

財團法人
國家衛生研究院

105 年度
工作計畫及收支預算
(法定預算)

財團法人
國家衛生研究院預算目次
中華民國 105 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	86
肆、103 年度及 104 年度預算執行情形及成果概述	90
伍、其他	155

主要表

壹、收支營運預計表	156
貳、現金流量預計表	157
參、淨值變動預計表	158

明細表

壹、勞務收入明細表	159
貳、其他業務收入明細表	161
參、業務外收入明細表	162
肆、勞務成本明細表	163
伍、其他業務支出明細表	165
陸、業務外支出明細表	166
柒、固定資產投資明細表	167
捌、基金數額變動明細表	168

參考表

壹、資產負債預計表	169
貳、員工人數彙計表	170
參、用人費用彙計表	171
肆、折舊及攤銷費用預計表	172
伍、利息收入分析表	173
陸、綱要計畫補助收入計畫明細表	174
柒、105 年度工作計畫及收支預算案審查報告	175

總 說 明

財團法人國家衛生研究院

總說明

中華民國 105 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彙議、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 日台 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 日台 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 日台 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 日台 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 日台 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」；研訂台灣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、化學預防藥物探討，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。

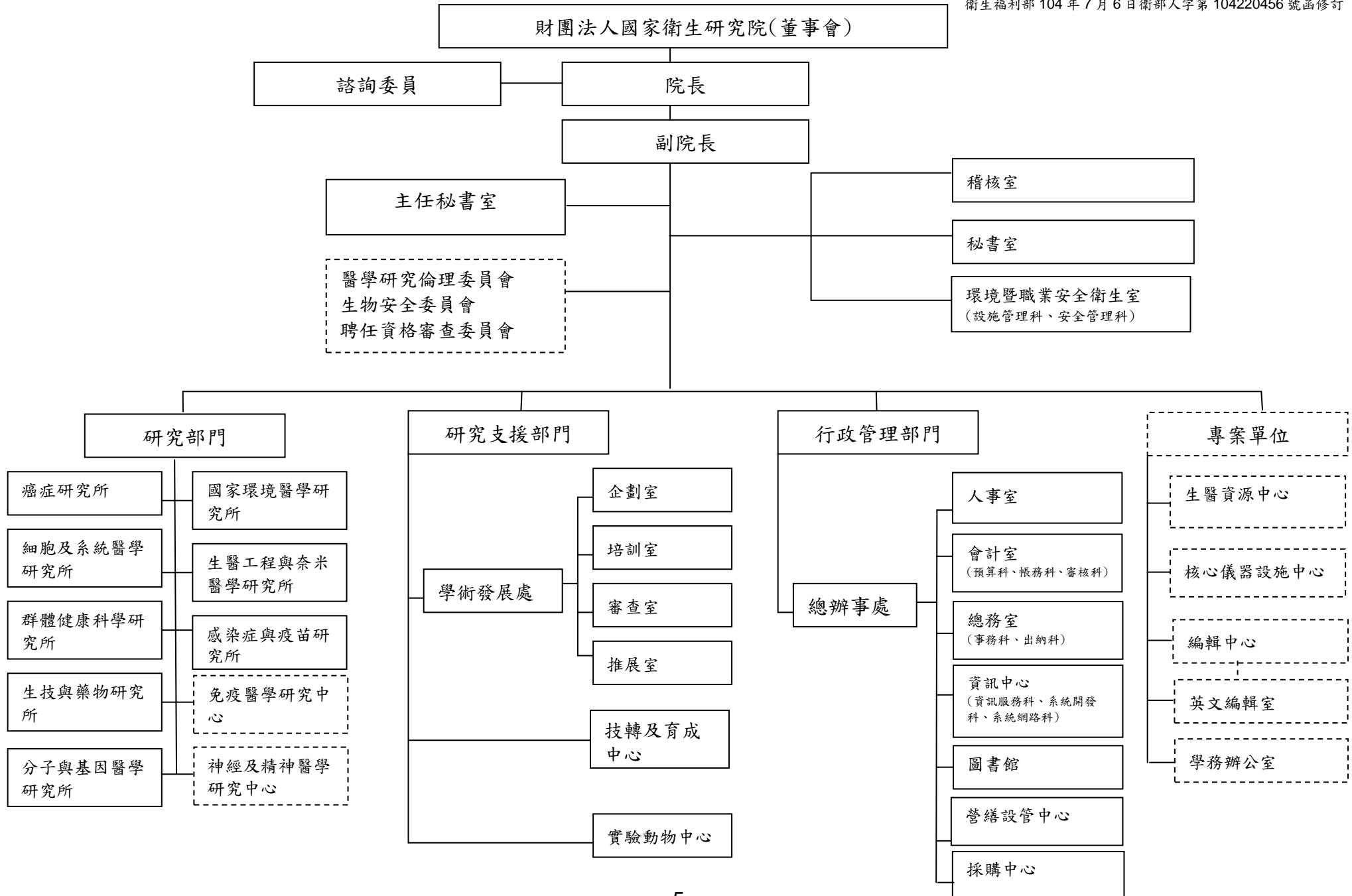
三、組織概況

國家衛生研究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。國家衛生研究院設置諮詢委員會，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。

國家衛生研究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，以及免疫醫學研究中心。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。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。醫學研究倫理委員會針對醫學研究之倫理正當性，以及受試者權益進行審核；生物安全委員會為處理有關基因重組實驗與感染性生物材料等事務，以確保院區內所有工作人員安全；聘任資格審查委員會辦理研究人員之進用、續聘、升等等作業。研究支援部門包括學術發展處、技轉及育成中心、實驗動物中心。學術發展處負責整合及協調院內各研究單位之研究工作；配合研究單位及院務發展需求，接受主管指示，或主動發掘問題並研擬企劃方案；建立客觀研究單位及研究人員學術評鑑制度；積極與國內各公私立學研單位進行長期學術交流合作；強化與相關學校研究生訓練合作關係；並舉辦各項學術研討會議等。技轉及育成中心負責院內研究人員之專利申請、技術移轉及產學合作等事宜。實驗動物中心提供研究人員動物實驗場地及全面性的實驗動物之飼(代)養服務等。行政管理部門為總辦事處，下設人事室、會計室、總務室、資訊中心、圖書館、營繕設管中心及採購中心，負責處理全院行政相關事宜。專案單位包括生醫資源中心、核心儀器設施中心、編輯中心、英文編輯室及學務辦公室等，依專案任務辦理相關事宜。

財團法人國家衛生研究院組織架構圖

衛生福利部 103 年 8 月 28 日衛部人字第 1032261187 號函修訂
衛生福利部 104 年 7 月 6 日衛部人字第 104220456 號函修訂



貳、本年度工作計畫

國家衛生研究院(以下簡稱本院)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。本年度國家衛生研究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」、「臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫」、「各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫」、「物質成癮研究計畫」、「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」、「藥品使用風險評估暨流行病學研究」、「銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法」、與環境保護署共同提出「細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究」、「建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略」、「整合性食品健康風險評估機制建立」，以及與國立陽明大學、友華生技公司共同提出之雄才大略 2.0 版計畫「促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發」等 11 項計畫。105 年度新增執行 3 項科技計畫，包括參與衛生福利部「健康醫藥生技前瞻發展計畫—尖端醫藥生技研發計畫」、由本院與疾病管制署、國民健康署共同提出之「提昇國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究」以及參與國民健康署「建構健康新世代研究計畫—兒童健康促進研究」等計畫。綜上，105 年度本院執行 14 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

及發展化學預防藥物，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毒物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，以預防或減低環境毒物導致國人健康傷害的社會與經濟影響。並協助政府規劃進行環境健康教育、風險溝通、風險管理以及風險評估預測等工作，建立系統性處理環境毒物污染事件之機制。
- 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、提升研究質與量的成果，並積極利用現有資源，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 105 年度發表 343 篇第一或通訊作者論文；提出 30 件政策建言；執行 30 件產學合作(含服務)案；進行 5 件技術授權；獲得 45 件專利。

單位：新台幣千元

計畫名稱	經費來源	預算金額
科技研究計畫		
(一) 醫衛生命科技研究計畫 (102 年 1 月～105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	衛生福利部	1,605,841
(二) 臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫 (102 年 1 月～105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	衛生福利部	107,442
(三) 各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫 (100 年 1 月～105 年 12 月，共 6 年，第 6 年)	衛生福利部	112,178
(四) 銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法 (104 年 1 月～106 年 12 月，共 3 年，第 2 年)	衛生福利部	26,919
(五) 物質成癮研究計畫 (102 年 1 月～105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	衛生福利部	20,459
(六) 臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究 (102 年 1 月～105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	衛生福利部	173,171
(七) 藥品使用風險評估暨流行病學研究 (103 年 1 月～106 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	衛生福利部	4,899
(八) 細懸浮微粒(PM _{2.5})特徵對民眾健康影響之研究 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	衛生福利部	30,000
(九) 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	衛生福利部	11,284
(十) 整合性食品健康風險評估機制建立 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	衛生福利部	44,858
(十一) 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	衛生福利部	53,334
(十二) 尖端醫藥生技研發計畫 (105 年 1 月～108 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	衛生福利部	144,587
(十三) 提昇國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究 (105 年 1 月～108 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	衛生福利部	27,200
小計		2,362,172

計畫內容說明

一、科技研究計畫

(一)醫衛生命科技研究計畫	
經費需求	<p>人事費：697,030 千元</p> <p>材料費：155,349 千元</p> <p>其他費用：421,494 千元</p> <p>設備費：13,500 千元</p> <p>管理及共同費用：318,468 千元</p> <p>支出小計：1,605,841 千元</p>
計畫說明	<p>本計畫以「執行醫藥衛生實證研究與政策建言」、「從事本土重大疾病之預防與治療研究」、「推動醫藥生技產業起飛」、「支援全國醫藥衛生研究」與「建立醫藥衛生合作網絡」為研究分項策略，透過各項醫藥衛生基礎與臨床的研究，積極解決國人重大疾病問題，發展國內生物科技技術研究。並協助衛生福利部達成「促進及保護全民健康與福祉」之使命，共同為維護全民健康而努力。</p> <p>「執行醫藥衛生實證研究與政策建言」主要包含「實證衛生政策轉譯及醫療保健」、「促進中老年人健康老化(healthy aging)」及「台灣微生物抗藥性監測」。從事醫藥衛生研究，藉各項研究之實證成果，形成與國人健康相關的政策建言，協助政府規劃制訂各項更為精確與有效率的政策，為本院重要任務之一。本院將針對健康照護體系中的相關政策、制度進行檢討與評估；追蹤不同族群生活形態及行為發展，以瞭解各族群健康相關行為特性；利用空間分析探討健康不平等的成因，並持續研發各種公共衛生研究法及發展衛生資訊，為未來的衛生政策研究發展奠定穩固的基礎。台灣將邁向高齡社會，隨著老年人口增加，社會醫療照護成本亦可能隨之增加。為提供銀髮族良好的健康照護，以及達成「健康老化」的目標，需要瞭解影響台灣中老年人健康的風險因子，透過本院執行之「中老年健康因子及健康老化長期研究」及相關老化流行病學研究，發展老年健康指標，提供政府有關中老年人健康政策制訂之參考。近年來，多重抗藥細菌在不同地區持續增加且快速傳播，是一全球關心的公衛危機，新興的病毒感染症、結核病與愛滋病，以及近年來自禽鳥與食用動物的人畜共通致病原，都對國民健康與社會穩定造成重大衝擊，本院將持續透過微生物抗藥性監測，分析臨床資料，提供科學的證據作為防治政策制定參考，協助政府解決國內微生物抗藥性等重大感染症議題，增進台灣民眾的健康福祉。</p> <p>「從事本土重大疾病之預防與治療研究」則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，整合本院目前擁有之各專業領域研究人才，組成院內跨單位、跨領域之研究團隊，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</p>

式的建立、早期診斷生物指標研發、化學預防藥物探討，並輔以規劃研究平台及疾病模式發展建立，支援各項疾病研究，協助快速瞭解及解釋臨床所發現的現象，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」為配合政府政策，加速新藥新科技轉移，並透過技術移轉或產學合作的方式，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，發展疾病預防及診斷方法、治療藥物、新穎診療儀器，協助推動醫藥生技產業起飛，提升台灣的產業競爭力。因此，規劃了「新藥開發核心技術之建構發展與應用」、「醫學工程與生醫材料」、「奈米醫學」、「新型疫苗技術及生物製劑開發」等研究重點。以本院所建立之整合性新藥研究設施與技術包括分子生物、藥物化學合成、分子結構模擬、自動化高速藥物篩選、動物藥理、藥物動力與藥物代謝，以及分析與配方製劑研究實驗室等，運用於新藥之研究與開發，並持續建置與維護新藥開發核心技術平台。醫學工程與生醫材料方面，則將持續開發生物醫學影像前瞻性系統；結合生物醫用材料及細胞、分子生物學等創新醫材技術，持續發展組織工程。於奈米醫學研究方面，將藉由跨領域團隊與先前於奈米國家型計畫之研究成果，持續進行奈米科技於生技醫藥之研究，發展臨床轉譯醫學之應用，並提升國內生技產業提升研發水準。有關新型疫苗技術及生物製劑開發，將持續進行增強疫苗免疫反應之佐劑研發及疫苗技術平台研發，以提升候選疫苗效價及免疫性，輔助本院疫苗整體之研發，並藉由技術移轉生技公司，推動生技產業之發展。

「支援全國醫藥衛生研究」是為了妥善利用有限資源，提升研發應用能量，本院規劃推動便捷研究資源服務及人才培訓計畫，將共通性的研究資源，以資源共享的原則，開發並集中管理，建置研究資源服務設施，供國內產、學界使用。提供生醫研究資源服務，包括生物資訊設施、細胞庫設施及健保學術研究資料庫等；建置生醫研究核心設施，包括核心儀器設施及實驗動物資源，節省各機構在設備及管理的人力與經費。另外，配合本院發展目標，持續推動我國醫藥衛生研究，支援國內醫藥衛生研究機構；規劃各種人才培育及醫藥衛生人才獎助計畫，厚植醫藥衛生相關研究能量，進而提升我國醫藥衛生研究水準。為避免重覆補助使資源能更妥善利用，並凸顯本院推動醫藥衛生研究的價值，在維持原來嚴謹的審查制度下參酌 101 年度科技部(原國科會)審查委員建議，配合衛生福利部施政需求及本院發展任務，於 102 年底開始重新規劃各項徵求重點，故 104 年度徵求計畫之研究重點改為強調問題及任務導向。並依據 104 年整合性計畫案的申請與審查情形與多次審議，擬定 105 年度整合性計畫徵求重點，期能使整合性計畫徵求重點能在兼顧衛生福利部施政需求及本院發展任務時，更貼近國內醫藥衛生研究方面的現況，並與本院院內研究相輔相成。

105 年度預計發表發表 Top 15% 國際期刊論文 120 篇(本院研究人員為第一作者或通訊作者；獲得 20 件專利；技術移轉 2 件；提供 14 項技術服務等。

支持本院各研究單位及研究支援單位執行各項任務及全院運作之最主要資源為本項「醫衛生命科技研究計畫」。本計畫為 4 年期計畫，自 102 年 1 月起執行至 105 年 12 月止。4 年度經費編列計 6,209,567 千元，105 年度編列 1,605,841 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)

綜上所述，為完整呈現本院各項重要工作，105 年度本計畫之各項分項策略及其項下之研究重點與執行方向，以及計畫內容說明如下：

計畫項目	實證衛生政策轉譯及醫療保健(102年1月-105年12月，共4年，第4年)
	<p>一、醫事人力發展評估</p> <p>二、實證衛生政策轉譯研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 用藥安全實驗研究及政策轉譯 2. 研訂台灣本土的慢性腎臟病臨床診療指引及腎毒性藥物用藥指引 3. 慢性腎臟病防制之衛生政策成效評估研究計畫 4. 國人最佳生活型態在地化示範計畫 5. 建立國人健康行為重要指標及變動趨勢研究 6. 建立大型世代研究飲食資料庫以探討與慢性疾病之關係 7. 實證研究政策轉譯方法之研發及基礎建設 8. 生命末期之醫療照護－呼吸器依賴性使用及安寧療護使用 9. 先天性缺陷和發展遲緩兒童之醫療照護使用模式 <p>三、健康促進與健康照護研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以「國民健康訪視調查」監測國人健康指標的改變 2. 利用地理空間分析之技術來探討健康不平等的議題 3. 台灣健康體位生活之職場網絡建構研究 4. 預立照護計畫與安寧緩和療護利用之提升：資訊庫建置與推廣策略研發 5. 躁鬱症病患使用情緒穩定劑之藥物流行病學研究 <p>四、公共衛生研究及衛生資訊、衛生政策研究基礎建設</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 兒童及青少年行為之長期發展研究第四期計畫 2. 偵測具有時空相關性之流行疾病群聚的統計方法 3. 生活與環境健康風險統計方法與應用
預期績效	提供具實證基礎的政策建言，以協助政府建置適切的环境、教育及政策，以延長國民健康的壽命，長期進行各項醫藥衛生發展與研究，協助政府進行當前重要衛生政策研發，並針對健康照護體系中的相關政策、制度進行檢討與評估；追蹤不同族群生活形態及行為發展，以瞭解各族群健康相關行為特性；利用空間分析探討健康不平等的成因，並持續研發各種公共衛生研究法及發展衛生資訊，為未來的衛生政策研究發展奠定穩固的基礎。
計畫項目	促進中老年人健康老化(102年1月-105年12月，共4年，第4年)
	<p>一、台灣中老年健康因子及健康老化長期研究－第二期</p> <p>二、老人功能衰退的生物層面與健康影響層面之研究</p> <p>三、門診老年病人慢性疾病控制對衰弱-肌少症預後之影響</p>
預期績效	臺灣人口結構快速老化，但國內對老人健康因子缺乏較全面的瞭解，亦缺乏周全之照護模式及對相關研究提出具體可行的方案，亟需加強老化及老化相關疾病的照護及研究。為能更有系統的提出有關健康老化及老年醫學與照護等議題，進而達成國內中老年人之健康促進，本計畫為針對「老年健康研究」進行探討。研究成果將可提供政府作為制定改善老年人健康問題，提升老年人口生活品質政策之參考。
計畫項目	台灣微生物抗藥性監測(102年1月-105年12月，共4年，第4年)

	<p>一、台灣微生物抗藥性監測計畫</p> <p>二、社區人畜共通抗藥細菌之研究</p> <p>三、台灣黴菌抗藥性監測計畫</p> <p>四、臨床重要致病菌感染之治療預後分析：強調抗生素的選用</p> <p>五、調控金黃色葡萄球菌感染皮膚及軟組織引起的發炎反應</p> <p>六、金黃色葡萄球菌對巨噬細胞防禦與攻擊之分子機制</p> <p>七、利用比較基因體學方法開發新的克雷白氏桿菌疫苗標的</p> <p>八、不動桿菌之臨床與細菌學特性；以健保資料庫推估台灣重要疾病之疾病負擔與醫療處置之成本效益</p> <p>九、azole 抗藥性菌絲型黴菌盛行率及 cyp51 基因變異相關之抗藥性機轉研究</p> <p>十、多抗原疫苗抵禦鮑氏不動桿菌引起之感染</p>
預期績效	<p>由於抗微生物製劑抗藥性問題已為全球嚴重的公衛問題，本院長期執行的台灣微生物抗藥性監測計畫也顯示現有抗微生物製劑已不能治療所有細菌與黴菌的感染，利用這兩項計畫的成果，本計畫選擇重要微生物感染疾病研究，除持續進行監測外，對其基礎研究，例如：抗藥分子機制及毒性因子與臨床研究，進行深入探討。</p>
計畫項目	代謝及發炎疾病(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)
	<p>一、心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 控制血壓以降低第 2 型糖尿病腎臟病變風險之研究 3. 中老年糖尿病患的營養狀態評估 <p>二、心血管保護機制</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 維甲酸受體在流體剪力調控內皮細胞發炎反應中所扮演的角色 2. 維持動靜脈瘻管功能的保護因子 3. 調控動脈粥狀硬化病程訊息途徑之分子機轉 <p>三、發炎與心血管及代謝疾病之關係</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 探討動脈粥狀硬化中血管平滑肌細胞生理代謝產物與 Toll-like receptor 支配發炎反應的生理相關性 2. 骨髓間葉幹細胞對心肌損傷之療效及作用機轉 <p>四、免疫及發炎疾病研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 免疫調控及發炎性疾病之細胞訊息傳遞 2. 發炎反應對腫瘤免疫及腫瘤成長的影響 3. DUSP4 於細胞癌化及抗癌免疫反應誘發之作用 4. 探討去磷酸酶缺失與 B 淋巴球的衍生疾病 5. 多面性探討雙特異性去磷酸酶對高脂飼糧誘導代謝症候群及發炎因子之調控 6. 探討在腫瘤微環境中腫瘤細胞促進調控免疫抑制的機制 <p>五、代謝與健康：代謝調控在癌症及其他疾病的研究</p>
預期績效	<p>疾病的發生均是受到基因與環境的綜合影響。不同國家的文化也會影響疾病的致病因的分布。因此，不同地區、人種與文化，其心血管疾病的發生與其危險</p>

	<p>因子的分布也會有所差異。建立本土心血管疾病長期追蹤世代是瞭解國人心血管疾病長期變化及其危險因子長期變遷的最佳方法。此外，血管內皮細胞各項訊息調控機制的不正常運作，將可能引起心血管疾病；此外目前研究證據顯示，心血管疾病與慢性發炎有關。如心肌梗塞是因血管壁上慢性發炎所造成的粥狀硬化塊剝落，啟動凝血機制阻塞冠狀動脈而造成。因此，本院將從「心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究」、「心血管保護機制」、「發炎與心血管及代謝疾病之關係」及「免疫及發炎疾病研究」等重點方向切入，深入探討心血管疾病之成因及發展預防醫學。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。</p>
計畫項目	癌症預防與治療(102年1月-105年12月，共4年，第4年)
	<p>一、上呼吸消化道癌研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2. 以體外細胞實驗及體內動物模式探討外在環境因子在口腔癌形成之角色 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 4. 口腔癌細胞與淋巴內皮細胞之間的交互作用：評估受體酪胺酸激酶在口腔癌淋巴結轉移 5. 口腔癌細胞中致癌性酪胺酸激酶與基因融合體之鑑定 6. 探討抑癌基因 LDOC1 在口腔鱗狀細胞癌中的抑癌機制 7. 基因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 8. 國內重大癌症的表觀遺傳學與治療研究 <p>二、胰臟癌研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 正常與惡性胰臟幹細胞 DNA 甲基化型以及其臨床預後相關性的整合性研究 2. 分泌性 HSP90α誘導人類胰管表皮細胞的細胞幹性之機轉探討 3. 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 4. 探討胰臟癌細胞的代謝過程與腫瘤幹細胞和 Gemcitabine 抗藥性的關聯 5. 胰臟癌弱酸微環境誘發半胱胺酸蛋白酶之角色功能探討 6. 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 7. 胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發 8. TGF-β和 AMPK 訊息傳遞系統的相互調控在糖尿病與癌症之研究 9. 胃腸胰臟神經內分泌瘤基因及流行病學之研究 10. 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法 11. 研究對抗胰臟癌幹細胞的植物化學成分在調控微型 RNA 與抑制上皮-間質細胞轉換的作用 <p>三、其他癌症研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腺體相關腫瘤研究 2. 飲食因子與 EB 病毒對於鼻咽癌細胞的基因不穩定及癌化機制的探討 3. 調控 EB 病毒潛伏期膜蛋白質的表現及其在相關癌症免疫療法上的應用

	<ol style="list-style-type: none"> 不同基因型之 B 型肝炎病毒轉染人類肝癌細胞株產生之剪接 RNA 研究 B 型肝炎病毒表面抗原突變與肝癌形成之功能性研究 C 型肝炎病毒相關細胞素及其於肝癌發生的角色 針對新穎 MCT-1 致癌途徑干預三陰性乳腺癌的轉移與腫瘤微環境 探討乳癌細胞對單核球分化的影響及發展乳癌之免疫療法 疾病史與癌症相關性 以基因轉殖鼠為模式來研究 Pin1-Smad3 蛋白質之間的交互作用 探討腫瘤微環境在口腔癌及肺癌轉移所扮演的角色並發展其抑制策略 肝癌基因體變異之轉譯研究 N-糖基化失調和激活未折疊蛋白反應路徑的致癌機制與發展標靶藥物治療肝癌 細胞訊息傳遞與組織微環境在肺癌致病過程中之異常調控 消化系癌症的危險及預後因子評估 代謝症候群與消化系癌症之相關性研究 <p>四、實驗性療法開發</p> <ol style="list-style-type: none"> 研究抗原專一性毒殺性 T 細胞與免疫抑制細胞在 HPV 相關癌症的交互作用 發展以腫瘤相關抗原為主之新型治療型勝肽疫苗 後全基因組關聯研究時代之肺癌探究 金屬螯合劑與鉑類化療藥物對於奧沙利鉑抗藥性的人類鱗狀癌細胞產生加成毒殺作用 SHH 訊息傳遞與肝內膽管癌小鼠疾病動物模式的建立 在老年癌症病人以完整老年學評估(CGA)預測化學治療毒性之研究 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 脂肪酸合成基因群於胃腸道基質瘤過度表現之生物顯著性及治療意涵 <p>五、臨床試驗研究：台灣癌症臨床研究合作組織(Taiwan Cooperative Oncology Group, TCOG)</p>
預期績效	<p>近年來臺灣口腔癌的發生率及死亡率節節上升，已成為國人頭頸部癌症的第一位。同時，胰臟癌的發生率也以超過 5 倍的數量迅速地增長。因此，本院選定口腔癌及胰臟癌進行整合性研究，結合基礎與臨床研究人員，透過各項基礎及流行病學研究，全方面分析口腔癌與胰臟癌之基因及表現蛋白之變異，探討影響癌細胞生成、惡化和轉移之分子機制。釐清與口腔癌及胰臟癌發生及轉移有關之特定分子所扮演之角色。進而發展出此 2 種癌症早期預防、診斷及治療之策略及藥物。此外，為延續之前良好的研究成果，持續針對其他癌症，如肺癌、乳癌等，探討相關之癌症分子遺傳病變、病毒致癌機轉及癌症惡化、轉移過程等層面之發生機制，並積極研發新穎藥物、解決癌症藥物產生之抗藥性問題。同時透過臺灣癌症臨床研究合作組織(TCOG)推動支持研究者發動(Investigator-initiated)的學術性臨床試驗，針對廠商投入意願較低，但屬於國人好發癌症，尋求更好的治療方式。</p>
計畫項目	<p>老化與神經退化疾病(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p>
	<p>一、老化相關疾病機制、預防及治療方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 探討老化造成骨骼肌喪失之機制和尋找疾病標記

	<ol style="list-style-type: none"> 2. 抑制破骨細胞分化的藥物篩檢 3. 退化性關節炎的免疫致病機轉和治療方法 4. 研究如何促進老人造骨能力以預防骨質疏鬆 5. 老化相關疾病之訊息傳遞網絡研究 <p>二、再生醫學研究與應用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 發育早期組織之間葉幹細胞的轉譯醫學應用 3. 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 4. 研究操控 Notch 和 TGF-beta 訊息來應用於毛囊再生和表皮修復 5. 探討 prostaglandin 調控幹細胞之機制及其於組織再生之利用 <p>三、神經退化的疾病模式</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天性免疫與阿茲海默症病變的交互作用 2. 以裂殖酵母菌為生物模式探討應壓體(stress granules) 在人類神經退化疾病所扮演之角色 3. 以果蠅模式生物探討神經元修剪與神經退化疾病之關聯性 4. 斑馬魚 nicastrin 變異種的功能及病理研究 5. 研究 Cisd2 在阿茲海默症小鼠病變過程之神經保護作用 <p>四、神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gliptins 藥物治療帕金森氏症及腦中風神經退化研究 2. 膠質細胞發炎反應與腦部疾病的研究 3. 奧美加不飽和脂肪酸對於失智症患者之憂鬱症狀保護效果
預期績效	<p>我國老年醫學研究屬於起步階段，目前缺乏老化症狀相關之代謝預測機制與篩選標準。而神經退化性疾病包括阿茲海默症、巴金森氏症、腦中風等。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。本計畫將由已開發之各種疾病模式與技術平台，針對老化及神經退化性疾病研究，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。</p>
計畫項目	<p>環境健康醫學(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p> <p>一、環境內分泌干擾物質暴露與基因對發炎疾病之衝擊</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 基因-環境交互作用誘發氣喘及過敏性疾病之研究 2. 環境荷爾蒙對脂肪細胞代謝之機轉研究 3. 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 4. 雌激素與類雌激素物質對肺腺癌細胞投藥性的影響 <p>二、微粒暴露與基因對發炎疾病之衝擊</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 探討台灣空氣懸浮微粒組成與多環芳香烴受體相關毒理之關係 2. 空氣中懸浮微粒 PM_{2.5} 及其有吸附重金屬對第二型糖尿病的影響

	<p>3. 細懸浮微粒與胸病急診及日死亡率關係之流行病學研究</p> <p>4. 細懸浮微粒(PM_{2.5})流行病學調查研究-細懸浮微粒與暴露評估方法、粒徑、地理位置、和來源在毒性上之交互作用研究</p> <p>5. 空氣汙染長期暴露對於呼吸道疾病、腎臟疾病與中樞神經系統疾病之世代研究</p> <p>三、預防職業性發炎疾病之效果評估</p>
預期績效	<p>本院於環境醫學健康研究發展至今，已建立整合型研究基礎，未來的研究重點將以發炎疾病(inflammatory diseases)為目標疾病，包括：心肺疾病；代謝症候群。環境職業因子在短程目標將以環境荷爾蒙與微粒(PM₁₀, PM_{2.5} 或更小微粒)為主軸，探討環境因子對健康之影響，期能找出預防之道。</p>
計畫項目	<p>感染症研究(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p>
	<p>一、以基因重組卡介苗或次單原疫苗技術發展肺結核疫苗針對潛伏性感染</p> <p>二、國家衛生研究院台南病毒檢驗與研究實驗室</p> <p>三、北台灣克沙奇病毒 A-16 型流行病學世代研究</p> <p>四、克沙奇病毒的抗原變異及抗血清製備</p> <p>五、新型流感疫苗下游純化研究</p> <p>六、利用人類 SCARB2 及 PSGL-1 雙受體基因轉殖老鼠研究腸病毒 71 型感染之病理機轉及其治療應用</p> <p>七、脂質化登革候選疫苗保護機制之研究</p> <p>八、建立越南胡志明市以醫院為基礎進行腸病毒及流感病毒之偵測系統</p> <p>九、台灣愛滋病毒亞型的抗藥相關特性與細胞表現實驗</p>
預期績效	<p>為符合衛生福利部科技計畫疾病防治及健康促進之目標，本研究持續針對本土重要感染症，進行病毒分子流行病學調查、潛伏性結核病盛行率研究。並利用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。</p>
計畫項目	<p>研究平台及疾病模式發展建立(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p>
	<p>一、遺傳流病統計與生物資訊學研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全基因組及多重表徵型/內生表徵型之分析方法研究並應用於高血壓,新陳代謝症候群, 大腸直腸癌等遺傳流行病學研究 2. 複雜型疾病複合基因之多點相關搜尋 3. 發展生物資訊應用平台以促進感染性疾病之預防與控制 4. 轉錄後調控與人類疾病的關聯 5. 以演化觀點來重建與解析特定物種之蛋白質交互網路 6. 下一代定序家庭資料的生物路徑分析統計方法之研究 7. 環境及人體微生物菌相組成的生物資訊學研究 <p>二、臨床試驗統計研究</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床研究資料處理與統計分析 2. 調適性臨床試驗設計 3. 發展生技相似藥之臨床試驗設計方法與衛生政策之成本效益分析 <p>三、基因體醫學與技術平台</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 支持功能完整之斑馬魚核心設施以促進分基所及本院其他各單位在生物醫學及發育生物學研究之計畫 2. B 型肝炎成人帶原者對 B 型肝炎疫苗呈無效反應之免疫宿主因素分析 3. 致病菌的基因體學研究
預期績效	為瞭解各項疾病的發生機制與開發診斷、預防方法，需要運用各種實驗方法、模式/模型，發展各種生物資訊以及臨床試驗統計方法，以支援各項以疾病及新藥開發為主要的研究。本院持續推動「遺傳流病統計與生物資訊學研究」、「臨床試驗、藥物研發之統計研究」及「實驗動物模式建立」的發展，應用相關成果於台灣本土好發率高之盛行疾病(包括癌症、感染症、遺傳性疾病及神經退化疾病)以作為本院各項重要研究計畫的奧援，並藉此擴展本院與其他學研單位的合作交流。
計畫項目	新藥開發核心技術之建構發展與運用 (102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 一、藥物體外活性篩選及作用機制研究 <ol style="list-style-type: none"> 1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究 2. 自動化高速藥物篩選研究 二、循理性藥物設計與化學合成 <ol style="list-style-type: none"> 1. 新藥研發與發展之策略 2. 循理化藥物設計 三、動物藥理及藥物動力學研究 <ol style="list-style-type: none"> 1. 疾病動物模式建立與動物藥理研究 2. 早期藥物動力學探索研究 四、候選藥物之早期臨床前評估 <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床前藥物發展藥物動力學研究 2. 藥物毒性劑量範圍預試驗研究 3. 藥物預配方與早期劑型研發
預期績效	新藥探索及臨床前發展的各項工作均需由各領域具新藥研發經驗及知識的專門團隊來執行，本院生技與藥物研究的新藥開發核心技術平台，提供各藥物研發計畫必要之支援，擔任整合性新藥研發不可或缺的重要任務。藉由新藥研發專業團隊間高度的整合運作，各核心技術間以互相支援與配合的合作模式共同參與，方能使計畫順利推動。為充分發揮生技與藥物研究所在創新藥物的研究與發展上已儲備之研究能量，及業已奠立具國際水準之創新藥物研究，本計畫之目標為持續維護新藥研發團隊與各核心技術之運作，提供新藥研發計畫所需的重要支援，以期加速產出具有創新性與前瞻性的新藥。
計畫項目	醫學工程與生醫材料 (102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 一、生醫光電影像暨電子技術開發 <ol style="list-style-type: none"> 1. 發展前臨床正子斷層掃描與磁振造影整合系統以探討阿茲海默症 2. 聚焦超音波治療糖尿病多發性神經病變之研究 3. 研發應用於磁振造影聚焦超音波監控癌腫瘤治療之雙功能奈米顆粒及標靶微氣泡 4. 研發多模態磁振造影生物標誌以探討腦結構與功能

	<p>5. 胰臟癌之奈米核子醫學診斷與治療</p> <p>二、生物醫學材料暨組織工程技術開發</p> <p>1. 氧化甲基纖維素/己二酸二醯肼水膠之開發以作為創傷性腦損傷的治療</p> <p>2. 探討培養於生物分解性薄膜上之角膜內皮前驅細胞治療角膜相關病變</p> <p>3. 粒線體異常導致心肌病變與心臟衰竭之分子機轉</p> <p>4. 生醫材料表面之蛋白質固定及幹細胞訊息之調控</p> <p>5. 開發含抗發炎分子之人工淚液於乾眼症治療及其效應評估</p> <p>6. 高通量腫瘤細胞藥物篩選平台開發</p>
預期績效	<p>本項研究之定位係從事與生物醫學工程科技領域相關之任務導向型研究與發展，秉持政府扶植生醫產業之策略，結合國內基礎、臨床研究並重之研究機制，特別著重於開發具前瞻性、創新性、關鍵性及有系統應用性醫用產品，並進行具技術移轉價值及商品化的研究計畫為主，以提高台灣生醫科技與醫療保健之技術水準為宗旨。為達成提升醫療保健技術水準的具體目標，本計畫規劃發展的兩大核心研究領域為：生醫光電影像暨電子技術開發及生物醫學材料暨組織工程技術研發，所進行之研究主題皆以提高台灣醫療保健之技術水準及研發創新醫療產品為目標。兩大領域所執行的研究計畫成果產出對於臨床醫療在心腦血管疾病、腫瘤、及退化性及老化疾病等之早期診斷及治療上，預期將具備實用性之潛力與價值，對提升台灣醫衛產業技術水準具重大及長遠之影響，進而達成照顧全民健康醫療福祉及增進產業經濟效益之目標。</p>
計畫項目	奈米醫學研究(104 年 1 月-105 年 12 月，共 2 年，第 2 年)
	<p>一、利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖</p> <p>二、奈米劑型藥物之開發與物理化學特性分析平台建立</p> <p>三、開發可對抗「具順鉑抗藥性癌細胞」的「鉑金」藥物</p> <p>四、新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展</p> <p>五、合成氧化鐵/海藻膠核殼結構奈米粒子並應用於標靶磁熱治療</p> <p>六、多工活體影像評估奈米粒子的生物分佈及排除路徑</p>
預期績效	<p>於生醫光電影像暨電子技術開發方面，將利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖研究；開發奈米劑型藥物之理化分析平台，以建立奈米劑型設計與合成技術，並根據國際標準建立奈米載體物性化性與生物毒性檢測平台與標準流程，以及建立中量級奈米載體合成技術；此外將持續研發發展可對抗「具順鉑抗藥性癌細胞」的「鉑金」藥物、奈米藥物載體及特定導向傳輸系統用於胰臟癌之治療、新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展等。藉由跨領域團隊與研究成果進行奈米科技於生技醫藥之研究，發展臨床轉譯醫學之應用，並提升國內生技產業提升研發水準。</p>
計畫項目	新型疫苗技術及生物製劑開發(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)
	<p>一、開發萬用性的肺炎鏈球菌疫苗及其保護機制的探討</p> <p>二、微包覆控制釋放技術於口服疫苗之應用</p> <p>三、發展以陶瓷微米粒子為載體的微米蛋白疫苗技術：佐劑最適化研究</p> <p>四、探討誘發或抑制人類骨髓衍生抑制細胞之作用機轉與其在新型疫苗與藥物開發上的運用</p>

	五、開發多價體的流行性感染病毒疫苗
預期績效	疫苗是感染症防治最經濟的方法，是以疫苗開發為本院感染症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台，本研究將以開發新型佐劑及發展新穎技術為主要重點，發展安全、方便及有效的方法，來提升候選疫苗的效價及免疫性。
計畫項目	生醫研究資源服務及核心設施(102年1月-105年12月，共4年，第4年)
	一、生醫研究資源服務 二、生醫研究核心設施
預期績效	研究資源是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，將基本的研究資源需求，以資源共享原則，開發並集中管理，提供各項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人員之成本，促進資源共享。
計畫項目	推動國內醫藥衛生研究(102年1月-105年12月，共4年，第4年)
	一、推動醫藥衛生研究 二、醫衛人才培育
預期績效	配合衛生福利部施政需求及本院發展任務，規劃各項以疾病或衛生政策研究為主軸之任務導向研究，整合國內重大疾病研究，共同推動台灣醫藥衛生研究。期能藉由本院所累積的醫藥衛生研究成果，與國內傑出研究人員攜手共同探究國人重要健康問題以及政府所需面對的民生健康難題，以增進全民健康福祉。同時，為提升國內醫藥衛生研發量能，培育國內醫學科學、公共衛生及生物科技等相關領域之研究人才。透過培育及獎助方式，鼓勵優秀之科學家投入國內醫學相關領域進行研究，以提升國內醫藥衛生研究水準及品質。
計畫項目	建立醫藥衛生合作網絡(102年1月-105年12月，共4年，第4年)
	一、合作研究中心 二、推動臨床研究合作網絡
預期績效	醫藥衛生科技研究發展日進千里，然國內研究資源及人才有限，本院為強化我國醫藥衛生量能，與學研機構簽署學術合作辦法/學術交流合約，在雙方合作辦法的架構之下，藉由共同分享研究資源設備、參與學術活動、訓練研究生、培育人才等方式，以達到合作從事雙向學術研究之目的。推動與國內醫藥衛生科技單位共同建立合作研究網絡，在審慎考量合作單位之研究專長、資源互補性及地緣關係後，本院針對國內具重要性、迫切性及可行性之醫藥衛生研究議題，與多所大學及研究機構共同籌設各具特色主題之合作研究中心。此外，本院未設置醫院，除積極與各醫學大學及醫學中心或各級醫院針對特定主題建立合作，並藉由建立以疾病為主軸之多中心臨床試驗研究合作網絡，結合我國各個地區臨床醫學研究人才及設施，針對影響國人健康之重大疾病進行臨床轉譯醫學研究及臨床試驗，期望能提升我國醫藥科技研究能量，帶動醫藥生技產業發展。

(二)臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫	
經費需求	<p>人事費：63,000 千元</p> <p>材料費：8,000 千元</p> <p>其他費用：15,442 千元</p> <p>設備費：4,000 千元</p> <p>管理及共同費用：17,000 千元</p> <p>支出小計：107,442 千元</p>
計畫說明	<p>本院生物製劑廠位於台灣疫苗產業的上游，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。為因應國內重要疾病之需求，該廠過去已完成數項疫苗開發，並將開發成果技轉國內廠商，亦一併帶動國內生技產業發展。例如：H5N1 流感及腸病毒 71 型疫苗，已完成第一期臨床試驗並技轉國內廠商，也帶動廠商投資建廠；H7N9 流感疫苗已完成臨床前開發及技轉國內廠商，並協助廠商通過臨床試驗 IND 申請。</p> <p>本院生物製劑廠 105 年將持續進行疾病管制署的卡介苗與四項抗蛇毒血清委託製造任務，以維持國內需求不中斷；對於人用流感疫苗、腸病毒疫苗，也將維持 PIC/S GMP 生產線基礎運作，維持疫苗緊急製備能量及技術，必要時進行製程改良測試，以因應傳染病流行時之疫苗需求，並持續輔導技轉廠商，加速臨床試驗進行；針對 B 型腦膜炎重組次單元疫苗，則會持續洽談技術移轉；以及提供核心設施服務平台，協助產、官、學產品開發與製造服務。</p> <p>本計畫為 4 年期計畫，自 102 年 1 月起執行至 105 年 12 月止。4 年度經費編列計 455,071 千元，105 年度編列 107,442 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫
	<p>一、執行疾病管制署委託製造卡介苗與抗蛇毒血清任務(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p> <p>結核病不僅危害公眾生命，更會耗損社會生產力，卡介苗 (BCG) 則是目前唯一可用的結核病疫苗，尤其是預防幼兒的重症結核和結核性腦膜炎，因此延續卡介苗施打政策與開發新型卡介苗，不僅是防禦結核病的必須作為，更是我國公共衛生政策上不可或缺的一環。毒蛇咬傷注射專一性抗蛇毒血清是唯一救命的方法，由於蛇毒具有地域性的不同，因此具有不同的抗原性，此類屬本國特有需求之必備生物製劑，必須予以維持，穩定供應國內需求。</p> <p>二、政府防疫緊急疫苗開發(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p> <p>維持 PIC/S GMP 生產線基礎運作，並因應緊急疫情及國家需求，進行緊急疫苗開發或生產。輔導技轉廠商並合作開發疫苗製備技術，協助廠商進行臨床</p>

	<p>試驗。提供國內外民間廠商進行具發展潛力之疫苗或生物製劑產品之試量產開發，節省開發經費與縮短研發時程，加速產品商業化與帶動國內生技產業。</p> <p>三、發展具有經濟效益的疫苗(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p> <p>持續洽談 B 型腦膜炎重組次單元疫苗技術移轉。</p>
預期績效	<p>一、穩定供應國內卡介苗及四項抗蛇毒血清製劑，避免國內所需中斷，降低結核病發生率及避免蛇毒中毒之生命危害情形，保障國人健康福祉。</p> <p>二、預期提供專業疫苗上下游製程與品管檢驗技術服務／產學合作開發計畫／共同開發委託服務案／生化分析平台服務共 25 件，以達資源利用最大化，並帶動生技產業的深耕與生根。</p> <p>三、技轉洽談或簽定技轉合約，或技轉衍生收入 500 萬元。透過技術移轉降低廠商研發成本，提升廠商投入疫苗產業之意願。</p> <p>四、永續推動國家疫苗自製產能，強化疫苗研發基礎，創新研發能量，整合國內有限資源與人才，發揮現有國際規範 cGMP 軟、硬體設施，穩定專業人力，發展具有經濟效益的疫苗產品，投入重要疫苗之研發與試量產，致力於臺灣與亞洲地區特殊傳染病疫苗研究。</p> <p>五、發展自製疫苗之相關技術與經驗，使我國能在世界上有迫切疫苗需求時，提供疫苗或生產技術援助他國，因而推動國際衛生外交，提升我國為細胞培養疫苗及其他生物製劑生產國之一，進一步成為 WHO 全球防疫重要的一環。</p>

(三)各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫	
經費需求	人事費：22,147 千元 材料費：9,195 千元 其他費用：56,000 千元 設備費：3,000 千元 管理及共同費用：21,836 千元 支出小計：112,178 千元
計畫說明	<p>本院將持續協助科技部「生技醫藥國家型計畫」各研究群組，共同開發疾病分子標靶及進行新藥研發，以找到治療各疾病之新穎先導化合物為目標。依循各研究群組對新穎分子標靶之研究進度，並以是否具有與分子標靶相關動物模型為選擇分子標靶之主要依據，視國家型計畫整體之進展與需求，進行分子標靶確效，並進一步開發對分子標靶具活性之新穎先導化合物或候選藥物。</p> <p>本計畫為 6 年期計畫，自 100 年 1 月起執行至 105 年 12 月止。6 年度經費編列計 765,560 千元，105 年度編列 112,178 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 新穎分子標靶確效(100 年 1 月-105 年 12 月，共 6 年，第 6 年) 評估及篩選新型分子標靶，經由進一步確認其功能與疾病之關係後，藉由所建立之體外活性測試系統，篩選具有活性之化合物，並以蛋白質學、化學、結構生物學以及藥理作用等，確認其應用於新藥開發之功能。 2. 分子標靶之新藥開發(100 年 1 月-105 年 12 月，共 6 年，第 6 年) 利用本院生技藥研所已建立之技術與專長，選定已確效之分子標靶，進行新藥開發，包括建立相關之自動化高速藥物篩選系統、高比活度影像標記，以及以活體分子影像等疾病動物模式，進行藥理機制之研究。並利用循理性新藥分子合成，期找到具活性之化合物，進行藥物設計與相關研發工作。
預期績效	<p>本計畫配合生技醫藥國家型計畫之既定方針，除將學界重要疾病之早期研究成果，進行垂直連結，藉由本院生技與藥物研究已建立之整合性新藥研發技術與新藥研發經驗，將上游研究成果導入新藥探索之研發方向外，同時支援本院配合國家型計畫所規劃進行之各項新藥研發計畫，以期落實國家型計畫帶動國內生技醫藥研發與產業發展的目標。預期於 105 年前再找到 1 項新穎候選發展藥物，可接續進入臨床前發展階段。</p>

(四)銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法	
經費需求	人事費：6,092 千元 材料費：2,346 千元 其他費用：11,897 千元 設備費：1,500 千元 管理及共同費用：5,084 千元 支出小計：26,919 千元
計畫說明	<p>因應奈米國家型科技計畫於 103 年底退場，以及依據 101 年 4 月 24 日行政院國家科學委員會第 197 次會議，修正通過「國家型科技計畫轉型與退場機制暨精進之具體作法」，因應我國在奈米國家型計畫準備退場的同時，國際間對於奈米科技產品的法規與各項國際標準才剛要準備執行，現研擬透過為期 3 年之計畫，針對含有奈米物質之產品(食品、藥品、醫材、化妝品等)持續針對其 EHS 議題進行政策科學化、檢驗技術與管理體系實用化等方面投入人力與資源，以建置優質的奈米生醫產品法規及管理策略，目標在於保障消費者的安全，並減少消費者對奈米科技的疑慮，促進奈米生醫產品的發展。</p> <p>本計畫為 3 年期計畫，自 104 年 1 月起執行至 106 年 12 月止。3 年度經費編列計 84,598 千元，105 年度編列 26,919 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法
	一、多工活體影像評估奈米粒子的生物分佈及排除路徑(104 年 1 月-106 年 12 月，共 3 年，第 2 年) 二、奈米安全評估—活體影像平台觀察奈米粒子產生之生物效應(105 年 1 月-105 年 12 月，共 1 年) 三、奈米生技醫藥產業產品物化特性檢驗方法建立於奈米醫藥開發之應用(104 年 1 月-106 年 12 月，共 3 年，第 2 年) 四、不同化妝品劑型中奈米物質經皮膚吸收的方法確效(105 年 1 月-105 年 12 月，共 1 年) 五、奈米氧化鋅之系統性毒性研究與文獻彙整評估(104 年 1 月-106 年 12 月，共 3 年，第 2 年) 六、紅血球微囊奈米粒子安全性評估(104 年 1 月-106 年 12 月，共 3 年，第 2 年) 七、評估新型鉑金藥物對腸胃道和健康細胞的傷害(104 年 1 月-106 年 12 月，共 3 年，第 2 年)
預期績效	一、奈米生技產品之管理政策制定、提升檢測技術能力以協助政府與產業發展、探討及彙整風險管理之科學資訊。 二、發表奈米相關國內外期刊 6 篇及完成研究報告、教材及規範共 4 件。 三、建構完整奈米科技相關法規及審查制度規範，制定決策依據 1 件。

(五)物質成癮研究計畫	
經費需求	人事費：6,273 千元 材料費：1,913 千元 其他費用：8,181 千元 管理及共同費用：4,092 千元 支出小計：20,459 千元
計畫說明	<p>隨著科技的發展、新藥品研發、資訊傳播快速交流、社會環境治安變遷及生活壓力等多重因素伴隨，國內外皆受到藥物濫用與成癮問題的衝擊。新興濫用藥物與物質不斷推陳出新，年輕人的藥物濫用趨勢逐年成長，已是不爭的事實。近來台灣藥物濫用問題日趨嚴重。藥物濫用在病患除了造成物質成癮問題外，也與愛滋病、肝炎感染及神經退化疾病有密切關係。病患長期治療造成的社會成本耗費。暴力、偷竊、搶劫、及經濟犯罪等違法脫序行為，也都常與濫用藥物有關。濫用藥物影響家庭生活、教育、社會治安、國家經濟及國民生產力。</p> <p>為有效管理及改善藥物濫用及物質成癮問題，本計畫整合衛生福利部食品藥物管理署、疾病管制署及國家衛生研究院，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「落實品質、提升效率、均衡資源、關懷弱勢」的施政願景，規劃從基礎的成癮者臨床特徵研究、成癮新藥之轉譯醫學研究、成癮相關衛生政策研究，到成癮治療的人才培訓，希望促進對成癮機制的瞭解，研發合適之治療藥物，培育專科醫師及非醫師成癮醫療專業人員，並強化管制藥之管理制度與使用規範，以有效改善濫用藥物的問題。本計畫之最終目的，除了希望能給予藥物濫用者適切的治療以恢復健康外，也期望能由政策面著手，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。</p> <p>本計畫為 4 年期計畫，自 102 年 1 月起執行至 105 年 12 月止。4 年度經費編列計 98,663 千元，105 年度編列 20,459 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	物質成癮研究計畫
	<p>一、海洛因成癮者治療</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 美沙冬維持療法療效追蹤研究-5 年前瞻性追蹤：評估鴉片類成癮者之中長期美沙冬替代療法療效及治療需求(104 年 1 月-105 年 12 月，共 2 年，第 2 年) 2. 藥癮者子女醫療與社會服務之需求探討：分析藥癮族群之未成年後代之醫療與社福相關需求(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 1 年) 3. 美沙冬治療所引發心臟血管副作用的基因體研究：探討美沙冬心血管影響機制(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年) <p>二、開發對新興成癮藥物成癮的治療策略</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療俱樂部濫用藥物引發的相關精神疾病之藥物研發(104 年 1 月-108 年 12 月，共 5 年，第 2 年) 2. 使用 memantine 治療雙極症合併酒癮-從免疫學角度探討，探討雙級症合併

	<p>酒癮之臨床治療(103 年 1 月-105 年 12 月，共 3 年，第 3 年)</p> <p>3. 神經精神及成癮轉譯醫學研究動物核心設施：支援新興成癮藥物及神經退化治療之轉譯醫學研究(104 年 1 月-106 年 12 月，共 3 年，第 2 年)</p> <p>三、台灣成癮醫學訓練計畫(102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p>
預期績效	<p>一、藉長期美沙冬替代治療療效追蹤，提出改善現行替代療法實施辦法，提升醫療品質；辦理 1 項研究調查</p> <p>二、藉分析藥物濫用的醫療資源使用狀況，改善藥物濫用者子女之醫療及社會服務資源應用；提供 1 項藥癮防治政策決策依據</p> <p>三、藉藥癮治療人員培訓，降低醫療成本，並改善成癮治療品質；辦理 1 場成癮戒治相關之學術/教育訓練</p> <p>四、建立 1 個藥癮戒治交流資訊網站，提供藥癮戒治人員交流、溝通及新知教育之平台</p> <p>五、研發對國內新興濫用藥物成癮及神經退化的治療機轉；將建立甲基安非他命和 K 他命自我給藥的動物模式</p> <p>六、發表成癮相關研究論文報告 7 篇以上</p>

(六)臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究	
經費需求	人事費：14,359 千元 材料費：39,720 千元 其他費用：80,458 千元 設備費：5,000 千元 管理及共同費用：33,634 千元 支出小計：173,171 千元
計畫說明	<p>環境毒物的危害廣泛深遠，若無法建立系統性的追蹤研究機制，釐清毒素造成危害及影響範圍，政府將無法採取有效的管理及防範措施。國內相關機關，雖然已進行戴奧辛等環境毒物進行監測達數十年，累積許多本土污染數據，但由於政府缺乏環境污染政策智庫，當環境污染事件爆發時，政府無法依據環境毒物或污染的特性，於第一時間與民眾進行風險溝通。再者，由於缺乏具族群代表性或系統性暴露資料，在檢測出疑似有害人體健康之毒物暴露時，不知暴露來源及其攝取量的多寡，造成社會恐慌及經濟損失。因此，本院規劃由塑化劑等環境毒物的危害著手，進行「台灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」。</p> <p>環境毒物或環境污染事件，不但危害民眾健康，更衝擊國家經濟發展，因此，對民眾之風險溝通及風險教育是平時即須進行之工作，否則對事件爆發再溝通往往徒勞無功。本院成立「國家環境毒物研究中心」，全面性的針對台灣的環境毒物進行危害評估及健康風險研究，透過將實證研究結果及政策轉譯方法，達成衛生福利部施政發展使命—「促進及保護全民健康與福祉」，加強環境衛生管理，確保衛生安全，發展醫藥生技，達成科技厚生，藉以擴大參與國際衛生組織，達成國際接軌，裨益我國醫藥衛生之發展。</p> <p>本計畫為 4 年期計畫，自 102 年 1 月起執行至 105 年 12 月止。4 年度經費編列計 699,789 千元，105 年度編列 173,171 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究 (102 年 1 月-105 年 12 月，共 4 年，第 4 年)
	一、塑化劑等環境毒物對健康危害之防治 二、工業區空氣污染與健康危害研究 三、本土環境毒物重要議題研究 四、環境毒物風險溝通管理與教育
預期績效	一、轉譯塑化劑對人體危害之監測評估的實證研究結果，提出疾病預防方案，加強對民眾健康之把關，提升全體國民之健康與福祉。 二、進行都會區與工業區環境粒狀物的暴露比較，以建立完整空氣危害物污染暴露及分佈，作為我國各城市空氣品質對健康風險之監測與評估，藉以釐清空氣組成暴露對國人健康、疾病叢聚發生率及風險因子等成本效益分析。 三、建立台灣環境污染物與健康危害之風險地圖，提供國民健康署及行政院環境保護署(以下簡稱環保署)於降低暴露源、研擬對策、提升國人健康以及風險溝通之參考依據。

	<p>四、結合國內各學科中心舉辦高中種子教師研習課程 5 場，預期將毒理學及健康風險核心概念，納入第二波 12 年國教課綱，推動我國國民基礎教育。</p> <p>五、利用環境毒物及食品安全預警系統與緊急應變機制，整合本土環境毒物國人暴露資料監測風險評估技術報告，串連全國醫療體系諮詢服務即時網絡系統作為緊急應變後盾，提升政府面對國內重大議題的危機事件之能量，成為「國家級總體暴露風險評估及知識中心」。</p> <p>六、建立品質保證(Quality Assurance)之微量分析實驗室，提供準確且具公信力的分析數據，協助衛生福利部針對突發性食品安全及環境健康危害議題分析，作為政府規劃防治策略之依據，成為政府主要的標準實驗室。</p> <p>七、完成 5 項環境毒物健康影響建議，提供衛生福利部做為健康防治政策建言。</p> <p>八、推動環境毒物健康風險深根教育，提供 10 件環境衛生教育宣導策略教材或課程；辦理研討會、論壇或專家論壇會議 10 場；宣導環境毒物風險教育溝通平台使用達 60 萬人次。</p> <p>九、建立空氣污染、食品安全、毒物/毒理學等研究群，並與國內醫療體系建構全國分區(北、中、南、東)臨床醫學學術網絡系統。</p> <p>十、建立國內毒物學培訓課程及毒理學專家認證制度。</p>
--	--

(七)藥品使用風險評估暨流行病學研究	
經費需求	人事費：1,739 千元 材料費：348 千元 其他費用：1,192 千元 設備費：800 千元 管理及共同費用：820 千元 支出小計：4,899 千元
計畫說明	<p>近年來因不當併用中西藥而引發心血管疾病或其他疾病的發生，已引發對中西藥併用的關注，本計畫旨在利用健保資料承保歸人檔，建立中西藥併用人群世代，並進而瞭解暴露於可疑混誤用中西藥與心血管疾病或其他疾病之間的關係。本計畫為衛生福利部食品藥物管理署「藥品品質與安全性全面升級之研究與推動」項下的子項計畫，預計自 103 年 1 月起執行至 106 年 12 月止，4 年度經費編列計 16,552 千元，105 年度編列 4,899 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	藥品使用風險評估暨流行病學研究
	<p>一、藥品使用風險評估暨流行病學研究(103 年 1 月-106 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 延續上年度計畫，持續探討患有高血壓的民眾過去 10 年間 (2002-2011)，在中西藥併用的情形、趨勢及風險之評估。 2. 除了高血壓之外，針對其他特定之心血管疾病 (例如：心律不整、腦血管疾病或冠狀動脈血管疾病等)，以腦血管疾病為例，探討患有腦血管疾病的民眾在過去 10 年間西藥使用的情形、趨勢以及風險之評估。 3. 針對腦血管疾病此特定疾病，利用健保資料庫中承保歸人檔中，關於中藥使用的明細資料，探討患有腦血管疾病的民眾在過去 10 年間中藥使用的情形、趨勢以及風險評估。
預期績效	<p>一、提供兩項高血壓及腦血管疾病相關常用之中西藥併用之風險評估，作為用藥參考依據。</p> <p>二、建立中西藥併用人群世代，進而瞭解暴露於可疑混誤用中西藥與心血管疾病或其他疾病之間的關係。</p>

(八)細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究

經費需求	人事費：	6,527 千元
	材料費：	2,125 千元
	其他費用：	11,348 千元
	設備費：	5,000 千元
	管理及共同費用：	5,000 千元
	支出小計：	30,000 千元

計畫說明

臺灣地區現行空氣懸浮微粒管制標準，皆參考歐美國家之規範，但臺灣環境條件、產業分布、生活型態及經濟狀況與他國不盡相同；再者，臺灣目前空氣懸浮微粒管制策略仍以污染源排放量多寡做為管制依據，現行方法雖可對主要排放源進行減量，卻無法真正對與健康危害有關之汙染來源給予有效削減，導致整體空氣懸浮微粒管制結果與國人健康狀況之相關性難以獲得連結。該結果乃肇因於空氣懸浮微粒管制政策與預防措施牽涉廣泛，加上懸浮微粒組成及來源複雜，因此，國人在不同時空間下的空氣懸浮微粒暴露量及其組成特徵目前皆不明，各式成分對健康之影響亦不清楚，可參考之本土性相關研究更是不足。

過去空氣懸浮微粒相關研究係利用環保署空氣品質監測站所測得之重量濃度值，代表個人或區域族群之暴露濃度。然而，個人空氣粒狀物之暴露程度與變異量，與其生活型態和活動模式息息相關，例如住家、辦公室及餐廳與環境周界之空氣粒狀物濃度並不相同，生活環境若存有廟宇、公園或是鄰近工業區等，其環境所含的粒狀物濃度、成分亦不相同。因此，若單以周界環境粒狀物濃度代表個人或族群之實際粒狀物暴露狀態，不僅無法反應民眾真實暴露濃度，更無法分辨粒狀物組成及其主要暴露源等問題。方造成臺灣地區整體空氣中懸浮微粒濃度雖有逐年下降之趨勢，但在國內醫療水準領先國際之條件下，呼吸道相關疾病的發生、醫療使用人數仍逐年上升。

有鑑於此，若能瞭解臺灣地區空氣懸浮微粒時空分布及物化特性，鑑定其排放源(或生成機制)種類與貢獻量，並準確評估個人空氣粒狀物時空間暴露狀態，甚至推估其過去暴露史，再結合個人健康指標，必能精準連結暴露與健康之相關資訊，獲得暴露反應關係。特別是生活於交通繁忙之都會區或工業區之易感性族群，其周邊空氣懸浮微粒所引起之健康危害問題可能較其他地區或族群更為嚴重。

為建構健康安全環境，避免空氣汙染衝擊國民健康，根本解決之道，應從懸浮微粒的來源、成分、時空變化、人體暴露量、生理反應至健康症狀上給予一系列細緻且完整之研究，方可全盤瞭解懸浮微粒對國人的健康效應。以期獲得充分資訊，擬定有效管制策略與預防措施，制訂可行之排放標準，為國民健康把關，建立臺灣永續環境。本計畫之創新性在於利用暴露評估方法學(如微環境監測及個人問卷)連結環境監測與個人健康狀態，獲得個人真實 PM_{2.5} 暴露濃度與成分，對健康不良效應之影響進行分析；再從「健康保護」角度找出主要貢獻因子及污染源，提供政府污染管制策略建議。

	<p>本計畫為預計自 104 年 1 月起執行至 107 年 12 月止，4 年度經費編列計 120,000 千元，105 年度編列 30,000 千元。(本計畫經費由科技部(原國科會)逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	<p>細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究</p>
	<p>目前臺灣地區缺乏懸浮微粒之整合性評估研究，為充分瞭解臺灣地區懸浮微粒特徵對健康造成之危害及建立資訊溝通平台與政策支援系統，計畫規劃重點包括：</p> <p>一、細懸浮微粒評估調查與技術開發研究(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大氣 PM_{2.5} 及其組成特徵之時間空間分布量測技術開發與應用 2. 大氣 PM_{2.5} 污染源鑑認與控制策略擬訂 3. 居民微環境 PM_{2.5} 暴露特徵與污染源分析 <p>二、細懸浮微粒與健康危害評估研究(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大氣 PM_{2.5} 之健康危害評估與管理策略 2. 易感性族群 PM_{2.5} 暴露之健康危害評估 <p>三、細懸浮微粒減量與健康效益成本方法評析及具健康保護之空氣品質指標開發(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PM_{2.5} 減量與健康效益成本評估方法評析 2. 具本土健康保護之空氣品質指標開發
預期績效	<p>一、國家發展及政策應用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 協助國家整合空氣懸浮微粒資料庫，預計完成 5 項資料庫。 2. 協助污染防制策略之擬定。 3. 穩定產業發展，落實「永續臺灣」國家發展願景。 <p>二、環境、社會及經濟產業</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 提高民眾對城市及或環境之認同感。 2. 提升因應知能、降低不安與穩定社會安全。 3. 明確限制污染源之排放，降低控管成本，促進綠色產業發展。 <p>三、政策支援與後端服務</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 資料整合管理，提供後續應用之實質效益。 2. 監測與健康資訊溝通與教育平台。 3. 提出健康促進與防護之策略。 <p>四、學術研究及人才培育</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 瞭解懸浮微粒來源及組成特徵。 2. 評估個人暴露及族群健康表徵。 3. 預計發表 10 篇學術期刊，舉辦 1 場國際研討會，促進 3 項國際學術交流。 4. 協助專業人才之培育和養成。

(九) 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略	
經費需求	人事費：2,611 千元 材料費：643 千元 其他費用：5,106 千元 設備費：834 千元 管理及共同費用：2,090 千元 支出小計：11,284 千元
計畫說明	<p>失智症（dementia）是一個因不同腦部病變所引起的失能通稱。其所涵蓋認知能力的失衡包括：記憶、語言、注意力、情緒、知覺、判斷與解決問題的能力，甚至於使用日常生活中簡單工具的能力亦會受影響。根據衛生福利部的調查，我國 65 歲以上老人每 20 人中有 1 人罹患失智症，盛行率是 4.97%，且每增加 5 歲盛行率就會約增加一倍，85 歲以上的老人中高達 24-33% 罹患失智症。吾人推估目前國內至少有 13 萬名以上失智症老人，失智症已成為台灣最重要的醫療及社會問題之一；然而，臨床上迄今尚未發展出一套一致性的客觀評判標準來早期偵測病患退化或病變的前兆。為減少失智症造成的衝擊，必須盡早發展整合性的監測機制與預測模型，以達到早期發現、早期治療的目的。</p> <p>由於台灣目前缺少一組經長期追蹤的『輕度認知障礙』（mild cognitive impairment, MCI）或『失智症』的世代資料，國內研究者很難從事本土性相關世代研究，深入探討失智症的發生率，致病機轉，惡化因素，甚或早期偵測的流行病學模型。為了彌補這項缺失，提升國內與失智症相關的研究能量，並研擬失智症的社區篩檢與防治策略，本研究期望透過流行病學方法，配合功能性磁共振造影的評估，建立一個本土性輕度認知障礙與失智症的世代族群，透過問卷訪問收集各種相關之生理與心理指標，實施老年周全性評估以了解個案之生理功能，並抽樣追蹤功能性磁共振造影，以建立失智症相關之影像資料庫，達成早期偵測、診斷與防治失智症的國家目標。計畫目標：發展失智症之風險預測模型與早期監測機制，發展適合之介入方式並評估其成本效益。</p> <p>本計畫為衛生福利部國民健康署「建構領航國際之活躍老化監測暨決策支援系統」項下的子項計畫，預計自 104 年 1 月起執行至 107 年 12 月止，4 年度經費編列計 48,250 千元，105 年度編列 11,284 千元。（本計畫經費由科技部(原國科會)逐年審查逐年核定之）</p>
計畫項目	建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略
	<p>一、建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 研發早期預測與老化相關之神經退化性疾病如阿茲海默氏症之監測機制，特別是有關 cognitive frailty 的度量模式。並整合影像資料以及臨床資訊，建立相關之老人失智風險預測模型。 2. 發展適合之介入方法以減緩失智之發生。

	<p>3. 評估整合性監測機制與預防措施之成本效益，包括早期發現、早期預防及治療之效益(cost-effectiveness)及產生的社會與經濟效益。</p> <p>4. 結合前述各項監測機制、預防介入以及臨床資訊之分析結果，將可建立阿茲海默氏症相關之老人失智風險預測模型。</p> <p>5. 運用 DALY(disability-adjusted life years)以及其他指標來評估社會及經濟效益。</p>
預期績效	<p>一、發展失智症的早期監測機制與預測模型，並轉譯為預防策略，以減緩失能與疾病的發生。</p> <p>二、以 DALY 等科學化評估方法，評估其社會及經濟效益，進而提升社會資源應用之效能。</p> <p>三、預計發表 5 篇論文，完成至少 1 篇研究報告，產出 1 項健康促進模式或評估模式。</p>

(十) 整合性食品健康風險評估機制建立	
經費需求	人事費：6,962 千元 材料費：4,063 千元 其他費用：24,639 千元 設備費：278 千元 管理及共同費用：8,916 千元 支出小計：44,858 千元
計畫說明	<p>健康風險評估是一門新興、跨學門的專業研究領域，係以系統性的科學方法評估人類暴露危害物質的可能健康危害及其嚴重程度，以提供相關管理單位決策的參考。由於近來台灣發生一連串環境暨食品安全事件，國人對於食品中危害物質問題越來越重視，若能事先辨識可能的危害物質及其可能導致的毒性，將可有效預防類似食安事件的發生。建立食品安全風險評估技術準則，參考國內外風險評估架構，明確化相關原則方法，考量國內環境，與可提供之資源，以漸進方式逐步完成，做為國內風險評估實務上有所遵循之指導。並整合現有最佳科學資訊，依據國人飲食習慣或攝取量等資訊，建立適用於國內之食品安全評估模式。這些結果將可以作為食品管理化學物質策略制訂的參考。</p> <p>本院已建置國民總攝食調查研究資料庫，能掌握國人攝食型態、頻率及食品組合等相關資訊，並持續進行多年期國民營養調查案，有助於後續發展符合我國飲食習慣之國人總攝食暴露模式，這些經驗將有利於成功建立食品健康風險評估方法學。將藉由本院之經驗，成立獨立評估中心，參考國民攝食調查、國民營養調查、蔬菜、肉類等各種營養素、抗生素與農藥殘餘量等相關資料，並蒐集分析國外食品風險訊息，再將物種、文化差異性納入考量，建立食品健康風險評估方法學，再結合臨床醫學、毒物學、流行病學、食品科學等領域之專家，針對由食品安全風險評估諮議會所決定的優先控管危害物質進行食品健康風險評估。同時，將訂定與國際食品法典(CODEX)接軌之食品衛生標準，以利將來進行國際間風險溝通與產業發展。</p> <p>本計畫為衛生福利部食品藥物管理署「導入健康風險評估科技，精進我國食品安全」項下的子項計畫，預計自 104 年 1 月起執行至 107 年 12 月止，4 年度經費編列計 189,092 千元，105 年度編列 44,858 元。(本計畫經費由科技部(原國科會)逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	整合性食品健康風險評估機制建立
	整合性食品健康風險評估機制建立(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括： 一、毒理資料庫收集與系統性回顧分析 二、確定性與不確定性因素考量分析 三、攝食資料庫建立與特殊族群流行病學調查
預期績效	一、提供相關管理單位決策參考。 二、建立食品安全健康風險評估機制。 三、建立健康風險溝通平台資料庫。 四、建構世界接軌食品安全與品質制度。 五、預計培養 1 組研究團隊，提出 2 篇研究報告，產出 1 項教材或手冊。

(十一) 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發	
經費需求	人事費：10,608 千元 材料費：4,921 千元 其他費用：25,938 千元 設備費：1,500 千元 管理及共同費用：10,367 千元 支出小計：53,334 千元
計畫說明	<p>健康問題是老年生活中最大的壓力源，各類疾病及老化往往互相交織成更嚴重的功能衰退，對日常生活造成重大的影響。包含了癌症、糖尿病、高血脂等相關藥品的疾病亦多發生在高齡人口身上，這也表示藥品的需求發展與老年化的趨勢變動息息相關，這類藥品的市場也將隨人口高齡化而節節攀升。根據 IMS Health 統計，2011 年腫瘤藥物仍為全球銷售額最大之用藥，其次為呼吸道用藥及降血糖用藥，共占全球藥品市場之 14.7%，約 148 億美元。因此高齡人口的醫療保健，將是台灣必須正視的一個課題，也是醫藥保健的一個發展契機。</p> <p>此外，隨著高齡化社會的來臨，促使個人對健康照護與營養與保健的需求更加重視，期望透過飲食調整，達到保健、延緩老化、與疾病預防之效，從而降低醫療支出之費用，因此，營養保健食品的市場規模的急遽成長。以 2011 年為例，全球藥品和營養保健食品市場大約相差三倍（藥品與營養保健食品市場規模約分別為 9,555 億美元與 3,272 億美元）。綜上所述，除了新藥開發，保健食品的潛力與市場也不容小覷。</p> <p>本計畫藉由整合產、官、學、研各自之優勢，整合研發資源，由本院、陽明大學及友華生技醫藥股份有限公司共同針對高齡人口之健康問題，從上、中、下游三階段，分軸進行新藥及保健食品等研發工作，以提高研發效能，縮短研發時程，強化與產業界緊密互動合作，促成學研界之研發能量轉移至產業界。</p> <p>本計畫預計自 104 年 1 月起執行至 107 年 12 月止，4 年度經費編列計 243,059 千元，105 年度編列 53,334 千元。（本計畫經費由科技部(原國科會)逐年審查逐年核定之）</p>
計畫項目	促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發
	<p>本計畫將針對老化所引發之健康問題，從上、中、下游同時進行新藥及保健食品等之研發工作，以開發新穎具智財權之標的藥物、推動候選發展藥物通過 IND 及發展保健食品及藥妝品上市為三大目標。此三大目標將可藉由學研與國內製藥產業之無縫銜接達成，為台灣建立具高商業價值及產業策略性的關鍵技術平台及產品，推動新藥上市，促成產業的發展，提升國家整體競爭力。此外，社會醫療成本將可因國人老年生活健康之改善而大幅降低，整體提升國民健康福祉。執行內容為：</p> <p>一、治療老化相關疾病之新穎標的確認及新穎藥物研發(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 研發 adiponectin 受體活化劑治療第二型糖尿病 2. 進行新一代抗癌蛋白激酶抑制劑之研發 3. 進行老化疾病新穎分子標的之確認

	<p>二、發展治療老年易發疾病之候選藥物並通過 IND(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 發展新穎多重蛋白激酶靶點之抗癌臨床前候選藥物 2. 發展治療退化性關節炎之 2ccPA 之小分子藥物 3. 發展治療腹瀉型腸激躁症之植物萃取新藥 <p>三、促進老年健康生活品質，研發相關產品並上市(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 研發老人肌少症之創新臨床診斷與營養補充品介入模式 2. 開發以 CISD2 為靶點，促進美容及防止皮膚老化之藥妝保養品
預期績效	<p>一、縮短產學落差，促成產、學、研緊密合作。</p> <p>二、提升新藥關鍵技術研發能量。</p> <p>三、推動上游研發能量的轉移。</p> <p>四、提升產業界在研發生技醫藥產品的水準。</p> <p>五、落實研發成果產業化。</p> <p>六、促成產業產品之加值。</p> <p>七、降低社會醫療照護成本。</p> <p>八、提高醫療照護品質，改善老年人生活，增進國民健康福祉。</p>

(十二) 尖端醫藥生技研發計畫

經費需求	<p>人事費：20,189 千元</p> <p>材料費：50,000 千元</p> <p>其他費用：25,961 千元</p> <p>設備費：24,400 千元</p> <p>管理及共同費用：24,037 千元</p> <p>支出小計：144,587 千元</p>
計畫說明	<p>行政院為推動我國生技產業，訂頒「臺灣生技產業起飛行動方案(102-104 年)」，包括藥品、醫材及醫療管理三大領域，衛生福利部密切配合相關推動措施之執行。上述方案於 104 年底結束，行政院正規劃下一階段「台灣生物經濟產業發展方案(105-110 年)」，衛生福利部亦積極參與健康領域下之製藥及其服務、醫療器材及其服務、健康照護服務等推動主軸之規劃，爰提出本計畫「健康醫藥生技前瞻發展計畫」；擬配合行政院「台灣生物經濟藍圖」方案之推動，藉由本計畫前瞻規劃健康醫藥生技發展，達成促進全民健康與福祉之願景。</p> <p>本院配合衛生福利部前述規劃，分別提出「應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發」、「創新醫療科技發展－結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規」、「個人化基因體醫療產業發展」等 3 項計畫，說明如下：</p> <p>一、應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發</p> <p>本院為涵蓋上游基礎醫學研發、基因研究、疾病標的與藥理機制研究、新藥探索、到中游臨床前發展與臨床醫學的法人研究機構，可推動第一棒研發成果無縫銜接進入第二棒之先導藥物最佳化修飾及候選藥物選定，最後再運用本院過去所累積的小分子藥物研發經驗，與委託研究機構合作，將候選藥物推動至臨床前發展與 IND 等，藉由橫向連結與縱向串聯的緊密合作，建立機動調整與回饋機制。此一條鏈的研發模式從第一棒串聯至第三棒，並導入個人化醫療(personalized medicine)於新穎標的之創新生物藥研發，將能大幅提升研發效率，創造新的價值，更能夠提升國人前述重大疾病的醫療水準，增進人民福祉，以符合國家資源運用之目標。本計畫選定獨特且深具發展潛力之新穎標的，並運用新穎生物技術，將研發能量集中聚焦於 First-in-Class 及 Best-in-Class 之新一代生物藥的研發上。</p> <p>二、創新醫療科技發展－結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規</p> <p>針對台灣面臨嚴重的高齡化社會與失能人口快速增加等問題，將造成未來國家社會醫療資源上的嚴重負擔；而再生醫療是針對解決人口失能所發展之重要前瞻醫療新興科技，結合新穎材料、醫療技術、組織工程，以及幹細胞研發上現有的強項，全面發展再生醫療之高階 3D 生物組織列印系統技術與法規建置，以及早因應台灣社會因人口結構變遷所面臨的醫療問題。</p> <p>三、個人化基因體醫療產業發展</p> <p>目的在於有效應用基因體及附基因體科技，結合資料分析與實驗動物模式，建立具有商業潛力之新型產學研運作模式。除了技術層面外，亦將探討相關之法規以及管理辦法，並與國際接軌，以期達成改善整體醫療保健和振興生醫產業發展之目標。</p>

	本計畫為衛生福利部「健康醫藥生技前瞻發展計畫」項下的子項計畫，預計自 105 年 1 月起執行至 108 年 12 月止，4 年度經費編列計 600,587 千元，105 年度編列 144,587 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)
計畫項目	尖端醫藥生技研發計畫
	<p>一、應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 1 年)</p> <p>二、創新醫療科技發展－結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 1 年)</p> <p>三、個人化基因體醫療產業發展(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 1 年)</p>
預期績效	<p>一、發展 First-in-Class 及 Best-in-Class 之生物藥，為台灣建立具高商業價值及產業策略性關鍵技術平台及產品，提升台灣生技製藥的競爭力。</p> <p>二、全面發展再生醫療之高階 3D 生物組織列印系統技術與法規建置，及早因應台灣社會因人口結構變遷所面臨的醫療問題。</p> <p>三、將基因體醫學與醫療照護結合，提供新一代的健康管理模式資訊，以期提升國人健康；並透過業界資金之挹注，將基因體檢測技術及商業模式移轉生技公司。</p> <p>四、預計發表國際期刊論文至少 14 篇、申請 6 件專利、建立 4 項技術平台，以完整架構生物藥研發平台，大幅提升生物藥研發之效能。</p>

(十三) 提昇國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究	
經費需求	<p>人事費：4,503 千元</p> <p>材料費：2,011 千元</p> <p>其他費用：11,246 千元</p> <p>設備費：5,000 千元</p> <p>管理及共同費用：4,440 千元</p> <p>支出小計：27,200 千元</p>
計畫說明	<p>科學證據指出氣候變遷對健康的衝擊，將增加傳染性疾病流行期間與空間，並造成相關非傳染病的盛行，亦會透過生物機制，使食因性細菌的滋生與傳染風險增加，導致全球食物安全的惡化，同時也將使空氣品質惡化與水資源匱乏及污濁，進而影響民眾健康。有鑑於此，國家有必要即早投入跨領域之新興評估技術，研擬本土性健康調適策略。</p> <p>衛生福利部在 103 年擬定「因應氣候變遷之健康衝擊政策白皮書」(草案)，本案將以此為指導原則，整合部本部及相關單位從法規面、疾病管制面、健保資料庫及民眾教育面等，提出多面向整合研究，並在短、中、長程目標下，逐步營造民眾對氣候變遷之知能，打造具回復力之公衛醫療體系，建構一個與氣候變遷共存之永續環境。</p> <p>本計畫由本院、疾病管制署及國民健康署共同提出，計畫架構遵循 100 年科技部「臺灣地區氣候變遷」及 101 年國家發展委員會「國家氣候變遷調適政策綱領」之明確建議，應就現有科學證據，致力釐清氣候變遷所帶來之健康衝擊與不確定性，以強化民眾溝通與凝聚社會共識，並提出整合性調適評估，協助中央、地方政府調適政策。並將落實衛生福利部施政願景：落實防疫整備，免除疾病威脅。疾病管制署將監測重要氣候變遷相關傳染病於各期程階段對於國內防疫之威脅，即早擬訂有效管制策略，降低傳染病流行風險。國民健康署基於民眾迫切需求，並為降低氣候變遷所造成之健康危害，爰擬提出施行因應溫度變化之保健衛教宣導策略發展及評估，作為未來研擬加強宣導氣候變遷健康防護措施之參考。</p> <p>本計畫預計自 105 年 1 月起執行至 108 年 12 月止，4 年度經費編列計 108,800 千元，105 年度編列 27,200 千元。(本計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之)</p>
計畫項目	提昇國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究
	<p>世界衛生組織氣候變遷與健康報告(Protect health from climate change, WHO, 2009)指出，建立國家為基礎之氣候變遷調適，需以國家為單位進行全國性健康評估，尤其需考量易感族群之衝擊。故研究特別強化易感族群之健康調適識能，並輔導優化醫療照護體系控管能力，以全面提升本土公共衛生體系因應氣候變遷之健康調適與恢復力，並規劃四大研究範疇：</p> <p>一、健康影響早期預警與健康促進</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 早期預警機制 2. 健康衝擊評估 3. 監測評估傳染病之病媒、病原體、環境與宿主間變化 <p>二、健康調適策略與教育溝通</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 調適策略優先順序 2. 衛教宣導 3. 風險溝通與教育 <p>三、基本醫療服務改善及諮詢追蹤服務</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 檢測、診斷及監測 2. 醫療照護及資源分配 3. 健康溝通與諮詢 4. 弱勢關懷服務 5. 防疫與防災應變 <p>四、減量與健康效益產業研究與發展</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 減量策略 2. 健康效益與產業衝擊
預期績效	<p>一、早期預警與減緩健康衝擊</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 建立受極端溫度衝擊之易感性族群及脆弱地區預測指標。 2. 評估氣候變遷相關傳染病對國人健康及防疫影響。 <p>二、健康調適策略研究與教育溝通</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 建立氣候變遷對健康衝擊之調適策略優先順序。 2. 評估與發展低溫保健之衛教宣導策略。 3. 建立風險溝通教育平台。 <p>三、打造公共衛生回復力</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 改善基本醫療服務。 2. 評估氣候變遷對緊急醫療服務之衝擊。 3. 重要本土性抗藥性微生物之醫療照護感染管制監測及評估本土性傳染及非傳染疾病之照護機制。 <p>四、永續健康環境</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 評估減量策略可行性與適用性。 2. 開發相關新興/再浮現人畜共通傳染病之監測技術與診斷方法發展綠能產業。 <p>五、預期績效指標：發表 15 項學術論文、養成 9 組研究團隊、完成一份整合性研究報告，並提供 3 項決策依據、建立 5 種資料庫。</p>

二、工作計畫-專案計畫

(一) 政府機關：共編列 4 億 2,755 萬 8 千元，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 8,013 萬 7 千元
2. 其他政府機關專案計畫編列 4,742 萬 1 千元

(二) 民間機構：共編列 3,727 萬 6 千元

綜上所述本年度專案計畫計有 156 件，經費共編列 4 億 6,483 萬 4 千元，其中包含 19 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 1 億 3,661 萬 6 千元。

專案計畫預期效益

本院透過執行基礎研究以增加國家研究量能，對我國醫藥生物科技研究水準之提升及研究人才之培育有明顯貢獻，開創臺灣之競爭利基。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	轉譯醫學暨生技研發之生物資訊核心設施	
經費需求	4,257 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本核心整合了國家衛生研究院、國立交通大學、國立清華大學、國立成功大學，以及中央研究院等五所機構的生物資訊團隊，專業領域涵蓋功能基因體及轉譯醫學、轉錄體學及宏觀基因體學、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、生醫文獻探勘及生物標記探索等，能滿足多樣的生物資訊需求。本期計畫將聚焦癌症與感染症研究，並開拓與產業界的合作，作為支援轉譯醫學及生技研發的主要策略，同時透過教育訓練引介前瞻技術，以培訓生物資訊人才。	
計畫項目	臺灣斑馬魚核心設施-人類疾病模式資源中心	
經費需求	6,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	斑馬魚由於其具有的優點如體外受精、體外發育、繼代快、成本低且屬脊椎動物，基因組與人類具有高度同源性，儼然成為新興的研究人類疾病的模式生物。臺灣斑馬魚核心設施從 2010 年起獲科技部支持，提供各項訓練課程及魚種，成果非凡受各界肯定。從 2015 年 5 月起獲科技部及生技醫藥國家型科技計畫資源中心支持，成立人類疾病模式資源中心，發展前瞻技術並提供一站式服務，短程目標為提供客製化基因剔除魚、基因轉殖魚、藥物篩選及共軛焦影像擷取服務；中程目標為發展斑馬魚行為、神經退化模式與產業化推動；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。期望提升國內斑馬魚研究的深度與廣度，且質量並重。	
計畫項目	以 EGFR 為分子標靶之抗肺腺癌新穎候選藥物 DBPR112 之臨床前及臨床試驗研發	
經費需求	43,141 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>上皮生長因子受器訊號傳導途徑為發展非小細胞肺癌(NSCLC)重要標靶治療方向。gefitinib (Iressa®)與 erlotinib (Tarceva®)為第一代上皮生長因子受器酪胺酸激酶抑制劑(EGFR tyrosine kinases inhibitors, EGFR-TKIs)，分別於 2003 和 2004 年由美國 FDA 正式核准上市，用於治療非小細胞肺癌，然該第一代 EGFR TKI 針對非小細胞肺癌患者於臨床使用 10-14 個月內具有發生抗藥性的缺點，因此研發新一代 EGFR-TKI 具有發展潛力。本院生技與藥物研究所(簡稱生技藥研所)以 EGFR 為分子標靶，經高速藥物篩選平台，從三萬個化學分子庫中得到先導化合物，再進一步透過大規模化學修飾與相關之藥理研究，得到一系列化合物能有效抑制過度表現 EGFR 之癌細胞生長，其更可進一步抑制對 gefitinib 或 erlotinib 治療產生抗藥性之癌細胞(EGFRL858R/T790M 雙點突變)。本院已針對該系列化合物完成台灣、美國與全球專利佈局，並挑選其中最具潛力之化合物 DBPR112 完成動物試驗評估，DBPR112 相較於目前在臨床三期試驗中的試驗藥物 BIBW-2992，具有較高的口服吸收率(42%，BIBW2992 則為 16%)，在小鼠動物實驗中則與 BIBW-2992 之抗癌效果相當。但評估給藥後小鼠之體重變化，DBPR112 引起之體重變化遠較 BIBW-2992 輕微，顯示 DBPR112 有較大潛力之治療指數(therapeutic index)，極適合發展為新一代 EGFR-TKI 新藥。本計畫將針對 DBPR112 進行臨床前與臨床試驗發展，規劃於四年期程內完成各項臨床前試驗研究工作，包含化合物公斤級製程開發與生產、預配方與劑型研究、臨床前毒理與安全性評估、藥物動力與代謝研究、臨床試驗用藥生產等，預計於第三年下旬申請試驗中新藥(IND)，並於第三年底展開人體臨床試驗。相關工作將視不同性質需求，由本院生技藥研所執行，或以委託服務的方式由國內外委託機構(CRO/CMO)執行，期能完成高品質且符合法規的試驗目標。計畫執行期間，並將適時徵求合作廠商進行合作開發。</p>	
計畫項目	間葉幹細胞分離、擴展及細胞治療的新策略-研究間葉幹細胞異質性與療效的相關性：魚脊型微流體晶片在幹細胞治療的應用(子計畫二)	
經費需求	2,025 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>幹細胞治療可能是退化及缺血性疾病(例如心肌梗塞及智能退化等疾病)的最佳治療希望，而間葉幹細胞(MSCs)及誘導性多功能幹細胞(iPS)應該最具有臨床相關性。MSCs 易分離並且具有多分化及免疫調節功能，可應用在再生醫學及免疫有關的疾病上。而 iPS 是利用一般體細胞加入少數的轉錄因子而製造的多功能幹細胞(pluripotent stem cells; PSCs)，故開啟了從個人及病患產生多功能幹細胞的可能性。因此，本實驗室的研究著重在 MSC 分化及免疫調節的機制，以及利用非致瘤性轉錄因子產生 iPS。雖然 MSCs 及 iPS 的臨床應用性很清楚，但實際上的發展並沒有想像的順利。許多臨床試驗應用間質幹細胞，但試驗結果不太一致；而 iPS 會因為有未徹底分化的一些細胞而造成畸胎瘤(teratoma)。這些問題的共同點乃是一群幹細胞內的異質性(heterogeneity)。異質性在造血幹細胞及 PSCs 是已知的現象，而會使得幹細胞有不一致的功能出現。如是 iPS，只要有任何一顆未完整分化的幹細胞就可導致腫瘤產生。因此，我們提出利用魚脊形微流體晶片(Herringbone Microfluidic Chip; HMC)，研究 MSCs 的異質性如何影響此幹細胞的功能及應用，篩選出較有臨床應用性的 MSCs 及 iPS 亞群。HMC 已被證明可快速及精準地篩選出癌症病人血液中極少數的癌細胞，而且可在單細胞上進行分子層次的分析。本子計畫的重要性不但是瞭解 MSC 異質性如何影響功能，並也希望發展出有效率的幹細胞分選方法以讓整個計畫應用及讓幹細胞治療更進一步被應用。</p>	
計畫項目	小分子化合物試量產化學合成	

經費需求	14,240 千元	經費來源：科技部
計畫重點	『小分子化合物試量產化學合成』針對生技醫藥國家型科技計畫（NRPB）所獲得的小分子先導化合物，以委外方式，進行化學合成與製備，提供公克級與百克級小分子化合物之合成服務。其中，公克級合成服務可供計畫主持人進行動物藥理試驗、初步藥物動力研究與初步毒性篩選試驗；百克級合成服務可供計畫主持人驗證其化學合成製程、進行預配方試驗及部分毒性與安全性評估等動物實驗。該小分子活性化合物或先導化合物如有進一步發展成為候選藥物的潛力，則可繼續由生技醫藥國家型科技計畫之「發展群組」資源中心進行後續臨床前試驗之推動。	
計畫項目	臨床前期開發作用於 alpha-微小管乙醯轉移酶的新穎抗癌藥物	
經費需求	3,820 千元	經費來源：科技部
計畫重點	團隊先前已成功設計及合成一種有效的前驅藥物 MPT0B292。此藥物可以有效抑制各種的癌細胞生長，並測得其細胞毒性(IC ₅₀)約落在 75~200 nM 左右。我們因此認定 MPT0B292 在癌症治療領域，為一值得繼續發展的劃時代藥物。因此，此計畫將著重在六大點：1. 探討 MPT0B292 於抑制血管新生及腫瘤轉移的分子機轉，並建立藥物的 kinase inhibitory profiles。2. 針對其結構來發展更多 MPT0B292 的衍生藥物，藉以增加其 bioavailability 及 Cmax 而達到最佳化的效果。3. 測量 MPT0B292 的 pharmacokinetic profiles 來更加瞭解藥物的特性。4. 在利用多種的 xenografted 和 orthotopic 動物模式中，尋找並使用其他種的抗癌藥物，而達到更好的抑制腫瘤形成及轉移效果。5. 在不同的物種中，如老鼠或是狗，檢測及分析 MPT0B292 藥物的安全性。6. 發展更有效的合成方法來大量的合成抑制 α -微小管乙醯轉移酶前驅藥物 MPT0B292 (> 10 g)，以提供未來臨床前實驗的用藥。	
計畫項目	發展多重激酶抑制劑治療 c-KIT 突變產生抗藥性之胃腸道基質瘤與白血病	
經費需求	3,870 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前所發展的先導化合物 J-001 為多重激酶抑制劑，初步的結果顯示，此化合物對於 ABL1、FLT3、c-KIT、PDGFR、RET、SRC、VEGFR 等激酶及其區域突變都有不錯的抑制效果(IC ₅₀ < 100 nM)。此外 J-001 對於 c-KIT 突變型之 GIST 細胞株及野生型與突變型相關之 AML 細胞株都有很好的生長抑制效果。除了急性骨髓性白血病，J-001 對於急性淋巴球型白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia)細胞株，不論在體外活性與體內動物藥效實驗，也有不錯的抗細胞增生之療效。綜合上述說明，相信在進一步修飾先導化合物 J-001 之結構後，能發展出具有口服藥效的多重標靶激酶抑制劑做為臨床前發展藥物，治療產生抗藥性之胃腸道基質瘤與白血病，達到此計畫所期望的終極目標。	
計畫項目	鴉片類受體變構調節劑之新藥研發	
經費需求	3,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	過去的研究指出，mu 鴉片受體可因結構改變而被其拮抗劑所活化，已在動物模式證實能發揮止痛效果而不產生嚴重的副作用，例如成癮性、耐受性及戒斷症狀。根據這些結果，我們推論若能找到改變 mu 鴉片受體結構的變構調節劑(allosteric modifier)，搭配使用已知的鴉片拮抗劑，應能達到止痛效果而不產生嚴重的副作用。我們已利用高效鈣離子篩選平台找出 mu 鴉片受體的變構調節劑。經化學實驗室合成超過 300 個結構類似物，找出較有效的化合物 compound #1 (EC ₅₀ : 0.4 μ M)。此化合物分別以細胞膜電位及 cAMP 濃度試驗確認其離體功能及鴉片接受體專一性，並以動物閃尾測試確認其活體止痛效果 (ED ₅₀ : 23 nmole; i.t.)。同時在相同劑量下，此 mu 鴉片受體變構調節劑偕同鴉片拮抗劑在動物模式中並無發生耐藥性，生理及心理依賴性等成癮現象。進一步的研究特定目標分列如下：1. 繼續與藥物化學家合作，製造具備專一性、高效力及效價	

	的 mu 鴉片受體變構調節劑，並對該化合物進行初步動物毒性測試及劑型分析。2. 針對候選藥物進行離體及活體藥物動力學測試，並在大鼠或狗進行初步毒理分析。此研究計畫之終極目標為利用專一性的 mu 鴉片受體變構調節劑搭配已知的鴉片拮抗劑達成止痛效果而不產生嚴重的副作用。	
計畫項目	娃兒藤生物鹼衍生物之藥物研發	
經費需求	2,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>含 Tylophorine(娃兒藤生物鹼)化合物的植物在一些國家是被當作傳統藥草使用。許多報導指出Tylophorine 化合物具有許多的細胞生物活性。包括抗腫瘤，抗發炎，抗冠狀病毒。除了常規的五環 phenanthroindolizidines 和 phenanthroquinolizidines，非五環Tylophorine 衍生物的生物活性也已被探索，並認為它們是透過新的作用機制。我們最近合成了一系列Tylophorine 衍生物(修改在 E 環和N-取代)，並探討Tylophorine E 環對生物活性的作用。所有衍生物均進行各種試驗，包括抗癌細胞生長，在LPS/IFN g 刺激的RAW264.7 細胞內抑制一氧化氮的產生，和抗豬傳染性胃腸炎病毒在ST 細胞中複製。Tylophorine E 環未環化的衍生物，dibenzoquinolines，在C13A 位置沒有enantiomerism 問題。我們合成了一系列新Tylophorine 衍生的dibenzoquinolines 並檢測它們的生物活性。這是第一次探討Tylophorine E 環的作用的研究。不像其他報導的Tylophorine 衍生物，強效Tylophorine 衍生的dibenzoquinolines 保留Tylophorine 的類似生物作用活性模式，具抗炎，抗腫瘤細胞的增殖和抗冠狀病毒的多生物活性。最有效的化合物dibenzoquinolines-33B (DBQ-33B)，顯示具改善的溶解性、在小鼠腫瘤異種移植模型試驗顯示具生體內口服活性、良好的生物利用度、且沒有顯著的神經毒性。總之Tylophorine 衍生的dibenzoquinolines 是值得發展成為具口服活性的藥物。本計畫的目標是：1. 合成更多具發展潛力的DBQ-33B 衍生先導化合物; 2. 發展有潛力的DBQ-33B 衍生的先導化合物成為具有療效的藥物。</p>	
計畫項目	新穎抗糖尿病候選藥物 DBPR211 之臨床前研發	
經費需求	21,709 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>第 2 型糖尿病已成為世界流行病，除了本身造成死亡外，還會引發許多併發症，如心血管疾病和神經病變等相關疾病。因此，開發治療第 2 型糖尿病的新型藥物仍有其迫切需要。第一型大麻素受體除在神經中樞控制食慾外，它亦表達在許多跟新陳代謝相關的周邊組織調控脂質及糖代謝生成。抑制周邊第一型大麻素受體，除改善胰島素抵抗性及保護胰臟細胞存活外，還具減重及降低脂肪肝之功效。因此，周邊第一型大麻素受體為一具潛力治療第 2 型糖尿病但無引發精神副作用的分子標的。DBPR211 為一血中濃度遠大於腦的 CB1 拮抗劑(b/p=1/64)，能顯著改善肥胖及糖尿病鼠的胰島素抵抗性，並減重及降低脂肪肝，此後選藥物正申請全球專利保護。目前，第一階段的臨床前試驗研究工作已啟動，non-GMP 公斤級生產已完成，初期毒理試驗正進行中。本計畫目標為完成各項臨床前試驗研究工作，包含化合物臨床試驗用藥生產、安全性評估等，申請試驗中新藥(IND)，以俾未來能順利執行臨床試驗。相關工作將視不同性質之需求，由本院生技與藥物研究所執行，或以委託服務的方式由國內外委託機構(CRO/CMO)執行，期能完成高品質且符合法規的試驗目標。</p>	
計畫項目	抗癌多靶點激酶抑制劑 DBPR114 之臨床前研究及備選藥物之開發	
經費需求	39,224 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究計畫為延續過去三年生技醫藥國家型科技計畫(NRPB)的成果，將高潛力化合物：多靶點激酶抑制劑『DBPR114』推進至試驗中新藥 (IND) 階段，並且開發具有口服吸收效果之多靶點激酶抑制劑作為備選藥物。本計畫將針對『DBPR114』進行臨床前與臨床試驗發展，規劃於三年期程內完成各項臨床前試驗研究工作，包含化合物公斤級製程開發與生產、預配方與劑型研究、臨床前毒理與安全性評估、藥物動力與代謝研究、臨床試驗用藥生產等，預計於第</p>	

	三年下旬申請試驗中新藥(IND)。相關工作將視不同性質需求，由本院生藥所所執行，或以委託服務的方式由國內外委託機構(CRO/CMO)執行，期能完成高品質且符合法規的試驗目標。此外，亦積極以『DBPR114』為基礎，開發可口服之抗癌藥物作為備選藥物，將透過三個開發策略：1. 開發具口服吸收效果之劑型與配方；2. 前驅藥的設計與合成；3. 類藥性結構最佳化，在三年的研發期間進行開發可口服之抗癌藥物作為備選藥物以利整體市場布局及提高新藥研發成功率。計畫執行期間，我們將適時徵求合作廠商，進行產學合作，以期加速候選藥物之推動。	
計畫項目	應用基因轉殖病媒蚊防治蟲媒疾病；登革熱和屈公病	
經費需求	3,104 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將更進一步研發可對抗所有血清型登革熱病毒和其他病毒如屈公病毒的基轉蚊品系。目標是將原有易感病品種置換成抗病品系，藉以達成防治登革熱及新興感染症屈公病的目標。其中最關鍵的技術是本研究團隊提出一個以族群替換 (Population Replacement) 的新概念技術來防治蟲媒傳染病。結合一個能對抗傳染病傳播的病媒品系，利用人工合成基因驅動系統 (gene drive system)，以更快的速度將抗病基因導入原有易感病族群。經啟動基因驅動機制，原有易感病族群可在極短時間內被置換成合成的抗病族群。進而達到以合成族群來控制傳染病的傳播。此基因驅動系統稱為 Medea (maternal effect dominant embryonic arrest)。本研究已掌握關鍵技術元件，未來將研制出的抗病毒基因導入族群以取代原有易感染傳播的病媒蚊族群，來達到防治疾病的目的。	
計畫項目	發展以胜肽為基礎的肺癌免疫治療	
經費需求	3,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫是以源自腫瘤伴隨抗原 (tumor associated antigen) L6 (TAL6) 的胜肽為基礎的免疫治療。過去的研究顯示，TAL6 大量表現於上皮癌細胞(如:肺癌、乳癌、大腸癌)並參與癌轉移的機制。本實驗室先前的研究已確認一段 HLA-A2 的 CTL 抗原表位，並於 HLA-A2 小鼠免疫實驗證實此抗原表位經免疫後可以有效抑制腫瘤細胞的生長，在 HLA 轉殖鼠免疫後產生的 CD8T 細胞，也能抑制人類肺癌細胞在免疫缺陷鼠的生長，顯示此胜肽具有發展為肺癌免疫治療的潛力。本計畫將以此為基礎並加入 Th 與 B 細胞表位，合成長片段 TAL6 胜肽，再佐以乳化型佐劑 PELC 與免疫刺激劑，以增強治療效果。最後，並以 CD8T 細胞轉移到免疫缺陷小鼠模式，評估是否能夠抑制人類肺癌細胞的生長。為了達到此目的，預計執行三個目標：1. 使用 HLA 基因轉殖小鼠評估胜肽疫苗誘發的腫瘤治療效果。目前使用 CTL 抗原表位就可誘發抗腫瘤免疫反應，未來希望透過合併 Th 與 B 細胞抗原表位，合成長片段胜肽，提高抗腫瘤的治療功效。2. 以 HLA 基因轉殖小鼠模式改善治療方式以提高腫瘤治療功效。以乳化型佐劑 PELC 與免疫刺激劑，兩種系統在 HLA 基因轉殖鼠評估抗癌能力，以確認免疫治療劑的最佳配方。3. 以人類腫瘤異種移小鼠植模式確認治療效果。以免疫缺陷小鼠進行功能細胞移植的方式，評估所產生的毒殺腫瘤能力也可以作用於人類肺癌細胞，如果成功將能進行產品的毒性試驗，以評估進入臨床試驗的可行性。	
計畫項目	於腫瘤活化的鉑金藥物	
經費需求	3,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	以化學療法治療惡性腫瘤時，有一半以上的療程會用鉑金藥物。其中最著名的就是「順鉑」；但是此類藥物一旦被注射入體內之後，就會被水分子活化而產生毒性，抑制癌細胞的同時也毒害健康細胞，引發全身性毒性。我們設計了一種新穎鉑金藥物 (稱為「胞鉑」)，具有「於腫瘤細胞始活化」的特殊功能，使藥物只毒殺腫瘤細胞，可降低全身性毒性。「胞鉑」的合成非常簡單，只要二步驟加上簡單的純化即可獲得，提供可以溶解的「氧化鉑」，在癌細胞的弱酸環境中，溶解成離子態，與癌細胞的 DNA 形成錯合物，致使癌細胞凋亡。從	

	初步的實驗結果，已知「胞鉑」的包覆效率是降低全身性毒性的關鍵，因此需要微調達到完全不傷害健康器官。另外，「胞鉑」的優勢是：不經由離子通道：copper transporter 1 (Ctr1) (「順鉑」的途徑之一) 進入癌細胞，因為該類細胞表面的 Ctr1 表現量減少，所以導致在臨床治療時「順鉑」進入癌細胞的藥量極少，我們將利用此項差異來毒殺對「順鉑」產生抗藥性的癌細胞，例如：卵巢癌，達到治療這類抗藥性腫瘤。最後根據最近的研究，已知奈米劑型藥物要進入「胰臟癌」有尺寸限制，而「胞鉑」恰好有小尺寸的優勢，希望為高致死率的這類癌末病人帶來新契機。	
計畫項目	利用 EGFR 變異及遺傳基因變異來決定晚期肺腺癌病人之治療方式 - 前瞻性研究	
經費需求	2,700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前醫學界對於晚期非小細胞肺癌採用的一線治療若是要使用表皮生長因子接受器(EGFR)之酪胺酸激酶抑制劑(TKI)(如肺癌標靶治療藥物艾瑞莎(gefitinib) 或得舒緩(tarceva))，則要先做表皮生長因子接受器變異檢測(EGFR mutation testing)，如果是陽性(positive)(exon 19 deletion 或 L858R mutation)才建議使用。這是依據一些臨床試驗的結果：在晚期非小細胞肺癌表皮生長因子接受器變異檢測陽性(EGFR mutation-positive)的人中，一線治療採用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)比化療要比較久的時間才會惡化。但這是一個平均的結果。事實上，在這群人中，使用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)的人也有很快就腫瘤惡化的，如何尋找新的生物標記來進一步區分哪一群病人可從 TKI 治療獲得好的療效是一個重要的問題。我們的初步研究結果顯示，在使用酪胺酸激酶抑制劑(TKI)為一線治療的人中，到達惡化所需的時間與某一個染色體區域內的單核苷酸多型性(SNP)有關。這就是指出了一個選擇一線治療的新方向，同時利用表皮生長因子接受器變異檢測(EGFR mutation)與這些單核苷酸多型性(SNP)來決定如何選擇一線治療。本計畫之一重點乃在強化上一敘述，以便未來進行臨床試驗。本計劃另一重點是尋找其他可以用來改善治療工具選擇的單核苷酸多型性(SNP)，並將進行其相關功能性研究以驗證其功效。	
計畫項目	高速平行合成技術在化學訊息與導彈藥物設計之應用	
經費需求	1,803 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本四年計畫將擴大利用高速平行合成平台的方法建立一系列 5,6 駢雜環與 6,6 駢雜環之分子庫，並結合化學訊息的分析以及引入藥物導彈的設計，發展新一代新穎激酶抑制劑。歸納未來的研究方向如下：1. 設計合成多樣化的激酶抑制劑核心結構，以增加分子庫之多樣性。2. 最佳化高速平行合成之方法，預計在四年內合成出約 5,000 個分子的分子庫。3. 結合化學訊息的分析方法，歸納與整理分子庫的活性與結構的關係。最後，以先前發展的新穎抗癌藥物作為基礎，開發新一代高專一性藥物導彈系統，之後結合由分子庫找到之新穎化合物，發展新一代導彈抗癌藥物。	
計畫項目	放射治療引發腹膜間皮微環境變化之轉譯醫學研究：腸胃道惡性腫瘤腹膜轉移的新治療標的	
經費需求	892 千元	經費來源：科技部
計畫重點	正常腹膜間皮細胞可分泌 glyocalyx 及 plasminogen 等，藉此可避免腫瘤細胞的著附與擴散以及惡性腹水的產生。在目前有關局部侵犯性或轉移性腸胃道腫瘤如胰臟癌與胃癌等的治療上，放射療法乃是標準的化學及放射整合療法中不可或缺的一環。過去研究發現臨床放射治療劑量範圍內的游離輻射導致腹膜間皮細胞出現一生長停止的細胞老化表現型，並會製造多量的發炎細胞激素等激素促進胰臟癌細胞的生長、侵犯性以及癌症幹細胞族群。過去研究亦顯示在動物膜腫瘤模式與這些發現一致，而訊息傳導路徑的活化是造成的腹膜間皮細胞功能改變主要的原因。本研究將採用整合的轉譯醫學研究手段對放射治療後的腹膜間皮細胞其功能特性以及瞭解其在腹膜腫瘤及惡性腹水生成所扮演的角色：1. 研究臨床相關劑量的游離輻射對腹膜間皮細胞的影響；2. 利用細胞培	

	養及動物研究模式進行功能上及分子機轉研究，並將檢查病人之腹膜病理切片標本以確認臨床意義；3. 結合生物資訊及分子生物學分析解構放射治療對腹膜間皮細胞的影響，並以基因研究探詢其功能上的相關性。4. 藉由所發現的分子途徑或分子進行針對腹膜轉移及惡性腹水的分子治療方式的臨床前期研究。本研究將可提供惡性腹水治療的新契機與重要的臨床意義。	
計畫項目	以蛋白質轉譯修飾質譜鑑定口腔癌早期診斷及預後的N-聯結之醣基化蛋白生物標記	
經費需求	768 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬探討以不同之醣基化蛋白表現情形來做為口腔癌診斷生物標記之可能性。質譜儀分析平台可提供精確、迅速及全面的蛋白質體分析及疾病生物標記之鑑定。過去研究中以老鼠口腔癌腫瘤發展不同時期之血清，經質譜儀分析比較這些檢體中之醣基化蛋白表現情形，發現到激肽原-1 在老鼠口腔病變初期就會大量出現在血液中。以人類口腔癌病患組織驗證，確認此醣基化蛋白會表達於腫瘤中，並隨著腫瘤變大及出現淋巴結轉移而增加。激肽原-1 及其受體也會表達於許多人類口腔癌細胞株中。因此本計畫將進一步利用質譜儀及微晶片毛細管電泳技術來分析正常人及早期口腔癌患者之血液，探討以激肽原-1 作為口腔癌高危險群病患輔助診斷及預後評估之生物標記的可行性。本計畫也將探討由正常口腔表皮細胞轉變為癌細胞時，激肽原-1 是否有不同之醣基化修飾。並將以體外及體內實驗確認激肽原-1 促進口腔癌病變之機制。	
計畫項目	研究 TCF12 引起大腸直腸癌轉移之分子機轉及分泌型 HSP90α 的抑制劑對其之防止效力	
經費需求	741 千元	經費來源：科技部
計畫重點	TCF12 是一個 E-cadherin 轉錄抑制因子，可以降低 E-cadherin 基因表現，促進癌細胞之移動、侵襲及轉移。過去的研究分析了 120 例大腸直腸癌病人的檢體，得知 27.5% 的病人之腫瘤組織有 TCF12 mRNA 過度表現，此異常與病人發生轉移及具有較差的預後有關。另外，大腸直腸癌病人血清的 HSP90α 平均值比正常人提高的現象，而腫瘤組織之 TCF12 表現量高的病人亦傾向有較高的 HSP90α 分泌量，而且分泌型 HSP90α 或其重組蛋白質均可以在大腸癌細胞株誘導 TCF12 訊號途徑，使得 E-cadherin 表現下降，進而提升癌細胞之移動、侵襲力。本研究計畫將探討更多 TCF12 引起大腸癌轉移之分子機轉，以及分泌型 HSP90α 的抑制劑 DMAG-N-oxide 防止 TCF12 引起大腸癌轉移之能力，本計畫將專注於三個目標：1. 建立穩定表現 TCF12 shRNA 或 control shRNA 的大腸癌細胞之肝轉移的實驗鼠模型，並測試 DMAG-N-oxide 防止 TCF12 引起大腸癌肝轉移之效力。2. 探討分泌型 HSP90α 影響下，TCF12 與 EZH2 及 Bmi1 是否在 DNA 上有交互作用而決定 TCF12 是擔任轉錄抑制因子或活化因子。3. 利用 microarray 分析 control-transfectant vs TCF12-knockdown 大腸癌細胞株以尋找 TCF12 的下游基因，並探討其表現是否受分泌型 HSP90α 影響而與癌細胞的移動、侵犯與轉移有關。	
計畫項目	一個全新的癌基因-SWAP70(延續)	
經費需求	886 千元	經費來源：科技部
計畫重點	SWAP-70 是種三磷酸磷脂酰肌醇連結蛋白，其結構包含中央的 PH domain、1 個位在 C 端盡頭能結合 F-actin 的 domain 而在 C 端的中間為雙螺旋 domain；在 N 端則是 Rac1 domain。研究顯示缺乏 SWAP-70 的老鼠胚胎纖維母細胞(MEFs)比野生種 MEFs 生長緩慢，推論 SWAP-70 可以調節細胞生長。缺乏 SWAP-70 的 MEFs 在 V-Src oncogene 轉化時比有 SWAP-70 的 MEFs 不積極。其中一種 SWAP-70 的 mutants 稱為 SWAP-70-374，可在體外將 MEFs 轉化成惡性的細胞。目前已發現人類腫瘤有七種 SWAP70 突變，將突變的 SWAP70 基因放入 NIH3T3 細胞會使其轉化為惡性腫瘤。SWAP70 是一個傳導末端分子，可以接收生長因子的訊息，此意味有一訊號反饋系統存在，其訊號路徑若是錯亂便會造成細胞癌化。爰此，本研究嘗試建立對 SWAP-70 依賴腫瘤的治療方法。惟其中尚有許多疑點待釐清：1. 確認何種腫瘤具有 SWAP-70 依賴性；2. 確認何種訊號路徑會在突變的	

	SWAP-70 存在下被活化；3. 篩選出可以抑制 SWAP-70 依賴性轉化的藥物。其中一種藥物篩選系統設定要看到對 SWAP70 轉化細胞的影響。目前已完成此部分研究，其結果有助於找出負責 SWAP-70 依賴性轉化的訊號路徑，同時尋找在不同腫瘤細胞株的 SWAP-70 突變。以 SWAP-70 突變基因轉殖鼠偵測其導致的腫瘤類別，並根據體外試驗選出可以有效抑制生物體內 SWAP-70 依賴性腫瘤的藥物。	
計畫項目	探討 NAD kinase 在 TLR ligands 活化免疫訊息路徑的功能	
經費需求	884 千元	經費來源：科技部
計畫重點	類鐸受體(TLRs)是一種模式辨識受體，可與病原菌和轉型細胞的組成分作用，來活化細胞的先天性及適應性免疫系統，並對調節免疫反應與恆定扮演重要角色。本團隊用基因體與蛋白質體學方法發現在 TLR 受活化刺激的老鼠巨噬細胞 RAW264.7 中 NAD 激酶的表現會增加。NAD 激酶是進行 NADP+/NADPH 生物合成的關鍵酵素，藉由提供和維持 NADP+/NADPH 儲存庫調控抗氧化防禦系統。體外細胞初步實驗結果顯示，NAD 激酶會負向控制 TLR2、TLR4 和 TLR9 訊息免疫反應。本計畫將進一步探討 NAD 激酶如何調控 TLR 訊息免疫反應之機制。具體目標包括：1. 研究 NAD 激酶於巨噬細胞、內皮細胞和血管平滑肌細胞中參與 TLRs 所調控之細胞功能與訊號驅動；2. 研究 NAD 激酶於生物體內對 TLR2、TLR4 和 TLR9 調控之反應所扮演的生理角色；3. 研究 NAD 激酶在老鼠體內對發炎疾病所參與的病理生理學角色。預期本研究結果將對 NAD 激酶如何控制 TLR 免疫訊息的基礎理解有重要影響。而與 NAD 激酶互相作用或受其調控之新鑑別蛋白質，將對發展結合抗發炎及癌症與免疫疾病之標靶治療的新治療策略有重大價值。	
計畫項目	新穎的色胺酸代謝物與人類疾病-新穎的色胺酸代謝物與血管疾病	
經費需求	3,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	動脈硬化與血管再狹窄之血管疾病是引發冠狀動脈心臟疾病的主因。心血管疾病所影響的發病情況及死亡一直是全世界主要醫療難題。腹主動脈瘤好發於老年族群；此血管疾病多影響男性且死亡率相當高。雖然有非常多研究想要解決此病症與其他血管疾病，但至今仍無有效之治療方法。一般在病理壓力下，生物個體會產生自己的防衛保護機制，例如增加保護基因或一些因子/分子的表現量來對抗傷害。與此觀念一致、本團隊計畫之總主持人伍焜玉院士先前研究發現纖維母細胞可釋放出“細胞護衛因子”來抑制癌細胞 cyclooxygenase-2 (COX-2)的表現。COX-2 的表現會增加發炎的機遇而使癌症惡化。伍院士的研究最近有突破性的進展，發現“細胞護衛因子”為一小分子 5-methoxytryptophan (5-MTP)。5-MTP 為一新穎的色胺酸代謝物，能抑制癌細胞生長及轉移。根據這些令人振奮的發現推論“細胞護衛因子”5-MTP 可能在血管疾病方面也扮演保護的重要角色。本團隊的初步實驗結果指出在動物模式上 5-MTP 可以減緩血管疾病。因此，本計畫訂設三個主要目標：1. 討「細胞護衛因子」5-MTP 在血管疾病上扮演的角色；2. 判定是何種血管細胞分泌/釋放 5-MTP；3. 闡釋「細胞護衛因子」5-MTP 保護血管之分子機制。	
計畫項目	新穎的色胺酸代謝物與人類疾病-新穎的色胺酸代謝物可控制敗血症	
經費需求	3,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	類鐸受體在調控免疫反應和維持其恆定上扮演關鍵的角色，因此致病源與體內內生性分子對類鐸受體傳導訊號的活化，被認為是引致全身炎症反應症狀如敗血症的機轉之一。代謝物質的變化曲線可以被視為健康或全身炎症反應之生理與病理狀態的重要指標，先前利用比較代謝質體學的方法鑑別出一種新的色胺酸代謝物 cytoguardin/5-methoxytryptophan (5-MTP)代謝路徑，5-MTP 除了會抑制癌細胞中發炎因子所誘發的 COX-2 的表現，也會抑制癌細胞在老鼠中的生長與轉移。近來評估 5-MTP 是否會影響 LPS/TLR4 在生物體內或體外所誘導的發炎反	

	應，初步結果顯示 5-MTP 不僅在老鼠巨噬細胞 RAW264.7 中抑制 LPS/TLR4 所驅動的發炎反應，同時並保護老鼠免於 LPS 所導致的致命性內毒素血症。然而，cytoguardin/5-MTP 對於與 LPS/TLR4 所調控之訊息以及敗血症之間的生理關聯性則尚待進一步驗證。因此本計畫將進一步瞭解 cytoguardin/5-MTP 於敗血症的病理生理相關性與分子基礎；設定以下具體目標：1. 探討內皮細胞層是否會產生內生性 cytoguardin/5-MTP；2. 將評估 cytoguardin/5-MTP 在內皮細胞功能上的保護效用；3. 探討 cytoguardin/5-MTP 對於白血球細胞功能的影響；4. 闡明在敗血症中調控 cytoguardin/5-MTP 之保護作用的關鍵機制。預期結果將會增進 cytoguardin/5-MTP 與敗血症之間的生理關聯性的基礎與臨床理解。而 cytoguardin/5-MTP 和與之互相作用或被其調控之新鑑別蛋白與代謝物，將在發展治療敗血症與發炎疾病的新治療策略上有重大價值。	
計畫項目	以化學探針探討娃兒藤生物鹼之生物標靶_兼研究娃兒藤生物鹼對其生物標靶之影響在抗癌機轉之角色	
經費需求	1,060 千元	經費來源：科技部
計畫重點	娃兒藤生物鹼 (Tylophorine) 之類的化合物，phenanthroindolizidines 和 henanthroquinolizidines，具有多種的生物活性，包括抗癌，抗發炎，抗冠狀病毒。其拮抗癌細胞生長的模式涉及：下調細胞週期蛋白，抑制轉錄因子 NF-kB 和 AP1 信號，來干擾癌細胞週期進展。雖然娃兒藤生物鹼化合物的直接標靶還沒有被找出，許多研究報導，這些化合物主要通過影響細胞週期進程來發揮其拮抗癌細胞活性，且隨在不同細胞和所施用之娃兒藤生物鹼衍生物的種類不同，所導致之細胞阻滯期也不同。本研究已從 Tylophora 植物成功分離純化娃兒藤生物鹼化合物，並成功合成娃兒藤生物鹼類似物和娃兒藤生物鹼的衍生物 dibenzoquinolines，所以本研究團隊有能力可以經由化學合成或利用分離純化的 14-hydroxytylophorine 來進行半合成以獲得生物素化的娃兒藤生物鹼化學探針，以用於探尋及確認它們的在細胞內的直接作用分子目標。另外，將配合及利用蛋白質組學、功能基因組學和分子生物化學等方法來探討娃兒藤生物鹼化合物和它們的直接細胞標靶的之抗癌的交互作用機制及訊息傳遞途徑網絡。所尋得的娃兒藤生物鹼的直接分子靶的將提供一個新穎、有療效的癌症治療標靶，以提供藥物開發之用。	
計畫項目	1. Palhinine A 的全合成研究 2. 高速平行合成技術於抗癌藥物開發之應用：開發新穎 ALK 激酶抑制劑	
經費需求	279 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫是為期三年的研究計畫，主要包含兩部分：1. Palhinine A 的全合成研究自然界中的植物株中，包含了相當多種類的生物鹼，其中更有很多具有廣泛的生物活性，包含抗發炎、抗腫瘤生長、抑制黴菌生長等等，Lycopodium 便是其中一類具有許多生物活性的天然物。這類天然物在化學結構上，具有相當特殊的含氮環的結構，其中 Palhinine A 是在 2010 年所分離鑑定出來，其包含了自然界中相當少見的 5/6/6/9 四環結構。目前為止，尚未有團隊成功合成出此天然物。在本研究計畫中，擬利用以掩飾鄰苯醌進分子內 Diels-Alder 反應作為關鍵步驟，來建構出 Palhinine A 結構中的 6/6/9 環主要結構，接著在利用數步官能基轉換，來得到 Palhinine A。之後擬進一步利用不對稱合成的方法，來進一步合成出具光學活性之 Palhinine A 天然物。2. 高速平行合成技術於抗癌藥物開發之應用：開發新穎 ALK 激酶抑制劑含氮雜環結構及其衍生物因為其具有相當廣泛的活性以及高反應性，在藥物化學領域中，扮演著相當重要的角色。在本計畫的第二部分，將利用高速平行合成技術，將含氮雜環分子結構上，進一步進行大規模官能基修飾、結構優化、修飾與延伸。除了利用已知的 SNAr 反應之外，也會進一步設計將 SN2 反應、醯胺鍵反應以及酯化反應等等高轉換率以及高產率的反應，應用於高速平行合成方法中來建立小分子庫，本計畫執行期間，預計可以合成出約 2,000 個化合物的分子庫，同時也將會把所合成出的分子庫，針對包含 ALK 等激酶進行抑制活性測試。藉由這樣技術與平台的建立，預計將有效增進藥物開發的效率，希望能在本計畫執行期間，找到具有發展潛力的新穎藥物結構。	

計畫項目	以細胞與基因轉殖鼠模式研究上皮細胞生長因子受體突變導致肺腺癌之協同分子機制	
經費需求	1,275 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肺癌是國人癌症死因之首位，因此肺癌之生成原因與治療對策是重要之研究課題。近年之研究顯示上皮細胞生長因子受體(EGFR)的突變與東亞族群中之肺腺癌生成有密切關連。但是有一些必然牽涉於 EGFR 突變引發之細胞癌化之機制，卻尚未被現有研究充分探討。例如 EGFR 突變特別發生於肺腺癌，而少見或不見於其他癌症。另外具有 EGFR 突變之肺腺癌在女性之發生率遠高於男性病患。這些臨床表徵必定有其相關之分子機制，非常需要進一步深入探討。本計畫將瞭解這些問題以釐清 EGFR 突變引發肺腺癌之致病機制，並對發展新的肺腺癌治療方法有所幫助。過去的研究已建立了突變 EGFR 之細胞與基因轉殖鼠模式。本研究目前得到之結果顯示這些研究模式可以反應出在肺腺癌病人中觀察到的臨床表徵，這是其他研究模式未能達到的目的。本計畫之主旨在於利用這些實驗模式研究以下重要問題：1. 肺部特殊之環境條件對突變 EGFR 活性之影響、2. 其他細胞訊息傳導因子對突變 EGFR 過度表現之影響、3. 雌性激素與其受體對突變 EGFR 致癌能力之調控。本計畫之結果將對國人肺腺癌之致病機制與治療提供重要資訊與研究工具。</p>	
計畫項目	裂殖酵母 Pdc1 在 RNA 代謝與降解體形成所扮演之角色	
經費需求	1,109 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>訊息 RNA 的降解是細胞調控基因表達一個重要的機制，在細胞質中，這個作用主要先由酵素去除 3'端的 poly(A)序列與 5'端的 Cap 結構後，再由降解酶水解移除。一個比較特殊的現象是這些酵素與他們的活化因子，在細胞質內會聚集形成所謂降解體(P-body)的構造。相較於出芽酵母，裂殖酵母在演化上是比較接近於人類，但是在這方面的研究，目前還沒有相關的文獻報告。為進一步瞭解降解體的生物生理功能以及其在演化上的改變，本研究針對裂殖酵母降解體進行研究，並分離出一個與高等動物 Edc4 結構相當類似之蛋白 Pdc1。早期的研究認為 Edc4 的同源蛋白只存在於高等真核生物，酵母菌並不具有這一類的蛋白。然而過去初步研究的結果顯示 Pdc1 確有相當於 Edc4 之功能。相較於出芽酵母，裂殖酵母降解體的結構，確實是較接近於高等動物。本計畫將進一步研究探討 Pdc1 的生物生理功能與蛋白本身調控作用的機制。雖然 Edc4 與 decapping 酵素 Dcp1-Dcp2 的作用以及對酵素活性的影響已有相當的研究，但其自身的調節並不是很清楚。本研究將有助於瞭解其作用的機制以及在生物演化上的變異，並進一步探討降解體缺失、RNA 代謝異常，與細胞病變乃至癌化可能的相關。</p>	
計畫項目	腸病毒七十一型在感染晚期將宿主存活訊號轉變成神經凋亡訊號	
經費需求	1,108 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腸病毒 71 型(EV71)感染神經系統，是造成腸病毒病童死亡的重要原因。過去初步的研究結果發現，EV71 在感染神經細胞初期會藉活化 IIs 訊息傳遞避免細胞自殺；而在病毒感染晚期 IIs 似乎會被再一次活化，但是這次卻活化不同訊息傳遞使神經細胞凋亡。過去研究發現 IGF1R 被修飾成兩個較小的蛋白並且會與宿主細胞的 EV71 受體一起進入自噬體裡。研究推測 EV71 藉此促進自噬體的形成，以利病毒在自噬體內繁殖。另一方面，過去的研究顯示 EV71 也會藉活化 Abl 去促進神經細胞凋亡，而研究指出 Abl 涉入調控 IGF1R 誘導細胞自噬性溶酶體的形成與凋亡。本研究根據這些初步結果推測 EV71 會在感染神經細胞的最初時期與晚期活化 IR/IGF1R 以及 IIs 訊息傳遞。過去對 IIs 角色的研究，大多強調對其抗凋亡的功能，甚少著墨於 IIs 會促進凋亡的角色。因此本計畫第一部分的研究將探討 IGF1R 受何者蛋白酶截斷成較小的蛋白片段，以及此蛋白片段如何誘導神經細胞凋亡的分子機制。第二部分將連結 Abl 與 IR/IGF1R 在 EV71 感染神經細胞末期的關聯性，並探討 Abl 如何調控自噬性溶酶體形成。本計畫期望藉由研究 IIs-Abl 的訊息傳遞路徑，幫助瞭解 EV71 造成</p>	

	神經細胞死亡的病理調控機制，並藉此提供治療這個疾病可能的分子標的。	
計畫項目	研究長非編碼 RNA (LncRNA) 於攝護腺癌之癌化機制	
經費需求	1,851 千元	經費來源：科技部
計畫重點	此研究計畫主要探討長非編碼 RNA: PCGEM1 (攝護腺癌表現因子 1)。我們的合作對象 Dr. G.Petrovici 為首先發現 PCGEM1，並顯示 PCGEM1 受到 androgen 誘導，且只表現於攝護腺組織，並於攝護腺癌樣本中大量表現。PCGEM1 高度表現會增加癌細胞形成及生長速度，具有癌化特性。除了上述已報導之事實，有關 PCGEM1 基因調控機制及 LncRNA 是否具有治療之價值，其相關研究尚不清楚。我們的初步研究結果顯示 PCGEM1 是一個腫瘤代謝路徑之轉錄調控者，PCGEM1 可增加有氧代謝(Warburg effect)，五碳糖磷酸代謝(pentose phosphate pathway)，脂肪酸合成(fatty acid synthesis)。這些調控路徑為供給癌症細胞生長之能量來源。重要的是，我們發現 PCGEM1 會與 AR 結合，做為 AR 之輔助活化因子，調控 androgen 代謝。將此 LncRNA knockdown，明顯降低攝護腺癌細胞生長，此賦有攝護腺癌之專一性，可做為理想的治療標靶。	
計畫項目	EB 病毒對 SAA 表現的調控及其在鼻咽癌中的病理意義	
經費需求	1,079 千元	經費來源：科技部
計畫重點	血清類澱粉蛋白質 A (SAA) 在血清中的濃度升高，通常與急性或慢性發炎疾病有關。分泌性的 SAA 蛋白質能藉由影響多種間質細胞而發揮促進發炎或抑制發炎的效用。多種癌症病患血清中 SAA 的升高與不良的臨床反應有關，然而 SAA 在癌症中的表現調控機制及其致病角色仍大多未知。先前研究指出鼻咽癌病患血清中 SAA 的急遽增加，和癌症復發或腫瘤轉移呈正相關。鼻咽癌腫瘤具有獨特的病理特徵，它呈現大量白血球的浸潤，而且局部發炎和局部免疫抑制的現象並存於腫瘤中。目前認為 EB 病毒誘發鼻咽癌細胞分泌出的某些因子，能影響浸潤的間質細胞並促進此獨特的腫瘤微環境。過去的研究推測 EB 病毒能在鼻咽癌腫瘤中驅動 SAA 的表現，並且利用此分泌性蛋白質調控間質細胞的生物功能，進而促進癌症的惡化。依循這些線索，本研究計畫目標為探討：1. EB 病毒誘發 SAA 表現的機制，無論是直接由鼻咽癌細胞或間接由間質細胞產生 SAA，2. SAA 在分子層次或生物層次上的功能效用，3. 腫瘤或血清中的 SAA 與 EB 病毒、病理參數或治療預後之間的臨床關聯性。本研究將進一步瞭解 SAA 不僅是發炎或癌症相關的生物標記，也是被腫瘤病毒所誘發、藉以調控癌細胞和間質細胞互動的重要因子，故可能作為治療鼻咽癌的新標的。	
計畫項目	多工複合式奈米平台於卵巢癌診治之 X 射線活性氧誘發及小干擾核酸效應之動態分析	
經費需求	1,110 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫在設計一多工奈米平台，應用於卵巢癌診治，並對其 X 射線活性氧誘發及小干擾核酸之生物效應，進行動態分析，以達最佳療效。近年來，小干擾核酸(siRNA)已被研究評估用於卵巢癌的治療。由於尿激酶型血纖維蛋白溶解酶原活化因子受體(uPAR)會在卵巢癌表皮大量表現，而且表現量與卵巢癌之侵入性及轉移能力有高度的關聯性，因此，藉由小干擾核酸來降低 uPAR 被視為抑制卵巢癌之重要方法。但小干擾素常在細胞外即被內生免疫酵素攻擊分解，而無法有效進入細胞發生作用。本計畫即在結合低劑量放射性治療以及小干擾素基因療法，提出新的診治方式。將設計一新的多工標靶奈米平台，其功能將包括 1. 微環境包覆之 uPAR 小干擾素分子的標靶傳輸，以抑制卵巢癌之轉移；2. 藉由合成奈米材料對於 X-射線之高效率光電效應，將誘發產生大量活性氧族群(ROS)，藉以選擇性根除術後殘餘分布的卵巢癌細胞。	
計畫項目	利用氧化鐵奈米粒子促進幹細胞癌症趨向特性以探討癌症趨向機制並尋求幹細胞癌症治療之契機	

經費需求	871 千元	經費來源：科技部
計畫重點	利用間質幹細胞癌症趨向特性，以間質幹細胞作為抗癌基因或抗癌藥物奈米粒子傳遞載體，進行癌症治療的策略簡稱之為幹細胞癌症療法。其中，幹細胞癌症趨向特性的程度(或稱癌症趨向能力)以及幹細胞癌症趨向後幹細胞本身對癌細胞生長的影響，是幹細胞癌症治療是否能成功臨床應用的最主要原因。本研究團隊的先前研究發現，利用氧化鐵奈米粒子標定幹細胞時，氧化鐵奈米粒子會促進上皮生長因子受體在幹細胞表面大量表現，幹細胞因上皮生長因子受體會受到大腸癌細胞所釋放的上皮生長因子吸引而趨向於大腸癌細胞，並且有效地抑制癌細胞生長。本計畫中，將試圖利用上述氧化鐵奈米粒子對幹細胞的影響，探討間質幹細胞在各種不同癌細胞的趨向能力與機制，並建立幹細胞趨向於癌細胞後對癌細胞生長影響的關係模式，尤其當所使用的幹細胞本身已具有促進癌細胞生長能力時，氧化鐵奈米粒子是否能改變幹細胞對癌症生長促進的影響，以早日將幹細胞癌症治療成功地推向臨床應用。	
計畫項目	以類鐸受體 9 及類鐸受體 21 為標的以激發抗微生物的免疫反應	
經費需求	799 千元	經費來源：科技部
計畫重點	類鐸受體(TLR)是先天免疫細胞用以偵測微生物致病原的主要的模式識別受體(PRRS)。活化後的類鐸受體可以觸發先天免疫反應及後續的適應性免疫，各種TLR 的激活劑(agonists)已被用於臨床研究上，以研究其作為疫苗佐劑，以及抗微生物感染的藥物的應用。CpG-脫氧寡核苷酸(CpG-ODN)是強而有力的免疫刺激物，其已被廣泛的研究於包括魚類，雞，和人類等不同的物種上，以作為疫苗佐劑，和抗微生物感染的藥劑。TLR9 和 TLR21 為不同物種內 CpG-ODN 之受體，而這兩個基因都存在於魚類中，且它們的生物功能尚未被比較研究過。本研究使用斑馬魚為模型，以探討並比較 TLR9 和 TLR21 在免疫系統內的功能，同時將研究他們對 CpG-ODN 序列識別的機制，以開發對這兩個類鐸受體有更強激活力的 CpG-ODN。本計畫將：1. 探討 CpG-ODN 和 TLR9、TLR21 之間相互作用的分子基礎，2. 調查這兩個類鐸受體的免疫功能，以及 3. 研究展出使用 CpG-ODN 經由活化這兩個類鐸受體以作為疫苗佐劑，以及抗微生物感染的藥物。本計畫期望提供更多有關這兩個受體的免疫生物學的知識，最終目標是要開發活化這兩個類鐸受體的最佳化的 CpG-ODN，以作為新型的疫苗佐劑或抗微生物藥物，以防止在魚類以及不同物種間蔓延的傳染病。	
計畫項目	甲苯酬賞和依賴的神經生物學	
經費需求	884 千元	經費來源：科技部
計畫重點	吸強力膠(主要成分為甲苯)一直是台灣青少年最常濫用物質之一。使用甲苯產生令人歡愉的欣快效果，也增強了酬賞刺激。這些作用提供了繼續使用甲苯動力來源，進而產生依賴性。研究甲苯依賴的機制，將可在針對甲苯成癮發展新的治療方法上，提供新的見解。本計畫將利用靜脈自我給藥及顱內自我電刺激兩種成癮的動物模式，以及藉由檢測在暴露成癮物質後所產生的兩種共同特徵，其被認為與之後導致成癮密切相關，即增加依核(nucleus accumbens)中多巴胺的釋放和腹側被蓋區(ventral tegmental area)中突觸可塑性，來闡明 GABA _A 和 NMDA 受體在甲苯的酬賞和成癮作用扮演的角色。	
計畫項目	胰臟癌之環境、基因流行病學及治療預後之相關研究	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將對 300 位胰臟癌病患及 600 位無癌症病史的人進行問卷訪談，並將採用兩種方式來探討基因對於胰臟癌風險的影響。第一種是以候選基因(candidate gene approach)的方式探討目前認為可能與癌症相關之生物途徑上的基因，特別是跟環境因素有關的基因；第二種基因的研究方式是驗證全基因組掃描研究所	

	產生的基因標的。此研究結果將可以幫助我們找到屬於台灣人的胰臟癌風險因子，進而幫助我們建立胰臟癌之風險及預後的生物標記，並可用於籌劃降低胰臟癌風險及提高胰臟癌存活率的策略。	
計畫項目	探討 Sp1 在神經膠質瘤幹細胞的調控角色與微環境間的關聯性研究	
經費需求	1,300 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>特異性蛋白質（Sp1）的研究已被證明出為多個相關癌症基因的關鍵轉錄因子。Sp1 同時也廣泛被認知為細胞受到外部環境刺激後而調節出的反應。根據本團隊的初步結果設立了以下數個目標，以研究 Sp1 對於缺氧狀態的反應及對腦腫瘤中的幹性特性產生的調節反應。本計畫將 1. 研究在缺氧和 ROS 的刺激下 Sp1 的誘導反應及其分子機轉。2. 研究 Sp1 在神經膠瘤幹性特性如 ASPM 的調控作用及機轉。3. 複製研究中所得的結論於動物模型實驗中，以突顯出體內實驗的可再現性。4. 分析人類疾病樣本，以驗證其在人類神經膠瘤的重要性。本計畫專注於了解 Sp1 對於幹性特性的調控，以了解其對於腫瘤發生，自我更新和耐藥性的作用。其結果預料將說明腫瘤細胞如何在接受外部刺激活化此一轉錄因子後，續以誘導疾病的幹性特徵的機制。在未來可以用此特定專一性訊息傳遞抑制劑來作為疾病初始治療後，避免潛藏惡性細胞復發的預防策略。</p>	
計畫項目	胰腺癌幹細胞及腫瘤微環境間之交互作用及其轉譯應用-Dvl-2 調控非典型 Wnt 訊息傳導在胰臟癌幹原性、侵犯性及作為治療標的的角色探討	
經費需求	1,350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫將從胰臟癌細胞株中分離出癌幹細胞，以 Migration assay 以及三次元組織培養 (Three-dimensional organotypic culture) 模式觀察其在體外環境下移動的能力；同時並將利用正位胰臟癌腫瘤轉殖模式 (Orthotopic pancreatic tumor model) 研究這些胰臟癌幹細胞在體內造成轉移的能力；接下來將進行分子及功能研究分析非典型 Wnt 訊息傳導，特別是 Dvl、Rac 及 Rho 等小分子 GTPase 以及 myosin II 參與胰臟癌幹細胞移動的分子機制；為開拓這些實驗室研究在治療上的潛力，將與國家實驗動物中心 (National Laboratory Animal Center Laboratory) 合作開發可在胰臟癌特異性抑制 Dvl 表現的基因剔除鼠 (Genetic knock-out mice) 模式，以便能更確立 Dvl 以及非典型 Wnt 訊息傳導在胰臟癌幹原性以及腫瘤惡性進展所扮演的決定性角色。相信這些深入的分子與體外與體內的功能研究不但可以揭露非典型 Wnt 訊息傳導在胰臟癌幹原性、侵犯性以及轉移性的重要性，同時也可能對此設計針對癌幹細胞的合理化標靶療法以改善胰臟癌的治療效果以及病人預後。</p>	
計畫項目	胰腺癌幹細胞及腫瘤微環境間之交互作用及其轉譯應用-研究胰臟間葉幹細胞在胰臟管腺癌發展的角色	
經費需求	1,350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟管腺癌(PDAC)的 5 年存活率只有約 5%，為高死亡率。PDAC 與大多數癌症不同，血管再生程度低而有高度的基質纖維化的現象，因此造成治療上的障礙。此外，PDAC 有高度的免疫細胞參雜在內。基於高纖維化及免疫細胞的參與，研究團隊推測在 PDAC 的獨特微環境中，可能有間質幹細胞(MSCs)的參與。MSCs 早於 40 年前就從骨髓內分離出，可分化成脂肪、軟骨、硬骨、及其它基質細胞例如纖維母細胞等。此外，這些成體幹細胞具強烈免疫抑制功能，已應用在治療免疫及發炎性疾病上。而惡性腫瘤能避開免疫系統攻擊的機轉與 MSCs 的免疫抑制功能非常雷同。至今，間葉幹細胞已在許多成體器官及胎兒組織被分離出來，而本團隊實驗室在這方面有豐富的經驗。但目前，針對胰臟來源的間葉幹細胞，資訊卻非常少。因 PDAC 組織內含高度基質及免疫細胞的參與，推測這癌症的發展可能有胰臟間葉幹細胞的參與。因此，本計畫目標包括：1. 分離胰臟間葉幹細胞(panMSCs) 和鑑定此幹細胞；2. 研究胰臟間葉幹細胞的免疫功能；3. 利用動物模式研究胰臟間葉幹細胞的分化及免疫調節功能在 PDAC 的發展所扮演的角色及尋找新的治療標靶。希望此研究有助於瞭解 PDAC</p>	

	高致死率的原因，以及發展對於這個致命率非常高的疾病一些新的治療標靶。	
計畫項目	粒腺體 Lon 促進癌症細胞在腫瘤微環境中存活及侵襲能力之機制研究	
經費需求	1,320 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Lon protease 是一重要且具高度保留性的多功能蛋白，除蛋白酶外尚包括 ATPase,Chaperone 及 DNA-binding 等活性。在真核細胞，Lon 蛋白酶存在於粒腺體基質中，負責內在或外來壓力逆境時的蛋白質恆定、影響細胞計畫性之凋亡、粒腺體基因體的穩定性及其基因表現等。本計畫目標是探討過量表現 Lon 如何藉由調控腫瘤微環境內外部逆境的存活策略來增加癌症細胞存活能力及癌化之機制。本團隊將探討 Lon 過量表現如何透過與 Hsp60, mtHsp70, p53 結合來調控細胞凋亡、是否經由 ROS 啟動之訊息傳導來影響 Lon 的表現及細胞週期監控機制、是否受酸性環境的誘導等。本計畫將有助於了解 Lon 蛋白酶如何調節細胞凋亡以及癌症細胞在微環境逆境下存活能力，進而了解其在癌症形成、惡化的角色。本計畫的成果將可提供詳細的分子機制作為針對抑制粒腺體作為藥物開發及作為開發有效抗癌療法的基礎，預期將可以結合其他藥物療法，如增加活性氧含量的光動力療法 (photodynamic therapy, PDT) 或 Ras-ERK 訊息傳導抑制劑，以期在未來可針對不同的個別病人，提供更多不同的治療選擇。	
計畫項目	利用基因工程調控 ASPM-Wnt-癌幹細胞訊息傳導發展轉移乳癌標靶療法	
經費需求	1,167 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Wnt 訊息傳導在癌症幹原性扮演極重要的地位。在癌症遠處轉移部位局部為環境中癌幹細胞 Wnt 訊息的活化主宰著癌細胞是否能成功形成轉移聚落。我們的研究團隊最近發現一嶄新的腫瘤蛋白 ASPM (Abnormal spindle-like microcephaly associated) 其可藉由活化 Wnt 途徑上游的蛋白而維持腺體癌症中的癌幹細胞族群 (Wang et al.Gastroenterology 2013)，我們同時發現此一 ASPM-Wnt-癌幹細胞的調控途徑在腺體癌症於體內環境下侵犯及轉移過程扮演極重要的角色。我們在此尋求將我們有關此一嶄新癌幹細胞調控機制的了解轉譯到針對轉移癌的臨床前期研究，開發針對 ASPM 的分子標靶療法用以侷限癌幹細胞的轉移聚落形成。為此目的，我們將找出 ASPM 與典型與非典型 (Non-canonical) Wnt 訊息傳導分子間交互作用的蛋白片段 (Protein domain)，進而利用一系列體外與體內的功能分析以評估這些 ASPM 蛋白片段抑制 Wnt 活性以及癌幹細胞族群的能力。為評估 ASPM-Wnt-癌幹細胞調控途徑的治療潛力，我們將利用 MMTV-PyMT 基因轉殖模式模擬乳癌形成及轉移的過程，其後誘發組織選擇性 ASPM 基因剔除以確立 ASPM-Wnt 途徑在乳癌幹原性及轉移的角色。接下來，為了探求臨床應用價值，我們將運用病毒做為載體在正位轉殖或是基因工程乳癌模式中表現由目標一找出的可抑制 Wnt 訊息傳導的 ASPM 功能抑制蛋白片段 (ASPM Function-Inhibiting Peptide)，研究其抑制癌幹細胞移動以及轉移聚落形成的治療效果。可以想見的是，由本研究所釐清 ASPM 活化 Wnt 訊息傳導、癌幹原性及侵犯性的分子機轉將引導出預防癌幹細胞轉移的嶄新合理化治療策略，藉此可開發出具有臨床應用價值的針對轉移癌幹細胞的分子標靶療法以治療轉移性乳癌。	
計畫項目	抗腫瘤血管新生奈米藥物研製及其效能評估技術平台之建立-缺氧微環境在腫瘤血管新生療法抗藥性的機制探討與藥物開發(子計畫一)	
經費需求	972 千元	經費來源：科技部
計畫重點	子計畫一研究團隊主要研究方向為探討腫瘤微環境與基因體穩定性機制的關係，以及二者在癌症形成所扮演的角色。當癌細胞生長到相當體積時，由於腫瘤組織內高度缺氧 (hypoxia) 且充滿大量活性氧自由基 (Reactive Oxygen Species, ROS)，這時腫瘤即會啟動一系列讓癌細胞存活下來的機制，包括血管新生、細胞周期監控機制失效 (defective cell cycle checkpoint)、基因突變增加等，實驗室近五年來的研究就圍繞在下列兩個主題上；研究主題一為粒腺體中的Lon的功能	

	探討。研究主題二為DNA複製監控機制 (S-phase checkpoint) 與癌症形成的機制。	
計畫項目	探討 Notch 訊息傳遞及其下游基因在皮膚發炎和毛髮週期中所扮演的角色	
經費需求	1,810 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫長期目標在研究參與維持表皮障壁與毛髮週期之恆定調控的機轉。過去已利用 Cre/loxP 基因重組系統，將 Notch 重要基因 Rbpj, Pofut1, 以及 Hes1 條件性剔除，顯示 Notch 訊息參與出生後的表皮恆定狀態維持與毛髮週期調控。剔除 Pofut1 基因的老鼠皮膚產生異位性皮膚炎，且 Gsdma3 基因表現量升高，顯示 Notch 訊息與維持 Gsdma3 的表現有關。Gsdma3 與皮膚發炎和掉髮有關聯，團隊發現 Gsdma3 具有誘導細胞死亡的功能區段，並增加粒腺體 ROS 產生。且發現上皮裡剔除 Hes1 會造成較小的生長期毛囊，以及不正常的休眠期毛囊。團隊研究目標為：1. 釐清 Gsdma3 基因如何影響粒腺體功能。2. 藉由 Tet-on 基因轉殖鼠表現 Gsdma3 與 Gsdma3 之條件剔除鼠，分析 Gsdma3 對於誘發型異位性皮膚炎中的調控角色。3. 檢測 Hes1 和 Gsdma3 對毛髮週期的調控機制。</p>	
計畫項目	探討 exosomes 在組織/癌幹細胞分化中的角色及其於癌幹細胞標靶治療中的應用	
經費需求	1,780 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>研究團隊發現 Prostaglandin E2 (PGE2)可以控制組織幹細胞及非幹細胞之間的轉換，當乳腺幹細胞 PGE2 訊息路徑被抑制，會失去幹細胞特性而分化為乳腺上皮細胞，過程中會釋放出囊泡，分化完成的非幹細胞則完全失去釋放囊泡的能力。同時更發現這些釋放的囊泡帶有幹細胞的標記蛋白及和幹細胞特性相關的 proteins 及 miRNA。因此，推測幹細胞囊泡在維持幹細胞 homeostasis 扮演重要角色。本計畫將研究幹細胞囊泡在分化中扮演的角色及作用機制 1. 探討在分化初期，幹細胞是否藉由釋放囊泡而降低幹細胞內維持 homeostasis 所需之 proteins 和 miRNAs，而造成幹細胞分化成非幹細胞。2. 確認囊泡中所有 protein 和 miRNA 的組成，找出維持幹細胞 homeostasis 的新穎分子機制。3. 探討被釋放的幹細胞囊泡是否和周遭細胞作用，進而影響周遭細胞的行為。例如，幹細胞囊泡是否被非幹細胞吸收，進而使得非幹細胞轉化為幹細胞。本計畫將有助於研發癌症治療及誘導性多功能幹細胞的製成。將針對癌幹細胞，利用此調控機制將腫瘤中的癌症幹細胞分化為非幹細胞，使癌細胞失去轉移及形成腫瘤之能力。另外，也將研發利用幹細胞囊泡把組織細胞誘導成組織幹細胞(iPS cells)的方法。</p>	
計畫項目	建立細胞再程式化工作平台用以研究神經幹細胞之特性	
經費需求	1,800 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫將利用提升細胞基因重組效率的方法，使體細胞進行直接細胞基因重組成為特定分化細胞的技術。本團隊發現訊息傳導因子 SH2B1 可顯著提升 FGF1 所誘發之神經突觸增生，並初步證實 SH2B1 可顯著提升誘導型神經細胞的生效率。為了應用此一技術來誘導人類周邊血液細胞及尿液細胞以成為誘導神經細胞，本計畫目標為 1. 探討訊息傳導蛋白質在維持神經幹細胞之生長及分化的效果；2. 探討訊息傳導蛋白質增強誘導型神經細胞及誘導型神經幹細胞之效果；3. 研究在 in vitro 環境下所誘導之神經細胞及神經幹細胞之功能及特性；4. 在小鼠周邊神經損傷之模式中探討誘導型神經細胞及神經幹細胞之修復功能。本團隊發現結合神經幹細胞、FGF1 及神經導管可顯著改善動物之周邊神經損傷，也證實運用 miR124、BRN2 及 MYT1L 可誘導人類纖維母細胞直接分化為誘導型神經細胞，但需要進一步探討其是否可在動物模式中修復損傷之神經。本計畫藉由加強人類皮膚纖維母細胞及周邊血液細胞被誘導成誘導型神經細胞及誘導型神經幹細胞的效率，將運用免疫組織染色及電生理分析來評估神經修復過程。亦將在小鼠周邊神經損傷之模式中比較誘導型神經細胞及神經幹細胞的修復療效。</p>	

計畫項目	以 KDM4C 作為抑制攝護腺癌惡化、轉移與腫瘤幹細胞的治療標的	
經費需求	1,050 千元	經費來源：科技部
計畫重點	攝護腺癌為男性老年最常罹患的癌症，荷爾蒙治療去除血液中睪固酮，雖使腫瘤萎縮，然三年內，九成的病患將復發非荷爾蒙倚賴型攝護腺癌 CRPC，至今尚無藥可治。惡化過程中雄性素 androgen 雖被抑制，但其受體 AR 卻不減反增。近幾年新研究顯示 KDM4(JMJD2)組蛋白去甲基酵素會助長癌症的生長。KDM4A-C 以及 KDM8 被發現是 AR 的共同調節受體，先前發現其在攝護腺癌細胞中表現量上升且可促進攝護腺癌細胞生長。本研究團隊先前發現 KDM4C 似乎具備抑制攝護腺腺體分化的能力，與先前被報導之 KDM4C 调控胚胎發育與乳房腺體發育之角色一致。因此本子計畫提出以細胞及實驗動物模型探討：1. KDM4C 如何抑制攝護腺分化及如何促進幹細胞之自我更新能力及多功能性。2. KDM4C 如何促進攝護腺癌之轉移與惡化。基於本團隊的獨特技術平台及與其他兩子計畫之合作，相信此子計畫具高度可行性並可獲得重要發現。	
計畫項目	從機械力撞擊誘導骨骼生成過程中尋找治療骨質疏鬆症的可能調控因子或成份	
經費需求	1,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	骨質疏鬆症被認為是影響人類十大重要疾病之一，世界衛生組織將其定義為低骨質量及骨組織微結構惡化的骨骼疾病，目前主要治療方向為促進骨骼生長或抑制骨吸收。機械力撞擊 (Mechanical loading) 是刺激骨骼生長的重要因子，缺少了此機械力刺激將會導致於骨骼疏鬆。當骨骼接受持續的撞擊，內部的細胞間流 (interstitial fluid flow) 將會引起往複式流體 (reciprocating flow)。文獻指出骨細胞 (osteocyte) 及造骨細胞 (osteoblast) 是兩種接受此流體刺激的主要細胞，能啟動內部訊息調控骨骼生長。然而此兩種細胞與蝕骨細胞 (osteoclast) 三者之間的互動在撞擊刺激骨骼生長過程中的角色仍待釐清。因此，本計畫主要目標在於釐清往複式流體及細胞間的溝通影響撞擊刺激骨骼生成之細胞與分子機制。共培養流體系統、蛋白質體學、生化與分生相關尖端技術將被使用於研究此目標，並從中尋找具有促進骨骼生成及抑制骨骼吸收的調控因子，進而使用骨質疏鬆症的動物模式對其療效進行評估。釐清這些可能調控因子或成份對於骨骼生成的功能性，將有助於我們了解撞擊刺激骨骼生長的詳細機制，並將對於骨質疏鬆症的治療及骨組織工程的發展提供新的舞台。	
計畫項目	具有相關性的過量零值資料之估計方程式	
經費需求	317 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫中將利用半概似函數的概念去提出對具有相關性過量零值資料的估計方程式。所提的方法是針對混合機率分佈所發展，以便同時包含連續型和二元型隨機變數。將驗證其大樣本理論，同時使用模擬實驗來評估所提方法在有限樣本下的表現情形。如果此方法可以成功的話，將應用所提的方法在疾病監測的資料中。	
計畫項目	21 世紀台灣兒童從幼兒到成年過重與肥胖發展軌跡及其影響因子	
經費需求	512 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬以長期追蹤資料研究兒童到成人身高體重的變化以及影響因子。台灣兒童肥胖的增加率相當驚人，2001~2002 的營養調查顯示學童肥胖率（男生：過重及肥胖為 32%，女生為 24%）較 1993~1996 男生高出 3 倍，女生高出 2 倍。國內目前沒有以長期追蹤資料釐清兒童到青少年體重發展過程的分析，因此本研究擬以長期追蹤資料分析兒童體重發展過程，並釐清影響因素。這是一個三年的計畫，各年研究主題為：第一年分析學齡前兒童以及青春前期身體質量指數(Body mass index=體重(公斤)/身高(公尺) ² , BMI)發展軌跡、是否有轉換點以及影	

	響因子；第二年分析超時看電視行為、不運動、不健康食物等是否與 BMI 互為因果；第三年分析隔代教養、睡眠等是否與 BMI 發展、超時看電視有關。以長期發展研究兒童 BMI 的發展及影響因子，不但在資料與方法上是不常見的，研究結果也可以提供介入計畫的切入點和設計方案參考。	
計畫項目	探討新生兒基因及基因甲基化在小兒過敏免疫疾病上所扮演的角色	
經費需求	1,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本團隊過去在台南針對懷孕母親及新生兒所做的追蹤研究(cohortstudy)研究結果發現，胎兒臍血中細胞因子(cytokines)，與嬰幼兒早期呼吸哮喘(嬰幼兒氣喘)的發生有關聯。推論嬰幼兒所攜帶特定基因之甲基化的程度(DNAMethylationlevels)、相關的基因表現(geneexpressionpatterns)以及其相關的蛋白因子表現(proteinproduction)，可能與嬰幼兒日後發生過敏免疫疾病相關。因此，本研究將以先前世代追蹤研究計畫中所收集到的研究對象(懷孕母親及新生兒)，再加上新徵求的懷孕母親及新生兒，針對早期嬰幼兒在臨床上常見的過敏免疫疾病，建立特定基因之基因甲基化的程度(DNAMethylationlevels)、基因表現的程度(geneexpressionpatterns)以及蛋白因子表現的程度(proteinproduction)的資料，利用這些資料進行一系列的統計分析，來檢測有過敏免疫病童與無過敏免疫疾病之對照組，在特定基因的甲基化程度、基因表現程度以及其蛋白因子表現程度上是否有所不同。針對這些特定基因的甲基化的程度，做進一步的驗證，以其找出與嬰幼兒過敏免疫病相關之致病基因，並了解其對免疫機制的調控。	
計畫項目	兒童及青少年學校周圍致肥胖環境監測系統之建置與應用	
經費需求	670 千元	經費來源：科技部
計畫重點	隨著城市化程度加深，日益普及的便利食品提供民眾取得脂肪含量高的食物的機會，社區綠地及運動設施及場所的便利性，都是影響肥胖的因素。致肥胖風險地圖的研究可以近距離的瞭解食物及運動環境的可近性和使用情形，也可以加深我們了解複雜的致肥胖環境，並提供機會阻止肥胖的盛行。本研究將透過建立多層級空間分析系統，以學校為主要分析場域，收集致肥胖環境相關資料，進行學童的致肥胖環境調查，以研究健康和健康的環境在學校周圍的可近用性與社會和經濟因素對學童肥胖之影響。	
計畫項目	新合成方法研發與其應用於天然物之全合成	
經費需求	2,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究重心在開發新的有機合成方法，進而應用在具生物活性天然物之全合成。此計畫中所研發的有機合成新方法著重於發展有效率的合成反應，俾能快速促進碳-碳鍵的形成以製備具有多重官能基的線性多環烯類化合物，作為合成結構複雜或具重要生物活性之天然物骨架。下列四個計畫將付諸執行：1. 以 4,4-甲基不飽和萘酮與 4,4-甲基不飽和苯並呋喃酮類化合物為親二烯物，在各種的路易酸催化之下進行 Diels-Alder 反應，可建構線性三環骨架之化合物，做為具抗生素活性之天然物中間體。2. 開發以 ω -芳香環/雜環- α -氟基環酮與 ω -芳香環/雜環- α -氟基非環酮化合物在二價鈷催化下進行自氧化環化反應。3. 研究在三價錳和醋酸的條件下，以 ω -酯基- α -氟基酮為起始物進行接續環化反應。4. 探討以銻過渡元素為催化劑之擴環反應，所獲得之環辛雙烯酮類核心結構。上述所發展新合成方法研發將可應用在建構天然物 kinamycin F, justicidin E, taiwanin C, retrojusticidin B 和 tetarimycin A 的主要骨架，以驗證這些新合成方法的實用性。	
計畫項目	研究一個非常有效的 C 型肝炎病毒抑制劑 DBPR110 (臨床前候選化合物)與 C 型肝炎病毒 NS5A 蛋白之作用機轉	
經費需求	1,190 千元	經費來源：科技部

計畫重點	近年來研究發現，作用於 HCV 非結構性蛋白 5A (NS5A) 之抑制劑為非常好的直接抗病毒藥物。本研究團隊研發出可有效對抗 HCV 的 NS5A 抑制劑，其對抗各種病毒基因型 (1b, 2a 及 3a) 均有非常好的作用活性，而這些基因型佔全世界感染 HCV 病人之百分之九十。此抑制劑名 DBPR110，目前已籌備進入美國新藥臨床試驗。同時，本團隊發展了另一有效之 NS5A 抑制劑 DBPR111，其對 HCV1b, 2a 及 3a replicon 有更佳的抑制效果。在歐美 HCV 以 1a 基因型 (HCV1a) 最為普遍，本研究進一步探討 DBPR110 及 111 此二候選藥物是否對 HCV 1a 也有很好的抑制效果。因目前少有穩定表現 HCV 1a reporter replicon 的細胞株，在此計畫希望建立一個有絕佳複製能力的 HCV 1a replicon，來確認 DBPR110 及 111 對 HCV1a 的抑制效果，此 HCV 1a replicon 將有助於 HCV 複製機轉之研究及藥物開發。此三年的研究計畫，預計完成下列目標：第一年：建構一個有效率的 HCV 1a replicon，應用於確認 DBPR110 及 DBP111 的作用效力，及其他 HCV 抑制劑之研究。第二年：探討 DBPR110 或 DBP111 與 HCV NS5A 之交互作用。第三年：探討 DBPR110 或 DBP111 抑制 HCV 複製作用的分子機制	
計畫項目	建立與臨床接軌的淋巴瘤動物模型作為新穎性 BTK 抑制劑在活體內療效評估之研究平台	
經費需求	1,050 千元	經費來源：科技部
計畫重點	台灣非何杰金氏淋巴瘤發生率有逐年增加的趨勢。布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 是一個非受體型酪胺酸激酶，在 B 細胞受體 (BCR) 之訊息傳遞中扮演重要之角色。由於增加 BCR 介導的訊息傳遞，被認為是增加 B 細胞淋巴瘤惡性進程的重要作用機制；因此，BTK 是一個極重要並具後續藥物開發潛力之分子治療標靶。本計畫首先由國內非何杰金氏淋巴瘤臨床檢體，特別是國人罹患率高的 B 細胞淋巴瘤，建立系統性非何杰金氏淋巴瘤相關之動物模型，並自行開發本土性非何杰金氏淋巴瘤來源之穩定細胞株以及與之對應的動物模型，作為 BTK 抑制劑的藥物開發篩選平台。此外，本計畫並將負責執行藥物動力學的分析，以進一步闡明新穎 BTK 抑制劑的治療效益與特性，作為後續結構優化之基礎與藥物研發之利基，以加速新一代 BTK 抑制劑之發展，並與臨床接軌，完成轉譯醫學研究之宗旨。此外，非何杰金氏淋巴瘤 PDX 模型與穩定細胞株之建立，亦可作為進一步了解國人非何杰金氏淋巴瘤病因機轉之研究工具。	
計畫項目	新穎 BTK 抑制劑之設計與合成	
經費需求	1,108 千元	經費來源：科技部
計畫重點	非何杰金氏淋巴瘤皆占據十大癌症死因之第九位，其中約有 85% 的非何杰金氏淋巴瘤屬於由 B 細胞發展而來的 B 細胞淋巴瘤。研發團隊在過去幾年的研究中，一直致力於發展新穎激酶抑制劑，其相關結果已發表於國際頂尖藥物期刊並獲證專利。本兩年計畫將設計並合成新穎 BTK 抑制劑，進行結構優化，並建立體外體內相關性，歸納未來的研究方向如下：利用藥物化學設計，合成出至少 200 個藥物分子，建立完整結構與活性關係與結構與藥物性質關係探討。建立高通量 Michael acceptor 激酶分子庫合成平台，預計在兩年內合成出約 2000 個分子，作為大規模篩選 BTK 抑制劑之用。結合電腦輔助藥物設計，建立適用於發展新穎 BTK 抑制劑之電腦模型將分子結構最佳化。同時，透過此兩年計畫的執行研究，使得有機合成與藥物設計上，有更密切的結合與應用，並對於以蛋白激酶為藥物設計開發上有更深入的了解。假若在人力和經費上獲得充分的支持和補助，預期在未來兩年內，可發表超過兩篇以上國際期刊論文以及申請一項國際專利。	
計畫項目	新穎 BTK 抑制劑之生化與機制研究	
經費需求	1,254 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Bruton 酪胺酸激酶為治療 B 細胞淋巴瘤惡性進程的新標靶分子，現有藥物 ibrutinib 對疾病抗藥性與對病人存活等尚待更進一步評估。本研究乃是以 BTK 為標的，藉由相關研究以了解 BTK 抑制劑作用後之細胞內的訊息傳遞鏈，期望	

	開發新一代 BTK 藥物。本研究子計畫將以生化、基因與藥學方式，發展協助對抗非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkins lymphoma, NHL) 的 BTK 抑制劑。藉由兩年整合型計畫，由新穎 BTK 抑制劑篩選平台(子計畫一)配合抑制劑設計與合成(子計畫三)及動物模型之建立(子計畫二)聯手，加速新穎 BTK 藥物開發以有效控制非何杰金氏淋巴瘤。若人力和經費上獲得充分的支持和補助，預期在未來兩年內，可發表超過兩篇以上國際期刊論文以及申請一項國際專利。	
計畫項目	由 B 肝病毒 large S 基因無意義突變和特定 DNA 上甲基轉移酶干預的途徑來了解腫瘤發生之分子機制	
經費需求	802 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肝癌高居全球癌症致死率第三名，多起因於 B 型肝炎病毒感染。研究認為肝臟細胞感染 B 肝病毒後其長期破壞、再生是肝硬化變成肝癌的主因。但有些肝癌卻未經肝硬化，說明病毒本身可直接引起肝癌。本團隊發現不同 B 型肝炎病毒之 S 基因有三個無意義突變。不同長度的 S 蛋白皆有高致癌性。其中 HBS w182 有最高的致癌性。同時發現 TGFBI 表現量會受抑制，TGFBI 受到 TGF- β 調控的現象也會消失。TGFBI 表現降低源於其啟動子被 DNMT1 高度甲基化的結果。TGFBI 被認為是腫瘤抑制基因，其缺損會使老鼠自發性地形成腫瘤。故團隊提出 TGFBI 受到抑制是導致 HBS w182 突變具有高致癌性之假說。除了 TGFBI，在基因微陣列結合 GSEA 的分析中顯示許多基因組和訊息路徑在 sW182*裡是被活化的。這暗示了許多基因和訊息路徑參與在 sW182*突變引起的致癌機制中。從 DNMT1 的結果，假設 DNA 甲基化與否是這些癌症相關基因表現差異的主因。因此將會建立啟動子甲基化實驗做更廣泛分析。除 IH3T3，同時會在肝臟細胞中建立新系統。團隊結果說明 DNMT 在 LHBS sW182*調控致癌中有重要功能，因此 DNMT 抑制劑也許有抑制癌症的潛力。目標是在老鼠建立經由抑制 DNMT 進而抑制癌症的系統。進一步將研究 LHBS 部分蛋白的剔除也許可抑制 sW182*調控的致癌機轉。	
計畫項目	原發性皮膚類澱粉沈積症之分子遺傳學與轉譯醫學研究	
經費需求	1,530 千元	經費來源：科技部
計畫重點	原發型皮膚類澱粉症 (PCA) 為一種皮膚搔癢疾病，好發於南美洲及東南亞地區。遺傳因子被認為在疾病發生上扮演著重要的角色。本團隊已收集超過 40 個罹病家族圖譜。近來，家族性皮膚類澱粉症(FPCA)患者被發現在 interleukin-31 (IL-31) 細胞激素接受器的 Oncostatin M β (OSMR β) 或 IL-31RA 基因上帶有誤義突變 (missense)。利用 HaCaT 細胞培養系統進行研究，團隊發現 IL-31 訊息路徑的下游分子 MCP-1 為一個重要的疾病治療標的。另外，帶有 IL-31RA 突變的角質細胞會因為缺乏 MCP-1 的產生，無法正常吸引單核細胞的趨近，這可能是家族型皮膚類澱粉症病理發生的重要原因。本計畫將進行 FPCA 的分子遺傳學與轉譯醫學研究。主要目標 1. 找到其他 FPCA 或 PCA 的致病基因；2. 研究 FPCA 的分子病理致病機轉；3. 建立 FPCA 動物模式；4. 針對 FPCA 及 PCA 發展新的治療方法。將透過深度定序以及增加目標基因數目來改善 FPCA 篩檢之陽性率。對於沒有找到 OSMR 及 IL-31RA 基因突變的 FPCA 及 PCA 病人，將透過 Exome sequencing 來找到可能的遺傳缺陷。IL31 接受體的兩個次單元之間的作用，將透過 In vitro 及 in vivo 研究系統來了解其分子機制。預定建立分別帶有 OSMR β p.K697T 及 IL-31RA p.S521F 突變的基因嵌入小鼠。	
計畫項目	探討組織蛋白去甲基酶 KDM8 作為攝護腺癌的新標靶治療	
經費需求	1,429 千元	經費來源：科技部
計畫重點	前列腺癌(攝護腺癌)為老年人口疾病，現在為台灣男性癌症排名第五。前列腺癌惡化程度受激素調節，而雄激素受體 (AR) 在癌化過程中扮演重要角色。目前任何有效治療方法下，大多會導致前列腺癌細胞由雄激素依賴性轉變為雄激素獨立性 (去勢抗性)，因此鑑定新的標靶及發展新式的治療策略為迫切需求。當實施雄激素消去療法，AR 被異常激活，將不再需要雄激素活性，因此造成	

	<p>癌細胞繼續生長，治療失敗。本計畫主要探討 KDM8，其為 H3K36me2 去甲基化酶，於前列腺癌細胞過度表現並賦予癌細胞抗性，也參與腫瘤代謝過程。而 KDM4 和 KDM8 則會加乘激活 AR。因此，KDM8 可作為治療的理想標靶。初步研究果發現，KDM8 會與：1. KDM4 和 AR; 2. PKM2 和 HIFA 形成兩個轉錄複合物。此計畫探討：1. 了解 KDM8 與 KDM4 相關性，探討如何激活 AR 而造成去勢療法抗性，及如何活化 PKM2 參與代謝相關基因之調控機制。2. 建立 KDM4/KDM8 動物實驗模式，探討前列腺癌去勢療法抗性之治療策略。此研究結合了表觀遺傳，代謝，動物模型和前列腺癌去勢療法。</p>	
計畫項目	利用血液幹細胞重建擬人化小鼠併異體移植同患者攝護腺癌組織以分析其免疫變異總譜	
經費需求	992 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>最近"科學"雜誌將癌症免疫療法提名為"2013 年年度突破"，其中最令人期待的發明就是某些單株抗體，可以阻斷被癌細胞經抑制受體或抑制配基。究竟是那些 T 細胞克隆具有療效便為一舉兩得大者。擬人化小鼠是加強版的免疫不全小鼠，可以接受人類的造血細胞以及癌症組織。免疫變異域，亦即淋巴球變異域總譜，在次世代序列發明之前極難釐清；但有了這項發明後，在極為驚人的規模下進行平行 PCR，使分析克隆序列進展到前所未有的解析度。再佐以現代電腦的計算能力，使得個人的免疫變異域已足堪清楚描繪，對增進臨床治療暨基礎研究等方面都極具潛力。本計畫將整合最先進的研究工具，包括擬人化小鼠和次世代序列平台，模擬同患者免疫系統遭遇其本身攝護腺癌的免疫環境，並在克隆的高解析度下分析免疫變異域的變化，評估時間點包括初次接觸癌症，與使用 anti-CTLA-4 單株抗體之後。由本計畫習得之經驗，未來可以方便地應用於其他腫瘤，也可替即刻到來的個體化癌症治療時代奠下穩固的基礎。</p>	
計畫項目	建立患者衍生異種移植斑馬魚模式測試肝癌標靶藥物	
經費需求	1,108 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肝癌在十大癌症死因排名第二。傳統的化療、放射治療肝癌都成效不良。研發新的標靶藥物來治療肝癌乃是迫切需要的。而肝癌的異質性太高，預測療效是在癌症治療中醫生所面臨的艱難挑戰。因此，本研究將利用斑馬魚作為一種藥物選擇的平台來反映療效。本研究團隊先前利用小鼠及基因轉殖斑馬魚模式，找出肝癌形成的關鍵基因，發現 Src, Edn1, 未摺疊蛋白質反應路徑及 MAN1 可作為肝癌治療的分子標靶。本研究將測試 Sorafenib, Src 及 Edn1 抑制劑，未摺疊蛋白質反應路徑及 MAN1 抑制劑，以及與本院生藥所合作發現的幾種抑制血管新生的小分子藥物。將著重於兩個部分：1. 先在轉殖斑馬魚及肝癌細胞株顯微注射入斑馬魚胚胎作先導試驗，得到這些標靶藥物抑制肝癌細胞生長及轉移的最佳劑量。2. 再以源自患者的腫瘤組織異種移植至斑馬魚胚胎作為藥物敏感性試驗，篩選能抑制腫瘤轉移及腫瘤成長的藥物。本研究不僅能研發針對肝癌的新穎標靶藥物，也可用來預測療效，提供醫師在臨床治療之精確使用。同時，所建構的藥物篩選平台可成為肝癌轉譯醫學研究及提供個人化醫療服務。</p>	
計畫項目	探討 α -1, 2 甘露糖酶 MAN1A1 與 MAN1C1 在肝癌生成所扮演的角色	
經費需求	1,125 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在此兩年的計畫中，我們將探討 α-甘露糖苷酶在肝癌細胞的行為與腫瘤的發展進程所扮演的角色，並針對 α-甘露糖苷酶發展新的治療肝癌的方法。本計畫有兩個主要目標：1. 利用斑馬魚探討過量表達 MAN1A1 及剔除 MAN1C1 研究 MAN1A1 致癌性與 MAN1C1 抑癌功能。另一方面，我們將表達並純化 MAN1C1 蛋白，並做生化實驗證明其主要作用是將 Man6GlcNAc2 修飾為 Man5GlcNAc2，來印證我們的假說，同時在斑馬魚活體實驗中，探討 α-甘露糖苷酶於腫瘤的發展進程所扮演的角色。2. 將針對 MAN1A1 產生抗體和合成 MAN1C1 蛋白，利用會產生肝癌的轉基因斑馬魚、及癌細胞異種移植至斑馬魚胚胎的模式，探討研究 MAN1A1 抗體和 MAN1C1 蛋白發展成新的治療肝癌的方法。</p>	

計畫項目	建立「生物老化新觀念」進而發展「成功老化新策略」	
經費需求	31,762 千元	經費來源：科技部
計畫重點	我國人口高齡化的速度預估到 2017 年將超越日本成為世界第一，此一快速人口結構變化是人類歷史上前所未見；因此，過去的科學發展經驗已經無法因應如此獨特的挑戰。然而，人口高齡化所帶來的挑戰不僅在於醫學相關的健康照護，也與社會發展、經濟發展、人文社會等各面向環環相扣而無法分割。因此，解決人口高齡化所衍生的挑戰必須採取創新思維與開創性作法。「成功老化」(successful aging) 是世界衛生組織面對人口老化所提出的願景目標，希望能在老化的過程中兼顧身體功能健康、心智功能健康，透過積極健康促進活動進而達成享受人生的最終目標。本計畫將結合國家衛生研究院、國立陽明大學、台北榮民總醫院、台北市政府衛生局、以及衛生福利部國民健康署共同推動跨領域頂尖老化研究。我們將藉由建立及驗證新的老化假說為基礎，發展結合基礎生物學、臨床醫學、轉譯醫學（含生物指標及分子影像）、與公共衛生等跨領域研究，建立我國面對人口高齡化的全方位解決方案，以因應我國所面對人口結構劇變的深切挑戰。本計畫將針對由正常老化轉向健康障礙的最終表現型：「衰弱」(frailty) 進行深入的機制探討及廣泛的研究。衰弱現象被視為是高齡者由健康轉向失能依賴的關鍵階段，其成因極為複雜。然而，衰弱對於高齡者健康、健康照護體系、家庭照護負擔與社會安定都有極大的影響，而更重要的是，相較於失能的身心失能，衰弱被視為是具有可回復(resilience)的潛力，亦即可令處於身心健康高風險的衰弱長者回復健康狀態，以避免後續健康風險，進而減少健康照護體系與整體國家社會的相關負擔。	
計畫項目	研發黏膜性三合一疫苗用於人類呼吸道融合病毒,附流行病毒及腺病毒感染	
經費需求	1,772 千元	經費來源：科技部
計畫重點	人呼吸道融合病毒(RSV)、附流行病毒(hPIV)及腺病毒(Ad)會感染老年人及嬰幼兒引起呼吸道疾病包括支氣管炎及肺炎。RSV 及 hPIV 廣泛感染於全世界，台灣疾病管制中心統計 RSV, hPIV, 及 Ad 是呼吸道病毒感染的前三名顯示呼吸道病毒感染的嚴重性。已知第一道防止 RSV 及 hPIV 感染幼兒，是從母親胚胎傳遞的抗病毒抗體，但會隨著年齡減少而喪失保護作用，因此重複感染導致幼兒高致命率，所以發展疫苗預防病毒的感染是必要的。先前研究指出，使用福馬林去活化的 RSV 疫苗在臨床接種會引起嬰幼兒 Th-2 免疫反應，造成嚴重肺疾病發炎或死亡的重要原因。目前無疫苗同時對抗 RSV, hPIV, 及 Ad 感染，因此，引發 Th-1 細胞反應之毒殺性 T 淋巴球及中和抗體對於呼吸道融合病毒疫苗的開發很重要。本計畫試圖開發三合一疫苗：Ad-RSV -F/hPIV -3-F。1. 利用黏膜性載體(腺病毒載體)驅動 RSV F 蛋白及 hPIV3 F 蛋白表現。評估在臨床前動物實驗引起中和性抗體及 Th-1 細胞反應，針對 RSV、hPIV、Ad 產生有保護力的免疫反應。2. 建立一個動物模式即共同感染 RSV 及 hPIV 時的病理反應並用於評估 Ad-RSV -F/hPIV -3-F 疫苗在實驗動物接種後之免疫保護力。3. 研究三合一疫苗在實驗動物接種後對 RSV 所引起的肺發炎或嗜酸性淋巴細胞上升之病理機轉。	
計畫項目	鮑氏不動桿菌菌血症病人罹患 sulbactam 抗藥菌株之臨床危險因子與抗藥機制	
經費需求	642 千元	經費來源：科技部
計畫重點	多重抗藥性鮑氏不動桿菌盛行率逐年升高，其感染症死亡率極高，目前僅有幾種新治療方式可能有效，sulbactam 合併其他抗生素已被證明可有效治療鮑氏不動桿菌之感染，但是 sulbactam 抗藥性在近年來有升高之趨勢，目前無相關臨床資料，抗藥性機制也不甚明確，所以本研究希望瞭解感染 sulbactam 抗藥的病人的臨床特性與抗藥機制。第一年，將先瞭解抗藥盛行率與病人臨床危險因子。本團隊持續於醫學中心蒐集菌血症菌株，將得知各種藥物之敏感性，菌株相關性，菌株所含之抗藥基因，並比較抗藥與不抗藥病人的臨床特性，以得知病人得到抗藥菌之危險因子。第二與三年，將釐清其抗藥機制。本團隊已發現一可	

	能之抗藥基因。此基因連同其他常見抗藥基因，將送入對 sulbactam 敏感之鮑氏不動桿菌，澄清其對於 sulbactam 抗藥性的貢獻，將量測抗藥基因之 mRNA 與蛋白質在不同狀況下的表現，純化之蛋白用以瞭解抗藥蛋白與 sulbactam 之交互作用，瞭解是否可水解 sulbactam，利用隨機突變與比較臨床菌株中失去抗藥能力之抗藥蛋白，以找出抗藥蛋白之活性部位。瞭解危險因子可增加病人接受適當治療的機率，增加存活率，並且有助於早期辨識出病人，施與感染控制措施。瞭解抗藥性機制有助於研發新藥或改良現有藥物。	
計畫項目	評估病毒載體登革熱疫苗保護力：利用干擾素受體基因剔除小鼠動物模式	
經費需求	1,170 千元	經費來源：科技部
計畫重點	登革熱尚無疫苗可用，據信，針對登革熱病毒外套蛋白產生的中和抗體是對抗登革熱病毒感染的最重要力量。而外套蛋白 C 端的區塊三，含主要的各種血清型登革熱病毒專一性中和抗體的抗原決定區。為評估病毒載體登革熱疫苗的保護效果，適當登革熱疾病動物模式是必需的。因具有同人類類似的臨床症狀，使干擾素受體基因剔除小鼠適合做為評估登革熱疫苗保護效果的動物模式。加上文獻指出麻疹病毒載體在干擾素受體基因剔除小鼠的效率更佳，因此以人類 CD46 基因轉殖暨干擾素受體基因剔除小鼠做為評估病毒載體登革熱疫苗臨床前測試動物模式實為一個雙贏的策略。為達到此目標，本計畫將 1. 建立並育種人類 CD46 基因轉殖暨干擾素受體基因剔除小鼠；2. 以血清型第 2 型登革熱病毒感染干擾素受體基因剔除小鼠來分析對病毒的感受性；3. 生產病毒載體登革熱疫苗；4. 分析病毒載體登革熱疫苗在人類 CD46 基因轉殖暨干擾素受體基因剔除小鼠的免疫反應；5. 以人類 CD46 基因轉殖暨干擾素受體基因剔除小鼠評估病毒載體登革熱疫苗的保護效果；6. 評估病毒載體登革熱疫苗對不同血清型登革熱病毒的保護效果。	
計畫項目	利用重組脂質化抗原誘發廣效免疫力對抗登革病毒	
經費需求	2,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前全球的熱帶與亞熱帶地區都受到登革病毒威脅，但是現今並沒有核可的疫苗或藥物可以對抗登革病毒，因此發展有效的疫苗預防登革病毒感染是一個優先考量之選項。當感染登革病毒時，會引發抗體與細胞性之免疫反應。其中主要抗體反應是針對結構套蛋白(envelop protein)與非結構蛋白-1 (non-structural protein 1, NS1)，而大部分的 T 細胞反應則是針對非結構蛋白-3 (non-structural protein 3, NS3)。登革結構膜蛋白(precursor-membrane protein, prM)會誘發增強感染性抗體；此外有些表位(epitopes)位於套蛋白區塊 II(envelop protein domain II, ED II)與 NS1 會引發自體抗體(autoantibody)，而這些自體抗體會導致疾病更嚴重。因此如何引發保護性免疫力並避免有害的增強感染性抗體與自體抗體是開發登革疫苗的一個重要議題。在我們先前的研究，證明脂質化蛋白不須外加佐劑即可誘發抗體與毒殺性 T 細胞反應。本研究計畫將生產脂質化 NS3(LNS3)與脂質化套蛋白區塊 III(LED III)，並評估這些脂質化候選疫苗誘發廣效保護性免疫力之潛力。我們假設 LNS3 和 LED III 分別可誘發有效 T 細胞反應與中和性抗體反應。這些脂質化候選疫苗並沒有 prM, ED II 與 NS1，因此可以避免誘發有害的增強感染性抗體與自體抗體。同時 LED III 與 LNS3 也可能在保護免疫力上具有加乘的效果。先前研究我們已經證明小鼠免疫 LED III 可以引發記憶中和性抗體，本計畫將針對 LNS3 並評估 LNS3 誘發有效 T 細胞反應之能力，之後再進一步結合 LNS3 與 LED III 評估此兩抗原所誘發之保護性免疫力能力。	
計畫項目	開發脂質化免疫原微粒以促進毒殺性 T 細胞的配方	
經費需求	2,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫提出三個執行目標。1. 最佳化陽離子脂質體攜帶脂化免疫原與先天性免疫受體的配體的條件。為了能同時將抗原與先天性免疫受體的配體送到同一個抗原呈現細胞，必須將脂化蛋白與先天性免疫受體的配體包覆於同一個載體，	

	<p>此計畫將利用陽離子脂質體或陽離子脂質體複合體(Chen et al. Int. J. Nanomed., 2012)做為載體，因為其本身除了能做為抗原傳遞系統，還能透過不同於先天性免疫受體的機制，刺激抗原呈現細胞。經由最佳化包覆技術，在免疫動物以評估其療效與免疫原性。2. 探討陽離子脂質體包覆脂化蛋白與先天性免疫受體的配體所產生的保護機制。雖然，大部分的抗癌機制是藉由 CD8 T 細胞或自然殺手細胞，但某些研究也發現 CD4 T 細胞也能產生毒殺作用。3. 我們將探討這個新型的配方，是否能夠產生抑制經由癌細胞所產生的免疫抑制細胞，因為目前認為免疫療法的效果不佳與癌組織的周圍的免疫抑制細胞(例如：MDSCs, Treg)有很大的關係。我們也希望這個新配方是否能夠克服免疫抑制的問題。這個計畫的執行將能藉由陽離子脂質體包覆脂化蛋白與先天性免疫受體的配體結合，產生新的配方可以誘發產生毒殺性 T 細胞，降低免疫抑制細胞的功能，以做為開發新一代免疫治療藥物的基礎。</p>	
計畫項目	融合細菌的脂質來維新白喉毒素的突變體 CRM197 用來研發表位疫苗	
經費需求	3,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>以胜肽表位(epitope)為主的疫苗正在加速研發中，不過，至今尚未有核准的人用表位疫苗上市；因此，如何增強表位疫苗的免疫性及效果，是現代表位疫苗及多胜肽疫苗研發的趨勢之一。CRM197 是白喉毒素的無毒突變體，已在目前上市的疫苗中使用，擁有被證實的免疫性及安全的紀錄。利用我們已建立的脂質化平台技術，將 CRM197 維新(modernization)，使得脂質化的 CRM197，有機會再提升其免疫性並能增加新的用途。脂質化的蛋白質已證實，可以活化樹突細胞、提高中和抗體的效價及刺激高量毒殺性 T 細胞的反應，產生了內生性佐劑(intrinsic adjuvant)的效果。我們將會利用兩種不同的疾病模式，來驗證本計畫的假說(hypothesis)，”脂質化 CRM197 可提高表位疫苗的抗體效價和提高毒殺性 T 細胞的反應”。首先，在脂質化 CRM197 的 C 端融合腸病毒 71 型的中和表位，對抗腸病毒 71 型的感染，驗證高抗體的效價；另一疾病模式是將脂質化 CRM197 的 C 端，融合人類乳突病毒(human papillomavirus)之毒殺性 T 細胞表位，來驗證刺激高量毒殺性 T 細胞的反應，以及治療 HPV 腫瘤的效果。在延續的計畫中，會增加新的標的物，CRM197 的結合表位，將再延伸重複 3 至 5 次，以再提高其專一性，來增進預防及治療的效果。維新的脂質化 CRM197 不僅符合開發前瞻疫苗技術的精神，又具新穎、有效及可專利性，更希望成為開發表位疫苗的有效策略。</p>	
計畫項目	利用金量子點及時偵測活細胞內蛋白質變化	
經費需求	2,009 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>NF-κB 是一種具有調控免疫、發炎及細胞凋亡等多種生物相關訊息的蛋白質，細胞發炎時會由細胞質遷移至細胞核，由於 NF-κB 含量極低，現有的分析方法不易分辨，因此本計畫發展一種高靈敏的螢光感應器來即時偵測活細胞內這種蛋白質的變化，結合可在水溶液中進行的環化反應，並藉由高量子效率的金量子點來放大訊號，建立可在活細胞狀態下觀察 NF-κB 遷移的感應器。</p>	
計畫項目	出生前後無機砷暴露與新陳代謝症候群風險—孕婦及其新生兒之 15 年追蹤研究	
經費需求	1,090 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>砷暴露引起多種疾病，當心血管疾病是現代社會的主要死因之一，本團隊研究顯示，即便中低濃度的砷暴露，也會增加罹患代謝症候群的風險。孕婦砷暴露與其基因甲基化傷害指標 (N7-methylguanosine) 增加有關，而且也與新生兒出生體重，以及身體心肺等功能指數(Apgarscore)下降有關，基因傷害可能限制胎兒生長而造成低出生體重，而低出生體重與後來的心血管疾病的死亡率增加有關，亦即所謂的巴克假說 (Barkerhypothesis)。本團隊利用出生世代來檢視中低砷暴露是否增加罹患代謝症候群的風險。擬評估出生前後的無機砷暴露，是否與 14 歲時的肥胖、糖類、脂質代謝和血壓的調節有關。生活飲食習慣包</p>	

	括運動、抽菸等、疾病史、家族史、相關污染物暴露等，也均會納入一併考量，並進行適當的調控。本計畫乃首度探討胎因性代謝症候群及心血管疾病早期危險因子——如肥胖等的形成與砷暴露的關係，成果有助於這類疾病的新機制探討，以及中風、心肌梗塞等致命性疾病的早期預防。	
計畫項目	氧化銦錫靶材製造與回收作業人員之重金屬暴露與肺部健康效應	
經費需求	805 千元	經費來源：科技部
計畫重點	全球面板輕量薄型化需求提升了氧化銦錫(Indium tin oxide, ITO)、ITO glass 及 ITO film 使用率。ITO 生產及回收過程中，ITO 之粉塵懸浮空氣或高溫下產生金屬煙，經由呼吸道暴露，對人的肺臟造成不良健康效應。氧化銦錫危害診斷為間質性肺炎(interstitial pneumonia)或肺泡性蛋白質蓄積(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)。本研究對台灣 ITO 製造及回收科技公司作業員進行橫斷性與縱斷性研究。預計完成：第一年重複橫斷性研究 1. 作業環境空氣樣本採樣，分析微粒分佈、銦及其他重金屬成分。2. 採集不同作業場所及工作項目之勞工血液及尿液樣本，分析其血清及尿中銦濃度。3. 比較暴露與對照組間在間質性肺病指標(KL-6 與 SP-D)、肺部健康效應指標(CC16、8-isoprostane 與 NO)、肺功能與氧化性傷害指標的差異。第二年根據去年及第一年橫斷性研究結果，找出作業環境空氣或血清銦濃度過高之作業場所及工作項目。對不同作業環境進行製程改善、局部換氣及正確防護具配戴等介入，持續監控作業環境空氣之微粒分佈、銦及其他重金屬成分，進行介入方法的效益評估。第三年縱貫性研究比較介入前後，作業環境空氣銦濃度與研究對象暴露之內在劑量血清銦濃度之相關性。	
計畫項目	社區愷他命使用者的臨床特徵:由心到身的整合探討	
經費需求	1,050 千元	經費來源：科技部
計畫重點	愷他命(Ketamine)是一種具有解離與迷幻效果的麻醉劑，其藥理作用是透過拮抗 N-甲基-D-天冬胺酸受體而來。由於愷他命取得方便，價格相對低廉，因此愷他命濫用已在許多國家造成重大的衝擊，其中也包括台灣。雖然已有許多個案報告長期濫用愷他命所可能造成潰瘍性膀胱炎、記憶力缺損及精神疾病等，然而由於多數的愷他命濫用者仍潛藏於社區，大眾對於愷他命濫用所造成危害程度的認識仍然非常有限。本橫斷性、個案對照的社區研究係透過回應者轉介抽樣法招募社區中難以企及的愷他命成癮者。藉由此一無偏差並具代表性的愷他命受試者與正常受試者間的比較，探討愷他命濫用造成各種層面的身心影響，包括泌尿問題、神經心理功能缺損、精神症狀、生活品質表現及成癮相關疾患相關的生物標記。此外，也將探討這些重要臨床療效指標之影響因素及可能關聯。	
計畫項目	可溶性環氧化物水解酶在大腦缺血時調節星形膠質細胞再活化的作用	
經費需求	1,318 千元	經費來源：科技部
計畫重點	當腦部缺血損傷時，會因星形膠質細胞(Astrocyte)與微膠質細胞(Microglia)的活化，而導致強烈的神經發炎現象。在腦缺血損傷中，Astrocyte 的活化狀態已被認為是造成神經退化病程發生的重要關鍵。因為當 Astrocyte 活化後，會加劇微膠質細胞活化，進一步影響神經細胞的生理機能與存活。近年研究指出 sEH(soluble epoxide hydrolase)會將主要由 Astrocyte 產生的 EETs(eicosatrenoic acids)進行水解，而使 sEH 成為心血管疾病和中風的治療新標的。在中風動物實驗中，抑制 sEH C-端水解酵素(sEHC-EH)活性，以維持 EETs 不被水解，將有助於中風治療。而 sEH N-端則另有去磷酸酵素(sEHN-Phos)活性。本團隊初步研究顯示，不論是小鼠永久性中腦動脈阻塞 pMCAO(permanent cerebral artery occlusion)模型，或大鼠急性缺血/再灌流的 MCAO 模型中，皆可見 sEH 增加表現於活化的 Astrocyte 中。因而推測 sEH 在腦缺血損傷中，參與調控 Astrocyte 的活化。而於初代培養的 Astrocyte 中，以藥物抑制 sEHC-EH 或 sEHN-Phos 活性，皆可有效降低促發炎介質的產生。進一步將 sEH 基因剔除(sEH ^{-/-})時，能顯著的抑制因 Astrocyte 活化或小鼠 pMCAO 所引發的 ERK1/2 磷酸化程度。這些結果皆指出，透過抑制 sEH-MAPK	

	(mitogen-activated protein kinase) 訊息路徑，將能達到減輕缺血性的腦損傷的功效。	
計畫項目	Dopamine neuron stimulating peptide (DNSP) 特性及對神經退化疾病治療研究	
經費需求	554 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Dopamine neuron stimulating peptide (DNSP) 為 11 個胺基酸組成的小肽，存在 pro-glial cell line derived neurotrophic factor (pro-GDNF) 蛋白質的前端。以往對 GDNF 治療神經退化功能(如：腦中風)有廣泛的研究。對 DNSP 則所知有限。近年來，部分文獻顯示 DNSP 存在腦黑質多巴胺神經，具備與 GDNF 不同的神經滋養及保護作用，因此被命名為 Dopamine neuron stimulating peptide。有別於大分子滋養因子(如：GDNF) 常受限於血腦屏障，影響到藥物在腦中的 bioavailability 及臨床應用效果；小分子藥物可藉由鼻腔給藥，穿越血腦屏障。本計畫將探討小分子 DNSP 神經滋養特性及對臨床神經退化疾病的應用，於未來三年進行五項研究：1. 在正常及腦受傷後 DNSP 基因表達調控 2. DNSP 在中樞神經的保護作用 3. 受體研究 4. 細胞學作用機轉 5. DNSP 基因治療。由於 DNSP 為小分子肽，將藉鼻腔給藥研究 DNSP 對實驗動物腦中風及安非他命神經引發神經退化治療應用。研究結果將提供臨床上對神經退化疾病非侵入性治療的新模式。	
計畫項目	產學合作計畫—新世代腸病毒 71 型疫苗	
經費需求	82 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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、台灣、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(台灣) 和 C4(中國，三個候選疫苗)，但與目前在台灣及東南亞流行的 B5 基因型不同，此外，這些候選疫苗株病毒效價最高約只有 107 PFU/毫升，明顯低於小兒麻痺疫苗，本計畫將針對此提出改善。本團隊已將台灣 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，目前可以達到約 108 PFU/毫升的效價，且此株病毒在兔子可以引起對抗 11 種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，後續將利用拋棄式生物反應器 Bello 和 Tide cell 2 培養系統進行製程放大。	
計畫項目	以大腦磁振神經影像及語音情感計算解碼語音情緒表達之神經感知運作機制	
經費需求	901 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫預計整合大腦磁振神經造影技術(brain MR neuroimaging)、語音分析(speech analysis)、情感計算(affective computing)與統計模式辨識(statistical pattern recognition)等生醫影像與資通訊技術探討情緒感知之運作機制，此外我們也將應用此一多模態量測技術建構一本土情緒資料庫，可提供未來長期情緒相關研究計畫之應用，最後，我們將建構人類語音中情緒運作之基礎神經感知模型，並期望能應用於自動情緒辨識技術上，以期能更了解人類大腦中情緒如何運作以及表達。除了情緒感知、決策、人際互動等社會科學研究外，此計畫所發展之多模態技術與所將建構之模型亦對於臨床上之情緒診斷亦有助益。	
計畫項目	Smads/microRNA-487a 訊息傳遞途徑在調控擾流所誘發的內皮細胞增生及血管病理生理學所扮演的角色	
經費需求	2,300 千元	經費來源：科技部
計畫重點	動脈硬化症 (atherosclerosis)是導致大多數心血管疾病發生及高致死率的主要病理因素。流體剪力(Fluid shear stress)已被證實為調控動脈硬化發展的重要因子。在血管分叉處的血流剪力為震盪型擾流(disturbed flow)，會促進內皮細胞功能喪	

	<p>失及動脈硬化基因的表現。在較直的血管為單一方向的層流(pulsatile flow)，其作用和擾流相反。內皮細胞功能喪失被認為可以做為預測動脈硬化發生的生物性指標，因此了解剪力刺激下造成內皮細胞功能喪失的分子機制，將有助於發展治療血管疾病的新方法。我們先前研究發現Smad1/5 蛋白為一機械感應分子(Mechanosensitive molecules)，能被擾流所活化，並引起內皮細胞的發炎及增生反應。其他研究也證實微型核糖核酸(microRNA)在血流剪力刺激下能調控內皮細胞的功能，然而microRNA 的生物合成機制在血流剪力下的調控關係仍是未知。Davis 等人指出Smads 蛋白能結合在含有Smad 結合序列 (Smad binding element; SBE) 的microRNA 上，並促進其形成成熟型態 (mature form)。因此，我們假設擾流能活化Smad1/5 進而調控含SBE 之microRNA的生成。本計畫將利用體外的流體系統及動物模型闡明Smads 和microRNAs 的關係，及Smads/microRNAs 對擾流造成內皮細胞功能喪失的調控機制。分生技術像是en face staining, in situ hybridization, RNA-EMSA, in vitro pri-microRNA processing 將用來完成此計畫目標。此計畫所獲得的資訊將提供我們了解動脈硬化致病機轉，並將有助於在動脈硬化症的臨床早期診斷上尋找新的標記或治療方向。</p>	
計畫項目	雙胺類 D-胺基酸氧化酶抑制劑的開發	
經費需求	10,937 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在本研究中，持續D-胺基酸氧化酶抑制藥物的開發。先前已合成製造一系列的化合物(72號系列)，目前的先導藥物為72號系列的衍生物267號，在動物的藥效試驗部分，口服 5 mg/kg對小鼠的社交互動 (social interaction) 負性症狀有明顯改善效果。此外，72號化合物及衍生物皆已有美國暫時性專利。接續的兩年時間，我們將持續先導藥物的最佳化，研究包括：1. 利用藥物結構定量構效關係最佳化267新先導藥物包括以酵素IC50量測以及細胞抑制活性評估。2. 新的先導藥物合成、純度測試以及設計候選藥物的大量合成。3. 體內藥效評估包括負性症狀動物實驗、社交互動，無法快樂(anhedonia)、絕望(forced swimming test)、缺乏積極性(avolition)及認知功能測試 pre-pulse inhibition。4. 藥物安全性測試包含中樞神經、心臟血管、呼吸及肝腎功能等安全性測試。5. 藥物的吸收、分佈、代謝等藥物動力學分析。這些實驗主要期待得到最佳的候選藥物，用以申請專利合作條約(PCT)，並且使最終的候選藥物得以進入臨床試驗。</p>	
計畫項目	脂質化登革候選疫苗之產程開發與先導製程最適化	
經費需求	6,756 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>利用細菌表達之脂質化蛋白已經被證明能經由類鐸受體(Toll-like receptor)活化抗原呈獻細胞進而增加免疫反應。因此，細菌所表達之脂質化蛋白可以應用到疫苗之開發。在先前研究，已建立一個新穎之技術平台，可利用大腸桿菌表達高量之脂質化蛋白；同時利用此技術也可以將原來非脂質化蛋白轉化成脂質化蛋白。採用此技術平台，我們分別表達四種血清型之重組脂質化登革模套蛋白區塊III(recombinant lipidated dengue envelope protein domain III)作為登革候選疫苗。同時也更進一步證明此登革候選疫苗可以在小鼠誘發中和性抗體反應與保護性之免疫力對抗登革病毒感染。為了生產cGMP 等級之登革候選疫苗以便進行臨床研究，因此有必要放大生產登革候選疫苗之程序。然而，從實驗室生產規模到工業生產規模並應用到臨床研究之間仍有一定之距離，所以本計畫擬先選定第二血清型之重組脂質化登革模套蛋白區塊III 進行生產製程開發。如果能成功執行此計畫並在臨床上證明此候選疫苗，將會繼續開發其他三種血清型之重組脂質化登革模套蛋白區塊III 的生產製程，並有機會在臨床上驗證此四價之登革候選疫苗。</p>	
計畫項目	研發以 CXCR4 受體為分子標的之幹細胞驅動劑與其細胞療法之應用	
經費需求	4,431 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>CXCR4 趨化激素受體是一個G 蛋白耦合性受體，在生理上扮演很多角色，它會與內源性的配體，也就是基質細胞因子(SDF-1, 又稱CXCL12)結合，而SDF-1 是一種趨化激素(chemokine)，在骨髓裡基質細胞會大量且持續地分泌SDF-1，這些SDF-1 會被固定在骨髓內且形成一個濃度梯度，藉由這個 SDF-1/CXCR4 交互作用所形成的趨化性，使得許多表現CXCR4 的幹細胞或源祖細胞，諸如造血幹細胞、內皮源祖細胞和間質幹細胞，會透過趨化性聚集在骨髓內，SDF-1也可經由濃度的變化控制這些細胞回流或驅動出骨髓的情況。研發CXCR4 拮抗劑有許多醫療上的潛力，例如抗愛滋病毒、抗癌轉移、抗發炎和組織修復等，而其中抗癌、抗發炎和組織修復等有潛力的應用都與骨髓幹細胞移出這個機轉有關，現在由Genzyme 公司所推出的新藥AMD3100(藥名為plerixafor，品牌名為MozobilTM)已被美國食品藥物管理局核准上市。此幹細胞驅動劑與G-CSF(細胞激素)併用，可有效的將造血幹細胞自骨髓驅出至周邊血液系統，經收集後再進行自體移植，以快速恢復經高劑量化療後遭破壞的骨髓造血功能，目前用於惡性血液疾病如non-Hodgkins' lymphoma 及multiple myeloma 等化療後之免疫系統重建，此醫療程序亦稱為周邊血液幹細胞移植(PBSCT)。我們已成功合成出CX0498 (IC₅₀ = 10.9 ± 1.6 nM)及CX0549 (IC₅₀ = 22.1 ± 6.4 nM)兩個先導化合物，此二先導化合物對CXCR4 受體之親和活性皆優於AMD3100 (IC₅₀ = 213.1 ± 26.2 nM)，且於周邊血液幹細胞移植(PBSCT)與缺血性腦中風(IS)動物疾病模型中展現良好療效。我們希望以此二先導化合物為基礎，進行結構最佳化修飾，期能經由此計畫研發出周邊血液幹細胞移植(PBSCT)與缺血性腦中風(IS)的用藥。</p>	
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	5,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在台灣，動脈硬化以及末期腎臟疾病是嚴重的醫療問題，造成臨床上顯著的致死率以及沉重的社會經濟負擔。末期腎臟病患需建立自體或合成的動靜脈瘻管以用於血液透析，然而，在動靜脈瘻管吻合處的血流環境改變，如：擾流，可能導致動靜脈瘻管血栓形成、再狹窄或完全阻塞。此外，血液動力因子也會造成血管內皮細胞功能異常，進而導致動脈硬化形成。動靜脈瘻管失能以及動脈硬化形成最易發生於血流紊亂處，譬如，動靜脈瘻管再狹窄或阻塞常發生於接合口位置，此處所產生的血流是高速且紊亂的型態；而動脈硬化斑常出現在動脈血管分岔處，此處所產生的血流是低速且紊亂的型態，這些研究結果顯示擾流參與動脈硬化及動靜脈瘻管接合處血栓之形成。我們最近的研究發現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。我們假設擾流所誘發的表官遺傳分子如：微型核糖核酸、長段不轉譯核糖核酸，以及磷酸化蛋白、代謝異常物及它們之間的交互作用，參與促進動脈硬化及動靜脈瘻管血栓的形成。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。最終，系統性地整合分析這些標的分子之間的相關性，進而發展以流體及系統生物學為基礎之動脈硬化與動靜脈瘻管血栓及再狹窄治療策略。本研究計畫將提供標的分子調控動脈硬化及動靜脈瘻管血栓再狹窄形成之全新分子機制觀點，闡明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，將為治療血管相關疾病提供新的藥物發展與治療策略。</p>	
計畫項目	唾液酸酶 ST3GAL2 在胰臟癌轉移與幹細胞特性調控所扮演的角色	

經費需求	1,090 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究計畫將探討ST3GAL2 在調控癌症轉移與幹細胞特性中所扮演的角色。特定的目標包括:1. 利用 CRISPR/CAS9 技術，建立ST3GAL2 剔除的細胞株，並比較原始細胞與ST3GAL2 剔除的細胞株之間細胞行為的差異(細胞貼附、遷移、侵犯與球體形成)。2. 藉由凝集素親和沉澱與蛋白質體或西方點墨法來分析辨認ST3GAL2 的唾液酸化受質。3. 探討 ST3GAL2 的唾液酸化受質對於癌症侵犯與幹細胞特性的調控與其分子機制。4. 在活體動物探討ST3GAL2 對於致癌性及腫瘤轉移所扮演的角色。研究團隊將進行原位動物模式來研究ST3GAL2 對於胰臟癌腫瘤形成與轉移的功能，同時也會測試新穎唾液酸轉移酶抑制劑對於ST3GAL2 所調控的轉移之抑制效果。從以上研究所獲得的結果，將有助於釐清ST3GAL2 在促進轉移與癌幹細胞特性的重要性，並且藉由標的唾液酸轉移酶，來幫助開發新的抗癌藥物。	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-在乳癌轉移及免疫調節過程中，乳癌細胞與淋巴內皮細胞交互作用機制探討	
經費需求	1,400 千元	經費來源：科技部
計畫重點	最近研究指出淋巴結中的淋巴內皮細胞對免疫系統的調整扮演著極為關鍵的角色。然而，經腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞是否可以分泌某些分子直接調控淋巴結的免疫監測功能目前尚未明瞭。此外，腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞是否可以吸引骨髓衍生抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)到淋巴結以抑制免疫監測功能也未清楚。本計畫將與子計畫二團隊合作，進行淋巴結中腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞對骨髓衍性抑制細胞的作用及調控周邊免疫耐受性的研究。最後我們將試著研發新型針對抑制癌症細胞與淋巴內皮細胞交互作用的標靶藥物，以及此標靶藥物是否在活體能有效抑制癌細胞淋巴結轉移及遠端轉移進行進一步的研究。預期完成的目標包括:1. 藉由共同培養及基因微陣分析MDA-MB-231-LC 細胞誘導淋巴內皮細胞表現的淋巴血管基因群。2. 探討淋巴內皮細胞所分泌可幫助癌細胞在淋巴結的存活及增殖的分子。3. 探討淋巴內皮細胞所分泌的分子對吸引骨髓衍生抑制細胞到淋巴結以調控周邊免疫耐受性的機制。4. 以人類原位腫瘤組織及轉移淋巴結組織印證我們的實驗結果並發展標靶藥物以抑制淋巴轉移。本研究將對腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞如何建造淋巴血管微環境以促進淋巴轉移提供全新的知識並提供新的治療方針。	
計畫項目	WNT5B 促進口腔癌細胞淋巴轉移：從分子機制到臨床應用之探討	
經費需求	1,270 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在這二年期的計畫中，第一目標著重於了解WNT5B 在腫瘤細胞與淋巴內皮細胞之間交互作用中所扮演的角色，以了解WNT5B 蛋白參與淋巴轉移的分子機制。我們將探討WNT5B 是否會調控淋巴內皮細胞的生物功能特性及其所參與的Wnt 訊息傳導相關路徑(Wnt signaling pathway)。第二個目標著重於WNT5B 在口腔癌淋巴轉移之臨床應用探討，利用口腔癌病人和細胞為來源，了解是否分泌型(secreted) WNT5B 蛋白可以作為生物標記，用來輔助或早期區分口腔癌病人是否有淋巴結轉移，並了解在口腔癌細胞中高度表現WNT5B 基因的機制。另外，將利用免疫不全的小鼠模式探討WNT5B 是否可成為口腔癌淋巴結轉移治療標靶。研究旨在藉由了解WNT5B 參與口腔癌細胞淋巴轉移的分子機制進而了解WNT5B 是否可以用來當作有用的生物標記或治療標靶。	
計畫項目	Krüppel like factor 10 調控胰臟癌惡化與放射敏感性的分子機轉	
經費需求	970 千元	經費來源：科技部
計畫重點	放射治療是對於許多惡性腫瘤的一種確立的治療方式，而個體對放射照射的敏感性，將決定放射治療的效果與副作用。Krüppel-like factor 10 (Klf10)，一種TGFβ 訊息早期引起反應的基因，能傳遞TGFβ1在上皮細胞的抗增生與凋亡的效應，	

	<p>以及其他與分化發育有關的生物過程。雖然放射照射引起的TGFβ1訊息，在放射線引起的纖維化與正常組織傷害扮演重要角色；TGFβ1 在放射照射導致腫瘤生長抑制的機轉，仍不清楚。TGFβ1在活化p53與 ATM 訊息扮演中心角色，並導致放射照射引起的細胞凋亡。有報告指出，許多癌細胞，包括胰臟癌腸癌，有TGFβ type II receptor或 Smad 4 的突變或缺失，因此對TGFβ的生長抑制效果沒有反應。在具有完整TGFβ訊息傳遞路徑的癌細胞，往往因為高度表現抑制型Smad，Smad 7，而導致負回饋抑制TGFβ訊息傳遞。Klf10 則能活化smad 2，抑制Smad 7，而促進TGFβ 抑制生長的訊息傳遞。進一步研究Klf10 調控腫瘤放射敏感性的標的基因，研究團隊以Chip-Chip 實驗，發現UV radiation resistance associated gene(UVRAG)為Klf10 下游的重要調控因子之一。UVRAG 是調控自體吞噬的分子。它在維持染色體穩定與抑制細胞凋亡，也扮演重要角色。TGFβ訊息傳遞失調是胰臟癌的常見特色之一。本計畫中，將研究Klf10 與 UVRAG 在胰臟正常與癌症組織中的交互作用。也將研究Klf10 剔除小鼠的放射敏感性。本計畫將回答Klf10是否經轉錄調節UVRAG，而改變正常與腫瘤細胞的放射敏感性。</p>	
計畫項目	檳榔鹼誘導人類口腔角質細胞中表觀遺傳體改變之研究	
經費需求	537 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫擬以初級人類口腔角質細胞(primary oral keratinocyte)為模型，驗證檳榔鹼影響葉酸及單碳代謝路徑中各個酵素表現情形。由於單探代謝調節細胞內表觀遺傳體結構與細胞轉錄體表現息息相關，因此實驗結果將進一步與本研究團隊先前建立的「台灣口腔癌與潛在惡性病徵生物資料庫」做整合分析、鑑定出檳榔鹼在細胞表觀遺傳體重組癌化過程中，影響的極高度與極低度甲基化區域。這些結果將可應用於臨床口腔潛在惡性病徵高危險群病人之檢測，並進一步提供有潛在療用效值的化學預防分子標靶。</p>	
計畫項目	探討 microRNA 和 polycomb CBX8 蛋白在口腔癌中的致癌效應及機轉	
經費需求	1,050 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫的目標是：1. 利用動物實驗及病人檢體來評估CBX8 蛋白在口腔致癌機轉的重要性。2. 分析CBX8 蛋白所調控的基因以及調控機轉。3. 探討miR-410 在口腔癌中調控CBX8 蛋白及其下游基因的調控機轉。4. 探討miR-410 上游誘發因子以發展預防及治療策略。本研究的成果將會提供更全面的角度來瞭解受miR-410 調控的CBX8 蛋白在OSCC 增殖性，侵襲性與移動性的過程中所扮演的角色，同時，也將提供OSCC 的新預後標記與治療方式。</p>	
計畫項目	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	
經費需求	1,070 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>口腔癌是台灣最常見的癌症之一，而全體社會為治療口腔癌所付出的經濟成本居高不下。流行病學研究已指出檳榔、酒、菸等為台灣最重要的口腔癌致病因子。針對病因施行預防措施可降低癌症發生率，而倘能實施篩檢、早期發現，或能對症下藥有效處理，當可降低癌症致死率，而這些方法對多數癌症而言，皆仰賴可靠但仍欠缺的生物標記方得施行。過去幾年我們已經針對口腔癌，選擇一個代表樣本群之癌組織及其週邊正常組織檢體，進行包括基因表現、DNA 甲基化、微RNA、及SNP 微陣列等晶片剖析實驗，以作為獲得各式生物標記之基礎架構。於本延續計畫，我們將利用此基本架構，進一步分析各項實驗數據，以臨床應用為目標，獲得與口腔癌臨床病理特徵如存活、復發等預後相關之生物標記。初步結果顯示，某些重要生物路徑，其基因組圖譜特徵與病人預後密切相關，並可準確預測病人是否復發或產生第二原發口腔癌。部份結果已於獨立樣本群獲得初步印證，某些路徑更是可能的藥物標靶。我們將擴大臨床驗證之規模，也將統整分析上述各類基因組剖析實驗，期能獲得能準確預測病人預後的標記，並為產出可供臨床應用之產品預作準備，並藉由機轉研究，為未來口腔癌的治療，提供新的藥物標靶及研究方向。</p>	

計畫項目	探討神經內分泌瘤之異常基因	
經費需求	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟神經內分泌瘤(pNET)是一少見腫瘤，但發生率卻逐年增加，血管增生及mTOR 訊號路徑，在之前的研究被認為對pNET 的形成及預後佔重要的角色，目前sunitinib 及everolimus(一mTOR 抑制劑)已被證實可以延長晚期病人的無惡化存活期。在流行病學及臨床研究中，觀察到pNET 在亞洲和西方人間之差異，包括發生率偏低，台灣(亞洲)女性存活率較長及亞洲人對everolimus 的治療效果比白人好等，目前則缺乏針對亞洲pNET 病人的研究。PTEN，被發現在很多的腫瘤有缺失，它被發現不僅是PI3K/Akt 路徑一很強的抑制因子，也對細胞的生長及存活影響甚大，包括細胞代謝、移動、老化及造血幹細胞的自我更新能力。在先前的研究發現PTEN 的減少在pNET 導致Akt/mTOR 路徑的活化，但後續的研究結果則不盡相同。我們分析了7 個台灣pNET 病人成對的腫瘤及正常胰臟細胞的基因表現，發現mTOR ,VEGF 及PTEN 訊息路徑在腫瘤組織都是上升的，此外，對rapamycin(mTOR 抑制劑)有效時表現上升的基因群也呈現上升。PTEN 表現在pNET 對腫瘤的行為及對mTOR 抑制劑的反應目前並不清楚，本計畫目的是要研究，台灣的pNET 病人PTEN 表現異常的情形，及和病人腫瘤特性、預後及對mTOR 抑制劑效果之相關性，更進一步要探討PTEN 如何影響這些結果的作用機轉。本研究將有助於釐清台灣的pNET 病人之基因異常情形，及找出可能治療pNET 之新的標的。</p>	
計畫項目	探討口腔鱗癌腫瘤衍生之 IL-1beta 在口腔癌致病機轉中的自分泌及旁分泌效應	
經費需求	1,270 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫研究目標:第一年:探討口腔鱗癌腫瘤衍生之IL-1β的自分泌角色— 探討IL-1β於口腔鱗癌細胞中所引發的EGFR磷酸化是否由GRO-α-CXCR2軸調控，以及IL-1β促進GRO-α表達的調控機轉。第二年:探討口腔鱗癌腫瘤衍生之IL-1β的旁分泌角色— 探討IL-1β是否會經由作用於口腔的纖維原細胞，因而調控纖維原細胞至肌纖維細胞轉化(fibroblast-to-myofibroblast transition)，並藉此產生一個有利細胞癌化的微環境。第三年:將進一步探討口腔鱗癌細胞與口腔纖維原細胞的交互作用是否會IL-1β訊息傳遞依賴式地促進口腔鱗癌細胞在活體中生成腫瘤及轉移。此計畫的研究成果將有助於學界全面性地了解IL-1β對口腔癌的影響。第一年的研究成果可為EGFR在口腔癌細胞中常有過度活化的現象提供一合理解釋，並改善EGFR標靶治療的功效。第二年及第三年的研究成果有助於為預後不好的口腔癌建立一早期診斷法。這些成果將開啟口腔癌預防與治療的新策略。</p>	
計畫項目	EB 病毒再活化對鼻咽癌復發之研究:動物模式的建立與緩解到復發間鼻咽癌病人 EB 病毒抗體之追蹤	
經費需求	671 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>EB 病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)的感染被認為與鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)有密切的關係。本實驗室過去的研究成果發現EB 病毒在NPC 的潛伏感染及再活化(reactivation)對NPC 的基因不安定及腫瘤形成都有增強效果。特別是病毒的再活化貢獻更多。為了更支持此一想法，本實驗室擬建立動物模式及臨床觀察的研究。再動物模式方面，將把EB 病毒陽性的NPC 細胞皮下注射到免疫不全的小鼠(SCID)，再以腹腔注射EB 病毒再活化的化學藥劑TPA/SB，觀察是否在動物體內能達到病毒再活化及促進腫瘤生成。實驗如能成功，將可提供一個抑制EB 病毒再活化的動物模型。一旦能篩選好的抑制劑，將可提供臨床試驗之用。另方面，本實驗室將建立實驗室內高速篩選EB 病毒再活化的抑制劑的系統，讓篩選抑制劑的機會更提升，以供動物實驗之用。EB 病毒抗體的上升被認為潛伏在人體內的EB 病毒進行再活化。本實驗室之前已受到國家基因體計畫(NRPG)的補助，觀察緩解後鼻咽癌病人血中EB 病毒抗體的變化。本計畫將持續兩年的追蹤。本計畫的完成將可藉由動物實驗及人體觀察揭示EB 病毒</p>	

	再活化對緩解病人再發鼻咽癌的貢獻，並提供良好動物模型以研究防治鼻咽癌緩解病人復發的危險性。	
計畫項目	探討血管生成相似素1 調控癌細胞代謝與癌幹原性重編程對肺癌吉非替尼抗藥性的影響	
經費需求	1,820 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究為了解血管生成相似素1 參與癌細胞的吉非替尼抗藥相關性的分子機制，實驗的設計將劃分以下四個主要目標來完成：1. 探討血管生成相似素1蛋白對吉非替尼抗藥性肺癌細胞的作用與影響。2. 驗證可能受血管生成相似素1調控的代謝酵素在吉非替尼抗藥性肺癌細胞的角色及功能。3. 探討這些代謝酵素如何受到血管生成相似素1 的調控，而影響肺癌細胞對吉非替尼的敏感性。目標四：在動物體內驗證血管生成相似素1 是否經由改變代謝路徑影響癌細胞對藥物的敏感性，並分析評估血管生成相似素1 與其代謝酵素在肺癌病人的組織表現、藥物治療以及存活率之間的相關性。	
計畫項目	探討血管代謝變化對血管疾病的影響	
經費需求	1,750 千元	經費來源：科技部
計畫重點	心血管疾病在全世界為一首要死亡原因。在台灣也不例外，根據最新統計心血管疾病高居國人十大死因之第二位。因此，仍需研發更有效的心血管疾病醫療製劑。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瘤等。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；腹主動脈瘤則是腹主動脈管壁局部強度弱化，而使動脈漲大、變薄，其發生機制仍不清楚。隨著病程發展，腹主動脈瘤會逐漸變大而破裂，致死率高達80%~90%。除了外科手術治療外，並沒有其他有效的治療腹主動脈瘤方法。近年由於代謝體技術的進步，有些代謝產物被發現在健康和疾病上扮演重要角色。經代謝體分析，初步發現腹主動脈瘤內的乳酸比正常血管較多。已有證據顯示乳酸並非無用之代謝物。初步發現乳酸可調降第二型半胱胺酸蛋白質在血管平滑肌細胞的表現。已知癌細胞比較喜歡走有氧糖酵解路徑。有趣的是血管平滑肌細胞在病變時也喜歡走有氧糖酵解路徑；可見代謝產物及路徑可影響血管疾病。因此，本計畫設定三個目標：1. 探討在血管病變時的血管代謝變化；2. 探討代謝變化影響血管疾病的機制；3. 探討第二型半胱胺酸蛋白質及其相關代謝產物及路徑在腹主動脈瘤與血管疾病扮演的角色。	
計畫項目	探討第一型金屬硫蛋白異構體在肝細胞癌中之選擇性調控及其可能之治療應用	
經費需求	770 千元	經費來源：科技部
計畫重點	先前的研究證實數個14-3-3異構體可促進肝細胞癌之腫瘤進程，並與病人預後結果有顯著的關聯性。深入探討其分子機轉時，我們發現14-3-3具有抑制第一型金屬硫蛋白表現之特性，由於第一型金屬硫蛋白會大量表現在正常肝組織中，且在肝癌形成時的表現顯著減少，因此我們認為14-3-3可能透過抑制第一型金屬硫蛋白來促進腫瘤生長。第一型金屬硫蛋白具有多個異構體，我們初步的結果顯示14-3-3胜肽性抑制物或其他抗癌物具選擇性地增加肝癌細胞中第一型金屬硫蛋白G、H、M異構體的表現。此外我們近期的結果亦發現上皮間質轉移調控因子Zeb-1具有抑制第一型金屬硫蛋白G、H異構體表現之能力，故第一型金屬硫蛋白異構體表現之特异性可能對肝癌細胞之特性與腫瘤進程有顯著的影響。我們推論第一型金屬硫蛋白G、H、M異構體為重要之肝細胞癌預後預測及抑癌因子，且利用這些金屬硫蛋白異構體的誘導表現具有作為抗肝癌藥物篩選平台之潛力。本計畫擬進行的研究方向包括1. 研究第一型金屬硫蛋白異構體特异性表現在肝細胞癌中之調控機制。2. 探討第一型金屬硫蛋白不同異構體及其調控之下游因子對肝癌進程之影響。3. 利用小鼠模式予以佐證並評估治療應用之可行性。4. 設立可能之抗肝癌藥物篩選平台。	

計畫項目	老化抑制脂肪細胞分化的機制與預防之探討	
經費需求	554 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>過去研究指出，老化已知會經由降低 transcription factors PPARγ 及 C/EBPα來抑制皮下前脂肪細胞分化為脂肪細胞的能力。但是其分子機制仍然不清楚。老化過程會因血糖與蛋白質和其它物質作用，經一串反應後形成advanced glycation end products (AGEs) (高度糖化終產物)。我們的初期結果發現Fisher344 老的老鼠(21 個月)的脂肪組織中亦含有遠較年輕老鼠(6 個月)高量的AGEs。為模擬老化，我們將3T3-L1 前脂肪細胞在AGEs 存在的環境下培養一個月後，發現其分子能力亦被抑制。脂肪細胞的各種標誌例如油滴數目、GPDH 活性和aP2 及 adiponectin 量在AGEs 處理後的細胞均較未處理的細胞低。PARγ及 C/EBPα量亦然。因此，老化過程中AGEs 的累積可能是老化抑制脂肪細胞分化之重要因素。我們進一步發現AGEs 處理會提高miR-10a 的量，因而降低 PTEN 的量。進而造成PDK1、Akt、mTORC1 及S6K 的活化。活化後的Akt 或S6K 可能磷酸化IRS-1而抑制胰島素的信息傳導及其下游的脂肪細胞分化。本研究即在檢試是否上述之假設是AGEs 處理後之3T3-L1 前脂肪細胞及老的老鼠之前脂肪細胞不能分化之分子機制。我們另一方面的研究是希望能逆轉老化及AGEs 抑制脂肪細胞之分化。我們發現低劑量的resveratrol (白藜蘆醇)會促進脂肪細胞之分化。其分子機制可能是活化AMPK 或GC-A，或抑制PTP1B。本研究除將檢試上述之假設，並將檢驗是否resveratrol 可逆轉老化及AGEs 抑制脂肪細胞之分化。</p>	
計畫項目	側腦室室壁膜蛋白酶在神經幹細胞匿居(niche)的功能	
經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究計畫的設計在於揭櫫腦側室室壁蛋白酶在側腦室壁的發育及SVZ側腦室壁匿居的形成及功能的影響。我們首先將在出生後不同天數的小鼠腦SVZ 內觀察此蛋白酶的表現情形以了解他們之間的相互關係。我們接著將利用基因剔除的方式，在體外SVZ發育的細胞培養系統，觀察在失去蛋白酶的情況下，SVZ 匿居形成所受到的影響。我們同時也將利用動物腦室注射的方式，把可造成基因剔除的病毒體注入小鼠腦內，以做體內觀察。我們將進一步製造條件性的基因剔除鼠，配合細胞標的型轉殖鼠，產生側腦室壁膜細胞蛋白酶剔除的體內動物模式，以研究蛋白酶在側腦室的發育、側腦室壁匿居的功能、及幹細胞的活性所扮演的角色。這些研究的結果可擴展我們對神經幹細胞側腦室壁匿居功能的了解，並將為未來利用神經幹細胞做腦疾病治療築下基礎。</p>	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-探討轉移型腫瘤利用 exosome 調節轉移巢之機制	
經費需求	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤中的癌細胞和微環境中的正常細胞會交互作用，進而影響整個腫瘤的行為及發展。而癌細胞及周邊細胞之間的訊息溝通常是複雜且牽涉多種媒介，包括: cytokines, enzymes, lipids, and miRNAs. Exosomes 在細胞訊息傳遞間常扮演了重要的角色。Exosomes 中富含 membrane and cytosolic proteins, lipids, cytokines and miRNAs，是細胞間傳遞這些物質的重要媒介。雖然已有研究顯示exosomes 在免疫系統中扮演重要角色，但exosomes 在致病機轉中所扮演的角色卻鮮為人知。本實驗室初步的研究已顯示，乳腺表皮細胞具釋放exosome 的能力，且釋放的exosome 量和細胞移動/轉移的能力呈正相關。因此，我們認為源於乳腺表皮細胞的乳癌細胞也會具有相似的能力。乳癌細胞可能藉由釋放exosomes 去調節微環境，進而促使原位瘤轉移。我們將使用具有不同轉移能力的MDA-MB-231 同源細胞株去驗證此假設。我們將分析此同源細胞株釋放exosome 能力和轉移能力的相關性。並進一步分析不同exosomes 內含之proteins, cytokines, miRNAs，以找出促進癌轉移的成分。我們將分析利用這些特有exosomal 成分作為早期預知癌轉移指標之可能性。除此之外，我們將分析轉移型腫瘤利用exosomes 對微環境所造成的改變。針對此exosomes 所塑造之轉移巢(metastasis niche)，我們期待</p>	

	研發出抑制它的方法，以阻斷腫瘤的轉移。	
計畫項目	發展具更多功能及高執行效率的次世代定序家族資料分析軟體	
經費需求	834 千元	經費來源：科技部
計畫重點	次世代定序已成為在複雜型疾病研究上找尋致病基因的重要技術，然而分析次世代定序資料需要結合各種資源，如參考序列、註解資料庫、統計分析軟體及生物資訊工具等，因此分析次世代定序資料可變的極為複雜，目前已有許多針對無血緣關係樣本的自動化次世代定序資料分析流程，然而針對家族資料的自動化分析流程還是很缺乏，利用目前的科技部計畫，我們開發了具有家族資料分析常用功能的自動化分析流程FamPipe，然而隨著方法的進步，目前有一些重要的功能還未加入FamPipe，因此我們將繼續開發FamPipe，讓FamPipe 能包含最新的方法，我們將加入四種目前最新的偵測在父母傳遞染色體給下一代所產生的新突變的方法，以提供準確的新突變偵測，我們也將修改現有的模擬軟體讓此軟體能模擬真實資料中定序錯誤及無法判讀資料的狀況，並利用修改的軟體計算在規畫新的次世代定序研究所需的統計檢定率及樣本數，最後，我們將把FamPipe 加入GALAXY的平台，讓FamPipe 能在世界各地已安裝的GALAXY 伺服器上執行，或是在雲端上執行，我們預期透過此計畫將能產生一個多功能的家族資料自動化分析流程。	
計畫項目	貝氏方法於多區域臨床試驗設計與分析之應用	
經費需求	315 千元	經費來源：科技部
計畫重點	為了加速藥物發展與縮短全世界許可上市的時間，能夠於世界各地同步進行藥物研發、同步申請許可、以及同步通過上市，便是當前最迫切的事。近年來，同時在亞洲及歐美同步進行的臨床試驗的案件已呈現大幅增加的趨勢。此種於多區域執行的試驗，便稱為多區域臨床試驗。針對此種試驗，如何決定各區域所需之樣本數以及如何評估各區域間之藥品效能性與安全性之一致性，是一重要課題。近年來，雖然一些學者已經提出解決之方法，然而這些方法均假設各區域的藥物效能性相同。然而由於種族之差異，各區域藥物的效能性便有可能不同，於本計畫中，假設各區域的藥物效能性是不盡相同情況下，利用貝氏統計方法來描述各區域的效能性，來估算多區域臨床試驗所需的總樣本數。同時，我們也建立評估單一區域藥物效能性的準則。並藉由這些準則，提供估算單一區域所需的樣本數的方法。	
計畫項目	環境空氣污染物健康風險評估基準濃度統計推估	
經費需求	166 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬利用健保資料隨機抽取的2010 年百萬歸人檔(2000-2010)，2016 年後可追蹤的人次，依心血管疾病呼吸道疾病的ICD9 編碼，大致粗分不同的嚴重程度，再統計每日急診與住院不同嚴重程度的人數，用所提出的有次序性的類別資料基準劑量的方法(Chen and Chen, Risk Analysis 2014)，計算相對於背景濃度的基本急診與住院盛行率，不同基準反應(benchmark response)的基準濃度(benchmark concentration)，最後再統合不同的健康效應(心血管疾病與呼吸道疾病)，將單一的潛在類別資料變數(latent categorical variable)表示為不同的健康效應的共同因子負荷(common factor loading)，並據以計算單一的基準濃度，以及其95%的下限，用來當作國內空氣污染物管制標準的制定參考值。在統計模式建立方面，將以混合廣義加乘模式(mixed generalized additive model)為主，並考慮可能的延遲效應與溫濕度等氣候變數，資料分析的區域包括大台北地區(北市、新北、基隆)、中部地區(台中、彰化)、中南部地區(雲嘉南)、南部地區(高屏)，以及東部地區(宜蘭、花蓮)，空氣測站的資料包括2006~2010年，空氣污染物包括PM _{2.5} 、NO _x 、SO ₂ 、O ₃ 等，依初步分析結果，再考慮選取代表性區域、空氣污染物，並視研究成果，延提後續研究計畫。	

計畫項目	評估生物相似性藥品之生物相似性的經驗貝氏方法學	
經費需求	160 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年來，許多暢銷的生物藥品(Biologics)之專利紛紛到期，發展成本較為低廉的生物相似性藥品(biosimilars/Follow-on biologics)已經引起生技產業的關注。然而，不論在美國FDA 公佈的指導草案、歐盟EMA 的生物相似性藥品指引、亦或是台灣的審查重點表中，都沒有建議明確的統計方法來評估生物相似性藥品的生物相似性。至今，發表於國際期刊、用來評估生物相似性的統計方法學的論文仍然相當少。在商場如戰場的情況之下，國際各大藥廠皆相繼投入生物相似藥的研發。因此，發展新的統計方法學來評估生物相似藥的生物相似性是迫切所需的。在此計畫中，我們將利用經驗貝式方法的概念來評估生物相似性藥品與其仿製的原廠生物藥品的相似性。我們會推導出後驗分佈並建立生物相似性基準，然後會根據生物相似性基準之後驗機率來決定出估算樣本數的方法。我們將透過不同的參數設定，以模擬研究來評估所發展出的統計方法的表現。最後以例子來說明所提出的統計方法之應用。	
計畫項目	糖尿病/慢性腎臟病醫療給付改善方案對降低病患死亡率與透析發生率的成效研究	
經費需求	473 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將利用全國性資料進行深入研究，首年將分別評估此兩計畫是否能降低個案之死亡或長期透析風險，並利用軌跡模型分析不同特徵病患腎功能軌跡趨勢及其進入透析及死亡風險，且進一步建立腎臟功能衰退預測模型。此外，本計畫次年將利用「糖尿病社區聯合照護網絡計畫」12年的長期追蹤資料，串聯死亡檔及健保檔，探討病患是否有接受整合性衛教及三高(血壓、血糖及血脂)控制的好壞，對於病患死亡率、發生心血管疾病與其醫療利用的影響。本計畫研究成果，將有助於了解台灣慢性腎臟病及糖尿病病人參與整合性照護後對於降低死亡率，防止發生透析，與改善醫療利用率等之具體成效，研究結果將可供未來擬定台灣本土化慢性腎臟病及糖尿病臨床照護指引之參考，並有提供國內慢性腎臟病及糖尿病照護規劃參採之實質衛生政策效益。	
計畫項目	解析微生物多源基因體的組成與宿主的調控關係	
經費需求	1,122 千元	經費來源：科技部
計畫重點	微生物廣泛地叢聚在自然界中的任何角落，他們在維持生態平衡上扮演著很重要的角色，然而由於許多微生物是無法成功培養並解析出其基因體的，因此直接利用次世代定序技術對多源基因體進行定序，接著進一步分析序列以重獲微生物個體之全基因體是許多研究所採取的策略，然而這些研究所面臨到的問題是雖然已有一些多源基因體的組裝工具相繼開發，能夠產出較以往更為完整的多源基因體序列，但是接著如何將這些組裝出來的基因體序列分屬到各自的物種歸屬，仍然是一個需要解決的挑戰，特別是在當參考的微生物基因體序列資料是相當有限的情形之下。本研究計畫主要將針對這個問題來設計出合適的多源基因體分群工具，架構出完整的分析流程並解析實際的多源基因體序列，藉此，預期能夠提供多源基因體組裝以至於解析出各個物種的全基因體內容，接著，將應用此工具來高度解析現有之第二型糖尿病腸道多源基因體的序列，期望能夠提供調控第二型糖尿病表徵的策略方法。	
計畫項目	認知功能衰退之流行病探討：心臟及腦血流動力學與短長期營養調控機制研究-腦血管硬化與血流動力學對認知功能的影響	
經費需求	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究目的為建立頸動脈硬化、血流流速（及其他動力學參數）與顱內血流以及與顱內血管硬化的關係，並進一步探討頸動脈血管流速、狹窄與斑塊與、與中介變項（顱內局部小梗塞，白質密度）以及與大腦認知功能的相互關係。將	

	利用過去以居住在新竹竹東與嘉義朴子社區居民資料所建構之研究世代，再次設計追蹤訪查。並在此次訪查時，利用簡易智能量表 (MMSE) 評估認知功能，並進一步使用MRI評估大腦血流與顱內局部小梗塞，白質密度。使用頸動脈超音波，測量頸動脈硬化程度與血液流體力學參數（含血管流速）。以進行目的部分所陳述的研究假說的橫斷面分析性流行病學探討。此計畫同時將會是未來探討老年疾病的長期追蹤世代之研究基點(baseline)，未來將持續追蹤參與此研究的老人，研究所測量的相關血流動力學相關指標、營養生化指標及micro RNA 標記等與未來認知功能衰退的關係。我們期待透過這個研究，可以在老人認知功能障礙機轉上有所貢獻，特別是在理解頸動脈硬化、血管流速與動力學與顱內損傷、認知功能的發展方面。	
計畫項目	以生物資訊方法探索真核生物表型體-演化分析與工具開發	
經費需求	1,280 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在此四年計畫，將利用生物資訊方法探索真核生物(model organisms)的表型體。研究預期達到下列目標:1. 對決定基因分子演化速率與模式的因子與背後的法則進行更深入的了解; 2. 了解生物適應性演化(adaptation)背後的分子基礎; 3. 發現新組織或新器官生成時的相關分子機制; 4. 預測目前功能還不清楚的基因所負責的表型; 5. 開發多功能可進行表型體分析的生物資訊工具。本計畫的結果不僅能夠提供重要新知，也能夠透過相關資料庫及生物資訊工具的建立，幫助研究人員在後基因體時代進行更深入的研究。	
計畫項目	長期追蹤多重表現型家族資料之罕見變異關聯性研究	
經費需求	618 千元	經費來源：科技部
計畫重點	搜尋罕見變異在了解疾病病因上扮演著相當重要的角色，因為罕見變異經常是功能性變異。家族設計可聚集功能性罕見變異，提升關聯性研究之檢定力。而長期追蹤家族資料，則能更進一步提供疾病與遺傳及環境因素間的關聯性，是否會受時間影響之資訊。然而，長期追蹤家族的罕見變異關聯性研究方法，面臨兩種挑戰。第一種挑戰是如何考量家族成員間的相關性及成員本身重複測量的相關性。第二種挑戰是大量定序資料的高度計算負荷量。針對長期追蹤家族的罕見變異關聯性研究，本研究將延伸適用於家族資料的承載檢定法及核心檢定法。這兩種檢定法將被延伸至廣義線性模式，亦即，只要表現型的分配隸屬於指數族即可適用。此外，將更進一步，利用廣義線性方程式，延伸這兩個方法到多個相關的表現型研究上，並考量相同家庭成員之間的相關性及單一成員本身重複測量值之間的相關性。將利用大量的模擬研究，針對不同的疾病結構，比較所推廣的方法和廣義線性方程式方法的邊際效用模式及混合效應模式之間的表現。本研究所提出的方法，也將應用在與國際合作的長期追蹤家族資料「糖尿病引發之心血管疾病研究」，探討外顯子晶片的變異與各種糖尿病引發之心血管疾病相關的複雜表現型之關聯性。	
計畫項目	Udu/GON4L 在 DNA 複製功能上的機制研究	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫目標為：1. 研究GON4L基因是在何時、何處參與DNA的複製。2. 探究為何在GON4L基因被抑制的細胞株中，有些DNA複製所需之因子(蛋白及/或轉錄RNA)的表現量會降低。3. 偵測GON4L不同的蛋白質結構域是否有不同的功能。	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-乳癌骨髓衍生抑制細胞極化之機制探討及發展針對骨髓衍生抑制細胞之抗腫瘤標靶治療	
經費需求	1,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	先前研究發現骨髓細胞在接觸腫瘤細胞後會提升其糖解作用相關酵素、抑制性分子及細胞激素的表現。TLR9 ligand-CpG-ODN 則會使腫瘤小鼠體內的骨髓衍	

	生抑制細胞數目減少、降低其糖解作用與免疫抑制分子的產生。已知分裂旺盛的細胞如腫瘤細胞會大幅度提升其糖解作用以提供細胞分裂所需之原料及動能。我們假設骨髓細胞在接觸腫瘤細胞衍生分子後藉由提升其糖解作用使大量增殖且分化為骨髓衍生抑制細胞。本研究將進行下列工作：1. 糖解作用對骨髓衍生抑制細胞之分化與增生之影響；2. 糖類代謝對骨髓衍生抑制細胞與T細胞相互作用的影響；3. 骨髓衍生抑制細胞與淋巴內皮細胞之交互作用對乳癌細胞淋巴轉移的影響。期望透過此研究初步發展出針對骨髓衍生抑制細胞的標靶治療，未來期能合併此標靶治療與乳癌疫苗以達到最佳化的乳癌免疫療法。	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-探討腫瘤微環境在乳癌轉移形成的角色及交互作用機制	
經費需求	1,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究目的是闡明分子在腫瘤微環境中的功能角色及相應機制，特別是在肺臟及淋巴結轉移。本次研究所獲得的知識也能幫助發展有效的介入性治療策略去對抗乳癌轉移。計畫目標為：1. 闡明CD24, CD96 和GPC-6 在腫瘤微環境中的功能角色及相應機制。2. 闡明ESM1 and EDNRA 在腫瘤微環境調控的進程及轉移。3. 評估 CD24, CD96, GPC-6, ESM1和 EDNRA 臨床上的關連及重要性。4. 發展介入型治療法阻絕腫瘤細胞與腫瘤微環境間的互動，進而阻止乳癌轉移。	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-鑑定腫瘤抑制性微小核糖核酸對腫瘤微環境的調節和抑制轉移的角色	
經費需求	1,300 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫探討透過抑癌性微小核糖核酸改變腫瘤微環境，並且結合致癌基因活性的抑制或綜合再利用的抗血糖藥物可能作為乳腺癌症的新穎療法。	
計畫項目	研究 B 型肝炎病毒雙剪接核糖核酸之生物功能	
經費需求	467 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究團隊長期致力於研究這些剪接性轉錄產物，研究發現B型肝炎病毒單剪接核糖核酸(SS-RNA)，可經由產生病毒類核蛋白來調控病毒複製情形。根據先前的研究顯示，不同B型肝炎病毒基因型的差異，會產生不同種類的病毒剪接性轉錄產物。許多臨床研究指出B型肝炎病毒的基因型和肝臟病變、抗病毒治療反應、抗藥性高度相關，然而其分子機制仍需進一步探討。延續之前的研究，本研究計畫將以B型肝炎病毒雙剪接核糖核酸(DS-RNA)作為研究標的，探討不同B型肝炎病毒的基因型、雙剪接核糖核酸、與基因型特異性免疫反應之間的關聯性。研究團隊將設計一連串實驗，進一步揭櫫這些病毒剪接性轉錄產物如何參與病毒與宿主細胞的基因調控，並探討其可能的生物功能。相信這些研究成果將揭露剪接性轉錄產物的生物功能，將有助於開發新一代治療B型肝炎的全新策略。	
計畫項目	卵巢癌細胞與其顯微環境交互作用對腫瘤進展及轉移的調控	
經費需求	1,920 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫目的是要找出影響卵巢癌周邊顯微環境並調控卵巢癌進展和轉移的基因和分子，最終目標是要找出可以提供臨床檢測的生物標記，希望可以盡早檢測出卵巢癌，並且開發抑制轉移的策略以阻止轉移的發生。	
計畫項目	TKT 與 ALODA 調控的代謝路徑對乳癌發展與轉移的影響	
經費需求	2,150 千元	經費來源：科技部

計畫重點	本研究目標為發現新穎的代謝蛋白分子及其所調控的代謝物，以進一步釐定他們在乳癌轉移過程的調控路徑。利用癌細胞代謝的研究可作為日後發展癌症治療上的策略。	
計畫項目	利用抑制 MCT-1 致癌途徑作為治療轉移性肺癌的新策略	
經費需求	595 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>致癌基因MCT-1 是一個調控蛋白轉錄過程的重要核糖核酸結合蛋白。本研究分別探討MCT-1 是否透過表觀遺傳修飾或EGFR 訊息途徑調節微小核糖核酸(miR-21 和miR-203)進而控制EMT 效應和癌症幹性特質(cancer stemness)。進一步探索如何阻斷肺腺癌轉移侵犯能力、癌細胞體的生化變異及改善周邊組織的腫瘤微環境。運用MCT-1 的抑制及結合Iressa 或微小核糖核酸(miR-21 and miR-203)共同來改變癌症轉移相關的途徑，期盼突破傳統療法的瓶頸。研究成果長程目標設定:將重要的致癌基因訊息通路抑制，結合微小核糖核酸和傳統療法共同阻止肺腺癌增長、入侵、轉移能力，並且開發其未來醫療潛力至其它癌症治療。</p>	
計畫項目	肝臟微環境對疫苗衍生之 T 細胞免疫力之影響	
經費需求	1,481 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫目標為1. 鑑定出對直接對TLR9 ligand 反應的肝臟細胞群、2. TLR9 ligand 對該肝臟細胞群的基因表現的調控、3. 受TLR9 ligand 刺激的肝臟細胞群調節 inflammatory monocyte 進入肝臟內及分化成 inflammatory DCs 的機制、4. 肝臟內清除 iMATE 的機制、5. 疫苗衍生之 T 細胞於 iMATE 形成及清除時的特徵與反應。最終，我們希望能應用 iMATE 形成或消失相關的機制所衍生出的知識於研發慢性肝炎或肝癌的治療。</p>	
計畫項目	2015 國家衛生研究院科學夏令營-從水生到陸生	
經費需求	189 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>科學教育必需從小紮根，若能將科學的研究方法及精神用有趣、易懂的方式教導給國小學童，必能讓他們親近科學近而熱愛科學。尤其動手作實驗的部份，可以讓學童將科學知識與實際操作結合在一起，對於提昇他們日後從事科學研究之興趣將會有很大的幫助。財團法人國家衛生研究院秉持此一信念，於103 年舉辦了第一次科學夏令營，並獲得很大的回響。有了103 年的經驗，本院發現此科學營活動對於苗栗偏遠地區的小學在科普教育的推動有很大的助益，尤其在動手做的方面，利用國家衛生研究院的豐富資源能讓學童們更直接的觸摸生命科學，點燃他們對科學的好奇心與對生命的熱誠，這是在一般小學難以達成的。另外，在高中生的生命科學推廣上，一般常見的方式為寒暑假至各大專院校進行假期實習，但我們發現苗栗地區的大專院校僅有三所，這對於苗栗地區高中生的科普推廣是極為受限的。為此，今年我們還冀望加入高中生的課程，以提升苗栗地區的生物醫學科學認知，來縮小各地科普之城鄉差距，故本計畫將涵蓋小學組及高中組，期望從小學開始播下小小的“科學”的種子，而對高中學生提供國家衛生研究院最佳的科學環境及動手作科學的機會，在不同的學習對象之間推廣科普，開啟他們的視野，以科學的角度發現問題，並以科學的方法解決問題，以幫助他們邁向成為科學家的第一步。</p>	
計畫項目	老鼠與斑馬魚常用實驗流程之數位化—ST1	
經費需求	496 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>我國長期以來非常重視科學發展及科學人才的培育，是故每年各校都會舉辦科學展覽，以2000至2014年間的科展為例，在網上可以看到利用斑馬魚及老鼠作為實驗動物模式而得獎的科展數目就分別有15 件及10 件，可見這兩種模式動物是大家經常使用的。這些動物實驗經常會使用列的實驗步驟主要包括一些基</p>	

	<p>本的動物操作、飼養、交配、取卵、基因鑑定甚至動物行為分析等實驗，若能這些基本實驗步驟標準化、數位化，對於科展使用動物實驗的部份將會有很大的幫忙，實驗的品質也會有所提昇。基於上述的構想，我們擬申請科技部的經費補助，結合國衛院的動動中心及設於國衛院內的全國斑馬魚種魚中心的資源，在一年內來將23個常用的動物實驗流程標準化、數位化並製成影片上傳於科普計畫下之專門網頁，提供給所有有意使用斑馬魚或老鼠做實驗的人作為參考。這些上傳的影片可以做成教案提供給所有使用斑馬魚及老鼠做為實驗材料的人作為參考，在學校可以節省老師們各自探索及制定實驗步驟的時間，學生更可以利用觀看影片快速地學會實驗步驟。製成的影片容易保存且可以重覆被使用，可以不限時間及人數，可以達到節省經費、資源共享的目的，最重要的是對於科學的普及化將會有很大助益。</p>	
計畫項目	<p>探討 fluoroquinolones 類的抗生素之單一或合併抗藥機制對克雷白氏肺炎桿菌的抗藥性及致病力的影響</p>	
經費需求	589 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>先前結果已發現AcrAB-TolC 輸出幫浦和細菌的fluoroquinolones 抗藥性及致病力皆相關。本計畫將進一步完整探討各類上述的fluoroquinolones 抗藥機制，單一或合併對克雷白氏肺炎桿菌的影響。高抗藥性加上高致病力將為我們帶來高威脅性，本研究將可使我們更瞭解細菌的抗藥機制對其抗藥性和致病力的影響，釐清何種機制能造成高抗藥性，或可能增加細菌的致病力。此結果可做為感控措施制訂及醫生用藥的參考；所建構的抗藥菌株，將可材料移轉給藥廠，有助於新抗生素的開發。本計畫可幫助我們抵抗細菌感染所造成的各項疾病。</p>	
計畫項目	<p>以醣基化生物可吸收式高分子為基底之新型遞送系統於癌症免疫治療之研究</p>	
經費需求	1,387 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究的總目標，在於開發高生物相容性的生物可吸收乳化劑（聚乙二醇化-醣基化生物可吸收式高分子），選擇包覆或吸附疫苗，達到控制釋放目的；使得適量的疫苗能夠進入體內適當的位置而維持所需要的時間，進而達到癌症免疫治療效果。</p>	
計畫項目	<p>金黃色葡萄球菌膜蛋白 MprF 突變對達托黴素、萬古黴素及扼煞西林抗藥性改變之分子機制</p>	
經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)是醫院及社區感染的主要病菌並對乙內醯胺類抗生素具有抗藥性。治療嚴重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而導致病人的治療失敗。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，雖然達托黴素跟萬古黴素作用機制有顯著差異，但對達托黴素具抗藥性的菌也多對萬古黴素亦具低程度混合抗敏性。我們自接受達托黴素治療失敗的同一病患所分離的一系列菌株的研究發現對達托黴素降低感受性的MRSA，相反的對乙內醯胺抗生素感受性增加，且其中一株對萬古黴素具抗敏性。我們更進一步證實這些現象源自MprF蛋白的L431F突變，但導致此現象的基因基礎尚無很好的理解。由於萬古黴素跟乙內醯胺抗生素的作用目標皆為細胞壁，此現象可能跟細胞壁合成有密切關聯。本計畫擬採用分子生物學方法找出與此現象有關的機制，也許可延長現有抗生素使用壽命及找出新抑制標的。此計畫的研究目標有三：一、MprF突變與細胞壁合成調控基因VraSR之間的交互作用機制。二、對MprF突變菌株進行轉錄體分析以了解此突變所造成的基因調控變化。三、透過基因操作驗證MprF突變與增加達托黴素、萬古黴素抗藥性及扼煞西林感受性相關聯的調控機制。</p>	
計畫項目	<p>利用桿狀病毒表達流感 HA 蛋白及 VLP 來開發流感 H7N9 疫苗及標準試劑</p>	

經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	中國大陸自2013年春天起陸續公佈人類感染H7N9流感病毒病例，病例臨床表現多為早期出現發燒、咳嗽等呼吸道感染症狀，而後發展為嚴重肺炎和呼吸困難等嚴重病徵，截至2014年6月共確認450例(165例死亡)，其中包括在香港(10例)、台灣(4例)及馬來西亞(1例)監測到在中國感染的境外移入病例。雖然中國傳出4起家庭群聚病例，不排除為局限性的人傳人事件，但目前並無證據顯示有持續性人傳人現象。台灣目前已監測到在中國感染的4例境外移入病例，顯示台灣處於H7N9流行之高危險區，因此亟需建立開發流感H7N9疫苗之能力，國衛院感疫所經過多年努力已建立哺乳類細胞培養系統生產不活化流感疫苗(包含H7N9疫苗)，此平台須先製備高成長疫苗株，因此比較費時。此外，不活化流感疫苗是以SRD(single radial immunodiffusion)來定量HA抗原當作效力試驗(potency assay)，而SRD需製備純化的全病毒顆粒當作標準抗原及HA專一性抗血清，傳統上需繁殖大量流感病毒來製備，遇到新型高致病性禽流感病毒可能無法迅速製備出來。近年來桿狀病毒表達系統已逐漸成熟，並應用於快速生產人用疫苗如HPV及流感疫苗，因此本研究將利用桿狀病毒表達流感HA蛋白及VLP(類病毒顆粒)開發流感H7N9疫苗及標準試劑，並與哺乳類細胞培養系統比較成本與效率。	
計畫項目	開發新式複合型手足口症疫苗	
經費需求	1,122 千元	經費來源：科技部
計畫重點	手口足症(Hand, foot and mouth disease, HFMD) 是常見的兒童疾病，主要由腸病毒及克沙奇病毒所引起。在亞洲地區的流行病學資料顯示，腸病毒71 型(enterovirus 71, EV71)與及克沙奇A 型病毒(Coxsackievirus A strains, CVA)是引起手口足症最常見的病源，好發於5 歲以下的幼兒，感染後會引發高燒且併發手、口、足皮膚上的水泡症狀，輕度患者一週內即會恢復健康且無後續併發症。近年來，則出現數次由CVA16 與CVA6 造成之流行病例。臺灣、中國大陸與新加坡數個研發單位各自發展腸病毒71 型疫苗，然而現有的結果顯示接種腸病毒71 型疫苗之臨床試驗受者與實驗動物的抗血清未能顯著地中和CVA16 病毒。為了要預防手口足症，我們計畫發展新式複合型手足口症疫苗，其中包含EV71, CVA16 與CVA6。因此，在這個計畫我們將先以桿狀病毒載體構築不同種類腸病毒似病毒粒子，以共同感染Sf-9 細胞產生複合型似病毒粒子，經懸浮培養與管柱層析純化法之製程生產複合型似病毒粒子，並利用小鼠模式驗證其免疫原性與交叉中和能力。我們預期如此的複合型多價疫苗組合方式可以去預防幼童的手足口症。	
計畫項目	生長因子微圖騰於支架表面並應用於複合組織工程	
經費需求	1,031 千元	經費來源：科技部
計畫重點	“複合組織工程”被認為是下一代的組織工程，目前研究正嘗試以雙相軟骨及血管化硬骨等結合式的移植物治療大缺陷組織損傷，而此類複合組織工程治療方式潛力極大。但是，限制仍多，臨床應用尚待某些技術克服。有鑑於此，近來許多研究將人工組織結構化、組織化及合併化當作重要的發展策略。因此，多能幹細胞、生長因子傳輸系統、功能性支架以及生物列印技術儼然成為複合組織工程的四要素。在本研究中，主要以多生物訊息固定技術為基礎，開發新的生物列印技術以改善細胞列印的操作困難。此研究為期三年，第一年將固定單一訊息分子，並控制其生物訊號之強度，進一步應用於複合組織工程。第二年進一步將單一固定技術衍生至雙固定技術，使兩種蛋白可於協同或獨立下啟動兩種生物訊息，進而使幹細胞達到雙分化，如骨與肌肉、骨與血管或骨與神經。第三年發展更多種生物訊息結合固定，並應用於製備三維支架。三年計畫中均進行固定研究、分子結合、訊息傳遞、細胞分化、三維共培養以及動物體內植入實驗，分別利用生物晶片、表面電漿共振儀、細胞株、骨髓幹細胞、生物反應器以及兔體頭蓋骨大缺陷模式等。	

計畫項目	乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發-利用生醫材料開發超音波治療用之活性乳癌仿體暨高能超音波人體乳房離體燒灼實驗(重點主題：A1)	
經費需求	1,745 千元	經費來源：科技部
計畫重點	自1960 年以來，組織仿體被開發用以評估或校正超音波影像系統，仿體也是用於訓練操作員熟悉超音波系統的有利工具。此外，也可用於比較超音波系統的電腦設定與實際硬體效能差異，或用於開發新的超音波探頭、新的系統、新的診斷技術等。其優點是擁有理想化的組織，包括可控制的聲學性質、外型、內部構造等。因此，超音波影像下的仿體呈現出較簡化或標準化的影像，易於訓練人員或開發新設備。本研究中，將使用生物適應性良好的生醫材料為原料，利用混合加入音阻高的生醫陶瓷粒子，以及利用生醫高分子的交聯反應調降音速，再依自然乳房及乳癌的聲學性質，製作出非活性的乳房及乳癌仿體。本研究目的為開發"活性乳癌仿體"，以供治療超音波開發之用。於三年執行期間，分別採取『癌細胞活性』、『組織複合性』、『組織結構性』三種策略，預期發展具有生體效能的仿體，以提供一種更接近人類乳房及乳癌的"假體"。	
計畫項目	乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發-乳房磁振影像導引技術平台之開發與應用(重點主題：A1)	
經費需求	1,792 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本三年期計畫之研究目的為開發一乳房磁振影像導引技術平台，提供整合HIFU所需之磁振造影技術。此平台將分三階段建立，包含第一年度之開發與可行性測試、第二年度之離型製作與仿體及離體組織之測試、與第三年度之平台整合與參數優化。本子計畫之研發重點為乳房磁振造影技術與射頻線圈，主要工作項目如下：1.開發溫度測量磁振造影技術以進行即時腫瘤燒灼監控與資訊回饋，2.開發水脂分離磁振造影技術以最佳化乳房組織影像及腫瘤定位，3.乳房磁振造影射頻線圈離型之設計、製作與優化，4.協助溫度監控與資訊回饋軟體介面之整合與使用者經驗優化。	
計畫項目	乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發-乳房專用磁振相容高能聚焦超音波系統之開發(重點主題: A1)	
經費需求	4,211 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在「生技產業策略諮議委員會會議」中，以「高階醫療器材」為醫療器材產業發展的目標。本「乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發」構想，是基於研發具國際競爭性利基項目高階醫療器材為目標的策略提出，並以研發成果商品化為目的，期望能有助於建立台灣高附加價值的高階醫療器材產業。根據衛福部96 年公佈的資料顯示，全球一年有超過50 萬人死於乳癌，在台灣為女性癌症死亡第4 位。國民健康局94 年癌症登記統計，女性乳癌發生數為每10 萬人約有49 人罹患乳癌，為女性癌症發生率第1 位，且罹患比例有逐年增加。傳統癌症治療方式為開刀、放射、化學治療等有創傷或是副作用的治療，然而以精確的磁振溫度影像導引高能超音波熱治療，為一種免開刀無創傷、無需住院的治療方式，近年來成為研究的焦點，也開始有產品通過美國 FDA 驗證後問世，如Insightec/GE 公司的磁振導引超音波子宮肌瘤治療系統。國衛院已經開發一套外加式磁振導引超音波子宮肌瘤治療系統原型，現正進行臨床試驗第一期，在磁振導引超音波熱治療之領域累積了相當的產品開發經驗，並建立了相當之技術資源，以此為基礎，準備開發與腹腔結構截然不同之乳癌治療系統。總計畫的主要任務是開發磁振相容自動定位機構、整合子計畫一開發之「乳房專用磁振相容高能聚焦超音波系統」與子計畫二開發之「乳房磁振造影與溫度影像導引技術」、開發磁振導引超音波系統之控制軟體界面、協助子計畫三之人體乳癌離體實驗。子計畫一的目的在於開發乳房專用且磁振相容之高能聚焦超音波探頭、驅動器、聲束合成。	
計畫項目	探討幹細胞治療慢性阻塞性肺病之潛力-幹細胞分泌蛋白質體分析, 保護機制與活體肺功能評估	

經費需求	350 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫主要目的是探討結合成人幹細胞治療與基因治療的新穎療法:利用基因調控之脂肪間葉幹細胞(adipose derived stem cells, ADSC)移植至COPD 病人而得到比移植原生ADSC 更好的療效。除了要探討新穎療法的可能有利機轉，這個計畫預備進行臨床前期動物實驗與肺功能之評估，也預備測試由幹細胞分泌之保護蛋白作為開發新藥物的潛力。本計畫的新穎性與重要性在於:1.目前尚未有移植基因調控之幹細胞療法應用於COPD 上的相關報導。2.目前文獻中針對COPD 臨床前期之動物試驗，多侷限於病理與組織學證據，並無進行肺功能實驗數據。3.我們的初步結果顯示新穎療法可能促成肺功能改善。	
計畫項目	探討芳香烴受器對金屬奈米引起不良作用之影響	
經費需求	1,420 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫之目標為:1. 瞭解金屬奈米粒子的物化特性對於其增加AhR 表現能力的影響;2. 瞭解在巨噬細胞或單核細胞中AuNDNH2 和 ZnONP 奈米粒子誘發AhR 的訊息機制;3. 瞭解AuNDNH2 和 ZnONP 增加AhR 表現，在誘導細胞激素、ROS 產生、抗氧化能力以及LPS 調節細胞激素表現中所扮演的角色;4. 藉由AuNDNH2 處理的THP-1 細胞，瞭解AhR 表現增加對單核球細胞分化、巨噬細胞極化，以及吞噬活性所扮演的角色;5. 瞭解AuNDNH2 和 ZnONP 奈米粒子對花生四烯酸代謝及代謝質體的影響;6. 於細胞培養及小鼠實驗，瞭解AhR 表現增加在ZnONP 所誘發的不良反應所扮演的角色;7. 在巨噬細胞或單核細胞中，研究金屬奈米粒子和致癌性AhR 配體(例如BaP) 之間的協同效應。	
計畫項目	探討 DUSP6 於調控性 T 細胞之免疫抑制機轉	
經費需求	586 千元	經費來源：科技部
計畫重點	DUSP6在免疫系統的功能與角色尚未被闡明。先前研究以DUSP6基因剔除小鼠誘發實驗性自身免疫性腦脊髓炎後，發現小鼠之疾病症狀趨近緩和。以其CD4 T 細胞進行調節性T細胞的分化實驗，顯示表現Foxp3之調節性T細胞分化不受影響。以anti-CD3再度刺激經IL-2以及TGF-β誘發之調節性T細胞後，DUSP6缺失的T細胞分泌更多的免疫抑制激素IL-10。這些產生IL-10、但是不表現Foxp3的T細胞極似第一型調節性T細胞，我們將其命名為類第一型調節性T細胞。我們因此推測，DUSP6缺失將趨使T細胞分化為類第一型調節性T細胞，進而抑制免疫反應。此研究計畫目標一，將解析促使DUSP6缺失的T細胞分化為類調節性T細胞之調控因子。研究計畫目標二，將進一步研究DUSP6調控類調節性T細胞分化的分子機轉。研究計畫目標三，將闡明DUSP6缺失的類調節性T細胞之免疫抑制功能。第一型調節性T細胞可抑制宿主移植反應、過敏反應、以及自體免疫相關之發炎反應。然而，第一型調節性T細胞的生成因子與特性仍有諸多不詳之處。此研究計畫可幫助了解DUSP6如何參與免疫抑制機制的形成，以及抑制DUSP6以誘發免疫抑制的潛在應用性，對於發展調節性T細胞之免疫療法極具有參考價值。	
計畫項目	探討 statin 降血脂類藥物的抗肺炎效果和分子作用機制	
經費需求	1,382 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肺炎在醫藥發達的今日是個常見但卻仍佔前幾大死因的疾病。導致肺炎的主因之一是肺炎鏈球菌感染。早年利用抗生素的治療成效良好，但近年來陸續發現抗藥性菌株後，治療上的難度日高。斯達汀(statin)類藥物是最常使用的降血脂藥品，其主要的的作用方式是抑制HMG-CoA 還原酶，減少肝臟合成膽固醇，低密度脂蛋白及三酸甘油脂等物質。因其廣泛的臨床使用，近來許多臨床研究發現 statin 類藥品可能具有心血管保護，抗發炎和免疫調節，甚至降癌症死亡率的效果。我們之前的研究發現statin 可以顯著的保護人類呼吸道上皮細胞免於肺	

	<p>炎鏈球菌溶血素(pneumolysin)的攻擊。因為pneumolysin是肺炎鏈球菌釋放的主要毒素因子，在本計畫中，研究團隊提出在人類吸道上皮細胞及小鼠巨噬細胞進行statin 對保護宿主細胞抵抗肺炎鏈球菌及溶血素的分子機制研究，並以野生型小鼠之肺炎模式中探討statin 對減緩肺炎鏈球菌導致之肺部急性發炎的活體效果。另外經由脂體學(lipidomics)分析，發現某些含非固醇類脂質亦會被statin 調控。這些非固醇類脂質某些功能可能在於改變細胞膜的流動性，也會在訊息傳遞，胞外刺激中有重要作用並在發炎反應或其他疾病中扮演不同但重要的角色。</p>	
計畫項目	雙特異性去磷酸酶對於腸道菌叢與宿主肥胖程度之調控	
經費需求	1,393 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>先前以雙特異性去磷酸酶dusp6 基因剔除鼠進行高脂飼糧誘發肥胖研究，發現dusp6 基因剔除小鼠明顯不會肥胖，也初步發現dusp6 基因剔除鼠的糞便菌相和野生型小鼠不同，而經由糞菌移植更發現dusp6 基因剔除小鼠的菌相在移植到野生型小鼠後也會產生類似的抗肥胖效果。本計劃預定找出dusp6 基因剔除小鼠之特有腸道菌相的抗肥胖機制，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，進而發展以糞菌移植為基礎的肥胖治療或預防的方法，以期減少肥胖導致之代謝症候群相關衍生疾病的醫療支出。</p>	
計畫項目	研究雙特異去磷酸酶 22 聯結發炎與表皮生長因子受體引起腫瘤發生及惡性演變的分子機制	
經費需求	1,220 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫擬三個研究目的來研究JKAP/DUSP22 的作用機轉：1. 篩選鑑定在EGFR-del/DUSP22 KO bigenic 老鼠腫瘤產生時被活化的發炎激素與下游相關訊息路徑 2. 研究阻斷發炎激素與下游相關路徑是否能達到抑制EGFR-del/DUSP22 KO bigenic老鼠腫瘤產生與惡性轉變 3. 研究EGFR-del/DUSP22 KO 老鼠周邊腫瘤發生的分子機制。</p>	
計畫項目	甲基化甘胺酸類似物抗精神病及抗憂鬱效用之臨床前評估	
經費需求	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫目標為評估兩個N-甲基甘氨酸衍生物，三甲基甘氨酸(又名甜菜鹼)和N，N-二甲基甘氨酸對精神分裂症和憂鬱症之治療潛力。本計畫將執行四個具體目標：1. 以精神分裂症動物模式評估甜菜鹼和N，N-二甲基甘氨酸的抗精神病作用並釐清NMDA 受體甘胺酸結合位點所扮演的角色；2. 以憂鬱症動物模式評估甜菜鹼和N，N-二甲基甘氨酸的抗憂鬱作用並測試其可能作用機轉；3. 檢測甜菜鹼和N，N-二甲基甘氨酸與愷他命併用是否產生相加的抗憂鬱效果；4. 測試甜菜鹼和N，N-二甲基甘氨酸是否阻斷愷他命引起的成癮行為和鎮靜作用。來闡明甜菜鹼和N，N-二甲基甘氨酸是否具有做為抗精神病藥物及抗憂鬱劑的潛力，與愷他命併用對於難治型憂鬱症或躁鬱症是否有更好的療效且減少愷他命的副作用，甚至用於協助愷他命成癮患者戒癮，也同時釐清NMDA 受體甘胺酸結合位點在其療效所扮演的角色。由於將要測試的兩種甲基化甘胺酸類似物，甜菜鹼和N，N-二甲基甘氨酸，均為上市營養補充品，經由本計畫證實其效用後，將可直接進行臨床治療測試。</p>	
計畫項目	毒物學教育短片甄選及工作坊	
經費需求	292 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年來環境汙染及食品安全事件頻傳，譬如毒奶粉(三聚氰胺)、塑化劑、毒澱粉(順丁烯二酸酐)、黑心豬油、豆干工業染劑等，造成人心惶惶。國家環境毒物研究中心為增強國人對日常生活中危害物質的了解，推動將毒物學相關內容納入十二年國教課綱。期望未來能提升學生對毒物學的相關知識，並將正確觀</p>	

	<p>念落實於校園生活當中。自102年起，國家環境毒物中心及高中教師學科中心共同舉辦毒物學與健康風險高中教師訓練課程包括研習及教案撰寫工作坊。參加的高中教師均認為民眾普遍對毒物學基本知識缺乏，易受媒體左右，肯定毒物學相關內容納入十二年國教課綱之必要性。因此配合高中課程規畫本活動，以短片競賽的方式，藉此提高高中生對毒物學相關知識的了解和興趣。並舉辦毒物短片工作坊，提供初賽入圍的同學，觀摩彼此的作品，並請專家參與講評及建議，修正後之作品參與決賽。最後得獎作品，可提供全國教師未來輔助教學之用。工作坊規畫的活動還包括專家講座，毒物小學堂(小組搶答競賽)，澄清毒物學偽新聞、網路流言短劇比賽。提供參與學員更深入之毒物學知識以及了解目前媒體常見的錯誤傳達方式。最後得獎作品短片，毒物小學堂題庫，蒐集之毒物學偽新聞、網路流言等可提供全國教師未來輔助教學之用。整個活動對未來毒物學人才的養成有正面和深遠的影響。</p>	
計畫項目	探討核內 KIT 蛋白調控之基因表現在胃腸道基質瘤中癌化之角色與治療標的	
經費需求	950 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumors)是胃腸道中最常見的 間葉細胞瘤，目前臨床上的診斷與治療均以突變且大量表現的KIT蛋白為標的。在本計畫中，我們首先要釐清在GIST細胞株中，核內KIT蛋白如何影響X的表現量，同時，我們也會從染色質免疫沉澱暨定序法的資料庫中，驗證KIT調控其他候選基因的可能性，以及探討X蛋白與候選蛋白在KIT相關之細胞癌化與抗藥性的角色，並在胃腸道基質瘤病人的檢體中進行驗證；同時，我們將尋找有潛力針對X蛋白與候選蛋白的現有藥物或化合物，測試其用於治療具抗藥性胃腸道基質瘤的可行性，並將相關發現在動物模式中進行驗證。在本研究的先期結果中，我們證實KIT蛋白可進入細胞核中，而進一步探討核內KIT蛋白所調控之基因功能，不只能釐清與KIT蛋白相關的癌化現象及抗藥性之機制，對於有突變KIT表現且對TKI具抗藥性的胃腸道基質瘤病人，更能提供新穎性的治療標的與藥物。</p>	
計畫項目	探討轉錄因子 FOXO3a 調控癌幹原性與代謝重編程對胰臟癌 gemcitabine 抗藥性的影響	
經費需求	900 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>先前發現轉錄因子FOXO3a 的表現量在抗藥性的胰臟癌病患中明顯低於一般病患，並在抗藥性的胰臟癌細胞中發現幾個小分子RNA (microRNAs, miRNA) 可能參與調控FOXO3a 的生合成。進一步我們希望能藉由代謝質體學分析比較抗藥性胰臟癌細胞的代謝產物及路徑的差異，並研究轉錄因子FOXO3a 是否參與及改變癌細胞內特定代謝產物的生成與分解，而影響胰臟癌細胞對藥物的敏感性。因此，本研究計畫中，我們想要更深入地探討轉錄因子FOXO3a 在胰臟癌細胞gemcitabine 抗藥性相關的分子機轉，特別是對於癌細胞代謝重編程與癌幹原性的研究。為了研究轉錄因子FOXO3a 參與癌細胞的gemcitabine 抗藥性相關的分子機制，實驗的設計將劃分以下四個主要目標來完成：1. 研究轉錄因子FOXO3a 在胰臟癌細胞gemcitabine 抗藥性的角色。2. 調控轉錄因子 FOXO3a 的分子機制為何。3. FOXO3a 是否影響胰臟癌細胞代謝重編程而改變對gemcitabine 的敏感性。4. 在動物模型及臨床檢體分析中，探討 FOXO3a 對於代謝酵素的影響及生理意義。</p>	
計畫項目	新型幹細胞培養裝置開發	
經費需求	685 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胚胎幹細胞保有發展成體內各種類型細胞的潛能。而類胚胎體的形成在胚胎幹細胞分化過程中扮演了重要的角色。傳統上最廣泛使用來形成胚胎體的方式為"懸吊式液滴技術"。此方式通常是把胚胎幹細胞懸浮液點在細胞培養皿的上蓋，形成液珠的形狀，因著地心引力的關係使胚胎幹細胞聚集在液滴的底部。然而，這個方法需要花費人力和時間，在更換培養液上面也比較困難。為了解決這些問題，本計畫欲發展了一組微流體陣列式的懸吊式液珠晶片，可以高通量</p>	

	產生液滴。我們將利用微流道技術同時形成大量之個別液滴，並且可以不需對個別液滴進行細胞載入動作，進而降低操作時間。晶片當中的微流道也會使液滴培養液置換變得容易，提供長時間細胞培養之可行性。另外，微小化之液滴可以節省昂貴之培養液以及試劑對，可以讓此技術衍生的產品更具市場競爭力。本計畫內容將在著重在幾項對於產品化有關鍵影響的工作項目：1. 設計開發出可小量量產之微流體陣列式晶片，可以進行高通量液珠生成與細胞載入。3. 發展簡易操作介面，符合一般使用者操作需求。3. 實現重要幹細胞在晶片當中之類胚胎體生成與培養。	
計畫項目	利用 CRISPR/Cas9 技術探討剔除 LMP2A 基因對 EB 病毒致癌現象的影響	
經費需求	48 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年快速發展的CRISPR/Cas9 技術(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9)，提供了一個修改、破壞特定DNA 序列的工具，並具有用來對抗DNA 病毒之潛力，因此本研究計畫將嘗試應用此技術來破壞EB 病毒致癌基因(oncogene)的表現。本研究預計將建構剔除LMP2A 基因的單株病毒，藉此釐清LMP2A 在EB 病毒致癌機轉的角色，同時將檢驗CRISPR/Cas9 技術運用在抗EB 病毒策略的可行性，作為未來發展治療EB 病毒相關癌症的參考。	
計畫項目	台灣地區肝細胞癌研究網及資料庫之建立 V	
經費需求	565 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肝細胞癌是台灣最常見的一種肝臟腫瘤，在國內每年約有 5,000 人死於此種癌症，除了少數可以手術切除的有較好的存活率外，目前對此癌症並無有效的治療方法。為了能加速對肝細胞癌的成因有更進一步的瞭解，並進而加速對於其治療方法的研究進展，國家型基因體醫學計畫支持了台灣肝癌網之成立。台灣肝癌網是遵循一個標準流程，有系統地自北、中、南五家合作醫院(台大醫院、林口長庚醫院、台中榮民總醫院、高雄長庚醫院、高雄榮民總醫院)收集肝腫瘤相關檢體及病人的臨床、病理病毒及流行病學的相關資料，並據此建立一個大型的檢體庫及資料庫供全國的研究學者申請使用，以期能收集到最大量，且具有全國地域代表性的病人。	
計畫項目	一項開放標示、單一組別、多中心第二期臨床試驗，評估 TLC388 用於治療神經內分泌腫瘤癌患者的療效與安全性(1/2)	
經費需求	3,066 千元	經費來源：科技部
計畫重點	神經內分泌腫瘤是一種源自神經內分泌細胞的一種惡性腫瘤，根據級別(grading)的不同有不同的臨床預後。其中，Ki67大於20%是屬於分化差的神經內分泌腫瘤。這種分化差的神經內分泌腫瘤有最差的預後，平均存活期僅有10個月。此病的第一線標準化學治療是etoposide加上cisplatin。然而，目前沒有任何標準的第二線治療方式。Topotecan 是 topoisomerase I的抑制劑，目前可用在小細胞肺癌(屬於肺的分化差神經內分泌腫瘤)的第2線治療，但使用上因為血液毒性而有很大的限制。本研究使用的TLC388是屬於一種構造上類似Topotecan的化學藥物，它不但比傳統的Topotecan藥物穩定，有效果以外，更減少了藥物毒性。它也同時經由減少缺氧誘導因子(HIF-1)而抑制了腫瘤血管新生。根據以上的結果，我們的假說是TLC388可用來當作分化差神經內分泌腫瘤的第2線治療。因此，本計畫是一個開放性，本國多中心的第2期臨床研究，主要是測試TLC388在接受過第一線化學治療的分化差神經內分泌腫瘤病人的療效。此外，分化差的神經內分泌腫瘤是一罕見的疾病，所以目前對此疾病的致病基因的研究都非常少。本研究會同時收集標本，並利用次世代基因定序分析超過4,000個癌症相關基因。希望藉此找到重要的致病機轉，能幫我們在未來找到更多的有潛力的新藥。	
計畫項目	節拍式化學治療作為免除基質影響的腫瘤治療新選擇：探究異源性促幹源性及促血管新生訊息傳導的角色	

經費需求	2,361 千元	經費來源：科技部
計畫項目	以分子生物學剖析 ENO1 如何分布至細胞表面上以及它的基因如何被活化	
經費需求	1,589 千元	經費來源：科技部
計畫項目	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	
經費需求	12,511 千元	經費來源：科技部
計畫項目	以胜肽與小分子化合物來發展抗黴菌藥劑	
經費需求	2,377 千元	經費來源：科技部
計畫項目	發現及評估侵襲性念珠菌感染的蛋白治療標的:以 galectin-3 建立研究模式-藉噬中性白血球感染模式來鑑定寄主對抗念珠菌感染之免疫反應及念珠菌的致病因子	
經費需求	2,291 千元	經費來源：科技部
計畫項目	發現及評估侵襲性念珠菌感染的蛋白治療標的:以 galectin-3 建立研究模式-發展念珠菌黏膜/全身性小鼠動物模式來評估生物標記或免疫治療標的	
經費需求	2,076 千元	經費來源：科技部
計畫項目	發現及評估侵襲性念珠菌感染的蛋白治療標的:以 galectin-3 建立研究模式-念珠菌與固有免疫反應的交互作用: pattern-recognition receptors 以及 aryl hydrocarbon receptor 的功能探討	
經費需求	1,947 千元	經費來源：科技部
計畫項目	闡明微小核糖核酸-146a 參與動脈硬化形成的細胞與分子機制	
經費需求	1,212 千元	經費來源：科技部
計畫項目	發展多模態神經影像生物標記以探索自閉症表動物模型之腦結構與功能連結度	
經費需求	48 千元	經費來源：科技部
計畫項目	治療癌症之新穎藥物研發計畫(1/4)	
經費需求	47,421 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	本計畫包含兩項子計畫：1. 麩醯胺酸水解酶(GA)抑制劑之抗惡性腫瘤藥物研發—GA抑制劑可降低腫瘤細胞內 glutamate 含量，阻斷其營養供給來源而抑制其生長與轉化。本計畫將繼續最適化本團隊研發出來的抑制GA先導化合物，測試其抑制異體移植於小鼠皮下之人類腫瘤生長的藥理活性，改善其藥物動力特性，以得到治療惡性腫瘤的候選發展藥物，期能進一步從中得到候選藥物進入IND臨床試驗。2. 抗癌藥物傳輸系統研發—藥物傳輸與辨識系統可應用於增加藥物的選擇性與降低毒性副作用。Zn-DPA已知能選擇性傳輸螢光小分子並累積於小鼠體內之人類腫瘤或被細菌感染的組織，本計畫將利用Zn-DPA扮演傳輸角色來結合現有抗癌藥物並研發新穎抗癌藥物組合物。本年度將接續前年度之研	

	究成果持續進行研發工作，並針對103年度產出之候選發展藥物規劃執行臨床前相關試驗，進一步推動研發成果邁向產業化的目標。	
計畫項目	腸病毒 71 型疫苗開發委託服務(Track2)	
經費需求	32,604	經費來源：民間機構
計畫重點	本院提供疫苗開發平台，含cGMP品質系統、cGMP倉儲系統、製藥品質之水、電、空調以及感染症與疫苗研究所生物製劑廠第二病毒生產線、核心支援區、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	腸病毒 71 型第二期臨床試驗用疫苗成品安定性試驗	
經費需求	2,058 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院將合作廠商產出之腸病毒71型第二期臨床試驗用疫苗成品執行4種劑量之24個月期之安定性試驗，並提供分析報告予合作廠商。	
計畫項目	臨床試驗數據資料之分析方法及新藥開發之試驗設計諮詢服務契約	
經費需求	101 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院提供合作廠商有關臨床試驗數據資料之分析方法及新藥開發之試驗設計相關專業諮詢服務。	
計畫項目	TP53癌症基因突變篩檢方法與相關資料庫合作開發	
經費需求	250 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院提供研究資源，包括人力、實驗室空間及基本實驗材料，合作廠商提供研究經費及部分人力、設備及試劑等執行本合約有關之物品，並利用執行本合約所產生之成果進行篩檢商化事宜，雙方就TP53癌症基因突變篩檢方法與相關資料庫之相關技術之優化與產業價值之開發共同合作。	
計畫項目	全基因體定序暨免疫基因體之應用發展(Application Development on Whole Genome Sequencing and Immunogenomics)	
經費需求	263 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院提供研究資源，包括人力、實驗室空間及基本實驗材料，合作廠商提供研究經費及部分人力、設備及試劑等執行本合約有關之物品，雙方就全基因體定序暨免疫基因體之應用發展免疫或罕見疾病相關產品開發事宜共同合作。	
計畫項目	以LDK378作為局部晚期或轉移性，具有ROS1或ALK蛋白高度表達之肝內及肝門膽管癌治療的第二期臨床試驗	
經費需求	2,000 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	為一項第二期臨床試驗，探討LDK378在不可切除局部晚期性或轉移性膽管癌病人，且其腫瘤具有ALK or ROS1蛋白強烈表現的療效、安全及毒性。合作廠商以提供試驗藥品和/或提供財務補助之方式，支援本件臨床試驗。	

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 23 億 6,217 萬 2 千元，依計畫別分述如下：

1. 醫衛生命科技研究計畫：編列 16 億 584 萬 1 千元。
(經常門 15 億 9,234 萬 1 千元，資本門 1,350 萬元)
2. 臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫：編列 1 億 744 萬 2 千元。
(經常門 1 億 344 萬 2 千元，資本門 400 萬元)
3. 各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫：編列 1 億 1,217 萬 8 千元。
(經常門 1 億 917 萬 8 千元，資本門 300 萬元)
4. 銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法：編列 2,691 萬 9 千元。
(經常門 2,541 萬 9 千元，資本門 150 萬元)
5. 物質成癮研究計畫：編列 2,045 萬 9 千元。
(經常門 2,045 萬 9 千元)
6. 臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究：編列 1 億 7,317 萬 1 千元。
(經常門 1 億 6,817 萬 1 千元，資本門 500 萬元)
7. 藥品使用風險評估暨流行病學研究：編列 489 萬 9 千元。
(經常門 409 萬 9 千元，資本門 80 萬元)
8. 細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究：編列 3,000 萬元。
(經常門 2,500 萬元，資本門 500 萬元)
9. 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略：編列 1,128 萬 4 千元。
(經常門 1,045 萬元，資本門 83 萬 4 千元)
10. 整合性食品健康風險評估機制建立：編列 4,485 萬 8 千元。
(經常門 4,458 萬元，資本門 27 萬 8 千元)
11. 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發，編列 5,333 萬 4 千元。
(經常門 5,183 萬 4 千元，資本門 150 萬元)

12.尖端醫藥生技研發計畫，編列 1 億 4,458 萬 7 千元。

(經常門 1 億 2,018 萬 7 千元，資本門 2,440 萬元)

13.提昇國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究，編列 2,720 萬元。

(經常門 2,220 萬元，資本門 500 萬元)

綜上所述本年度接受政府捐助經費共編列 23 億 6,217 萬 2 千元。

(經常門 22 億 9,736 萬元，資本門 6,481 萬 2 千元)

二、專案計畫經費

(一) 政府機關：共編列 4 億 2,755 萬 8 千元，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 8,013 萬 7 千元
2. 其他政府機關專案計畫編列 4,742 萬 1 千元

(二) 民間機構：共編列 3,727 萬 6 千元

綜上所述本年度專案計畫計有 156 件，經費共編列 4 億 6,483 萬 4 千元，其中包含 19 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 1 億 3,661 萬 6 千元。

三、收支營運概況

(一) 收入預算數共編列 30 億 5,122 萬 7 千元，包括：

1. 勞務收入編列 29 億 2,889 萬元。
2. 其他業務收入編列 7,824 萬 6 千元。
3. 業務外收入編列 4,409 萬 1 千元。

收入預算數 30 億 5,122 萬 7 千元，較上年度收入預算數 28 億 6,674 萬 6 千元，增列 1 億 8,448 萬 1 千元，主要係勞務收入編列綱要計畫補助收入及專案計畫收入增列所致。

(二) 支出預算數共編列 32 億 880 萬 2 千元，包括：

1. 勞務成本編列 30 億 8,895 萬 8 千元。
2. 其他業務支出編列 8,654 萬 1 千元。
3. 業務外支出編列 3,330 萬 3 千元。

支出預算數 32 億 880 萬 2 千元，較上年度支出預算數 30 億 1,037 萬 3 千元，增列 1 億 9,842 萬 9 千元，主要係勞務成本編列綱要計畫支出及專案計畫支出較上年度增列所致。

(三) 收支相抵短絀 1 億 5,757 萬 5 千元，較上年度短絀 1 億 4,362 萬 7 千元，增加 1,394 萬 8 千元，主要係其他業務收入之權利金收入減少所致。

(明細詳第 156 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 8,156 萬 3 千元，係本期短絀 1 億 5,757 萬 5 千元及調整非現金項目 2 億 3,913 萬 8 千元。
- (二) 投資活動之淨現金流出 6,300 萬 2 千元，係購置醫藥研究儀器等。
- (三) 現金及約當現金增列 1,856 萬 1 千元，係期末現金及約當現金 12 億 5,114 萬 8 千元，較期初現金及約當現金 12 億 3,258 萬 7 千元增加之數。

(明細詳第 157 頁現金流量預計表)

五、淨值變動概況

本年度期初淨值 78 億 4,501 萬元，減少本年度短絀 1 億 5,757 萬 5 千元，期末淨值總計 76 億 8,743 萬 5 千元。

(明細詳第 158 頁淨值變動預計表)

肆、103 年度及 104 年度預算執行情形及成果概述

一、103 年度決算結果及成果概述

(一)決算結果：

1.收入總額決算數 33 億 4,827 萬元，其項目如下：

- (1) 勞務收入 30 億 1,715 萬 6 千元。
- (2) 其他業務收入 1 億 7,277 萬 5 千元。
- (3) 業務外收入 1 億 5,833 萬 9 千元。

收入總額決算數 33 億 4,827 萬元，較預算數 29 億 112 萬 7 千元，增加 4 億 4,714 萬 3 千元，主要係因勞務收入之專案計畫收入、其他業務收入及業務外收入較預算數增加所致。

2.支出總額決算數 33 億 8,488 萬 3 千元，其項目如下：

- (1) 勞務支出 31 億 6,955 萬 4 千元。
- (2) 其他業務支出 1 億 6,955 萬 3 千元。
- (3) 業務外支出 4,577 萬 6 千元。

支出總額決算數 33 億 8,488 萬 3 千元，較預算數 30 億 5,366 萬 6 千元，增加 3 億 3,121 萬 7 千元，主要係因收入較預期增加，故相關支出相對增加所致。

綜合上述資料本院 103 會計年度短絀數為 3,661 萬 3 千元。

(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「執行醫藥衛生政策研究與實證建言」、「從事本土重大疾病之預防與治療研究」、「推動醫藥生技產業起飛」、「支援全國醫藥衛生研究」與「建立醫藥衛生合作網絡」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。

本院與一般大學及其他私人機構不同之處，在於本院的中性立場及於領導與整合國家重要健康相關研究計畫中扮演重要的角色。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監測調查，同時針對當前迫切性的健康議題，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。同時，為提升各界對本院研究成果的瞭解，並間接促進醫藥衛生知識的傳播，目

前本院重要研究成果，除了定期於電子報刊登外，也會透過召開成果發表會、記者會或發表新聞稿等方式，讓社會大眾瞭解。

本院於 103 年 12 月舉辦政策成果發表會，針對醫事人力、兒少行為發展、慢性疾病、感染症等健康議題提出政策建言，邀請相關領域專家及衛生福利部相關單位主管與談，以及交換意見。以科學實證提供政府施政參考，使研究與民眾關切健康議題及政府政策規劃更加緊密。

本院也協助衛生福利部執行「第二期癌症研究機構間研究合作、整合及研究檢體共享平台」計畫，103 年度已完成(1)第二期癌症研究計畫研究團隊間成果分享及意見交流平台建立；(2)研擬缺口研究議題，推動跨機構整合研究；(3)推動建立執行機構間檢體共享平台；(4)透過文獻及網路搜尋國際重要之癌症資料庫，並決定適用之資料庫作為未來可比較之參考。

因應可能發生的新型流感緊急疫情，本院配合衛生福利部防疫政策，積極整合國內外資源(如國防醫學院預防醫學研究所、臨床試驗中心、國內外病毒疫苗專家)，完成 H7N9 流感疫苗整體規劃及準備，目前也已完成上下游製程開發及所有臨床前試驗，並將臨床前開發成果非專屬授權給國內廠商。

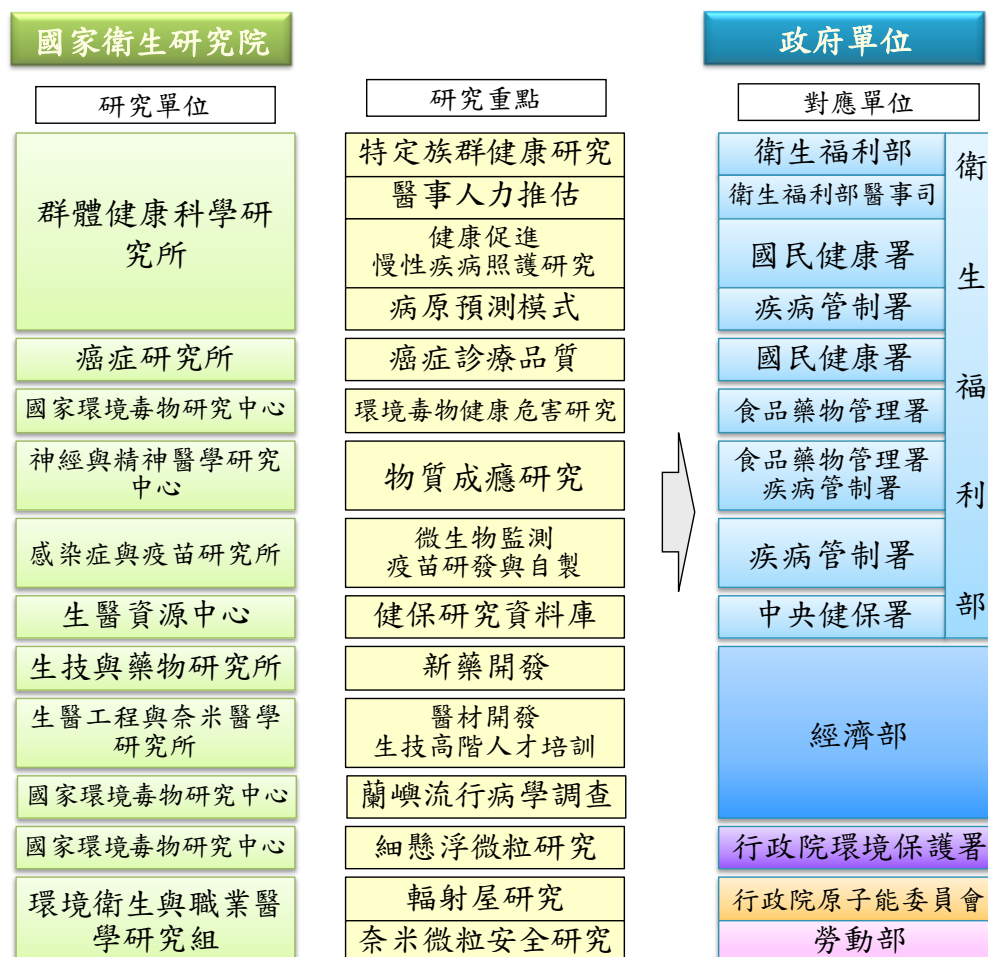
本院全年度的研究發展經費、人事費用及院區基本營運費用等，主要來源為政府科技預算，各項科技綱要計畫核定經費除執行研究任務外，尚需較大比例的分攤人員及營運費用。而「醫衛生命科技研究計畫」為支持本院執行政府所賦予之任務及全院運作的最主要資源。在這個本院正要發揮過去十幾年所累積的研究能量，展現最佳成果的關鍵時刻，非常感激行政院科技會報辦公室及科技部對本院的支持。科技會報辦公室將 104 年度計畫依屬性分為 0~5 級，醫衛生命科技研究計畫獲科技會報辦公室支持，視為本院基本營運計畫，與中研院總體計畫、科技部學術補助計畫等並列為第 4 級，且本院經費獲得全數支持。105 年度政府科技資源分配將計畫分為「自主/基本額度」及「政策額度」計畫等兩大類，醫衛生命科技研究計畫獲科技會報辦公室核定列於「自主額度」1-3「研究機關/構(含行政法人)執行政府賦予特定任務之維運」項下。同時，本院也充分配合衛生福利部的科技政策進行規劃前瞻性研究，以爭取預算。105 年度，於衛生福利部規劃的 8 項新興政策額度議題項下，共提出 20 件研究計畫，經科技會報辦公室初核後，共通過 7 件。此外，配合衛生福利部科技架構規劃，「實證衛生政策轉譯研發計畫」於 105 年度併入醫衛生命科技研究計畫項下，此舉將完整呈現本院的衛生政策相關研究。

以下將摘錄近五年本院幾項重大突破與進展，同時呈現由各項成果所帶來的社會及學術效益。

重大突破與進展

- 1.強化本院與衛生福利部及其他政府單位之互動及合作關係：本院目前與衛生福利部的關係是歷來最緊密的時候，不僅與衛生福利部或其附屬機關間有頻繁的合作交流會議，不同任務群的工作小組間亦定期召開研討會議。102 年起，本院每年配合衛生福利部科技計畫架構規劃，本院研究人員依其領域專長共

同參與 5 大主題及其項下子題的討論會，使本院更加瞭解衛生福利部各單位之工作目標及需求，並強化合作關係。102 年時，「國家環境毒物研究中心」更在國內發生多項食品添加物不當添加事件時，適時展現功能，多次協助衛生福利部食品藥物管理署即時回應環安及食安問題案例，同時建置毒性化學物質資料庫，作為政府單位、專家學者、民眾之參考資料。此外，與經濟部、環境保護署、勞動部、原子能委員會等單位共同合作執行相關研究。舉例如下圖：



2.加強任務導向型研究：本院重新調整院內研究架構，規定凡是由本項科技計畫經費支持之研究均須符合所被賦予之任務，並且集中整合資源與人力去執行。研究人員 (Principal Investigators) 現在都能了解執行任務型研究的重要性；關於個別型的基礎研究則需另外尋求獨立經費支持，例如科技部等其他補助單位。但即使任務導向型計畫仍需保有創造性與創新性，因此將保留彈性予特定計畫，但需能達成轉譯的目標。日後我們將依衛生福利部與董事會之督導，更清楚釐定**增進健康福祉**的研究。例如，為鼓勵院內跨單位合作研究之風氣，同時也希望藉由跨領域團隊的先期研究成果，對外爭取經費。於 103 年度本院龔院長主導院內進行跨單位的合作研究，針對台灣重要疾病，共整合了 9 項「NHRI 跨領域整合型研究先期計畫」，包含感染病、癌症、神經精神病及老年相關疾病、環境醫學等五方面。其中，計有 6 項通過科技部整合型研究計畫構想書階段。

3. **組織改造以強化研究能量：**為達成任務導向的重要目標，本院透過單位的橫向整合機制，來強化研發能量。過去幾年中，本院整合院內研究領域相近或互補的研究單位成立研究所，釐定每一研究所所承擔之任務目標，例如由生物統計與生物資訊研究組、衛生政策研發中心、老年醫學研究組臨床研究部門合併設置「群體健康科學研究所」，全面向針對重要公共衛生議題進行研究，並借重各部門研究人員專長，規劃執行整合性「台灣中老年健康因子及健康老化長期研究」。為強化各項重要感染症監測、研究與疫苗研發之上下游連結，由感染症研究組與疫苗研發中心合併設置「感染症與疫苗研究所」，更完整規劃重要感染症防治對策及疫苗開發政策。另外，考量醫學工程研究組與奈米醫學研究中心主要研究領域及研究團隊性質較為相近，因此整併兩單位為「生醫工程與奈米醫學研究所」，以集中資源於生醫工程、生醫影像及奈米科技領域之臨床轉譯及產業發展。因應瘦肉精及塑化劑事件，政府及社會各界期待本院扮演協助政府進行風險評估、風險溝通及風險教育的角色，本院於 101 年 5 月成立「國家環境毒物研究中心」，建置環境毒物網站，作為專家意見交流平台，並規劃環境毒理、健康風險評估、環境污染分析、環境職業疾病及環境健康轉譯等五大研究群，全面性的針對各種環境毒物進行環境毒理、風險評估、污染分析研究，並提供健康專業資料查詢及健康諮詢之服務。另，因應近年來社會各界對兒童健康及兒童重症醫療議題的關注，決議於本院成立「兒童醫學及健康研究中心」，專責協助衛生福利部進行兒童健康研究。兒童醫學及健康研究規劃書依立法院衛環委員會多次要求，於 104 年 2 月 13 日函送立法院及衛生福利部，並於 104 年 4 月 2 日舉行「成立揭牌典禮暨學術研討會」。未來國內兒童醫學與健康研究各領域專家，將集結在此一研究中心的整合架構下，共同為提升我國兒童健康水平及健康福祉而努力。經費來源除由本院編列預算外，另將爭取衛生福利部內醫療發展基金經費挹注。
4. **重要研究主題聚焦：**以「健康老化」為例，為因應高齡化社會的衝擊，如何建構符合老人需求的健康照護體系，並倡導全民健康的生活型態，以延緩老化及失能，並達到早期預防與診斷的目的，促進健康老化為一重大挑戰。本院規劃一系列研究，針對中老年健康流行病學調查、老化相關疾病致病機制、治療藥物等面向，結合**基礎、臨床與轉譯醫學**的研究成果，將作為預防與延緩老化相關疾病之藥物治療、生物標記開發的基礎，提供國人保健之道、提高老年生活品質。包括執行之「**中老年健康因子及健康老化長期研究**」，瞭解影響台灣中老年人健康的風險因子，發展老年健康指標；探討**老化及神經退化性疾病**之病因及其預防或治療方法；另，執行「建構領航國際之活躍老化監測暨決策支援系統」項下「**建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略**」之及「**促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發**」二項科技計畫，以透過非傳染病監測系統之強化，發展本土活躍老化指標架構，並研發老化相關疾病之新藥及保健食品。同時，本院與陽明大學、

臺北榮民總醫院共同成立「**高齡與健康整合研究中心**」，藉由結合基礎生物學、臨床醫學、轉譯醫學與公共衛生等跨領域研究，建立我國面對人口高齡化的全方位解決方案，以因應我國所面對人口結構劇變的深切挑戰，同時讓台灣發展成為亞洲與全世界主要的老化生物學及高齡醫學的頂尖研究中心，建構國內高齡完善醫療體系，提升全民健康福祉。

本院除了逐步整合研究能量，積極延攬優秀人才，並且配合政策需求，規劃多項任務導向型研究，以及依據各研究人員專長，要求務必優先執行本院被賦予之各項任務，個人興趣則轉向科技部或其他單位爭取自由型計畫。

社會效益(Societal Impact)

- 1.針對「台灣中老年健康因子及健康老化長期研究(HALST)」追蹤資料中，約五千位 55 歲以上的社區中老年人，發現攝取較高膳食纖維量的中老年人在步行速度、六分鐘步行距離、起坐行走測驗、體能表現分數等項目之體能表現結果皆顯著較佳，顯示膳食纖維攝取量與身體的體能表現有高度正相關，在造成各項體能表現低下的危險性上有 2-5 倍的差距。建議老年人平日應多注意膳食纖維的攝取以防止體力的衰退。本研究將可作為未來發展老人衰弱的預防及治療策略(PLOS ONE 2014)。
- 2.本院台灣肌少症轉譯研究團隊 103 年度建立國內老人肌少症臨床診斷標準，發現肌少症肥胖老人的身體功能表現較差，有助於研發防治策略。此研究結果建議身體組成分析與身體功能評估應可考慮納入老年人衰弱高危險群之健康篩檢項目。
- 3.利用「兒童及青少年行為之長期發展」之追蹤資料，發現家庭、學校與社區對青少年吸菸狀態的改變有不同的影響，學校依附較高，開始吸菸的風險較低；參與校外社會組織，持續吸菸的風險較高；而父母監督較高，持續吸菸的風險較低；參與校內社團，停止吸菸的可能性較高。研究提供了青少年吸菸的防制策略，建議針對不同的吸菸狀態設計特殊的介入方案。(Preventive Medicine, 2014)。另發現國小學童身體質量指數發展軌跡 6 年不變，以及兒童發展為超重者的影響因素，男學童可分為「正常變稍輕組」、「持續正常組」、「過重變肥胖組」和「持續肥胖組」四種軌跡類型；而女學童則可區分為「持續稍輕組」、「持續正常組」、「持續過重組」(22.03%)和「持續肥胖組」四種類型。與 BMI 發展軌跡類型為超重者相關之因素，在男生學童為：較少從事課後運動、自覺學業表現較差、家人互動較高、父母超重、父親教育程度較低；在女生為：看電視及用電腦頻率較高、家人互動較高、同儕互動變少、父母超重。國小學童過重及肥胖的防治，需從 7 歲以前就開始關注，及早推動健康促進介入措施，建議兒童課後多做運動、減少看電視及用電腦、留意與家人的互動內容、加強與同儕互動的穩定(Journal of Obesity, 2014)。
- 4.完成西醫師與內、外、婦、兒、急診五大科醫事人力發展評估，本院推估到

2022 年整體西醫師人力將不虞匱乏，但要注意未來醫師老化可能會造成醫師提供之服務量下降，而出現供給不足之情形。此研究成果已於本院「成果發表會」報告，提供政府單位參考。

- (1) 因人口持續老化，內、外科醫師人力將呈現不足；婦產科醫師因醫師年齡老化會降低醫療服務提供量，因此仍有人力短缺現象。
 - (2) 未來利用兒科服務需求人數有逐年減少趨勢，但平均每人利用率的成長幅度遠大於人口數的影響，故未來兒科服務需求量的不減反增；若診所部分的需求量扣除成年人的醫療需求，至 2022 年整體兒科醫師沒有明顯不足。
 - (3) 依照急診的服務量推估，目前培育的急診科專科醫師是足夠的；若依照「緊急醫療分級評鑑標準」換算急診之需求，發現至 2022 年將會有人力短缺的情形。
 - (4) 「PGY 醫師選科意願之調查」結果顯示，降低住院醫師工時、減輕醫師對醫療糾紛之負擔、醫療過失刑責明確及調整健保支付標準等政策，確實能吸引年輕醫師選擇於五大科執業。
5. 本院利用 1998-2009 年健保資料分析，發現妊娠高血壓(GH)與產後罹患高血壓(IH)對心血管疾病事件的發生具加乘作用，建議臨床照護應多加注意。慢性腎臟疾病研究部分，發現急性腎衰竭病患有較高的心肌、冠狀動脈梗塞的風險。
6. 我國自 2001 年起依據本院「台灣微生物抗藥性監測計畫(TSAR)」長期監測結果，開始施行限制急性上呼吸道感染抗生素使用政策迄今，研究團隊持續追蹤發現，A 型鏈球菌對紅黴素(ERY)抗藥性菌株的比率由 50%降至 10%，此結果證實政府限制抗生素使用政策的成效，也顯示本院研究對國內醫藥衛生政策推動的直接助益。此外，發現不同基因型跟抗藥性及不同檢體有關連，亦指出來自呼吸道的菌群為抗紅黴素獨立相關因子。
7. 發現台灣第一株帶 NDM-1 抗藥性之鮑氏桿菌(M131)偵測到 NDM-1，此菌分離自高齡病人的痰液，此病人無任何與 NDM-1 相關之流行病學暴露因子。此結果即時呈報給疾病管制署，提高了其他鮑氏桿菌可能被誤判為鮑氏不動桿菌混合體之警覺，更協助了解 NDM-1 基因可能之起源。
8. 台灣原住民結核病之分子流行病學調查發現，荷蘭株與北京株為原住民族群中盛行的菌株，其中北京株具有高度的傳染性並與多重抗藥性有顯著相關性，因此北京株在原住民人口中的高盛行率是一個值得關注的問題。未來需要將疫苗接種與感控政策重新制定，以期能有效控制台灣東部地區原住民族群的結核病疫情。
9. 本院解開癌細胞代謝機制，找到調控癌細胞葡萄糖代謝路徑影響腫瘤增生的機制，印證「癌症可能是一種新陳代謝疾病」。研究團隊以科學實證數據結果，提醒民眾維持人體新陳代謝正常運作的重要，透過均衡飲食及運動對癌症防治，將是非常重要的指引。

10. 本院邀集亞洲主要國家之消化系內外科及腫瘤內科與流行病學專家，共同完成亞洲胃癌資源分層診療指引(Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines)。在指引中針對胃癌早期之篩檢、診斷、期別分類；內視鏡、外科手術及化療與分子標靶治療等相關的議題制訂最優化的管理策略(Lancet Oncology)。此分層式的胃癌醫療照護指引將提供亞洲具有不同可利用醫療資源層級的國家與地區，在其可應用的資源限制內，幫助醫師及患者獲得最具效益之胃腺癌診斷與治療之建議。為瞭解標靶藥物引進對國內胃腸道基質瘤流行病學之影響，研究團隊利用自 1998 至 2008 年台灣癌症登記資料，完成亞洲首篇胃腸道基質瘤流行病學研究報告。
11. 本院長期追蹤中部地區 430 對孕婦進行問卷及尿液篩檢，每 2 年再針對幼兒追蹤一次，有效樣本數為 122 對母子，小朋友自胎兒追蹤到 8 歲，研究發現，塑化劑會經由胎盤傳給幼兒，懷孕期間孕婦接受塑化劑暴露量越高，兒童也越容易出現違紀或攻擊行為。因此，建議女性在懷孕期間要特別留意環境中塑化劑的暴露，例如：塑膠容器避免使用 3 號材質，應選擇 5 號 PP 較為安全，並留意保養品、化妝品等成分。
12. 於 103 年 9 月出版「國家衛生研究院政策建言報告書藥物成癮防治策略論壇」，內容分為預防與教育、醫療與介入及重建與社會接納等 3 部分。已寄送給相關單位(包含政務委員、社會福利及衛生環境之立法委員、行政院、教育部、衛生福利部、法務部、食品藥物管理署、民間單位及專家學者等)參採。
13. 研訂台灣本土的慢性腎臟病臨床診療指引，已完成「臺灣慢性腎臟病臨床診療指引」初稿，邀請包含腎臟醫學、其他相關專科、公共衛生學、藥物安全、衛生行政單位等多位專家學者經多次討論完成。內容包含慢性腎臟病簡介、流行病學、診斷及惡化因子、預防與治療、介併症之處置、特殊群體之特殊處理、轉介與照護共 21 章。本指引對於慢性腎臟病之照護將可形成一致共識，後續若有相關政策規劃，亦有助於相關策略方案之推動與執行。
14. 近年來，本院除了配合政策需求，推動各項衛生政策實證研究外，也協助政府因應各項緊急衛生醫療事件的處理及後續追蹤。
 - (1) 100 年 5 月塑化劑事件發生後，衛生署於第一時間成立跨部會專案小組，緊急召開多次會議，除了全力清查及掌握事件具體內容外，會議中也責成本院必須提供塑化劑背景資料，以作為政府衛教宣導，並應重新整理風險評估報告及進行「人體健康危害世代研究」，因此，本院遂於 100 月 5 月開始，即積極著手邀請相關領域之專家學者及政府單位，規劃執行「塑化劑等環境毒素對健康危害之防治計畫」，陸續進行塑化劑暴露評估工具的開發、塑化劑高暴露族群之中長期追蹤研究以及塑化劑等環境荷爾蒙對罹患癌症風險影響之研究。有鑑於環境毒物危害事件與日俱增，政府必須建立重要環境健康危害之預防、減害、應變、復原之機制，進行國家級環境毒理之規劃、協調及研究，協助政府建立民眾對風險教育、風險溝通之概念，防範於未然，以為國家構築健康安全的環境。

- (2) 衛生福利部自 100 年 6 月起研擬多項醫療衛生短、中、長程改革計畫，其中，本院銜命規劃、成立「國家環境毒物研究中心」。中心於 100 年 12 月董事會通過成立後，除了統籌「塑化劑等環境毒素對健康危害之防治計畫」之執行外，也為全面性的針對台灣的環境毒物進行危害評估及健康風險研究，規劃「台灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」4 年期特別額度計畫。
 - (3) 本院 102 年面對 **H7N9 流感疫情**，即刻動員調度 cGMP 生物製劑廠 2 產線及人員並整合國內資源，進行 H7N9 流感人用疫苗種株製備計畫，以協助國內防疫工作。
 - (4) 104 年度起，與衛生福利部、環保署共同執行「懸浮微粒特徵對民眾健康影響之研究」計畫，針對幾個工業污染較嚴重地區進行先導研究，另外也將針對我國食品安全議題，與食品藥物管理署共同進行「導入健康風險評估科技，精進我國食品安全」雄才大略計畫，建立食品履歷，促進食品產業之發展。
15. 配合行政院 98 年 10 月核定「生技起飛鑽石行動方案」之核心概念，強化生技產業中的研發角色，本院針對重要疾病進行小分子藥物之新藥研發，開發具備專利新穎性之先導化合物，以期透過技術移轉或產學合作，推動進入臨床前期及初期臨床試驗，以帶動國內生技醫藥產業的發展。
- (1) **小分子抗癌新藥 DBPR104**：於 99 年獲得美國 FDA 及我國衛生署食品藥物管理局審查通過，並持續於成大醫院與台大醫院，進行第一期之臨床試驗收案。研發技術已技轉杏輝製藥集團子公司杏國生技，本案為國人第一個自行研發的小分子藥物在台進行臨床試驗的產研合作成功案例，該公司亦於 102 年 8 月登錄興櫃，達成帶動我國生技產業發展之目的。
 - (2) **小分子抗糖尿病新藥 DBPR108**：本院與健亞等 6 家廠商產學合作，為台灣開創一個新的藥廠集體研發模式。該項藥物已於 99 年 1 月獲得美國 FDA 與我國衛生福利部食品藥物管理署核准，執行第一期臨床試驗，101 年已完成第一期之臨床試驗共 32 人之收案；104 年 1 月完成人體重覆劑量第一期臨床試驗受試者收案。
 - (3) **抗 C 型肝炎藥物 DBPR110**：為阻止病毒 RNA 的複製，本院針對 C 型肝炎病毒 NS5A 蛋白成功開發出了一類新型的 C 型肝炎病毒抑制劑，目前所規劃的各項試驗工作皆已完成，並已於 2013 年 4 月技轉予國內廠商。
 - (4) **抗糖尿病候選發展藥物 DBPR211**：已申請生技醫藥國家型計畫之臨床前發展群組計畫並獲通過，刻正進行臨床前試驗工作規劃。
 - (5) **抗肺腺癌候選發展藥物 DBPR112**：為 EGFR kinase 抑制劑，與已上市同類型藥物相較具較佳治療指數。現正積極進行臨床前毒理試驗與安全性評估，預計 104 年申請 IND。
 - (6) **多激酶靶點抗癌候選發展藥物 DBPR114** 能有效抑制數個與癌症相關激

酶，對於多種人類癌症細胞株亦具有絕佳抑制生長的效果；本項研發成果獲生技醫藥國家型計畫推薦為候選發展藥物。

16. 本院「磁振導引聚焦超音波治療平台」成功開發首套以子宮肌瘤熱治療為應用之產品，使用自製之磁振造影導引聚焦超音波子宮肌瘤熱治療系統，能有效地在規劃的治療區域讓組織產生破壞變化，不會造成其他周邊組織的傷害，目前已完成技術移轉，進入臨床試驗階段，同時於 103 年促成華源磁振科技股份有限公司成立，開啟本院與產業界共同研發具創新價值的醫用設備與材料的合作機制與平台。
17. 本院所開發可注射式人工玻璃體，其優良特性具有取代目前材料之潛力，除有 5 項專利獲得外，衍生三項醫材產品「可注射式人工玻璃體」、「眼科手術沖洗液」及「新式角膜保存液」等已正式進入商品化開發階段，目前人體臨床試驗台灣與美國同步進行，預期此批生醫材料除可有效提升眼科手術品質，上市後將可成功創造產業市值，技轉滙特生物科技股份有限公司也已成功興櫃。
18. 發現新型乳化佐劑能避免抗原競爭現象的發生，研發第二代手足口症疫苗，同時抵抗腸病毒及克沙奇 A16 型病毒侵襲；此外，使用人類乳突病毒 16 型疫苗作為實證模型，本院發現乳化遞送系統 PELC 與 PELA73 搭配特定腫瘤細胞專一性胜肽能有效抑制該腫瘤細胞之生長，未來能彌補市面上預防性子宮頸癌疫苗之不足。
19. 根據 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 於 2008 年所公告之規定，勞工暴露於氧化鋅煙霧的許可濃度限值為 $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ ，本院氧化鋅奈米粒子吸入性暴露評估研究指出，經由吸入途徑暴露氧化鋅奈米粒子可能有潛在的健康衝擊， 10 nm 氧化鋅暴露濃度為 $0.43\text{mg}/\text{m}^3$ 時會誘發細胞激素 (Cytokines) 分泌明顯增加，暴露濃度達 $0.86\text{ mg}/\text{m}^3$ 時會造成肺部急性發炎 (Acute inflammation)，建議應持續研究關注奈米物質暴露與安全的議題，因應奈米物質暴露標準更趨嚴格的世界潮流。研究成果可提供國內主管機關訂定奈米相關標準值時的科學性參考依據，同時敦促國內主管機關投入資源以關切市面上日益增加的防曬噴霧產品中是否含有奈米物質並進行相關的安全評估。
20. 與閎康科技及國立清華大學進行「奈米醫藥劑型物理化學特性分析平台建置- 穿透式電子顯微鏡檢測平台技術開發」三方合作，所研發技術可進行最終產品的物理化學特性分析之奈米粒子粒徑分布、形態、團聚狀況及粒子濃度等檢測要項，克服目前檢測技術之不足，未來將提供奈米技術產品符合法規趨勢之檢測分析服務，協助國內奈米產業發展。於 103 年度促成閎康科技股份有限公司投資成立閎康生物科技股份有限公司，該公司依循 TR13014(奈米生物安全技術報告) 的建議，建構完整的物理化學特性分析服務，可提供全方位的生物電顯樣品製備與影像觀察分析服務。
21. 針對不同階段研究人力所需，設立各項培訓與獎助制度，為我國培育醫師科

學家或生物醫藥博士等醫藥衛生研究人才。本院藉由建立 cGMP 生物製劑先導廠及廠域內 QA、QC、法規人員訓練之經驗，與國立陽明大學首創博士生至 cGMP 生物製劑先導廠學習的人才培育模式，合作設置「感染與免疫博士學位學程」，為博士生提供可以親臨本院生物製劑廠學習的機會，結合理論與實務經驗，學生能受到陽明大學和本院多元師資的指導，未來就業路線也將更加寬廣，這嶄新的合作模式，將為我國培養更有實務經驗的專業人才。

綜上所述，顯示本院的研究成果所產生的社會效益將會逐漸融入民眾的生活，讓民眾可以切身感受到科學研究所帶來的助益，協助衛生福利部維護國民健康。

學術效益(Scientific Impact)

1. **有關癌症指標(biomarker)研究**，發現了一個能抑制癌細胞轉移的微型核糖核酸-miR-491-5p，可以有效抑制口腔癌細胞的侵入能力與肺轉移的能力，藉由抑制其下游基因 GIT1 表達進而抑制 focal adhesion signaling, ERK1/2 signaling 以及 MMP2/9 的表現量與活性，進而抑制細胞的侵入與轉移的能力，並進一步發現 **miR-491-5p 及 GIT1 將有潛力可作為口腔癌的預後及淋巴轉移的指標**。於卵巢癌研究，之前的研究已發現 Glucocorticoids 會調控微小核糖核酸 microRNA-708 的表現，再藉由 microRNA-708 抑制了下游分子 Rap1B 的表現，阻止了經由 Integrin 所調控的細胞移動與侵入之能力，**此機制可有效地抑制卵巢癌細胞的轉移**，此結果已於 104 年 1 月發表在國際頂尖期刊 Nature Communications。
2. 研究發現精胺酸去除可導致細胞粒線體功能不良，並向下調節與線粒體功能、糖酵解、脂質合成相關的數個基因及致癌基因 c-Myc 的表現。並且精胺酸的喪失將導致過多的活性氧產生和 DNA 損傷，導致 DNA 自細胞核中外洩，隨後被自噬體 (autophagosome) 捕獲。**這是一個不尋常的細胞死亡機制，我們稱之為染色質細胞自噬(chromatophagy)**。由於此特殊的細胞死亡機制，因此當期刊物對我們的發現提出特別的評論 (Szlosarek, Proc Natl Acad Sci U S A. 2014, 111: 14015-14016)。
3. 口腔癌關聯之流行病學研究-酒精、發炎及口腔衛生為第一個探討並發現口腔衛生能與 IL6 產生基因與環境交互作用而影響口腔癌的風險。口腔衛生可以藉由發炎而促進口腔癌的形成。研究成果可作為辨識口腔癌的高風險族群指引，提供解決方案，降低口腔癌的發生率、復發率及死亡率。**103 年 5 月「癌症防治政策委員會」中主席邱部長指示責成國民健康署癌症防治組進行研議作為政策參採。**
4. 本院癌症研究所研究團隊發現微核糖核酸 329 型及 410 型 (miR-329 and miR-410) 是負調控 Wnt/ β -catenin 訊號傳遞的關鍵分子。並且首度證實檳榔萃取物 Arecoline 的暴露，可以導致口腔細胞 14 號染色體 32.2 區域產生 DNA 甲基化 (DNA methylation)，是造成微核糖核酸 329 型及 410 型表現量降低的主要機制。此研究成果已發表於國際頂尖期刊 Cancer Res. 2014 Dec, 74(24):7560-72.

(IF=9.284)。

- 5.對於過去曾感染過 B 型肝炎病毒，但現在已非帶原者的患者的淋巴瘤病人中，過去的研究指出會發生致命的 B 型肝炎病毒再活化(HBV reactivation)，但其發生率及嚴重性仍然不明確。本院團隊與台大醫院合作研究結果顯示，過去曾經感染 B 型肝炎的淋巴瘤患者，在接受 rituximab-CHOP 化療時而導致 B 型肝炎病毒再活化並不罕見，但可以 HBVDNA 的規律監測和迅速的抗病毒治療。(Hepatology)
- 6.本院發現蛋白激酶 MAP4K4 是負調控發炎性 T 淋巴細胞活化的關鍵分子，證實發炎性 T 淋巴細胞活化與脂肪細胞之間相互調控的作用，為第二型糖尿病致病機制。研究結果顯示免疫系統失調為代謝疾病發生之重要關鍵，MAP4K4 將可成為第二型糖尿病的潛力生物標記或治療標靶。(Nature Communications)
- 7.本院藉由基因剔除小鼠與自體免疫疾病模式分析，發現去磷酸酶 DUSP22(又稱 JKAP)是負調控 T 淋巴細胞訊息傳導與 T 淋巴細胞活化的重要關鍵，顯示 DUSP22 將可成為自體免疫疾病的潛力生物標記或治療標靶。(Nature Communications)
- 8.研究團隊發現發育早期之間葉幹細胞可有效地分化為骨骼肌，並有效地修復小鼠的骨骼肌損傷。骨骼肌退化/肌少症為老化引起之現象，可進而導至失能。台灣老化人口逐年增加，如能及時修復骨骼肌將能避免其引起之失能與後續引發的疾病和社會成本。(Stem Cells and Development)
- 9.本院開發一套多功能的模擬軟體(SeqSIMLA2)，能根據基因序列資料及疾病模型或量化性狀模型模擬病人資料，可以模擬兩種不同的連續性狀，並模擬家族成員中的共通環境對連續性狀的影響，以及兩種不同的連續性狀間的關聯性，也可以模擬大型家族的資料，此方法將能回答許多問題如某基因對疾病的影響，因而加快致病基因的研究，找出許多複雜疾病如高血壓及糖尿病等的主要致病基因。(Genetic Epidemiology)
- 10.與疾病管制署、東海大學之合作研究，針對多重抗藥的基因 NDM (New Delhi metallo- β -lactamase 1) 發展感測機制，利用生物資訊方法分析與藥物作用之活性座結構，設計並製作出具有感測效果的元件。此項研究對於評估菌株的抗藥特性很有幫助，此篇文章被 Chem Commun 期刊選為封面文章。可以提供臨床檢體快速篩檢細菌抗藥特性的測試，以避免不必要的醫療資源濫用與誤用。
- 11.成功地建立了斑馬魚藥物篩選平台，以減低內質網壓力及抑制 src 和 edn1 等方法來控制腫瘤的生長，可發展成預防肝癌的方法。證實了斑馬魚肝癌成魚或血管螢光斑馬魚胚胎、斑馬魚異種移植模式都可成為篩選抗肝癌藥物的平台，並可利用肝臟紅螢光的轉基因斑馬魚胚胎檢查其肝毒性。相對於其他動物模型，斑馬魚可更快速地幫我們尋找新的抗癌藥物。
- 12.本院團隊所建立之 CTIMEs 臨床試驗資料處理平台，目前提供國內外 79 家醫院與機構使用，使用者人數已達 1,113 人，並協助中國醫藥大學附設醫院之臨

床試驗卓越中心與台灣婦癌協會之臨床試驗之執行，協助其節省臨床試驗執行之成本。也協助國內生物科技廠商如腦得生生物科技與泰宗生物科技公司執行臨床試驗，也提供太景生技公司、安成生物科技公司、基亞生物科技公司、萊特生醫集團之諮詢服務，促進生技產業之發展。

13. 本院近年在研究同仁的共同努力下，學術論文發表每年均有亮眼之成長，103 年度研究成果豐碩，於學術論文發表方面，本院共發表國內外 SCI/SSCI 論文 472 篇，平均影響係數為 4.093，具學術價值。

年度	論文篇數	平均 IF	Highly Cited 論文篇數	IF>5 論文篇 數	IF>10 論文 篇數	各學門 IF Top 5% 論 文篇數	各學門 IF Top 15% 論 文篇數	第一或通訊 作者各學門 IF Top 15% 論文篇數
99	443	3.764	1	92	14	58	178	120
100	478	3.877	3	86	19	55	199	114
101	531	4.26	7	100	23	67	244	149
102	537	4.226	7	118	21	76	256	152
103	472	4.093	7	105	18	62	213	131

* 資料收錄日期：104 年 1 月 9 日

* 資料來源：Web of Science

* 文章類型：Journal Article, Proceedings Paper, Letter, Review

* 所有年度發表文獻的 IF 值，皆以 JCR 最新版(2012 年)的 IF 值比對出。

14. 醫藥生物科技發展需要長時間及大量資源投入，本院在過去五年中已逐漸開花結果，專利、技術轉移授權及產學合作件數列表如下：

項目/年度	99 年	100 年	101 年	102 年	103 年
申請專利件數	55	52	50	45	26
獲得專利件數	18	24	34	46	41
合作件數	12	16	17	16	23
合作金額(千元)	24,998	35,442	188,094	40,232	51,015
授權件數	2	6	2	7	5
授權金(千元)	37,200	43,850	1,208	169,175	43,180

註：A. 「申請專利件數」可能因申請國際專利合作協定(PCT)案及該專利進入國家實質審查後而變動。

B. 「合作金額(千元)」指「該年度的產學案簽約數之合約總金額」，所列金額均為廠商支付金額，不含政府產學案之補助款。

C. 「授權金(千元)」指當年度技轉案簽約案之合約總金額

15. 本院提供醫藥衛生研究學者多元的研究經費申請管道。以嚴選通過率、多年期穩定補助，對於年輕學者，建立自己的研究特色。對於資深學者，提升其國際能見度。過去四年，平均每一年有 14-23 篇 IF > 10 論文產出 (Nature, Science, Lancet)。每年發表 475 篇論文以上，平均 IF 超過 4.06。為使資源能更妥善利用，104 年度起本院參酌國科會審查委員建議，配合衛生福利部施政需求及本院發展任務，重新規劃各項徵求重點，整合國內重大疾病研究，共同推動台灣醫藥衛生研究。

103 年度迄今本院推動十三大項研究計畫及業務成果如下：

1. 醫衛生命科技研究計畫

「醫衛生命科技研究計畫」為支持本院執行政府所賦予之任務及全院運作的最主要資源。為配合衛生福利部之科技發展策略目標，本計畫積極規劃執行各項任務導向型研究計畫，以「執行醫藥衛生實證研究與政策建言」、「從事本土重大疾病之預防與治療研究」、「推動醫藥生技產業起飛」、「支援全國醫藥衛生研究」與「建立醫藥衛生合作網絡」等為研究策略，透過各項醫藥衛生基礎與臨床的研究，積極解決國人重大疾病問題，發展國內生物科技技術研究，協助衛生福利部達成「促進全民健康與福祉」之使命。

本院與一般大學及其他私人機構不同之處，在於本院的中性立場及於領導與整合國家重要健康相關研究計畫中扮演重要的角色。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監測調查，同時針對當前迫切性的健康議題，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。同時，為提升各界對本院研究成果的瞭解，並間接促進醫藥衛生知識的傳播，目前本院重要研究成果，除了定期於電子報刊登外，也會透過召開成果發表會、記者會或發表新聞稿等方式，讓社會大眾瞭解。

本院於 103 年 12 月舉辦政策成果發表會，針對醫事人力、兒少行為發展、慢性疾病、感染症等健康議題提出政策建言，邀請相關領域專家及衛生福利部相關單位主管與談，以及交換意見。以科學實證提供政府施政參考，使研究與民眾關切健康議題及政府政策規劃更加緊密。

本院也協助衛生福利部執行「第二期癌症研究機構間研究合作、整合及研究檢體共享平台」計畫，103 年度已完成(1)第二期癌症研究計畫研究團隊間成果分享及意見交流平台建立；(2)研擬缺口研究議題，推動跨機構整合研究；(3)推動建立執行機構間檢體共享平台；(4)透過文獻及網路搜尋國際重要之癌症資料庫，並決定適用之資料庫作為未來可比較之參考。

因應可能發生的新型流感緊急疫情，本院配合衛生福利部防疫政策，積極整合國內外資源（如國防醫學院預防醫學研究所、臨床試驗中心、國內外病毒疫苗專家），完成 H7N9 流感疫苗整體規劃及準備，目前也已完成上下游製程開發及所有臨床前試驗，並將臨床前開發成果非專屬授權給國內廠商。

本計畫重大突破及效益列舉如下：

社會效益

- (1) 我國自 2001 年起依據本院「台灣微生物抗藥性監測計畫 (TSAR)」長期監測結果，開始施行限制急性上呼吸道感染抗生素使用政策迄今，研究團隊持續追蹤發現，A 型鏈球菌對紅黴素(ERY)抗藥性菌株的比率由 50%降至 10%，此結果證實政府限制抗生素使用政策的成效，也顯示本院研究對國內醫藥衛生政策推動的直接助益。
- (2) 本院解開癌細胞代謝機制，找到調控癌細胞葡萄糖代謝路徑影響腫瘤增生的機制，印證「癌症可能是一種新陳代謝疾病」。研究團隊以科學實證數據結果，提醒民眾維持人體新陳代謝正常運作的重要，透過均衡飲食及運動對癌症防治，將是非常重要的指引。

- (3) 本院邀集亞洲主要國家之消化系內外科及腫瘤內科與流行病學專家，共同完成亞洲胃癌資源分層診療指引(Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines)。在指引中針對胃癌早期之篩檢、診斷、期別分類；內視鏡、外科手術及化療與分子標靶治療等相關的議題制訂最優化的管理策略(Lancet Oncology)。此分層式的胃癌醫療照護指引將提供亞洲具有不同可利用醫療資源層級的國家與地區，在其可應用的資源限制內，幫助醫師及患者獲得最具效益之胃腺癌診斷與治療之建議。為瞭解標靶藥物引進對國內胃腸道基質瘤流行病學之影響，研究團隊利用自 1998 至 2008 年台灣癌症登記資料，完成亞洲首篇胃腸道基質瘤流行病學研究報告。
- (4) 完成西醫師與內、外、婦、兒、急診五大科醫事人力發展評估，本院推估到 2022 年整體西醫師人力將不餘匱乏，但要注意未來醫師老化可能會造成醫師提供之服務量下降，而出現供給不足之情形。此研究成果已於本院「成果發表會」報告，提供政府單位參考。
- A. 因人口持續老化，內、外科醫師人力將呈現不足；婦產科醫師因醫師年齡老化會降低醫療服務提供量，因此仍有人力短缺現象。
- B. 未來利用兒科服務需求人數有逐年減少趨勢，但平均每人利用率的成長幅度遠大於人口數的影響，故未來兒科服務需求量的不減反增；若診所部分的需求量扣除成年人的醫療需求，至 2022 年整體兒科醫師沒有明顯不足。
- C. 依照急診的服務量推估，目前培育的急診科專科醫師是足夠的；若依照「緊急醫療分級評鑑標準」換算急診之需求，發現至 2022 年將會有人力短缺的情形。
- D. 「PGY 醫師選科意願之調查」結果顯示，降低住院醫師工時、減輕醫師對醫療糾紛之負擔、醫療過失刑責明確及調整健保支付標準等政策，確實能吸引年輕醫師選擇於五大科執業。
- (5) 本院利用 1998-2009 年健保資料分析，發現妊娠高血壓(GH)與產後罹患高血壓(IH)對心血管疾病事件的發生具加乘作用，建議臨床照護應多加注意。慢性腎臟疾病研究部分，發現急性腎衰竭病患有較高的心肌、冠狀動脈梗塞的風險。
- (6) 本院台灣肌少症轉譯研究團隊 103 年度建立國內老人肌少症臨床診斷標準，發現肌少症肥胖老人的身體功能表現較差，有助於研發防治策略。此研究結果建議身體組成分析與身體功能評估應可考慮納入老年人衰弱高危險群之健康篩檢項目。
- (7) 本院長期追蹤研究發現，塑化劑會經由胎盤傳給幼兒，懷孕期間孕婦接受塑化劑暴露量越高，兒童也越容易出現違紀或攻擊行為。因此，建議女性在懷孕期間要特別留意環境中塑化劑的暴露，例如：塑膠容器避免使用 3 號材質，應選擇 5 號 PP 較為安全，並留意保養品、化妝品等成分。

產業效益

- (1) 本院「磁振導引聚焦超音波治療平台」成功開發首套以子宮肌瘤熱治療為應用之產品，使用自製之磁振造影導引聚焦超音波子宮肌瘤熱治療系統，

能有效地在規劃的治療區域讓組織產生破壞變化，不會造成其他週邊組織的傷害，目前已完成技術移轉，進入臨床試驗階段，同時於 103 年促成華源磁振科技股份有限公司成立，開啟本院與產業界共同研發具創新價值的醫用設備與材料的合作機制與平台。

- (2) 本院所開發可注射式人工玻璃體，其優良特性具有取代目前材料之潛力，除有 5 項專利獲得外，衍生三項醫材產品「可注射式人工玻璃體」、「眼科手術沖洗液」及「新式角膜保存液」等已正式進入商品化開發階段，目前人體臨床試驗台灣與美國同步進行，預期此批生醫材料除可有效提升眼科手術品質，上市後將可成功創造產業市值，技轉滙特生物科技股份有限公司也已成功興櫃。
- (3) 本院選定 DBPR114 為多激酶靶點抗癌候選發展藥物，能有效抑制數個與癌症相關激酶，對於多種人類癌症細胞株亦具有絕佳抑制生長的效果；本項研發成果獲生技醫藥國家型計畫推薦為候選發展藥物。
- (4) 發現新型乳化佐劑能避免抗原競爭現象的發生，研發第二代手足口症疫苗，同時抵抗腸病毒及克沙奇 A16 型病毒侵襲；此外，使用人類乳突病毒 16 型疫苗作為實證模型，本院發現乳化遞送系統 PELC 與 PELA73 搭配特定腫瘤細胞專一性胜肽能有效抑制該腫瘤細胞之生長，未來能彌補市面上預防性子宮頸癌疫苗之不足。
- (5) 本計畫 103 年度專利申請共計 22 件，專利獲證計有 36 件。技術移轉 4 件，技轉授權金為 16,930 千元，產學合作案計 19 件。未來期望藉由專利獲證以提高研發成果的運用價值，吸引國內相關產業投入，促進我國醫藥生技產業發展。

科學效益

- (1) 本院發現蛋白激酶 MAP4K4 是負調控發炎性 T 淋巴細胞活化的關鍵分子，證實發炎性 T 淋巴細胞活化與脂肪細胞之間相互調控的作用，為第二型糖尿病致病機制。研究結果顯示免疫系統失調為代謝疾病發生之重要關鍵，MAP4K4 將可成為第二型糖尿病的潛力生物標記或治療標靶。（Nature Communications）
- (2) 本院藉由基因剔除小鼠與自體免疫疾病模式分析，發現去磷酸酶 DUSP22(又稱 JKAP)是負調控 T 淋巴細胞訊息傳導與 T 淋巴細胞活化的重要關鍵，顯示 DUSP22 將可成為自體免疫疾病的潛力生物標記或治療標靶。（Nature Communications）
- (3) 研究團隊發現發育早期之間葉幹細胞可有效地分化為骨骼肌，並有效地修復小鼠的骨骼肌損傷。骨骼肌退化/肌少症為老化引起之現象，可進而導至失能。台灣老化人口逐年增加，如能及時修復骨骼肌將能避免其引起之失能與後續引發的疾病和社會成本。（Stem Cells and Development）
- (4) 本院開發一套多功能的模擬軟體(SeqSIMLA2)，能根據基因序列資料及疾病模型或量化性狀模型模擬病人資料，可以模擬兩種不同的連續性狀，並模擬家族成員中的共通環境對連續性狀的影響，以及兩種不同的連續性狀間的關聯性，也可以模擬大型家族的資料，此方法將能回答許多問題如某基因

對疾病的影響，因而加快致病基因的研究，找出許多複雜疾病如高血壓及糖尿病等的主要致病基因。（Genetic Epidemiology）

- (5) 研究團隊發現 miR-491-5p 及 GIT1 有潛力可作為口腔癌的預後及淋巴轉移的指標，相關研究成果獲選為 103 年度 2 月份 Cancer Research 之封面故事。藉由 microRNA-708 抑制下游分子 Rap1B 的表現，阻止經由 Integrin 所調控的細胞移動與侵入之能力，此機制可有效的抑制卵巢癌細胞轉移，研究結果已於 104 年 1 月發表在國際頂尖期刊。（Nature Communications）
- (6) 本計畫 103 年度研究成果豐碩，於學術論文發表方面，本院共發表國內外 SCI/SSCI 論文 444 篇，平均影響係數為 4.29。其中 270 為第一作者或通訊作者，IF 為 3.97。成果豐碩，具學術價值。

本計畫未來將持續針對重大健康議題，包括老化症候群、環境與職業疾病、精神疾病等進行基礎與臨床研究，探討疾病發生及致病機制，同時發展生醫技術，開發新的疾病診斷與治療方法。藉由各項基礎與臨床研究的執行，提升我國生物科技至國際水準，裨益我國醫藥衛生研究之發展，協助衛生福利部達成「促進及保護全民健康與福祉」之施政發展使命。

以下為 104 年迄今之執行成果說明：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
一、衛生政策及醫療保健研究	持續探討各族群健康促進及健康不平等議題，檢討健康照護體系資源配置，建置衛生資訊及衛生研究基礎建設。104 年度之研究重點包括醫事人力推估、國民健康及行為追蹤、健康不平等探討，以及公共衛生研究基礎建設建置及研發等。	<p>1. 醫事人力發展評估計畫：(1)「住院醫師」問卷已完成專家效度及前測，正進行 IRB 變更及問卷印製作業。(2)「臨床心理師」問卷也已完成專家效度及前測，正進行 IRB 變更、設計網路版問卷；目前已收到各校回復之近年畢業生數相關資料，正進行供給面人力推估。(3)「諮商心理師」已依 104 年 1 月 14 日「諮商心理師業務執行範圍討論會議」決議，根據執業場域之不同召開焦點團體會議，並完成專家效度及前測，正進行 IRB 變更、設計網路版問卷；目前已收到各校回復之近年畢業生數相關資料，正進行供給面人力推估；需求面則蒐集相關法規，進行未來需求推估。</p> <p>2. 健康照護體系</p> <p>(1) 躁鬱症病患使用情緒穩定劑之藥物流行病學研究：延續去年度執行進度，目前將先前躁鬱症病患長期服用不同種類之精神鎮靜安眠藥物的長期趨勢所得的結果歸納整理，準備相關的圖表製作，進行論文投稿作業。另外，正著手探討長期服用精神用藥（其中包括：antipsychotics、antidepressants 和 mood stabilizers 等）的躁鬱症病患，所可能產生藥物副作用之風險評估，例如：在躁鬱症病患中，長期服用精神用藥與發生</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>腦血管疾病的關聯性。</p> <p>(2) 疾病史與癌症相關性：延續去年的研究，對各事件(疾病或行為)是否對乳癌預後造成影響進行後續研究。首先，利用健保資料對代謝症候群(如糖尿病)慢性疾病史是否對乳癌患者預後造成影響進行研究，研究對象側重在中高齡患者。團隊正在研讀國內探討關於慢性疾病於健保資料庫診斷登錄精確度的相關論文，以驗證在利用健保資料定義慢性疾病樣本時是否有足夠好的準確性。相關定義準則亦會在整理後與專家討論。另外，蒐集懷孕期乳癌以及乳癌發生後懷孕對癌症預後影響的論文，研究從政府公佈資訊可知國內女性初胎生育年齡漸晚，台灣女性乳癌發病年齡又較西方國家早，因此乳癌發病於療程中或療程後是否仍適合生育還是有生育規劃的患者切身關注的議題，此議題研究對象則偏向相對年輕之患者。</p> <p>(3) 預立照護計畫與安寧緩和療護利用之提升：資訊庫建置與推廣策略研發：本計畫與耕莘醫院及台大醫院建立合作關係，第一階段將先於耕莘醫院家醫科進行預試研究。目前已開始籌劃一般慢性病老年人樣本焦點訪談。</p> <p>(4) 以健保資料探討慢性疾病之發展、照護與預後研究：利用全民健康保險重大傷病暨低收入戶之特殊需求檔，以 2000 年/2005 年百萬人抽樣檔選取一般老人及低收入戶老人為研究對象，並由 2000 年/2005 年 1 月 1 日開始觀察，追蹤至個案開始慢性透析，或至 2004 年/2009 年 12 月 31 日為止。透析病患以 2000-2004 年/2005-2009 年有連續透析 3 個月且有申請慢性腎衰竭之重大傷病（ICD9_CM code=585）者，以連續透析 3 個月的第一天為開始透析日期。</p> <p>3. 健康促進及健康不平等研究</p> <p>(1) 以「國民健康訪視暨藥物濫用調查」分析健康指標的時間趨勢及影響因子：迄今完成 NHIS2009 問卷之結果製表，並交由國民健康署進行內容刪減。刻正進行 2013 年 NHIS 研究簡訊撰寫，並與國內衛生業務單位交換意見與合作，成果提供相關業務單位推廣與做為施政參考，並將成果轉譯成政策可利用之資</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>訊。</p> <p>(2) 利用地理空間分析之技術來探討健康不平等的議題：主要探討南部重大疾病之問題，藉由與高雄醫學大學及高雄長庚醫院之訪談結果，列出多項與區域相關之疾病流行問題，其中泌尿腫瘤之盛行與環境息息相關，並具地區特殊性。1/10 召開南部泌尿腫瘤相關專家會議，提議結合各領域專家共同研究此一重要議題。</p> <p>4. 公共衛生研究及衛生資訊、衛生政策研究基礎建設</p> <p>(1) 偵測具有時空相關性之流行疾病群聚的統計方法：(A)開發了能同時分析家族及無血緣關係病人次世代定序資料的統計方法，透過模擬實驗驗證了方法的正確性以及具有統計的高檢定率，此方法已應用在一組包含 20 個大家族及 1500 個無血緣關係病人的次世代定序高血壓研究上，並找到數個與疾病可能有關聯的基因，此研究已被 BMC Proceedings 所接受。(B)擴充了模擬軟體 SeqSIMLA 的功能，在給定大家族的表現型下，能計算每個家族成員基因型出現的機率，因而能根據此機率快速的模擬資料，透過模擬實驗驗證 SeqSIMLA 所模擬出來的對疾病有影響的基因位點在模擬家族資料中，具有正確的相對危險性(Relative Risk)，目前已著手撰寫論文中。(C)開始發展能處理大型家族資料中次世代定序資料的統計方法，針對大型家族資料，計算在虛無假設下(無關聯性)的統計值仍為一個挑戰，團隊試著利用統計上無母數的 bootstrap 方法來估計虛無假設下的統計值，並理論上推導 bootstrap 方法中所需的參數。</p> <p>(2) 兒童及青少年行為之長期發展研究第三期計畫：(A)第 14 波問卷調查已於去(103)年 12 月底完成，現正進行問卷檢核及問卷資料鍵入工作；第 14 波問卷調查之施測對象為第一個世代學生(2001 年就讀國小 1 年級)，應訪人數為 2,339 人，回收 1,916 案，完訪率為 81.9%。(B)於 1 月 16 日、3 月 6 日分別召開資料分析會議，討論資料分析結果與論文撰寫。(C) 3 月 11 日與國民健康署、其委託亞洲大學建置之衛生保健社</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		區調查作業中心，共同召開工作會議，針對第 15 波問卷調查之經費、施測對象、時程等進行討論。
二、促進中老年人健康老化	以流行病學研究方式，探討健康老化與相關影響因素。招募研究個案進行問卷及健檢資料收集；分析帶有慢性疾病老人之生理及心理功能。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 台灣中老年健康因子及健康老化長期研究之第二期研究，持續進行嘉義區第二期收案及前期個案之家訪電話追蹤工作。相關成果已集結成多篇論文撰稿中。另，中老年第 2 型糖尿病患骨質疏鬆症長期追蹤調查，自 102 年至今共納入 258 位受試者，目前已陸續安排訪問及相關檢查，累積完成問卷者有 253 位，已抽血完成檢驗者及施測骨質密度有 247 位。 2. 為分析慢性疾病老人之生理及心理功能，研究人員以門診老人周全性評估長期追蹤資料，試圖建構以功能為導向之老人整合照護模式，同時建立本土衰弱症評估指標。除以身體衰弱面向評估，並以老化動態心理歷程建置相對應之心理衰弱評估量表。計畫初步結果於今年 3 月 5-8 日「2015 Wonca Asia Pacific Regional Conference/世界家庭醫師組織（Wonca）亞太區域會議」之「The impact of chronic disease control and aging psychology on outcomes of frailty」場次，發表專題演講，講題為 Trajectory patterns of physical frailty from a longitudinal study of ambulatory geriatric patients with chronic disease：內容主要以群體基礎軌跡模型分析 6 年期間老人衰弱症變動情形與相關因子。校正其教育程度、共病數等因子後發現，除年齡不可變動之因子外，影響個案變衰弱的主要因子包括：主觀健康狀況及心理健康狀況；成果將可做為未來介入措施之參考。 3. 研究團隊經由文獻資料整理，進一步擘劃老人功能衰退之研究方向，並以文章呈現刊登於 2 月之 Biomedicine 期刊，主題為「Emerging roles of frailty and inflammaging in risk assessment of age-related chronic diseases in older adults: the intersection between aging biology and personalized medicine」。主要內容為根據近年的研究，發現功能衰退極有可能為一嶄新的生物老化指標(biologic aging marker)。相較於時序性老化指標(chronologic aging markers)，生物老化指標較能精確地反應老化的進程。以老化相關基礎研究的角度，生物老化為一具階段性的過程:細胞內發生數種變化並逐步經過一定的步驟造成

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>組織、器官功能改變，導致多重器官衰竭及死亡的機率隨年齡增加而升高。另一方面，高齡功能衰退很可能反映老化已進展至組織、器官層次改變的階段;但詳細的情形仍不甚清楚。生物老化為老人常見疾病的主要病因，因此，假若功能衰退為一嶄新的生物老化指標，在臨床上 personalized health risk assessment 將佔有重要性地位。老年人慢性疾病的完善醫療仍是一個深具挑戰而尚未達成的目標，因老年人慢性疾病在罹病風險、疾病嚴重程度、疾病預後或疾病治療效果/副作用等方面有相當程度的異質性與不可預測性。對於心血管疾病、癌症、糖尿病、慢性腎臟病等疾病，功能衰退程度的測量有可能可以精確地區分罹病風險、疾病嚴重程度、疾病預後或疾病治療效果/副作用不一的老人，因而有機會協助提升老人醫療照護的品質、延長 healthy survival、促進健康老化等。</p>
<p>三、台灣微生物抗藥性監測</p>	<p>本研究將持續執行進行台灣細菌抗藥性監測，並針對社區環境及畜牧界抗藥性細菌進行監測及分子流行病學調查，也持續進行致病性酵母菌型黴菌在高危險群愛滋病患與口血液腫瘤病患的分佈與其對抗黴菌藥物的感受性的研究。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 第九期 TSAR (TSAR IX 2014)從 26 家 TSAR 醫院收集到 7600 多株菌，在完成這些菌株資料庫之建立後，目前已完成 1,750 株大腸桿菌(<i>Escherichia coli</i>)、798 株克雷伯氏桿菌(<i>Klebsiella sp.</i>)、及 570 株腸球菌之鑑定及抗藥性測試工作。初步結果顯示，來自加護病房、非加護病房住院病人、及門診病人的大腸桿菌，對後線抗生素第三代頭孢子素(cefotaxime)的抗藥性各高至 39%、36%、及 22%，對氟喹諾酮類(ciprofloxacin)之抗藥性亦皆高過 30%；此高抗藥性表示不僅住院病人，連嚴重感染疾病之門診病人，第三代頭孢子素及氟喹諾酮類皆已不適為經驗性治療之選擇。此外，抗萬古黴素的腸球菌(<i>Vancomycin-resistant enterococci</i>，簡稱 VRE)，尤其是屎腸球菌(<i>E. faecium</i>)中 VRE 的比例，已高至 37%，是國內另一急須注意的多重抗藥菌。 2. 有關社區人畜共通抗藥細菌之研究，團隊完成 86 株不同肉品中抗後線抗生素大腸桿菌(<i>Escherichia coli</i>)之乙內醯胺酶表現型與基因測試，相關結果於 3 月底的 7th International Congress of Asia Pacific Society of Infection Control (APSIC 2015)國際會議壁報發表 (題目為 Extended-Spectrum Cephalosporin Resistant <i>Escherichia coli</i> in Retail Meat in Taiwan)。
<p>四、代謝及發炎疾</p>	<p>從「心血管及代謝症候群之</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
病	<p>相關流病及臨床研究」、「心血管保護機制」、「發炎與心血管及代謝疾病之關係」、「免疫及發炎疾病研究」及「心血管疾病整合型計畫」等 5 項重點方向切入，深入探討心血管疾病之成因及發展預防醫學。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。</p>	<p>究</p> <p>(1) 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究方面，持續收案，進行頸動脈超音波與心臟超音波 105 人；分析各項血脂與老年認知功能的關係。</p> <p>(2) 控制血壓以降低第 2 型糖尿病腎臟病變風險之研究方面，於桃園敏盛醫院及高雄醫學大學持續進行第 2 型糖尿病患者收案工作，截至目前為止，桃園敏盛醫院及高雄醫學大學已完成同意書、問卷與抽血者分別有 385 及 477 人，真正符合收案條件可隨機分組人數，則分別為 358 及 390 人，而完成醫院檢驗值登錄則分別為 480 及 511 人，目前累積完成率為 59.8%。</p> <p>2. 心血管保護機制</p> <p>(1) 維甲酸受體在流體剪力調控內皮細胞發炎反應中所扮演的角色，使用生物資訊及 pMIR-luciferase assay 探討發炎因子 GATA6 是否為 miRNA-10a 的直接標的，團隊分別將 GATA6 的 3' UTR wild type 及 mutant 接至 luciferase 的載體，進而與 preR-10a 一起送入 Hela 細胞中，結果證實 miRNA-10a 可以結合至 GATA6 的 3' UTR，進而將其降解，以此方式調控內皮細胞發炎訊息。</p> <p>(2) 研究第一型血基質氧化酶在腹主動脈瘤形成的角色，利用迷你幫浦把血管緊張素 II 或生理食鹽水灌注到 apoE 缺陷小鼠與 HO-1/apoE 雙缺陷小鼠，然後於二、三、或四星期後收取主動脈。在清除結締組織後，檢視是否有動脈瘤及其大小，也利用組織切片及 H&E 染色方法來初步判定動脈瘤之組織。初步發現在灌注血管緊張素 II 三星期後，缺乏 HO-1 使得主動脈瘤發生率從 45% 增加到 71%；而在四星期後則從 81% 增加到 100%，動脈瘤在整條主動脈的範圍也增加。組織切片及 H&E 染色顯示血管彈性纖維層斷裂在 HO-1/apoE 雙缺陷小鼠較為嚴重，也造成動脈瘤之結構較為脆弱，可能是導致動脈瘤破裂的原因之一。</p> <p>(3) 調控動脈粥狀硬化病程訊息途徑之分子機轉，主要為探討蟲草素對血管內皮細胞存活之影響，並準備經蟲草素處理內皮細胞之 mRNA 樣本進行基因表現之</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>微陣列分析。初步發現蟲草素在高濃度 ($> 100 \mu M$) 以上時，具有部分抑制細胞生長之能力，在較低濃度時對細胞則無明顯影響。團隊將進一步利用 $50 \mu M$ 蟲草素處理內皮細胞後，萃取 mRNA 後進行基因表現之微陣列分析。</p> <p>3. 發炎與心血管及代謝疾病之關係</p> <p>(1) 探討動脈粥狀硬化中血管平滑肌細胞生理代謝產物與 Toll-like receptor 支配發炎反應的生理相關性，初步結果顯示，血管平滑肌細胞培養液能增加周邊巨噬細胞 arginase 1 與 IL-10 的表現，而在給予 IFN-γ 模擬巨噬細胞走向 M1 表現型的情況下，血管平滑肌細胞培養液能增加促炎細胞激素的產生。因此團隊認為在血管平滑肌細胞培養液中有不同的代謝產物調控巨噬細胞的表現形態。</p> <p>(2) 骨髓間葉幹細胞治療豬隻異位心臟移植模式之療能，在上(103)年度實驗中，團隊已建立豬隻異位同種心臟移植模式，並發現於傳統免疫抑制療程 (traditional immune-suppression protocol) 中，加入幹細胞驅動劑 (stem cell mobilizer) 有改善植體冠狀動脈硬化 (transplant arteriosclerosis, TA) 的趨勢。本(104)年度延續前期計畫，調整幹細胞驅動劑的劑量及給藥期程，以最佳化治療效果 (optimal therapeutic effect)。目前已完成 4 組豬隻異位心臟移植，並給予高劑量的幹細胞驅動劑，正進行後續追蹤。另一方面，團隊收集 donors bone marrow aspirates，建立了高純度 ($> 90\%$) CD271+ BM-MSC 之篩選方式。後續將結合生醫材料以培養篩選所得的 BM-MSC，並測試其免疫調控能力。</p> <p>4. 免疫及發炎疾病研究</p> <p>(1) DUSP4 於細胞癌化及抗癌免疫反應誘發之作用，已成功藉由轉殖 pCMV6-AC-tdTomato 及 G418 暨流式細胞儀篩選創建 tdTomato+ B16-F10 腫瘤細胞株，並已完成製備 DUSP4 及 DUSP4lentivirus，將用於改變 tdTomato+ B16-F10 腫瘤細胞株中之 DUSP4 表現量，而可觀察其對腫瘤成長或凋亡之作用。</p> <p>(2) 探討去磷酸酶缺失與 B 淋巴球的衍生疾病，持續進行建立 B 細胞特異性 p53</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>缺失小鼠之 B 淋巴瘤模式，目前累積 35 隻 PP4 野生型 (CD23/cre/PP4+/+/p53flox/flox 基因型) 小鼠，有 3 隻死於淋巴瘤。PP4 基因剔除型 (CD23/cre/PP4flox/flox/p53flox/flox 基因型) 小鼠有 38 隻，有 2 隻死於淋巴瘤。小鼠死亡時間都在五至六個月。</p> <p>(3) 多面性探討雙特異性去磷酸酶對高脂飼糧誘導代謝症候群及發炎因子之調控，本計畫為探討特異性去磷酸酶基因在高脂飼糧誘導代謝症候群模式中可能扮演的角色。團隊之前結果顯示 dusp6 基因剔除鼠在高脂飼糧誘導代謝症候群模式下有不易發胖並不易得第二型糖尿病的趨勢。已完成在野生型的無菌/限菌小鼠之糞便菌群移植方式建立，正在糞菌移植模式的提供鼠及被授與鼠做微生物基本菌叢的比對分析，目前並已開始從 dusp6 基因剔除鼠進行糞便菌群移植到野生型的無菌/限菌小鼠，且在糞便菌群移植後開始進行高脂飼糧誘導代謝症候群模式研究。</p> <p>5. 心血管疾病整合型計畫：本計畫將利用心臟衰竭之動物模型探討粒線體異常與心臟功能退化之老化相關疾病致病機制，以及探討粒線體異常導致炎症反應與評估抑制心肌與骨骼肌炎症之活體治療模式之效益。已利用外源蛋白堆積方式成功建立心肌間質纖維化之心臟衰竭動物模型，初步之病理分析得知為擴張型心臟衰竭、左心室肥大、左心房血栓、營養不良性鈣化及心肌間質纖維化。</p>
五、癌症預防與治療	<p>針對國人好發的癌症，從分子遺傳病變、病毒致癌機轉以及癌症惡化、轉移過程等層面進行基礎研究，尋找癌症生物標記，開發新的抗癌藥物與治療方法。並將基礎研究成果藉由轉譯研究導引至臨床應用，進行臨床試驗，提升癌症預防與治療品質。</p>	<p>1. 上呼吸消化道癌研究</p> <p>(1) 以體外細胞實驗及體內動物模式探討外在環境因子在口腔癌形成之角色，本月測試不同細菌之酯多醣毒素誘發發炎反應之差異，團隊於塗抹酯多醣毒素 4 周後定期收集血清，共完成 3 次不同時間之收集。於解凍後進行細胞激素之測量。結果顯示，塗抹兩種不同細菌酯多醣毒，均會刺激特定發炎相關細胞激素之分泌，兩者差異不大。推斷可能是酯多醣毒素劑量較低，因此影響不大。預定將另行測試較高劑量之影響。</p> <p>(2) 基因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，團隊確認 Dbf4 過量表現與口腔癌臨</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>床病人存活有關，而且可做預測病人預後存活率的診斷標記。另發現 Cdc7-Dbf4 可透過磷酸化 HSP90-HCLK2 複合體來調節複製監控點激酶 ATR，並已找到磷酸化的位置。</p> <p>2. 胰臟癌整合性研究</p> <p>(1) 正常與惡性胰臟幹細胞 DNA 甲基化型以及其臨床預後相關性的整合性研究。研究團隊發現 ASPM 可以與非典型 Wnt 訊息傳導中的數個蛋白結合，可能藉此賦予癌幹細胞對於非典型 Wnt 結核子例如 Wnt-5a 的反應，使得具有高 ASPM 表達的癌幹細胞具有高度移動能力。同時，團隊利用流量細胞儀也發現胰臟癌細胞具有一小群具有高 ASPM 表達活性的幹細胞。目前正建立 ASPM 的胰臟癌報告細胞株。</p> <p>(2) 探討胰臟癌細胞的代謝過程與腫瘤幹細胞和 Gemcitabine 抗藥性的關聯。團隊使用西方墨點法(Western blot)來檢測一系列胰臟癌細胞株(BXPC-3、PANC-1、MIAPaCa-2、Hs766T、SUIT-2、PANC-1/GEM100、PANC-1/GEM1500)的乳酸脫氫酶甲型的表現量和使用細胞存活率分析(MTT assay)來檢測其對 Gemcitabine 抗藥性的相關性。驗證胰臟癌細胞株乳酸脫氫酶甲型的表現量會與 Gemcitabine 抗藥性呈現正相關性。</p> <p>3. 其它癌症研究</p> <p>(1) N-糖基化失調和激活未折疊蛋白反應路徑的致癌機制與發展標靶藥物治療肝癌，完成建構肝特異性過度表達 MAN1A1 和 MAN1C1 的轉基因魚，並檢查不同時期斑馬魚脂肪肝、肝硬化及肝癌形成的變化。先以 QPCR 量測脂肪合成(lipogenic factor)、脂肪合成酶(lipogenic enzyme)、細胞週期相關(cell cycle related)基因表現變化情形，再以 HE 染色觀察肝病理變化情形、以 Oil Red 染色觀察脂肪肝情形、並以 Sirius Red 染色觀察肝纖維化情形。結果發現表現 MAN1A1 可在 5 到 7 個月促進脂肪肝形成，並在 5 到 9 個月促進肝硬化形成、9 到 11 個月促進肝癌發生；表現 MAN1C1 則無任何影響。</p> <p>(2) 系統性分析轉殖鼠 B 型肝癌不同階段的基因體不穩定性及全基因表現，本月</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>團隊分析在 HBV 基因轉殖鼠中各時期 mTOR/SREBP1/ACLY 及下游相關基因之表現與醣類、脂肪代謝變化，分析 pre-S2 基因轉殖鼠肝臟 mTOR 訊息，發現 pre-S2 會造成內質網壓力(ER stress)繼而造成 mTOR 一連串訊息活化，活化 SREBP1 會使 ACLY 表現增加。</p> <p>4. 實驗性療法開發</p> <p>(1) 微製造與微流體於癌細胞微環境之調控與應用。團隊先於 96 孔盤中進行預測試，觀察不同硬度之三維培養環境對癌細胞存活率之影響，待晶片製作完成後再於晶片中進行癌細胞三維環境培養，並於三維條件下篩選抗癌藥物。另外，進行微流體晶片結構之設計與製作，由於此微流結構設計共有七層較為複雜，目前正測試不同參數下，氧電漿機對 PDMS 表面改質情形以加強 PDMS 與 PDMS 之間的黏合效能，形成晶片結構中的緊密封閉流道。</p> <p>(2) 關於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。評估金屬螯合劑和鉑類的化療藥物對腫瘤治療的安全性及有效性，人類鱗狀癌細胞 SiHa 的 IC50 數值為奧沙利鉑 $0.78 \pm 0.05 \mu\text{M}$，順鉑 $1.5 \pm 1.17 \mu\text{M}$，卡鉑 $2.91 \pm 0.71 \mu\text{M}$，具奧沙利鉑抗藥性細胞株 S3 的 IC50 數值為奧沙利鉑 $53.5 \pm 1.54 \mu\text{M}$，順鉑 $17.8 \pm 1.27 \mu\text{M}$，卡鉑 $5.84 \pm 0.29 \mu\text{M}$。結果顯示，S3 不止對奧沙利鉑具抗藥性，其相關鉑類藥物也有抗藥性。</p> <p>5. 臨床試驗研究：3 月新進案 28 例，總計收案 870 例。參與 BIG 乳癌國際臨床試驗 OlympiA 新計畫，台灣共計十一家醫院參與進案，已篩選 48 例，進案 1 例；全球總進案 58 例。</p>
六、老化與神經退化疾病	將由已開發之各種疾病模式與技術平台，針對老化及神經退化性疾病研究，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。	<p>1. 老化相關疾病機制、預防及治療方法</p> <p>(1) 探討老化造成骨骼肌喪失之機制和尋找疾病標記，在老化的過程中，蛋白質會被糖化而形成高度糖化蛋白終產物(advanced glycation end products, AGEs)。團隊初期的結果發現 AGEs 會抑制 IGF-1 的信息傳導。因此，團隊假設老化造成 Sarcopenia 是因 AGEs 抑制 IGF-1 的信息傳導的後果。在 104 年將研究 AGEs 對 IGF-1 的信息傳導在肌肉細胞的影響</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>及 AGEs 對肌肉分化的作用。目前發現在年老老鼠的骨骼肌及脂肪組織中 AGEs 的量顯著地升高。後續將檢測升高的 AGEs 是否影響肌肉細胞分化。</p> <p>(2) 退化性關節炎的免疫致病機轉和治療方法，本年度為延續並完成 103 年探討銀杏萃取物(Ginkgo biloba extract (EGb))對第一介白質(IL-1)造成軟骨發炎破壞物質之影響與作用機轉。初步結果顯示，在人類軟骨細胞株 Ch002 上銀杏萃取物作用後應會透過增加 c-jun 分解而減少 c-jun 蛋白的表現。</p> <p>(3) 老化相關疾病之訊息傳遞網絡研究，探討發炎相關因子和病患心血管及新陳代謝疾病的關連性，例如血清中的總膽固醇 total cholesterol、三酸甘油酯 triglyceride、高密度脂蛋白 high-density lipoprotein (HDL) 以及低密度脂蛋白 low-density lipoprotein (LDL)都和心血管及新陳代謝疾病有很重要明確的關連性。團隊探討血清中細胞激素 cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN-gamma, TNF-alpha)和急性心肌梗塞 acute myocardial infarction (AMI)、動脈粥狀硬化 atherosclerosis、高血壓 hypertension 的關聯。初步發現特定細胞激素和這些心血管及新陳代謝疾病有關聯，未來可能可作為治療或檢測的標的。</p> <p>2. 再生醫學研究與應用</p> <p>(1) 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，分析 FGF1 在小鼠腦組織中的表現，研究結果發現，F1B-GFP 陽性細胞為室管膜細胞(ependymal)和神經細胞，同時鑑定出 F1B-GFP 陽性細胞的部份特定細胞表現出多巴胺神經元的特性。部份結果已發表在 Developmental Neurobiology。團隊將繼續採用不同的切片技術 (sagittal section、coronal section、whole-mount) 來觀察 GFP 陽性細胞在 F1BGFP 轉殖基因鼠腦內分布情形，進一步利用免疫螢光染色法來獲知 GFP 陽性細胞分屬兩種不同的細胞類型與特性。</p> <p>(2) 發育早期組織之間葉幹細胞的轉譯醫學應用，發現 P-MSc 可成功的往 non-paraxial mesoderm 分化，在實驗上顯示出 P-MSc 可分化成內皮細胞</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>(endothelial cells; ECs)的形態，另外，在 functional characterization 上，利用 Matrigel culture 證實具有 tube formation 的能力，以及表現 EC 相關蛋白包含 CD31 及 CD144。</p> <p>(3) 探討腦血管的 TGF-beta 訊息傳遞在神經再生的角色，本計畫探討腦血管的完整對於神經血管單元的恆定維持，以及在中樞神經再生中的角色。104 年的研究重點在於分析於顱內阻斷 TGF-β 訊息對於血管以及神經組織的影響。為以 Rosa26-CAG-fGFP reporter 小鼠，分析胚胎時期小鼠顱內 Germinal matrix 表現 TGF-β 3 的細胞的分布狀態。開始交配具有 Rosa26-CAG-fGFP Tg/+ 基因型與 Tgfb3-Cre/+ 基因型的小鼠，運用 Timed-mating，目前已經收到 E13.5 的胚胎。用螢光顯微鏡觀察 E13.5 具有 [Rosa26-CAG-fGFP Tg/+; Tgfb3-Cre/+] 基因型的胚胎腦部，發現在 telencephalone 區域，有顯著與特定的訊號。團隊觀察到在 ventral telencephalone 的 Medial ganglionic eminence (MGE) 區域以及 ventral marginal zone 區域有 GFP 訊號。這特殊的 recombination 型態很像血管從 perineural vasculature plexus (PNVP) 侵入 subventricular zone 形成 periventricular vascular plexus (PVP)，而 PVP 進而從 ventral 延伸到 dorsal telencephalone。</p> <p>3. 神經退化的疾病模式</p> <p>(1) 先天性免疫與阿茲海默症病變的交互作用，為檢測阿茲海默症模式果蠅其腸道恆定性的先天性免疫力是否發生變化，利用 DCFDA 分析腸道內活性氧化物(ROS)，發現阿茲海默症模式果蠅其腸道恆定性的 ROS 略微上升。利用 real-time RT-PCR 分析腸道內抗微生物肽(AMP, antimicrobial peptide)的變化，發現阿茲海默症模式果蠅其腸道恆定性的抗微生物肽有下降的趨勢。</p> <p>(2) 以果蠅模式生物探討神經元修剪與神經退化疾病之關聯性，以建立果蠅神經元修剪研究模式以微核酸及荷爾蒙受體為目標，初步發現 mir-34 為 hormone Ecdysone regulated microRNA，而 mir-34 是透過 ecdysone B1 調控神經元修剪。miRNA mir-34 於 mushroom body 過量表</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>達會抑制神經元修剪。</p> <p>(3) 研究 Cisd2 在阿茲海默症小鼠病變過程之神經保護作用，團隊已經繁殖取得 4 組小鼠(AD, AD+Cisd2 TG, Cisd2 TG, WT)，準備腦部海馬迴組織，將進行粒線體能量代謝功能分析。另外，已有 4 組小鼠腦組織切片，之後將進行腦部神經幹細胞之標記分析。病人的部分，已收集超過 40 例台北榮總中度失智症(MCI)病患的血液檢體，並萃取白血球 RNA 樣品。</p> <p>4. 神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究</p> <p>(1) Gliptins 藥物治療帕金森氏症及腦中風神經退化研究，利用培養中腦多巴胺神經細胞模型，建立與帕金森症相關的神經退化的細胞學反應。經事前處理 gliptins 可降低多巴胺神經退化。此外，利用成鼠以單側 6-hydroxydopamine 注射於破壞 medial forebrain bundle，觀察帕金森症相關的神經退化的行為反應。</p> <p>(2) 膠質細胞發炎反應與腦部疾病的研究，利用神經退化轉殖鼠(阿茲海默氏症)模型，並建立腹腔注射脂多糖內毒素活化大腦膠質細胞模型，檢測溶血磷脂酸受體在活體內之表現。初步發現，脂多糖模型可成功誘導大腦膠質細胞之活化，尤其在海馬迴區域，星狀膠質細胞有明顯的活化現象。在活化的星狀膠質細胞當中，有許多細胞同時也表現溶血磷脂酸受體。與神經退化轉殖鼠模型類似，當星狀膠質細胞被活化後，溶血磷脂酸受體之蛋白表現會隨之增加。然而，其基因表現卻會被抑制。以此看來，星狀膠質細胞在活化過程中增加溶血磷脂酸受體，肯定在調控發炎反應機制上扮演著重要的角色。</p> <p>(3) 奧美加不飽和脂肪酸對於失智症患者之憂鬱症狀保護效果，共計新收案 12 名，已全數完成所需之量表與實驗室檢驗，MRI 檢查完成度為 83%。已完成 4 位 103 年度收案個案之首年滿期追蹤檢查。</p>
七、環境健康醫學	以流行病學、基因體學、基礎與臨床醫學等研究方法，探討環境與職業因子對國人心血管、腦血管與肺部疾病。104 年度重點進行環境	<p>1. 環境內分泌干擾物質暴露與基因對發炎疾病之衝擊</p> <p>(1) 研究化學性環境因子引起肺部病變之分子機轉：(A)檢測 BaP 在肺腺癌細胞株所引起的基因表現與相關訊息傳遞，在</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	<p>因子對發炎疾病的衝擊、微粒暴露對健康之影響，以及職業暴露對發炎疾病的影響。</p>	<p>肺腺癌細胞株 PC9 中確認 STAT3 與 p38 訊息列是否因 BaP 暴露而改變，利用 Iressa 了解 BaP 促進細胞轉移可能的作用機轉；(B)檢測 BaP 在吞噬細胞中所引起的基因表現與相關訊息傳遞，利用 MMP9 ELISA 與 zymography 實驗，確認暴露 BaP 後；monocyte 與 macrophage 細胞，是否 MMP9 表現增加。</p> <p>(2) 環境賀爾蒙對脂肪細胞代謝之機轉研究：(A)建立 3T3-L1 的誘導分化為脂肪細胞步驟並選用 2 種塑化劑：DEHP，DBP 及其代謝物：MEHP，MBP 進行暴露。(B)利用 Real-time PCR 來分析 MEHP 對脂肪細胞基因的表現變化。</p> <p>(3) 暴露於環境荷爾蒙之小孩的心臟血管因子之追蹤：(A)確認 2-3、5-6、8-9 及 11-12 歲收案名單，更新及建立 14-15 歲收案清冊。(B)建立 14-15 歲飲食問卷、行為量表及氣質量表，並與專家討論並持續進行修正。(C)完成孕婦血清 381 支及臍帶血清 30 支 Folate 檢測。(4)進行尿液鄰苯二甲酸酯類代謝物檢測國際比對相關事宜。</p> <p>(4) 肺癌之環境因素-類雌激素物質對肺癌發展之影響：主要建立類賀爾蒙環境污染物 benzo[a]pyrene、bisphenol A 對肺腺癌細胞株細胞活力的劑量反應曲線，比較在生理濃度雌、雄激素處理下，benzo[a]pyrene、bisphenol A 細胞毒性的變化，並檢測 benzo[a]pyrene、bisphenol A 對 EGF 引發之肺腺癌細胞生長與型態變化的影響。初步結果顯示，24 小時非致死劑量之 benzo[a]pyrene 與 bisphenol A 暴露對性賀爾蒙與 EGF 無顯著交互作用。</p> <p>2. 微粒暴露與基因對發炎疾病之衝擊</p> <p>(1) 細懸浮微粒(PM2.5)流行病學調查研究--細懸浮微粒與暴露評估方法、粒徑、地理位置、和來源在毒性上之交互作用研究：問卷設計與儀器測試，進行收案流程安排與規劃步驟，並開始挑選台北市、新北市等之受試對象。</p> <p>(2) 空氣污染長期暴露對於呼吸道疾病、腎臟疾病與中樞神經系統疾病之世代研究：(A)文獻蒐集呼吸道疾病—COPD 之危險因子，包括：高血壓、抽菸、高齡、糖尿病、高血脂、尿蛋白、貧血、血尿與代謝症候群。(B)建立 Repeat Cohort</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>13,259 人與 Non-Repeat Cohort 38,290 人之土地利用回歸模式，包含 PM2.5, PM2.5abs, PMcoarse, PM10, NOX 及 NO2。</p> <p>(C)蒐集 COPD 定義文獻，瞭解 COPD ICD-9CM Code 共有四種不同定義。</p> <p>(3) 氣喘及過敏性哮喘環境基因體學之研究：研究 AhR-ISX 相互作用在 BMDCs 中的調節作用，團隊運用野生型和 DC-specific AhR 基因敲除小鼠研究其細胞特異性 (cell type-specific) 是否會影響調控過敏性反應之表現，發現 DC 特異性 AhR 基因敲除小鼠中脾臟 DCs 顯著降低，這更加的表明 AhR 在維持細胞平衡方面具有重要作用。同時，與對照組相比，發現來源於 DEHP 暴露孕鼠的 F1, F2, F3 或 F4 子代的過敏性肺炎的症狀更加嚴重，cDCs 和 pDCs 的百分比和數目也顯著降低。</p> <p>3. 預防職業性心血管和腦血管疾病之效果評估：(1)申請全民健保研究資料庫，癌症部分目前進入存取資料階段，發炎資料將開始進行申請，以分析環境職業相關發炎性炎症及癌症。(2)分析勞工職場危害認知資料庫（勞工工作環境安全衛生狀況認知調查），以瞭解工作時間、超時工作和工作壓力之暴露情形。</p>
八、感染症研究	<p>延伸微生物抗藥性監測及臨床資料，挑選國內重要微生物感染原，結合基因體分析工具，探討其病因及致病機制，作為疫苗研發基礎；持續監測國內流感及腸病毒流行情形，開發相關新型疫苗，以協助政府解決國內重大感染症議題；利用已建立的登革病毒小鼠攻毒模式，評估脂質化登革候選疫苗效力與探討脂質化登革候選疫苗保護機制。</p>	<p>1. 在金黄色葡萄球菌的發炎機制探討，團隊利用已經建立的 RHEK-1 細胞感染模式，證明 MRSA PVL(+)野生株對於 RHEK-1 細胞毒殺性及刺激 ROS 的產生能力明顯高於 PVL 剔除突變株。此外，藉由加入 anti-LukS Ab 可以有效降低 MRSA PVL(+)野生株激發細胞所產生的 ROS 程度及細胞毒殺性等傷害。</p> <p>2. 有關煙麴黴菌(<i>A. fumigatus</i>)菌株的 Azole 抗藥性分子機轉研究，前期研究發現三株帶有 TR34/L98H 突變之多重 azole 抗藥性 <i>A. fumigatus</i> 臨床菌株，團隊今年度再分析 35 株具 azole 感受性臨床菌株的 <i>cyp51A</i> 基因。結果顯示 35 株具 azole 感受性菌株並無 TR34/L98H 突變，但有些菌株 <i>cyp51A</i> 基因會出現其它 synonymous 或 non-synonymous substitution，這些資訊將為未來研究 <i>A. fumigatus</i> 新興抗藥性機轉之重要背景資料。也將相關發現投稿於國內感控雜誌。</p> <p>3. 有關台南病毒檢驗與研究實驗室，團隊持</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>續進行流感病毒流行的監視與分析。監測結果顯示南台灣 104 年 1-3 月有 H3N2 流行，且出現少數流行性感冒 B 型(IB)及 pandemic H1N1 案例。分析顯示 H3N2 病毒已和過去流行病毒株不同，與 2015-2016 年北半球疫苗株 (A/Switzerland/9715293/2013) 較相似，但流行性感冒病毒 B 和過去相似，且同為 Yamagata lineage。</p> <p>4. 在愛滋病相關研究部份，針對三亞型(subgenotype)之重組株，檢查其發育成具有感染性成熟病毒粒子的能力，發現三亞型(subgenotype)之重組株發育成具有感染性病毒粒子在 CRF07_BC 明顯受阻，而 URF_0107 帶 CRF07_BC 的 POL 反而反轉錄酶(RT)活性更高。顯示 CRF07_BC 低產量應導致於 GagPol 之切割不完全與病毒無 VIF 蛋白，與 RT 活性無關。</p> <p>5. 越南病毒實驗室部份，2014 年 5 月從越南運回 2013 年所收集 325 例手足口症的臨床檢體，這些檢體由胡志明市第一兒童醫院進行病毒分離，本院進行分子診斷，目前已完成 259 例的檢驗，分析結果顯示越南腸病毒分離陽性率(包含 EV, CA16 及 EV71)為 51.1%，本院實驗室分子檢測結果陽性率為 60.8%。比較 2013 年越南與本院實驗室之間的檢測結果，其一致性為 67%。在做腸病毒 71 型血清型別統計時，發現 2013 年腸病毒 71 型的基因型別為 B5，與 2011 年大流行的 C4 不同，值得進一步追蹤分析。</p>
九、研究平台及疾病模式發展建立	持續擴充或建立生物資訊平台及資料庫，研發遺傳流病相關統計方法，持續協助執行各項臨床試驗的資料處理與統計分析，並發展新的臨床試驗統計方法，配合執行臨床試驗。	<p>1. 遺傳流病統計與生物資訊學研究</p> <p>(1) 有關全基因組及多重表徵型/內生表徵型之分析方法研究並應用於高血壓，新陳代謝症候群，大腸直腸癌等遺傳流行病學研究，研究團隊針對有意義的 6 個基因座進行全面的 Conditional Analysis，篩選需要進行驗證的 SNPs，並進行驗證。另進行 GAS6 基因對胰島素抗性的再分析，已順利完成。</p> <p>(2) 有關複雜型疾病複合基因之多點相關搜尋，研究團隊針對廣義線性模式同時疊代線性近似估計法，完成多點（大於兩個位點）複合基因模型理論推估：目前正延伸原有兩個致病基因位點模型，針對多個（至少兩個）致病位點之基因模型，推導出每個標誌基因與致病基因之間遺傳效果(genetic effect)的關係</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>式。為了簡化多個參數估計之計算成本，團隊假設鄰近兩個致病基因位點是具有關聯性的，然而在給定中間致病基因位點後，它的左右兩側致病基因位點是獨立的，透過這樣一個簡單且合理的假設下，將原有的兩個致病基因位點模型，推廣至多個致病基因位點之基因模型。</p> <p>(3) 以演化觀點來重建與解析特定物種之蛋白質交互網路，本計畫持續更新蛋白質交互作用資料庫(IntAct)至 2015 年一月底新版，同時加入新版 BIOGRID 資料庫，增加資料的豐富度，並更新蛋白質模組資料庫(InterPro)至 version 50 (10th February, 2015)，並引入同一 InterProScan 5，更新蛋白模組架構，並結合更新後的交互作用，重新建立新的預測模型，增加預測的專一性與提高預測效果。本研究所衍生之網路分析方法，cytohuba (BMC Syst Biol, 2014)，自 2010 年上傳至 cytoscape 網站後，至今已有近來自全球 7400 次的下載，並運用於感染症 (Nature Communication, 2014)、癌症(Mol Biol Cell, 2014)與免疫疾病(Mol Syst Biol, 2014)等相關蛋白質交互網路的分析，引用次數近 120 次。</p> <p>2. 臨床試驗統計研究:發展生技相似藥之臨床試驗設計方法，根據推估出來的樣本數與臨床試驗設計參數之間的關係，可以得知當生物相似性藥品的變異數變得比較大時，要達到其與原廠生物藥品在效能性的相似性準則的機會將會變低，此現象與預期符合。目前執行狀況順利。</p>
十、新藥開發核心技術之建構發展與應用	新藥開發核心技術平台包含藥物體外活性篩選及作用機制研究、循理性藥物設計與化學合成、動物藥理及藥物動力學研究，以及候選藥物之早期臨床前評估等核心技術，支援各項藥物研發。	<p>1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究：為了尋求新穎的止痛藥物，團隊首先著手建立新型態 μ-opioid receptor 的 β-arrestin-2 Recruitment 藥物篩選平台，截至目前已使用此一平台由 10000 個化合物當中鑑定出數十個具有活性的化合物，並於重複驗證後選擇其中一系列具有較高活性 ($EC_{50}=200$ nM 以下)之化合物進行後續實驗。緊接著將進一步利用帶有 μ-opioid receptor 的 AtT20 細胞進行膜電位測定，結果顯示其中的 BPR1M007 ($EC_{50}=40.7$ nM)能誘導產生膜電位變化。進一步證實 BPR1M007 能透過 μ-opioid receptor 對細胞</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>造成影響。</p> <p>2. 動化高速藥物篩選研究:已成功建立 IKK 及 TSC1 基因的質體，預計之後於 HEK293 細胞株進行轉染(transfection)。</p> <p>3. 新藥研發與發展之策略</p> <p>(1) 有關抑制抗藥性金黃色葡萄球菌藥物之研發，已完成 30 個 CSV0A25529 系列衍生物的合成，目前化合物對抗藥性金黃色葡萄球菌之最小抑制濃度為 1 μg/mL。</p> <p>(2) 有關新穎抗癌激酶抑制劑之研發，已合成超過 100 個化合物，其中有數個高潛力化合物不僅在生物活性測試中展現高度抑制癌細胞生長的效果，在藥物動力學更展現 20~46% 不等的口服吸收度，目前正積極的進行動物確效實驗。</p> <p>4. 循環化藥物設計:利用 computer-aided drug design 來幫助藥物設計，並以 molecular docking 方式來研究 protein target 及化合物之間的作用力。進一步利用 scaffold hopping 的方式來設計新穎的抑制劑。目前已進行 >20 個化合物的 molecular docking 研究，且利用 scaffold hopping 的方式設計出 200 個新穎的抑制劑，提供給 chemistry lab 進行化學合成。</p> <p>5. 疾病動物模式建立與動物藥理研究:已完成數個 BR1J 系列化合物於動物模式中抑制 TT 腫瘤之藥效評估。且已進行 BR1J373S1、BR1J432S1、BR1J439S1 抑制 Colo205 腫瘤效果測試。另，針對 CXCR4 系列活性化合物進行大鼠腎臟損害之修復能力分析。</p> <p>6. 早期藥物動力學探索研究</p> <p>已完成 12 個化合物溶解度、血漿及肝微粒體穩定度測試，其安定性已經大幅改善先前缺失，且於血漿穩定度良好。評估 25 個化合物分析方法：化合物溶解度評估方面，化合物均達到設定門檻並顯示劑型處方具良好的溶解度特性可進行動物藥物動力試驗(已完成 27 個化合物之藥物動力學特性評估及 10 化合物的組織濃度分析)。</p> <p>7. 臨床前藥物發展藥物動力學研究</p> <p>(1) 針對 DBPR114 候選發展藥物已於大鼠血漿藥物濃度分析及狗完成血漿藥物濃度分析測試，亦檢驗不同溶劑處方與藥物動力學之特性。目前已將初步的試驗結果提供毒理試驗之用。並評估毒性</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>與藥效關係。</p> <p>(2) DBPR211 已評估狗對於不同處方劑經過稀釋之口服吸收的影響並評估其藥動學，並用新設計之處方評估狗之藥動與藥效相關性及賦型劑體積影響。</p> <p>(3) DBPR112 其於迷你豬使用臨床用製劑進行評估人用製劑賦型劑以利未來臨床選擇處方劑量選擇。</p> <p>8. 藥物毒性劑量範圍預試驗研究：配合新藥研發計畫，已進行數項活性化合物與先導化合物之小鼠口服或注射單一劑量(single dose)或劑量範圍的急性毒性試驗(Non-GLP acute toxicological study)。現已完成 35 種 IBPR 新穎活性化合物/先導化合物之急毒性致死劑量評估並將結果匯整作為後續進行動物實驗之參考依據。</p> <p>9. 藥物預配方與早期劑型研發</p> <p>(1) 有關藥物 DBPR114 鹽類篩選，研究團隊已選定游離鹼形式做為後續的藥物發展。</p> <p>(2) 候選藥物 API 的安定性試驗已由 CRO/CMO 公司執行，試驗條件根據 ICH 的規範，DBPR112 安定性試驗結果顯示符合規格。</p>
十一、醫學工程與生醫材料	進行高階影像技術與生物醫學材料相關研發，開發磁共振影像相關技術平台、腦損傷治療模式、以及幹細胞相關應用研究。	<p>1. 氧化甲基纖維素/己二酸二酞肼水膠之開發以作為創傷性腦損傷的治療，進行包覆抗氧化劑之氧化甲基纖維素/己二酸二酞肼水膠之降解試驗，證實此水膠具有生物降解性，其作用兩個星期後其降解率為 $40.82 \pm 6.33\%$。</p> <p>2. 探討培養於生物分解性薄膜上之角膜內皮前驅細胞治療角膜相關病變，目前團隊已成功培養出一批人類角膜外圍近輪部處所分離出的初代角膜內皮細胞。</p> <p>3. 研發多模態磁共振造影生物標誌以探討腦結構與功能，研究團隊已開發擴散非等向性與峰度之整合擴散磁共振造影技術，並已於臨床磁共振造影儀上建立掃描序列與參數，且已取得磁共振造影進行分析研究。</p> <p>4. 關於開發一種多孔性材料含有去細胞骨基質作為骨填補物應用於骨組織工程研究，團隊已建立去細胞骨基質方法，透過細胞核染色、骨基質生化定量分析，完成去細胞之骨基質。</p> <p>5. 有關合成氧化鐵/海藻膠核殼結構奈米粒子並應用於標靶磁熱治療，研究團隊藉由調控不同比例之海藻酸及鐵離子濃度，合</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>成出粒徑約為 40 奈米之海藻酸包覆氧化鐵粒子，藉由粒徑分析儀分析材料之水合半徑，可得到約為 180 奈米之水合半徑，相較於傳統共沉澱法，利用海藻酸所合成之氧化鐵奈米粒子具有良好的分散性，期望未來將此材料運用於溫熱治療上。</p>
<p>十二、奈米醫學研究</p>	<p>開發奈米劑型藥物之物理化學特性分析平台、新穎性奈米粒子、新型「鉑金」藥物、奈米核子醫學診斷治療等研究，以支援奈米科技於生技醫藥產業上的研究與應用。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有關新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展，團隊利用市售氧化鐵奈米粒子，發現氧化鐵奈米粒子對幹細胞趨向癌症的影響機制有別以往發現，主要是經由改變幹細胞中上皮生長因子受體在不同的初級內體、次級內體、溶酶體以及再循環內體的表現量。氧化鐵奈米粒子會促進大量的上皮生長因子受體停留在初級內體，但是抑制此受體繼續運輸到次級內體及溶酶體，而降低此受體蛋白質的降解作用。同時氧化鐵奈米粒子也刺激此受體傳遞到再循環內體，而加速此受體回到細胞膜並透過囊泡釋放到細胞外。目前正在進行動物實驗，以釐清具有過度表現上皮生長因子受體的細胞外囊泡對癌症生成的影響。 2. 奈米劑型藥物之開發與物理化學特性分析平台建立，目標是進行奈米載體包裹藥物之最佳化改良，根據實驗設計法(Design of Experiment)的概念，以不同種類與比例的 PEPEG 與 PEPEGFA 設計出數十組不同組成的實驗，再依據實驗結果得到 3 組最佳化的奈米顆粒組成。此 3 組最佳化的奈米顆粒(DOE1、DOE2 和 DOE3)，相較於先前的奈米顆粒，其藥物包覆率從 6% 提升至 8.3%、9.4% 與 7.8%；穩定性從 3 天提升至 5 天、5 天與 7 天。 3. 關於胰臟癌之奈米核子醫學診斷與治療，團隊針對不同種類胰臟癌細胞(包含 AsPC-1、BxPC-3、PANC-1)以皮下注射的方式植入於裸鼠，再利用以 18F-FDG 及 125I-antibody 以靜脈注射的方式將造影用藥物注入動物體內。125I- antibody 在 AsPC-1 及 PANC-1 的腫瘤上有明顯的吸收訊號，而 BxPC-3 則沒有此現象，因此可知 125I-antibody 對於辨識 AsPC-1 及 PANC-1 細胞株所形成的腫瘤是極有效的，後續可以利用此 125I-antibody 來進行胰臟癌細胞的追蹤。同時團隊也利用在醫學診斷上常用來追蹤腫瘤的 18F-FDG 來做此實驗，結果顯示此三種胰臟癌腫瘤細胞對 18F-FDG 皆

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		沒有吸收訊號，因此可知前述的 antibody 勝過現行臨床常用的核醫診斷藥物，可以專一性的對不同的胰臟癌細胞腫瘤來作為標靶分子，作為發展醫學診斷的新型生物藥。
十三、新型疫苗技術及生物製劑開發	為提高疫苗之產業價值，開發特有的疫苗技術平台，本研究除持續利用已建立的重組脂質蛋白技術，也將開發以陶瓷微米粒子為載體的疫苗遞送系統及運用微包覆控制釋放技術，提升候選疫苗的效價及免疫性，並運用於登革熱次單位疫苗和萬用性的肺炎鏈球菌疫苗等重要感染症疫苗之研發。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 在微包覆控制釋放技術於口服疫苗之應用方面，團隊合成與分析螢光標定聚乙二醇化生物可吸收式高分子(pyrene-PEG-PLA)，經由鑑定結果可發現保存了 PEG-PLA 內生的熱性質及於水溶液中的物化行為；此標定螢光之高分子，未來可以做為探討高分子微胞與乳液於細胞內化與細胞內位置的有效探針。『Polysorbosome(可吸收式高分子體)』提出美國暫時性專利申請，預計一年內轉申請國際專利合作協定(PCT)。 2. 有關評估微米次單元蛋白登革熱疫苗在小鼠模式的免疫力，團隊對小鼠肌肉注射不同微米蛋白 OVA 疫苗做測試，發現微米蛋白疫苗較水溶性蛋白疫苗更能吸引發炎細胞聚集，且時間越長，發炎細胞越多；微米蛋白疫苗引起的 IFN-γ 及 IL-4 反應明顯較水溶性蛋白疫苗要強；微米蛋白疫苗引起的專一性抗體反應也明顯較水溶性蛋白疫苗要強，且時間越長，差別越大。
十四、生醫研究資源服務與核心設施	生醫研究資源：持續提供「生物資訊設施」、「細胞庫設施」，以及「醫藥衛生研究資料庫」之資料擷取服務。 生醫研究核心設施：持續提供「核心儀器設施」、「實驗動物」及「基因轉殖鼠」等服務。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 生醫研究資源 <ol style="list-style-type: none"> (1) 生物資訊設施：完成生物資訊服務網站服務量之統計報表分析整理。本計畫成立之「台灣生物資訊核心設施(TBI Core Facility)」，於 1 月 21-23 日合作辦理【第十三屆亞太生物資訊國際研討會】，地點為於新竹交通大學、共 247 人參加。 (2) 細胞庫設施：完成 2 株新收細胞株之收集，8 株細胞株之增殖與保存及 10 株細胞株之品管檢測，並對外提供超過 402 批次之細胞株。 (3) 醫藥衛生研究資料庫：持續辦理健保資料庫加值服務，申請案共 60 件，其中一般申請 35 件、特殊需求申請 25 件。於 1 月 30 日發行全民健康保險研究資料庫第六期電子報。 2. 生醫研究核心設施： <ol style="list-style-type: none"> (1) 核心儀器設施：持續提供院內外上機操作等研究服務。已辦理共 5 場教育訓練與軟體/儀器新知推廣課程。 (2) 實驗動物：分別於竹南與台南院區共舉辦 8 場實驗動物中心使用說明會，11 場實驗動物技術訓練課程以及 1 場動物行

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>為相關之演講，講題為 Ethovision 軟體應用：強迫游泳測試與社交行為試驗。並持續執行實驗動物之健康監測。</p> <p>(3) 基因轉殖鼠：新增 11 件服務案件，計有小鼠淨化 1 件、小鼠胚胎冷凍 9 件及小鼠胚胎復育 1 件。舉辦 2 場 TALEN 及 CRISPR/Cas9 技術新知演講，講題分別為：【The all-new genome editing technology-TALEN 及 CRISPR/Cas9】，【An efficient and simple genome editing tool】，與會者逾百人。持續提供技術服務及基因轉殖相關諮詢及小鼠配種及超數排卵等協助。</p>
十五、推動國內醫藥衛生研究	推動醫藥衛生研究及醫衛人才培育(含人才獎助與學程)	<p>1. 推動醫藥衛生研究</p> <p>(1) 103 年度計畫：辦理年度成果報告審查，有 5 件計畫主持人補充資料後再送審查中；此外已全數完成公私立機構總計 179 件辦理期末核銷。</p> <p>(2) 104 年度計畫：</p> <p>A. 於 3 月 5 日舉辦 104 年度整合性醫藥衛生科技研究計畫行政業務執行說明會。</p> <p>B. 辦理計畫簽約及第一期款撥款相關事宜，104 年度總計執行 166 件計畫，目前已有 115 件計畫完成經費撥付，20 件計畫請款作業中、新增計畫已完成 37 件合約書印製；另已規劃進行第二期款撥款作業。</p> <p>(3) 105 年度計畫徵求：第一階段申請意願書於 3 月 10 日下午 4 時正截止，共收到 262 件，已寄予委員會作為延聘委員參考；第二階段計畫申請書及相關附件定於 3 月 31 日下午 4 時正截止收件；至於申請機構公函應於 4 月 8 日下午 4 時正前送達本院。</p> <p>2. 醫衛人才培育（含人才獎助與學程）</p> <p>(1) 衛生福利政策研究學者延攬及審查作業：完成辦理 104 年度第一梯 2 件申請案之審查作業，審查結果刻正陳核中。惟其中一位申請人由 TFDA 通知本院取消。</p> <p>(2) 院外整合性計畫優秀資深研究助理獎助：已辦理 104 年度委員聘任及公告徵求事宜。</p> <p>(3) 醫師研究獎助：一位獲獎人全程結束繳交全程成果報告。</p> <p>(4) 建置本院指導研究生離院動向線上調</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>查表，刻正調查 3 年內離院研究生動向；彙整 104 學年合作學程師資調查資料，以及寄發本院大專暑期研習獎助之宣傳海報。</p> <p>(5) 籌辦 2015 國家衛生研究院-國立中央大學聯合學術研討會。</p> <p>(6) 協助徵選第 15 屆美洲華人生物科學學會研討會國外講者隨行接待人員，預計於 4 月 15 日截止報名並進行面談。</p>
十六、建立醫藥衛生合作網絡	維持已建立之以疾病為主軸之多中心臨床試驗研究合作網絡，推動 PI-initiated 臨床試驗計畫。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 整合性老人照護對預防衰弱症效果之研究部分，協助衛生福利部苗栗醫院「規劃老人整合照護示範中心」計畫方面，去年(103年)主要針對衰弱老人提供運動介入前驅計畫。本年度(104)根據先前初步成果研擬執行方式，主要執行情形包括：(1) 修訂居家運動介入與身體功能評估表單；(2) 修訂收案流程；(3) 辦理 2 場專家諮詢會議與 1 場訪員訓練。(4) 整理醫學研究倫理委員會送審資料，預計於 104 年 6 月送醫學研究倫理委員會審查。 2. 台灣精神醫學研究網絡方面，執行情形包括：(1) 多國 SSRI 類抗憂鬱劑藥理基因體學合作研究計畫資料持續分析中。(2) 創新精神疾患治療技術方面，與臺大醫院精神部及臺大醫工所合組研究團隊，計畫書研議中。(3) 建置新的神經精神與成癮疾病網絡，擴大研究內容方面，Ketamine 研究網絡已建立亞東醫院、衛生福利部立桃園療養院及八里療養院收案地點，目前已收案 9 例。與基隆長庚醫院、台北市立聯合醫院松德院區與長庚大學合組研究團隊，首次專家會議於 104 年 1 月 16 日召開，研議分工。本院團隊將參與 ketamine 成癮量表之開發與測試。 3. 臨床試驗研究網絡資料處理與統計中心部分，持續協助全國性兒童細菌性肺炎計畫與老人醫學研究網絡之整合性老人照護對預防衰弱症效果之研究計畫的臨床資料處理與統計分析。針對全國性兒童細菌性肺炎計畫已經進行第二次分析，完成更新先前分析 CRF 中的資料包含預防注射史、疾病史、住院原因、資料、症狀和徵候、抗生素的使用情形和細菌病毒的培養情況等等，分成 Streptococcus pneumoniae、Mycoplasmal、Virus 三類來看資料的分布情況。

2. 臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫

本計畫除維持本院既有之生物製劑廠基本營運，穩定專業人力，以維繫國家緊急疫苗（主要為細胞培養疫苗）製備的執行力外，配合國家整體防疫體系，生產備用疫苗，開發新型疫苗與新製程技術，並透過核心設施平台服務，提供產、官、學產品開發與製造的服務，同時執行以下任務（以前二項為主）：

- (1) 承接疾病管制署生產卡介苗與抗蛇毒血清製劑任務，提升製劑品質至 PIC/S GMP 規格，以提供國內防疫所需並保障國人安全。
- (2) 維持既有生物製劑廠基本 PIC/S GMP 維護運作，穩定專業人力，維繫國家疫苗製備及開發能力，以因應新興傳染病或突發緊急疫情，維護國家防疫安全；已開發 H7N9 流感緊急疫苗及進行腸病毒 71 型 (EV71) 疫苗製造。
- (3) 持續輔導技轉廠商 (H5N1 流感、H7N9 流感及 EV71 疫苗) 進行後續疫苗開發及臨床試驗以縮短疫苗開發時程。
- (4) 進行 B 型腦膜炎 (MGB) 重組次單元疫苗技術轉移。
- (5) 協助本院研發部門開發 RSV 疫苗。
- (6) 開放核心設施服務供產、學界使用，協助學研機構和生技公司發展先期技術和商品。
- (7) 啟用「動物生物安全第三等級 (ABSL-3) 實驗室」，以利進行病原攻毒及疫苗保護性試驗，維繫國內防疫資源（需有額外經費挹注）。

為能協助疾病管制署於 104 年可持續供應國人卡介苗及抗蛇毒血清，本院生物製劑廠 103 年度已完成卡介苗產品生產，並進行 PIC/S GMP 查核，預計於 104 年通過查核並交貨。抗蛇毒血清完成大部分廠區修改及製程所需所有機、儀器設備購建及 I/OQ 確效作業，亦完成產品製程三批確效（純化製程及充填凍乾製程），並進行 PIC/S GMP 查核，預計於 104 年通過查核並交貨給疾病管制署。

此外，本院生物製劑廠積極建構流感疫苗應變機制，持續進行流感疫苗大型反應器之製程改良，應用於「無血清細胞培養 H7N9 人用疫苗緊急開發」。藉著已建立的基礎及奠基於本計畫支應之 PIC/S GMP 運作基礎下，承接衛生福利部的緊急疫苗開發計畫。此疫苗已完成臨床前所有開發，證實本院研發疫苗之安全性及有效性，並將成果技轉國內生技廠商，後續依雙方簽署之疫苗委託製造合約已製備完成第一及二期臨床試驗所需疫苗，疫苗規格符合法規單位要求之標準；本院另已協助技轉廠商取得第一及二期臨床試驗之 IND 申請核可，預計 104 年進入臨床試驗。

本院為因應我國及東南亞特有之腸病毒疫情，已進行腸病毒 71 型 (EV71) 疫苗開發，「無血清細胞培養腸病毒 71 型疫苗技術」及「腸病毒 71 型疫苗第一期臨床試驗成果」均已技轉國內二家廠商，並透過產業委託服務方式協助廠商進行製程開發；另分別接受此二家廠商之委託進行臨床試驗用疫苗製造。本院生物製劑廠已完成上游生產製造、下游純化、調劑充填及所有相關品質檢測，亦完成二廠商之製程訓練，並交付製程文件及成品給廠商。本院持續協助廠商進行後續臨床試驗，期早日達成政府控制腸病毒 71 型疫情的政策目標；二廠商均於今年底獲准執行第二期臨床試驗。

本院生物製劑廠於執行國家任務之餘，亦盡力開發新型疫苗與新製程技

術。今年度以生物製劑廠之品質平台進行人呼吸道融合病毒(RSV)疫苗之 GMP 等級細胞庫及病毒庫製備，並已輸出至國外進行安全性檢測確效。次外，B 群腦膜炎(MGB)重組次單元疫苗於 102 年通過食品藥物管理署之第一期臨床試驗 IND，今年度與廠商積極洽談技術移轉相關事宜。

疫苗準備工作包含選株、病毒種庫製備、疫苗種庫製備及臨床研究等。目前國內並無標準抗原抗血清之核心實驗室，本國無論進行何種新型疫苗開發須仰賴其他國家是否願意提供標準品，此為開發之一大障礙。已向政府提供建言準備建立標準抗原抗體之核心實驗室。此外，國家發展「疫苗自製能量」需持續且穩定的經費挹注，以維持本院既有之 PIC/S GMP 生物製劑廠基本運轉與穩定人力，以健全工作保障，降低人員流動率及羅致高階研發人力，提升疫苗研發能量及人員素質。除即時回應國家需要並承接緊急疫苗製備外，更研發新型疫苗，提升台灣生技產業。

104 年度迄今主要成果分述如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫	維持既有之 cGMP 生物製劑廠基本營運，以維繫國家緊急疫苗製備的執行力外，配合國家整體防疫體系，生產備用疫苗，開發新型疫苗與新製程技術，並透過核心設施平台服務，提供產、官、學產品開發與製造的服務	<ol style="list-style-type: none"> 卡介苗供應計畫 <ol style="list-style-type: none"> (1) 食品藥物管理署(TFDA)已於 103 年 4 月 22 -25 日至本院生物製劑廠執行「凍結乾燥卡介苗」PIC/S GMP 查廠，目前已完成數次改善回復。 (2) TFDA 已於 104 年 3 月 9-10 日進行實地複查。本院生物製劑廠持續進行查廠意見改善作業。 (3) 於 104 年 1 月 23 日函請疾病管制署(CDC)同意授權由本院生物製劑廠申請「卡介苗封緘檢驗」，現待 CDC 授權。 抗蛇毒血清供應計畫 <ol style="list-style-type: none"> (1) 已於 103 年 8 月 15 日致函 TFDA 申請抗蛇毒血清之 PIC/S GMP 查廠。TFDA 於 103 年 12 月 22 -25 日至本院生物製劑廠進行「抗雨傘節與飯匙倩蛇毒血清凍晶注射劑」及「抗百步蛇毒血清凍晶注射劑」之評鑑作業。 (2) TFDA 於 104 年 1 月 23 日函送查廠意見，本院生物製劑廠已於 2 月 24 日函復改善報告。 (3) 已於 103 年完成依 CDC 建議之抗蛇毒血清下游純化製程共 1 次製程演練及 4 次製程試製、神經性(雨傘節/飯匙倩)及百步蛇抗蛇毒血清(2 項產品)之下游純化、凍乾充填連續 3 批次製程確效。目前已生產上述 2 項產品各 3 批次之成品，目前持續進行安定性試驗。 (4) 依 CDC 意見，因馬血漿原料珍貴，規劃於通過 PIC/S GMP 查廠後立即啟動出血

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>性(赤尾胎/龜殼花)抗蛇毒血清連續 3 批次製程確效，現正進行製程相關準備作業。</p> <p>3. 流感疫苗</p> <p>(1) 依與技轉廠商簽訂之委託製造合約生產 I/II 期臨床試驗用疫苗，現已完成所有疫苗生產並交付廠商準備執行臨床試驗。</p> <p>(2) 持續輔導廠商進行 H5N1 流感疫苗 II 期臨床試驗之準備。</p> <p>(3) 103 年與國內廠商簽署「無血清細胞培養 H7N9 人用疫苗非專屬授權合約」及「H7N9 人用疫苗委託製造合約」。本院生物製劑廠 104 年已完成 I/II 期臨床試驗用之疫苗生產，除將製造文件及疫苗交付廠商，並已協助獲得臨床試驗 IND 之核可。</p> <p>4. 腸病毒 71 型疫苗</p> <p>(1) 已完成生產廠房、產線之持續性清消、定期檢驗(含持續性環測、壓差、溫濕度控制與紀錄、水系統監測、空調系統監測等)及儀器/設備校驗(含年度校正、維護等)；亦完成人員定期教育訓練(含製造、QC 檢測及 QA 品保等)，使產線符合 GMP 規格並維持製備能量及技術。</p> <p>(2) 104 年 1 月接受一家技轉廠商(M)委託生產臨床試驗第 2 階段所需疫苗，已於 3 月啟動上游細胞培養製程，並規劃於 4 月~8 月之間接續完成原液生產及成品充填。本次由技轉廠商(M)派員共同參與製程，以達扶植廠商之目標。</p> <p>5. 具商業化潛力之疫苗開發(含 B 型腦膜炎重組次單元疫苗與人類呼吸道融合病毒 RSV 疫苗)：配合本院研發部門執行研發計畫，維持設施基礎運作，視計畫核准情形決定執行與否及調整執行細節。</p>

3. 臺灣重要感染疾病之病原基因體學、致病機制、預防及治療之新策略

本計畫配合衛生福利部科技計畫「健康促進及疾病預防」之策略進行規劃，針對現階段公共衛生抗生素抗藥性危機，及結核病防治等國際及國內重要及新興感染疾病，整合國家衛生研究院感染症、基因體學及生物資訊的研究團隊，建立台灣重要抗藥細菌與病毒之基因資料，發展快速抗藥基因篩選平台，研發新的藥物標靶，以及新型疫苗先期研發；並與疾病管制署密切合作，提供實證依據，檢討或協助政策擬定，以協助台灣重要病原菌之偵測及防治。整體研究有別於研究人員發起的學術自主科技研究或負責第一線防疫的疾病管制署進行之疫病監測與病原體檢驗，本計畫規劃與執行藉由與主政單位溝通以及專家委員建議適時因應調整，以配合時事及衛生政策需求，並與相關單位及研究整合分工，互補而不重覆，共同努力以確保衛生安全的環境及永續提供高品質醫療服務。

本計畫擬解決問題包括：

- (1) 感染症防治過度依賴及使用抗生素，導致全球多重抗藥性病原菌（包括細菌、結核、病毒、黴菌等）甚至超級菌（全抗藥且結合致病因子）崛起及散播。因此開發快速偵測及鑑定感染原、了解其抗藥性及致病機轉，並藉建立有效的預防及治療方法為防疫成功的關鍵。
- (2) 全球每年有近 300 萬人死於結核病，在台灣，結核病為每一年確定個案數及死亡數最多的法定傳染病。老年人結核病發生率高，且多為潛伏性結核之復發。現行防治策略有其限制，加上高齡化趨勢，結核病防治的國際新趨勢強調潛伏性結核病的介入是可能的解決方案。因此了解與潛伏性結核病之復發之宿主特性，研發治療性結核疫苗，以解決高齡族群的高發生率，以及高齡族群藥物介入之限制。
- (3) 疫苗預防接種是預防社區重要感染症最直接且符合成本效益的方法，此外藉由疾病防治間接降低健保負擔。而病原菌的地方特色，不同國家感染症流行狀況各有不同，因此本土疫苗研發的能力及團隊應持續栽培。

104 年為本計畫執行的第 4 年，各子計畫逐漸有學術及技術產出，針對衛生政策及社會也有所助益。

以近年國際有名的帶有 NDM-1 基因之多重抗藥性腸道菌 (Enterobacteriaceae) 為例，本計畫配合台灣微生物抗藥監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, 簡稱 TSAR)，對台灣首兩例 NDM-1 之抗藥性菌株（一例是從新德里回國之 *Klebsiella pneumoniae* 帶菌個案，一例是與大陸相關之境外帶入 *Klebsiella oxytoca* 感染個案）進行基因體分析，探討 NDM-1 抗藥性菌株其抗藥性質體轉移抗藥基因給其他菌的機制，以支持疾病管制署積極防治政策之合理性，亦提供「廣效性抗生素應合理使用，以避免助長抗生素抗藥性」的直接證據。TSAR 發現台灣第一株帶 NDM-1 抗藥性之包氏桿菌 (*Acinetobacter* spp.)(M131)，提醒我們其他包氏桿菌可能被誤判為包氏不動桿菌混合體，更協助了解 NDM-1 基因可能之起源。此結果即時呈報給疾病管制署，擴大介入，並發現此質體跟從中國包氏桿菌分離出的含 NDM-1 基因質體幾乎相同，與腸桿菌科分離出的含 NDM-1 基因

質體差異很大，研究結果支持包氏桿菌可能是傳播 NDM-1 質體的潛伏物種，是感控上需要留意的問題。同時也顯示次世代基因體定序是研究抗藥菌演變的良好技術平台，有助於調查新興抗藥菌的抗藥機制與分子演化，以減少抗藥機制研究時間及提高偵測敏感度與準確度，進而降低臨床多重抗藥菌的擴散。

本計畫持續與疾病管制署合作，整合國家級監測資料分析，資料顯示台灣過去幾年感染管制措施執行有成效，醫療照護相關感染降低，包含原本快速崛起、對後線抗生素 carbapenem 抗藥的包氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*，簡稱 CRAB) 引起的醫療照護相關感染也降低。另也配合疾病管制署 102-104 年重點工作「抗生素管理計畫」，繼續提供抗藥性細菌防治及抗生素合理使用參考資訊及提供建言。

對於新的結核藥物研發，本計畫研究團隊以創新策略尋找藥物標靶，生物資訊學結合實驗室驗證，發現部分生物資訊預測的藥物對於結核菌抑制生長。針對糖尿病中老年族群前瞻性潛伏性結核菌感染復發之風險因子評估之收案，102 年完成 2,949 例 40 歲以上之糖尿病人之進案，初步分析結果顯示，IGRA 陽性率與 TST 疤痕大小呈正相關；多變量分析結果顯示，老年、結核病感染史、種族與胸腔 X 光異常之獨立因素與 IGRA 陽性相關，反之，BCG 則是負相關；TST 陽性常見於有結核病史、吸菸、BMI 較高之男性。現已完成 1 年追蹤個案數 2,013 人，達成預定追蹤目標 (75%)。將持續第二年追蹤及進案數據分析。

104 年主要成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
臺灣重要感染疾病之病原基因體學、致病機制、預防及治療之新策略	本計畫透過高通量次世代基因體分析平台開發快速偵測重要抗藥性及致病細菌的方法，了解微生物抗藥性與致病之機制，藉由跨物種分子流行病學研究，提供科學依據以訂定或調整抗藥性細菌防治政策。同時因應疾病管制署防疫需求，進行結核病前瞻性世代研究，探討潛伏性結核菌的偵測與復發風險因子調查，提供為研發結核病加強疫苗之科學依據。並藉由結核病復發時基因體與轉錄體的演變，對其抗藥性、復發機制及免疫更為了解，作為藥物標的及疫苗研發之用，另藉由生物統計學分析來增加對抗藥性之瞭解，作為治療方法之參考。此外，施打疫苗仍是防治感染症最經	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有關新興多重抗藥革蘭氏陰性菌之基因體研究部分，已測試完成高通量取得細菌基因體序列的技術平台，並比較該平台中 48 株不動桿菌之基因體資料庫與傳統分生方法之結果，並對定序出之特殊及有差異之抗藥基因，進行驗證。 2. 在兩種不同的結核菌株 (H37Ra 以及 H37Rv) 上測試了超過 20 種以生物資訊預測能夠抑制結核菌的藥物，發現部分生物資訊預測的藥物，在相對較高的濃度下，對於 H37Ra 的生長有抑制效果，包括 Tamoxifen、4-hydroxytamoxifen、Raloxifene、Ritonavir、Lopinavir、Nelfinavir、Progesterone 等；Tamoxifen 與 4-hydroxytamoxifen 對於本地結核病患身上的抗藥性菌株也有抑制效果，其中 4-hydroxytamoxifen 的抑菌效果較佳。 3. 有關抗藥細菌防治轉譯研究部份，針對全民健保資料庫的系統抽樣檔，初步討論 Fluoroquinolone(FQ)在台灣的使用情況，發現人口老化問題造成老年就醫人次上升，使得 FQ 的使用率及使用量在老年族群當中，明顯有增加的趨勢。另也利用 Anatomical

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	<p>濟有效的方法，但可用疫苗與日新月異的感染症相較仍較有限，故本計畫也將運用本院已建立之疫苗平台進行新型結核病疫苗、病毒相關癌症研發治療型疫苗之先期研究。</p>	<p>therapeutic chemical classification (ATC) 與 Defined daily dose(DDD)，分析 2000~2010 年 FQ 的藥品使用率及使用量，發現 Oral FQ 的 DDD 及 Packages 自 2000~2010 年明顯上升，特別是 Ciprofloxacin、Levofloxacin 及 Moxifloxacin，而 Ofloxacin 則是呈現先將後升的趨勢。若與 Oral Amoxicillin 相比，Oral FQ 的 DDD 及 Packages 皆呈現上升趨勢。</p> <p>4. 有關台灣潛伏性結核病研究及前瞻性防治計畫部分，完成 2,949 例>40 歲之糖尿病患者之進案，完成 103 年追蹤個案數為 2104 人，已達成預定追蹤目標(75%)，初步資料分析結果顯示，中老年糖尿病族群經 LTBI 雙步篩選(IGRA 與 CXR)結果顯示篩檢是可行的，具有成本效益。</p> <p>5. 在 EBV 疫苗研發方面，目前取得多株表現 EBV 致癌蛋白的細胞株，已完成細胞庫建立及測試大量細胞培養的條件。為了比較致癌蛋白對細胞在胜肽表現可能造成的差異，此次同時大量培養了不含 EBV 致癌蛋白的細胞株(TW01)，供後續胜肽分析的鑑定與比較。另外為了純化出表現於細胞膜 HLA 分子上的胜肽，透過免疫沉澱，從大量細胞萃取出含 HLA 分子及胜肽的樣品，供後續質譜定序分析。</p>

4. 各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫

生技醫藥國家型計畫之研究群組針對癌症、感染症病，以及代謝症候群與心血管疾病等進行致病機轉及基因體學研究等，開發與疾病相關之新穎生物分子標靶，作為新藥開發之標的。本計畫為配合各研究群組之學界上游研究成果，以本院生物技術與藥物研究既有之平台技術，例如化學、結構生物學、藥理研究等，進行疾病分子標靶之確效，並進一步開發對分子標靶具有活性之新穎先導化合物，作為進入國家型計畫臨床前發展群組之候選藥物。計畫主要成果分述如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫	協助「生技醫藥國家型計畫」各研究群組(包括癌症、感染症、代謝症候群、心血管疾病、神經與精神疾病與其他疾病等)，依循各研究群組對新穎分子標靶之研究進度，並以是否具有與分子標靶相關之動物模型為選擇分子標靶之主要依據，視國家型計畫整體之進展與需求，進行分子標靶確效，並進一步開發對分子標靶具有活性之新穎先導化合物或候選藥物。	<p>本計畫 100 年執行至今配合生技醫藥國家型計畫辦公室之規劃，於生技醫藥國家型計畫網站公告公開徵求及遴選評估新穎分子標靶合作計畫，亦邀請多件可能之合作計畫至本所進行討論會議，利用本所執行新藥研發之經驗，視各研究計畫執行需要給予適當之新藥研發諮詢與建議，100-103 年平均每年提供 20 次諮詢與建議。</p> <p>本計畫 103 年度依據各研究計畫之實際需要，同時執行下列工作，</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 合作中計畫（100AD-01、102C-01 及 102E-01）：設定查核點以利管考並定期召開進度會議，持續進行活性化合物及先導化合物之藥物最佳化，期能從先導化合物推進到候選發展藥物，並進行動物藥理與藥效研究，以達到利用本計畫之多項平台技術，找到有潛力之活性小分子化合物，進而驗證相關疾病之新穎藥物標靶。 2. 評估中計畫：分別進行新穎分子標靶之評估及確效（包括作用機制、活性測試方法與疾病動物模式之可行性等），視需要進行前期全方位之評估，協助建立生物活性高速篩選方法，透過本所高速藥物篩選系統測試平台，進行初步藥物篩選等工作。 3. 公開徵求計畫：配合生技醫藥國家型計畫辦公室之規劃，於生技醫藥國家型計畫網站公告公開徵求及遴選評估新穎分子標靶合作計畫，陸續邀請 5 件可能合作計畫(其中 3 件為透過網站公告之資訊，主動聯繫本所)之主持人至本所展開討論會議，進行合作可行性評估，其中 1 件為諮詢服務後另案發展計畫、2 件進入評估中計畫，另 2 件申請案不符合本所發展新穎化合物之宗

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>旨及合作模式與申請單位所需不符，故 2 件申請案未進入合作計畫審查程序並已結案。</p> <p>4. 研究群組專題研究計畫：持續支援本院執行生技醫藥國家型計畫「研究群組」之各項專題研究新藥研發計畫，開發新穎先導化合物，進行早期發展 (early development) 評估。各項計畫皆達階段性成果，找到多個具活性或具發展潛力之先導化合物，並找到 2 個候選藥物 (抗糖尿病候選藥物 DBPR211 與抗癌多靶點激酶抑制劑 DBPR114)，進入臨床前試驗階段。</p> <p>5. 前期成果之延續計畫：延續本所執行前期國家型計畫所累積之研究成果，除已產出新穎抗糖尿病候選藥物 DBPR211 與抗肺癌候選藥物 DBPR112 之外，本年度產出 1 個抗癌多靶點激酶抑制劑候選藥物 DBPR114，累計已有 7 個候選藥物進入臨床前發展階段，其中 2 個候選藥物已進入人體一期臨床試驗，4 個候選藥物技轉廠商。</p>

5. 銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法

本院針對含有奈米物質之產品(食品、藥品、醫材、化妝品等)持續針對其環境健康安全議題進行政策科學化、檢驗技術與管理體系實用化等方面投入人力與資源，以建置優質的奈米生醫產品法規及管理策略，目標在於保障消費者的安全，並減少消費者對奈米科技的疑慮，促進奈米生醫產品的發展。計畫主要成果分述如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
推動奈米在生醫之應用與研究	<ol style="list-style-type: none"> 1. 奈米化產品安全風險之確定 2. 奈米化產品檢驗技術之提升 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 奈米化產品安全風險之確定 <ol style="list-style-type: none"> (1) 多工活體影像評估奈米粒子的生物分佈及排除路徑：藉由表面修飾不同之官能基合成出不同電性之奈米粒子及利用多種分析方法確定其穩定性及物化特性。 (2) 紅血球微囊奈米粒子安全性評估：進行紅血球微囊奈米粒子對各種癌細胞生長的影響相關實驗。 (3) 評估新型鉑金藥物對腸胃道和健康細胞的傷害：由於 NMR 非藥廠常用的儀器，研究團隊試圖想以螢光或層析的儀器來達成，正在進行方法開發中。 2. 奈米化產品檢驗技術之提升 <ol style="list-style-type: none"> (1) 奈米安全評估—活體影像平台觀察奈米粒子產生之生物效應已取得不同粒子大小或表面修飾的奈米金粒子，正建立可穩定且安全經由尾靜脈注射與奈米金粒子的活體動物模式。 (2) 奈米生技醫藥產業產品物化特性檢驗方法建立於奈米醫藥開發之應用：根據國際標準 ISO TR13014 建議針對八大奈米物件參數進行儀器與操作技術整合，並配合本院醫工奈米所建置核心儀器服務平台完成。 (3) 以拉曼光譜影像法評估奈米物質的系統性暴露與皮膚表面的局部效應：研究團隊所採用的離體豬皮，是以電動取皮機進行操作的取皮方法，需要控制取皮力量讓取下豬皮厚度可以均一，測試初步品管結果顯示，取下的豬皮以鋁薄紙包覆(避光)，置於-20 度冷凍保存，並可於實驗進行前將其浸泡於生理食鹽水一天，即能進行後續試驗。 (4) 奈米氧化鋅之系統性毒性研究與文獻彙整評估：彙整近年有關氧化鋅的物理化學性質對細胞毒性的影響以及氧化鋅在不同細胞的毒性資料。

6. 物質成癮研究計畫

為有效降低國內藥物濫用問題，本計畫整合衛生福利部食品藥物管理署、疾病管制署及本院，執行從基礎到臨床的管制藥品政策規劃研究、藥物濫用流行病學及介入研究等，以作為政策施行的依據。期能強化管制藥品之管理，監控新興濫用藥物，並研析有效的防制藥物濫用預防介入措施，以有效降低國內藥物之濫用；並藉由成癮防治專業醫療團隊人才之訓練與醫師繼續教育，提升國內成癮之醫療品質。計畫主要成果分述如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
物質成癮研究計畫	<ol style="list-style-type: none"> 1. 衛生政策研究方面：針對醫療減害計畫對女性非法藥物使用者及後代，探討其之醫療與社服資源之使用情形及相關影響之因子評估。 2. 臨床研究評估方面，為瞭解美沙冬療法對鴉片類成癮者的中長期療效及患者的治療需求，研究於 8 家合作醫院清查 2009-2012 年研究世代之受試者資訊，進行第 5 年之療效評估追蹤。 3. 實證轉譯醫學研究方面，運用甲基安非他命自我給藥的動物模式，發展甲基安非他命俱樂部濫用藥物引起的依賴性的新穎治療藥物。 4. 培育人才方面，持續辦理台灣成癮醫療臨床和研究訓練，以及成癮新知持續教育訓練，並擴充台灣成癮醫療臨床和研究訓練網站作為交流平台。 	<p>本計畫共為期 4 年，104 年為計畫執行的第 3 年。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，分析影響長期美沙冬療效因素，評估女性美沙冬醫療利用及後代疾病及對藥癮病人基因之心血管副作相關性，以監測減害計畫之成效，提供以實證為基礎的政策建言並研發藥物濫用治療策略。培育醫師及相關成癮醫療專業人員，以協助建構健康無毒的社會環境。計畫重要執行成果摘錄如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在成癮衛生政策應用研究方面，針對女性藥癮者健康醫療照護研究顯示，女性海洛因成癮者合併其他酒精物質、精神疾患、C 型肝炎及 HIV 的比例較高，且有較高急診率，門診的使用則低於一般女性族群；加入美沙冬計畫後，門診利用次數增加，尤以加入美沙冬計畫前，未接受海洛因相關問題之治療的族群增加的幅度最為顯著。為進一步評估醫療減害計畫對女性非法藥物使用者及後代的影響，研究人員串聯美沙冬資料庫、出生通報與出生登記等進行相關分析。並規劃進一步與健保資料庫串聯以取得研究對象之醫療相關資訊。 2. 成癮臨床研究方面，為探討美沙冬治療所引發心臟血管副作用，研究人員利用全基因關聯性分析或生物路徑分析及以單倍體為資料基礎之相關性研究，掃描美沙冬收案的個案與血壓、心臟 QTc 相關的 haplotype 候選基因。初步結果發現：細胞附著相關的基因 CDH2 與血壓相關，與 CDH2 同一個生物途徑中有顯著性相關的 PVRL4 基因，已完成更高密度的單核苷酸多型性 (SNP) 基因型

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>鑑定，正在進行後續與美沙冬治療反應的相關性分析。進一步將 CDH2 運用到中風的大鼠實驗，比較中風後第二天的腦組織，發現中風的腦組織其 CDH2 蛋白質明顯增加，此發現顯示 CDH2 在中風可能扮演重要的角色。另，本計畫 2009-2012 年執行之多中心臨床研究「台灣美沙冬維持療法療效研究」，於 8 家合作醫院共招募 612 名鴉片類成癮者進行一年期之前瞻追蹤，將以此收集之成癮者為基礎，進行第 5 年的療效評估與追蹤，以了解醫療服務機構之型態、醫療處方型態與成癮者個人特質等因素對維持療法療效可能之影響。而為維護研究調查品質，收案之研究護理師與研究助理皆於 104 年第一季完成會談工具訓練。</p> <p>3. 轉譯醫學研究：研究團隊以動物模式建立 K 他命暴露引發行為異常之劑量反應關係，發現 K 他命會傷害新事物辨識行為、降低前脈衝抑制作用（prepulse inhibition）行為，以及減少社交互動行為且具有劑量反應關係。此外，對於成癮戒治方法研發，研究發現 memantine，9-cis retinoic acid 及甜菜鹼對甲基安非他命造成的多巴胺神經元損傷具治療效果。研究發現發現維他命 A 衍生物 9-cis retinoic acid 可以對抗甲基安非他命對多巴胺神經的損傷，其作用機轉與調控神經細胞內 Nurr 77 運動有關。而以動物模式發展治療甲基安非他命引起的神經損傷、依賴性和精神異常的新穎治療藥物，成功利用甲基安非他命自我給藥及引發行為異常之動物模式，完成評估「甜菜鹼」對甲基安非他命之療效。</p> <p>4. 人才培育：成立「台灣成癮醫療臨床和研究訓練」104 年度執行委員會，負責審核訓練學員之結業報告、規劃年度學員招生、參訪地點及會議舉辦等相關事宜。本項培訓計畫至 103 年止已辦理五屆、共培訓 140 位專業成癮戒治人才計畫。建立之「台灣成癮醫療臨床和研究訓練網」作為學員之交流平台。將持續辦理專業訓練課程，協助提升成癮醫療臨床實務與研究之能量與品質。</p>

7. 實證衛生政策轉譯研發計畫

本計畫以實證研究政策轉譯方法之研發為基礎，分別進行國人之疾病防治、醫療照護、健康生活及用藥安全等議題之探討，其中包含慢性腎臟病、心血管與代謝疾病之防治、長期使用呼吸器之影響因子以及用藥安全等重要議題。期能建立實證研究政策轉譯之方法，將各項研究成果轉化為政策建言，提供政府單位做為政策制定之參考，以達到針對國人健康提出各項具有實證基礎之政策建言，增進國民健康與福祉的終極目標。主要計畫成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
實證衛生政策轉譯研發計畫	<p>以實證研究政策轉譯方法之研發為基礎，分別進行國人之疾病防治、醫療照護、健康生活及用藥安全議題之探討，將各項研究成果轉化為政策建言。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.疾病防治：將評估我國慢性腎臟病防治計畫施行之地區性成效差異；研訂本土的慢性腎臟病臨床診療及腎毒性藥物用藥共識建議。 2.醫療照護：將分析末期病人使用呼吸器和安寧療護之終生醫療費用及成本效果；分析先天性缺陷兒童之早期療育成本效益。 3.國人健康生活：將持續建立飲食世代資料庫，分析飲食與疾病相關性；建立國人健康行為重要指標變動系統，及進行職場社區肥胖防治介入研究。 4.用藥安全議題將探討精神藥物及非類固醇抗發炎藥物長期使用之副作用。 5.方法研發及基礎建設方面，將針對原住民健康不平等問題進行分析，召開專家共識會議擬訂相關健康促進方案。 	<p>本計畫共為期5年，104年為計畫執行的第4年。在本院「執行醫藥衛生政策實證研究與建言」之重點發展方向下，建立實證研究政策轉譯之基礎建設，並透過以實證研究政策轉譯方法之研發基礎，分別進行國人之疾病防治、醫療照護、健康生活及用藥安全等議題之探討。包括利用舉辦論壇的方式，凝聚各方共識，並進行實證資料建立與研究，相關成果並與衛生主管機關積極互動，進行成效評估與教育宣導；建立實證研究之基礎建設，包括：建立大型飲食世代資料庫、健康指標變動趨勢及探討影響國人疾病之因子；對於重要疾病與醫療照護議題，則針對國人慢性腎臟病、長期使用呼吸器、心血管代謝疾病之非藥物療法、用藥安全(精神用藥、非類固醇抗發炎藥物等)、先天性缺陷之診斷與療育、健康生活形態等議題進行探討，並逐步開發具實證衛生政策的轉譯成果。計畫重要執行成果摘錄如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 疾病防治議題，針對慢性腎臟病(CKD)防治政策評估方面，已擬定及完成五都(台北、新北、台中、台南及高雄市)慢性腎臟病防治政策之評估指標及糖尿病照護相關指標之現況分析。利用2007-2011年成人健康檢查資料發現CKD 40歲以上3b-5期盛行率以非五都地區較高6.1%，全國次之5.5%，再其次為五都地區5.1%。進一步分析，65歲以上3b-5期盛行率三類

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>型相當，分別為非五都地區 13.5%，五都地區 13.7%，全國 13.6%。本研究利用全民健保資料庫及內政部人口統計年報計算，並利用 WHO 2000 年標準人口進行校正，並進一步比較五都地區與非五都地區差異，以 2012 年為例，ESRD 標準化盛行率五都較非五都高 (2,341/每百萬人口，1,925/每百萬人口)；標準化發生率亦有相同趨勢 (335/每百萬人口，135/每百萬人口)。</p> <p>2. 醫療照護：本計畫建立之呼吸器使用相關疾病或症候分群病人的重症預後資料庫，分析呼吸器病患及使用超過 21 天者「一整年社會整體支出」分別約 330 億及 260 億。另針對先天性缺陷兒童之醫療照護使用模式研究，以 1997-2005 年間出生之先天性心臟病兒童資料，以不同嚴重度群組建立健保醫療照護利用情形資料庫，探討因心臟疾病而產生之健保醫療照護使用情形。結果顯示樣本 5 歲前的健保醫療利用情形，不論 CHD 嚴重度，皆高於滿 5 歲以後、滿 10 歲以後之利用情形；以及醫療利用情形依 CHD 嚴重度有別，較嚴重的 CHD 有較高之醫療利用情形。成果有助於了解台灣先天性心臟病兒童疾病嚴重度以及相關之醫療照護使用模式，以協助研擬合適療育措施。</p> <p>3. 健康生活：研究利用國民健康訪問調查資料分析發現，國人 40 歲以上白內障盛行率自 2001 年的 10.7% 上升至 2009 年的 13.13% 以及 2013 年的 11.84%，尤其每日坐著時間高於 7 小時者會比每日坐著時間未達 3 小時者有較高的得病風險。此外，分析社區老人與兒童的飲食結果顯示兩者飲食品質呈現正相關。而研究團隊運用國內健檢資料庫分析結果發現，在相同的高血尿</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>酸之下，運動者的平均餘命比不運動者多了 4-6 年，顯示運動能增加高血尿酸患者的平均餘命。</p> <p>4. 用藥安全：研究發現包括服用抗精神病藥物的精神分裂症患者較未服用的病患發生髖關節骨折的風險高；另服用非類固醇抗炎藥物的第二型糖尿病患者發生 CKD 的風險為未服用者的 1.53 倍。</p> <p>5. 實證研究政策轉譯方法之研發及基礎建設：鑑於花東地區及原住民族群所面臨之健康不平等，本計畫目前運用現有資料庫之原住民資料並與相關單位共同合作，分析原住民相關疾病、生活行為及醫療利用等情形。召開原住民健康議題之專家會議，邀請花蓮縣吉安鄉衛生所莫那、瓦旦醫師來院演講，介紹台灣原住民醫療相關政策與法令推動的歷史進程，並進行國際比較，會後與研究同仁交流座談，討論原住民健康研究方向、如何促進原住民健康行為改變等，討論結論將以界定原住民健康議題範圍。</p>

8. 臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究-塑化劑等環境毒物健康危害著手

環境毒物的危害廣泛深遠，必須建立系統性的追蹤研究機制，釐清毒素造成危害及影響範圍，方能採取有效的管理及防範措施，為此，財團法人國家衛生研究院設立「國家環境毒物研究中心」，除積極進行塑化劑及瘦肉精等具重要性且急迫性之環境毒物相關議題研究外，未來將逐步建立系統性環境毒物研究機制，排定環境毒物探討議題及目標族群之優先順序，建構由臨床核心、流行病學核心及實驗室核心構成之研究模式。105 年本計畫將完成環境毒物及食品安全預警系統與緊急應變機制建置，提升政府面對國內重大議題的危機事件之能量，並利用 104 年成立之具品質保證之微量分析實驗室，提供準確且具公信力的分析數據，協助衛生福利部針對突發性食品安全及環境健康危害議題分析，另建立台灣環境汙染物與健康危害之風險地圖(Risk Map)，提供國民健康署及環保署訂定空氣品質標準之參考依據，並將成果轉譯為國內石化工業區空氣污染管制與健康防治政策建言，另也將期望將毒理學及健康風險核心概念，納入第二波 12 年國教課綱中，以深根國民教育。目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究-塑化劑等環境毒物健康危害著手	持續針對環境毒物進行健康危害研究，並將成果轉譯為教育推廣及政策，建構國家環境毒物健康危害資料庫與民眾教育及溝通平台，規劃民眾環境健康教育，建置環境毒物健康影響風險評估與溝通決策支援系統，以協助政府建立完整之環境毒物與食品安全防治體系。	1. 塑化劑等環境毒物對健康危害之防治 (1) 申訴者追蹤研究：至 103 年已針對受害申訴者進行 2 輪追蹤調查。根據第 1 輪收案資料，以尿液回推 DEHP 暴露量 $AvDI_{ENV}$ 作為申訴者目前的塑化劑暴露情況，比較發現 $AvDI_{ENV}$ 平均值遠低於由個案問卷所推算的 $AvDI_{ALL}$ ，可見在塑化劑事件發生一年多之後，控管五大類食品的塑化劑暴露來源，應已達一定成效。 (2) 罹癌風險研究：本計畫 102 年完成 490 例乳癌個案及其對照組之尿液塑化劑代謝物檢測，103 年新增塑化劑二階代謝物檢測，並探討塑化劑暴露對乳癌的影響，發現當尿中檢測出較高 DEHP 代謝物濃度有乳癌發生的風險，或 DEHP 代謝物濃度較高且 MEHP 代謝能力較差時，將增加乳癌發生的風險；在尿液中 DIBP 和 DNBP 代謝產物濃度與乳癌的發生亦有顯著

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>的負相關。</p> <p>(3) 生殖生長發育之健康危害評估：追蹤世代塑化劑代謝物暴露分析發現，2-3 歲幼童尿中代謝物濃度較 5-6 歲學齡前兒童及成人高，母乳含量相當低，不影響一般正常餵哺。</p> <p>(4) 成人不孕症：本計畫前兩年(102-103 年)分別針對孕婦及成人女性不孕症進行收案調查，針對 98 位孕婦進行荷爾蒙及尿液中 11 種塑化劑代謝物量測後，發現尿液與羊水中皆為 MEP、ΣMBP 和 ΣMEHP 濃度最高，運用複迴歸分析探討顯示尿液中 MnBP 濃度和 T4 呈負相關，顯示孕婦 DnBP 暴露可能為影響荷爾蒙因子之一。</p> <p>2. 西部濱海工業區環境污染監測、評估及居民健康流行病學研究</p> <p>(1) 新創研究技術開發：已建立 3D 空汙健康風險地圖，未來將作為政府緊急應變及醫療配置參考。另建立環境毒物健康影響評估暨決策應用平台(DDS)，可產生風險地圖及風險溝通表單。</p> <p>(2) 環境監測與健康評估：研究發現，距離石化工業區 900 公尺之學校學童尿液中，TDGA 濃度較距離 2-7 公里外的學童高。相關研究結果已提供衛生福利部、教育部與立法院參存，且協助地方政府進行風險溝通。</p> <p>(3) 防治對策研擬：以台中中港地區作為前趨研究地區發現 PM_{2.5} 及 PM₁₀ 濃度上升將導致該地區居民 COPD 及氣喘病急性惡化之風險提高。若要減低居民主要致癌暴露物質(砷)，可針對非鐵金屬工業和鋼鐵業之污染物排放源進行管控。</p> <p>3. 瘦肉精對人體健康之影響及健康風險現況探討：依國人攝食資料庫</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>分析，合計國人牛肉及豬肉製品攝食量，並依食品藥物管理署肉品抽驗結果估計肉品瘦肉精檢出率與殘留量估算，99%的國人瘦肉精每日平均暴露量約落在0.0000239-0.0000360µg/kg bw/day，遠小於法規規定ADI(1µg/kg bw/day)。由於平均劑量極低，所可能產生的危害健康風險應可接受。</p> <p>4. 「國家環境毒物研究中心」功能之應用研究</p> <p>(1) 建立國內獨特的環境毒物專業網站，提供公共溝通平台。網頁建置至今已超過 40 萬點閱率；並建立社群網站 facebook 粉絲專頁，提升互動功能。</p> <p>(2) 蒐集 2 個環境毒物學術資料庫置於中心網站上，作為學術研究平台，並與美國 ATSDR 合作翻譯其 ToxFAQs 資料庫，供民眾閱讀 196 項環境毒性物質之毒性作用、暴露途徑、與如何尋求就醫處理。至今已建立 3 大資料庫：國外毒性資料庫、國內毒性資料庫與環境毒物之多少資料庫，供各界查詢。</p> <p>(3) 網站建立熱門專區如：食品藥物管理署劣質油專區、食安議題專區、空污健康效應專區、塑化劑專區等，作為政府智庫並協助食品藥物管理署、國民健康署與行政院環保署回應重大事件與政策建言。</p> <p>(4) 研究團隊配合食品藥物管理署即時回應食安事件相關諮詢與風險教育，以 2014 年劣質油事件為例，9 月爆發餵水油事件，10 月爆發飼料油事件，中心食安團隊即時回應需求，並於 9 月於網站建置劣質油專區，提供相關訊息，11 月食品藥物管理署檢出劣質油含不應檢出之金屬鉻，團隊立即整理六價鉻之毒理上網導正視聽，並整理</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>劣質油懶人包訊息提供民眾參考。</p> <p>(5) 蒐集整理與公告日常生活各種超標新聞，並以新聞解讀方式，於網站補充危害物的法規、毒性與容許劑量等的資料，使民眾容易閱讀。彙整成報告，包括：日常用品超標與環境污染事件、食品類超標事件、中藥與動物用藥殘留事件、2013 年台灣市售農產品殘留農藥，以及常見超標農藥毒理學資訊。</p> <p>(6) 舉辦毒物健康風險論壇，協助政府凝聚專業見解與共識，包括：空氣污染物 PM_{2.5} 健康效應論壇、順丁烯二酸論壇，以及壬基酚之環境及健康危害論壇等。</p> <p>(7) 向下與向上紮根環境毒物及健康風險教育，包括：(1) 建置「毒不添下」兒童教育網站，以提升教師環境毒物教學能力及學童與家長環毒覺知及自我保護之能力，(2) 舉辦高中課綱種子教師教育課程，推動將毒物及健康風險課程納入十二年國教課綱，(3) 針對專業人士舉辦毒物及風險之教育課程，(4) 與台灣毒物學學會合辦國內專業毒理師認證課程。</p> <p>(8) 規劃建立品質保證之微量分析實驗室，協助提供政府與民間單位各項微量分析之研究數據。</p> <p>(9) 參考美國 NTP 環境毒物提名制度，建立我國環境毒物早期預警機制。</p> <p>(10) 強化中心功能並與國際接軌。在計畫支持下，中心建立專業網站、建立特殊研究世代群體、建立專業資料庫等，獲得美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)的關注。</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>美國 NIH 轄下專司環境健康科學研究所 (National Institute of Environmental Health Science, NIEHS)，透過美國在台協會(The American Institute in Taiwan, AIT)與我國外交部協助，102 年 9 月與本院簽訂國內第一個國家級的環境健康研究合作備忘錄。</p>

9. 藥品使用風險評估暨流行病學研究

因不當併用中西藥而引發心血管疾病或其他疾病已引發對中西藥併用的關注，本計畫旨在利用流行病學建立中西藥併用世代，並進而瞭解暴露於可疑混誤用中西藥與心血管疾病或其他疾病的關係。本計畫目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
藥品使用風險評估暨流行病學研究	探討患有高血壓的民眾之中西藥併用流行病學及風險評估。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 依據降血壓藥物不同的藥理作用機制，已完成並整理出台灣民眾常用之不同種類降血壓藥（例如：利尿劑 (diuretics)、乙型交感神經阻斷劑 (β-blockers)、鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers)、血管升壓素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting-enzyme inhibitors) 以及血管張力素接受器拮抗劑 (angiotensin II receptor blockers) 等) 的 Anatomical Therapeutic Chemical(ATC) codes，並與健保資料庫中的藥物檔資料做連結。 2. 此外，團隊也針對高血壓病患服用非類固醇抗炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs) 可能引發之副作用，進行分析探討，研究結果發現高血壓病患服用非類固醇抗炎藥物比高血壓病患未服用非類固醇抗炎藥物的對照組，發生中風的風險有顯著增加（缺血性中風：adjusted odds ratio = 1.85; 95% confidence interval: 1.49-2.28; 出血性中風：adjusted odds ratio = 1.68; 95% confidence interval: 1.04-2.72); 並完成研究結果之整理、圖表之製作以及研究論文之撰寫，並投稿到 Stroke 心血管國際臨床期刊，日前獲得 Stroke 國際期刊之邀請，正在進行修改論文內容階段中。

10. 細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究

我國現行空氣懸浮微粒管制標準，皆參考歐美國家之規範，而目前氣懸浮微粒管制策略則是以污染源排放量多寡做為管制依據，此種方法雖然可以對主要排放源進行減量，卻無法真正對與健康危害有關之污染來源給予有效削減。由於空氣懸浮微粒管制與預防措施牽涉層面廣泛，加上懸浮微粒組成及來源複雜，為建構健康安全環境，避免空氣污染衝擊國民健康，其根本解決之道應從懸浮微粒的來源、成分、時空變化、人體暴露量、生理反應至健康症狀上給予一系列細緻且完整之研究，方可全盤瞭解懸浮微粒對國人的健康衝擊。本計畫於 104 年度開始，由環保署與衛生福利部跨部會合作，將逐步針對臺灣地區不同區域、型態之懸浮微粒特徵對心肺或其他疾病的健康危害進行評估，並期望將最後的研究成果轉譯作為空氣品質管制及國人健康防護策略，除了增強民眾的自我防護能力之外，亦協助民眾、政府進行風險溝通，並提出全面性的環境健康政策建言，以同步提高 PM_{2.5} 管制效益並增進國民健康。本計畫的創新性在於利用暴露評估方法學(如微環境監測及個人問卷)連結環境監測與個人健康狀態，獲得個人真實 PM_{2.5} 暴露濃度與成分，以進行健康影響分析；再由「健康保護」角度找出主要貢獻因子及污染源，以提供政府污染管制策略建議。本計畫目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
細懸浮微粒(PM _{2.5})特徵對民眾健康影響之研究	評估微環境 PM _{2.5} 暴露決定因子，調查台灣微環境 PM _{2.5} 時空間分布特徵，並建立個人 PM _{2.5} 暴露時態與測站資料相關性，以建立台灣微環境 PM _{2.5} 暴露評估模式。另結合環保署測站 PM _{2.5} 資料及全民健保資料庫心肺血管疾病資料，探討台灣 PM _{2.5} 化學組成對心肺血管疾病之影響，並以細胞和動物模式探討 PM _{2.5} 組成與心血管疾病之相關性。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 暴露評估部分已與中央研究院環境變遷中心之達成合作協議，將設計暴露問卷，分析 PM_{2.5} 的暴露歷程及影響因子，其中將使用美國環保署發展的 APEX 模式，架構適合台灣的本土化模組，分析病例組與對照組的 PM_{2.5} 暴露特性，以作為後續流行病學研究之基礎。 2. 流行病學研究方面已與台大醫院、雙和醫院、大林慈濟醫院、花蓮慈濟醫院、小港醫院等五間醫院洽談合作，並邀請台大郭育良教授設計收案。資料庫分析的部分，目前已著手訂定欲探討的疾病及資料種類，並邀請台灣大學、中國醫藥大學等團隊共同參與。 3. 在毒理試驗方面已完成國內外文獻回顧，整理細懸浮微粒對細胞株和實驗動物上的影響，以建立後續細胞和動物實驗之暴露劑量、時間等方法設計。 4. 另規劃與逢甲大學研究團隊合作，將針對空氣污染物管控之成本效益進行評估。

11. 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略

根據衛生福利部的調查，我國 65 歲以上老人失智症盛行率是 4.97%，且每增加 5 歲盛行率就會增加約一倍，85 歲以上的老人中高達 24-33%罹患失智症，失智症已成為台灣最重要的醫療及社會問題之一，然而臨床上迄今尚未發展出一套一致性的客觀評判標準來早期偵測病患退化或病變的前兆。為減少失智症造成的衝擊，必須儘早發展出整合性的監測機制與預測模型，達到早期發現、早期治療的目的。由於台灣目前缺少一組經長期追蹤的『輕度認知障礙』（mild cognitive impairment, MCI）或『失智症』的世代資料，國內研究者很難從事本土性相關世代研究，深入探討失智症的發生率、致病機轉、惡化因素、甚或早期偵測的流行病學模型，為了提升國內與失智症相關的研究能量，並研擬失智症的社區篩檢與防治策略，本計畫於 104 年開始，期望以 4 年的時間，透過流行病學方法，配合功能性磁共振造影的評估，建立一個本土性輕度認知障礙與失智症的世代族群，透過問卷訪問收集各種相關之生理與心理指標，實施老年周全性評估以了解個案之生理功能，並抽樣追蹤功能性磁共振造影，以建立失智症相關之影像資料庫，達成早期偵測、診斷與防治失智症的國家目標。本計畫目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略	收集國內外文獻，並瞭解國內失智症相關研究及監測計畫內容，延攬一至兩家大型醫療院所參與病患收案工作，整合為研究團隊，並建立標準化收案流程，開始收案並研擬社區介入策略。	<ol style="list-style-type: none">1. 目前已由文獻搜尋引擎（如 MEDLINE、PsycINFO 等）中蒐集自 2008 年起國內外大型失智症與輕度認知障礙(MCI)之關鍵文獻進行分析與討論，從文獻中瞭解各階段失智症之臨床行為症狀，以及失智症臨床表現與生理心理健康、身體功能、生化基因，與腦部各區域退化程度等變項的相關性，並瞭解失智症之可能致病機轉、危險因子、預防與介入之方法，以及對其成果效益的評估。另外也參考國外世代追蹤研究之實驗設計，挑選適合本計畫使用的認知功能量表，以及訂定抽樣追蹤功能性磁共振造影之流程。2. 計畫團隊已拜訪台大醫院、高醫以及慈濟醫院大林分院，討論合作收案及研究相關事宜。

12. 整合性食品健康風險評估機制建立

近年來重大食品安全事件與「黑心食品」層出不窮，對民眾飲食安全及健康造成莫大傷害，也對我國食品產業及產值造成沉重打擊，為全面強化食品安全管理制度，本計畫將整合經濟部、財政部、農委會、勞委會、環保署與衛生福利部的相關資料庫，以追蹤並串聯自農場至餐桌之間的食物製造、加工(添加物)及其產銷軌跡，強化現有食品監測體系。此外，食品安全健康風險評估包括攝食總暴露來源評估與健康危害評估兩大部分，與一般環境毒性物質之健康風險評估注重在空氣、土壤、水質等暴露來源有所不同，急需建立我國食品安全健康評估方法學，訂定與國際食品法典(CODEX)接軌之食品衛生標準，並結合臨床醫學、毒物學、流行病學、食品科學等領域之專家，針對由上述鉅量資料分析所篩選出來食品業較常使用、毒性較高或民眾較常接觸到的危害物質進行食品健康風險評估。另將結合學會與地方政府進行食品工廠法規輔導，辦理食品安全與衛生教育訓練制度，促使食品業界自主管理，公平競爭，以此帶動整體食品產業升級、衛生安全提升。本計畫目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
整合性食品健康風險評估機制建立	透過流行病學的研究方法選取不同飲食文化族群進行分析研究，探討營養攝取與老化或特殊疾病之相關，另針對食品後市場監測執行的成果進行回顧研析與風險輪廓(risk profile)描述，發掘新危害或正在出現的潛在危害，研究具代表性及統計解釋力之系統性抽樣模式，並評估其可行性，以作為未來進行食品後市場監測之抽樣方法，並藉由計畫培訓我國食品風險評估之專業人才，與世界食品風險評估機制接軌。	<ol style="list-style-type: none"> 訂於 104 年 6 月 18 日辦理「輸入食用油脂管理之論壇」特定議題之論壇，將針對「輸入食用油脂管理之現況」、「國際間輸入食用油脂供應管理制度及規範」、「食用油脂檢測技術之精進」、「植物性食用油脂貿易實務」等主題，邀請食品藥物管理署、暉凱國際檢驗科技股份有限公司黃乃芸總監、食品工業研究所朱燕華主任與大統益股份有限公司陳昭良副總經理等專家共同討論，並提供政府於輸入油脂管理之政策建言。 新增「食品安全資訊網」相關資訊，包括；(1)國家重要環毒食安議題-烤油炸食品中的危害物質丙烯醯胺相關資訊；(2)焦糖色素-4 甲基咪唑專區更新；(3)環境毒物知多少-雙酚 A；(4)食品危害物質資料庫-連鎖茶飲店茶葉芬普尼殘留農藥的毒理學資料等。 進行國人非基因改造食品使用現況調查，目前已開始整理 TFDA 於 101 至 103 年度委託研究有關基因改造食品之研究報告，以及 TFDA 對食品含基因改造食品原料之草

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>案及公告事項，另蒐集有關基因改造食品造成的健康效應，並瞭解國民營養資料庫及攝食資料庫有關基因改造食品攝食相關資料。</p> <p>4. 規劃風險評估之實務演練課程，目前正整理 101-103 年度 TFDA 與委託執行有關食品安全風險評估科技人才培訓計畫之課程講義，並著手設計有關食品安全風險評估進階課程實務演練相關事宜。</p>

13. 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發

配合政府「雄才大略計畫」推動生技製藥產業向前發展、縮短產學研差距之目標，本計畫自 104 年度啟動，由本院生技與藥物研究所、陽明大學及友華生技醫藥股份有限公司三機構合作，共同進行老年相關疾病之醫藥研發及健康保健，以達成促進健康老化(Healthy Aging)目標，並達成推動生技製藥產業之持續發展及深化產學研合作之基礎。

本計畫將針對高齡人口之健康問題，從上、中、下游三階段，分軸進行新藥及保健食品等研發工作，擬達成發展新穎標靶藥物、推動候選發展藥物通過 IND、促成保健食品及藥妝品上市等三大目標。期能研發具有智財權之新穎藥物，為台灣建立具高商業價值及產業策略性的關鍵技術平台或產品，並藉以銜接至國內製藥產業，有助於產業的發展，並推動新藥上市，提升國家整體競爭力，同時降低社會醫療成本，提高醫療服務品質，改善國人生活，增進國民健康福祉。

本計畫 104 年度針對上游階段之分項計畫，將確認疾病分子標的及建立體外酵素與細胞篩選系統。針對中游階段之分項計畫，將透過化學修飾與改良及藥物動力學與代謝等相關研究，進行先導化合物最佳化、活性測試、藥物動力與藥效評估。本計畫目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發	就老化所引發之健康問題，進行新藥研發之工作。針對上游階段之二分項計畫，將確認疾病分子標的及建立體外酵素與細胞篩選系統。針對中游階段之分項計畫，將透過化學修飾與改良及藥物動力學與代謝等相關研究，進行先導化合物最佳化、活性測試、藥物動力與藥效評估。	<ol style="list-style-type: none">1. 研發 adiponectin 受體活化劑治療第二型糖尿病：製備參考化合物提供後續標的確認等生物分析相關工作為此計畫之第一步，AdipoRon 為目前已知唯一具體外及體內藥效之 Adiponectin 受體小分子活化劑，因此研究團隊即以 AdipoRon 為參考化合物。為順利執行後續研發工作，克級之 AdipoRon 合成開始執行，目前已成功完成 >20 克之 AdipoRon。此外，也開始進行建立高速藥物篩選系統之初期試驗，目標為建立有效、方便且經費能有效運用之篩選系統。初期為瞭解 Adiponectin 受體 1 及受體 2 在不同細胞株之表達量，以選用合適之細胞株進行後續測試。2. 進行新一代抗癌蛋白激酶抑制劑之研發：完成 Aurora A 與 Aurora B 的活性抑制測試平台，包括(1) Aurora A 與 Aurora B 蛋白激酶的製備；(2)分析方法的建立。在體外細

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>胞篩選系統方面，完成以 Aurora A 具高度依賴性的人類大腸細胞株 (HCT116) 活性抑制的測試。人類具 Rb 抑癌蛋白缺失之小細胞肺癌細胞株 (H446, H82) 的篩選系統亦已建立完成。以電腦模擬的方式進行選擇性 Aurora A 的藥物篩選，結果顯示於此資料庫中找出 35 個具潛力的活性分子，共分為三大族群，分別利用 enzymatic kinase activity assay 以及 HCT116 細胞活性測試進行探討小分子化合物的結構和活性的關係。</p> <p>3. 發展新穎多重蛋白激酶靶點之抗癌臨床前候選藥物</p> <p>(1) Kinase assays：野生型 FLT3、VEGFR1-3、Aurora A kinases 等。至於較具潛力化合物則會進一步委外進行更多其它激酶或突變型激酶之活性測試 (kinase profiling)</p> <p>(2) Cellular assays: 急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 細胞株 MOLM-13、MV4;11 與 kasium-1；慢性骨髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 細胞株 K562；實質固態瘤 (solid tumors) 細胞株 Colo205、HCT116 與 Mia-PaCa2 細胞株等。</p> <p>(3) 動物毒性測試: 體外活性具有潛力之化合物先進行兩週毒性測試，做為篩選藥物進行動物藥效實驗以及給予劑量之依據。</p> <p>(4) 藥物動力學實驗: 體外活性具有潛力之化合物，且動物毒性低或動物藥效較佳之化合物，會進行大鼠之藥物動力學試驗。之後視可能之發展性進一步進行小鼠及狗之藥動試驗。</p> <p>(5) 動物藥效實驗: 體外活性具有潛力之化合物且動物毒性低或動物藥動較佳之化合物，將進一步進行小鼠異種皮移植試</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>驗。目前已有三個化合物以口服方式，完成下述所有或部份之動物藥效實驗： Colo205、MiaPaCa2、MOLM-13、MV4;11等細胞株之小鼠異種皮移植試驗。</p>

二、104 年度(截至 6 月底止)預算執行情形

(一)總收入執行數 12 億 606 萬 7 千元，其項目如下：

- 1.勞務收入 11 億 1,653 萬 7 千元
- 2.其他業務收入 7,483 萬 1 千元
- 3.業務外收入 1,469 萬 9 千元

(二)總支出 12 億 5,300 萬 3 千元，其項目如下：

- 1.勞務支出 12 億 374 萬 7 千元
- 2.其他業務支出 4,116 萬 3 千元
- 3.業務外支出 809 萬 3 千元

綜合上述資料本院 104 會計年度截至 6 月底短絀 4,693 萬 6 千元，主要係轉列基金之建築設備分年攤銷費用所致。

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 105 年度

單位：新臺幣千元

103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	%	
3,348,270	100.00%	收入	3,051,227	100%	2,866,746	100%	184,481	6.44%	
3,189,931	95.27%	業務收入	3,007,136	98.55%	2,813,334	98.14%	193,802	6.89%	
3,017,156	90.11%	勞務收入	2,928,890	95.99%	2,685,611	93.68%	243,279	9.06%	詳159頁
172,775	5.16%	其他業務收入	78,246	2.56%	127,723	4.46%	(49,477)	-38.74%	詳161頁
158,339	4.73%	業務外收入	44,091	1.45%	53,412	1.86%	(9,321)	-17.45%	
158,339	4.73%	業務外收入	44,091	1.45%	53,412	1.86%	(9,321)	-17.45%	詳162頁
3,384,883	101.09%	支出	3,198,802	104.84%	3,010,373	105.01%	188,429	6.26%	
3,339,107	99.72%	業務支出	3,165,499	103.75%	2,982,745	104.05%	182,754	6.13%	
3,169,554	94.66%	勞務成本	3,078,958	100.91%	2,852,030	99.49%	226,928	7.96%	詳163頁
169,553	5.06%	其他業務支出	86,541	2.84%	130,715	4.56%	(44,174)	-33.79%	詳165頁
45,776	1.37%	業務外支出	33,303	1.09%	27,628	0.96%	5,675	20.54%	
45,776	1.37%	業務外支出	33,303	1.09%	27,628	0.96%	5,675	20.54%	詳166頁
(36,613)	-1.09%	本期賸餘(短絀-)	(147,575)	-4.84%	(143,627)	-5.01%	(3,948)	2.75%	扣除轉列基金之建築設備分年攤銷折舊費用166,420千元，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 105 年度

單位：新臺幣千元

科 目	預算數		說明
	小計	合計	
業務活動之現金流量			
本期賸餘(短絀-)	(147,575)		
折舊及攤銷	339,499		
報廢固定資產損失	6,352		
營業資產及負債之變動			
應收款項減少(增加)	(14,849)		
其他流動資產減少(增加)	3,060		
遞延勞務收入增加(減少)	(94,924)		
業務活動之淨現金流入(流出-)		91,563	
投資活動之現金流量			
長期投資減少(增加)	1,810		
購置固定資產減少(增加)	(57,391)		
購置無形資產減少(增加)	(7,421)		
投資活動之淨現金流入(流出-)		(63,002)	
現金及約當現金淨增(淨減-)		28,561	
期初現金及約當現金		1,232,587	
期末現金及約當現金		1,261,148	

財團法人國家衛生研究院

淨值變動預計表

中華民國 105 年度

單位：新臺幣千元

會計科目	上年度 餘 額	本年度 增(減-)數	截至本年 度止餘額	說明
基金	8,187,093	-	8,187,093	
創立基金	2,000,000	-	2,000,000	
捐贈基金	6,187,093	-	6,187,093	
公積	3,679	-	3,679	
收入及捐贈公積	3,679	-	3,679	
累積餘絀(-)	(345,762)	(147,575)	(493,337)	
累積短絀(-)	(345,762)		(345,762)	
本期短絀(-)		(147,575)	(147,575)	
總 計	7,845,010	(147,575)	7,697,435	

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 105 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
2,068,252	綱要計畫 補助收入	2,297,360	2,125,217	<p>本年度預算數2,297,360千元，係為衛生福利部捐補助本院經常門收入。預算數較上年度增列172,143千元，主要係醫衛生命科技研究計畫經常門增列105,241千元、臺灣cGMP生物製劑廠運作計畫經常門增列6,363千元、臺灣重要感染疾病之病原基因體學、致病機制、預防及治療之新策略經常門減列29,695千元、各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫經常門增列1,000千元、實證衛生政策轉譯研發計畫經常門減列32,262千元、物質成癮研究計畫經常門減列2,041千元、臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究經常門增列7,127千元、藥品使用風險評估暨流行病學研究經常門增列800千元、銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法經常門減列23,260千元、細懸浮微粒(PM2.5)特徵對民眾健康影響之研究經常門增列4,000千元、建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略經常門減列962千元、整合性食品健康風險評估機制建立經常門減列3,498千元、促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發經常門減列3,057千元、新增列尖端醫藥生技研發計畫120,187千元、提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究22,200千元。</p> <p>預算數明細如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 醫衛生命科技研究計畫1,592,341千元 2. 臺灣cGMP生物製劑廠運作計畫103,442千元 3. 各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫109,178千元 4. 銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法25,419千元 5. 物質成癮研究計畫20,459千元 6. 臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究168,171千元 7. 藥品使用風險評估暨流行病學研究4,099千元 8. 細懸浮微粒(PM2.5)特徵對民眾健康影響之研究25,000千元 9. 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略10,450千元 10. 整合性食品健康風險評估機制建立44,580千元 11. 促進健康老化及產業升級新藥及保健食品之研發51,834千元 12. 尖端醫藥生技研發計畫120,187千元 13. 提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究22,200千元
179,916	綱要計畫 補助 設備轉列	158,771	193,068	本項係政府捐助資本門--分年攤銷轉列數

財團法人國家衛生研究院

勞務收入明細表

中華民國 105 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
759,757	專案計畫 收入	464,834	358,805	本年度預算數較上年度增列106,029千元，係增列科技部計畫經費105,544千元、減列其他政府機關2,000千元及增列民間機構專案計畫2,485千元。 本年度預算數464,834千元，包括： 1. 科技部專案計畫經費380,137千元 2. 其他政府機關47,421千元 3. 民間機構專案計畫經費37,276千元
9,231	專案計畫 收入-設 備轉列	7,925	8,521	專案計畫資本門--分年攤銷轉列數
3,017,156	總 計	2,928,890	2,685,611	

財團法人國家衛生研究院

其他業務收入明細表

中華民國 105 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
1,389	服務收入	592	792	主要為臨床試驗相關諮詢服務收入。
20,270	權利金收入	3,350	40,440	主要為諮詢服務及權利金收入，本年度較上年度減列37,090千元，係因授權金里程收入減列所致。
151,116	其他業務收入	74,304	86,491	主要為專案管理費收入，本年度較上年度減列12,187千元，係因提供學術界及產業界健保資料庫收入等減列所致。
172,775	總 計	78,246	127,723	.

財團法人國家衛生研究院

業務外收入明細表

中華民國 105 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
12,779	財務收入	13,870	19,405	主要為基金定存及公債利息收入。減列5,535千元，係因固定存單等利率下降所致。
145,560	其他業務外收入	30,221	34,007	主要為附設托兒所收入、宿舍使用費收入、專利費分攤。本年度較上年度減列3,786千元，係因宿舍使用費收入及專利費分攤減列所致。
158,339	總 計	44,091	53,412	

財團法人國家衛生研究院

勞務成本明細表

中華民國 105 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
964,036	人事費	990,600	990,600	
699,745	薪資	720,500	721,479	依照本院員工薪給待遇標準編列。
126,629	獎金	126,088	127,350	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）。
66,438	退休、卹償金及資遣費	68,448	69,635	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。
1,594	超時工作報酬	1,000	708	依實際需要按勞基法規定編列。
64,710	分攤保險費	70,078	66,942	包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。
4,920	福利費	4,486	4,486	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。
185,758	材料費	280,634	239,840	
185,758	研究耗材費	280,634	239,840	本院各研究單位所需實驗藥品、器皿及相關設備零件消耗等材料。
918,435	其他費用	1,016,126	894,777	
15,124	國外差旅費	18,000	16,000	本院研究人員出席國際學術研討會發表重要傑出研究成果(需經主辦會議單位審核通過)，或進行國際學術交流合作所需費用。並按行政院主計總處國外出差旅費報支要點標準編列。
8,008	國內差旅費	8,000	6,900	依實際需要並按國內出差旅費報支要點標準編列。
270	交通費	310	200	依實際需要編列市區內車資。
2,037	運雜費	2,300	2,300	依實際需要編列搬運快遞等費用。
23,006	房屋建築修繕費	25,000	19,400	依實際需要編列研究室及辦公室修繕費用。
43,224	機儀器設備養護費	46,850	41,000	依實際需要編列各項機儀器設備維修費用。
1,876	交通運輸設備養護費	2,500	900	依實際需要編列公務汽機車等設備及傳真事務機等維修費用。
1,130	雜項設備養護費	1,200	1,600	依實際需要編列電話設備或投影機等雜項設備維修費用。
3,652	資訊設備養護費	5,000	4,400	依實際需要編列電腦、印表機等各項資訊設備修護費用。
30,592	計資酬金	33,020	31,800	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、臨時及外包工資及醫師訪視指導費用等。

財團法人國家衛生研究院

勞務成本明細表

中華民國 105 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
98,606	公共設施費	115,606	123,500	依實際需要並遵行節約能源措施編列水電瓦斯等動力費、郵遞費用、電話傳真、電腦網路、數據通信、大樓保全費、清潔消毒及廢料處理等費用。
15,378	租金	15,800	16,000	依實際需要編列影印機租金、舉辦研習會等會議之場租、車租及台北辦事處租金等。
929	稅捐與規費	900	800	依實際需要編列各項規費、使用牌照稅、汽車燃料使用費等。
45,171	事務費	48,500	38,500	依實際需要編列電腦軟體費、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、論文抽印、徵才刊登及各種辦公文具事務用品等。
19,504	圖書期刊及資料庫	21,000	29,000	依實際需要編列書報雜誌、電子圖書資料庫及研究期刊等。
71,366	服務費	91,400	73,828	依實際需要編列調查訪視費、委託技術費用、資料檢索費、及各專利委託律師等執行業務公費。
529,883	合作研究費	571,464	479,849	依業務需要編列院際整合性研究計畫、合作計畫、人才培育獎助及研究計畫所需費用等。
8,679	雜項費用	9,276	8,800	依實際需要編列訓練費、保險費、會議雜支等。
340,616	折舊及攤銷	318,839	359,487	設備折舊及無形資產分年攤銷費用。
751,524	專案計畫支出	464,834	358,805	本年度預算數較上年度增列106,029千元，係增列科技部計畫經費105,544千元、減列其他政府機關2,000千元及增列民間機構專案計畫2,485千元。 本年度預算數464,834千元，包括： 1. 科技部專案計畫經費380,137千元 2. 其他政府機關47,421千元 3. 民間機構專案計畫經費37,276千元
9,185	專案計畫折舊及攤銷	7,925	8,521	專案計畫購置設備及無形資產等，依「固定資產耐用年數表」提列折舊及分年攤銷費用。
3,169,554	合 計	3,078,958	2,852,030	

財團法人國家衛生研究院

其他業務支出明細表

中華民國 105 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
920	服務支出	-	-	諮詢服務相關研究費用支出。
10,731	權利金支出	1,742	24,008	本項支出較上年度減列22,266千元，係權利金收益分配及專利維護支出減列所致。
144,421	其他業務支出	72,064	92,971	核酸定序、細胞株及動物飼養等技術材料費用等，本項支出減列20,907千元主要係健保資料庫費用減列所致。
13,481	折舊及攤銷	12,735	13,736	基金孳息等購置設備及無形資產，依「固定資產耐用年數表」提列折舊及分年攤銷費用。
169,553	總 計	86,541	130,715	

財團法人國家衛生研究院

業務外支出明細表

中華民國 105 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
114	資產評價損失	-	-	會計師期末查核評價長期投資減損
4,788	兌換損失	1,810	1,810	外幣匯率估算兌換損失
5,977	財產報廢損失	6,352	5,200	設備不堪使用報廢損失
34,897	其他業務外支出	25,141	20,618	附設托兒所支出(收支併列)、宿舍維護管理費等，本項支出增加4,523千元主要係宿舍維護費用增列所致。
45,776	總 計	33,303	27,628	

財團法人國家衛生研究院
固定資產投資明細表
 中華民國 105 年度

單位：新臺幣千元

項目	本年度預算數	說明
機儀器設備	44,891	購置研究設備及其附件等
資訊設備	7,000	購置資訊硬體、網路設備及其附件等
交通及運輸設備	2,500	汰換傳真機等設備
雜項設備	3,000	購置各式雜項設備
專利權	2,000	專利權
電腦軟體資產	5,421	購置電腦軟體系統資產等
總 計	64,812	

中華民國105年度

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	100.00	
政府捐助小計	100,000	8,187,093	-	8,187,093	100.00	100.00	
總計	100,000	8,187,093	-	8,187,093	100.00	100.00	

参 考 表

財團法人國家衛生研究院

資產負債預計表

中華民國 105 年12月31日

單位：新臺幣千元

103年12月31日 實際數	科 目	105年12月31日 預 計 數	104年12月31日 預 計 數	比較增(減-)數
1,274,617	資產	1,350,697	1,310,347	40,350
1,171,561	流動資產	1,261,148	1,232,587	28,561
93,507	現金	80,000	65,151	14,849
1,045	應收款項	1,045	1,045	-
468	用品盤存	468	468	-
3,198	庫存材料	3,198	3,198	-
4,838	預付費用	4,838	7,898	(3,060)
833,535	其他流動資產	831,725	833,535	(1,810)
510,111	長期投資及基金	508,301	510,111	(1,810)
323,424	創立資產基金	323,424	323,424	-
7,276,845	長期投資	6,690,513	6,967,399	(276,886)
1,186,985	固定資產	1,186,985	1,186,985	-
5,077	土地	5,077	5,077	-
(1,946)	土地改良物	(2,622)	(2,284)	(338)
26,000	累積折舊	26,000	26,000	-
6,547,066	未完工程-房屋建築設備	6,547,066	6,547,066	-
(1,314,055)	建築設備	(1,658,217)	(1,486,134)	(172,083)
2,684,151	累積折舊	2,746,855	2,730,528	16,327
(1,963,545)	機器設備	(2,236,373)	(2,126,039)	(110,334)
308,056	累積折舊	312,790	308,156	4,634
(235,315)	資訊設備	(263,854)	(249,741)	(14,113)
50,387	累積折舊	52,783	50,500	2,283
(36,092)	交通及運輸設備	(40,933)	(38,506)	(2,427)
62,836	累積折舊	66,632	64,246	2,386
(44,981)	雜項設備	(51,676)	(48,455)	(3,221)
2,221	累積折舊	-	-	-
29,724	預付設備資產	26,852	31,005	(4,153)
9,830	無形資產	13,830	11,830	2,000
(2,213)	專利權	(3,485)	(2,793)	(692)
84,294	累計攤銷	94,715	89,294	5,421
(62,187)	電腦軟體資產	(78,208)	(67,326)	(10,882)
3,028	累計攤銷	3,028	3,028	-
3,028	其他資產	3,028	3,028	-
9,417,749	存出保證金	8,902,815	9,145,314	(242,499)
	資產合計			
560,624	負債	560,624	560,624	-
301,318	流動負債	301,318	301,318	-
253,335	應付款項	253,335	253,335	-
5,971	預收款項	5,971	5,971	-
868,488	其他流動負債	644,756	739,680	(94,924)
16,876	其他負債	16,876	16,876	-
851,612	存入保證金	627,880	722,804	(94,924)
1,429,112	遞延勞務收入	1,205,380	1,300,304	(94,924)
	負債合計			
8,187,093	淨值	8,187,093	8,187,093	-
2,000,000	基金	2,000,000	2,000,000	-
6,187,093	創立基金	6,187,093	6,187,093	-
3,679	捐贈基金	3,679	3,679	-
3,679	公積	3,679	3,679	-
(202,135)	收入及捐贈公積	(493,337)	(345,762)	(147,575)
(202,135)	賸餘(短絀)	(345,762)	(345,762)	-
	累積賸餘(短絀)	(147,575)	-	(147,575)
7,988,637	本期賸餘(短絀)	7,697,435	7,845,010	(147,575)
9,417,749	淨值合計	8,902,815	9,145,314	(242,499)
	負債及淨值合計			

註：104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)。

財團法人國家衛生研究院

員工人數彙計表

中華民國 105 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
助研究員級以上研究人員	220	
協同研究員	5	
醫護人員	47	
高級研究助理	3	
研究助理	357	
疫苗cGMP技術人員	85	
技術人員	56	
管理人員	62	
行政人員	140	
總 計	993	

財團法人國家衛生研究院

用人費用彙計表

中華民國 105 年度

單位：新臺幣千元

科目名稱	本年度預算數	說明
員工薪資	720,500	依照本院員工薪給待遇標準編列
超時工作報酬	1,000	依實際需要按勞基法規定編列
獎金	126,088	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）。
退休、卹償金及資遣費	68,448	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。
分攤保險費	70,078	包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。
福利費	4,486	包含員工康樂、文藝活動，如社團、體能競賽、自強活動及休閒等費用。
人事費總計	990,600	
		分攤至：
	697,030	醫衛生命科技研究計畫
	63,000	臺灣cGMP生物製劑廠運作計畫
	22,147	各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫
	6,092	銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法
	6,273	物質成癮研究計畫
	14,359	臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究
	1,739	藥品使用風險評估暨流行病學研究
	6,527	細懸浮微粒(PM2.5)特徵對民眾健康影響之研究
	2,611	建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略
	6,962	整合性食品健康風險評估機制建立
	10,608	促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發
	20,189	尖端醫藥生技研發計畫
	4,503	提昇國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究
	128,560	管理及共同費用
分攤合計	990,600	

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 105 年度

單位：新臺幣千元

會計科目	未完工程	土地改良物	建築設備	機儀器設備	資訊設備	交通運輸設備	雜項設備	專利權	電腦軟體資產	合計
上年度資產原值	26,000	5,077	6,547,066	2,730,528	308,156	50,500	64,246	11,830	89,294	9,832,697
本年度新增資產	-	-	-	44,891	7,000	2,500	3,000	2,000	5,421	64,812
本年度估計報廢資產	-	-	-	28,564	2,366	217	614	-	-	31,761
本年度資產總計	26,000	5,077	6,547,066	2,746,855	312,790	52,783	66,632	13,830	94,715	9,865,748
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	-
本年度折舊合計 (1)+(2)+(3)+(4)	-	338	172,083	133,185	16,006	2,601	3,712	692	10,882	339,499
(1)捐補助計畫折舊-分 年攤銷費用	-	-	-	122,899	12,913	2,262	3,084	692	10,569	152,419
(2)轉列基金之建築設 備折舊	-	-	166,420	-	-	-	-	-	-	166,420
(3)專案計畫折舊-分年 攤銷費用	-	-	-	6,979	811	-	53	-	82	7,925
(4)其他經費購置設備 攤銷折舊	-	338	5,663	3,307	2,282	339	575	-	231	12,735

財團法人國家衛生研究院

利息收入分析表

中華民國 105 年度

單位：新臺幣千元

項 目	本 金	利 率	期 間	新 台 幣	說 明
一般利息					
台幣定存	716,202	0.8997%	1 年	6,444	
外幣定存	195,149	2.678%	1 年	5,226	
公債利息					
	50,000	1.056%	1 年	528	
	50,000	0.950%	1 年	475	
	100,000	1.197%	1 年	1,197	
合 計	1,111,351			13,870	

財團法人國家衛生研究院
綱要計畫補助收入計畫明細表
 中華民國 105 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	計畫合計
		人事費	材料費	其他費用	小計				
1.	醫衛生命科技研究計畫	697,030	155,349	421,494	1,273,873	318,468	1,592,341	13,500	1,605,841
2.	臺灣cGMP生物製劑廠運作計畫	63,000	8,000	15,442	86,442	17,000	103,442	4,000	107,442
3.	各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫	22,147	9,195	56,000	87,342	21,836	109,178	3,000	112,178
4.	銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法	6,092	2,346	11,897	20,335	5,084	25,419	1,500	26,919
5.	物質成癮研究計畫	6,273	1,913	8,181	16,367	4,092	20,459	-	20,459
6.	臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究	14,359	39,720	80,458	134,537	33,634	168,171	5,000	173,171
7.	藥品使用風險評估暨流行病學研究	1,739	348	1,192	3,279	820	4,099	800	4,899
8.	細懸浮微粒(PM2.5)特徵對民眾健康影響之研究	6,527	2,125	11,348	20,000	5,000	25,000	5,000	30,000
9.	建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略	2,611	643	5,106	8,360	2,090	10,450	834	11,284
10.	整合性食品健康風險評估機制建立	6,962	4,063	24,639	35,664	8,916	44,580	278	44,858
11.	促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發	10,608	4,921	25,938	41,467	10,367	51,834	1,500	53,334
12.	尖端醫藥生技研發計畫	20,189	50,000	25,961	96,150	24,037	120,187	24,400	144,587
13.	提昇國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究	4,503	2,011	11,246	17,760	4,440	22,200	5,000	27,200
合 計		862,040	280,634	698,902	1,841,576	455,784	2,297,360	64,812	2,362,172

註：105年度法定預算依審查報告，收入照列、支出減列醫衛生命科技研究計畫10,000千元，本數未含審查中央總預算案刪減1,000千元。

國家衛生研究院

審查行政院函送「財團法人國家衛生研究院 105 年度工作計畫及收支預算書案」報告

一、行政院於 104 年 8 月 25 日以院授主基營字第 1040200728 號函送財團法人國家衛生研究院 105 年度工作計畫及收支預算書案，請本院審議。經提本院第 8 屆第 8 會期第 1 次會議（104.9.15）報告後決定：「交社會福利及衛生環境委員會審查」。

二、社會福利及衛生環境委員會於 105 年 3 月 31 日召開第 9 屆第 1 會期第 11 次全體委員會議審查，由林召集委員淑芬擔任主席。衛生福利部部長蔣丙煌（兼國家衛生研究院董事長）率同相關人員及行政院主計總處基金預算處科長黃信聰等應邀列席說明、備詢。茲將以上單位所提書面報告摘要如下：

（一）105 年度業務計畫重點：

執行 13 項年度綱要計畫及來自科技部、經濟部及民間機構等單位計 156 件專案計畫，項目如下：

1. 醫衛生命科技研究計畫。
2. 臺灣 cGMP 生物製劑廠運作計畫。
3. 各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發計畫。
4. 銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法。
5. 物質成癮研究計畫—臨床轉譯研究。
6. 臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究—塑化劑等環境毒物健康危害著手。
7. 藥品使用風險評估暨流行病學研究。

8. 細懸浮微粒 (PM2.5) 特徵對民眾健康影響之研究。
9. 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略。
10. 整合性食品健康風險評估機制建立。
11. 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發。
12. 尖端醫藥生技研發計畫。
13. 提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究。
14. 科技部、經濟部及民間機構等單位計 156 件專案計畫。

(二)105 年度預算案編列情形：

1. 收支餘絀：

- (1)總收入：編列 30 億 5,122 萬 7 千元，主要係勞務收入 29 億 2,889 萬元。
- (2)總支出：編列 32 億 0,880 萬 2 千元，主要係勞務成本 30 億 8,895 萬 8 千元。
- (3)本期短絀：以上收支相抵後，編列 1 億 5,757 萬 5 千元，但扣除轉列基金之建築設備分年攤銷費用 1 億 6,642 萬元，實際並無短絀。

2. 固定資產之建設、改良與擴充：

105 年度固定資產投資明細 6,481 萬 2 千元，主要係購置該院所需之各項設備等，包括機儀器設備 4,489 萬 1 千元、資訊設備 700 萬元、交通及運輸設備 250 萬元、雜項設備 300 萬元、專利權 200 萬元及電腦軟體資產 542 萬 1 千元。

三、與會委員於聽取說明、詢答後，旋即進行縝密討論，並完成實質審查

。謹將審查結果列述如下：

(一)工作計畫部分：應依據收入、支出、固定資產之建設改良擴充及資金運用等項之審查結果，隨同調整。

(二)收入、支出及餘絀部分：

1. 收入總額：30 億 5,122 萬 7,000 元，照列。

2. 支出總額：原列 32 億 0,880 萬 2,000 元，減列「醫衛生命科技研究計畫」1,000 萬元，其餘均照列，改列為 31 億 9,880 萬 2,000 元。

3. 本期短絀：原列 1 億 5,757 萬 5,000 元，減列 1,000 萬元，改列為 1 億 4,757 萬 5,000 元。

(三)固定資產之建設改良擴充：6,481 萬 2,000 元，照列。

(四)資金運用部分：應依據收入、支出、固定資產之建設改良擴充等項之審查結果，隨同調整。

(五)通過決議 21 項：

1. 衛生福利部主管之財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、財團法人病理發展基金會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人國家衛生研究院，預算收入數每年皆上億元，但預算書卻僅列前年度及上年度已過期間預算執行情形及成果概述，並未訂定關鍵策略目標及績效指標及其評估體制、方式、衡量標準與該年度目標值，故實難詳實反應及理解其經費之績效為何。

據上，爰凍結財團法人國家衛生研究院 105 年度「業務支出」中政府補助經費十分之一，待其訂定關鍵策略目標及績效指標及其評估體制、方式、衡量標準與該年度目標值等，向立

法院社會福利及衛生環境委員會報告並經同意後，始得動支。

提案人：林靜儀

連署人：陳 瑩 吳焜裕

2. 有鑑於衛生福利部主管政府捐助基金累計超過 50%之公設財團法人，計有國家衛生研究院等 10 家。為強化對政府捐助財團法人之監督管理，雖訂有「衛生福利部主管由政府捐助之財團法人業務監督要點」，然依據審計報告書顯示，國家衛生研究院及藥害救濟基金會等 2 家財團法人未於捐助章程納入監察人設置規定，國家衛生研究院、病理發展基金會及藥害救濟基金會等 3 家財團法人捐助章程仍乏董事監察人利益衝突之迴避或圖利行為之禁止規定。爰請衛生福利部應於 3 個月內修正上述財團法人捐助章程納入監察人設置、納入董監事利益衝突迴避規定及納入董監事圖利行為禁止規定，以利內控內稽制度之建立。

提案人：陳宜民

連署人：蔣萬安 李彥秀

3. 臺灣環境毒物及健康風險評估研究宜避免重複研究舊有議題，另「國家環境毒物及食品安全研究與防治體系」應充分協調，避免因疊床架屋而相互扞格。

國內外有關環境毒物及健康風險之研究成果不計其數，本計畫宜避免重複研究舊有議題，並應著重於上開各項資料之整合、共享及共通，以節省公帑並發揮效益。爰針對財團法人國家衛生研究院 105 年度「臺灣環境健康危害之監測、評估及對

策研究」編列 1 億 7,317 萬 1,000 元，凍結十分之一，俟向立法院社會福利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：李彥秀

連署人：蔣萬安 王育敏

4. 財團法人國家衛生研究院 105 年度預算案編列「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」預算 1 億 7,317 萬 1,000 元，該計畫內容包括：(1)塑化劑等環境毒物對健康危害之防治。(2)工業區空氣污染與健康危害研究。(3)本土環境毒物重要議題研究。(4)環境毒物風險溝通管理與教育。國內研究上開議題之機構，包括：行政院環境保護署、行政院農業委員會、勞動部、衛生福利部等機關及其所屬，且相關研究成果及資料庫不計其數，本計畫宜避免重複研究舊有議題，應力求新創研究，並著重於各資料庫之整合，以節省預算並發揮效益，爰針對「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」計畫預算凍結十分之一，俟向立法院社會福利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：楊 曜 陳 瑩 鍾孔炤

連署人：陳曼麗 吳焜裕

5. 105 年度財團法人國家衛生研究院預算案編列「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」預算 1 億 7,317 萬 1,000 元。包括行政院環境保護署、行政院農業委員會、勞動部、衛生福利部等機關及其他學術單位等，相關環境毒物及健康風險之研究成果不計其數，本計畫疑有重複研究舊有議題，爰針對

「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」計畫預算凍結十分之一，俟向立法院社會福利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：蔣萬安

連署人：王育敏 陳宜民

- 6.財團法人國家衛生研究院編列 1 億 7,317 萬 1,000 元於 105 年度「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」。然該研究已執行 3 年但成效不彰，所執行的研究不反映污染現狀、不符合目前所需，故難以實際應用於政策。

預期績效的第 2 至第 4 項將風險評估與溝通列入執行項目，然國家衛生研究院缺乏專業的風險分析人力，恐無法有效推動相關監測、評估及對策建議，而計畫所提出的風險地圖對於應用沒有太大用途。第 5 項食品安全預警系統與緊急應變機制不實用。

第 9 項「串聯臨床醫學學術網路系統」之作業應由衛生福利部醫事司串聯較為適當，而非國家衛生研究院執行。第 6 項提出微量分析實驗室，然國家衛生研究院實驗室尚未通過政府實驗室認證，難以提供具有公信力的數據。

爰凍結此研究預算十分之一，俟國家衛生研究院提出規劃調整，修改績效指標並引入此領域專業人才，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：吳焜裕

連署人：鍾孔炤 黃秀芳

7. 「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」計畫預算，105 年度編列 1 億 7,317 萬 1,000 元，已執行 3 年但成效不大，所執行的研究不符合亦不反應污染的現狀，難以實際應用於政策。預期績效第 2、3、4 項中提及將執行風險評估與溝通，風險地圖並不實用，且目前財團法人國家衛生研究院缺乏風險分析專業人員，專業人力不足則無法有效推動相關監測、評估及對策建議；第 5 項食品安全預警系統與緊急應變機制目前並不實用；第 9 項串聯臨床醫學學術網路系統應經由衛生福利部醫事司串聯較為適當，不適合由國家衛生研究院進行；第 6 項的微量分析實驗室因國家衛生研究院實驗室未通過政府實驗室認證，無法提供具有公信力的數據，此支出成效不彰。爰此，針對國家衛生研究院 105 年「臺灣環境毒物健康危害之監測、評估及對策研究」計畫預算凍結十分之一，俟國家衛生研究院提出規劃調整，修訂績效指標並引入此領域專業人才，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：陳曼麗 吳玉琴

連署人：吳焜裕 鍾孔炤

8. 105 年財團法人國家衛生研究院「勞務成本」中「其他費用」之「合作研究費」編列 5 億 8,146 萬 4,000 元。該預算科目計畫係院際整合研究計畫、合作計畫、人才培育獎助及研究計畫所需費用。然該科目預算 103 年度之決算為 5 億 2,988 萬 3,000 元，值此國家財政困窘之際，顯示此預算有過於寬列之嫌，爰針對「合作研究費」凍結 100 萬元，俟向立法院社會福

利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：陳宜民

連署人：蔣萬安 李彥秀

9. 財團法人國家衛生研究院 105 年度編列 3,000 萬元於「細懸浮微粒 (PM_{2.5}) 特徵對民眾健康影響之研究」。該研究目標著重於 PM_{2.5} 對民眾健康之影響，然過去已有相關研究，短期內對污染防制的政策沒有太大的效益。

應更加著重於強化源頭管理、污染管制與減量、工程的減量措施、增加 PM_{2.5} 暴露評估與控制等相關專業人員培育等，並提供污染管制策略。國家衛生研究院除了研究污染對民眾健康之影響以外，亦有責將一定程度的資源投注於預防國人健康威脅之防治策略。

爰針對「細懸浮微粒 (PM_{2.5}) 特徵對民眾健康影響之研究」計畫預算凍結十分之一，待國家衛生研究院提出檢討與規劃調整，向立法院社會福利及衛生環境委員會說明後，始得動支。

提案人：吳焜裕 鍾孔炤

連署人：黃秀芳 陳曼麗

10. 財團法人國家衛生研究院為國家規劃與執行健康、衛生、醫藥相關研究之重要單位，負有增進國人健康福祉、提升醫藥衛生水準、發展醫藥科技、培育醫學人才之責。「細懸浮微粒 (PM_{2.5}) 特徵對民眾健康影響之研究」105 年度編列 3,000 萬元，主要研究目的為了解 PM_{2.5} 對民眾健康之影響，然 PM_{2.5}

的健康效益已很明確，不應再投注大量經費於此研究目標，對污染防治沒有太大的政策幫助。現階段應著重於污染管制與減量、強化源頭管理、工程的減量措施、增加 PM_{2.5} 暴露評估與控制等相關專業人員培育等，並提供污染管制策略。爰此，針對「細懸浮微粒（PM_{2.5}）特徵對民眾健康影響之研究」計畫預算凍結十分之一，俟國家衛生研究院提出檢討與規劃調整，將資源投注真正可預防國人健康威脅之防治策略，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告後，始得動支。

提案人：陳曼麗 吳玉琴

連署人：吳焜裕 鍾孔炤

11. 財團法人國家衛生研究院為國家規劃與執行健康、衛生、醫藥相關研究之重要單位，應能提升醫藥衛生研發與培育醫學人才，然規劃之計畫仍有疑慮。

據「食品安全衛生管理法」第 4 條第 2 項，中央主管機關應召集食品安全、毒理與風險評估等專家學者及民間團體組成食品風險評估諮議會，進行風險評估，衛生福利部編此預算明顯違法。

該計畫績效規劃不夠明確，績效無法達成。爰此，針對 105 年度國家衛生研究院「整合性食品健康風險評估機制建立」預算 4,485 萬 8,000 元，凍結十分之一，其餘予國家衛生研究院進行人事費調配，俟國家衛生研究院調整規劃，修改 4 年期及今年度之計畫規劃，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告並經同意後，始得動支。

提案人：吳焜裕 鍾孔炤

連署人：黃秀芳 陳曼麗

12. 歷年來財團法人國家衛生研究院缺乏相關風險評估專業人才，又未尋求國內外風險評估專才，自無法建構一個完善之整合性食品健康風險評估機制，又依據食品安全衛生管理法第4條第2項中央主管機關應召集食品安全、毒理與風險評估等專家學者及民間團體組成食品風險評估諮議會為之，國家衛生研究院並非該諮議會成員，因此衛生福利部編列此預算明顯違法。

其次，檢視該計畫之預期績效，該計畫並無法提供相關管理單位決策所需資料，亦無法建構健康風險評估或溝通平台，或培養一組研究團隊並提出兩篇研究報告。此研究計畫耗資 6 百多萬元僅要求這些績效，卻非由專業團隊執行，績效無法達成。

爰此，針對 105 年度國家衛生研究院「整合性食品健康風險評估機制建立」預算 4,485 萬 8,000 元，凍結十分之一，俟國家衛生研究院調整規劃，修改此四年期計畫與今年度計畫，提出合法且績效合理之規劃，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告並經同意後，始得動支。

提案人：陳曼麗 吳玉琴

連署人：吳焜裕 鍾孔炤

13. 財團法人國家衛生研究院為國家規劃與執行健康、衛生、醫藥相關研究之重要單位，負有增進國人健康福祉、提升醫藥

衛生水準、發展醫藥科技、培育醫學人才之責。

經查，該院之「提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究」計畫有欠周全，該院對氣候變遷效應實無法評估，欠缺健康效應評估流程，就極端氣候溫度之範圍亦僅限低溫。

該院欠缺此一領域相關專業，難以建構完善之風險溝通教育平台，亦難發展低溫保健之衛教宣傳，自無法建立預警機制、達到預期成果。

爰此，針對國家衛生研究院「提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究」計畫預算 2,720 萬元，凍結十分之一，俟國家衛生研究院調整規劃，釐清氣候變遷之重要工作項目及可行之績效目標，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告並經同意後，始得動支。

提案人：吳焜裕

連署人：鍾孔炤 黃秀芳

14. 財團法人國家衛生研究院為國家規劃與執行健康、衛生、醫藥相關研究之重要單位，負有增進國人健康福祉、提升醫藥衛生水準、發展醫藥科技、培育醫學人才之責，然該院之「提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究」計畫有欠周全，該院對氣候變遷效應實無法評估，應有一定的健康效應評估流程，極端氣候溫度也非僅有低溫，該院未具備此一領域相關專業，難以建構完善之風險溝通教育平台，亦難發展低溫保健之衛教宣傳，自無法建立預警機制、達到預期成果

。爰此，針對國家衛生研究院「提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究」計畫預算 2,720 萬元，凍結十分之一，俟國家衛生研究院調整規劃，釐清氣候變遷之重要工作項目及可行之績效目標，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告並經同意後，始得動支。

提案人：陳曼麗 吳玉琴

連署人：吳焜裕 鍾孔炤

15. 財團法人國家衛生研究院 105 年度預算中，科技研究計畫之「醫衛生命科技研究計畫」為 4 年期計畫，總經費為 62 億 0,956 萬 7,000 元，105 年度編列 16 億 0,584 萬 1,000 元，占該院 105 年度科技計畫總經費之 67.98%。績效指標獲得權利金 4,000 萬元與投入經費不成比例，僅占投入經費之 2.49%。

再者國家衛生研究院受政府捐補助之收入占八成以上，近 5 年之營運皆為短絀，另專業人員之薪資亦高於勞動部調查之專業人員技術薪資。

綜上，國家衛生研究院為國家重要研究單位，「醫衛生命科技研究計畫」研究重點項目高度依賴政府捐補助收入，花費較高的人員費用，其效益指標卻不甚理想。爰針對國家衛生研究院「勞務成本」中「人事費」之「福利費」448 萬 6,000 元，全數凍結，待其訂定各計畫管理策略及提列部分自籌計畫，向立法院社會福利及衛生環境委員會報告並經同意後，始得動支。

提案人：林靜儀

連署人：陳 瑩 吳焜裕

16. 醫衛生命科技研究計畫權利金收入與投入經費不成比例，宜加強技術研發效益。財團法人國家衛生研究院 105 年度預算案編列「醫衛生命科技研究計畫」16 億 0,584 萬 1,000 元。查該計畫為國家衛生研究院主要科技計畫，占該院 105 年度科技計畫總經費之 67.98%。該計畫每年預計投入經費約 15 億餘元至 16 億餘元，績效指標僅設定獲得權利金 4,000 萬元與投入經費不成比例，技術研發預期效益有待加強，爰除減列數額外，應於期末成果報告完成後向立法院社會福利及衛生環境委員會提出。

提案人：李彥秀

連署人：蔣萬安 陳 瑩

17. 財團法人國家衛生研究院院長、副院長等一級正副主管之宿舍水電瓦斯費係由國家衛生研究院負擔，宿舍收費標準每月 2,500 元，以 60 坪宿舍而言，平均每坪月租約 32 至 42 元左右，且不用負擔水電瓦斯費。而根據內政部不動產資訊平台統計的實際租金行情資料，苗栗縣竹南鎮最低租金單價為每坪 215 元，換算後每間宿舍大概便宜了 1 萬元左右。

國家衛生研究院一級單位主管包含顧問共計 25 人，若每月每間租金皆高於市價 1 萬元，並以 1 年來算，國家衛生研究院約少收 300 萬元的租金。且此計算還沒討論到一般員工宿舍及免收水電瓦斯費用。爰要求該院針對職務宿舍收費過

低，於 1 個月內向立法院社會福利及衛生環境委員會提出檢討報告。

提案人：蔣萬安

連署人：王育敏 陳宜民

18. 財團法人國家衛生研究院係由政府捐助基金比率為 100%之財團法人，近年政府捐補助及委辦收入占該財團法人總收入八成以上，惟營運績效均發生收支短絀，惟超過 21.6%（五分之一）之員工每月薪資均在 10 萬元以上；且 104 年度實際每人每月平均薪資 6 萬 7,106 元，超過勞動部調查之工業及服務業專業人員 5 萬 1,856 元及專業、科學及技術服務業專業人員 5 萬 7,291 元，薪資明顯偏高。

薪資水準之考量，應衡酌民間薪資水準、設置性質、規模、人員屬性、專業人才市場供需、專業性、產業別、責任輕重及羅致困難程度等因素予以訂定；另依政府捐助之財團法人從業人員薪資處理原則第 5 點第 1 項規定，主管機關衛生福利部應於 2 個月內督促政府捐助之財團法人，審慎考量並定期檢視員工薪資之合理性，提董事會報告，並將檢討報告送交立法院社會福利及衛生環境委員會。

提案人：林淑芬

連署人：吳焜裕 鍾孔炤 洪慈庸

19. 104 年度登革熱疫情嚴峻，全年之累計病例數 4 萬餘人，今（105）年度更因氣候轉變，恐將提早進入登革熱流行期。受到全球暖化之影響，登革熱未來可能成為我國常態病媒蚊傳

播之流行病，且近來東南亞國家頻傳之茲卡病毒感染症亦是由病媒蚊所傳播，因此相關專責機構之成立及協助，有其必要。行政院目前雖已指示財團法人國家衛生研究院應成立「國家病媒蚊研究防治中心」，然在該中心成立布署完成前，國家衛生研究院應積極協助相關流行病蔓延的預防、疫情控制等前中後段事宜。

爰此，建請國家衛生研究院積極協調，結合既有病媒蚊、流行病等相關領域之專家學者，盤點現有資源並整合過去經驗，針對氣溫回暖後可能之疫情協助因應。

提案人：吳玉琴 鍾孔炤

連署人：林靜儀 劉建國

20. 財團法人國家衛生研究院所進行之「蘭嶼低階核廢料對居民長期健康與安全評估及健康流行病學之先驅研究」計畫，總計畫期程原訂 5 年，始於 103 年底，於 108 年底完成計畫。該計畫微調後提前實施健康檢查與健康流行病學調查，其中共進行「健康影響知識轉譯與健康風險溝通」、「部落健康關懷計畫」、「環境安全評估與調查」，及「居民健康流行病學調查」四部分。

然而自 103 年底至今，因至當地溝通時仍未完全建立與居民間的信任關係，或居民仍對計畫的認同感不足，於是考量計畫目標及計畫順利推展之可行性狀況下，計畫諮詢委員會建議修正研究設計，近期才即將著手進行健康檢查等相關計畫內容。

有鑑於此，為保障蘭嶼居民之權益，並積極瞭解蘭嶼低階核廢料和環境、生態，及貯存場檢整工人及居民之影響。建請國家衛生研究院在與蘭嶼居民溝通、爭取信任及認同能更加著力，以使該計畫順利進行，進而加速推動蘭嶼貯存場檢整工人及蘭嶼居民長期健康監測，保障應有之健康權益。

提案人：吳玉琴

連署人：鍾孔炤 林靜儀

21. 有鑑於國際間茲卡病毒感染疫情持續擴大，且這兩年來我國登革熱感染人數亦逐年上升，各類蚊媒傳染病疫情日益嚴峻，對民眾健康影響不容小覷；且台灣位處於熱帶及亞熱帶地區，是適合病媒蚊棲息的地區，病媒蚊問題不會僅是南部地區的問題，極可能會擴及成為全台灣的問題。爰建請財團法人國家衛生研究院於高雄增設登革熱、屈公病等病媒蚊之熱帶性疾病防治研究中心，以維護國人之健康。

提案人：陳宜民

連署人：蔣萬安 李彥秀

四、全案審查完竣，擬具審查報告提請院會公決，院會討論本案前不須交由黨團協商，並由召集委員林淑芬於院會討論時補充說明。