫苗。近年來類病毒顆粒(VLP)疫苗已逐漸成熟並應用於快速生產人用疫苗如HPV疫苗。本計畫協同主持人宋旺洲博士利用質譜儀分析醣基平臺，發現昆蟲細胞產的VLP與哺乳類細胞產的不活化疫苗的醣基明顯不同，此醣基差異可能與疫苗致免疫力有關。其他研究也發現醣基差異可能會影響疫苗的交叉抗體反應及保護力。本研究將進一步利用不同重組VLP平臺來開發廣效性流感H7N9疫苗。第一年將利用昆蟲細胞及哺乳類細胞來製備2013及2017 H7N9 VLP，進行抗原性分析及醣基分析，並選擇與野生病毒抗原性比較相似的VLP生產平臺來進一步開發；第二年設計帶有胺基酸點突變及不同醣基的新穎H7N9 VLP，這些新穎VLP將搭配三種佐劑(鋁鹽、MF59及PELc)來進行小鼠免疫研究，開發廣效性流感H7N9疫苗。</p>	
計畫項目	探討人類紅斑性狼瘡之自體抗體生成與其致病機轉的角色	
經費需求	1,520 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>全身性紅斑性狼瘡(Systemic Lupus Erythematosus, 簡稱SLE), 係綜合來自遺傳與環境等多重因素造成反覆性發炎，而侵犯全身多重器官系統，乃至病情嚴重可能致死的一種具有高度變異之慢性自體免疫疾病。儘管目前SLE的罹病存活率已明顯的</p>	

	<p>提升，SLE的患者卻常因此類自體免疫發生的高度複雜變異性，致使臨床上症狀從輕微到極嚴重不等程度的表徵，而未能及時正確診斷，導致疾病控制與治療上的難度，導致患者需要終生治療與用藥，對生活影響甚鉅。如何提高疾病的診斷，了解疾病病程與病理致病關聯，進而開發特定病患適合的治療乃是極為迫切的工作。本計畫利用本研究團隊已建立之SLE疾病擬人小鼠模式來探討：(1) SLE自體免疫抗體生成與免疫細胞變化的關聯性 (2) 了解擬人小鼠施以SLE臨床治療藥物，對於疾病治療改善與免疫作用的相對應機制 (3) 研究疫苗注射對SLE疾病調控與其免疫細胞活性調節的影響。</p>	
計畫項目	MRSA對後線抗生素治療失敗所產生抗藥性之分子演化	
經費需求	1,140 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>治療嚴重抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)感染的主要選擇為萬古黴素，然而近來已有MRSA對萬古黴素的敏感性降低，新型抗生素達托黴素的使用也因此增加。然而，達托黴素治療失敗的個案也已發生。對達托黴素抗藥性機制的研究也許可延長現有抗生素使用壽命及找出新抑制標的。本研究團隊自接受壁黴素、利奈唑胺、達托黴素治療失敗的同一病患所分離的CGK1~8菌株，發現對達托黴素降低感受性的MRSA(CGK6~8)，相反的對乙內醯胺抗生素感受性增加。且其中一株(CGK7)對萬古黴素具抗敏性。本團隊發現這些現象主要源自MprF蛋白的L431F突變，並在CGK5以基因操作驗證此突變(CGK5mut)能增加細胞壁合成調控基因vraSR的表現量，而導致對萬古黴素具抗敏性，且對扼煞西林感受性增加。但依然有許多問題尚未獲得解答。其一是，為何在接受後線抗生素治療過程中有的菌株對扼煞西林抗藥性增加？有的卻對扼煞西林感受性增加？CGK6~8臨床菌株皆有MprF突變，但只有一株對萬古黴素具抗敏性。其二是，此突變造成對扼煞西林感受性增加的菌株中，為何只有CGK7會受2% NaCl的抑制？本計畫擬採用分子生物學方法找出上述問題的解答。</p>	
計畫項目	探討 CLEC5A 與茲卡病毒引發睪丸炎與不孕症的角色	
經費需求	2,480 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>茲卡病毒感染除可引起新生兒小頭畸形，也會造成男性患者睪丸炎和不育症。病毒在感染者病毒血症清除後數月內，仍可持續存在於精液中。茲卡病毒除藉由蚊子傳播外，還可以由性行為傳播，此特性加速此疾病的流行。目前文獻還未報導任何茲卡病毒引發雄性不育的治療方法，皆源於現階段缺乏茲卡病毒對男性生殖器官確實的致病機理的了解。CLEC5A/MDL-1是C型凝集素家族的成員，先前研究已知其對登革病毒誘導的出血熱和休克綜合症至關重要。在本研究中，本團隊以STAT1剔除小鼠作為茲卡病毒感染的動物模型。研究團隊發現茲卡病毒和登革皆為黃病毒屬的成員，CLEC5A在茲卡病毒發病機制也扮演關鍵功能。該結果顯示茲卡病毒感染STAT1單剔除小鼠，其睪丸和附睪會引起局部炎症和中性粒細胞浸潤；損害睪丸和附睪組織；降低睪丸睪酮分泌，減少精子數量和精子活力。但和CLEC5A/STAT1雙剔除小鼠比較，這些病理作用都顯著減輕，顯示CLEC5A極可能也是茲卡病毒感染的關鍵介質。本計畫希望進一步確定CLEC5A在茲卡病毒誘導的發炎反應中的作用，及和茲卡病毒引發對睪丸和附睪組織的損傷，以及血睪屏障(BTB)和血腦屏障(BBB)的病毒滲透的功能及角色。本研究結果將揭示CLEC5A在茲卡病毒致病機制中的功能，成果有助於未來開發降低茲卡病毒誘導的睪丸損傷，與預防此病毒性行為傳播的治療及醫藥相關產物。</p>	
計畫項目	F region/psm-mec調控抗藥性金黃色葡萄球菌毒力的機制	
經費需求	1,271 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>社區相關的(Community-associated, CA-) methicillin-resistant Staphylococcus aureus 除了感染無危險因子的健康人，並有取代傳統醫療院所相關的(Health care-associated, HA-) MRSA的趨勢。CA-MRSA比HA-MRSA毒性更高，前者易造成急性發炎，後者則常見慢性、導管相關血流感染，但至今原因不明。國外研究發現，僅存於HA-MRSA基因體，而不見於USA300(一株CAMRSA)菌株的F region會影響毒性。將F region插入USA300後會使菌株移行力變差；反之，將HA-MRSA攜帶的F region剔除，則會降低生物膜形成。近期研究指出，新發現位在F region中的psm-mec正是調控毒性的關鍵。MRSA基因體中的agr系統會透過RNAlll調控包括Panton-Valentine leucocidin (PVL)在內的毒性因子表現，並影響生物膜形成能力。過去本研究團隊證實PVL會加重組織發炎及壞死。但F region/psm-mec與agr系統的交互作用，以及與PVL並存的情形下，是否影響後續的發炎反應仍待釐清。本研究團隊發現臺灣本土盛行的MRSA菌株：(1)只有HA-MRSA會攜帶F region/psm-mec；(2)某些HA-MRSA菌株的psm-mec promoter出現獨特的突變；(3)F region/psm-mec與菌株生長速度、溶血性、移行力及生物膜的形成有關；(4)缺少F region/psm-mec的CA-MRSA感染後會誘使細胞釋放大量的促發炎細胞素且造成細胞及線蟲的高死亡率。因此本研究團隊推測，F region/psm-mec確實會決定MRSA的毒力及微生物特性。研究的假說是，F region/psm-mec藉由抑制HA-MRSA菌株的agr系統而降低移行力、促進生物膜的形成，以致菌株容易黏附至導管上，造成導管相關血流感染及治療的困難。相對地，將F region/psm-mec導入CA-MRSA，將負向調控原本表現的PVL等毒性因子、降低發炎反應、細胞毒殺以及嚴重組織壞死的能力。本計畫將深入探討此F region/psm-mec調控毒性的機制，並釐清其對臨床疾病表現及治療的影響。</p>	
計畫項目	代謝變化在登革病毒致病及斑蚊傳播的角色	
經費需求	2,105 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革熱病毒屬於黃熱病毒的一種，具有單鏈正股RNA基因組及外套膜，主要藉由埃及斑蚊在人間傳播。被登革病毒感染後，患者會出現登革熱典型病徵如發燒、出疹、肌肉疼痛和出血，或是嚴重的登革熱出血熱和登革休克綜合症。在登革熱重症和死亡病例中常見合併有糖尿病，顯示代謝失調可能會增加登革病毒相關疾病的嚴重度。已知登革病毒感染後會引起代謝改變，登革熱和重症患者與血清中已發現有特定的代謝產物與脂質變化，這些代謝因子如何被改變，代謝變化是否直接參與宿主發病機制與發病程度或是影響病毒從宿主傳到病媒蚊之間的傳遞仍不清楚。為評估登革病毒致病的機制，本研究團隊使用第I型和第II干擾素訊號傳導缺陷的小鼠建立了病媒蚊傳播DENV的傳播模型；本團隊的研究結果顯示，造成臺灣2015年大流行的的第二型登革熱病毒，在小鼠體內有很強的毒力，且病毒從小鼠傳播到埃及斑蚊的效率相當高。本團隊也發現腫瘤壞死因子(TNF<math>\alpha</math>)參與登革病毒小鼠發病機制。本計畫將利用新建立的登革小鼠模式探討登革病毒感染代謝變化是否影響登革發病機制，及影響病毒在宿主與斑蚊之間的傳播效率。研究目標包括：(1)檢視登革病毒感染與TNF<math>\alpha</math>下游相關代謝變化(2)評估代謝變化對細胞或器官對病毒易感性的影響(3)評估代謝變化對登革病毒傳播到病媒蚊效率的影響。預期研究結果將對登革病毒感染所造成的代謝變化在登革感染發病機制和傳播中的關鍵作用有更深入的了解，有助於開發對登革重症的治療及病媒蚊控制提供新思維與新策略。</p>	
計畫項目	探討T細胞中c-Maf蛋白小泛素化修飾與胰腸軸線在自體免疫糖尿病中之功能性連結：以嶄新T細胞專一性小泛素化缺陷c-Maf及胰島抗原專一性T細胞受器之基因轉殖NOD小鼠模式剖析之	
經費需求	1,499 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>自體免疫糖尿病是由T細胞主導造成胰島細胞凋亡之發炎性疾病。NOD小鼠會自發產生糖尿病，且致病機轉與人類類似，而成為最佳疾病研究模式。本團隊過去以基因操控技術建立T細胞專一性高度表達轉錄因子c-Maf (Tg-WTc)或小泛素化缺陷K33R c-Maf (Tg-KRc)之基因轉殖NOD小鼠，證實小泛素化缺陷c-Maf會增強位於NOD小鼠Idd3基因組內介白質二十一(IL-21)之基因轉錄：進而加速NOD小鼠糖尿病</p>	

	<p>惡化。近期研究指出置換NOD小鼠中Idd3基因組可引發腸道菌叢相關之免疫功能變化，誘發胰島抗原免疫耐受性而對疾病產生保護。然而T細胞專一性c-Maf蛋白小泛素化修飾是否對腸道菌叢相關之免疫耐受性扮演重要調控角色，及其致病機轉目前尚不清楚。本團隊初步研究結果顯示：小泛素化缺陷c-Maf可促使濾泡外輔助性T細胞分化，並增強其IL-21來促進B細胞發展以及免疫球蛋白IgA表現，且顯著促進腸道中梭菌綱、丁酸弧菌屬以及乳桿菌屬之菌叢增生，而影響腸道發炎。利用T細胞中高度表達抑制型轉錄因子Blimp-1可降低c-Maf所調控之IL-21表達，且明顯減弱NOD小鼠糖尿病產生。本團隊假設：T細胞中c-Maf蛋白小泛素化修飾程度與致糖尿病能力幅度具有負相關性，進一步影響IL-21-IgA軸線而改變腸道菌叢相關之免疫耐受性。本研究目標如下：(1)分析胰島抗原專一性Tg-WTc 及Tg-KRc CD4 T細胞致糖尿病之能力及其對腸道菌相之影響。(2)研究c-Maf與Blimp-1雙基因轉殖NOD小鼠T細胞辨識自體抗原後之反應及其對免疫耐受性之調節。(3)結合高通量分析策略剖析T細胞之基因轉譯、轉錄或後轉譯修飾是否有相關自體免疫糖尿病發展的差異。本計畫預期建立嶄新觀點說明T細胞中c-Maf蛋白小泛素化修飾對胰腸軸線與自體免疫疾病之間的功能性聯結，並提供免疫科學證據支持未來精準醫療策略發展。</p>	
計畫項目	探討斑蚊唾液/唾腺與黃熱病毒之交互作用	
經費需求	1,363 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>黃熱病毒是世界上最流行的病毒，感染的人數超過任何其他病毒。在斑蚊叮咬的過程中，病毒隨著唾液傳播至宿主体內。斑蚊唾腺產生許多的蛋白質作為免疫調節劑，用以促進血液的獲取以及影響病原體的傳播。儘管許多研究已經顯示在黃熱病毒感染後，唾腺的轉錄體產生巨大的變化，但關於病毒與唾液和唾腺蛋白之間的交互作用所知甚少。在本研究計畫中，本研究團隊將嘗試找出在傳播過程中與黃熱病毒直接交互作用的目標因子。利用轉錄體和蛋白質體分析結果，來揭示由病毒感染所引起的主要變化因子。首先，本研究團隊將進行 RT-qPCR 驗證轉錄體數據結果。其次，利用免疫共沉澱結合質譜分析去鑑定在傳遞過程中與病毒結合的唾腺蛋白。最後，使用RNA干擾基因沉默方法評估候選者對於病毒傳播的影響。了解斑紋載體與黃熱病毒之間分子的交互作用，有助於開發新策略去干擾病毒的傳播。</p>	
計畫項目	以巨量資料庫分析心血管疾病危險因子在年輕成年人的發展軌跡及相關因子	
經費需求	3,033 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究提出以兩個大型世代資料來分析心血管疾病危險因子在年輕族群的自然發展軌跡。雖然心血管疾病因子已有相當多的研究，但是在年輕的時候是怎麼發展到中老年疾病的，鮮少研究。因此，本研究提出以大型世代觀察血壓、血脂、血糖、及發炎指標在20-50歲的發展，除了單一因子的發展，擬分析多重因子的發展軌跡，也期望收集基因資料，釐清這些發展軌跡的相關基因資訊。此研究擬使用不同來源的資料，如美兆健檢資料及竹東朴子長期追蹤資料，這兩組都累積了長期的資料，可用在建立心血管疾病危險因子的發展軌跡上，特別是20-50歲的年輕族群。此三年計畫，第一年擬收集資料，例如美兆資料需要購買，竹東朴子資料需要整理，同時會將竹東朴子收集受訪者的資料送到中研院生醫所分析。一旦資料準備就緒，第二年分析血壓、血脂、血糖及發炎指標從20到50歲的發展軌跡，除了單一因的發展軌跡外，擬嚐試多因子的發展軌跡，這些發展軌跡會以cross validation的方式確定資料穩定性，之後會用CVDFACTS的資料做外部的validation，繼續分析基因資料。第三年確定了發展軌跡之後，擬分析相關的基因資料。瞭解這些危險因子的發展軌跡跟相關因子，可以在早期預防上做成建議，例如什麼時間對哪個高危險群設計預防方案。</p>	
計畫項目	異位性心房心律對心血管疾病的臨床影響：一個新的心臟病理與疾病機轉	

<b>經費需求</b>	<b>1,506 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>異位性心房心律(ectopic atrial rhythm, EAR)的發生源自心房異位性放電點取代了竇房結(SAN)。關於EAR的參考文獻非常有限，迄今未有EAR的疾病進程與預後的研究。產生EAR的原因可能是與心臟的病理變化有關。如SAN發生病態變化，產生過慢心律。或者是中樞交感神經退化，會抑制SAN的節律速度，繼而產生EAR。依此可能病態機轉，本研究團隊大膽的假設EAR可視為一個獨立的疾病表徵，會增加未來放置心律調節器的風險及心血管的死亡率。本研究團隊結合了本院與臺北榮總的合作團隊，先進行在60歲以上患者EAR初步研究。結果顯示，EAR相較於正常竇性心率受試者會顯著增加2.3倍心血管死亡率，其死亡風險與心房顫動相當。以此，本研究團隊進一步擴展研究之目標，將統整分析EAR對於不同心血管預後的個別風險，確認EAR的獨立病徵與臨床重要性，並研究疾病機轉。超過50萬筆心電圖資料(涵括各個年紀)會被分析，了解EAR的盛行率、共病率及未來心律調節器置放與心血管死亡率。並前瞻性收集EAR患者心房結構、SAN功能、自律神經活性與血清指標，與竇性受試者比較，以了解疾病機轉。異位性心房心律過去臨床影響性明顯遭到低估。此疾病與心因性與非心因性死亡率明顯相關，可作為心血管疾病死亡率的獨立預測因子，及未來介入治療目標。</p>	
<b>計畫項目</b>	<b>臺灣長期重症患者發生率、特性以及預後相關因素 - 2008~2017年趨勢分析</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,355 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>隨著人口老化與醫療技術進步，長期重症發生率上升趨勢成為世界性醫療體系問題，並導致醫院高死亡率與高費用，損害存活病人後續健康，造成後續壽命折損與醫療花費增加。進行更多釐清長期重症發生率趨勢以及其原因與後果的研究實屬必要。本計畫將分析2008至2017年臺灣長期重症發生率時間趨勢與歷年病人特質分布，以及後續長期預後與醫療費用的時間趨勢。本計畫也將分析預後相關因素之影響的趨勢。本研究團隊將剖析長期重症病人的照護場所軌跡，並建立住院後一年間之軌跡類型的預測模型。依據文獻，本研究將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，本團隊將建構這十年間長期重症患者人數、發生率、人口與健康相關特質分布、平均預後的季資料時間數列資料，並針對每位病人建立人後續醫療花費資料，還有建構住院後照護場所變遷的軌跡剖析圖，進而歸納預後軌跡類型。趨勢分析將立基於時間數列分析方法、卡方檢定以及納入交互項檢定的廣義線性模型。在建構預後軌跡類型的預測模型方面，本研究團隊將以2008~2012年的樣本資料建構模型，並以2013~2017年各種年齡與疾病組合樣本資料進行模型預測表現檢驗，進而檢視年齡與疾病對於預後軌跡之影響的時勢變化。</p>	
<b>計畫項目</b>	<b>生命早期的暴露體與兒童健康</b>	
<b>經費需求</b>	<b>1,874 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
<b>計畫重點</b>	<p>本整合型計畫之研究議題為「H永續治理」，研究主題為「H3.有害物質管理、環境風險評估與溝通」，研究方向為「4.研究我國高污染風險地區，新型有害物質之健康與生態風險評估與管理，以及5.研究調查國內特殊環境有害物質之人體暴露風險、對兒童與人群健康之影響(含機制)，瞭解有害物質危害對遺傳與公衛之衝擊」。科技的進步使得工業製程、食品添加物、環境用藥等相關化學物質或其同分子異構物的種類倍增，人體暴露風險隨之提高。新竹地區有其工業環境特殊性，在國際規範與政策管制下，更需監測暴露現況與分析健康危害。然而，傳統暴露科學針對特定單一類化學物質的探究並不全面，暴露體關聯性研究的模式，將有助於探討多重污染物共暴露、生活習慣或社經條件的交互影響對疾病機轉的歷程。本研究將立基於過去出生世代研究的經驗與成果，利用既有的生物檢體暴露資訊、標準化問卷的社經資料及專業的健康評估，引入機器學習及數據分析的新技術，以建立生命早期的暴露體分析模式。並藉由非標的物廣篩平臺，在新建立的出生世代族群中辨識重要或新興的環境污染物，比較不同時期的暴露體分布，藉由暴</p>	

	露體分析模式的驗證，全面探討高度關注污染物暴露對兒童生長與發育的影響。	
計畫項目	在流病擴散中的廣義空間迴歸分群法	
經費需求	491 千元	經費來源：科技部
計畫重點	當潛伏變數存在時候，使用傳統的空間迴歸分析可能會錯失重要訊息。本計畫的主要目標即為，當某些重要結構和科學問題有密切相關卻無法觀測到的時候，如何透過在廣義空間迴歸中的群聚分析將相關結構找出。本計畫的動機來自登革熱研究。在研究登革熱傳播的時空進程時，病媒蚊孵化時間對疫情擴散趨勢是一個非常重要的因素。由於實際的病媒蚊孵化時間無法被觀察，因此本研究團隊將應用所發展的方法對疾病群聚演化進行分析。	
計畫項目	建置多元環境暴露評估模式與健康效應的劑量反應關係	
經費需求	924 千元	經費來源：科技部
計畫重點	文獻上探討環境暴露與健康效應之間的關係，主要針對特定污染物如懸浮微粒濃度，對欲探討的健康效應所產生的影響，並控制其他干擾因子。然而真實的環境暴露情境，為彼此高度相關的混和共暴露，而其對健康所產生的效應，也常為非線性、不具相加性，且可能有交互作用的，因此，需要更複雜的統計分析方法，以便正確描述多元環境暴露對健康效應的統計關聯性。本研究將藉由整合計畫所收集建立的全國性的老年人與學齡孩童的世代研究資料，以及健保次級資料與環境監測資料，分別探討分析空氣汙染、綠地、藍地、溫溼度，以及真菌暴露濃度，對老年人的心血管疾病與心理健康等的影響，與對學齡孩童的呼吸道疾病、肺功能，與神經發育的影響，建立適當的統計模式，具體量化相對的健康效應的劑量反應關係。並藉由跨國合作，整合分析多元環境暴露的整體健康效應，以及未來氣候變遷所帶來的影響。在多元環境暴露對健康效應的劑量反應關係，本研究團隊主要嘗試建立貝氏核機器迴歸模式，多元空氣汙染物，以及氣象因子，將分別代入高維度的混合暴露與反應的函數，以處理相關的複雜的統計問題。並與廣義相加性模式分析，所得的結果互相比較，選取與健康效應最相關的變數，以及最適當的模式，用以建置相對應的劑量反應關係。最後，本研究團隊會利用整合迴歸分析方法，針對國際合作的451個城市，建置多元環境暴露與健康效應的劑量反應關係。	
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	2,054 千元	經費來源：科技部
計畫重點	如何減緩老年人透析發生率與盛行率，乃是醫學界重要的課題與挑戰。因為老年人長期多重用藥容易造成腎臟負擔，本研究團隊若想減少老年人腎臟功能惡化，首先必須注意用藥安全。本研究規劃建立一套監測老年人用藥系統，以達到降低老年人透析發生率的目的。其次，為了減少透析盛行率，有必要充分了解末期腎病患者接受緩和醫療的現況，雖然臺灣已將末期腎病患者納入安寧緩和治療對象，但國內相關研究仍十分缺乏，且對於末期腎病長者採取保守治療與透析治療結果的比較，國內外研究結論並不一致，有必要做進一步釐清。故本計畫將利用全國性資料進行研究，首年將評估老年人常見處方使用頻率，違反禁忌原則使用的比例，與對老年人發生末期腎病的影響，並採用兩種研究設計(病例交叉研究、世代研究)加以驗證。第二年除了持續做藥物監測外，將探討末期腎病老年人透析後、臨終前醫療利用與醫療費用的趨勢，並比較在安寧緩和照護下，對病患透析後、臨終前醫療費用及醫療利用之差異。最後一年會持續做藥物監測，並將評估高齡末期腎病患者採用保守治療與透析治療對後續存活、醫療利用的差異，從不同年齡、合併症、營養狀態、貧血狀態分層中，了解此差異的大小。本計畫研究成果，有助於提供臨床照護建言，並提昇老年慢性腎臟病照護規劃及醫療資源使用效益。	

計畫項目	生技醫藥生物資訊核心設施	
經費需求	20,624 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。本核心整合本院、國立交通大學、國立清華大學、國立成功大學以及中央研究院等五所機構的生物資訊團隊，專業領域涵蓋功能基因體及轉譯醫學、轉錄體學及生醫影像分析、癌症基因體學及臨床研究、應用基因體醫學、結構蛋白質體學及藥物應用、人工智慧生醫文獻探勘及生物標記探索等，能滿足我國多領域多樣的生物資訊需求。本核心服務據點涵蓋北中南，由總計畫本院設立協調中心，統籌服務管理與教育訓練。各子計畫以專業分工，開發新穎工具與資料庫，提供專業諮詢與線上服務；客製化資料分析服務則由協調中心以客戶為中心(client-centric)組成團隊，串接上(學研)、中(醫院)/下(廠商)游，提供從研究設計、實驗轉介、資料前處理、資料分析到生物意義闡釋的一站式完整服務。本研究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。</p>	
計畫項目	優化成人健康體位之場域擴散策略研究(第二年至第四年)	
經費需求	2,898 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>我國成年人口體位失衡(特別是體重過重/肥胖)的情形相當普遍，文獻上指出多數慢性病與肥胖有緊密關聯，顯示成年人健康體位的維護至關重要。長期以來健康促進政策多以社會生態學模式之場域概念為推動骨幹，以場域設定介入對象，排除了「跨場域自然擴散機制」的研究或政策設計；且多數研究以BMI超過正常值者為對象，極少納入高體脂或高血脂鄰近BMI上限的族群，介入策略亦未著力於支持環境的長期建構，參與者往往因計畫結束呈現了高的復胖率。本研究試圖以創新擴散與擴散社會學理論，結合社群媒體，設計並驗證有助成人發展健康體位生活型態之場域擴散策略、評估參與者健康體位及三高風險之改善情形，並探究場域擴散策略與成人健康體位生活及文化形成之特質，指出後續研究方向與政策建議。本計畫第一年(107年)獲科技部補助，已執行第一季(研究工具整備期)，初步成果包括：(1)完成基線問卷預試，預定第二季上線調查；(2)平臺記錄及初始資料收集；(3)產出論文一篇將發表於Active Living 2019 國際研討會；(4)整合衛教資源，含：影片(51部)、衛教材料(26件)與健康風險與營養需求分析工具(5件)。本計畫書將詳述第二年至第四年之研究重點、研究設計、工作規劃與預期成效。</p>	
計畫項目	利用"健康老化長期追蹤"研究代謝及發炎生物標記與生活型態預測 認知衰弱及後續之健康惡化	
經費需求	3,079 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>與衰弱相關的失能在老年人常發生，在老化社會中更在增加中，臺灣也不例外。2013年兩個主要的國際學會在共識會中提出一個新的概念稱為"認知衰弱"(Cognitive frailty)，提倡需聚焦研究於身體衰弱及認知障礙共同存在但尚無失智症的族群；這族群後續失能及健康惡化的情況通常很嚴重。已有部分研究提出多重系統的失調會是認知障礙及衰弱的潛在原因。回顧文獻觀察到身體衰弱及認知下降有共同的生物路徑 (shared pathways)，因此本計畫的研究策略為整合多種生物標記建立有關認知障礙、衰弱以及認知衰弱的預測模型以達到早期偵測。此研究可幫助釐清老化疾病相關的複雜生理交互作用，並據以設計適當的介入策略。本團隊在臺灣自2009年已建立並維持了一個健康老化的世代追蹤研究HALST，已累積了來自家訪問卷、臨床檢驗、身體功能量測以及實驗室多項生物標記的資料，並已發表多篇論文。本計畫將探討所有在文獻中報導與衰弱及認知障礙相關的生物標記且已在HALST收集及實驗分析的項目，研究他們與衰弱、認知障礙以及"認</p>	

	知衰弱”之間的關聯性。包括遺傳標記、代謝及發炎生物標記，以及生活型態因子。本研究團隊並將利用所有變項及各類機器學習的方法來建立預測模型。本研究可早期偵測認知衰弱的老人進而設計適當的介入措施，使其健康惡化狀況得以減緩，對高齡社會減少負擔有預期的影響，在學術方面也可在認知衰弱的新領域上居於前沿。	
計畫項目	聚焦於 NMU 與 EGFR 路徑中新穎標的之 EGFR-TKI 肺癌標靶治療精準醫學探究	
經費需求	1,878 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，我們於先前的研究在染色體4q12找到了一些與不抽煙女性接受第一線EGFR-TKI標靶治療之存活預後顯著相關的遺傳變異位點，也同時利用『基因表達式數量性狀位點』(Expression Quantitative Trait Loci, eQTL)以及大數據資料探勘等分析方法，獲得了與遺傳變異顯著相關之一群基因及其所參與之細胞訊息傳遞路徑，而4q12的遺傳變異，可能即是透過影響這些路徑中基因之表達，終而導致病人有較差之存活預後。於本三年期研究計畫，我們將深入探究上述位於4q12之遺傳變異標記以及較可能受這些遺傳標記影響的NMU 以及EGFR 等與癌細胞增生、存活、及侵犯有關之訊息傳遞路徑，研究此顯著相關性所隱含之作用機轉。計畫分為三大主軸：(1)以先前發現的NMU及EGFR訊息傳遞路徑中之重要有關成員基因為優先，進行分子生物學、細胞生物學及動物模式研究，提供自遺傳變異至預後不佳的分子生物學及功能性基因組學闡釋。(2)針對NMU及EGFR路徑中的可用藥靶點，測試其對可用藥物之敏感度與遺傳變異之相關性。(3)利用生物資訊方法，根據公用資料庫中4q12之遺傳變異和基因表現的高通量數據，分析與NMU、EGFR及病人預後特徵相關之新穎生物標記及路徑。</p>	
計畫項目	口腔細菌生態與胰臟癌風險之關聯性研究	
經費需求	1,368 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>研究背景：胰臟癌的發生率近年來不斷的攀升。在1996年至2015年間臺灣胰臟癌的發生率增加了約兩倍。目前胰臟癌的預後仍非常差，五年存活率低於5%，在過去數十年間無顯著的改善。這突顯了胰臟癌預防研究的重要。而預防胰臟癌必須瞭解其危險因子。至於目前，被確認與胰臟癌有關的危險因子只有吸菸、糖尿病、肥胖及慢性胰臟發炎。最近有些研究顯示不良的口腔衛生可能增加胰臟癌的風險。不良的口腔衛生可能導致口腔致病細菌的過度生長。口腔致病細菌可透過引發性全身性發炎或者隨著血液或淋巴循環到胰臟引發局部性發炎，促進胰臟細胞之癌化。因此，口腔微生物對於胰臟癌的風險可能扮演重要的角色。研究目的：1)比較胰臟癌病患與對照組的口腔細菌菌相，找尋會影響胰臟癌風險的細菌；2)探討口腔細菌與生活型態(例如吸菸)的交互作用是否會影響胰臟癌的風險；3)探討口腔細菌與發炎相關基因的交互作用是否會影響胰臟癌的風險。研究方法：我們將利用16S rRNA基因之定序分析口腔中的細菌菌相，用統計分析比較胰臟癌病患和對照組之間口腔細菌分佈的差異對於胰臟癌風險影響。預期結果：此研究結果將可以幫助我們瞭解口腔細菌在胰臟癌的致癌機制中所扮演的角色，進而幫助籌畫降低胰臟癌風險的預防策略。</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	1,727 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，我們分析了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</p>	

	<p>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，我們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，我們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，我們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，我們發現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	臺灣口腔癌組織中免疫逃避機轉研究	
經費需求	2,371 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>這幾年來，在某些晚期或是癌症轉移的病人身上，施用免疫檢查點抑制劑，可以有效控制腫瘤生長，甚或達到完全緩解的療效。基於這些令人振奮的臨床試驗成果，此項計畫擬聚焦於口腔免疫癌症學，結合包括次世代基因定序技術、多價性免疫組織染色、以及免疫缺陷鼠、擬人鼠等多項新穎研究平臺，深入探討臺灣口腔癌組織免疫逃避形成之機轉，期盼能針對口腔癌腫瘤組織各種不同的免疫亞型對症下藥，達到精準治療之目的。「計畫執行重點」免疫系統在癌症發展過程中實扮演矛盾的雙重角色：抑癌與促癌。以口腔癌為例，在口腔癌前病變組織中，可以偵測到相當豐富且活躍的免疫細胞、細胞因子、細胞趨化因子。這些觀察符合免疫編輯(immunoediting)中的第二階段：不正常的癌細胞與免疫系統達成一個平衡狀態。然而一旦口腔癌形成，多數癌組織浸潤了密度數量均高卻無法抑制癌細胞生長的的淋巴球及白血球，此現象符合免疫編輯中的第三階段：免疫逃避。此外，根據最新的頭頸癌基因體學研究顯示，口腔癌是相當異質性的一種上皮組織癌症。根據美國癌症基因圖譜計畫(TCGA)中近500例頭頸癌組織轉錄體RNA-seq分析結果，頭頸癌組織可進一步分成四種不同分子亞型。綜合這些進展，本計畫執行重點有：釐清各亞型口腔癌組織中腫瘤浸潤免疫細胞之型態與功能；釐清口腔癌細胞及組織產生的致癌性免疫因子及其促癌機轉；釐清口腔癌前病變到口腔癌形成腫瘤微環境的轉惡化過程。</p>	
計畫項目	胰臟神經內分泌瘤基因變異對淋巴管增生及腫瘤進展之調控	
經費需求	1,802 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟神經內分泌瘤(pNET)是一少見之胰臟腫瘤，早期的pNET可以手術切除並有較好的預後,但是具淋巴或遠端轉移的病人其存活期則相對較短. mTOR活化與高血管性為pNET的特徵，自2011年everolimus (一mTOR抑制劑)及sunitinib (一抗血管新生抑制劑)已被證實可延長晚期病人的無惡化存活期約11個月，對於pNET的病人如何預防或治療其轉移實為增加這些病人存活之重要課題。目前關於pNET腫瘤惡化之研究不多，我們在先前的研究已發現低磷酸酯酶與張力蛋白同源物(PTEN)，LKB1或高c-Myc表現可造成pNET腫瘤之增生及惡化，最近我們也發現c-Myc高表現可促進pNET分泌血管內皮生長因子C，而引起淋巴管形成之增加，此外我們也發現PTEN低表現可引起pNET細胞第三型血管內皮生長因子受體(VEGFR3)之磷酸化，可能和細胞侵犯能力增加有關。基於上述結果,在本計畫我們想要進一步以動物實驗證實c-Myc在pNET淋巴轉移之角色，並發掘可抑制淋巴轉移之藥物，此外針對PTEN如何調控VEGFR3造成癌細胞侵犯能力之增加，我們想要進一步探討其調控機制，並進而發掘抑制pNET腫瘤進展之藥物。</p>	

計畫項目	亞油酸增加 sirtuin 6 表現量，進而改善因喪失 Krüppel like factor 10 之胰臟癌，所引起的糖酵解與上皮變間質型的轉換。	
經費需求	1,797 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌是致命的惡性腫瘤之一。雖然近年來在胰臟癌，以 FOLFIRINOX 或 nabpaclitaxel 加上 gemcitabine 的合併化療，有比較好的療效。然而對胰臟癌存活期的延長並不顯著。胰臟癌因為大多有 Kras 基因突變，造成 TGFbeta 訊息傳遞失調，以往直接標定 Kras 或 TGFbeta 的治療方式成效不佳。TGFbeta/SMAD 訊息傳遞路徑的作用，與組織特性有關，它抑制早期上皮細胞腫瘤新生，但卻促進晚期癌症轉移。Krüppel like factor 10 (Klf10) 是 TGFbeta 訊息的早期反應基因，能正向回饋 TGFbeta 的腫瘤抑制效果。近年研究以 Klf10 剔除小鼠的肝臟，進行基因分析發現，Klf10 在調控脂肪與糖分代謝，扮演重要角色。我們希望研究 Klf10 造成胰臟癌惡化的機轉，尤其聚焦在癌症細胞代謝上。以 Chip-Chip assay，我們發現 sirtuin 6 (Sirt6)，一種 ADP-ribosyl transferase 及依賴 NAD<sup>+</sup> 的 deacylase，是傳遞 Klf10 訊息，調節癌症代謝，幹細胞特性，細胞上皮間質轉換，與轉移的重要媒介。Sirt6 也被證明參與許多生理現象：包括 DNA 修復，基因表現，新陳代謝、老化。最近研究報告，長鏈脂肪酸，包括亞油酸，是對 Sirt6 而非 Sirt1 的去乙酰化酶作用，具有專一性的活化劑。在本計畫中，我們將證明 Klf10 缺失，是經由 Sirt6，導致胰臟癌惡化與代謝失序。胰臟癌代謝失調與腫瘤惡化的交互關係也將探討，我們將以基因改造或藥物調節 Sirt6 或 Klf10，經由調節癌症代謝，幹細胞特性，細胞上皮間質轉換，而改善胰臟癌惡化。</p>	
計畫項目	婦女懷孕生產期間母體因素及新生兒出生至兒童時期之發展狀態與兒童血癌風險之相關性研究	
經費需求	1,172 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>研究背景：兒童血癌為兒童最常見的癌症。雖然兒童血癌的治癒率很高，但是治療會帶來許多長期的副作用影響兒童的身心發展及成人後的健康。因此如何預防兒童血癌仍是重要的議題。目前兒童血癌的起因不明，但是可以確定的是大多數的兒童血癌是經由兩次的基因突變所產生的。第一次的基因突變是在胎兒時期。第二次的基因突變是在出生後。本計畫將探討在三個兒童時期(胎兒時期、出生時及幼兒時期)的不同因子對於兒童血癌風險的影響。(1) 探討母親懷孕狀況(例如妊娠糖尿病...等)與兒童血癌風險之關聯；(2) 探討出生狀況(例如剖腹產或先天疾病...等)與兒童血癌風險之關聯；(3) 以中介分析探討母親懷孕狀況或出生狀況是否會透過影響幼兒時期健康狀況進而影響兒童血癌風險。研究方法：我們將串連出生通報檔、全民健康保險研究資料庫、癌症登記檔、婦幼主題式資料庫及死因統計檔進行資料統計分析。以 cox proportional hazards regression 及中介分析探討三個兒童時期(胎兒時期、出生時及幼兒時期)的因子對於兒童血癌風險的影響。預期結果：本計畫將幫助我們更深入的瞭解兒童血癌的危險因子及幫助我們建立預防兒童血癌的策略。</p>	
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	2,049 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，許多研究已經發現一些 microRNA(miRNA) 可以作為“放射增敏劑”來加強癌細胞對放射反應的敏感性，並可以作為治療靶點。使用生物信息學分析，我們將 IL-8 鑑定為 miR-363 的標靶基因。我們發現 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。這些發現引起了我們的興趣，是否 IL-8 在頭頸癌中發揮重要作用，特</p>	

	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	探索磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶在乳癌之功能	
經費需求	1,732 千元	經費來源：科技部
計畫重點	乳癌是女性最常見且死亡率高的癌症，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。癌細胞的代謝異於正常細胞，因此癌細胞代謝途徑也廣泛被研究成為治療癌症之標的。磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PEPCK)可將草醯乙酸轉換成磷酸烯醇丙酮酸，它有兩種同功酶，一存在於細胞質，一存在於粒線體，研究發現存在於粒線體之PEPCK(PEPCK-M)對於癌細胞應付外界環境壓力時的細胞代謝及存活占重要的角色，而且在一些腫瘤組織的檢體發現負責轉譯成PEPCK-M的基因PCK2其mRNA要比其正常組織高，包括甲狀腺癌、泌尿道癌、乳癌及肺癌等等，此外肺癌細胞在營養狀態缺乏的情況下，PCK2表現會因應環境壓力而上升，另外，PEPCK在大腸癌細胞株發現可以促進mTOR訊息的活化，至於此基因在其他癌症的功能目前仍不是很清楚。我們初步發現PEPCK-M較高度表現於雌激素受體陽性的乳癌病人，PCK2可促進乳癌細胞之增生及侵犯能力且影響mTOR路徑訊號，本計畫想要了解PEPCK-M在乳癌的表現情形和功能，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	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	2,174 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將探討粒線體在氧化逆境下癌細胞存活策略之角色。粒線體負責控制細胞生死的功能，同時它也是細胞內ROS 的主要來源。Lon 是位於粒線體基質中的多功能逆境蛋白，會受氧化壓力、缺氧等逆境誘導而大量表現，給予細胞抵抗逆境的能力。雖先前結果顯示Lon過量表現與癌症形成、EMT有關，但對其在氧化腫瘤微環境下如何惡化之詳細分子機制所知有限。由於活性氧的增加正是造成免疫發炎的元兇，因此我們推測在氧化壓力下，Lon 過量表現會誘發發炎激素的產生，然後造成發炎反應。我們初步發現 (1) Lon 過量表現可經由ROS所啟動的p38 與NF- $\kappa$ B-TGF- $\beta$ 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- $\kappa$ B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- $\kappa$ B-TGF- $\beta$ 訊息傳導來促進EMT ；同時將研究Lon過量誘發NF- $\kappa$ B-TGF- $\beta$ /IL4/13相關途徑與巨噬細胞極化之關係，輔以細胞及動物模式平臺確認機制；研究粒線體Lon 過量如何促進含mtDNA的exosome的分泌及與巨噬細胞極化之關係；以臨床應用為導向，來篩選與驗證出可有效呈現口腔癌惡化之生物標記。	
計畫項目	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	2,077 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，因此我們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。我	

	<p>們初步發現 (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-<math>\kappa</math>B 產生發炎激素的途徑有關；(2) 粒線體 Lon 過量表現透過 NF-<math>\kappa</math>B 訊號誘發 IL-6、VEGF-A、TGF-<math>\beta</math> 的產生；(3) 粒線體 Lon 過量表現促進血管新生與轉移；(4) 粒線體 Lon 過量表現結合 PYCR1 與膠原蛋白(collagen) 生成多寡有關。本子計畫目標是(1)以粒線體 Lon 相關發炎因子路徑研究為主要對象，在放射治療後，研究粒線體 Lon 是否因缺氧經 IL-6、VEGF-A 的產生而活化血管新生，然後測試以 VEGF121-VEGF165 抗血管新生藥物來減輕放療抗性；(2)放射治療氧化壓力下，研究是否粒線體 Lon-TGF-<math>\beta</math> 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。</p>	
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	2,084 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，我們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，我們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，我們還注意到放射療效對於巨噬細胞以及其他免疫細胞的影響。此為因為臨床樣品中的子細胞群分析可見到更高的髓樣細胞表達，以及放射處理後的同基因口腔癌小鼠模型內有更高的CD11b +細胞表現。基因分析可見在治療後的標本中有37個基因增加是增加的，並且其中一些可能為腫瘤釋放體出的因子，以在調節免疫細胞功能中發揮作用。我們的研究目標為找尋與臨床治療相關的免疫基因特徵。為達成目標，設定了三個目標。(1)鑑定放射線治療造成與腫瘤和微環境間相互作用相關的免疫表型改變。(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。我們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	以腫瘤細胞外泌小體為目標開發肺癌骨轉移之預防及治療對策	
經費需求	1,527 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>骨轉移的肺癌病人，由於會引發複雜的骨頭相關疾病，往往有著較差的生活品質。因此我們需要發展新的治療方法來改善病人的生活品質，並提高病人的存活率。近年來外泌小體(exosomes)生物功能性的發現，提供我們在治療肺癌病患骨轉移新的方向。exosomes是一種由細胞分泌，在細胞與細胞之間扮演訊息傳遞的角色，內含蛋白質、RNA、微小核糖核酸 (miRNA)以及脂質，直徑約30~100 nm的膜狀囊泡。研究指出腫瘤所分泌的exosomes，會聚集到不同的器官，建立轉移前微環境(pre-metastatic niche)進而促使腫瘤細胞進行器官趨性轉移。miRNA是一種長度為21到23個核苷酸的分子，同時也是exosome中的一種主成分，目前已知具有調控許多基因表現的功能。我們發現許多miRNAs在骨驅性的肺癌細胞所分泌的外泌小體中高量表現。由於exosomes與建立轉移前微環境有關，同時在產生骨轉移的肺癌病人，其造骨與破骨功能之間失衡，因此本計畫的假說為：腫瘤細胞所分泌的exosomes，其內含的miRNAs可以藉由調控骨髓基質細胞、前期造骨細胞與前期破骨細胞的基因表現進而促進轉移前微環境的建立，並加速肺癌細胞形成骨轉移。本計畫以腫瘤細胞所分泌的exosomes為主要標的，找出exosomes中參與調控基因表現的miRNAs及其下游基因，以miRNA抑制劑對miRNA的表現量進行調控，觀察其下游基因的活性。之後我們會投與降膽固醇藥物以減少腫瘤細胞分泌exosome，或是給予GW4869抑制腫瘤細胞分泌exosome的能力，藉此觀察降低exosome的分泌</p>	

	對肺癌細胞形成骨轉移的影響。	
計畫項目	探討 SH3GLB1 在 TMZ 耐受性神經膠質瘤之角色及臨床意義與影響	
經費需求	1,912 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>膠質母細胞瘤是一易發生治療抗性的腦腫瘤且至今仍缺乏有效治療。先前我們發現SOD2與一線化療TMZ引起的腫瘤幹細胞特性有關。SOD2為抗氧化蛋白，負責消除超氧化物而增加產生過氧化氫。因此本計畫將研究細胞內的自噬作用如何協助癌細胞在活性氧物質波動下產生抗性，並分析相關蛋白SH3GLB1參與細胞自噬體成熟與維持線粒體功能的角色。計畫設計:我們將使用臨床檢體，由檢體培養初代細胞及衍生的抗性細胞進行實驗。以此研究氧化壓力、細胞自噬以了解SH3GLB1在其中的角色機轉並如何影響細胞命運。也進一步探討其在細胞可塑性的影響，例如幹細胞特徵及DNA修復如何變化而影響治療抗性。初步結果:腦腫瘤臨床數據庫中，SH3GLB1高表現有較差的存活率。細胞株中，與親代細胞相比，抗性細胞和抗性CD133+細胞SH3GLB1表現皆有增加。在病患異種移植模型中，腫瘤給予TMZ後SH3GLB1表現會增加。研究發現SOD2和SH3GLB1的表現具相關性，並影響幹細胞標記表現。當抗性細胞SH3GLB1表現降低時，細胞存活、自噬和幹細胞標記表現皆減低。假設:SH3GLB1在腫瘤細胞獲得藥物抗性中扮演關鍵作用。具體目標：(1) 確定SH3GLB1在膠質母細胞瘤的表現。(2) 確立SH3GLB1保護性作用機制。(3) 研究SH3GLB1參與細胞癌化可塑性。新穎性及應用:這些結果將作為GBM發展新治療策略研究基礎。</p>	
計畫項目	探討EB病毒BRLF1所導致染色體異常的機制及其在鼻咽癌治療中的應用	
經費需求	1,774 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>鼻咽癌是好發在鼻咽部位的上皮細胞的惡性腫瘤，在中國南方，東南亞以及臺灣的盛行率很高。雖然結合放療及化療的癌症療法對於鼻咽癌的治療有很高的效率，但是對於治療緩解後的病患的轉移及復發之後的死亡率仍是居高不下，因此，如何處理這樣的病患是一個很重要課題。EB病毒被認為是鼻咽癌發生的主因之一，在過去的研究，我們證明了EB病毒的再活化對於鼻咽癌的癌化過程是重要的。此外，如果我們阻止EB病毒的再活化或抑制溶裂期蛋白的表現，則鼻咽癌細胞的癌化特性就會被明顯的抑制。BRLF1(Rta)是EB病毒即早期蛋白，在上個計劃中，我們發現了它可以在試管內及試管外的模式中造成染色體的異常分離和細胞基因不穩定。我們也建立了一個老鼠動物模式，證明BRLF1的重複表現可以促進腫瘤的生長。這樣的結果啟發了我們去假設BRLF1或許是一個新的癌症治療標的。在這個新的計畫，我們想要進一步利用酵母菌以及細胞系統來探討BRLF1造成細胞基因不穩定以及癌化特性的詳細機制。而且透過細胞學，分子生物學及基因技術和建立好的老鼠模式，我們想要篩選更多的BRLF1抑制劑來抑制BRLF1活性，來達到緩解鼻咽癌癌化進程。這個研究成果將可以提供高危險鼻咽癌病患接受癌症治療緩解後處理上的新選擇。</p>	
計畫項目	研究組織蛋白酶的表現於大腸直腸癌治療策略上可行之應用	
經費需求	1,650 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>目前，手術和化學藥物治療是大腸直腸癌的兩種主要治療選擇。而在所有批准使用於大腸直腸癌治療的化學藥物中，oxaliplatin對於患者的治療成效至關重要。對於所有第三期和第四期的患者，這種含鉑的化學藥物已在臨床試驗中顯現出其效益。然而，癌細胞對此藥物產生的抗藥性將限制其對患者所產生的療效。因此，如何克服這一棘手問題急需要進一步研究探討。組織蛋白酶為一常見之細胞酵素，在正常生理過程中以及惡性疾病的進展皆有其重要功能。基於它們可以調降細胞外基質蛋白的能力，組織蛋白酶也已被報導與大腸直腸癌的侵襲性以及患者預後具有相關性。儘管如此，這些組織蛋白酶的表現與oxaliplatin抗藥性之間的關</p>	

	<p>聯性仍不清楚。在我們先前的實驗結果中發現，使用基因富集分析後，組織蛋白酶L(CTSL)的高度表現對於抗藥細胞HT29-O3產生oxaliplatin抗藥性呈現高度相關。而在兩株抗性細胞HT29-O3和LOVO-O1的細胞以及培養基中，我們也發現CTSL的表達量和酵素活性皆增加。在使用CTSL抑制劑和抗體治療後，HT29-O3細胞中對於oxaliplatin的抗藥性可以下降。而在接受oxaliplatin治療後復發腫瘤組織的CTSL的表現量也高於原發腫瘤。而在公共資料庫的資料分析中，我們也發現CTSL的高度表現與大腸直腸癌患者的較差預後相關。在患者的血清標本中，我們也發現CTSL的酵素活性較高。因此我們假設CTSL的表現具有調節oxaliplatin在大腸癌細胞產生細胞毒性的能力，以及進一步在臨床應用的可行性。</p>	
計畫項目	探討LKB1缺陷型胰腺癌免疫微環境的特徵及其對癌症免疫治療的影響	
經費需求	2,509 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>免疫檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor, CPI)單獨使用，對大部分標準治療失敗的非高免疫性晚期實質惡性腫瘤，如肺，胃及肝癌等，約可有10-15%緩解率及近20%一年存活率。然胰腺癌(PDAC)對免疫CPI單獨使用的緩解率則近乎零，且對免疫細胞或疫苗治療的成果亦不理想。探討PDAC細胞與免疫抑制性TME的形成與交互作用，應有助於開發PDAC免疫療法。我們先前發現30%-40%PDAC會有LKB1低表現(LKBlow/loss)，而這些病患的預後較LKB1高表現者為差！且LKB1low/loss PDAC細胞會具有較高的癌幹細胞表現型。IHC則發現KRASG12DLKB1L/+P53L/L基因鼠的PDAC組織相對於KRASG12DP53L/L者有明顯較少的毒殺性TCD8+細胞；但有較高的免疫抑制性單核球細胞CD68+，M2巨噬細胞CD163+/Arginase+和巨噬細胞CD11b+。本研究目標：(1)使用多種遺傳定義的PDAC基因鼠模型來找出LKB1介導的免疫抑制性TME的癥結。(2)藉由各種免疫細胞和PDAC細胞共培養來研究免疫圖譜的差異點及其受LKB1途徑調節的分子機制。(3)評估人類PDAC LKB1表現高低，對免疫圖譜與其他臨床病理學特徵和預後的影響。(4)分析抗TNF激活劑或MCP-1抑制劑單獨使用或與gemcitabine或免疫調節劑併用，在LKB1L/L和LKB1+/+ PDAC動物模型內抑制腫瘤惡性化的程度。我們期望找到LKB1low/loss誘導產生的關鍵免疫調節劑，並歸納出LKB1low/loss影響PDAC TME重編程的機轉。</p>	
計畫項目	研究新穎 HSP90 受質 TRPM1 在惡性黑色素皮膚癌上的功能與可能治療策略	
經費需求	2,357 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>九成以上的黑色素皮膚癌帶有BRAFV600E突變型基因，而BRAF抑制劑(BRAF<sub>i</sub>)是目前治療帶有BRAFV600E突變型黑色素皮膚癌的標準用藥。大多數患者在6-9個月後會產生額外基因突變導致MAPK或AKT pathway的再活化，而對BRAF<sub>i</sub>產生抗藥性。AUY922是一新型熱震蛋白90抑制劑(HSP90<sub>i</sub>)在臨床測試中顯示具有抑制腫瘤生長的能力，但其作用之分子機轉仍需仔細研究。本實驗室利用蛋白質體及質譜分析法發現一新穎的熱震蛋白90受質(TRPM1)。初步研究顯示TRPM1在BRAF<sub>i</sub>抗藥性黑色素皮膚癌細胞株中具有高表達量。TRPM1的默化也證實能抑制AKT活性、促進pro-caspase-3降解、抑制黑色素皮膚癌細胞株的生長。我們也發現AUY922能導致TRPM1蛋白的降解。此與AUY922阻斷HSP90-CDC37複合體形成有關。重要的是AUY922能夠導致pro-caspase-3降解及細胞凋亡、抑制抗藥性黑色素皮膚癌細胞株的生長並能延緩腫瘤生長。因此，我們認為TRPM1是一個新穎的致癌因子，其表達能促進黑色素皮膚癌的發生、進程、惡性化及抗藥性產生。此四年計畫之目地為揭露TRPM1之致癌分子機轉並能延伸此研究成果在癌症治療上。此計畫有四個目標，(1)解析TRPM1在促進黑色素皮膚癌進程與抗藥性產生的角色。(2)探查的AUY922透過HSP90調控TRPM1蛋白降解的分子機轉。(3)評估AUY922在抑制黑色素皮膚癌的發生、進程及抗藥性產生的療效。(4)解析TRPM1在大腸直腸癌進程中之角色並評估AUY922的治療效果。</p>	
計畫項目	整合多組學數據來分析染色質重塑基因對於乳癌腫瘤微環境的影響	

經費需求	5,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究主要專注探討表觀遺傳修飾酵素在DNA修復能力中的影響，並致力於開發特異性抑制劑以做為日後乳腺癌患者藥物的選擇。為了完成此任務，計畫主持人將召集各領域專家合作，包括侯明鋒博士、謝建臺博士及劉柯俊博士建立一套全面的培訓計劃以幫助潘美仁博士成為知名的癌症生物學家。近期潘博士發現chromodomain-helicase-DNA-binding protein4(CHD4)具有參與細胞中DNA損傷的修復及皮間質轉化的能力。過去的研究顯示CHD4如何藉由影響染色質結構進而改變癌細胞中基因表現。然而對於CHD4如何影響乳腺癌進展的機轉、腫瘤微環境中代謝體重編和藥物反應性的角色尚待釐清。因此，此研究團隊，將首先由質譜專家謝建臺博士協助潘博士完成腫瘤微環境中代謝物體分析，並由臺灣樹突細胞免疫治療先驅之一的劉柯俊博士協助釐清CHD4在免疫調節中的角色以及CHD4對免疫治療的影響。最後，為了驗證細胞和動物實驗的數據並有效釐清此研究對臨床治療的影響，將由著名乳腺癌外科醫生和醫師科學家侯明鋒博士協助釐清CHD4對臨床化療和免疫治療的影響。	
計畫項目	斑馬魚疾病偵測系統之建置及應用	
經費需求	841 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬用1年的時間，建立國內第一個「斑馬魚疾病監測系統」，主要包含1.形態、行為學的觀察 2.致病原的檢測及其準確性的校訂，並利用開辦研討會的方式將此系統推廣至全國。同時我們也計劃發展利用非動物性之檢體，如只使用魚的糞便或鱗片等來偵測病原菌的替代方法，以符合動物實驗3R的精神。並於疾病偵測的系統建立完成後，將之利用於斑馬魚於胚胎毒性測試替代方法的優化，將此方法首先開始於臺灣斑馬魚核心設施-本院分支中最常提供的10株斑馬魚品系:(AB、Tg(fli1:gfp)、tp53、Tg(kdr1:egfp)、Tg(lfabp:egfp)、Tg(cm-isl1:gfp)、Tg(gata1:desRed)、Tg(HuC:kaede)、Tg(mpx:egfp)、Tg(mpeg1:mCherry))。待系統建立後再全面使用於所有不同品系的魚種。尤其目前國內、外研究人員使用大量基因修飾過之斑馬魚品系，我們計畫對於這些魚種的健康狀況進行特別的觀察、偵測及追蹤後，可以讓 我們對於使用這類斑馬魚時有所依據。此外，基於斑馬魚的疾病偵測主要與飼養、水質控制等息息相關，本院內的臺灣斑馬魚核心設施，自2010年在科技部的支持下開始營運以來，累積了多年斑馬魚飼育的經驗，並且於2015年獲得AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care )的國際認證。	
計畫項目	斑馬魚疾病模式與毒性測試平臺	
經費需求	2,505 千元	經費來源：科技部
計畫重點	2018年起我們將服務去蕪存菁，更加著重於發展可以產業化及客製化的服務，也因此將計畫名稱改為「斑馬魚疾病模式與毒性測試平臺」以期能更直接地反映我們的服務內容。今年在「生技醫藥核心設施平臺二期」下，我們將再次以「斑馬魚疾病模式與毒性測試平臺」申請。這個計畫的總目標在於發展前瞻技術並提供全套一站式服務，有臨床前試驗之驗證與增值，落實上中下游整合及研發成果產業化的目標。規劃之短程目標為建構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。我們將落實真正的一站式服務，將有效率的執行服務並培育人才，除承續過去的主要服務項目(包括客製化服務)外，並陸續加入利用賀爾蒙干擾物質之生物檢測、CRISPR/dCas9基因激活、斑馬魚成魚/仔魚行為分析及神經退化監測等項目，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。我們的長期目標為利用我們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。	

計畫項目	組織工程研究骨微環境與骨轉移癌細胞的交互作用	
經費需求	526 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在過去的幾十年中研究表明，一些細胞激素會促進游離型乳腺癌細胞增殖，這意味著骨組織內富含這些細胞激素。然而，其他器官也會有相似於骨組織中的細胞激素存在，似乎不僅細胞激素，骨組織中的微環境更適合癌細胞的生長，甚至它們自身的特性如多孔結構，為遷移提供了更好的條件。乳腺癌由於骨骼手術和數據收集的困難，具有用於研究骨微環境的哺乳動物模型是困難的。此外，創建類似於骨組織的骨微環境是複雜的並且難以控制實驗因素。本研究中，我們選擇EGF(表皮生長因子)作為靶細胞因子。EGF因其乳腺癌細胞BT549的增殖能力而被發現。在划痕試驗中，結果顯示EGF可以誘導癌細胞遷移。實際上，骨組織中的細胞因子可能不會自由移動，而是附著在骨組織上，很難發現細胞如何在3D環境(如骨組織)中與組織相互作用。我們用氫氧基磷灰石和明膠製備了多孔支架，以模擬人體骨骼結構，製造骨微結構、骨鈣含量與骨蛋白質分布等三種骨微環境。通過使用掃描電子顯微鏡和通過組織切片的生物相容性來鑑定支架的孔隙率。為了研究EGF對3D環境中癌細胞遷移的影響，我們將EGF固定在孔表面，並使用高靈敏度ELISA定量固定化EGF。而後，將乳腺癌細胞接種在EGF固定的支架上並在動態生物反應器上培養。以IVIS偵測腫瘤形成，以SPR偵測細胞代謝物產生。</p>	
計畫項目	心臟細胞球微系統檢測平臺	
經費需求	662 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>體外培養之心肌細胞可用於基礎生物與醫學研究，亦可提供藥物開發過程中之毒性測試使用。由於心臟毒性占藥物開發過程失敗之主要原因之一，因此開發能在臨床試驗以前更能預測藥物毒性方法是非常重要之研究議題。即便目前已存在許多可用於藥物毒性測之方式，他們的效果仍不能滿足目前的需求。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。近年來體外三維培養之細胞可以提供更為接近體內之細胞模型，也因此相對於二維培養之細胞提供了更有預測體內對藥物反應之模型之可能性。也因此在這個計畫書當中，我們希望能夠開發新穎的三維細胞培養技術。具體而言，我們希望能將心臟細胞球跳動之偵測裝置與我們已經發展之心臟細胞球培養裝置結合，以產生一個可以培養心臟細胞球並同時偵測所培養之心臟細胞球之特跳特性。這個裝置於將來有機會可以用在心臟毒性之藥物測試使用。</p>	
計畫項目	甜菜醛氨酸對多巴胺神經保護作用	
經費需求	868 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>多巴胺為中樞重要神經傳遞物質，可經由黑質-紋狀體徑路調控運動，或由中腦邊緣徑路調控報償行為。但過量的多巴胺或L-DOPA可造成多巴胺神經毒性，如見於甲基安非他命藥物濫用或巴金森症L-DOPA 治療。有一些植物也可合成LDOPA，如：pitaya (俗名:火龍果)。在這些植物， L-DOPA 可以代謝成甜菜醛氨酸(betalmic acid)。甜菜醛氨酸可進一步與L-DOPA, cyclodopa, 或多巴胺合成具強抗氧化作用的 betalains (如: betaxanthin betacyanin)。由於甜菜醛氨酸能將過多有毒的L-DOPA或多巴胺轉換成具神經保護的betalains，甜菜醛氨酸應具對多巴胺神經保護作用。本研究將於已建立的甲基安非他命藥物過量及巴金森症L-DOPA 治療細胞及動物模型，探討自行合成的betalmic acid analogs及 pitaya 萃取物，對多巴胺神經保護作用及機制。研究結果將可未來應用於甲基過量安非他命藥物及巴金森症治療。</p>	
計畫項目	腦損傷後給予2-fucosyllactose 降低新生鼠神經退化	

經費需求	818 千元	經費來源：科技部
計畫重點	2-fucosyl lactose (2'-岩藻糖基乳糖; 2FL) 為人乳中的主要寡糖，但於牛奶及嬰兒配方中並無此成分。2FL 可調節炎症，病原體粘附和先天免疫系統。先前我們研究證明 2FL 前處理，可減少成年大鼠缺血性中風後的腦梗塞面積，並恢復動物行為功能。說明 2-fucosyl lactose 對成年動物有神經保護作用。但 2FL 對新生兒大腦的保護作用尚未確定。創傷性腦損傷(TBI) 是導致健康嬰兒死亡或發生嚴重病變主因。目前尚無直接且有效的治療方式，僅給予受創嬰兒支持性治療。本研究目的為發展 2FL 治療新生兒 TBI 治療策略。以細胞學技術在初級皮質神經元 mechanical injury 後，給予 2FL 觀察其神經保護作用。活體動物研究，給予新生鼠 close head weight drop injury，於損傷後 1,3,5 天，開始給予 2FL 治療。我們將檢查 2FL 是否可以減少腦梗塞、神經功能缺損和記憶障礙。進一步了解作用機制，將檢查 2FL 是否減少細胞凋亡和神經炎症標誌物的表現。並於 in vivo 與 in vitro 實驗觀察腦室下區的神經幹細胞增殖、遷移和分化了解神經再生功能影響。預期本研究將有助於我們了解 2FL 在新生兒創傷性腦損傷中的作用。此研究成果未來可應用於新生兒腦損傷的治療。	
計畫項目	根據替代指標來設計罕見疾病的臨床試驗之統計方法學	
經費需求	195 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在醫療迫切需求之下，以替代指標來代替臨床指標取得加速上市申請審核，幾乎是各國在罕見疾病採取的方式。許多罕見疾病由於沒有足夠的臨床資料可以了解替代指標與臨床指標的關係，如何設計臨床試驗來評估試驗藥物的療效也是一大挑戰。在本計畫中，我們將設計兩階段的臨床試驗，第一階段的試驗將以替代指標為主要療效指標，以期能根據第一階段臨床試驗的結果來取得加速上市申請審核。在假設替代指標與臨床指標有正向相關性的前提之下，我們將建立替代指標與臨床指標的試驗假說，並估算執行此試驗所需要的樣本數。我們將模擬研究來評估所提出的統計方法的表現，尤其是在型一誤差的控制是否良好。我們將評估在替代指標與臨床指標的關係與我們的假設有偏差的情形之下，對我們的臨床試驗設計與統計方法的表現所產生的影響。我們將以實際罕見疾病的例子來瞭解所提出的統計方法的特性。	
計畫項目	探討代謝症候群造成肝癌、胰臟癌生成及產生抗藥性的可能機制	
經費需求	1,073 千元	經費來源：科技部
計畫重點	根據近十年國內流行病學調查，罹患肝癌患者的不分期別平均五年存活率約為 27.6%，而胰臟癌患者則僅有 6.6%。因此，探討肝胰癌症的癌化關鍵以建立有效的早期診斷分子或開發遏止癌症惡化或轉移的治療標的，方可有效提高患者存活率。研究報導指出代謝症候群是造成肝癌及胰臟癌的高危險因子，然而代謝症候群導致細胞癌化、轉移、或是產生抗藥性的機制仍尚未被釐清。本研究計畫將建立特殊飲食誘導疾病小鼠模式，在長期高脂高糖飲食情形下，小鼠將產生肥胖等代謝症候群，並發展成脂肪肝、脂肪胰、及肝胰癌化前期等表現型，經由收集小鼠檢體分析血液中細胞激素的改變、觀察組織檢體中癌症幹細胞表現因子、受體酪胺酸激酶及細胞老化相關基因的變化情形，以尋找代謝症候群導致癌症發展的重要因子。除此之外，本計畫將分離疾病小鼠的初代細胞建構體外類器官模式，利用此模式分析疾病小鼠的血清、脂肪細胞及間質細胞中可能誘導細胞癌化的重要因素，以釐清間質細胞、免疫細胞、脂肪細胞及癌細胞之間的交互作用，尋找罹患代謝症候群易產生癌化環境的可能機制。	
計畫項目	胰管腺癌在漸酸微環境下之動態反應與進化適存	
經費需求	1,049 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>過去幾年來，我們經過多次努力，終於成功培養一系列適應不同酸化期程的癌細胞株，這些生物材料相較於全世界最常使用的 pH<sub>e</sub> 7.4 癌細胞繼代培養酸鹼值模式，更加貼近於病患體內腫瘤體周遭環境的真實偏酸情況。但即便如此，這些適應於不同酸化期程的胰臟管腺癌細胞株仍有其缺陷，為求能取得更加貼切模擬病患體內胰管腺癌周遭微環境的偏酸變化情形，我們花了九個月的時間把最具代表性的一株胰管腺癌細胞株，以緩慢的方式從 pH<sub>e</sub> 7.4 開始逐漸酸化培養至病患常見的胞外 pH<sub>e</sub> 6.6 酸鹼值。經初步實驗發現，當胰管腺癌細胞處在不同期程的酸化培養條件下，其細胞型態、生長速率、移動能力、以及自嗜反應等皆有著極大不同。我們更觀察到胰管腺癌細胞接觸到酸化微環境時，其粒線體產生延長網狀型態且散布於整個細胞質內，此現象證明酸化微環境可能扮演著一個重要的壓力因子，進而提供一個可以讓胰管腺癌細胞產生動態變化進而適存於此不利環境。此透過乳酸與氫離子沿著胰管腺腫瘤距離遠近而分泌導致造成的“酸化調控腫瘤惡化”之特殊現象，極可能誘使粒線體產生關鍵重編程，進而促進了胰管腺癌細胞的特殊生存適應機轉。因此，我們計畫釐清胰管腺癌細胞究竟如何適應此特殊漸酸微環境，進而演繹成為更具侵襲轉移能力的惡化致命狀態。</p>	
計畫項目	開發腸病毒71型疫苗病毒新型純化系統	
經費需求	667 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腸病毒 71 型 (EV71) 與小兒麻痺病毒皆屬於腸病毒，根據親緣分析，EV71 可分成 3 個主要基因群(A~C) 及 11 個基因型(A、B1~B5 及 C1~C5)，自從 1997 年開始，不同基因型別的 EV71 在亞洲幼兒造成中樞神經併發症大流行，影響國家包括馬來西亞、臺灣、新加坡、越南、柬埔寨、文萊及中國大陸，有鑑於此，開發 EV71 疫苗成為這些國家的首要目標。目前雖已有五個候選疫苗進入臨床試驗，包括 B2 (新加坡)、B4 (臺灣) 和 C4 (中國，三個候選疫苗)，中國三個候選疫苗已取得中國上市許可，但因產量不足，目前並無到其他國家取得上市許可的規劃，因此，臺灣開發的 EV71 疫苗仍有商機，也值得開發新一代 EV71 疫苗來提升國際競爭力。目前的這些候選疫苗株病毒效價最高約只有 107 PFU / 毫升，明顯低於不活化小兒麻痺疫苗 (IPV)，亟須提升繁殖效率，本團隊已將臺灣 2008 年所分離的 B5 基因型病毒在猴腎細胞進行馴化而選殖出高成長病毒株，目前可以在微載體培養系統達到約 108 PFU / 毫升的效價，提升約 10 倍產能，且此株病毒在兔子可以引起對抗不同基因型病毒的交叉中和抗體反應，因此是具有潛力的抗多基因型病毒的疫苗株。本計畫將進一步與本地純化設備廠商合作開發新型純化系統，達到提升產能及降低成本的效益。</p>	
計畫項目	創新生技醫藥產業技術綱要計畫	
經費需求	38,950 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	<p>配合行政院及經濟部的推動政策，本計畫投入之重點為高商業價值之食品技術、生物技術、新藥開發。藥品領域部分項目預計於 108 年完成階段性任務後退場，包括蛋白藥、植物來源外用型新藥、發炎性腸道疾病植物新藥。109 年起因應精準醫療新趨勢，並為加速臺灣新藥開發時程，提高研發效率，投入新成分新藥開發躍進計畫，解決臺灣醫藥產業鏈案源枯竭的痛點，拓展案源，以及建立 MRT 與 14C 平臺，加速藥物開發時程，預期擴增計畫後全程將可達成新增 6 項以上新藥產品申請 IND 進入臨床的效益。</p>	
計畫項目	智慧醫療科技應用與跨場域驗證計畫	
經費需求	7,000 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	<p>本計畫將發展「應用於皮下潛瘡血檢測用之手持式光聲成像平臺」，計畫目標為協助醫療檢驗工作，降低醫護人力短缺所帶來的衝擊。計畫之執行分成三大重點如下：1. 以紅外光之特殊波段投射於皮膚組織內，利用低功率雷射源使皮膚組織</p>	

	內分子產生振動與熱能，進而產生超音波源再傳遞至皮膚表面，以獲得在不同深度處正常與發炎組織與的超音波訊號，進而判斷發炎組織的輪廓，提供醫師進行診斷。2. 本成像平臺可同時提供大面積皮膚組織的血氧濃度分布圖與發炎組織超音波輪廓圖，同時提供臨床醫師以雙重影像進行發炎膿胞、組織病變等皮膚病徵種類的判斷，亦可提供給醫學美容醫師作為血管、組織分辨以進行施針位置參考。3.以醫學輔助影像設備產品的概念開發，整合可攜式、非侵入式、無藥劑輻射殘留的光學影像建構系統，提供多重皮膚影像資訊與生理特徵指數指標，同時自動記錄病徵區域，讓皮膚科醫師針對有效的影像資訊進行療程評估。	
計畫項目	精準醫療平臺技術開發及產業應用	
經費需求	5,000 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商發展精準醫療平臺技術及產業應用	
計畫項目	晚期非小細胞肺癌患者腫瘤組織中 EGFR 突變狀態的檢測計畫	
經費需求	392 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商檢測晚期非小細胞肺癌患者腫瘤組織中 EGFR 之突變。	
計畫項目	細胞培養病毒之疫苗開發(製造 V 區 Track2)	
經費需求	15,200 千元	經費來源：民間計畫
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，予合作廠商用以履行腸病毒71型疫苗開發契約。	
計畫項目	「一項隨機、觀察者盲性、控制組對照的可行性試驗用來評估 Keeogo 智慧型動力式下肢外骨骼機器人在中風病人復健療程中的有效性與安全性」之臨床試驗統計系統建置資料處理與統計分析	
經費需求	627 千元	經費來源：民間計畫
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	半導體材料之生物相容性與表面化學測試研究服務	
經費需求	500 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	提供廠商半導體材料之生物相容性與表面化學測試服務。	

## 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 27 億 8,512 萬 5 千元，依計畫別分述如下：

- (一) 醫衛生命科技研究計畫，編列 16 億 8,225 萬 5 千元。  
(經常門 16 億 3,225 萬 5 千元，資本門 5,000 萬元)
- (二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模，編列 1 億 1,548 萬 5 千元。  
(經常門 1 億 1,348 萬 5 千元，資本門 200 萬元)
- (三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發，編列 7,735 萬 7 千元。  
(經常門 7,135 萬 7 千元，資本門 600 萬元)
- (四) 物質成癮研究計畫，編列 1,087 萬 2 千元。  
(經常門 1,087 萬 2 千元)
- (五) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用，編列 2,000 萬 7 千元。  
(經常門 1,756 萬 1 千元，資本門 244 萬 6 千元)
- (六) 整合性藥物化學核心實驗室，編列 3,904 萬 3 千元。  
(經常門 3,704 萬 3 千元，資本門 200 萬元)
- (七) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系，編列 1 億 3,638 萬 1 千元。  
(經常門 1 億 3,338 萬 1 千元，資本門 300 萬元)
- (八) 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫，編列 1 億 0,562 萬 4 千元。  
(經常門 8,125 萬 4 千元，資本門 2,437 萬元)
- (九) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫，編列 1 億 0,603 萬 1 千元。  
(經常門 1 億 0,603 萬 1 千元)
- (十) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫，編列 7,515 萬 4 千元。  
(經常門 7,015 萬 4 千元，資本門 500 萬元)
- (十一) 再生醫學科技發展計畫，編列 1,375 萬 7 千元。  
(經常門 1,355 萬 7 千元，資本門 20 萬元)
- (十二) 強化早期臨床試驗能量，編列 7,288 萬 7 千元。  
(經常門 6,858 萬 7 千元，資本門 430 萬元)
- (十三) 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 3,258 萬 5 千元。

(經常門 3,163 萬 5 千元，資本門 95 萬元)

(十四) 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，編列 962 萬 3 千元。

(經常門 962 萬 3 千元)

(十五) 肥胖之整合性智慧醫療研究，編列 5,832 萬 1 千元。

(經常門 5,532 萬 1 千元，資本門 300 萬元)

(十六) 空污危害與健康防護之防制新策略，編列 4,146 萬 6 千元。

(經常門 4,146 萬 6 千元)

(十七) 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護，編列 7,687 萬 7 千元。

(經常門 4,187 萬 7 千元，資本門 3,500 萬元)

(十八) 建置國家級生物資料庫整合平臺，編列 1 億 1,140 萬元。

(經常門 1 億 0,740 萬元，資本門 400 萬元)

綜上所述本年度接受政府捐助經費共編列 27 億 8,512 萬 5 千元。

(經常門 26 億 4,285 萬 9 千元，資本門 1 億 4,226 萬 6 千元)

## 二、專案計畫經費

(一) 政府機關：共編列 4 億 4,242 萬 4 千元(經常門 4 億 2,827 萬元，資本門 1,415 萬 4 千元)，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 9,647 萬 4 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 4,595 萬元。

(二) 民間機構：共編列 2,171 萬 9 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 201 件，經費共編列 4 億 6,414 萬 3 千元，其中包含 153 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 3 億 9,797 萬 4 千元。

## 三、收支營運概況

(一) 收入預算數共編列 33 億 7,710 萬 8 千元，包括：

1. 勞務收入編列 32 億 9,812 萬 7 千元。
2. 其他業務收入編列 4,045 萬 1 千元。
3. 業務外收入編列 3,853 萬元。

收入預算數 33 億 7,710 萬 8 千元，較上年度收入預算數 33 億 2,885 萬 8 千元，增加 4,825 萬元，主要係勞務收入增加所致。

(二) 支出預算數共編列 34 億 7,164 萬 9 千元，包括：

1. 勞務成本編列 33 億 9,668 萬 4 千元。
3. 其他業務支出編列 4,791 萬 3 千元。
4. 業務外支出編列 2,705 萬 2 千元。

支出預算數 34 億 7,164 萬 9 千元，較上年度支出預算數 34 億 2,052 萬 2 千元，增加 5,112 萬 7 千元，主要係勞務成本增加所致。

(三) 收支相抵後預算短絀數 9,454 萬 1 千元，較上年度短絀 9,166 萬 4 千元，減少 287 萬 7 千元。

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

(明細詳第 141 頁收支營運預計表)

#### 四、現金流量概況

- (一) 業務活動之淨現金流入 1 億 7,166 萬元，係本期短絀 9,454 萬 1 千元及調整非現金項目 2 億 6,620 萬 1 千元。
- (二) 投資活動之淨現金流出 1 億 5,642 萬元，係購置醫藥研究儀器等。
- (三) 現金及約當現金增列 1,524 萬元，係期末現金及約當現金 14 億 9,390 萬 2 千元，較期初現金及約當現金 14 億 7,866 萬 2 千元增加之數。

(明細詳第 142 頁現金流量預計表)

#### 五、淨值變動概況

- (一) 本年度期初淨值 73 億 9,603 萬 7 千元，變動增加短絀 9,454 萬 1 千元，期末淨值總計 73 億 0,149 萬 6 千元。
- (二) 淨值總計 73 億 0,149 萬 6 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 11 億 5,008 萬元。

(明細詳第 143 頁淨值變動預計表)

## 肆、前(107)年度及上(108)年度已過期間預算執行情形及成果概述

### 一、前(107)年度決算結果及成果概述

#### (一) 決算結果：

1. 政府補助收入決算數 26 億 1,365 萬 3 千元，較預算數 27 億 6,779 萬 4 千元，減少 1 億 5,414 萬 1 千元，約 5.57%，主要係立法院審查中央總預算，衛福部單位預算補助經費刪減 6,288 萬 2 千元及因研究需求流用至資本門 7,168 萬 1 千元所致。
2. 勞務收入決算數 7 億 7,808 萬 5 千元，較預算數 4 億 4,574 萬 2 千元，增加 3 億 3,234 萬 3 千元，約 74.56%，主要係外接專案計畫增加所致。
3. 其他業務收入決算數 5,503 萬 2 千元，較預算數 3,895 萬 2 千元，增加 1,608 萬元，約 41.28%，主要係授權金收入及技術材料服務收入增加所致。
4. 業務外收入決算數 3,750 萬 7 千元，較預算數 3,801 萬 3 千元，減少 50 萬 6 千元，約 1.33%。
5. 政府補助支出決算數 27 億 1,249 萬 4 千元，較預算數 29 億 1,935 萬 3 千元，減少 2 億 0,685 萬 9 千元，約 7.09%，主要係衛福部單位預算補助經費刪減 6,288 萬 2 千元及因研究需求流用至資本門 7,168 萬 1 千元所致。
6. 勞務成本決算數 6 億 8,361 萬 1 千元，較預算數 4 億 4,574 萬 2 千元，增加 2 億 3,786 萬 9 千元，約 53.36%，主要係外接專案計畫增加所致。
7. 其他業務支出決算數 6,099 萬 1 千元，較預算數 4,396 萬 1 千元，增加 1,703 萬元，約 38.74%，主要係隨收入增加而增列相關成本所致。
8. 業務外支出決算數 4,499 萬 5 千元，較預算數 3,338 萬 1 千元，增加 1,161 萬 4 千元，約 34.79%，主要係外幣評價損失增加所致。
9. 以上總收支相抵後，計短絀 1,781 萬 4 千元，較預算數 1 億 5,193 萬 6 千元，減少 1 億 3,412 萬 2 千元，約 88.28%，主要係勞務收入增加所致。

#### (二) 計畫執行成果概述

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「促進全民健康與福祉」之施政使命，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」為院發展策略及任務，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。

本院在國家重要健康研究中扮演統整的重要角色，為擔負「政府智庫」的重任，本院與衛生福利部暨其所屬機關長年合作辦理各項健康相關監測調查，同時針對當前

迫切性的健康相關議題，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。為提升各界對本院政策轉譯研究成果的瞭解，並促進醫藥衛生知識的傳播，本院重要研究成果透過以專書發表、政策轉譯成果發表會、大型研討會議、每周電子報、記者會或新聞發佈等方式廣為周知。例如：本院於 108 年 1 月 4 日假衛生福利部舉行「107 年度年終記者會」，向國人介紹本院 107 年度推行科學防疫的各項作為，希望讓國人對於蚊媒傳染性疾病防治的工作有更多的認識與了解。此次新聞發布獲得熱烈迴響，並於會後接獲外交部主持之英文電子報--Taiwan Today 聯絡採訪。自 108 年 1 月 4 日發表截至 1 月 9 日止，短短數日獲刊登及轉載篇數 58 篇。本院積極和媒體互動，107 年度計有 14 件專題發表，包含：

1.	107 年 1 月 5 日	發表「酒害防制 從年輕族群做起」
2.	107 年 3 月 5 日	發表「冬蟲夏草抗癌 研發邁大步」
3.	107 年 3 月 15 日	發表「臺灣小分子褐藻醣膠可抑制細胞發炎的分與癌症趨化因子」
4.	107 年 5 月 8 日	於聯合報健康名人堂發表「投資健康 從個人到政府缺一不可」
5.	107 年 5 月 21 日	「肝癌防治新方向—脂肪肝和代謝性疾病也是得肝癌的風險因子」記者會
6.	107 年 6 月 2 日	發表「噓！不要吵醒癌細胞 它們也會冬眠」
7.	107 年 6 月 2 日	TVBS 新聞臺「五大科醫師人力」專題報導
8.	107 年 6 月 5 日	於聯合報健康名人堂發表「陪慢飛天使 好好長大」
9.	107 年 7 月 9 日	「發現癌細胞代謝調控可抑制乳癌轉移—治療三陰性乳癌新策略」記者會
10.	107 年 7 月 14 日	發表「賠錢生意沒人做：抗生素的研發困境」
11.	107 年 7 月 30 日	於聯合報健康名人堂發表「本土登革熱 可以根絕嗎？」
12.	107 年 7 月 31 日	發表「藥癮者子女 藥物濫用的隱藏受害者」
13.	107 年 9 月 17 日	發表「臺青少年網路遊戲成癮研究」
14.	107 年 10 月 1 日	發表「自體免疫疾病潛力治療標靶」

此外，本院也以現有的資源及人力，隨時承接衛生福利部所交辦的各項任務，包含：

#### 1. 協助衛福部整合國內迫切性醫藥衛生研究議題

- (1) 「國家衛生研究院論壇」：為有效因應當前重要且急迫之健康及福利課題，提升健康科學新知，促進大眾健康福祉，「國家衛生研究院論壇」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，以面對現今人口快速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，並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 107 年底已提出 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 27 件衛生政策建言書。
- (2) 「兒童醫學及健康中心」：於 104 年 4 月 2 日正式成立「兒童醫學及健康中心」，為建立跨部門的資源整合平臺及兒童健康研究合作機制，協助衛福部進行各項兒童健康研究。規劃五大研究方向包括：兒童重難症醫療、先天性疾病醫療、建立兒童友善環境、健康促進、衛生體系與政策研究。107 年度已完成「2030 兒童醫療與健康政策白皮書規劃(草案)」初稿，協請衛福部所有相關單位確認內容正確性、目標可達成性、以及策略可行性。另外，也整合本土研究資料與國

際文獻，規劃並完成「塑化劑事件衛教資訊」，將暴露來源及相關預防措施轉譯為公眾所知。並開設兒童環境健康特診，撰寫門診健康資訊，持續追蹤高風險兒童與家庭。

- (3) 「**國家級高齡醫學及健康福祉研究中心**」：參與衛福部籌設國家級高齡醫學及健康福祉研究中心，目前規劃在本院設立主中心，本院將負責研究主題及資源整合、訂定具急迫性的中長程研究主題及方向。
- (4) **第三期癌症研究跨機構合作平臺及其整合應用**：本院亦協助衛福部辦理第三期癌症研究計畫之進度與成果評估、人才培育及國際研討會；協助衛福部作計畫期中、成果報告、下一年度計畫書審查、辦理研討會及 workshop。

## 2. 配合國家政策生產防疫疫苗，開發新型疫苗與新製程技術

- (1) **卡介苗及抗蛇毒血清**：承接疾病管制署卡介苗及抗蛇毒血清後續供應製造。本院已於 104 年通過食藥署之 PIC/S GMP 查核、協助疾管署完成卡介苗委託製造藥證變更並交貨予疾管署。配合疾管署進行製程再優化，107 年已完成新凍乾參數之半製品及成品製程確效，目前持續進行安定性試驗；另以新凍乾參數完成 5 批半製品及檢驗放行，亦積極配合疾管署之稽核建議以提升製劑品質。抗蛇毒血清已於 104 年通過食藥署之 PIC/S GMP 查核，並於 105 年協助疾管署完成三類抗蛇毒血清(神經性、出血性、百步蛇)委託製造藥證變更，及完成交付三類抗蛇毒血清 9 批共 5,400 瓶，於 106 年協助疾管署完成最後一類抗蛇毒血清(鎖鏈蛇)之委託製造藥證變更，並分別於 105、106 及 107 年順利依合約時程交付抗蛇毒血清 9 批共 5,400 盒產品、4 批共 3,005 盒產品及 4 批共 2,600 盒產品，目前持續進行後續履約生產。為穩定政府衛生政策必需之生物製劑，本院生物製劑廠已提升為政府上市藥品委託製造廠，且所生產之產品已廣泛於醫療系統使用中。
- (2) **腸病毒疫苗開發**：本院於 102 年至 106 年間，分別接受 2 廠商之委託進行臨床試驗用疫苗製造、成品安定性試驗、委託檢測及委託服務等產學服務共 10 項合約，已順利完成疫苗生產及相關檢測，並協助廠商開發生物反應器製程，且分別於 105 年及 106 年通過食藥署之 PIC/S GMP 及例行性查核。2 廠商之第二期臨床試驗分別於 105 年及 107 年獲食藥署審核通過完成試驗。107 年已完成與廠商之委託服務與合作研究開發合約履約項目(共 2 份合約)，並簽訂 1 新約延續合作，提供符合 PIC/S GMP 法規生產設施，協助廠商持續進行疫苗開發及維持食藥署 PIC/S GMP 認證。國內未尚有 EV71 疫苗上市藥，本院於此疫苗開發期間，積極協助政府法規單位建立生產、檢驗及臨床試驗標準。

## 3. 配合政府「生醫產業創新推動方案」

- (1) 「**銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫**」：以政府推動的長照十年 2.0 計畫為藍圖，將以智慧化科技導入高齡整體照顧模式。規劃執行：鏈結長照 2.0 每個環節的 ICT 技術及產業、失智症防治及照顧相關的科技、開發高齡者預

防失能及支撐活動相關輔具科技及產業及推動健康福祉產業等 4 大面向。現階段規劃合作之縣市政府衛生局，包括嘉義市、新北市、臺中市等，了解在地長照服務主軸及特色內容，以及現有智慧型管理系統導入長照服務方案。107 年度已完成「智慧型長照管理雲平臺」、「多功能長照資源平臺」、「銀髮人力資源平臺」、「個案資料彙整平臺」、「行動化彙整查詢 APP」，108 年將進一步擴大已建置的相關系統平臺應用至其他 3 個縣市，並符合在地需求。

- (2) 「藥物化學加值創新研發中心」：本院與中央研究院共同推動「技術支援平臺」，提供小分子新藥研發所需「藥物化學研究」關鍵技術平臺服務。以藥物化學設計與合成核心技術為主軸，輔以本院生技藥研所跨領域整合性核心技術平臺支援，補足國內新藥研發團隊所欠缺之各領域專業團隊間的高度整合與系統性的研發流程，並已具備以科技為導向提供解決方案或提供技術的服務公司 (Research Service Company) 之條件。過渡期實驗室已於本院竹南院區 106 年 5 月底完成建置，並於 6 月 12 日舉行揭牌典禮，107 年 12 月已經啟動進駐南港生技園區之各項程序，預計 108 年可以完成搬遷營運。107 年已服務 21 家廠商進行委託合作，與產、學、研界進行 34 件合作委託案，並培育 21 位具藥物開發實務經驗之人才。
- (3) 「防疫科技新南向政策」：基於我國與東南亞各國沒有實質性的外交關係，本院國家蚊媒傳染病防治研究中心先以學術研究為前導，特別是運用法國巴斯德研究中心在東南亞的研究據點以做為我國防疫科技產業南向的通路。為厚植我防疫新科技研發動能，並配合政府衛生相關新南向政策，中心規劃針對防治登革熱及蚊蟲的防治科技，提升我國防疫新科技的研發動能，以學研帶動產業的方式，進駐到南向國家。於 106 年團隊多次前往越南與柬埔寨的巴斯德研究所分部，針對雙方的需求與未來合作的可能性進行規劃討論包含雙方防疫人才培養與交流、先導型基礎科學研究、防疫產業的推廣等。目前已與法國巴斯德研究所簽訂「登革熱研究計畫」國際合作合約，針對蚊種對於黃熱病毒之感受性與免疫能力進行研究，期以此合作增進未來防治相關蚊媒傳染病之策略制定。另外，與法國巴斯德研究所商談合作利用重組脂質化蛋白於登革熱疫苗開發計畫，目前正積極討論合作細節。此外，本院也建立「亞太腸病毒偵測網絡(Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)」，目前已簽署合作備忘錄(MOU)對象包括柬埔寨巴斯德研究所、越南胡志明市巴斯德研究所、越南胡志明市第一兒童醫院、馬來西亞馬來亞大學、砂勞越馬來亞大學、泰國朱拉隆功大學，並收集這些國家的流行病學及疫苗法規資訊提供給國內產官學參考，建議國內廠商優先至越南進行跨國臨床試驗。此外，本院也與合作廠商開發腸病毒血清型鑑定晶片，未來將規畫進行臺越跨國臨床試驗。跨國疫苗臨床試驗方面，國內兩家廠商已開始申請在越南進行臨床試驗，預計於 108 年進行受試者收案。
- (4) 「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」：推動衛福部與醫學中心、學研機構及產

業界的精準醫療國際合作，整合跨國資源，引領臺灣學術研究與產業發展站上國際重要地位。現已建立國內外合作網絡架構(北醫、臺中榮總、奇美醫院、臺北榮總、日本東北大學、美國芝加哥大學及美國密西根大學)，及精準醫療相關平臺(包括：免疫基因體學、斑馬魚藥物篩選平臺、綜合化療反應 (Integrative ChemoResponse, ICR)分析平臺)。於產業發展方面，開發以基因體為基礎之基因體分析服務、基因檢測套組、健康照護傳遞系統，如：藥物基因體檢測套組 (pharmaco-genomics)、癌症遺傳風險評估套組等。建構具有國際競爭力之高速定序設施，以符合發展精準醫療產業之所需，一舉發揮推動學術研究與振興產業的雙重目的，達到產業運作之經濟規模。於 106 年 3 月輔導成立「臺灣基因體產業聯盟」，於 106 年 8 月 1 日開始執行，業界將投入新臺幣 1.2 億元(106-109 年)進行合作研究與產業服務開發。本計畫於 106 年度順利完成 4 套 NovaSeq 6000 驗收工作與操作人員之教育訓練，並且建立運作流程，在 TGIA 技術研發下，NovaSeq 6000 已能提供的定序服務包含 WGS、WES、RNA sequencing、Single Cell sequencing，並於 107 年第四季也建立 WMS，拓展更多樣定序服務。至今 NovaSeq 6000 已完成 7 片 S2 與 49 片 S4 sequencing run，包含提供產業 2 片 S2 與 32 片 S4 sequencing run 服務。完成的樣本有 569 例包含罕見疾病、發育遲緩與癌症(HCC、UTUC)之全基因體定序，700 例 WES 與 600 例 RNAseq，及 27 例 WMS。送樣的單位包含中研院生醫所、中研院 Cancer Moonshot 計畫、臺大醫院、臺北榮總、臺中榮總、馬偕、長庚等醫院。期望透過此計畫可加速國內精準醫療發展效能，促進新世代(P4)醫藥照護在小兒急重症、困難診斷、遺傳疾病、癌症為目標疾病領域之新產業與服務。

**本院於 107 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	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	200 篇 IF 平均 $\geq$ 4	WoS 期刊論文篇數共產出 231 篇，平均 impact factor 為 4.398，IF>10 論文共有 11 篇。 <b>【說明 1】</b>	100%
研究當前重要疾病	進行國人重大疾病轉譯醫學研究，預測疾病發生及病程變化	研發具預測癌症及代謝性疾病變化之生物指標項數	10 項	發現 11 項具疾病預測或治療潛力之生物標記。 <b>【說明 2】</b>	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	7 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，共提出 11 項政策建言。 <b>【說明 3】</b>	100%
推廣醫藥衛生產	獲得國內外專	國內外生醫研發	27 件	107 年度共獲得 26 件	96%

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
品與技術之研發及其成果	利及研發成果技術	專利獲證數		專利，包含國內專利 6 件、國外專利 20 件。 【說明 4】	
		國內外生醫技術轉移件數	4 件	107 年度共有 2 件技術轉移，技轉授權金為 970 千元。【說明 4】	50%
培訓醫藥衛生研究人才	配合政府產業政策重點，培養橋接產學研之生醫科技人才	與國內大學合作開設生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關學程項數	13 系所/ 學程	107 年度與 13 所國內大專院校合作共開設 15 項學程，共招募 99 名研究生。【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	270 人	107 年度合計指導 130 名博士班學生、139 名碩士班學生、37 名學士班學生，共 306 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	4 件	促成 8 件國際合作研究，合作對象涵蓋歐、美、日、韓及東南亞國家。【說明 6】	100%
發展其他相關醫藥衛生之研發事宜	提供國內生醫研究資源及服務	提供國內生物醫學研究相關資料庫、實驗分析及動物飼代養等服務	16 項	提供 16 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)	20 件	本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，107 年度共提供 26 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 1：107 年度共補助 109 件「整合性醫藥衛生科技研究計畫」執行，其中 85 件為鼓勵具獨立研究能力者之創新研究計畫(IRG)，24 件為鼓勵新進研究人員之研究發展獎助計畫(CDG)，共有 18 所國內學研機構進行醫藥科技發展之研究。**

本院利用 WoS 資料庫，針對當年度在致謝章節有列出整合性計畫補助編號之論文進行檢索，逐篇確認後，將當年度計畫雖已結束，但仍持續利用該計畫成果發表之論文，納入當年度整合性計畫產出統計，以便更完整呈現整合性計畫成果。經以這樣的方法進行初步檢索、比對及估算，107 年度 WoS 期刊論文篇數共產出 231 篇，平均 impact factor 為 4.398，IF>10 論文共有 11 篇。107 年度補助計畫件數雖較去年減少 10%，但 WOS 論文篇數及平均 Impact Factor 卻仍維持一貫的優異水準，並不因計畫件數減少而改變。

在研究品質方面仍有一定水準。107 年度代表性成果包括「開發肺泡仿生微流體晶片」：研究團隊建立出創新之個人化肺晶片系統，並持續發展出 COPD 疾病模型，並以國內當前重要之空氣汙染議題為方向，進行後續細胞浸潤、發

炎反應及免疫機制相關基因質體學或蛋白質體學的全面變化資訊的深入探討，最後藉此個人化疾病模型釐清細懸浮微粒於人體之生理反應並評估未來治療方向，甚至可以透過此技術快速、高效的篩選能力，幫助國內相關團隊及臨床走向正確的藥物開發路線、降低成本並大幅縮短藥物開發進程。團隊所開發的肺泡仿生微流體晶片得到國際上的肯定(2018 年 LUSH Prize 反動物實驗大獎之亞洲區青年學者獎，為第一位獲獎的研究學者)，此技術有望提升國內智慧醫療之核心技術與產業鏈開發，實踐開創未來、發明未來，達到為國家創造新的科技和企業的目標。「從照護連續性邁向協調性照護」：全民健保雲端藥歷系統的影響評估」：研究發現提升民眾與醫師間的照護連續性(如醫師與病患間的溝通或信任)或醫師和醫師間的協調性照護(如醫師間資訊傳遞、溝通與合作)可降低民眾接受到不必要的檢驗檢查或重複用藥的情形。此外，病患加入健保署推動的提高照護協調性之「雲端藥歷方案」，將可降低民眾接受道不適當用藥的問題。建議政府研擬相關政策，鼓勵民眾養成固定就醫的習慣，並整合不同醫療機構間病患用藥的記錄等，例如擴大推廣雲端藥歷的內容與範圍，才能提供慢性病患較佳的用藥與照護品質。

**說明 2：107 年度本院持續探索重大疾病的致病因子，已發現至少 11 項具發展潛力之生物標記，各項生物標記詳細說明如下：**

1. 免疫系統發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究：已完成口腔衛生與頭頸癌預後的關聯分析，結果發現抽菸、喝酒及嚼檳榔均會引起牙周病的細菌與較高的口腔癌風險。顯示不良的口腔衛生與較差的頭頸癌預後有關。另外，**口腔衛生與 TLR4 基因變異產生交互作用影響頭頸癌預後**。研究團隊也開始準備全基因體掃描研究(genome-wide association study)，以更全面的方式辨識頭頸癌的致病基因。
2. 探討環境因子誘導及表觀遺傳調控之微核糖核酸在口腔癌發炎反應中扮演的角色：發現香菸萃取物 NNK 可以藉由 miRNA 影響 CISH 蛋白的表現，而 CISH 蛋白是 STAT3 的負調控因子，CISH 蛋白降低會活化 STAT3 的活性，結果使得發炎反應產生，改變腫瘤微環境。總而言之，這些數據表明，**香菸萃取物 NNK 誘導的 miR944 表達在 CISH/STAT3 調節的炎症反應和惡性腫瘤的激活中起重要作用**。因此，如何運用抗發炎及抗氧化之作用或機制以控制或治療癌症正逐漸成為一種新的預防癌症的思維。
3. 胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發：已發現**數種細胞細胞外基質如 fibronectin (FN)與 tenascin C (TNC)在高度淋巴轉移胰臟癌細胞有高度的表現**，同時胰臟癌細胞與淋巴內皮細胞共同培養時，FN and TNC 會刺激淋巴內皮細胞表現不同的生長因子如：VEGF-A，進而增加血管新生。研究成果顯示 FN 與 TNC 藉由刺激細胞表面的接受體可活化下游訊息傳遞途徑改變胰臟癌病人組織軟硬度及淋巴轉移的過程，前述結果正在投稿中。
4. TGF- $\beta$  和 AMPK 訊息傳遞系統的相互調控在糖尿病與癌症之研究：利用 NGS 數據分析，發現 QSK 表達減弱所引起的糖解活性升高，是透由 HDACs 之活化引導的。此研究成果意謂著 **HDACs 可能是胰臟癌治療的潛在靶標**，此研究成果正在整理發表中。
5. 調控基因損傷修復機制與大腸直腸癌治療之應用研究：研究團隊利用 annexin V 染

色技術，觀察到在抑制 MGMT 基因的表現後，SW480 細胞接受放射線治療所產生的凋亡細胞(apoptotic cell)可以增加 20%。而在使用 r-H2AX 染色技術觀察也發現在抑制 MGMT 基因的表現後，SW480 細胞接受放射線治療所產生的 DNA 損傷可以增加 20%。顯示調控 MGMT 基因表現可以改變癌細胞對於放射線治療產生的 DNA 損傷修復能力，並進而調控放射線所產生的細胞毒性。

6. 老化與神經退化團隊指出 MTP 在神經幹/前驅細胞中，除了表現於細胞膜外，也與粒線體內膜電子傳導複合體 V(electron transport complex V)負責 ATP 生成的 subunit 鏈結，參與神經幹/前驅細胞粒線體能量代謝的功能及調控細胞對生理壓力的抗力，研究成果已發表於國際重要期刊 FASEB Journal。
7. PRMT5 表現量下降或 DUSP14 活性下降，有潛力作為紅斑性狼瘡的新穎生物標記或治療標靶：全身性紅斑性狼瘡病人的 T 細胞中甲基化轉化酶 PRMT5 的表現量特別下降。初步研究也發現 PRMT5 可能是與 DUSP14 結合之分子。研究結果指出，PRMT5 將 DUSP14 上的三個精氨酸甲基化。DUSP14 甲基化決定其與泛素酶 TRAF2 的結合，引發 DUSP14 泛素化並增加其去磷酸酶活性。PRMT5 在 T 細胞內誘發 DUSP14 甲基化與調升其活性，成為抑制 T 細胞活化的重要機制。SLE 病患 T 細胞中 PRMT5 表現量下降或 DUSP14 活性下降可能是產生自體免疫反應的致病因素之一。成果已發表於 2018 FASEB Journal 期刊。
8. iPSCs 衍生的 MSCs 具有低致癌性及調控異常免疫反應的應用潛力：以不同再程序化(reprogramming)的方法或不同來源的細胞所獲致的人類誘導性多功能幹細胞(iPSCs)，再將其分化得到的之間質幹細胞(MSCs)，不僅能夠取得具有多分化及免疫調節能力的幹細胞，且可避免細胞老化的問題並也同時移除癌化風險。未來在臨床上，能夠透過 iPSCs 的技術平臺，提供個人化、高均質性、足夠數量的 iPSC-MSCs 來應用在再生醫學及免疫疾病的治療，成果已發表於 Stem Cells. 2018;36:903-914。
9. 開發 AhR-RORyt 蛋白質複合體治療自體免疫疾病與癌症之嶄新的生物標記與治療標靶：團隊發現 MAP4K3/GLK 透過 PKC $\theta$  及 IKK $\beta$  雙管齊下地引發 AhR-RORyt 蛋白質複合體，因而專一性地誘發發炎性 IL-17A 細胞激素大量產生。研究指出 MAP4K3/GLK 訊息傳遞路徑，及其所誘發之 AhR-RORyt 蛋白質複合體為自體免疫疾病深具潛力的治療標靶。自體免疫疾病為重大傷病中未列第三名的疾病，病患人數較洗腎病患人數還要多，卻長年缺乏有效、經濟的醫療對策。針對此嶄新治療標靶開發新穎的治療方式，將有助治療自體免疫疾病，此研究成果已發表在 Science Advances 期刊 2018 第 4 期第 eaat5401 號，並已註冊美國暫時性專利。
10. 證實心血管疾病指標蛋白 Osteopontin 可作為人體肺部暴露空氣懸浮微粒後的早期生物指標：流行病學研究顯示空氣懸浮微粒(PM)的暴露與肺部及心血管疾病的發生有關，研究團隊過去於小鼠模式發現暴露 PM 會引起肺動脈血管內膜層增厚，進而影響心血管功能。然而，目前有關空氣懸浮微粒暴露的指標蛋白其專一性不高，本院團隊透過基因微陣列分析篩選出血管疾病指標蛋白：骨橋蛋白 Osteopontin(OPN)，於臨床上已知血漿中骨橋蛋白 OPN 含量與冠狀動脈心臟病及肺動脈高壓等各種心血管疾病的預後有關。本研究發現暴露 PM 後，小鼠發生肺動脈血管重塑(vascular remodeling)且血清中 OPN 含量上升；於健康年輕成人亦發現

PM 暴露量與血漿 OPN 含量呈正相關。因此，證實心血管疾病指標蛋白 OPN 可作為人體肺部暴露空氣懸浮微粒後的早期生物指標。此研究成果發表於 Environmental Pollution. (Accepted 22 November 2018)。

11. PARP4 基因是肝癌可能的治療標的：透過基因體分析平臺，與國立陽明大學、中央研究院、高雄醫學大學、和信治癌中心醫院合作，找到與肝癌有關的三個基因，由於肝癌是常見的癌症之一，並且治療肝癌時可以使用的標靶藥物十分有限，為了找尋可能的治療標的，以及了解肝癌的成因，研究團隊透過研究肝癌的基因體不穩定性現象，發現在帶有 TP53 基因突變的肝癌細胞中，PARP4 基因的表現量會與肝癌細胞的基因體不穩定性現象成反比。107 年進一步發現了 PARP4 基因是可能的治療標的，在 PARP4 表現量低的癌症病人中，只需給予 SAHA 治療，而在 PARP4 表現量正常的癌症病人中，則需同時給予 SAHA 外加 Rucaparib 治療。透過此研究，開啟了肝癌治療的一個新的方向。

### 說明 3：107 年度共提出 11 項政策建言

1. 推廣呼吸器使用決策資訊系統：本院與健保署及相關醫界學會在 2012 年開始共同努力開發呼吸器使用決策資訊系統以來，長期使用呼吸器新病患人數已經持續 5 年下降。若以 2012 年長期使用呼吸器新病患人數為基準，則 2013 年至 2017 年間減少之長期使用呼吸器新病患人數超過 1 萬 3,000 人，以每位長期使用呼吸器新病患之個人未來健保費用期望值 50 萬元來計算，這五年間可轉移到更好之應用模式的健保經費達 66 億元。
2. 依國際指引擴增胃、胰臟治療基本抗癌藥之適應症及給付：有鑑於國人在消化系癌症治療藥物資源相當缺乏，本院癌症研究所陳立宗所長多次在衛福部癌症防治政策委員會中提出國內癌症治療不對等報告，建議依國際指引擴增消化系癌症如胃癌或胰臟癌治療基本抗癌藥之適應症並納入健保給付，以提升癌症治療成效。終於在 107 年 6 月 21 日健保署的「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議」中，決議通過含歐洲紫杉醇 (docetaxel) 成分的癌症治療藥擴增給付用於晚期胃腺癌，造福我國胃癌患者。此外，107 年年初建議食品藥物管理署應開放 Oxaliplatin 及 Irinotecan 兩項藥物於胰臟癌治療上使用，因杏輝有這兩支學名藥，於 107 年 8 月獲得同意新增於胰臟癌使用的許可。此為一個開端，希望未來在較少有新藥研發的胃癌、胰臟癌與膽道癌方面之癌症用藥亦能爭取比照核准，提供國內癌症病患可負擔且更有效的醫療方針。
3. 出版「塑化劑事件衛教資訊」：本院整合 The Risk Assessment of Phthalate Incident in Taiwan (RAPIT) 研究團隊的成果發表，參照國內外相關研究，完成「塑化劑事件衛教資訊」。從食品非法添加塑化劑事件源起、事件後歷年追蹤之兒童暴露趨勢、塑化劑的日常應用及潛在對健康的影響、如何預防塑化劑的暴露並選擇合適的容器或用品、查詢塑化劑的相關資訊等面向，提供塑化劑申訴族群如何減少塑化劑接觸的自我保護資訊。此衛教資訊已寄給塑化劑申訴族群參考，並置於本院群健所成果典藏系統及高雄醫學大學環境醫學研究中心，供民眾參考。
4. 原住民族人口及健康統計年報：本院執行原住民族委員會委託計畫「103-104 年原住民族人口及健康統計年報」，年報內容包含人口、健康及社會福利各項統計，其中，社福統計年報(包含兒少福利、長期照顧、身心障礙、老人服務、家庭暨婦

女福利、以及國民年金、全民健保及團體意外保險統計等)之分析與撰寫為原民會首次提出並委外進行,相關研究成果可協助原民會了解原住民族之健康狀況及相關資源使用情形,並提供擬定相關政策之依據;此外,亦協助原民會新增及維護歷年原住民族人口及健康統計年報網路線上查詢系統。

5. **臺灣麴菌症治療及麴菌抗藥性檢測建議**:研究團隊利用 100 株臨床及環境麴菌菌株,評估商用套組(Sensititre YeastOne) 及國際標準方法(CLSI M38-A2)應用於臨床常見麴菌菌種藥敏試驗的可行性。結果顯示,YeastOne 可為麴菌藥敏試驗的替代方法;惟若菌株 azole YeastOne MICs 接近或等於感受性臨界點(susceptibility breakpoint) 或 amphotericin B YeastOne MICs 高於感受性臨界點,應進一步使用標準方法以確定菌株 MICs。因此建議臨床檢驗可使用方便操作的 YeastOne 套組進行麴菌藥敏試驗,偵測抗藥性菌株,以提供臨床醫師治療麴菌症之藥物選擇參考,進而減少病人因不適當用藥而導致治療失敗的情形,此研究成果已投稿至微生物學重要期刊(J Clin Microbiol)。
6. 出版「**臺灣經驗登革熱防治手冊**」,中心由衛生福利部疾病管制署指導,集結臨床、公衛、流病、病毒等專家,編撰並出版「臺灣經驗登革熱防治手冊」,透過此書可使相關防疫單位、社會大眾及臨床醫師對登革熱有更全面性的認識,進而降低國人登革病毒感染的威脅。
7. **與在宅醫療學會合作,針對我國居家醫療照護制度提出 8 項政策建議**:(1) 在宅醫療內容建議考量「雙重給付」;(2) 建立我國本土世代研究資料;(3) 融入生活的「預立醫療照護計畫」、以照顧需求為導向的「安寧緩和療護」,以及如何提升在地善終的死亡品質;(4) 建立「在宅醫療連攜據點」;(5) 參考日本「在宅支援診所」的設置;(6) 目前所有單位在實務上存在「溝通聯繫」問題,必須運用 ICT 等科技介入解決;(7) 在宅醫療專業人員的教育訓練、研究與政策分析研擬,需要大學、醫院與基層診所與專業團體(學會)的共同協作;(8) 人才培養應納入社區居民培力和參與,加強「互助」的網絡。
8. 出版「**避免腎損傷用藥安全手冊**」:自 2015 年起,本院與國健署合作,邀集各相關領域之專家學者及相關機關代表籌組指導委員會及工作小組,參考各國用藥指引及現況,並參考國內相關文獻及慢性腎臟病之現況,研擬「避免腎損傷用藥安全手冊」,2016 年完成手冊初稿之編撰及進行審查作業及辦理相關權益人會議,2017 年依據審查委員及相關權益人會議之建議進行修稿及定稿,並於 2018 年出版手冊及寄送相關單位,提供除腎臟科外之其他科醫師作為參考,建立共識,以協助民眾維護健康福祉、減少用藥傷害。
9. **舉辦「2018 國家衛生研究院論壇成果研討會**」:本次成果聚焦『社會安全網』、『健康保險議題』和『科技研究議題』。社會安全網方面,以兒虐防治、藥物濫用防治與精神疾病患者照顧等議題為切入點;健康保險議題方面,探討包含如何回應臺灣整體環境與社會人口結構的改變,以及民眾對於高品質醫療服務與健康照護服務的期待,設計合理化的健保藥品支付制度,評估並改善低效益醫療,找出高齡者健康識能決定因子以促進民眾健康管理等面向;科技研究方面,討論國家級「臺灣腦庫」之建置構想。研討會由衛福部官方代表主持,議題召集人報告,諮議委員或專家學者擔任評論人,針對各項議題成果提出建言,透過雙方的合作、

討論與交流，提升研究與政策的品質。兩天會議出席人數共有 185 人次。

10. 「論壇」政策建言出版品：107 年度完成 106 年議題政策建言之彙整與出版，共出版「藥物濫用對健康與社會之衝擊：問題與對策」、「建立學習型健康系統的大數據基礎」、「醫療資源使用之效益評估-低效益醫療之探討」、「醫療體系在高齡化社會的因應策略(二)：落實在地老化目標」、「醫療與福利服務產業化評估研究」、「兒虐議題之資訊整合與政策建言」等 6 本政策建言。
11. 舉辦「2018 國家衛生研究院政策成果發表會」：本院每年與衛生福利部共同舉辦政策成果發表會，107 年度以近幾年備受各界關注的「感染症暨蚊媒病防疫」為主題，由本院發表「蚊媒病中心—中央與地方合作成果」、「蚊媒病中心—學術研究合作成果」、「健康一體化：致病性微生物研究」及「疫苗開發」等方面之研究成果，並邀請專家學者、政界人士與所有與會者進行對談，俾利各界更瞭解本院對醫藥衛生政策之貢獻，更有助於本院未來的研究規劃更能符合衛生福利部與社會各界之期待。

**說明 4：107 年度本院申請獲得 26 件專利，技術轉移 2 件。**107 年度另有 3 件授權案件已和廠商完成議約，合計合約金額約 1.5 億元，分別為「轉移標的粒子之裝置及其方法」及「細胞培養與擷取之裝置與方法」及「c-Kit 激酶抑制劑抗癌候選藥物 DBPR216」三件專屬授權案，應該三案涉及專屬授權故需報請主管機關衛福部同意後方可簽約，目前三案均已送交衛福部審查並等待核准中。另有 3 件技轉案件正與廠商洽談中。專利、技術移轉情形及重要成果如下：

1. 甲型烯醇酶特異性抗體在自體免疫疾病及癌症治療之應用：本院以本技轉案角逐「2018 臺北生技獎」，榮獲「技轉合作獎」金獎。團隊研究癌症相關蛋白甲型烯醇酶始於非小細胞肺癌病患中高度表達，發現腫瘤中甲型烯醇酶之含量或是血中抗甲型烯醇酶抗體之高低，作為病患治療預後評估之指標。研究團隊於 103 年將抗甲型烯醇酶( $\alpha$ -ENO1)單株抗體研發成果授予生物技術開發中心，共同合作開發其抗體之人類化及在癌症治療的方法。意外地，更發現甲型烯醇酶抗體也可同時有效地抑制多種自體免疫之疾病。於是在 104 年獲衛福部核准，以專屬授權方式將「人類化甲型烯醇酶特異性抗體於癌症、多發性硬化症、類風濕性關節炎及敗血症治療之應用」成功技術轉移給國內的上毅生技股份有限公司，後續相關授權費用(權利金及衍生利益)已創下我國學術界中最高之技轉金額。抗甲型烯醇酶抗體是目前市場首見(First in class)的新藥，並已針對自體免疫疾病及癌症之醫藥用途於美、中、日、歐盟等 8 個國家及地區已獲得專利許可。目前已完成抗體量產及臨床前動物毒理、藥動等相關試驗工作(含猴子)，將準備進行 IND 申請及其後續進行臨床試驗。此一開發案若順利完成，除了推動我國生技的發展，將為癌症與自體免疫疾病提供一個全新療法，可嘉惠我國人之健康。
2. 早期診斷與治療阿茲海默氏症之新穎 A $\beta$  抗體：發展 7 種全新 CDR-H3 序列之抗體，可偵測 soluble/fibrillary Ab 和 pE-Ab3-42。小鼠候選抗體(mAb10)和人源化抗體(hzAb10)會促進大腦 Ab 大量排出，因此可藉由檢測血中 antibody-induced Ab levels，來預測大腦 Ab 含量。抗體也可使阿茲海默氏症小鼠之 microglia 與 astrocytes 恢復功能，並提升神經細胞活性。因此具有早期診斷與治療阿茲海默氏症的雙重潛力。本成果已獲得美國暫時性專利(Provisional patent 62/678,080)：Anti-A $\beta$  antibodies,

compositions, methods and uses (05.30.2018)。

3. 成功發展肺結核分枝桿菌與抗藥之快速鑑定方法：由於偵測抗藥性結核菌目前測定的方法，不是太過耗時就是成本昂貴。因此目前公衛管理實務上迫切需要發展一個快速、可信、簡單和低成本的方法。本院研究團隊成功發展肺結核分枝桿菌與抗藥之快速鑑定方法，藉由提昇結核病檢驗技術，可提供臨床醫師更敏感、快速的診斷方法，能更方便地發現結核病例，及早給予病人最適當的治療。目前本產品定位為發展「就地醫護檢驗 point-of-care testing, POCT 儀器」，未來希望能與國內生技廠商合作發展，以期推動產業發展。可達到早期診斷早期治療的目的 (Analytica Chimica Acta, 2018)。
4. 抗癌候選發展藥物 DBPR216：以 c-kit 酪胺酸激酶為標的，治療胃腸道基質瘤(GIST)與急性骨髓性白血病(AML)的新藥開發。腸道基質瘤與白血病之患者，在臨床上常因 c-kit 基因突變，產生抗藥性因而使得後續的治療無效或復發，造成病患的平均存活期降低。目前研發出最具發展潛力的化合物對於 c-kit 突變型之 GIST 及 AML 細胞株，於體內或體外活性測試，都展現出良好的生長抑制效果。107 年度完成配方研究、晶型篩選與 PDX 動物藥理等工作。此候選發展藥物已與擬技轉廠商完成初步議約，刻正於報衛福部審查同意階段，預計於 108 年初完成簽約，此成果將實質增加廠商價值，促進經濟效益。
5. 鴉片受體變構調節劑候選發展藥物 DBPR116：特殊的  $\mu$  鴉片受體變構調節劑 (allosteric modifier)，藉由改變  $\mu$  鴉片受體的結構，使其能被鴉片拮抗劑 (例如 naloxone 或 naltrexone) 活化，作為新型態的低副作用強效止痛藥。目前已研發具潛力的化合物，於與 naltrexone 之混合物在動物閃尾測試中，顯示具備活體止痛效果。於癌症痛及神經痛兩種疼痛動物模式中，亦展現與嗎啡相似的止痛效果，未產生耐受性，且副作用相較於嗎啡低。此候選藥物已公開徵求產學技轉廠商，刻正與廠商洽談中。
6. 多靶點激酶抑制劑候選發展藥物 DBPR114：運用激酶蛋白結構與活性最佳化的策略，開發多靶點激酶抑制劑 DBPR114。於裸小鼠異種移植動物試驗中，有效抑制多種不同人體腫瘤的生長，包括血癌、胰臟癌、胃癌、大腸直腸癌、肝癌與膀胱癌等癌細胞，極具臨床治療開發之潛力。DBPR114 於 106 年獲得美國和 IND(新藥臨床試驗)核准，於 107 年榮獲『2018 年未來科技突破獎』。

說明 5：本院 107 年度與 13 所大專院校、合作設置共 15 個合作指導的研究生系所或學程(如下)。包含參與學程和參與本院計畫之學生，107 年度本院合計指導 130 名博士班學生、139 名碩士班學生、37 名學士班學生，共 306 名學生於本院進行論文研究。

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	中央大學	生命科學系分子醫學組博士班	97
5	中興大學	組織工程與再生醫學博士學位學程	98
6	中國醫藥大學	老化醫學博士學位學程	99
7	高雄醫學大學	環境職業醫學博士學位學程	99
8	臺北醫學大學	神經再生醫學博士學位學程	100

9	大學	分子與細胞生物學研究所	100
10	東海大學	生命科學系研究所	100
11	政治大學	神經科學研究所	104
12	交通大學	生物科技研究所	104
13	聯合大學	理工科技轉譯醫學學程	105
14		工程科技轉譯醫學國際碩士學位學程	105
15	中原大學	精準生物醫學工程學程	107

**說明 6：107 年度共有 8 件國際合作研究案刻正推動中**

1. 為發展精準醫療(precision medicine) 以及學習型醫療照護系統 (learning health system)，本院與美國 NorthShore University HealthSystem, (Evanston, IL, USA)、University of Michigan Medical School 及日本仙臺東北大學為主的醫療機構 ToMMo (Tohoku Medical Megabank Organization)合作，聚焦於癌症、兒童疾病、心臟代謝疾病以及婦幼醫學研究。於 107 年 10 月 6 至 7 日辦理精準醫療科技與研發國際研討會及 4th NHRI-ToMMo Conference：precision medicine, technology and development symposium，併辦理 G2020 前瞻論壇及學習型醫療照護系統工作坊。分梯次辦理 LHS 分享交流會議，透過簡報及交流討論，期推展學習型健康照護系統。
2. 配合長照 2.0 政策，本院積極投入在宅醫療服務模式之研究，目前與在宅醫療學會合作，執行「日本在宅醫療及社區整體照顧政策轉譯」、及「在宅醫療個案世代研究」計畫等；並透過與日本在宅醫療專家討論與考察，收集並瞭解日本整體社區照顧政策，以及世代研究的具體案例。於 107 年 4 月 20 日及 4 月 22 日辦理「日本在宅醫療及社區整體照顧政策」交流會議與國際研討會，邀請日本在宅照護聯盟(Japan Home Health Care Alliance, JHHCA)新田國夫議長進行專題演講及深度訪談。團隊並分別於 107 年 5 月及 10 日至日本神奈川縣、富山縣、石川縣、東京國立市及岐阜縣等地實地考察結果發現，建構在宅醫療與在地整體照顧系統的關鍵在於 1. 建立行政部門-醫師會-在宅團隊合作體制，2. 人才培養，如導入「Meister 養成講座」，啟蒙及培力社區居民主動參與。
3. 本院於 106 年建立「亞太腸病毒偵測網絡(Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)」，目前已簽署合作備忘錄(MOU)對象有：越南巴斯德研究所、柬埔寨巴斯德研究所、馬來西亞砂勞越大學及馬來西亞馬來亞大學，以及泰國，透過建立的網站(網址：enterovirus.nhri.org.tw)不定期更新亞太地區腸病毒流行疫情，並將馬來西亞及越南發生 EV71 流行相關資訊，提供疾管署及國內廠商參考。此外於 3 月、6 月及 9 月分別拜訪胡志明市巴斯德研究所、柬埔寨巴斯德研究所及吉隆坡馬來亞大學、砂勞越馬來西亞大學、曼谷朱拉隆功大學，討論運送病毒株至本院進行基因體研究，越南及砂勞越馬來西亞大學已完成運送，目前已建立利用 Nanopore 晶片進行基因體定序，可大幅降低定序費用，將利用此技術進行大量腸病毒基因體定序。為輔導國內廠商進行腸病毒疫苗跨國臨床試驗，於 2018 年 3 月在舉辦「臺越腸病毒疫苗法規研習會」，邀請臺越產官學代表進行交流，兩家疫苗廠已開始向越南衛生部申請臨床試驗，並多次赴越南拜訪當地收案醫院與專家。9 月份協辦「腸病毒 A71 型 20 年回顧與展望」國際研討會，邀請會員機構來臺參加會議，會後舉辦腸病毒 71 型偵測國際網絡工作會報。
4. 本院與法國巴斯德研究所合作之「登革熱研究計畫」已簽訂國際合作合約，針對

蚊種對於黃熱病毒之感受性與免疫能力進行研究，期以此合作增進未來防治相關蚊媒傳染病之策略制定。另外，與法國巴斯德研究所商談合作利用重組脂質化蛋白於登革熱疫苗開發計畫，目前正積極討論合作細節。

5. **本院與馬來西亞檳城圓頂科技館、泰國國立科學博物館簽訂滅飛特攻隊行動教具組合作協議書**，授權於當地複製推廣，將有助於當地的登革熱防治教育，並建立國際友誼。並配合 107 年 9 月 1 日「防疫戰鬥營巡迴展」於馬來西亞檳城圓頂科技館開幕活動，與圓頂科技館合作辦理 1 場登革熱國際研討會，透過研討會促進兩國之經驗交流。
6. **於索羅門群島推廣防疫新科技**，本院團隊於 107 年 9 月 5 日與高雄醫學大學熱帶疾病醫療暨防治中心、國防醫學院預防醫學研究所，受邀共同組團至索羅門群島參加登革熱防治國際研討會。與索羅門群島衛生部及世界衛生組織(WHO)專家於登革熱防治國際研討會中，分享登革熱防治與檢驗優化之成果，以促成蚊媒病之國際交流與研究合作，並推廣發展之快速登革熱檢驗試劑與儀器與新型蚊媒防治技術，期能藉此提升我國醫療外交之能見度，並深化與太平洋邦交國之國際合作。
7. **本院團隊於 107 年 10 月 28 日派員參加吐瓦魯衛生部長會談**，報告「利用沃爾巴克氏菌-以蚊治蚊計畫」，以消滅埃及斑蚊為目標，減低蚊媒傳染病的威脅。會中吐瓦魯衛生部長表示對此新式生物防治技術極感興趣，將會把資訊帶回吐瓦魯研議是否未來與我國有防疫合作之契機，增進兩國交流與合作。
8. **「精神醫學研究網絡」與加州大學洛杉磯分校 Matrix Institute 合作**，引進整合式成癮治療模式並進行專業人員培訓，本院團隊於 106 年已透過參訪與培訓，引進加州大學洛杉磯分校(UCLA) Matrix 實證成癮治療模式，並取得培訓認證之後，107 年度持續開發訓練課程其教材，培訓專業人員，並進行臨床試辦，預期可提升國內成癮領域的研究與服務水準，並改善成癮者的處遇成效。成果已蒙衛福部採納並委託團隊以此為基礎，繼續辦理開發本土化成癮治療模式計畫。

**說明 7：107 年度本院共提供生醫研究 16 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. 提供全國性生物資訊分析工具與資料庫服務，包括：
  - (1) EMBOSS (European Molecular Biology Open Software Suite)序列分析線上服務
  - (2) The Wisconsin Package (簡稱 GCG)線上序列分析服務
3. 參與科技部生技類核心設施平臺維運計畫，成立「轉譯醫學暨生技研發之生物資訊核心(TMBD Bioinformatics Core)」
4. 細胞庫核心設施(與食工所合作)
5. 核酸定序核心實驗室
6. 光學生物核心實驗室
7. 流式細胞儀核心實驗室
8. 基因微陣列核心實驗室
9. 活細胞培養裝置及多維影像應用分析系統
10. 蛋白質化學核心設施
11. 病理核心實驗室
12. 實驗動物中心

13. 動物行為核心設施
14. 基因轉殖鼠核心實驗室
15. 斑馬魚核心實驗室

**說明 8：107 年度核心設施生化分析服務平臺已辦理 26 項服務案。**本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，服務產、學、研界進行胜肽合成、純度分析、蛋白質鑑定及儀器使用等服務，其中包含特殊胜肽及官能基等合成服務，亦提供分析儀器、協助廠商擬定參數及試驗步驟執行胺基酸水解、光譜分析及影像分析，期加速生技產業發展。

**本院於 108 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	200 篇，IF 平均 $\geq 4$	107 年目標值：200 篇，IF 平均 $\geq 4$ 107 年實際值：231 篇，IF 平均 4.398 106 年實際值：237 篇，IF 平均 5.010
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	10 項	107 年目標值：10 項 107 年實際值：11 項 106 年實際值：12 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	7 項	107 年目標值：7 項 107 年實際值：11 項 106 年實際值：8 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	25 件	107 年目標值：27 件 107 年實際值：26 件 106 年實際值：33 件
		國內外生醫技術移轉件數	4 件	107 年目標值：4 件 107 年實際值：2 件 106 年實際值：5 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	13 個	107 年目標值：13 個 107 年實際值：15 個 106 年實際值：13 個
		指導國內大專院校生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關科系研究生人數	270 人	107 年目標值：270 人 107 年實際值：306 人 106 年實際值：350 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	5 件	107 年目標值：4 件 107 年實際值：8 件 106 年實際值：6 件
發展其他相關醫藥衛生之研發事宜	提供國內生醫研究資源及服務	提供國內生物醫學研究相關資料庫、實驗分析及動物飼代養等服務	16 項	107 年目標值：16 項 107 年實際值：16 項 106 年實際值：16 項

年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值	備註
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)	20 件	107 年目標值：20 件 107 年實際值：26 件 106 年實際值：34 件

上述為本院 107 年度各項研究計畫成果，108 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：醫事人力計畫已於 108 年 2 月 25-26 日陸續寄發 1 萬份問卷，目前共回收 1,651 份，回收率 16.63%。並協請醫師公會同意再抽樣寄發第二波問卷。手機程式"Know Addiction"是在幫助手機使用者能夠「了解」(Know) 自己使用手機的程度 (Addiction)，研究發現睡前使用手機的確會影響睡眠週期與睡眠長度：一天中每使用 1 小時的手機，就會延後睡眠週期 3.5 分鐘，並減少 5.5 分鐘的睡眠時間。即使睡前使用手機時間僅占全天空使用時間 14.3%，然而對睡眠週期延後的影響力卻占整天手機光源曝露的 44%。此研究成果 3 月發表於國際權威期刊「精神醫學研究期刊」。
- (2) 促進中老年人健康老化：HALST 計畫於高雄市阮綜合醫院附近社區第二期收案目前完成個案家訪收案數為 592 位，完成健檢收案數共 517 位。
- (3) 兒童醫學與健康研究：持續收集國內外相關文獻，包括 UNICEF 的 Child well-being in rich countries A comparative overview、美國 Foundation for child development 的 2013 National Child and Youth Well-Being Index (CWI)、OECD family database、臺大兒少家庭研究中心的童權指標兒少視窗、以及中華民國兒童健康聯盟的臺灣兒童健康幸福指數等；目前進一步收集各項指標之資料來源，包含所使用的資料庫、分析方法等，並搜尋與整理公部門已發表之統計數據。
- (4) 微生物抗藥性監測：完成 TSAR 與市場肉品中 ST131 基因型大腸桿菌盛行率及相關因子分析，不同年度 TSAR 來自門急診個案的大腸桿菌中，總體約 23% 是 ST131 基因型，且在多重抗藥菌中占更高比例，但歷年來市場肉品分離出的大腸桿菌中只偵測到一株(< 0.2%)，故開始規劃其他社區環境潛伏點之偵測。
- (5) 代謝及免疫發炎疾病：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方面，已成功於實驗室建立巨噬細胞及泡沫細胞形成的細胞模式。
- (6) 癌症預防與治療：免疫系統發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究：完成口腔衛生與頭頸癌預後的關聯分析，顯示不良的口腔衛生與較差的頭頸癌預後有關。另外，口腔衛生與 TLR4 基因變異產生交互作用影響頭頸癌預後，研究成果已被接受並刊登於 Cancer Medicine。
- (7) 老化與神經退化：可溶性環氧化物水解酶調控阿茲海默氏症病理生成的功能，團隊已經建立以大腦或腹腔注射 AUDA 降低可溶性環氧化物水解酶活性的阿茲海默氏症動物模型。發現 AUDA 可以降低可溶性環氧化物水解酶活性。
- (8) 環境健康：探討雌激素與類雌激素物質對肺腺癌細胞抗藥性的影響，發現雌激

素與細胞激素共同處理下，雌激素強化雌激素受器陽性肺腺癌細胞之 TNF-NFkB 和 IL2-STAT5 信息傳遞、p53 腫瘤抑制作用、以及對外來物質的代謝活性，細胞激素則於促進發炎反應與干擾素作用外，影響對雌激素的反應與上皮間質轉化，兩者皆增強缺氧反應，並改變表皮細胞之頂部連結。

- (9) 感染症及微生物菌相：有關建立多價型病毒載體疫苗預防腸道病毒感染及研究病理機轉，團隊完成 psudo-NoV VLP 的表達，代替諾羅病毒的培養，並藉由利用專一性抗體可以在 western blot 結合認識到 psudo-NoV VLP，證明 psudo-NoV VLP 具有相似於 NoV 的免疫特性。
- (10) 研究平臺及疾病模式發展：以系統生物學方法解析及預測人類基因的功能，透過基因模組特性汲取，評估其在功能預測上的可應用性，利用表型以及演化保守性資料針對共同表達模組所進行的分析，已初步預測數十個與眼發育以及與心臟發育相關的基因。
- (11) 整合性新藥開發核心技術平臺：結構生物學研究方面，已設計出的小分子中，有 5 個具有良好細胞活性；目前已找到 10 個長晶條件可長出蛋白質晶體，正進行長晶最佳化實驗。
- (12) 生醫工程與奈米醫學：聚焦超音波治療糖尿病多發性神經病變之研究，本季研究結果顯示 4 周糖尿病鼠右腳連續聚焦超音波熱作用 1 周後血液灌流量有明顯增加( $P < 0.05$ )，2 周後增加的幅度更為顯著( $P < 0.01$ )，而未進行超音波作用的左腳則維持較低的血液灌流量。後續將進一步驗證此一實驗。
- (13) 建立生物經濟鏈結的技術平臺：疫苗醣質體分析與免疫性改善方面，已完成 2 組目標蛋白表現載體設計與合成，正測試不同勝任細胞，篩選出適合進行表現的菌株，進行小量培養優化最佳的蛋白質表現條件。
- (14) 生醫研究資源服務與核心設施：本季共舉辦 5 場動物保護與動物福祉/動物中心使用說明會，以及 12 場動物實驗技術與儀器訓練研習課程。
- (15) 推動醫藥衛生研究：完成 109 年度整合性醫藥衛生科技研究計畫收件，共收到 190 件申請案。
- (16) 建立國內外學術合作：已建立臺灣中小型醫療機構執行類鴉片成癮治療品質改進方案之研究團隊，並完成「類鴉片成癮治療品質改進方案」計畫書。

## 2. 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模

- (1) 生產卡介苗：目前持續依疾管署需求以新凍乾參數儲備生產卡介苗及執行相關檢測，預計 108 年 6 月進行 5 批次卡介苗成品製程。
- (2) 生產抗蛇毒血清：於 108 年 1 月得標疾管署抗蛇毒血清採購案，已於 108 年 2 月 22 日配合疾管署作業，依合約期程及數量完成 600 盒交付驗收。
- (3) 維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術：為保持流感疫苗生產能量，將進行製程演練，目前正進行製程條件優化測試、製造 B 區空調驗證及原物料準備中。
- (4) 提供核心設施服務：本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，今年度至今已執行 8 項服務案，持續開放服務中。

## 3. 新穎標靶之創新藥物研究與開發

本年度針對新穎分子標靶進行評估及篩選，利用蛋白質學、化學、結構生物學以及藥理作用等，進行功能與疾病關係之確認，截至目前的執行成果如下：

(1) 癌症/癌症免疫療法研發標靶

- A. 粒線體亞甲基四氫葉酸脫氫酶 2-次甲基四氫葉酸環化酶(MTHFD2)：本計畫持續累積具有高選擇性與高抑制活性的 MTHFD2 抑制劑，目前已經得到 7 個 MTHFD2 酵素抑制活性小於 500 nM 的化合物，MTHFD1/MTHFD2 選擇性目前仍持續突破中。目前發現肺癌細胞 A549 在 MTHFD2-targeted siRNA 處理下，細胞生長顯著受到抑制。
- B. 第 1 型白血球類免疫球蛋白受體(LILRB1)：現已從 D1 + D2 蛋白中選擇 50 個陽性雜交瘤克隆 (clones)，從 FL LILRB1 蛋白中選擇 76 個陽性克隆。
- C. 外泌體中之富含因子熱休克蛋白 90 (HSP90)：以 ELISA 及西方墨點法分析，完成 6 株 HSP90 單株抗體分別與 HSP90 $\alpha/\beta$  結合效果分析。另以 ExpiCHO 表現系統，完成 2 株重組 HSP90 抗體 (clones #2 and #6) 大量表現、生產與純化條件初步測試。

(2) 感染症研發標靶—抗藥性金黃葡萄球菌 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)：現階段正辦理結構 SAR 探討。

(3) 新一代技術平臺—人源性腫瘤異種移植模型 Patient-derived xenograft (PDX)：本計畫持續累積不同 PDX 的建立模型，在大腸癌 PDX 方面，團隊有兩例新的模型已建立到第三代，並成功完成凍藏。此外，利用已建立的 PDX 模型進行藥物研究方面，團隊發現 C008 PDX 細胞對於 EGFR-TKIs，如 afatinib 和 DBPR112 有不錯的生長抑制作用，Western blot 結果也發現 C008 PDX 細胞磷酸化的 EGFR、AKT、和 ERK 都明顯受到抑制。對 multikinase inhibitor DBPR216 也有極佳的 in vitro 與 in vivo 的腫瘤抑制活性。

#### 4. 物質成癮研究計畫

- (1) 針對 K 他命成癮治療研究，本院研究人員建立自我給藥成癮動物模式，並以評估肌胺酸對 K 他命成癮效能影響，初步結果顯示肌胺酸(30 和 100 mg/kg)可降低對 K 他命自我給藥行為反應、減少其成癮效能。
- (2) 本院執行之新興物質成癮者追蹤研究，運用藥癮者社交網絡，招募社區新興物質濫用者參與，目前共收案 27 位，參與者者均完成臨床評估與電腦版神經認知功能評估，持續收案中。
- (3) 探討海洛英成癮女性孕期產檢利用情況，本院陳娟瑜合聘研究員分析結果發現，使用海洛因之婦女若於孕期間曾用過一次替代治療便會增加 19%產檢利用率，然加入社會人口學等變項調整後會削弱其相關性，而過去曾有生產紀錄者則會降低 23%產檢利用率。針對孕期間有涵蓋到替代治療者，在懷孕前及其配偶在婦女孕期間曾接受替代治療分別增加 8%和 18%的產檢醫療利用次數；感染愛滋病與曾生產過之婦女則會顯著減少早期進入產前護理。此研究成果發表於 *International Journal of Drug Policy* 67:1-8, 2019.
- (4) 本院執行之「臺灣成癮醫療臨床和研究訓練」，於 108 年 2 月 18 日舉辦學員成果發表會，共有 6 位學員完成口頭報告。此外，本訓練要求學員參與藥癮戒治教學，於 108 年 2 月 26 日赴茄荖山莊，莊內的居民大部分為法務機構轉介，以

同儕的力量互相約束及學習，是全臺唯一以醫療為基礎建置的戒治機構。以及參觀臺中戒治所參觀監內的設施，了解監獄內戒癮相關處遇方式。

## 5. 尖端醫藥生技研發計畫

- (1) 應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發：
  - A. 發展人類化 VEGFR-2 抗體藥物以治療癌腫瘤和血管生成不正常之疾病：完成 mouse VEGFR2/R3 美國及全球專利的撰寫，已由專利事務所進行 US 和 PCT 專利送件。
  - B. R-脊椎蛋白 3 (R-Spondin3) : DBPR117 已完成高度表達 RSPO3 之 NCI-H2030 肺癌與 RSPO3 融和蛋白之 SNU-1411 大腸癌之「異種移植」(Xenograft) 模型之抗體效能測試，分別以單獨使用或合併 Taxol 等化療藥物，結果顯示合併 DBPR117 抗體組合相較於單獨使用 Taxol 化療組別具抗癌加乘成效。近期完成 B16-F10 同源腫瘤研究模式，單一處理 DBPR117 即具有良好腫瘤抑制效果，後續將再次驗證與機制探索。
  - C. 新一代技術平臺：利用擬人化小鼠(Humanized mice)建立生產人類抗體之技術平臺—目前發現兩種不同抗原之疫苗作用均會改變擬人小鼠免疫細胞的免疫細胞群與免疫作用，後續將了解該疫苗反應的發生是否由 lipidated moiety 所影響。
- (2) 結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統：
  - A. 現已建立帶有紅色螢光之血管前趨細胞，並進一步於 3D 支架上進行內皮細胞誘導分化以建構出類血管組織補丁，並將建構之類血管組織補丁移植入裸鼠皮下已作後續長時間觀察，同時已初步規劃創傷癒合之疾病動物模式。
  - B. 成功利用高階 3D 生物列印機，搭配混合有不同人類血管細胞的光膠聯明膠複合物與奈米彈性聚胺脂 PU5，於實驗動物內生長出具有血管新生能力的組織補丁。
- (3) 個人化基因體醫療產業發展：
  - A. 已完成過量表達 CD36 的轉基因斑馬魚，在餵食高脂 15 天或 30 天之後，初步發現 CD36 轉殖基因斑馬魚幼魚比野生種斑馬魚有更高的脂肪囤積現象，高脂餵食 15 天後及 30 天後更加提高脂質積累，經由 Triglyceride assay，CD36 過度表現可以增加三酸甘油脂。
  - B. CD36 轉殖基因斑馬魚幼魚正常餵食及高脂餵食 30 天後探討肝型態，發現 CD36 轉殖基因斑馬魚幼魚高脂餵食 30 天後，在三種 CD36 轉基因魚(TG3, 4, & 6) 中都有比野生種斑馬魚以相同食物餵食有更多的肝細胞異常增生(hyperplasia)、肝細胞非典型增生(dysplasia)及肝癌(HCC)現象。
  - C. 探討褐藻糖膠減少肝細胞增生肝腫瘤增殖之分子機制，發現褐藻糖膠可增加正常小鼠肝細胞的細胞活力；可降低肝癌細胞 HepG2 細胞增殖。褐藻糖膠可增加正常小鼠肝細胞的 HNF4A, CYP3A 表現。STAT3 抑制劑 BBI608 顯著降低正常小鼠肝細胞的細胞活力，HNF4A 表達，CYP3A 活性。在 HNF4A 啟動子上鑑定出預測性 STAT3 結合位點，褐藻糖膠處理增加激活 pSTAT3 蛋白水平。

## 6. 提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究

- (1) 氣候變遷之溫度雨量改變預測與相對健康效應對國人的衝擊影響評估：聖嬰現象與氣候變遷對短期地區極端溫度天數影響推估，論文已被期刊 Science of the Total Environment (IF 4.60)接受，於 108 年 4 月刊登。
- (2) 氣候變遷健康衝擊調適決策方法：完成擴充 2008-2016 年因傳染性疾病、循環系統疾病、呼吸道系統疾病、消化系統疾病死亡資料之性別分層分析，再利用非線性遞延模式分析後，了解各疾病與極端溫度、濕度、懸浮微粒之大氣因子。
- (3) 建立氣候變遷對健康衝擊之調適策略優先順序：
  - A. 2001-2015 年間發生之淹水事件 12 次因豪雨及 32 次因颱風所造成；而這些事件分別造成了 1,430 處及 7,021 處淹水。此外，淹水事件主要發生於 7-9 月，占有事件數的 73%；如區分事件類別，則 7-9 月主要為颱風事件所造成之淹水，而單純豪雨事件所導致之淹水則以 6 月最多，月份間的差異小。
  - B. 完成 2 篇科普衛教文章，轉譯研究團隊在日溫差方面的研究成果。其中一篇文章除提供民眾基本訊息外，亦給予穿衣、運動及日常習慣之建議。另一篇文章以流行雜誌的方式呈現，針對男性、女性、情侶、親子及老人等 5 大族群提供穿搭範例，並比較高溫、低溫、溫差等 3 種不同溫度情境的穿衣方式。以上 2 篇文皆於國家環境毒物中心網站，供民眾查詢閱讀。
- (4) 老人世代調查冷季與熱季調適行為之研究部分，尚持續進行追蹤與資料蒐集，目前已追蹤臺北地區 220 位長者，高雄地區 60 位長者，未來將持續收案，且著手進行訪員問卷訪談共識會議。

## 7. 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用

- (1) 居家智能科技強化居民健康管理與建構理想社區生活環境：目前使用者能夠以個人帳號註冊『智慧健康生活網』，並透過手機或個人電腦設定多個居家感測器與致動器(Actuator)，讓感測器與致動器能夠跟『智慧健康生活網』進行連結。使用者登入『智慧健康生活網』後，可以從資訊看板掌握居家感測器擷取到的資訊，並且能夠從網頁上遠端控制居家致動器，以進行家電控制。
- (2) 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之精緻化健康促進方案：至合作場域阮綜合醫院收案，收集銀髮族智慧穿戴裝置數據、身心周全性評估問卷、營養評估、運動評估及體適能檢測資料，並透過專家群分析給予銀髮族個人化之運動、營養及睡眠建議，作為建立本計畫健康管理模式之基礎。
- (3) 建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策：以急性心肌梗塞(AMI)為例，本計畫已連結健保資料與死因檔計算 AMI 之淨存活率，目前整理資料及分析中，並且與專家討論，以瞭解疾病發展過程及現況。利用 Taiwan biobank 提供的基因體資料，連結樣本的居住地得到空污資訊(如十年平均 PM2.5 及 PM10 曝露量)，針對糖尿病進行基因及環境(空污值)的交互作用分析，目前分析進行中。
- (4) 結合巨量資料探討臺灣物質成癮者長期預後與風險研究：申請匯入「新北市社會福利管理資訊系統 P000.高風險家庭整合型安全網資料庫」。本計畫與新北市府社會局合作，利用「新北市社會福利管理資訊系統 P000.高風險家庭整合型安

全網資料庫」之地方資料庫進行全國性資料庫品質驗證。已完成資料取得、計畫變更申請、倫理委員會審查等行政程序。

- (5) 強化感染及抗生素抗藥性相關巨量資料之整合、分析與加值應用：針對 2007-2015 年 ICU 血流感染及 ICU 沒有感染的對象，進行 propensity score matching，並比較出院後一年的 Adverse cardiovascular events、all-cause mortality、hospitalization or emergency department visit。已於 108 年 3 月 23-24 日感染症醫學年會正式公開臺灣抗藥資訊網 (Taiwan Antimicrobial Resistance Network: (TANK)) (<https://infection.nhri.org.tw/>)，內容包含抗生素用藥量、感染率、抗藥性。未來會持續進行資料更新。
- (6) 感染症監控之巨量資訊分析系統：提升監測基礎環境之建置方面，已收集 106 年度 11 月感染菌株 CRAB 共 51 株，進行 DNA 萃取並完成全基因體定序。結核菌流行型別之監測研究部分，目前進度已完成南非、臺灣領證。美國案 1010008 正進行第三次核駁。臨床微生物基因體之產學聯盟已於 108 年 4 月 18 日召開 CCBG workshop。

## 8. 整合性藥物化學核心實驗室

- (1) 針對業界的新藥研發提供藥物化學合成委託服務以及分析方法開發服務，108 年迄今已締約 9 件藥化委託服務案，其中 7 件為學研單位、2 件為業界。
- (2) 已於 108 年 3 月 18 日與國家生技研究園區簽訂租賃契約。實驗室監造及建造流程正在執行中。

## 9. 臺灣常見腦退化性疾病的新穎 "drug repositioning" 治療

- (1) 為瞭解抗糖尿病先導藥物對阿茲海默氏症小鼠大腦的膠質細胞活化改善情形，研究團隊延續上一年度基礎、開發口服新型大麻受體拮抗劑之應用。初步評估結果顯示，新型大麻受體拮抗劑可以改善糖尿病型之阿茲海默氏症小鼠的周邊代謝疾病，刻正評量其腦部的病理改善情形。
- (2) 持續開發第一型血基質氧化酶對腦退化性疾病之治療潛力，運用創傷性腦損傷之動物模式，系統性試驗候選藥物治療創傷性腦損傷能力。本季成功建立「elevated body swing test 行為測試」，並於腦創傷後 1~3 小時間腹腔注射給予創傷小鼠 probucol、持續 7 日，發現可降低單側腦損傷造成之 contralateral preference，對比 TBI + vehicle 小鼠於腦創傷後結果，顯示 probucol 可改善單側腦損傷後運動功能之不對稱性。
- (3) 成功建立退化性神經疾病動物體外活體(ex vivo)之功能性測試平臺，包括可培養腦部切片以及發炎、神經細胞及 microglia 之可追蹤標誌等。後續將利用於探討合併幹細胞移植及藥物治療對腦中風後神經功能的重建，以評估上一年度所篩選之藥物對於幹細胞功能性影響。
- (4) 延續前一年度所篩選之潛力藥物，包括探討小分子藥物 posiphen 神經保護作用機轉，藉由建立具 Ca<sup>++</sup> probe 功能的 gCaMP5 神經細胞模式，進一步發現其保護機制是透過調節細胞內鈣離子完成。
- (5) 為篩選中風引發神經退化的治療標的與治療藥物，本院與長庚醫院失智症中心合作收案，累計共已收案 681 例病患，並逐一分析其血中 D-胺基酸氧化酶(DAO)

活性影響因子，再與樣本相關臨床數值做相關性分析。初步發現，血漿中的 DAO 量在控制組(無中風)以及阻塞性中風組的各年齡皆呈現正相關、年齡越高其血漿中 DAO 濃度也越高。

## 10. 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系

在「協助中央與地方政府之即時的防疫需求」方面，因應行政院重要蚊媒傳染病防治聯繫會議建請本中心召開「農場或菜(果)園內農作於化學防治實施後之食用安全專家討論會議」，已於 108 年 2 月 26 日完成會議，並提供相關的管理及處置策略供中央及地方防治單位參考。於「建置蚊媒防疫新科技系統」方面，本中心於 108 年 2 月 14 日舉辦「2019 全球性蚊媒傳染病控制與預防之策略」國際研討會，邀請來自美國、澳洲、新加坡全球三大進行 Wolbachia 生物防治技術單位之專家蒞臨，分享寶貴經驗；並於 15 日邀請專家參訪臺南研究中心，對於本中心推行之 Wolbachia 生物防治技術及研發之新式誘殺裝置有深入的討論與建議。於「蚊媒防疫之基礎與臨床學術研究及教育推廣」方面，本中心與科工館共同規劃，於 108 年 4 月 1 日推出全新展場「Wolbachia 生物防治特展」，另「登革熱防治行動特展-滅飛特攻隊教具」，截至 3 月份共有 55 所學校提出申請借用，包含 9 所偏遠學校，持續提供蚊媒傳染病之防治教育與推廣。

## 11. 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫

- (1) 銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫：已整理跨分項資料，完成「跨分項之醫療長照單一窗口網站」之網站架構內容。銀髮健康照護相關資訊平臺 108 年已確定應用或推廣至新北市、嘉義縣、嘉義市(衛生局、社會局)。
- (2) 已完成 1,287 位失智症個案登錄。
- (3) 目前團隊積極與長照據點洽談中，持續派員了解各長照據點照護者與受照護者之使用需求，目前已與悠然綠園安養暨長期照顧中心有良好互動，並已簽訂合作意願書。透過了解場域環境之軟硬體設施條件，規劃進行新型態移動輔具之開發與設置。
- (4) 已拜會偏鄉地區長照相關單位，目前預計與「有本生活坊」、「一粒麥子」及「臺灣在宅學會」共同合作，開發偏鄉與原住民地區長照相關之資訊需求。

## 12. 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫

過去兩年，本計畫有幾項卓越成果：建立產業聯盟，推動臺灣基因體產業發展；運用高通量全基因體定序，建立罕見疾病聯盟，服務超過上百位病患，並找到臺灣地區，上泌尿道泌尿上皮癌(upper tract urothelial cancer, UTUC)特有之突變標幟。

- (1) 本計畫與財團法人罕見疾病基金會及中華民國人類遺傳學會，建立罕見疾病網絡(Taiwan Rare Disease Network, TRDN)，截至 108 年 2 月底，罕見疾病已經收案 312 個家族，病人及其家屬共 609 例，並且已經完成 319 例全基因體定序。發展遲緩與智能障礙(DDID, developmental delay intellectual disability)及 UTUC 為臺灣特殊癌症之優先重點，並配合科技部生科司之計畫共同發展，截至 108 年 2 月，DDID 已經完成 70 例全基因體 WGS 定序；UTUC 已經收案 99 例，並完成其中 27 例全

基因體定序與 40 例全外顯子定序。

- (2) 跨族裔比較基因體分析，癌症預測和預防：108 年迄今已完成 179 例癌症基因體定序(包含 100 例成對之肝癌組織、31 例成對之上泌尿道上皮癌、48 例成對之肺癌組織)。
- (3) 藥物基因體檢測服務之開發，將針對臺灣人(華人)進行 PGx Panel Design，完成 Variant list。目前已收集 44 個與藥物治療反應(drug response)、藥物代謝有關的基因。針對每一個基因，收集不同基因位點變異(gene variants)與特定藥物之臨床效益(efficacy)或安全性(safety)以及證據等級(level of evidence)。

### 13. 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫

- (1) 模組化產程開發：已取得 rSF 5 升發酵槽生產條件。同步進行上下游產程條件優化。
- (2) 建立新型流感風險評估網絡及多功能流感疫苗生產平臺：
  - A. 合成疫苗株製備平臺：為評估 4 株 H7N9 合成疫苗株的開發潛力，目前已將純化後的合成疫苗株接種到小鼠身上，血球凝集抑制試驗結果顯示使用 AddaVax 的效果比 Alum 好，而且 NHRI-RG5 的交叉保護力比其他三株合成疫苗株好；另一方面已萃取 4 株疫苗株的核酸，定序結果顯示 NHRI-RG3、NHRI-RG4 的 HA 基因上出現突變點，使 HA 蛋白帶有額外的醣位點，未來將以 H7N9 第五波流感病毒的標準血清測試其抗原性是否有改變。
  - B. 國家緊急疫苗產製計畫 H7N9 製程演練：進行 H7N9 製程演練場地(製造 B 區)之年度空調再驗證，以及 H7N9 新型流感疫苗量產製程優化條件前測試。
  - C. H5 廣效性疫苗之研發：已全數完成 7 種偽病毒對抗免疫小鼠血清之中和試驗，並繪製 antigenic map 來分析不同亞型之差異。已產出表現數種嵌合 HA 蛋白的偽病毒 Lenti-H5N6Sichuan-H5N8TWx37，將測試不同之 HA、NA 比例來優化產量。
- (3) 建立腸病毒 71 型偵測國際網路並加速腸病毒 71 型疫苗上市：
  - A. 建立亞太腸病毒偵測網絡(APNES)：持續越南胡志明市第一兒童醫院(CH1-HCMC)腸病毒偵測研究，預計 108 年第 2 季將檢體運至本院進行分子檢測；目前一篇越南血清盛行率的研究準備投稿中。與臺灣卡羅歐巴尼協會合作安排胡志明市第一兒童醫院醫師 Nguyen Ngoc Tu Anh 於 108 年 4 月至本院接受分子檢驗訓練一個月。收集疫情及病毒株方面，越南及砂勞越馬來西亞大學已完成病毒株運送，目前正利用 Oxford Nanopore 晶片進行基因體定序，與傳統 NGS 比較，可大幅降低定序費用，將利用此技術進行大量腸病毒基因體定序。3 月中已拜訪菲律賓健康部之熱帶醫學研究所，進行 APNES 腸病毒資訊交流及邀請其單位加入 APNES 之 MOU 洽談。
  - B. 輔導國內廠商在越南開始 EV71 疫苗臨床試驗收案：安特羅生技：第三期臨床試驗設計雙盲、隨機、對照、多國多中心，預計收案約 4,000 人，在臺灣與越南執行收案，臺灣預計招募 1,300 人，自 107 年 6 月開始在北中部共 7 家醫院進行，截至 108 年 1 月 2 日已收案 845 人；越南正申請 IND 中，規劃在南越 Vinh Long, Ben Tre 收案 2,700 人。高端疫苗：臺灣與越南共同啟動第三期臨床試驗，預計收案約 3,200 人，臺灣約 800 人，越南官方已派代表赴

- 臺灣進行工廠查核，確認檢驗方法、品質標準、疫苗配送與臨床試驗執行醫院，越南當地 IRB 審查業已完成，越南衛生部於 3 月中旬核准臨床試驗。
- C. 開發多價腸病毒疫苗及疫苗抗原檢驗方法：目前正以高成長 EV71 基因型 B5 疫苗株開發 EV71 疫苗抗原定量方法，並於 2018 年第 4 季參與英國 NIBSC 的共標試驗，本團隊將於 2019 年 5 月 2 日在臺灣舉辦【腸病毒疫苗標準抗原國際共同標定研習會】，邀請英國 NIBSC、美國 PATH 專家、臺灣產官學代表與來自日本、中國的疫苗廠的專家進行交流。
- (4) 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程，以利打入國際市場與開發新型 BCG 疫苗：
- A. ATP assay：已配合本院生物製劑廠製造排程，測定廠內所生產的 BCG 半製品的分裝原液 ATP 效價與傳統效價，並且使用標準添加法去除基質條件下的干擾；目前進度為已完成冷光分析儀安裝以及操作確效(Feb/11/2019 完成，文件編號 QCL-00183-OQ-00)，性能確效正在執行中，文件編號 QCL-00183-PQ-00，預計 3 月底完成；將繼續完成後續的方法確效以及人員訓練。
- B. 建立核酸分型方法：參考國際文獻以及所使用的試藥試劑說明書，將導入更有效率的萃取方式於分析方法中，目前方法優化計畫書文件編號 PQ-00146 v1.0 “以 Multiplex PCR 鑑別 BCG 之方法開發”已於 108 年 2 月 1 日生效。接下來將執行流程方法確效步驟。
- C. 開發新型 BCG 疫苗：進行開發之重組疫苗 BCG 的安全測試，將 BCG 和 rBCG vaccines 以皮下注射的方式送入兩種品系的小鼠體內，並每周持續觀察體重及行為表現。並針對國內常見的臨床菌株的保護力與長期保護力，著手免疫小鼠並以臨床菌株攻毒，目前已完成攻毒並評估其保護力。重組疫苗 BCG 用於胰管腺癌治療的運用，正建立 k-ras 基因轉殖鼠，作為胰管腺癌免疫治療治療的動物模式。
- (5) 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒血清：已由國防醫學院取得馬匹，並如期將馬匹移置臺南馬場，目前已完成安置與與檢疫。並完成本院與疾管署合作協議簽訂，未來將由疾管署進行蛇毒免疫及馬血清收集等項目。配製低劑量蛇毒免疫原，於馬匹進行免疫，經觀察無不良副作用產生，待完成免疫期程後，將採集馬血清進行抗體效價分析。

#### 14. 再生醫學科技發展計畫

- (1) 開發細胞團塊培養平臺：已完成以膨體聚四氟乙烯 (expanded Polytetrafluoroethylene, ePTFE) 為基底的 96-well cell culture plate 培養盤原型，並設計多種原型，以能搭配市售的自動給液系統，達到量產優質細胞團塊之目的。此發明目前刻正進行專利申請。
- (2) 神經疾病研究先前以 2D 方式培養神經幹細胞(起源於 8 週齡人胎兒腹側中腦組織)，本年度改以 3D 分化方式，經 6 天後成功培養出 3D 立體的人類神經細胞；另建立最佳神經幹細胞培養條件用以收集 conditioned medium 與細胞外吐小體，以利未來臨床應用。
- (3) 心血管疾病研究：利用高通量代謝質譜分析，成功鑑定出特定代謝物 Y 扮演血管內皮前驅細胞的血管新生作用；另，初步發現在分化過程加入高濃度之代謝

物 C，分化之細胞其特定內皮細胞相關基因有些微之增加。此發現將進行專利申請。

#### 15. 強化早期臨床試驗能量

- (1) 今年度與臺大醫院、成大醫院延續合作，並公開徵求後新增中國附醫團隊，拓展至醫療器材領域。1月3日舉辦合作計畫審查會，各醫學中心皆已於2月下旬回復審查意見及修改計畫書；3月初陸續通知醫學中心辦理簽約撥款，預計3月底前可完成用印事宜。
- (2) 為加強提升醫療器材臨床試驗能量，於1月24日召開醫療器材臨床試驗培訓課程的長期規劃討論會，初步將從新創醫材廠商的資料處理與統計分析、新興生技臨床試驗法規與設計、延聘國外專家來臺傳授相關實戰經驗等議題切入。
- (3) 本所與醫藥品查驗中心已於2月21日假臺南院區何曼德講堂舉辦「醫療器材臨床試驗與 IRB 審查訓練課程-南部場」，課程錄影業已於活動網頁 (<http://earlyct.nhri.org.tw/course108/>) 上線。
- (4) 細胞及基因治療核心設施及平臺之建置自107年12月啟動，經與廠商溝通協調，從現場原有空間、施工規劃與設計到相關材料及文件審查層層把關，已於108年1月24日正式開工。目前已完成原實驗室既有裝修之拆除及部分地板整建工程，細胞操作專用隔離手套箱系統已搬入實驗室組裝，並安裝測試中。預計4月初完成第一階段驗收。

#### 16. 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) 完成臺中、林園、臺塑六輕工業區及臺南科學園區有害化學物質清單1份。
- (2) 完成整理與苯相關的土地利用與氣象資料庫，建置六輕工業區苯之土地利用迴歸模式。
- (3) 完成「石化工業區周遭居民與學童流行病學調查」收案計畫書、招募說明書及問卷各1式，並完成確認生理與生化指標之收案項目。
- (4) 完成健康次級資料庫 2000-2014 年出生通報檔清檔，並以婦幼主題式資料庫串聯，計算各鄉鎮市區活產單胞胎個案數、產褥期疾病、產程併發症、新生兒先天缺陷及癌症發生個案數。惟，因發生癌症個案數極少，未來擬以縣市層級呈現，分析結果將較具代表性。
- (5) 完成以關鍵字在 PubMed 及 Web of Sciences 搜尋石化區相關文獻，共完成 1,198 篇之文獻清單 1 份，及完成 225 篇文章閱讀與整理。
- (6) 完成估算高雄石化工業區 2010 年至 2015 年急性心肌梗塞、肺癌、慢性阻塞性肺病及中風各年齡層之發生人數與發生率。

#### 17. 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) 完成食品容器、包裝材料及印刷油墨與內分泌有關之毒性資料，以及電腦模擬預測毒性工具之蒐集及彙整：蒐集與彙整食品容器、包裝材料及印刷油墨與內分泌干擾相關毒性終點之文獻，以 AR(Androgen receptor)、ER(Estrogen receptor)、TR(Thyroid hormone receptor, beta)、AhR(Aryl hydrocarbon receptor)、PPAR(Peroxisome proliferator-activated receptor delta/gamma)、Aromatase 等 6 類內分泌干擾相關之毒性

終點為主，並參考其他發育相關毒性終點，至 ToxCast Dashboard 或 PubChem 搜尋食品容器、包裝材料及印刷油墨物質之體外高通量毒性篩選資料。

- (2) 完成內分泌有關之毒性資料庫及電腦模擬預測毒性工具清單之彙整：彙整適用之電腦模擬預測工具，預計將使用 4 個電腦模擬預測工具針對毒性終點如發育、內分泌及致癌性進行預測。
- (3) 完成化學結構檔案之準備：初步完成轉換 613 個食品接觸物質，並存成易讀且分析軟體相容性高的 SMILES 結構檔，經過去重復後取得 599 個相異結構的物質結構檔，供後續不同 QSAR 工具分析使用。
- (4) 引進受雌激素刺激可散發螢光之轉殖魚，確立雌激素之影響：回顧現有之毒性資料，選定化合物進行斑馬魚體內實驗，以驗證內分泌干擾預測分析之可信度；此外，受雌激素調節之螢光魚冷凍胚胎成功復育續代，並確立雌激素之影響及建立相關測試之標準流程。

## 二、截至 108 年 6 月 30 日止預算執行情形

- (一) 政府補助收入執行數 9 億 3,385 萬元，較預計數 12 億 2,984 萬 6 千元，減少 2 億 9,599 萬 6 千元，約 24.07%，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) 勞務收入執行數 2 億 6,820 萬 7 千元，較預計數 2 億 6,238 萬元，增加 582 萬 7 千元，約 2.22%。
- (三) 其他業務收入執行數 2,173 萬 2 千元，較預計數 2,216 萬 9 千元，減少 43 萬 7 千元，約 1.97%。
- (四) 業務外收入執行數 1,455 萬元，較預計數 1,798 萬 9 千元，減少 343 萬 9 千元，約 19.12%，主要係收支併列之托兒所收入尚未列計所致。
- (五) 政府補助支出執行數 9 億 8,374 萬元，較預計數 12 億 7,775 萬 4 千元，減少 2 億 9,401 萬 4 千元，約 23.01%，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 8,532 萬 7 千元，致實際核銷數較預計數減少。
- (六) 勞務成本執行數 2 億 4,474 萬 4 千元，較預計數 2 億 6,238 萬元，減少 1,763 萬 6 千元，約 6.72%。
- (七) 其他業務支出執行數 2,143 萬元，較預計數 2,362 萬 7 千元，減少 219 萬 7 千元，約 9.30%。
- (八) 業務外支出執行數 475 萬 9 千元，較預計數 593 萬 9 千元，減少 118 萬元，約 19.87%，主要係收支併列之托兒所支出尚未列計所致。
- (九) 以上總收支相抵後，計短絀 1,633 萬 4 千元，較預計數 3,731 萬 6 千元，減少 2,098 萬 2 千元，約 56.23%，主要係委辦計畫結餘款增加所致。

## 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 109 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	%	
3,484,277	100.00%	收入	3,377,108	100.00%	3,328,858	100.00%	48,250	1.45%	
3,446,770	98.92%	業務收入	3,338,578	98.86%	3,286,111	98.72%	52,467	1.60%	
3,391,738	97.34%	勞務收入	3,298,127	97.66%	3,241,774	97.39%	56,353	1.74%	詳144頁
55,032	1.58%	其他業務收入	40,451	1.20%	44,337	1.33%	(3,886)	-8.76%	詳145頁
37,507	1.08%	業務外收入	38,530	1.14%	42,747	1.28%	(4,217)	-9.87%	
37,507	1.08%	業務外收入	38,530	1.14%	42,747	1.28%	(4,217)	-9.87%	詳146頁
3,502,091	100.51%	支出	3,471,649	102.80%	3,420,522	102.75%	51,127	1.49%	
3,457,096	99.22%	業務支出	3,444,597	102.00%	3,388,127	101.78%	56,470	1.67%	
3,396,105	97.47%	勞務成本	3,396,684	100.58%	3,336,104	100.22%	60,580	1.82%	詳147頁
60,991	1.75%	其他業務支出	47,913	1.42%	52,023	1.56%	(4,110)	-7.90%	詳150頁
44,995	1.29%	業務外支出	27,052	0.80%	32,395	0.97%	(5,343)	-16.49%	
44,995	1.29%	業務外支出	27,052	0.80%	32,395	0.97%	(5,343)	-16.49%	詳151頁
(17,814)	-0.51%	本期賸餘(短絀)	(94,541)	-2.80%	(91,664)	-2.75%	(2,877)	3.14%	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 109 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)	(94,541)	
利息股利之調整	(8,102)	
未計利息股利之稅前賸餘(短絀)	(102,643)	
收取利息	8,038	
收取股利	64	
調整非現金項目		
折舊及攤銷	311,628	
報廢固定資產損失	3,432	
遞延收入增加(減少)	(48,859)	
業務活動之淨現金流入(流出)	171,660	
投資活動之現金流量		
購置固定資產減少(增加)	(128,920)	
購置無形資產減少(增加)	(27,500)	
投資活動之淨現金流入(流出)	(156,420)	
現金及約當現金淨增(淨減)	15,240	
期初現金及約當現金	1,478,662	
期末現金及約當現金	1,493,902	

# 財團法人國家衛生研究院

## 淨值變動預計表

中華民國 109 年度

單位：新臺幣千元

科 目	上年度 餘 額	本年度 增(減-)數	截至本年度 餘額	說 明
<b>基金</b>	<b>8,447,897</b>	-	<b>8,447,897</b>	
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	
<b>公積</b>	<b>3,679</b>	-	<b>3,679</b>	
公積	3,679	-	3,679	
<b>累積餘絀</b>	<b>(1,055,539)</b>	<b>(94,541)</b>	<b>(1,150,080)</b>	
累積短絀	(1,055,539)	(94,541)	(1,150,080)	
<b>合 計</b>	<b>7,396,037</b>	<b>(94,541)</b>	<b>7,301,496</b>	



# 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 109 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
<b>2,613,653</b>	<b>政府補助收入</b>	<b>2,804,917</b>	<b>2,717,014</b>	
2,472,530	政府補助收入	2,642,859	2,554,551	本項係為衛福部補助科技綱要計畫經常門共2,642,859千元。
141,123	政府補助收入_設備轉列	162,058	162,463	本項係為衛福部補助科技綱要計畫資本門--分年轉列數158,626千元及減損資產轉列數3,432千元。
<b>614,144</b>	<b>政府專案計畫收入</b>	<b>471,491</b>	<b>470,343</b>	詳42頁至108頁。
319,818	科技部專案計畫	382,320	396,658	
194,721	衛福部及所屬專案計畫	-	-	
58,527	其他政府機關專案計畫	45,950	34,920	
41,078	專案計畫-設備轉列收入	43,221	38,765	專案計畫資本門--分年轉列數。
<b>163,941</b>	<b>民間專案計畫收入</b>	<b>21,719</b>	<b>54,417</b>	詳109頁。
163,941	民間機構專案計畫	21,719	54,417	
<b>3,391,738</b>	<b>總 計</b>	<b>3,298,127</b>	<b>3,241,774</b>	

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調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 其他業務收入明細表

中華民國 109 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
55,032	其他業務收入	40,451	44,337	編列40,451千元分別為權利金收入4,881千元及技術材料服務等收入35,570千元。
55,032	總 計	40,451	44,337	

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調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 業務外收入明細表

中華民國 109 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
9,684	利息收入	8,038	8,284	主要為基金定存及公債利息收入。 (詳158頁利息收入分析表)
27,823	其他業務外收入	30,492	34,463	主要為附設托兒所收入、宿舍使用費 收入。
37,507	總 計	38,530	42,747	

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調整之。

## 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 109 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
2,712,494	政府補助支出	2,903,474	2,811,344	衛福部補助科技綱要計畫
976,464	用人費用	1,031,430	1,030,417	
703,766	薪資	745,728	746,309	依照本院員工薪給待遇標準編列。
1,320	加班費	936	800	依實際需要按勞基法規定編列。
131,687	獎金	135,931	135,670	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）。
66,913	退職金	69,941	70,271	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。
67,703	職工保險費	73,194	71,996	包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。
5,075	職工福利費	5,700	5,371	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。
755,054	服務費用	705,101	661,282	
70,848	水電費	76,309	86,105	依實際需要編列水電及瓦斯費。
5,759	郵電費	5,799	5,619	依實際需要編列郵遞費及電話費。
29,479	旅運費	33,115	32,053	本院研究人員進行國際學術交流合作或出席國際學術研討會發表重要傑出研究成果所需國外旅費(需經主辦會議單位審核通過)、國內差旅費等。
4,874	印刷裝訂與廣告費	4,618	4,475	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。
88,649	修理保養及保固費	108,129	104,514	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。
1,196	保險費	896	874	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。
500,568	一般服務費	423,057	376,140	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、資料檢索費及其他合作研究費等。
53,257	專業服務費	52,702	51,026	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、車馬費、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 109 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
424	公共關係費	476	476	依實際需要編列致禮花籃等費用。
<b>364,905</b>	<b>材料及用品消耗</b>	<b>472,764</b>	<b>436,273</b>	
30,759	文具用品	29,164	28,215	依實際需要編列圖書期刊、文具紙張及辦公用品等費用。
676	燃料油脂	444	431	依實際需要編列汽車燃料費用。
281,180	設備零件及耗材	387,073	353,406	本院各研究單位所需實驗藥品、實驗材料、器皿及相關設備零件消耗等材料。
17,823	環境美化	17,210	16,636	依實際需要編列環境整理及清潔費用。
34,467	其他用品	38,873	37,585	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。
<b>15,803</b>	<b>租金費用</b>	<b>14,326</b>	<b>13,884</b>	
15,803	租金	14,326	13,884	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。
<b>1,559</b>	<b>稅捐、規費及會費</b>	<b>1,697</b>	<b>1,754</b>	
194	稅捐	285	286	依實際需要編列各項使用牌照稅及汽車燃料使用費等。
80	規費	234	328	依實際需要編列各項規費。
1,285	會費	1,178	1,140	依實際需要編列各項會費。
<b>318,527</b>	<b>捐贈及獎(補)助費</b>	<b>378,307</b>	<b>363,647</b>	
318,527	補助費	378,307	363,647	依實際需要編列論文補助費、整合性計畫經費及院際合作計畫等費用。
<b>36,228</b>	<b>獎勵及慰問費</b>	<b>34,431</b>	<b>33,647</b>	
36,228	獎勵及慰問費	34,431	33,647	依實際需要編列人才培育費用。
<b>4,086</b>	<b>訓練費用</b>	<b>4,803</b>	<b>13,647</b>	
4,086	訓練費用	4,803	13,647	依實際需要編列各項訓練費用。
<b>239,868</b>	<b>折舊及攤銷</b>	<b>260,615</b>	<b>256,793</b>	
239,868	折舊及攤銷	260,615	256,793	詳157頁折舊及攤銷費用預計表。

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調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 109 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
<b>594,735</b>	<b>政府專案計畫支出</b>	<b>471,491</b>	<b>470,343</b>	編列科技部、經濟部等其他政府機關專案計畫支出。
9,432	國外差旅費	16,043	16,832	編列計畫所需國外差旅費
213,560	研究人力費	162,681	158,434	編列計畫所需研究人力費
263,247	耗材及其他	200,665	202,587	編列計畫所需耗材及其他
67,529	管理費	48,881	53,725	編列計畫所需管理費
40,967	專案計畫-其他費用	43,221	38,765	專案計畫折舊及攤銷，詳157頁折舊及攤銷費用預計表。
<b>88,876</b>	<b>民間專案計畫支出</b>	<b>21,719</b>	<b>54,417</b>	編列民間機構專案計畫支出。
1,394	國外差旅費	307	-	編列計畫所需國外差旅費
31,622	研究人力費	5,028	8,950	編列計畫所需研究人力費
54,182	耗材及其他	13,093	37,946	編列計畫所需耗材及其他
1,678	管理費	3,291	7,521	編列計畫所需管理費
<b>3,396,105</b>	<b>總 計</b>	<b>3,396,684</b>	<b>3,336,104</b>	

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調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 其他業務支出明細表

中華民國 109 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
49,596	其他業務支出	40,121	43,120	編列40,121千元為核酸定序、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。 較上年度減列2,999千元，主要係細胞株材料費用減列所致。
11,395	折舊及攤銷	7,792	8,903	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。
60,991	<b>總 計</b>	47,913	52,023	

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調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 業務外支出明細表

中華民國 109 年度

單位：新臺幣千元

前年度 決算數	科目名稱	本年度 預算數	上年度 預算數	說 明
8,377	透過損益按公允價 值衡量之金融資產 淨損益	-	-	
11,938	兌換損失	-	-	
3,431	處分不動產、廠房 及設備損失	3,432	7,659	設備不堪使用報廢損失。
21,249	其他業務外支出	23,620	24,736	附設托兒所支出(收支併列)、 宿舍維護管理費等。
44,995	總 計	27,052	32,395	

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調整之。

## 財團法人國家衛生研究院

## 固定資產投資明細表

中華民國 109 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		
機械及設備	99,920	購置研究設備及其附件等。
辦公設備	23,000	購置資訊硬體、網路設備及其附件等。
交通及運輸設備	3,000	汰換傳真機等設備。
什項設備	3,000	購置各式什項設備。
總 計	128,920	

# 財團法人國家衛生研究院

## 基金數額變動明細表

中華民國 109 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	
累積賸餘轉基金		260,804	-	260,804		3.09	
政府捐助小計	100,000	8,447,897	-	8,447,897	100.00	100.00	
<b>總 計</b>	<b>100,000</b>	<b>8,447,897</b>	<b>-</b>	<b>8,447,897</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	

# 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 109 年 12 月 31 日

單位：新臺幣千元

107年12月31日 實際數	科 目	109年12月31日 預計數	108年12月31日 預計數	比較增(減)數
	<b>資 產</b>			
<b>1,650,123</b>	<b>流動資產</b>	<b>1,575,624</b>	<b>1,560,384</b>	<b>15,240</b>
1,568,401	現金	1,493,902	1,478,662	15,240
51,551	應收款項	51,551	51,551	-
398	存貨	398	398	-
29,214	預付款項	29,214	29,214	-
559	其他流動資產	559	559	-
<b>738,690</b>	<b>基金及投資</b>	<b>738,690</b>	<b>738,690</b>	-
491,232	基金	491,232	491,232	-
46,709	透過損益按公允價值衡量之金融資產-非流動	46,709	46,709	-
200,068	持有至到期日金融資產-非流動	200,068	200,068	-
681	以成本衡量之金融資產-非流動	681	681	-
<b>6,754,458</b>	<b>不動產、廠房及設備</b>	<b>6,414,824</b>	<b>6,563,700</b>	<b>(148,876)</b>
1,186,985	土地	1,186,985	1,186,985	-
5,077	土地改良物	5,077	5,077	-
(3,300)	累計折舊	(3,976)	(3,638)	(338)
6,547,066	房屋及建築物	6,547,066	6,547,066	-
(1,871,859)	累計折舊	(2,084,661)	(1,978,260)	(106,401)
3,115,052	機械及設備	3,202,454	3,123,457	78,997
(2,369,815)	累計折舊	(2,571,502)	(2,459,117)	(112,385)
364,063	辦公設備	392,025	373,554	18,471
(260,936)	累計折舊	(298,732)	(276,068)	(22,664)
63,790	交通及運輸設備	72,703	70,285	2,418
(43,894)	累計折舊	(53,165)	(47,746)	(5,419)
69,408	什項設備	69,569	68,764	805
(47,179)	累計折舊	(49,019)	(46,659)	(2,360)
<b>91,933</b>	<b>無形資產</b>	<b>86,362</b>	<b>96,126</b>	<b>(9,764)</b>
17,552	專利權	22,552	20,052	2,500
(5,937)	累計攤銷	(8,076)	(6,948)	(1,128)
182,948	其他無形資產	222,994	198,438	24,556
(102,630)	累計攤銷	(151,108)	(115,416)	(35,692)
<b>3,667</b>	<b>其他資產</b>	<b>3,667</b>	<b>3,667</b>	-
3,667	存出保證金	3,667	3,667	-
<b>9,238,871</b>	<b>資產合計</b>	<b>8,819,167</b>	<b>8,962,567</b>	<b>(143,400)</b>
	<b>負 債</b>			
<b>602,210</b>	<b>流動負債</b>	<b>602,210</b>	<b>602,210</b>	-
402,320	應付款項	402,320	402,320	-
195,076	預收款項	195,076	195,076	-
4,814	其他流動負債	4,814	4,814	-
<b>1,014,838</b>	<b>其他負債</b>	<b>915,461</b>	<b>964,320</b>	<b>(48,859)</b>
28,968	存入保證金	28,968	28,968	-
985,870	遞延收入_非流動	886,493	935,352	(48,859)
<b>1,617,048</b>	<b>負債合計</b>	<b>1,517,671</b>	<b>1,566,530</b>	<b>(48,859)</b>
	<b>淨 值</b>			
<b>8,447,897</b>	<b>基金</b>	<b>8,447,897</b>	<b>8,447,897</b>	-
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	-
<b>3,679</b>	<b>公積</b>	<b>3,679</b>	<b>3,679</b>	-
3,679	公積	3,679	3,679	-
<b>(829,753)</b>	<b>累積餘絀</b>	<b>(1,150,080)</b>	<b>(1,055,539)</b>	<b>(94,541)</b>
(829,753)	累積短絀	(1,150,080)	(1,055,539)	(94,541)
<b>7,621,823</b>	<b>淨值合計</b>	<b>7,301,496</b>	<b>7,396,037</b>	<b>(94,541)</b>
<b>9,238,871</b>	<b>負債及淨值合計</b>	<b>8,819,167</b>	<b>8,962,567</b>	<b>(143,400)</b>

註：108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調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 員工人數彙計表

中華民國 109 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	
<b>總 計</b>	<b>993</b>	

## 財團法人國家衛生研究院

## 用人費用彙計表

中華民國 109 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	57,801	-	7,013	4,010	2,304	103	71,231
博士級以上研究人員	244,844	-	44,623	22,954	18,670	1,291	332,382
醫護人員	28,287	-	4,850	2,456	2,791	270	38,654
研究助理	189,400	-	35,998	18,669	23,002	2,065	269,134
疫苗cGMP技術人員	43,809	381	8,351	4,265	5,704	490	63,000
技術人員	37,676	-	7,258	3,683	4,242	304	53,163
科管人員	52,077	-	9,977	5,020	5,907	356	73,337
行政人員	91,834	555	17,861	8,884	10,574	821	130,529
總計	745,728	936	135,931	69,941	73,194	5,700	1,031,430

## 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 109 年度

單位：新臺幣千元

會計科目	土地改良物	房屋及建築	機械及設備	辦公設備	交通及運輸設備	什項設備	專利權	其他無形資產	總計
上年度資產原值	5,077	6,547,066	3,123,457	373,554	70,285	68,764	20,052	198,438	10,406,693
本年度新增資產	-	-	99,920	23,000	3,000	3,000	2,500	25,000	156,420
本年度估計報廢資產	-	-	20,923	4,529	582	2,195	-	444	28,673
本年度資產總計	5,077	6,547,066	3,202,454	392,025	72,703	69,569	22,552	222,994	10,534,440
折舊方法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	-
本年度折舊及攤銷總計 (1)+(2)+(3)+(4)	338	106,401	131,076	26,384	5,905	4,260	1,128	36,136	311,628
(1)捐補助計畫折舊及分年攤銷費用	-	-	95,831	22,800	5,576	3,668	1,128	29,623	158,626
(2)轉列基金之建築設備折舊	-	101,989	-	-	-	-	-	-	101,989
(3)專案計畫折舊及分年攤銷費用	-	-	34,177	2,684	307	52	-	6,001	43,221
(4)其他經費購置設備折舊及攤銷費用	338	4,412	1,068	900	22	540	-	512	7,792

# 財團法人國家衛生研究院

## 利息收入分析表

中華民國 109 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	710,581	0.4368%	1年	3,104	
外幣定存	207,376	1.694%	1年	3,513	
公債利息					
	50,000	0.532%	1年	266	
	50,000	0.770%	1年	385	
	100,000	0.770%	1年	770	
<b>總 計</b>	<b>1,117,957</b>			<b>8,038</b>	

## 財團法人國家衛生研究院

## 綱要計畫補助計畫明細表

中華民國 109 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	756,097	81,715	484,315	1,322,127	106,285	203,843	310,128	1,632,255	50,000	1,682,255
2.	符合PIC/S GMP生物製劑廠營運規模	55,235	8,578	28,110	91,923	7,765	13,797	21,562	113,485	2,000	115,485
3.	新穎標靶之創新藥物研究與開發	21,042	17,157	19,600	57,799	2,958	10,600	13,558	71,357	6,000	77,357
4.	物質成癮研究計畫	5,076	1,715	2,015	8,806	714	1,352	2,066	10,872	-	10,872
5.	智慧載具及巨量資料於健康管理之應用	6,250	4,910	3,064	14,224	879	2,458	3,337	17,561	2,446	20,007
6.	整合性藥物化學核心實驗室	7,891	10,570	11,544	30,005	1,109	5,929	7,038	37,043	2,000	39,043
7.	蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系	4,384	57,477	46,178	108,039	616	24,726	25,342	133,381	3,000	136,381
8.	銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫	3,681	18,645	43,490	65,816	518	14,920	15,438	81,254	24,370	105,624
9.	亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫	4,384	42,101	39,400	85,885	616	19,530	20,146	106,031	-	106,031
10.	建立亞太疫苗及血清研發中心計畫	3,507	30,025	23,293	56,825	493	12,836	13,329	70,154	5,000	75,154
11.	再生醫學科技發展計畫	3,551	3,431	3,999	10,981	499	2,077	2,576	13,557	200	13,757
12.	強化早期臨床試驗能量	7,207	14,558	33,790	55,555	1,013	12,019	13,032	68,587	4,300	72,887
13.	精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手	5,225	5,835	14,564	25,624	735	5,276	6,011	31,635	950	32,585
14.	食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進	1,754	1,030	5,011	7,795	246	1,582	1,828	9,623	-	9,623
15.	肥胖之整合性智慧醫療研究	4,559	25,736	14,515	44,810	641	9,870	10,511	55,321	3,000	58,321
16.	空污危害與健康防護之防制新策略	4,822	14,155	14,610	33,587	678	7,201	7,879	41,466	-	41,466
17.	導入5G及智慧科技提升醫療與健康照護	4,384	12,835	16,701	33,920	616	7,341	7,957	41,877	35,000	76,877
18.	建置國家級生物資料庫整合平台	5,261	36,600	45,133	86,994	739	19,667	20,406	107,400	4,000	111,400
<b>總計</b>		<b>904,310</b>	<b>387,073</b>	<b>849,332</b>	<b>2,140,715</b>	<b>127,120</b>	<b>375,024</b>	<b>502,144</b>	<b>2,642,859</b>	<b>142,266</b>	<b>2,785,125</b>

註：本表不含折舊及無形資產分年攤銷費用