

財團法人  
國家衛生研究院

108 年度  
工作計畫及收支預算



財團法人  
國家衛生研究院預算目次  
中華民國 108 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·····	121
肆、106 年度及 107 年度預算執行情形及成果概述·····	125
伍、其他·····	196

主要表

壹、收支營運預計表·····	197
貳、現金流量預計表·····	198
參、淨值變動預計表·····	199

明細表

壹、勞務收入明細表·····	200
貳、其他業務收入明細表·····	201
參、業務外收入明細表·····	202
肆、勞務成本明細表·····	203
伍、其他業務支出明細表·····	206
陸、業務外支出明細表·····	207
柒、固定資產投資明細表·····	208
捌、基金數額變動明細表·····	209

參考表

壹、資產負債預計表·····	210
貳、員工人數彙計表·····	211
參、用人費用彙計表·····	212
肆、折舊及攤銷費用預計表·····	213
伍、利息收入分析表·····	214
陸、綱要計畫補助收入計畫明細表·····	215



# 總 說 明



# 財團法人國家衛生研究院

## 總說明

中華民國 108 年度

### 壹、概況

#### 一、設立依據

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

## 二、設立目的

經醫藥衛生研究界多方蒐集、分析美、英、日、法、德及瑞典等先進國家之國家及醫藥衛生研究機構組織體系等文獻資料，並廣徵國內各界意見，經過充分的溝通與共識，多年的努力及嚴謹的籌備與規劃，我國於民國 85 年正式成立第一個專責醫藥衛生研究機構—財團法人國家衛生研究院(以下簡稱國衛院或本院)。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」；研訂臺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。

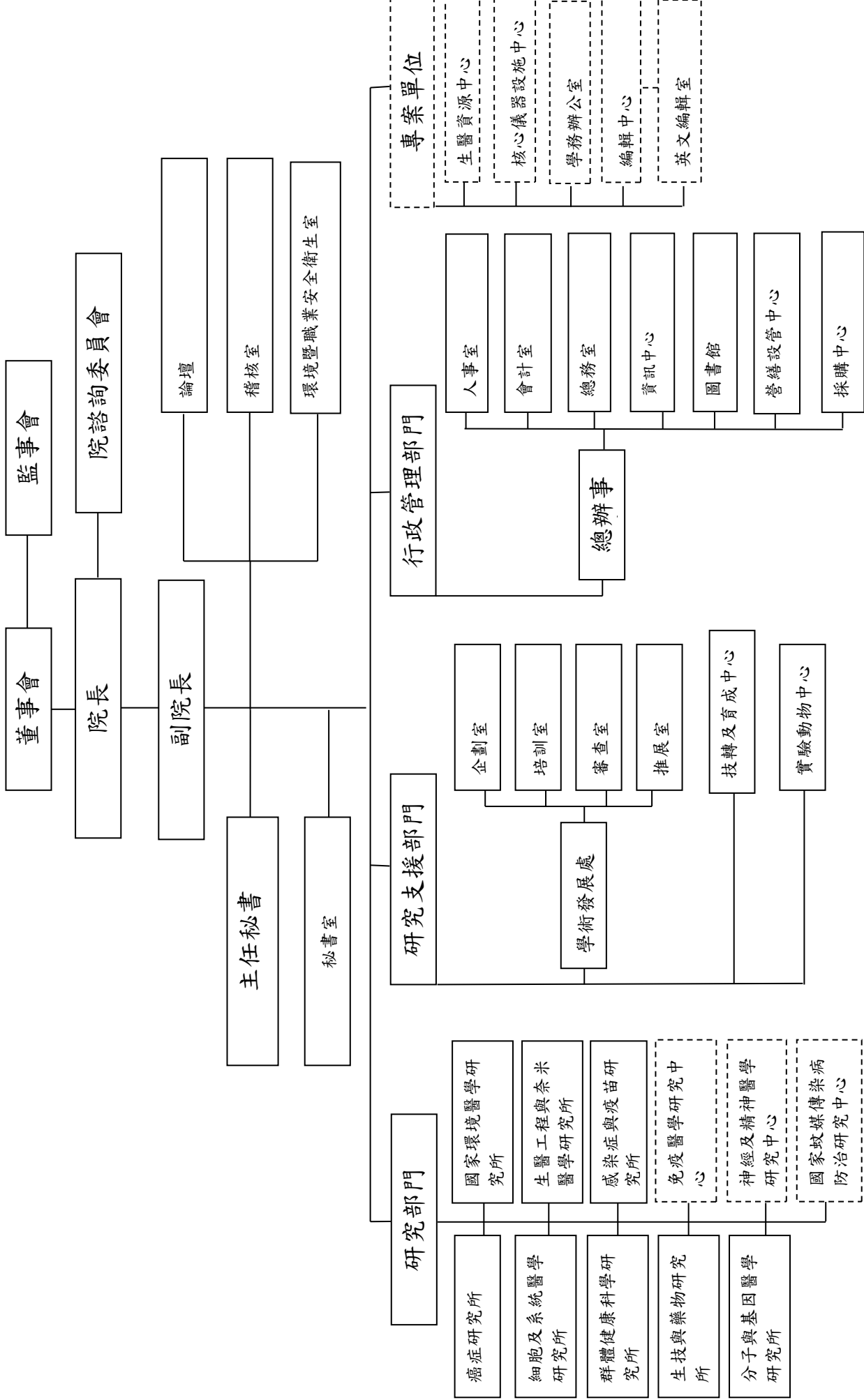
### 三、組織概況

國衛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。國衛院設置諮詢委員會，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。

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

# 財團法人國家衛生研究院組織架構圖

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



## 貳、本年度工作計畫

國衛院於民國 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」、「符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模」、「新穎標靶之創新藥物研究與開發」、「物質成癮研究計畫」、參與衛生福利部「健康醫藥生技前瞻發展計畫—尖端醫藥生技研發計畫」、與疾病管制署以及國民健康署共同提出之「提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究」、參與中央研究院「生技醫藥轉譯創新發展計畫—技術支援平臺主軸：整合性藥物化學核心實驗室」、參與衛生福利部「智慧載具及巨量資料於健康管理之應用」、參與科技部「以高齡社會需求為導向之科技研究計畫—臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療」、銜命規劃執行之「蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系」、與經濟部工業局、衛生福利部食品藥物管理署共同執行之「銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫」、與科技部共同執行之「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」、「建立亞太疫苗及血清研發中心計畫」、參與科技部「再生醫學科技發展計畫」及「強化早期臨床試驗能量」等 15 項計畫。108 年度新增與國民健康署共同執行之「精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手」，以及參與食品藥物管理署「食品安全智慧先導防制科研計畫：食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進」等 2 項科技計畫，包括。綜上，108 年度本院執行 17 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議題進行其對國人健康影響之研究，依據實證研究結果及政策轉譯，協助政府修訂相關公共衛生政策、管制標準，以及提出疾病預防方案，以預防或減低環境議題導致國人健康傷害的社會與經濟影響。
- 四、結合藥物研發、生物醫學工程、奈米科技等技術，藉由技術移轉，或是產業合作方式，促進國內生技產業研發上中下游運作體系的完整，提供國內外生技廠商新穎研發技術並進行技術轉移，降低研發成本，加速產品商業化時程，間接提升生技產業之競爭力與帶動產業之蓬勃發展。
- 五、建置優質研究環境，以支援國內研究人員卓越醫藥衛生研究；積極利用現有資源，針對不同階段研究人力所需，設立各項醫培訓與獎助制度，為我國培育醫師科學家或生物醫藥博士等醫藥衛生研究人才。並舉辦或參與國際性學術研討會，促進國內外研究人員之學術交流，以厚植研究人員學術潛能，增進國際學術能見度。
- 六、預計 108 年度提出 30 件政策建言；執行 30 件產學合作(含服務)案；進行技術移轉 6 件，技轉金 2 億(合約金額)；發表 Top 15%國際期刊論文 150 篇第一或通訊作者論文。

單位：新臺幣千元

計畫名稱	計畫全程預算數	108 年預算數
科技研究計畫		
(一) 醫衛生命科技研究計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	6,187,304	1,594,400
(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	449,705	130,485
(三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	410,163	81,000
(四) 物質成癮研究計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	59,928	11,218
(五) 尖端醫藥生技研發計畫 (105 年 1 月～108 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	550,013	113,006
(六) 提升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 4 年)	76,744	7,143
(七) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	145,494	25,150
(八) 整合性藥物化學核心實驗室 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	253,280	55,588
(九) 臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	90,538	15,541
(十) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	599,769	147,381
(十一) 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	420,648	134,122
(十二) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	671,545	135,923
(十三) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	375,483	89,483
(十四) 再生醫學科技發展計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	60,794	15,750

計畫名稱	計畫全程預算數	108 年預算數
(十五) 強化早期臨床試驗能量 (107 年 1 月～110 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	361,837	78,868
(十六) 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊 學童環境暴露之健康影響評估著手 (108 年 1 月～111 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	140,000	34,300
(十七) 食品接觸物質危害性之研析及國家攝 食資料庫之系統精進 (108 年 1 月～109 年 12 月，共 2 年，第 1 年)	26,400	10,748
小計		2,680,106

註：上述計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之

## 計畫內容說明

### 一、科技研究計畫

<b>(一)醫衛生命科技研究計畫</b>	
<b>經費需求</b>	<p>人事費：746,894 千元</p> <p>材料費：50,000 千元</p> <p>其他費用：462,448 千元</p> <p>設備費：30,000 千元</p> <p>管理及共同費用：305,058 千元</p> <p>支出小計：1,594,400 千元</p>
<b>計畫說明</b>	<p>「醫衛生命科技研究計畫」為支持國衛院全年度院區基本營運費用、人事費用、各研究單位各項基本任務，並配合政府政策執行業務之所需。本計畫以「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」與「建立國內外學術合作」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，協助衛生福利部達成「促進全民健康與福祉」之使命，共同為維護全民健康而努力。</p> <p>「醫藥衛生政策建言」主要包含「衛生政策及醫療保健研究」、「促進中老年人健康老化」、「兒童醫學與健康研究」及「臺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，為國衛院重要任務之一。國衛院持續針對健康照護體系中的相關政策、制度進行檢討與評估，例如，與醫事司合作進行醫事人力供需推估；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，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。期能透過相關研究瞭解國人健康現況、趨勢、醫療照護之需求、醫療資源的分配，並評估健康政策在健康促進、照護資源的分配與取得等方面的成效。臺灣將邁向高齡社會，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，需要瞭解影響臺灣中老年人健康的風險因子，透過國衛院執行之「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。以期提昇老年照護品質，促進國人健康老化，改善民眾老人健康，減少高齡者與社會醫療支出。因應少子化趨勢，本院在立法院及各界的期盼下，於 104 年成立「兒童醫學及健康研究中心」，將推動兒童醫療服務、健康促進研究並研析相關政策，逐步針對兒童成長過程需要關注的議題，包括生長發育、營養、肥胖、醫療照護、行為與心理健康等面向，進行長期、前瞻及整合性的研究；並整合現有資源，建置資料整合系統及合作機制平臺。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，國衛院將持續透過臺灣抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)，提供國內主要臨床致病細菌住院及門診不同病</p>



人群及檢體之抗藥趨勢及演變、指出本土特有抗藥問題、並提供本土經驗性治療準則制定與增加正確診斷之參考依據分析臨床資料，提供科學的證據作為防治政策制定參考。

「國內重大疾病防治研究」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、感染症等等，整合國衛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，並輔以規劃研究平臺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。

分析十大死因可知，代謝及發炎相關疾病總死亡率比癌症的威脅更大，稱得上是危害國人健康的頭號殺手，107 年度持續藉由心血管及代謝症候群之相關流行病學及臨床研究分析，瞭解引起心血管及代謝疾病之危險因子，並以血管病變及動脈粥狀硬化機制等角度切入，剖析發炎、血管生物學及血管硬化與心血管及代謝疾病間的關連，進而發展預防醫學，降低代謝及發炎疾病的發生。

根據衛福部的統計資料顯示口腔癌、胰臟癌、乳癌其發生率及死亡率近年來均有明顯增加之趨勢。因癌症之特異性與相關研究資訊建立不足與不易，治療效果一直沒有重大突破，迄今仍陷瓶頸。本計畫將利用已建置之臨床前期研究平臺探討癌症之發生，惡化、轉移及癌細胞與微環境(Microenvironment) 交互作用或抗藥性之分子機轉，尋找作為早期診斷或治療標的之可能分子並進行新藥篩選。與國內醫學中心進行合作，藉由臨床試驗計畫提供病患創新的治療方案與量身的治療服務，且收集臨床檢體，建置為轉譯醫學研究所用之資料庫。不同計畫間均有連結及互補，透過此計畫，整合基礎研究及各種不同的治療策略與方案以改善癌症病患之預後結果。此外，亦將持續進行癌症預防與治療、新穎/實驗性療法開發及多種癌症致癌機轉探討。

行政院經濟建設委員會於 99 年 9 月「2010 年至 2060 年臺灣人口推計」報告中推估，臺灣老年人口於 2017 年將占總人口比率 14%以上，將進入「高齡化」(ageing)社會。人口老化所導致醫療資源的大量需求勢必將成為未來國家發展及健保財政之嚴重負擔。研究發現，國內 65 歲以上老人對於未來最擔心的問題以「身體健康」比例最高。與高齡相關的健康問題主要為「退化性疾病」，包括：新陳代謝、心臟血管系統、骨骼肌肉系統、神經系統、腎臟泌尿系統等等。國衛院研究團隊於 106 年持續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。

「推動醫藥生技產業」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，提升臺灣的產業競爭力。因此，規劃了「新藥開發核心技術之建構發展與應用」、「醫學工程與奈米醫學」及「建立生物經濟鏈結的技術平臺」等研究重點。將以本院分子基因、免疫、細胞等基礎研究能量為基礎，統計分析、流行病學監測、生物資訊研究資源為輔助，配合本院已建立的各項技術平臺，例如整合性新藥研究設施與技術、新藥開發核心技術平臺、高階生醫影像技術平臺、奈米醫學技術、疫苗與佐劑研發技術，持續進行各項與本土健康疾病相關之重要藥物、疫苗、醫工奈米與醫用電子的研發，期望可協助政府帶動醫藥生技健康產業，進而減少疾病產生的諸多醫療負擔與對人民健康的危害。

「整合及提升國內醫藥衛生研究」與「建立國內外學術合作」是為了妥善利用有限資源，提升研發應用能量，國衛院規劃推動便捷研究資源服務及人才

	<p>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。</p> <p>此外，為「強化我國高齡醫學及健康福祉研究」，促進研究轉譯，協調整合跨部會、NGO／民間團體等產、官、學高齡相關研究資源，建置資源共享的整合平臺，包括整合資料庫、各種高齡衛教資訊，評估監測指標之建立等，利用風險評估進行管理分流，以更有效率擬定適切之醫療或照護模式，協助結合地方或區域以及學研等老年相關研究專長資源，評估各地或國內外創新照護模式及研究成果，將優者推廣轉譯，並加強國際合作，計增列 50,000 千元，其中屬高齡醫學部分，增列於本「醫衛生命科技研究計畫」項下，計 36,000 千元，其餘 14,000 千元屬高齡健康福祉研究部分，增列於「銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫」項下。</p> <p>本計畫於 108 年度主要績效如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立國內衛生政策轉譯之架構模式及評估方式，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，促進全國人民的健康福祉。108 年度預計提出 5 件政策建言。</li> <li>2. 針對重大健康議題，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，達到早期預防及早期治療的目的，減少不必要的醫療負擔與藥物濫用。108 年度預計發表 Top 15% 國際期刊論文 150 篇第一或通訊作者論文、發展 5 件新診療標的。</li> <li>3. 藉由技術移轉、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，強化國內生醫產業創新，協助政府特色產業推動，提升生技產業之競爭力與帶動產業之蓬勃發展。108 年度預計執行 30 件產學合作(含服務)案產學合作合約金額超過新臺幣 1 億元；進行技術移轉 6 件，技轉合約金額 2 億元(契約金額)。</li> <li>4. 建置優質研究環境，厚植研究人員學術潛能，支援國內研究人員卓越醫藥衛生研究，強化醫藥生技產業發展之基礎建設。持續提供 14 項技術服務。</li> </ol> <p>綜上所述，為完整呈現本院各項重要工作，108 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：</p>
計畫項目	衛生政策及醫療保健研究(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 醫事人力發展評估計畫 III</li> <li>2. 探討罹患慢性疾病之民眾長期使用或合併使用藥物可能產生之風險</li> <li>3. 偏鄉居民慢性病監測及健康行為研究</li> <li>4. 以「國民健康訪問調查」監測國人健康指標的改變</li> <li>5. 生理指標與藥物劑量動態變化對預後之影響－善用健保體系醫療服務物聯網與病人疾病事件、生理指標資料庫的應用研究</li> <li>6. 建立智慧型手機成癮的自動評估與介入系統</li> <li>7. 職場「健康飲食環境」與「動態生活文化」促進計畫</li> <li>8. 國民健康調查資料管理中心任務之執行與運作</li> <li>9. 整合性生活型態與環境健康風險評估研究</li> <li>10. 環境公平性之探討與變動趨勢研究</li> </ol>
預期績效	<p>因應整體環境的變化及人口結構改變趨勢，掌握醫療保健研究的關鍵方向，規劃進行各項衛生政策及醫療保健研究。使各項實證研究成果能有效且直接地運用於衛生政策之規劃與制訂，同時整合國內現有研究成果與提供知識轉譯平臺。本計畫之研究成果藉由各種轉譯機制，推廣應用於政府政策及行動策略上，為國</p>

	家的醫療保健把脈並提出建言，協助政府達到促進國人健康、改善國人醫療/健康服務、消弭健康不平等之目標。此外，本研究也針對重要且迫切之議題，組成跨領域、跨科際、跨部會之團隊，進行研究與相關政策之轉譯，期盼以實證研究為基礎，建構學術研究、政策發展與實務推動之溝通平臺，以改善國人健康品質。
<b>計畫項目</b>	<b>促進中老年人健康老化(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究—第二期</li> <li>2. 老人功能衰退的生物層面與健康影響層面之研究</li> <li>3. 中老年糖尿病患的營養狀態評估</li> <li>4. 資源共享整合平臺之建置</li> <li>5. 銀髮族口腔衛生照護相關研究之推動</li> <li>6. 正向老化、提升韌性(resilience)</li> <li>7. 高齡照護模式優化研究與轉譯，以高齡者全人為中心的整合式照護</li> </ol>
<b>預期績效</b>	將藉由與政府單位、國內相關醫學會以及各大醫學中心建立合作，以及老年人口的長期追蹤研究的資料收集，探討中老年健康的影響因子，以及影響老年健康與疾病的重要心理與生理因素，並建立適用於本土老年衰弱症及肌少症的評估標準，研究成果轉譯成國家老年照護，及糖尿病、慢性腎臟病及肌少症等的預防政策、研擬健康老化策略，作為國家整體老年醫藥衛生相關政策之參考。
<b>計畫項目</b>	<b>兒童醫學與健康研究(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 兒童及青少年行為之長期發展研究第四期計畫</li> <li>2. 臺灣兒童健康福祉面向之探討</li> <li>3. 臺灣先天性心臟病童父母親職壓力以及兒童發展問題探討</li> <li>4. 臺灣高危險新生兒之健康相關因素與預後探討</li> <li>5. 先天性缺陷兒童醫療照護模式成本效果分析計畫</li> </ol>
<b>預期績效</b>	為了解我國兒童由小學到青年的健康發展情況，且有鑒於我國的兒童死亡率與 OECD 國家相比偏高，本計畫將完成(1)收集兒童發展相關資料；(2)分析兒童健康相關之發展；(3)分析影響兒童身心健康發展的環境、生物、社會因子；(4)研發身心健康促進之有效方法及成效評估；(5)比較國際兒童健康發展及影響因子；(6)探討先進國改善兒童死亡率之方法；(7)發展兒童及少年重難症相關之醫療研究，以期能達到有效提升兒童健康之要務。
<b>計畫項目</b>	<b>臺灣微生物抗藥性監測(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臺灣微生物抗藥性監測計畫</li> <li>2. 臨床重要致病菌感染之治療預後分析：強調抗生素的選用</li> <li>3. 社區人畜共通抗藥細菌之研究</li> <li>4. 臺灣黴菌抗藥性監測計畫</li> </ol>
<b>預期績效</b>	本研究將持續執行臺灣抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)，自醫學中心及區域醫院收集住院及門診病人臨床細菌，統一進行定量性抗藥測試，藉此持續提供全國細菌抗藥性不同年度之定量數據，及偵測出新興之抗藥問題，做為測量用藥改變對不同菌群抗藥性影響的更明確之科學實證，提供抗藥菌防治政策制定參考。規劃將完成第十期 TSAR 之重要致病菌抗藥性表現型檢測、抗藥機制與分子流行病學及研究，並進一步探討抗藥菌在醫療院所及社區間的傳播情況。此外，為促進醫學發展，研究團隊也將協助國內外機構進行新抗微生物製劑之抗敏測試及研發，參與抗生素使用調查，找出與抗藥菌相關的獨立顯著因子，以助管制策略推動。
<b>計畫項目</b>	<b>代謝及免疫發炎疾病(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 基因與環境對於新陳代謝及心血管相關性狀的影響及風險評估</li> <li>(2) 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究：動脈硬化與認知功能衰退</li> <li>(3) 控制血壓以降低第 2 型糖尿病腎臟病變風險之研究</li> <li>(4) 楓糖尿症的動物模型</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 動脈粥狀硬化機制研究與血管病變機制探討 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 探討 miRNA-10a 在流體剪力調控內皮細胞發炎反應中所扮演的角色</li> <li>(2) 探討與血管堵塞之相關因子</li> <li>(3) 植體動脈硬化的診斷及治療</li> <li>(4) 動脈硬化與慢性腎臟病變病程訊息途徑之機轉與應用策略</li> <li>(5) 鑑別探討與代謝發炎疾病如腎功能衰竭、慢性腎臟病與心血管疾病相關的新穎代謝產物</li> </ol> </li> <li>3. 免疫發炎疾病研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 免疫調控及發炎性疾病之細胞訊息傳遞</li> <li>(2) 由固有免疫及細胞因子受體信號傳導途徑中尋找腫瘤微環境中發炎反應的調控分子</li> <li>(3) 發展調節型 B 細胞應用於發炎反應與代謝疾病之治療對策</li> <li>(4) 探討雙特異性去磷酸酶基因剔除鼠特有減肥益生菌種預防或治療慢性發炎性疾病之功效和機制</li> <li>(5) 探討在腫瘤微環境中腫瘤細胞促進調控免疫抑制與耗弱的分子機轉</li> <li>(6) MAP4K4 在巨噬細胞訊息傳遞及發炎反應中的角色</li> </ol> </li> </ol>
預期績效	<p>疾病的發生均是受到基因與環境的綜合影響。不同地區、人種與文化，其心血管疾病的發生與其危險因子的分布也會有所差異。因此，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。透過研究代謝及免疫發炎疾病，發展「創新性的醫療技術與醫藥用品」，以利協助政府制定醫療保健政策，提供國人「高品質的醫療服務」以及「個人化精準之醫療策略」，最終可促進全民健康，降低全民健保的財政負擔。</p>
計畫項目	<p><b>癌症預防及治療(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</b></p>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上呼吸消化道癌研究計畫 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 免疫系統、發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究</li> <li>(2) 外在致癌因子與內在免疫因子及其交互作用在口腔癌形成之角色</li> <li>(3) 探討環境因子誘導及表觀遺傳調控之微核糖核酸在口腔癌發炎反應中扮演的角色</li> <li>(4) 同源小鼠口腔癌細胞株之建立及分析</li> <li>(5) 口腔癌細胞中致癌性酪氨酸激酶與基因融合體之鑑定</li> <li>(6) 發展肺癌與口腔癌之表觀基因性防治策略</li> <li>(7) 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</li> <li>(8) 頭頸癌對治療產生抗性的機轉研究</li> <li>(9) 利用統整性口腔癌基因體剖析資料以獲得具有轉譯應用潛力之生物標記及治療標靶之研究</li> <li>(10) 以癌症微環境作為頭頸部鱗狀上皮癌預防及治療標靶之研究</li> </ol> </li> <li>2. 胰臟癌/膽道癌研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 尋找新穎胰臟癌幹細胞相關治療標靶</li> <li>(2) 分泌性 HSP90<math>\alpha</math>誘導人類胰管表皮細胞的細胞幹性之機轉探討</li> <li>(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</li> <li>(4) 胰臟癌弱酸微環境誘發半胱胺酸蛋白酶之角色功能探討</li> <li>(5) AXL 在胰臟癌與肺癌細胞的調控機制以及其與 Mig-6、p53、ROS、Rac1 及 C1-TEN 關係的探討</li> </ol> </li> </ol>

	<p>(6) 胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發</p> <p>(7) SHH 訊息傳遞與肝內膽管癌小鼠疾病動物模式的建立</p> <p>3. 實驗性療法開發</p> <p>(1) TGF-<math>\beta</math> 和 AMPK 訊息傳遞系統的相互調控在糖尿病與癌症之研究</p> <p>(2) 胃腸胰臟神經內分泌瘤基因及流行病學之研究</p> <p>(3) 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法</p> <p>(4) 探尋具有治療膽道癌潛能的標靶藥物及發展本國膽道癌臨床試驗</p> <p>(5) 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</p> <p>(6) 調控基因損傷修復機制與大腸直腸癌治療之應用研究</p> <p>(7) 研究 STAG 蛋白調控大腸直腸癌的進程與惡性化</p> <p>(8) 腦瘤基因鼠模式動物的建立、篩選並鑑定腦瘤血漿生物標誌與新穎抗腦癌化療藥物的開發</p> <p>(9) 消化系癌症的第二段及第三段預防的轉譯研究</p> <p>(10) 實驗性療法開發：脂肪酸合成及代謝相關基因於胃腸道基質瘤之治療意涵</p> <p>4. 臨床試驗研究：臺灣癌症臨床研究合作組織</p> <p>5. 癌症的演進、轉移與復發</p> <p>(1) 針對肺癌致病過程中訊息傳遞與微環境改變研究腫瘤抑制方法</p> <p>(2) B 型肝炎病毒表面抗原突變與肝癌形成之功能性研究</p> <p>(3) 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</p> <p>(4) 運用多重標靶基因個人化的斑馬魚模式研究致癌機制與發展標靶藥物</p> <p>(5) Smad3 非典型磷酸化在乳癌轉移上的角色</p> <p>(6) 探討腫瘤微環境對作用型 T 細胞活性的調控</p> <p>(7) Daxx 於 PIK3CA 調控腫瘤生成所扮演的角色</p> <p>(8) 消化系癌症的發生及預後之個人精準醫療研究</p>
預期績效	<p>利用已建置之臨床前期研究平臺探討癌症之發生，惡化、轉移及癌細胞與微環境(Microenvironment) 交互作用或抗藥性之分子機轉，尋找作為早期診斷或治療標的之可能分子並進行新藥篩選。與國內醫學中心進行合作，藉由臨床試驗計畫提供病患創新的治療方案與量身的治療服務，且收集臨床檢體，建置為轉譯醫學研究所用之資料庫。不同計畫間均有連結及互補，透過此計畫，整合基礎研究及各種不同的治療策略與方案以改善癌症病患之預後結果。此外，亦將持續進行癌症預防與治療、新穎/實驗性療法開發及多種癌症致癌機轉探討。希冀經由全方位與多面向癌症研究的規劃與執行，加速突破目前癌症研究瓶頸，提供國家重要癌症防治政策之實證研究基礎，為政府節省龐大醫療費用，並推動我國生物經濟發展，最終達成「降低國人癌症的發生率及死亡率」之目標。</p>
計畫項目	<p><b>老化與神經退化疾病(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</b></p>
	<p>1. 神經退化疾病</p> <p>(1) 腸道先天性免疫力在神經退化症果蠅中的變化</p> <p>(2) 以裂殖酵母為生物模式探討應壓體在人類神經退化疾病所扮演之角色</p> <p>(3) 以斑馬魚研究 nicastrin 的發育功能及其與阿茲海默症的關聯</p> <p>(4) 探討 C1SD2 及其促進劑 PZ-19 在阿茲海默症之神經保護功能</p> <p>2. 神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究</p> <p>(1) 腦中風與神經發炎</p> <p>(2) 人類小分子寡糖誘導缺血性腦損傷後的神經再生</p> <p>(3) 可溶性環氧化物水解酶調控阿茲海默氏症病理生成的功能</p> <p>(4) 利用近紅外光譜儀研究認知偏誤的腦部功能活動</p> <p>(5) 腦中風後神經與免疫系統之間的相互作用</p> <p>3. 幹細胞之再生醫學應用</p>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(2) 研究組織間葉幹細胞對於應用上的策略</li> <li>(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</li> <li>(4) 研究氧化壓力在神經退化性疾病中所扮演的角色</li> <li>(5) 研發應用間質幹細胞 exosomes 於腦損傷之治療</li> <li>(6) 發展再生醫學之可分解智能型水膠材料</li> </ol> <p>4. 活躍老化和攝護腺癌研究</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 探討攝護腺癌轉移新穎治療及預後方法</li> <li>(2) 持續性類固醇合成促進前列腺癌發展為具去勢抗性的骨頭轉移癌</li> <li>(3) 退化性關節炎的免疫致病機轉和治療方法</li> </ol>
預期績效	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臺，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。
計畫項目	<b>環境健康醫學(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 環境荷爾蒙對國人及未來世代健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) SHP2 蛋白酪氨酸磷酸酶對於配體-芳香烴受體軸的作用機制</li> <li>(2) 環境賀爾蒙對脂肪細胞代謝之機轉研究</li> <li>(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</li> <li>(4) 雌激素與類雌激素物質對肺腺癌細胞抗藥性的影響</li> <li>(5) 新興環境污染物對人體神經、生殖及內分泌系統之健康效應研究</li> </ol> </li> <li>2. 空氣汙染對國人健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 以體外模式探討降低臺灣空氣懸浮微粒健康危害之化學防治</li> <li>(2) 空氣污染物暴露對學齡前孩童氧化壓力之影響</li> <li>(3) 臺灣新移民女性細懸浮微粒暴露之健康影響評估</li> <li>(4) 臺灣居家室內奈米微粒與氣態污染物特性調查及影響因子探討</li> <li>(5) 科學工業園區半導體業有害空氣污染物排放、健康危害風險及管制策略之擬訂</li> <li>(6) 空氣汙染與自殺身亡、自殺未遂及憂鬱急診情形關係之流行病學研究</li> <li>(7) 細懸浮微粒(PM<sub>2.5</sub>)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</li> <li>(8) 空氣汙染長期暴露對於高血壓、高血糖、高血脂與肝臟疾病之世代研究</li> </ol> </li> <li>3. 職業醫學：推估發炎疾患的疾病負擔與預防之成本效果分析</li> </ol>
預期績效	透過實證醫學的研究，預防或減少環境物質對國人健康的危害；整合政府及學術單位資源，建立環境醫學研究團隊，開發創新及新穎性技術，以提升環境醫學的研究能量及國際競爭力；針對國內重要環境與健康議題，提供政府專業學術研究資訊、諮詢及必要協助；建立國際化之環毒及食安資訊平臺，提升國人之認知及預防能力；培養環境醫學領域之專業人才等，期望以實證研究成果佐助政府政策，進而提升國人生活品質並促進國人健康。
計畫項目	<b>感染症及微生物菌相(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 全國重要致病菌研究</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 利用比較基因體學方法開發新的克雷白氏桿菌疫苗標的</li> <li>(2) 探討抗藥性金黃色葡萄球菌感染引起的病生理反應</li> <li>(3) 金黃色葡萄球菌的免疫逃避</li> <li>(4) 臺灣麴菌症分子流行病學及抗藥性監測</li> <li>(5) 食物上抗藥性細菌之分子流行病學調查；以健保資料庫推估臺灣重要疾病之疾病負擔與醫療處置之成本效益</li> <li>(6) 感染症疾病負擔之推估與相關醫療處置成本效益之評估</li> <li>(7) 研究臨床結核分枝桿菌的致病機制及與毒性因子之研究</li> <li>(8) 人類 TMEM173 基因單倍體與登革病毒感染症之臨床關係</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 新興再現之急性病毒監測、致病機制研究與疫苗研發 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 開發新世代流感 H7N9 疫苗：利用反向基因工程製備高成長疫苗株</li> <li>(2) 國家衛生研究院臺南病毒檢驗與研究實驗室</li> <li>(3) 建立多價型病毒載體疫苗預防腸道病毒感染及研究病理機轉</li> <li>(4) 細胞工程與製程優化提升疫苗產能</li> </ol> </li> <li>3. 臺灣重要慢性病毒致病機制研究與治療研發 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 針對 EB 病毒相關癌症發展調控細胞代謝的新型療法</li> <li>(2) C 型肝炎病毒於 EFT4R 小鼠模式的病理研究</li> <li>(3) 疫苗醣質體分析與免疫性改善</li> </ol> </li> </ol>
預期績效	為符合衛生福利部科技計畫疾病防治及健康促進之目標，本研究自感染症致病原之監測及臨床巨量資料分析始，涵蓋細菌、黴菌、酵母菌之抗藥性監測，及腸病毒、流感病毒等之流病監測；次由監測結果為基礎，進行致病原之研究，內容包含抗藥機制、毒性因子、致病機轉、免疫調節、基因體、分子及臨床流病等研究，以科學的數據，作為本院疫苗及藥物研發製造之基礎，進行疫苗及藥物之研發或改良，同時結合生物製劑廠 PIC/S GMP 設施開發及製備疫苗，轉譯研發成果，並積極將成果技轉國內生技廠商。
計畫項目	<b>研究平臺及疾病模式發展 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 基因體醫學 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 肝癌基因體變異之轉譯研究</li> <li>(2) 建立以免疫總譜為基礎之個體化醫療</li> <li>(3) 微生物基因體學之醫療應用發展</li> <li>(4) 自動化 3D 組織病理</li> </ol> </li> <li>2. 建立研究平臺及發展疾病模式 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 發展生物資訊方法以應用於臨床病原體之偵測、預防與控制</li> <li>(2) 利用巨量資料及深度學習策略來重建與解析特定物種之蛋白質交互網路</li> <li>(3) 分群方法在疾病監測系統上的應用</li> <li>(4) 以系統生物學方法解析及預測人類基因的功能</li> </ol> </li> <li>3. 大數據分析應用、智慧化加值 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 高通量 omics 巨量資料於複雜型疾病之方法研究及平臺建置</li> <li>(2) 基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之研究</li> <li>(3) 生物醫學智慧財產權研究</li> </ol> </li> <li>4. 臨床試驗與統計研究 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 發展生技藥品評估之統計方法</li> <li>(2) 評估蛋白質藥品相似性之臨床試驗統計方法學與衛生政策之成本效益分析</li> </ol> </li> </ol>
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。本院以計算生物學及生物統計方法協助加速複雜疾病及感染症之研究，並進一步發展精準醫學及病原學之應用期望協助建立我國精確醫療的



	系統，符合國際醫藥研究朝個人化醫療邁進之發展趨勢，選擇現階段與未來十年最為重要的疾病，以及國際間醫藥衛生研究之前瞻性議題進行研究，發展基因體醫學，以提出對這些疾病的檢測與治療策略。此外，本計畫也將持續發展新穎臨床試驗統計方法論，以及提供臨床試驗與研究之資料管理及統計支援。
計畫項目	<b>新藥開發核心技術之建構發展與運用</b> (106年1月-109年12月，共4年，第3年)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究</li> <li>2. 自動化高速藥物篩選研究</li> <li>3. 循理化藥物設計</li> <li>4. 結構生物學研究</li> <li>5. 動物藥理與毒理研究暨疾病動物模式建立</li> <li>6. 藥物動力學與代謝研究</li> <li>7. 藥物預配方與早期劑型研發</li> </ol>
預期績效	本計畫建立之整合性新藥開發核心技術平臺包含分子生物技術與疾病分子藥理研究、自動化高速藥物篩選研究、新藥研發與發展之策略、循理化藥物設計與結構生物學研究、疾病動物模式建立與動物藥理研究、早期與臨床前藥物動力學與代謝研究、藥物毒性劑量範圍預試驗研究、藥物預配方與早期劑型研發等技術平臺及臨床前/臨床試驗專案管理等，並由各領域專家領軍組成專業研發團隊，將本各項新藥開發核心技術平臺，整合成以串連一條鏈式的研發流程體系，提供所執行新藥研發計畫必須之高效能技術支援。
計畫項目	<b>醫學工程與奈米醫學</b> (106年1月-109年12月，共4年，第3年)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生醫材料及再生醫學 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 可注射性白芨多醣之開發以作為早期退化性關節炎之治療</li> <li>(2) 利用動物模式探討心臟與骨骼肌疾病的粒線體病變</li> <li>(3) 利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖</li> <li>(4) 數位化 PCR 技術與 RNA 干擾藥物傳輸載體於角膜病變的整合性精準醫學研究</li> <li>(5) 開發表面電漿共振生物晶片系統於生物醫學之應用</li> <li>(6) 微流體晶片類器官體培養技術開發</li> <li>(7) 篩選預防淚液蛋白吸附和增加隱形眼鏡潤滑之天然因子</li> </ol> </li> <li>2. 生醫影像 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 以高效能磁振造影系統與資訊科技解譯大腦微結構</li> <li>(2) 高強度聚焦超音波於人體器官的治療應用研究</li> <li>(3) 應用超音波，糖尿病藥物，抗發炎藥物與免疫刺激劑於癌腫瘤治療</li> </ol> </li> <li>3. 奈米醫學 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 高表面積奈米金粒子於腫瘤微環境調控化學及放射結合治療之研發應用</li> <li>(2) 新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展</li> <li>(3) 無有機溶劑之奈米劑型技術開發</li> <li>(4) 發展可對抗「具順鉑抗藥性癌細胞」的「鉑金」藥物</li> <li>(5) 合成奈米孔洞金屬有機骨架/導電高分子複合物於高效多巴胺感測</li> <li>(6) 硼中子捕獲治療於腦瘤的精準醫療策略</li> </ol> </li> <li>4. 醫用電子 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 基於光纖導光技術之手持式即時光聲造影系統與其活體之應用</li> <li>(2) 聚焦超音波治療糖尿病多發性神經病變之研究</li> </ol> </li> </ol>
預期績效	在生醫工程與奈米醫學於醫藥衛生領域上應用研究，以心血管、腫瘤、及神經退化性等疾病之早期診斷及臨床治療為主要臨床目標，整合專精於生醫光電、高階生醫影像、新型生醫材料與奈米技型研究等領域之研發團隊，一方面銜接優



	質的基礎研究從事技術研發，強化跨部會與跨領域的研發資源整合，建構跨領域溝通與交流平臺，一方面積極將上游研究成果進行技術移轉及成立衍生公司，透過臨床轉譯醫學研究推動醫療器材商品化，形成具競爭力的產官學研聚落以補足當前產業發展上的缺口，達成強化國內生技醫療產業的核心能力、照顧全民健康醫療福祉及增進產業經濟效益之目標。
<b>計畫項目</b>	<b>建立生物經濟鏈結的技術平臺(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治療型人類乳突病毒疫苗的實驗室等級產程開發</li> <li>2. 開發Fc<math>\gamma</math>受體導向之疫苗技術</li> <li>3. 發展新型細胞製程用於克沙奇疫苗生產</li> <li>4. 開發老年人萬用型的肺炎鏈球菌疫苗</li> <li>5. 開發微奈米遞送系統評估最佳化疫苗接種途徑</li> <li>6. 發展以微米粒子為載體的治療性疫苗降低侵襲性念珠菌感染</li> <li>7. 以擬人化小鼠進行代謝疾病與老化族群之免疫與疫苗分析</li> <li>8. 發展廣效型流感疫苗新平臺</li> </ol>
<b>預期績效</b>	疫苗是感染症防治最經濟的方法，疫苗的推廣和使用可大幅提升民眾抵抗傳染疾病的能力，更可大幅改善公共衛生的環境，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臺，本研究包括了製程技術及新型疫苗技術開發，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。並期望五年內可以有2個產品到第一期臨床試驗(Phase one)，十年內有3-5個產品到第一期臨床試驗。
<b>計畫項目</b>	<b>生醫研究資源服務及核心設施(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 生醫研究資源服務 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 生物資訊教育訓練平臺建置與服務</li> <li>(2) 細胞庫設施醫藥衛生研究資料庫</li> <li>(3) 醫藥衛生科學資料分析服務</li> </ol> </li> <li>2. 生醫研究核心設施 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 核心儀器設施</li> <li>(2) 實驗動物中心</li> <li>(3) 動物行為核心設施</li> <li>(4) 基因轉殖鼠核心實驗室</li> <li>(5) 斑馬魚核心設施</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	學術研究朝向卓越發展的基礎建設，並配合我國「加強學術研究、追求卓越發展」的政策，國衛院自建院以來即規劃推動便捷研究資源服務計畫，將基本的生醫研究資源需求，以資源共享原則，開發並集中管理，支援各項研究計畫，提供國內各界研究人員研究上所需之研究素材及諮詢服務，節省各機構在設備及管理的人力與經費，促進資源共享。本院提供生醫研究資源服務與生醫研究核心設施，包括生物資訊設施、細胞庫設施等；建置生醫研究核心設施，核心儀器設施及實驗動物資源。
<b>計畫項目</b>	<b>推動醫藥衛生研究(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 推動醫藥衛生研究</li> <li>2. 醫衛人才培育</li> <li>3. 醫衛人才獎助</li> </ol>
<b>預期績效</b>	為強化我國醫藥衛生能量，使有限資源得以發揮最大效力，持續推動國內醫藥衛生研究，鼓勵國內研究人員從事醫藥衛生研究，厚植醫藥衛生相關研究人力及能力。透過規劃各種人才培育及醫藥衛生人才獎助，鼓勵優秀之科學家投入國

	內醫學相關領域進行研究。並積極與國內外各大研究機構進行跨單位及跨領域多方合作研究，藉以截長補短、共享研究資源，期能有效縮短研發時程、提升研究效率及其研究成果之應用性。
<b>計畫項目</b>	<b>建立國內外學術合作(106年1月-109年12月，共4年，第3年)</b>
	1. 推動臨床研究合作網絡 (1) 臨床試驗研究網絡：臺灣精神醫學研究網絡 (2) 臨床研究資料處理與統計分析 2. 合作研究中心
<b>預期績效</b>	積極與國內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。另外，本院持續與國內醫藥衛生科技單位共同建立合作研究網絡，針對國內具重要性、迫切性及可行性之醫藥衛生研究議題，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，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，並於研究中心架構下，整合雙方研究資源、合作進行醫藥衛生相關研究，本院亦將定期針對各合作研究中心的執行成效進行檢討。

<b>(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模</b>	
<b>經費需求</b>	<p>人事費：63,000 千元</p> <p>材料費：6,000 千元</p> <p>其他費用：35,485 千元</p> <p>設備費：3,000 千元</p> <p>管理及共同費用：23,000 千元</p> <p>支出小計：130,485 千元</p>
<b>計畫說明</b>	<p>本院生物製劑廠位於臺灣疫苗產業的上游，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。</p> <p>自 101 年開始，本院接受政府委託製造卡介苗與抗蛇毒血清製劑，開啟了另一個重要里程碑；新型流感之大流行為國際所關心之重要衛生議題，而且世界衛生組織亦呼籲各國政府應全力投入流感疫苗研發與疫苗自製；EV71 為我國有別於其他各國造成嬰幼兒重症死亡疾病之一，亦是疾病管制署傳染病防治重點之一。因此，基於公共衛生、疾病防治與疫情緊急應變的考量，生物製劑廠以本計畫維持 PIC/S GMP 基本營運規模，以承接政府政策性計畫，主要為卡介苗、抗蛇毒血清製劑、新型流感疫苗及腸病毒 71 型疫苗等四項標的。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>維持符合我國 PIC/S GMP 之生物製劑廠基本營運規模</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>維持符合 PIC/S GMP 法規之生物製劑廠基本營運規模(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 維持及提升 PIC/S GMP 生產線運作及疫苗製備技術，穩定專業人力。本院生物製劑廠全面依 PIC/S GMP 規範維運，目的在於確保藥品之有效性及安全性，以提供國家防疫政策所需疫苗及生物製劑，並維繫疫苗製備開發能力以便因應國家經常性及緊急防疫需求。</li> <li>透過生物製劑廠穩定維運，本院得以承接政府防疫保健政策任務(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)，例如： 承接疾病管制署委託製造合約，含卡介苗及 4 項抗蛇毒血清； 維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術，例如新型流感疫苗； 輔導產業界開發腸病毒 71 型及新型流感疫苗； 培育專業人才，扶植本土疫苗產業，降低本國對進口疫苗之需求； 提供核心設施服務平臺，協助產、官、學產品開發與製造。</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>承接卡介苗及抗蛇毒血清委託製造使本院成為符合 PIC/S GMP 國際規範之上市藥製造場所，提供國人防疫保健之需求。</li> <li>透過本院已建立的細胞培養疫苗研發能量，可因應新興傳染病或突發緊急疫情之疫苗研製，並可開發量產製程技術或技轉業界進行量產供防疫使用，降低仰賴由國外進口疫苗的需求，提升我國預防及對抗疫情擴散的能力。</li> <li>根據世界衛生組織報導全球疫苗市場規模從西元 2000 年的 50 億美元到 2013</li> </ol>

	<p>年成長為 240 億美元，預估至 2025 年時將會達到 1000 億美元。市場規模快速成長使疫苗產業具有高度發展潛力，藉本計畫協助國內廠商累積產製開發疫苗之經驗與技術，可實質提升我國生技疫苗產業實力與國際競爭力。</p> <p>4. 疫苗開發過程涵蓋由實驗室研發至產品上市，其中包含製程技術與品管檢驗分析方法和動物免疫試驗、品質管理、醫藥法規及 IND 申請等作業。本院已建置之疫苗量產技術與品管檢測平臺，可提供產學界服務和諮詢平臺，充分利用資源並帶動相關產業。</p> <p>5. 發展自製疫苗能力，使我國能在他國有迫切疫苗需求時，提供疫苗或生產技術援助他國，進而推動國際衛生外交。</p>
--	--

<b>(三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：21,129 千元 材料費：25,000 千元 其他費用：11,428 千元 設備費：9,500 千元 管理及共同費用：13,943 千元 支出小計：81,000 千元
<b>計畫說明</b>	<p>本計畫前期為 NRPB 之「各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發」計畫，自 2016 年起，配合政府大力推動「五加二」創新產業計畫，其中「生醫產業推動方案」以建構臺灣成為「亞太生醫研發產業重鎮」為願景，將藉由國衛院生技與藥物研究所（以下簡稱國衛院生技藥研所）已建立之整合性新藥研發技術與新藥研發經驗，進行各項新藥研發計畫，同時與其他學研機構合作，將學界重要疾病之早期研究成果，進行垂直連結，將上游研究成果導入新藥探索之研發方向，以期落實政府帶動國內生技醫藥研發與產業發展的目標。</p> <p>國衛院生技藥研所具有任務導向與新藥團隊整合應用的特質，其已累積之各項新藥研發成果，將在後續擬定之新藥研發策略中，逐步打造國衛院生技藥研所成為「亞洲創新藥物研發卓越中心」(Center of Excellence for Innovative Drug Discovery in Asia, CEIDDA)，所進行之項目包括新穎標靶藥物開發、建置新一代核心技術平臺與培育新藥研發領域之相關專業人才，促進國內生技製藥相關中下游產業之發展，提高產業新藥研發經驗與能量。完整且堅強之新藥研發團隊，將可提升臺灣生技醫藥領域於國際間之地位與聲譽，促進更多之國際合作，提升臺灣生技產業之國際性與獨特性。</p> <p>本計畫將利用國衛院生技藥研所新藥研發平臺技術、專長與經驗，結合已建立的核心技術，並籌劃建置新一代技術平臺，進行新穎標靶之鑑定、驗證(target identification and validation)與相關藥物開發，並針對臨床上未被滿足的醫療需求(clinical unmet medical needs)進行新穎標靶鑑定與確效，從 me-too/me-better 進階至 First-in-Class/Best-in-Class 為策略目標。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>新穎標靶之創新藥物研究與開發</b>
	1. 癌症/癌症免疫療法研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 2. 感染症研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 3. 新一代技術平臺：人源性腫瘤異種移植模型(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 4. 肝炎相關疾病：B 型肝炎病毒、非酒精性脂肪肝炎(108 年 1 月-109 年 12 月，共 2 年，第 1 年)
<b>預期績效</b>	<p>本計畫持續進行各項兼具全球競爭性及本土性之新藥研發計畫，邀集跨領域之優秀專家，整合研發資源聚焦於利基領域，優先投入高附加價值及維護國人健康生技製藥產品開發，從事任務導向之小分子新藥研究與開發，預估每年執行本土新藥與全球重要疾病約 6-7 項新藥研發計畫，同時定期評估計畫之發展性 (執行 Go/No Go decision)，針對不具發展利基之計畫，將適時替換其他藥物研發計畫，預估本計畫可產出 3-5 項候選藥物。</p>

<b>(四)物質成癮研究計畫</b>	
<b>經費需求</b>	<p>人事費：5,097 千元</p> <p>材料費：2,000 千元</p> <p>其他費用：1,933 千元</p> <p>管理及共同費用：2,188 千元</p> <p>支出小計：11,218 千元</p>
<b>計畫說明</b>	<p>非法藥物濫用為重要公共衛生議題，近年新興濫用藥物更伴隨網路及相關媒體迅速興起。本項研究議題依專業分工，藉由藥物成癮流行病學、臨床、轉譯醫學研究及教育推廣等面向，進行基礎、臨床到政策轉譯之整體性研析，提出物質濫用防制政策建言、發展實證成癮戒治模式及研發治療藥物，發展具系統性、可操作且獲實證之有效本土成癮治療模式等。</p> <p>本計畫整合衛生福利部中醫藥司、食品藥物管理署及國家衛生研究院，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：「對重大傳染病，落實防治措施」、「精進醫療體系，維護民眾健康」以及「發展醫藥生技，達成科技厚生」等施政目標，進行新興濫用藥物監控及社區、工作場域藥物濫用防制網絡研究等政策相關研究，期能提出以實證為基礎的政策建言，並開發濫用藥物檢驗技術與資料建立，作為藥物濫用防制政策之依據。</p> <p>研究團隊藉由藥物成癮臨床醫學、流行病學、轉譯醫學及成癮醫療專業人才培訓等，研發治療藥物，進行社區、工作場域濫用藥物之預防研究，強化新興藥物濫用流行病學調查體系，建立藥癮族群之實證資料，以瞭解監測減害計畫之成效，提供以實證為基礎的政策建言。並強化濫用藥物防制及培育專科醫師及非醫師成癮醫療專業人員，以協助建構健康無毒的社會環境。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>物質成癮研究計畫</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 新興物質成癮者臨床特徵(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>2. 藥癮者子女醫療與社會服務之需求探討 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>3. 成癮藥物劑量的生物調控途徑及基因體研究(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>4. 治療俱樂部濫用藥物引發的相關精神疾病之藥物研發(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>5. 神經退化及物質成癮醫學研究動物核心設施究(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>6. 國人漢族不同亞型海洛因成癮臨床表現型之差異(106 年 1 月-108 年 12 月，共 3 年，第 3 年)</li> <li>7. 物質成癮醫學訓練計畫(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 提供藥物濫用適切之防治策略，建構完整的防制體系，減低藥物濫用與成癮問題造成的社會危害與經濟損失，以保障國民健康及生命財產安全。</li> <li>2. 發展實證基礎之本土成癮治療模式，可據以制訂治療之臨床指引，並用以訓練成癮治療人力及確保成癮治療品質與成效。</li> <li>3. 成癮防治相關研究論文發表 10 篇、辦理學術活動 3 場</li> <li>4. 辦理臺灣成癮醫療臨床和研究訓練課程，對象為國內成癮防治第一線之相關專業人員。</li> <li>5. 維持臺灣成癮醫學網站，提供專業成員與一般民眾成癮防治相關資訊。</li> </ol>

## (五) 尖端醫藥生技研發計畫

經費需求	<p>人事費：17,607 千元</p> <p>材料費：44,600 千元</p> <p>其他費用：23,933 千元</p> <p>設備費：6,000 千元</p> <p>管理及共同費用：20,866 千元</p> <p>支出小計：113,006 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，行政院規劃下一階段「臺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「臺灣生物經濟藍圖」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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發 <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，可推動研發成果(包含抗體或蛋白藥物之標靶選擇、確認、活性篩選)無縫銜接進入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新穎標的之篩選與確認，串聯生物藥的篩選與研發，並導入個人化醫療(personalized medicine)於新穎標的之創新生物藥研發，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> </li> <li>2. 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 <p>針對臺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，以及早因應臺灣社會因人口結構變遷所面臨的醫療問題。</p> </li> <li>3. 個人化基因體醫療產業發展 <p>目的在於有效應用基因體及表觀基因體科技，以及免疫總譜分析技術，系統性地檢查不同年齡層的改變，以探討兒少肥胖、老年失智症以及免疫調控的關係。藉由定期追蹤基因表現，醫護人員可以有效地運用個人基因體基本資訊作為健康管理與疾病治療之參考。</p> <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。</p> </li> </ol>

計畫項目	尖端醫藥生技研發計畫
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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 4 年)</li> <li>2. 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(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</li> <li>3. 個人化基因體醫療產業發展(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</li> </ol>
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 發展 First-in-Class 及 Best-in-Class 之生物藥，為臺灣建立具高商業價值及產業策略性關鍵技術平臺及產品，提升臺灣生技製藥的競爭力。</li> <li>2. 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，及早因應臺灣社會因人口結構變遷所面臨的醫療問題。</li> <li>3. 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。</li> <li>4. 預計全程發表國際期刊論文至少 14 篇、申請 6 件專利、建立 4 項技術平臺，以完整架構生物藥研發平臺，大幅提升生物藥研發之效能。</li> </ol>



## (六) 提升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：1,761 千元</p> <p>材料費：1,570 千元</p> <p>其他費用：2,310 千元</p> <p>設備費：135 千元</p> <p>管理及共同費用：1,367 千元</p> <p>支出小計：7,143 千元</p>
計畫說明	<p>臺灣因氣候區位與人口特性之故，同時具人口擁塞、空氣污染、高溫高濕及暴雨氣候型態等問題，使氣候變遷對本土民眾健康有複合性衝擊，為亟需因應之議題。政府為健全國家調適能力，降低社會脆弱度，並建立整合性運作機制，自 101 年國家發展委員會「國家氣候變遷調適政策綱領」、102 年經建會「地方氣候變遷調適計畫規劃作業指引」、103 年行政院「國家氣候變遷調適行動計畫(102-106 年)」，至 103 年衛生福利部草擬之「因應氣候變遷之健康衝擊政策白皮書」，整合衛福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。本院與疾病管制署提出合作計畫「提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究」，將以減緩氣候變遷對臺灣地區所帶來之環境、健康、經濟衝擊，兼顧提升國人健康、調適氣候危害與減緩溫室氣體排放之策略為核心，提出四大研究主軸，包含：氣候變遷早期預警與減緩健康衝擊、打造公共衛生回復力、本土氣候健康調適優先順序及永續健康環境等。預期在本土性實證基礎下提出短、中、長程下健康衝擊評估、調適方案與國家政策訂定之建言，並逐步營造民眾對氣候變遷之健康調適知能，建立公共衛生體系因應調適能力，以打造臺灣地區氣候變遷下環境健康預警系統與風險地圖。</p>
計畫項目	提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 健康影響早期預警與健康促進(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</li> <li>2. 新興及再浮現疾病與氣候災變之衝擊評估及衛生醫療系統因應(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</li> <li>3. 氣候變遷對健康經濟學影響評估(105 年 1 月-106 年 12 月，共 2 年，第 4 年)</li> <li>4. 健康調適策略與教育溝通 (105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</li> </ol>
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 早期預警與減緩健康衝擊：根據本土實證基礎，彙整氣候變遷下之健康衝擊評估，包含相關傳染病與非傳染病對國人健康、照護及防疫影響，進行縣市政府風險脆弱度分析、並評估及預測長期氣候條件下對懷孕婦女與新生兒之健康影響，以發展早期健康預警機制。</li> <li>2. 打造公共衛生回復力：藉由整合不同環境、氣象、人口與疾病等資料庫，建構多重脆弱地圖，找出於氣象變化下造成疾病擴散之環境與人口因子；並藉由建立管理系統與緊急防疫應變系統以減緩及因應氣候變遷所可能造成之疾病負擔，並有效進行醫療資源分配。</li> <li>3. 健康調適策略研究與教育溝通：根據氣候變遷對健康衝擊之綜合評估，指出脆弱族群、脆弱地區，提出兼顧提升國人氣候變遷相關健康識能與經濟效益之調適策略，並給予因應氣候變遷之短期、中期、長期健康調適政策建言及其優先順序。</li> <li>4. 永續健康環境：在醫療部分則將致力開發氣候變遷相關新興/再浮現人畜共通傳染病之監測技術與診斷方法 (如新興檢測技術或快篩)、藉由技術、知識之</li> </ol>

	<p>提升以促進永續健康並協助產業發展。評估健康策略可行性與適用性，並建立長期性之永續調適策略，致力建構一個與氣候變遷共存之永續、健康社會。</p> <p>5. 資源整合與國際合作與國際接軌：國衛院由國家環境醫學研究所負責整合疾管署、國衛院內研究所、中央研究院、中原大學等合作研究單位所提出之研究成果與資源，給予氣候變遷整合性健康評估及調適因應；並將研究成果投稿國際科學期刊。同時，在國際合作方面，除了強化與日本及韓國團隊之合作外，亦將尋求其他國家團隊之合作機會，以使本計畫之研究成果能與國際接軌。</p>
--	---

<b>(七) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用</b>	
<b>經費需求</b>	<p>人事費：6,603 千元</p> <p>材料費：5,724 千元</p> <p>其他費用：5,282 千元</p> <p>設備費：3,275 千元</p> <p>管理及共同費用：4,266 千元</p> <p>支出小計：25,150 千元</p>
<b>計畫說明</b>	<p>行政院為推動我國生技產業及因應人口老化的健康福祉需求並追求平衡產業結構，於 2015 年行政院生技產業策略諮議委員會(Bio Taiwan Committee, 以下簡稱 BTC)會議：臺灣生物經濟產業發展方案，聚焦「藥品及其服務、醫療器材及其服務、健康照護、食品及農業」五大領域的產業發展，整合健康產業鏈，發展多元化的解決方案以促使健康產業精進，帶動多元化領域及產業的茁壯。</p> <p>本計畫係對應臺灣生物經濟產業發展方案「健康照護產業領域」之題綱一策略二「衛生福利資料整合與加值應用服務」及策略三「擴大智慧載具應用，推動整合性健康生活典範服務環境」，以營運模式建立為主，結合跨領域研發資源、能量和業界資源，整合運用科技產業優勢延伸至智慧健康應用，研提「智慧臺灣健康未來-建構智慧健康生活圈」、「巨量資料於衛生福利之應用及智慧化加值」兩分項計畫，分述如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>智慧臺灣 健康未來-建構智慧健康生活圈 <p>以生態模式為架構及 ICT 產業優勢，推動結合「人」及「環境」重要因素之智慧健康生活圈，建構智慧健康場域，依據各場域目標族群及環境條件之特性研發促進民眾採行健康生活型態的誘因與運作模式，打造支持環境以增進民眾自主健康促進。</p> </li> <li>巨量資料於衛生福利之應用及智慧化加值 <p>以厚實基礎環境—資料庫建置、分析技術建立、跨部會(單位)資料合作平臺及強化法制等策略，再以物質成癮、感染及抗生素抗藥性、慢性病等面向進行決策支援與政策轉譯等智慧加值應用。</p> <p>本計畫為衛生福利部「建構智慧健康生活：巨量資料及 ICT 之加值應用」項下的子項計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p> </li> </ol>
<b>計畫項目</b>	<b>智慧載具及巨量資料於健康管理之應用</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>智慧臺灣 健康未來-建構智慧健康生活圈(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) <ol style="list-style-type: none"> <li>利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案</li> <li>開發及整合居家智能科技以強化國民個體健康</li> </ol> </li> <li>巨量資料於衛生福利之應用及智慧化加值(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) <ol style="list-style-type: none"> <li>結合巨量資料探討臺灣物質成癮者長期預後與風險研究</li> <li>巨量資料於感染和抗生素抗藥性監測及防治策略之應用計畫</li> <li>建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策</li> <li>感染症監控之巨量資訊分析系統</li> </ol> </li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>建構智慧健康生活圈營運模式：建構示範智慧健康城市、智慧健康職場。</li> <li>帶動健康科技產業發展環境，鼓勵公私協力，引導健康 App 與智慧載具研發</li> </ol>

	<p>與完成雲端架設及智慧載具開發兩者之間的系統整合與應用實例(如應用於科學園區科技公司之智慧社區)，型塑適合之營運模式。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. 建立跨部會巨量資料合作分析平臺，發展巨量資料於衛生福利、勞動面智慧增值應用分析方式及預測模式，以優化政府施政、厚植資料分析能量與促進產業發展，並達成促進全民健康與福祉之願景。</li> <li>4. 提出創新醫療健康科技產業營運服務模式，促成醫療與產業研發能量整案輸出案例。</li> <li>5. 建立臺灣藥物成癮者長期追蹤具體圖像之實證基礎，作為改進方案及配置成癮防治資源之參考。</li> <li>6. 瞭解勞工族群及偏鄉/原住民的慢性病狀況及醫療利用狀況，以改善健康不平等狀況。</li> <li>7. 以感染性微生物分析系統為基礎之產業合作，推動監測模式，提升防疫應變效能。</li> </ol>
--	---

<b>(八) 整合性藥物化學核心實驗室</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：8,716 千元 材料費：12,280 千元 其他費用：19,727 千元 設備費：5,000 千元 管理及共同費用：9,865 千元 支出小計：55,588 千元
<b>計畫說明</b>	<p>為協助縮小國內未盡完善之新藥研發缺口，本院生技藥研所規劃由目前 NRPB「小分子藥物化學合作聯盟(MedChem Consortium)資源中心」轉型在其主軸計畫下設立「藥物化學加值創新研發中心 (Value-Added MedChem Innovation Center, VMIC)」，提供跨領域整合之核心技術平臺服務，協助提高候選發展藥物產出之效率與品質。VMIC 以支援國家生技園區小分子藥物發展為主，採取「產業問題導向」之合作模式，為提供收費服務性質。VMIC 規劃初期主要將提供廠商新藥研發技術平臺之委託服務為主，提供學、研界為輔，未來會擴大服務對象範疇並視服務需求情況考量納入其他技術平臺。本計畫為中央研究院「生技醫藥轉譯創新發展計畫-技術支援平臺主軸」項下之子項計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>整合性藥物化學核心實驗室</b>
	<p>藥物化學加值創新研發中心(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</p> <p>VMIC 實驗室為提供收費服務性質，協助委託者進行小分子藥物開發。VMIC 定位為藥物化學創新研發中心，將以藥物化學合成實驗室為基礎，輔以電腦輔助模擬藥物設計、藥理研究、藥物動力代謝研究、預配方與製劑發展等必要的配套核心技術，並配合中研院蛋白質結構生物學核心技術，擴大形成一整合性新藥研發平臺架構，提供進行新藥研發流程中從活性化合物 (hit compound) 到先導化合物 (lead compound) 乃至候選發展藥物 (development candidate) 的一系列開發與評估等服務，並以快速的研究資訊互動與連結，達成大幅提高候選發展藥物產出之效率與品質。</p>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 擴展國衛院生技藥研所在新藥研發的技術與能量，以服務或合作方式，協助廠商及學、研界進行新藥研發。</li> <li>2. 提供小分子藥物化學結構最適化研究，並整合其他新藥開發過程中所必要之技術支援，包含「hit to lead」及「lead to candidate」。</li> <li>3. 協助國內從事新藥研發之業者與學研界更有效率地開發具有體內藥理活性及專利性之新穎先導化合物(lead)與候選發展藥物(development candidate)，提升國內新藥研發競爭力與產出。</li> <li>4. 採取「產業問題導向」之合作模式，共同培育新藥研發人才，突破我國生技產業學用落差之困境。</li> </ol>

<b>(九) 臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：3,081 千元 材料費：4,500 千元 其他費用：4,930 千元 管理及共同費用：3,030 千元 支出小計：15,541 千元
<b>計畫說明</b>	<p>行政院經濟建設委員會於「2010 年至 2060 年臺灣人口推計」報告推估，臺灣老年人口於 2017 年將占總人口比率 14%以上，將進入「高齡化」社會。預期伴隨而來的神經退化疾病(如：腦中風、失智症)將增加。神經退化可發生在中年及老年人(如腦中風、失智症) 也可以在年輕人看到(如外傷性腦損傷)。這些由於退化性腦疾病造成的失能，對社會及經濟有重要影響。因此，科技部與衛福部共同研提規劃，建立跨部會研究機制合作進行國人常見神經退化性疾病腦科學研究(如：中風、失智症等)。目前臨床上並無有效的治療方式可以改變這些腦疾病的神經退化反應，本計畫規劃 4 年期程，以「舊藥新用」之模式，研發治療國人常見神經退化疾病（包含：腦中風、失智症、及外傷性腦損傷）的治療。利用在已使用在臨床疾病的藥物，以神經影像學、神經學、血管生理學、藥學、生物學等之技術，開發新治療腦神經退化疾病的策略。根據以往文獻報告，應用「舊藥新用」，可大量減少藥物開發的時間及成本。。</p> <p>本計畫為科技部「以高齡社會需求為導向之科技研究計畫」項下的子項計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療</b>
	1. 腦中風之治療策略(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 2. 腦退化性疾病及腦損傷之治療策略(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 3. 阿茲海默氏症之治療策略(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)
<b>預期績效</b>	1. 提供臺灣常見腦退化性疾病的新藥物治療。 2. 瞭解藥物治療機制。 3. 利用 Drug Repositioning，可減少藥物新治療策略開發的成本。 4. 藥物開發將可幫助產業升級。 5. 提升腦退化性疾病患醫療及生活品質，減少對社會及經濟影響。 6. 促進跨部會(科技部)間合作。

<b>(十) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：4,402 千元 材料費：67,769 千元 其他費用：41,641 千元 設備費：6,000 千元 管理及共同費用：27,569 千元 支出小計：147,381 千元
<b>計畫說明</b>	<p>本計畫最主要目的為建立中央與地方分工合作於蚊媒傳染病防治之機制，藉由建置蚊媒傳染病預警與決策支援資訊平臺、設立蚊媒防治研究示範社區以探討我國最佳蚊媒防治策略，同時強化病媒生態田野調查、提升我國蚊媒防治核心技術，健全防治中心功能並帶領與培育蚊媒防疫人員，並建立具高效能的登革/茲卡病毒整合偵測系統與臨床診治指引，以及優化中心政策評估與風險預測功能，此外，建立蚊媒傳染病機制研究及其先導實驗室，以結合產學研界開發具潛力之治療藥物。</p> <p>本計畫執行方向包含：1. 因應中央地方即時之防疫需求 (防疫部隊)；2. 發展蚊媒防疫新產業 (產學合作)；3. 配合政府南向防疫之國際合作 (南向政策)；4. 持續防疫人才之培訓並舉辦國際蚊媒研討會 (人才培育)；5. 鼓勵新穎蚊媒防疫之基礎與臨床學術研究 (研究發展)。透過這五大方向的執行，期能達到中央與地方防疫體系之互相配合，並提供更適切的疫情評估預警與防治技術、人員專業訓練與防疫策略，藉以降低今後的登革熱疫情。並在試行區有效降低感染率及死亡率，並以此成功經驗推展至南高屏三縣市防疫作為，如此將大幅減少在社會經濟上之損失並提振南部地區民眾對公共衛生的信心。</p> <p>整體而言，本計畫欲達成「準確預測疫情趨勢、有效降低病媒蚊指數、病毒感染率及重症病患死亡率」的目標，積極整合在地研究的資源與深化國際間的合作交流。此外，為達到以「防疫」引導「研究」之目的，本計畫也將於臺南、高雄及屏東等三縣市設立研究據點，以期增加防疫與發揮研究的效性，進而補強國家整體防疫網之功能。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系</b>
	1. 協助中央與地方政府之即時的防疫需求(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 2. 建置蚊媒防疫新科技系統(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 3. 蚊媒防疫之基礎與臨床學術研究及教育推廣(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)
<b>預期績效</b>	1. 提供臺南、高雄、屏東三縣市病媒蚊密度即時資訊乙套，以利中央與地方防治決策之訂定。 2. 建立民眾可用之疫情資訊系統乙套，提供即時疫情相關資訊查詢。 3. 建立疫情相關資料庫乙件，包含病例、氣象與土地利用等。 4. 建置防治病媒蚊施藥準則乙套。 5. 培育蚊媒防治、溝通及宣導專業人員 30 人。

## (十一) 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫

經費需求	<p>人事費：4,402 千元</p> <p>材料費：23,293 千元</p> <p>其他費用：55,362 千元</p> <p>設備費：30,945 千元</p> <p>管理及共同費用：20,120 千元</p> <p>支出小計：134,122 千元</p>
計畫說明	<p>本計畫針對 2025 年即將來臨之超高齡社會，儘早配合政府長照 2.0 政策，發展創新模式，以科技導入規劃落實方案並發展相關產業。日本已進入超高齡社會，長照系統多年來經過歷次檢討，已發展成熟，但在科技導入如 ICT 等仍在開始發展階段。我國可用 ICT 優勢以及長照 2.0 在地化發展有效率的模式，有希望在亞洲形成領先的局面。本計畫將聚焦於長照相關面向：一是鏈結長照 2.0 每個環節的 ICT 技術及產業，一方面與北、中、南地方政府合作，配合當地的高齡健康與長照特色規劃，導入產業界尖端資訊技術，打造具地方特色的在地安老新藍圖，之後將成功模式推廣至其他縣市。二是失智症防治及照顧相關的科技，包括：建置失智症登錄系統了解照護人力供需現況，開發失智症患者與家屬的多元照護模式，以及發展不同病程失智症之評估指標等，著重公衛與體系的整合以完備失智症的照護。三是預防高齡者失能及支撐其活動相關輔具科技及產業，開發居家運動訓練和外出活動輔助系統，透過機器人和擴增實境技術，加上輔具或運動器材廠商參與，以創新活動模式滿足高齡長者預防失能之監控和支撐活動兩點需求。本計畫將落實長照政策及地方發展特色，實現活躍老化、在地老化之願景，率先利用我國 ICT 科技優勢，導入長照 2.0 發展在地安老創新科技模式，有望在亞洲形成領先局面。此外，本院為強化我國高齡醫學及健康福祉研究，促進研究轉譯，協調整合跨部會、NGO／民間團體等產、官、學高齡相關研究資源，建置資源共享的整合平臺，包括整合資料庫、各種高齡衛教資訊，評估監測指標之建立等，利用風險評估進行管理分流，以更有效率擬定適切之醫療或照護模式。協助結合地方或區域以及學研等老年相關研究專長資源，評估各地或國內外創新照護模式及研究成果，將優者推廣轉譯，並加強國際合作。</p> <p>108 年度新增「以智慧物聯網建構醫療長照整合體系」，將建立之長照 2.0 社區醫療長照整合管理系統，透過長照醫療物聯網與以人為中心之即時訊息系統，整合長照 ABC 資源與社區整體照顧模式，同時藉由所開發之長照人力資源及媒合系統，推展偏鄉長照共享系統，以新人力模式提升長照人力及資源運用的效率，並於四年期間逐年客製化擴大應用至全國各縣市，逐年收集資料建立長照跨領域整合巨量資料庫，以效益評估研究追蹤成果。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，與經濟部工業局共同執行，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
計畫項目	銀髮智慧健長照及科技服務創新模式開發計畫
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 智慧化科技導入高齡整體照顧模式，打造在地安老新藍圖(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>2. 失智症之多元化照護模式開發(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>3. 居家輔具創新應用模式之開發(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>4. 高齡健康福祉研究，促進研究轉譯(107 年 1 月-109 年 12 月，共 3 年，第 2 年)</li> </ol>



	<p>年)</p> <p>5. 以智慧物聯網建構醫療長照整合體系(108 年 1 月-109 年 12 月，共 2 年，第 1 年)</p>
預期績效	<p>1. 透過智慧化科技的輔助，規劃及建構資訊平臺及智慧照護系統。</p> <p>2. 開始建置我國失智症登錄系統與了解相關照護人力之供需現況，以文獻為基礎，創新失智症患者與家屬的多元照護模式。</p> <p>3. 將 ICT、外骨骼機器人等技術導入並加值傳統輔具裝置，完成居家運動訓練系統之建置。</p> <p>4. 建置健康老化之高齡醫學及健康福祉研究資源共享整合平臺。</p> <p>5. 建立長照 2.0 社區醫療長照整合管理系統，整合長照 ABC 資源與社區整體照顧模式。開發之長照人力資源及媒合系統，推展偏鄉長照共享系統，以新人力模式提升長照人力及資源運用的效率。</p>

## (十二) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫

經費需求	<p>人事費：4,402 千元</p> <p>材料費：50,000 千元</p> <p>其他費用：48,979 千元</p> <p>設備費：7,500 千元</p> <p>管理及共同費用：25,042 千元</p> <p>支出小計：135,923 千元</p>
計畫說明	<p>精準醫療(precision medicine, PM)為近年全球醫藥發展之重要方向，為落實「生醫產業創新推動方案」，衛福部及科技部共同提出本旗艦計畫，整合臺灣矽谷(即大新竹地區)生技與資訊的獨特實力，配合科技部新竹科學園區及臺南科學園區的產業能量，加上國衛院積極發展中的臺、美、日之國際性生物醫學合作計畫，透過精準醫療(precision medicine, PM)以及學習型醫療照護系統(learning health system, LHS)，建立未來醫療照護產業之基礎，輔以科技部之國家網路中心建置之精準醫療資訊架構，目標為解決疾病問題之急迫性、強化疾病預防研究、實踐醫療照護個人化的精準醫療，期藉由醫療環境與制度的不斷改善、優秀人才的積極投入與整合性的運作與規劃，消弭健康差異，並完善地解決臺灣的健康問題。</p> <p>本旗艦計畫著重生醫產業之前瞻性規劃及商業化能力，從基礎研究邁向臨床應用，促進研究機構與衛福部及醫院間之合作，經由國際合作將基礎生醫研究的發現成功地轉移至臨床應用，並且透過不斷的學習迴圈，進一步改善健康及增進人民福祉。透過本計畫執行，串聯我國基因體醫學研究，建立疾病臨床資料庫，輔以堅實的國際合作網絡，及資訊與生技產業緊密之合作，兼顧生醫、資訊、教育、產業等範疇，並以帶動產業為主要目標，符合政府振新經濟的「五大產業創新方案」之規劃，透過經濟發展新模式，帶動臺灣產業的競爭力。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，與科技部生科司及國家實驗研究院國家高速網路與計算中心共同執行，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
計畫項目	亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫—精準醫療與學習型醫療照護系統之國際開發
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 精準醫療技術平臺(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>2. 特定疾病種類之精準醫療(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> <li>3. 精準醫療之產品與服務開發(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)</li> </ol>
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 建立精準醫療之資訊設備需求清單，協助國內資通訊產業了解需求，以拓展精準醫療生技領域之市場與布局。</li> <li>2. 提供發展精準醫療必要之資訊基礎設施。提供巨量基因體資料傳遞、資料備份之資訊服務。提供充沛儲存空間，允許巨量資料匯集之處，同時與高速計算主機銜接，協助取用基因體巨量資料分析所需之高速計算資源。以協助基因體科學之研究與產業應用之發展。</li> <li>3. 提供資料可跨帳號分享之環境，與高速主機結合後，以資料與分析計算服務串聯定序公司，學研單位，核心設施，醫院等，形成產業鏈。</li> <li>4. 提供高速計算儲存磁區，避免資料搬移或複製時消耗額外的資源，與高速計算主機銜接，加速精準醫療相關產品開發，縮短計算分析時間，提升國人健康醫療照顧品質。</li> <li>5. 加速國內精準醫療發展效能，促進新世代(P4)醫藥照護帶來新產業與服務。</li> <li>6. 強化產、學、研界交流，建置轉譯成果擴散平臺。</li> </ol>

<b>(十三) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：3,521 千元 材料費：35,000 千元 其他費用：24,336 千元 設備費：11,400 千元 管理及共同費用：15,226 千元 支出小計：89,483 千元
<b>計畫說明</b>	<p>臺灣的生技醫藥開發實力在亞太地區名列前茅。然而臺灣因非世界衛生組織(WHO)會員國，當國際疫情發生時，臺灣無法立即受到WHO的關照，將使國民陷入立即的危險，故在整體國家安全的考量上疫苗的規劃上尤應審慎規劃。</p> <p>疫苗開發從觀念驗證、臨床前研究、產程開發、臨床 1-3 期研究到產品上市需要投入非常多資源與時間。因此，如何以國衛院生物製劑廠為樞紐，鏈結國內疫苗研發及產業，就是本計畫的主軸。除了繼續精進傳統疫苗的製程，更積極以多樣性模組化產程開發為核心，建立我國學界及產業界的橋樑，降低未來投資門檻與風險，增加廠商投資意願，達到加速生物產業的升級與高產值產業的生根。再者，我國近年來新興及再浮現傳染病不斷，如新型流感，腸病毒等，造成社會嚴重恐慌及巨大經濟損失。為強化國內已有基礎及特別需求的疫苗，本計畫也將其列為重點項目。為達成上述目標，本計畫包含 5 個分項計畫：1. 模組化產程開發；2. 建立新型流感風險評估網絡及多功能流感疫苗生產平臺；3. 建立腸病毒 71 型偵測國際網絡並加速腸病毒 71 型疫苗上市；4. 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程，以利打入國際市場與開發新型 BCG 疫苗；5. 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒清。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>建立亞太疫苗及血清研發中心計畫</b>
	1. 模組化產程開發 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 2. 建立新型流感風險評估網絡及多功能流感疫苗生產平臺 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 3. 建立腸病毒 71 型偵測國際網絡並加速腸病毒 71 型疫苗上市 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 4. 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程，以利打入國際市場與開發新型 BCG 疫苗 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 5. 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒清(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)
<b>預期績效</b>	計畫全程目標及預期效益 1. 完成 2 項技轉案； 2. 促進民間投資 3 億元以上； 3. 增加就業機會； 4. 協助技轉廠商取得 1 項上市許可； 5. 培育疫苗產業人才 20 人以上。

<b>(十四) 再生醫學科技發展計畫</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：3,565 千元 材料費：4,000 千元 其他費用：4,711 千元 設備費：500 千元 管理及共同費用：2,974 千元 支出小計：15,750 千元
<b>計畫說明</b>	<p>臺灣人口快速老化，相關慢性疾病如神經和心血管方面疾病對國民健康醫療資源影響甚巨。而前瞻新興科技再生醫療能提供新的治療策略，進而改善國人健康。國衛院在發展再生醫學上已有很好的利基，除製造出人類誘導性多功能幹細胞與神經細胞，亦同時建立新穎幹細胞培養之科技技術，有機會提供再生醫療的細胞來源。神經退化/損傷性疾病嚴重影響病人生活品質；團隊在各項再生醫學的領域，例如周邊神經受傷之修復，擁有多國專利；帕金森氏症是常見的慢性神經退化疾病；現行治療(L-DOPA)方式雖可改善症狀，但長期使用會造成副作用，若開發以幹細胞移植治療帕金森氏症，將提供新的多巴胺細胞，並降低神經退化的情形。而心血管疾病多年來高居國人第二大死因，主要起因於血管病變包括粥狀動脈硬化(造成心肌受損)、動靜脈瘻管阻塞和血管再狹窄等，但仍欠缺有效治療方法；目前已從血液動力學或分子代謝發炎機制方面深入探討血管疾病，建置完善的動物疾病模式平臺，未來將研發最佳化之血管細胞或心肌細胞來修復與再生受傷的血管壁與心臟。本計畫研發重點：重點包括：(1) 開發創新技術平臺；(2)發展再生醫學科技來治療周邊及中樞神經病變與損傷；(3)開發創新細胞療法與策略來治療心血管疾病。此計畫之執行可促進發展臺灣再生醫療相關生技產業。</p> <p>本計畫為 106 年度旗艦計畫，由科技部生科司、衛生福利部醫事司及本院共同執行。預計自 106 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>再生醫學科技發展計畫</b>
	1. 開發創新技術平臺(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 2. 研發標的在神經疾病應用(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 3. 研發標的在心血管疾病應用(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 3 年)
<b>預期績效</b>	1. 藉由研究以減緩/降低社會成本之支出，未來亦將加強與臨床及業界的合作，強化專業知識技術、臨床應用與產業研發整合的重要性，提升我國在幹細胞治療及再生醫學領域之研發潛力，提升生技相關產業，增強國際競爭力。 2. 開發創新技術平臺，以能大量培養細胞供細胞治療之需。 3. 建立鑑定高穩定性及高修復能力幹細胞的篩選平臺。 4. 提供神經/心血管相關疾病之新治療策略。

<b>(十五) 強化早期臨床試驗能量</b>	
<b>經費需求</b>	<p>人事費：7,237 千元</p> <p>材料費：16,970 千元</p> <p>其他費用：35,820 千元</p> <p>設備費：4,300 千元</p> <p>管理及共同費用：14,541 千元</p> <p>支出小計：78,868 千元</p>
<b>計畫說明</b>	<p>隨著精準醫療(Precision Medicine)之發展，有愈來愈多之新藥在完成早期臨床試驗後就得到國際法規單位(USFDA、EMA)以 accelerated approval 的方式核准上市。另一方面生物相似藥(bio-similars)不同於過去的化學藥物學名藥，不能單以生物體相等性(Bio equivalence, BE)試驗就得到核可，仍須通過臨床試驗。早期臨床試驗在新藥/新療法的研發上扮演的角色日趨重要，因此提升早期臨床試驗能量為我國推動生技醫藥產業發展的必要工作重點。</p> <p>本計畫全面完善早期臨床試驗能量，將帶來我國生醫創新研發進入臨床階段和吸引國際藥廠與我國合作臨床階段的雙贏局面。藉由本計畫將可培育從事早期臨床試驗的高階人才和法規科學審查人才，以提供國內廠商早期臨床試驗設計與執行之策略諮詢及實務參與；研擬並公告可供研發團隊參考及依循之早期臨床試驗法規科學研發策略指導原則，提高早期臨床試驗計畫審查和管理的一致性、可預測性和透明度，以及縮短早期臨床試驗的審查時間與執行成效。對內，促進國內藥廠新藥臨床試驗計畫設計之合理性，可行性與時效性而得以提早進入、快速完成早期臨床試驗，投資成本下降、獲利增加；對外，提升臨床研究專業人員達國際水準，讓臺灣成為國際藥廠執行早期臨床試驗的首選國家，使臺灣成為亞洲的生技島。透過國內本身藥物動力學的研究，了解新藥在國人最佳的劑量、給法；新藥及早在國人常見的疾病試驗，更有機會改善國人常見疾病的治療，促進國民健康。</p> <p>本計畫由本院及財團法人醫藥品查驗中心共同執行，預計自 107 年 1 月起執行至 110 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>強化早期臨床試驗能量</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 早期臨床試驗網絡的建立(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</li> <li>2. 高階人才培育(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</li> <li>3. 建立分子基因 enriched 病患族群(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</li> <li>4. 加強國際合作交流(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 培育從事早期臨床試驗的高階人才和法規科學審查人才，以提供國內廠商早期臨床試驗設計與執行之策略諮詢及實務參與。</li> <li>2. 國內建立更多可完善執行早期臨床試驗的卓越團隊，以滿足癌症及其他領域新藥、新醫材研發的需求。透過國內本身藥物動力學的研究，了解新藥在國人最佳的劑量、給法；新藥及早在國人常見的疾病試驗，更有機會改善國人常見疾病的治療。</li> <li>3. 促進國內藥廠新藥臨床試驗計畫設計之合理性，可行性與時效性而得以提早進入、快速完成早期臨床試驗，投資成本下降、獲利增加。</li> <li>4. 提升臨床研究專業人員達國際水準，讓臺灣成為國際藥廠執行早期臨床試驗的首選國家。</li> </ol>

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

經費需求	<p>人事費：3,962 千元</p> <p>材料費：3,500 千元</p> <p>其他費用：13,709 千元</p> <p>設備費：8,000 千元</p> <p>管理及共同費用：5,129 千元</p> <p>支出小計：34,300 千元</p>
計畫說明	<p>隨著工業化的發展，在各種石化工廠、煉油廠等大型重工業陸續進駐後，雖然帶動了該地區的經濟發展，然而石化工業區聚集重污染產業，出入廠區的機、汽車輛廢氣、工業廢氣、石油燃料燃燒、及製程有機溶劑使用等排放，居住於這些地區及附近的民眾，經年累月的暴露於石化業產生之有害空氣污染物，對健康影響也帶來隱憂，在污染物危害預知上，無法掌握高風險地區與族群。況且，在許多環境議題發生時，才著手進行環境影響評估，往往無法確切呈現完整的時空背景變化，且環境暴露與健康影響常無同時探討，又或隸屬不同機關管轄而缺乏整合，常常錯失第一時間的資訊，而無法即時、立即施行措施，預防或減少環境暴露對民眾健康的影響。</p> <p>儘管石化工業區附近監測研究不少，但長時間廣泛性及系統性地監測評估研究仍缺乏；再者，在進行健康調查與生物暴露或效應指標研究時，並未同時進行環境檢測，故無法釐清石化工業區附近污染物暴露與居民不良健康效應之因果關係。</p> <p>若能針對石化工業區內之污染物質的毒理資料、環境暴露資料（環境監測數據）及流行病學進行整合，結合新穎的風險排序技術，提供整合性的健康風險評估架構，將可瞭解石化工業區主要污染源暴露及其貢獻量，提供環保相關單位擬定管制對策。此需要結合暴露評估、風險評估、毒理學、流行病學等不同領域的專家學者共同合作、努力，藉由不同面項的整合，全面了解外在環境暴露、人體內在暴露與健康效應的關聯，以預測、監控可能的影響，以達早期偵測預警、及時預防和解決問題的效果。</p> <p>本計畫將建立石化工業區環境中關切毒性危害物質之特徵、分布與來源，並進行健康影響推估，以及結合周遭學童之健康調查，藉由系統性研究，瞭解污染物及其來源對健康造成的影響，建立「以健康為基礎」之環境衛生研究及管制策略，有效降低國人受到石化工業環境之健康影響。</p> <p>本計畫由本院及國民健康署共同執行，預計自 108 年 1 月起執行至 111 年 12 月止。</p>
計畫項目	精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 石化工業區毒性化學物質毒性資料彙整與健康影響評估(108 年 1 月-111 年 12 月，共 4 年，第 1 年)</li> <li>2. 工業區學童環境 VOCs 及 PM<sub>2.5</sub> 暴露特徵與污染源分析(108 年 1 月-111 年 12 月，共 4 年，第 1 年)</li> <li>3. 石化工業區周遭居民與學童流行病學調查(108 年 1 月-111 年 12 月，共 4 年，</li> </ol>

	<p>第 1 年)</p> <p>4. 石化工業區特定污染物生物指標分析方法建立(108 年 1 月-111 年 12 月，共 4 年，第 1 年)</p>
預期績效	<p>1. 建立石化工業區空氣中污染物質排放資料與危害物質毒性資料庫，發展環境安全監測指標及 24 小時快速查詢服務。</p> <p>2. 提出工業區空氣污染物質之危害鑑識、時空間分布特徵與管制策略研擬，改善工業區環境空氣品質。</p> <p>3. 進行環境易感族群健康調查，瞭解石化工業區毒性危害物質暴露對民眾健康之影響。提出環境危害物之個人保護建議。</p> <p>4. 提供石化工業區孩童體內特定污染物之暴露劑量或產生生物效應之劑量，以進一步提供評估污染物對孩童可能造成健康危害之依據。</p> <p>5. 透過與石化工業區附近居民實際進行風險溝通，發展環境健康議題之風險溝通模式，並應用於社區溝通。</p>

<b>(十七)食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進</b>	
<b>經費需求</b>	人事費：1,761 千元 材料費：1,200 千元 其他費用：5,691 千元 管理及共同費用：2,096 千元 支出小計：10,748 千元
<b>計畫說明</b>	<p>食品接觸物質為世界各國食品管理機構新近關注焦點，然因食品接觸物質種類繁雜，無法一一進行動物實驗，建立相關毒性資料，以替代方法進行初步安全性篩選顯然是必要的。研析國際食品管理趨勢，歐、美、日等先進國家皆朝依科學證據訂定規範與事前預防管制發展，以替代方法進行安全性評估呼應此一國際潮流。近年安全性評估替代方法的開發多有進展，歐美多國已採納應用於食品管理，我國亦應迎頭趕上。本計畫將整理食品接觸物質清單，綜合運用安全性評估替代方法，預測食品接觸物質之潛在健康危害，提供管理單位需予以關注之食品接觸物質名單。此外本計畫擬以國衛院知識轉譯平臺-「食品安全資訊網」，提供產官學研各界及一般民眾，簡單易懂又不失專業有關食品接觸物質的知識。</p> <p>國家攝食資料庫可提供國人飲食攝取量之可靠數據，主動擴充並持續精進國家攝食資料庫之相關功能，可建構及提升我國安全評估能力基礎。為使國家攝食資料庫提供之各項資訊能更加符合國民飲食現況，將依據國民營養健康狀況變遷調查資料持續更新攝食量，降低數據不確定性。歐盟及美國都注意到 24 小時攝食資料不足以代表一般飲食狀況，歐美各國已經有不同估計方法，本研究擬參考歐美方法，視國內狀況發展適合國內使用的方法，並擬將不同百分位估計出來供研究者使用。</p> <p>本計畫為衛生福利部食品藥物管理署「食品安全智慧先導防制科研計畫」項下的子項計畫，預計自 108 年 1 月起執行至 109 年 12 月止。</p>
<b>計畫項目</b>	<b>食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進</b>
	本計畫 (108 年 1 月-109 年 12 月，共 2 年，第 1 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> <li>食品接觸物質危害性之研析               <ol style="list-style-type: none"> <li>預測優先關注之食品接觸物質</li> <li>食品接觸物質安全性之知識轉譯</li> </ol> </li> <li>國家攝食資料庫之系統精進並發展適合估計國人平均攝食量的模式</li> </ol>
<b>預期績效</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>建立食品接觸物質危害性預測模式，提出優先管理品項建議，從高風險產品先行管制，以達預防潛在危害之目的。</li> <li>主動擴充並持續精進國家攝食資料庫之相關功能，以作為精進我國安全性評估之科學研究依據，為我國安全性評估科學之重要基礎建設。</li> </ol>



## 二、工作計畫-專案計畫

(一) 政府機關：共編列 4 億 3,157 萬 8 千元，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 9,665 萬 8 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 3,492 萬元。

(二) 民間機構：共編列 5,441 萬 7 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 205 件，經費共編列 4 億 8,599 萬 5 千元，其中包含 151 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 3 億 6,872 萬 3 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	生技醫藥生物資訊核心設施	
經費需求	7,580 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本核心配合政府「亞太生技醫藥研發產業中心」整體規劃，引入大數據及人工智慧等新穎技術，提供全國產官學研界先端的生物資訊服務，推動轉譯醫學創新研發及臨床加值應用，以加速產業應用與投資。本核心整合國家衛生研究院、國立交通大學、國立清華大學、國立成功大學以及中央研究院等五所機構的生物資訊團隊，專業領域涵蓋功能基因體及轉譯醫學、轉錄體學及宏觀基因體學、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、人工智慧生醫文獻探勘及生物標記探索等，能滿足我國多領域多樣的生物資訊需求。本核心服務據點涵蓋北中南，由總計畫國家衛生研究院設立協調中心，統籌服務管理與教育訓練。各子計畫以專業分工，開發新穎工具與資料庫，提供專業諮詢與線上服務；客製化資料分析服務則由協調中心以客戶為中心(client-centric)組成團隊，串接上(學研)、中(醫院)/下(廠商)游，提供從研究設計、實驗轉介、資料前處理、資料分析到生物意義闡釋的一站式完整服務。我們並透過教育訓練引介前瞻技術，以技術研發培訓高階人才，並藉由參與國內大型生技醫藥計畫、擴大與法人機構及廠商的合作提升研發能量，將研發技術轉化為社會資產，促進生技醫藥產業的整體進步與發展。	
計畫項目	斑馬魚醫藥健康產學技術平臺	
經費需求	4,572 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>自 2010 年起，在科技部的支持下，臺灣斑馬魚核心設施已有效地將研究資源整合，建立交流平臺凝聚研究學者間的向心力及促進合作，對斑馬魚研究有顯著的貢獻與推廣的效益。自核心設施成立以來，國內使用斑馬魚之研究人員及實驗室數目大幅成長，而其所產出之論文質與量也顯著提昇，透過本中心定期舉辦的訓練課程及研討會，國內斑馬魚研究水準也日漸提昇，新技術及知識的交流也與國際接軌。曾經接受服務的研究人員以及參加過研討會的學員，大多數都對服務非常滿意或滿意。這證明了斑馬魚核心設施的存在價值。國衛院斑馬魚核心設施並且已於 2015 年 3 月通過 AAALAC 國際認證，並於 2017 年 11 月通過了持續認證。這表示此項設施的設備材料及技術資源均已達國際水準。考量國際上利用斑馬魚作為人類疾病模式已漸趨普遍，各項關鍵技術已臻成熟，而國內許多研究人員近年亦紛紛投入相關的研究工作，國衛院斑馬魚核心設施擬擴大服務的理念，以本身研究上的長處，配合產業界的資源，加上與臨床醫師合作，強化轉譯研究，落實斑馬魚作為人類疾病模式的目標，在現有設施基礎上積極拓展成立人類疾病模式資源中心，因此自 2015 年開始，獲得科技部的支持成立了「臺灣斑馬魚核心設施-人類疾病模式資源中心」。有了 2015~2016 兩年的經驗，根據服務績效及市場反應我們重整服務架構，於 2017 年建立「斑馬魚醫藥健康產學技術平臺」，營運成果至今已經超越了前兩年。2018 年起將去蕪存菁，更加著重於發展可以產業化及客製化的服務，也因此將計畫名稱改為「斑馬魚疾病模式與毒性測試平臺」以期能更直接地反映此設施的服務內容。這個新計畫的總目標在於發展前瞻技術並提供全套一站式服務，有臨床前試驗之驗證與加值，落實上中下游整合及研發成果產業化的目標。規劃之短程目標為建構與整合斑馬魚研發體系與能量；中程目標為健全人類疾病斑馬魚模式與產業化推動；長程目標則為培育優質具國際競爭力的生技醫藥人才及產業。我們將落實真正的一站式服務，將有效率的執行服務並培育人才，除承續過去的主要服務項目外，並陸續加入利用斑馬魚之性別發育來測試賀爾蒙干擾物質的實驗、CRISPR/dCas9 基因干擾、斑馬魚成魚/仔魚行為分析及神經退化監測及客製化的服務等項目，幫助解決目前國人最關心的食安、老化及失智等問題。此設施的長期目標為利用常備及訓練完整的研究團隊及博士後研發經理，成立一家全方位生技研究服務公司。</p>	
計畫項目	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	27,880 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以 EGFR 為分子標靶，經高速藥物篩選平臺，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(EGFR L858R/T790M 雙點突變)。本院已針對該系列化合物完成臺灣、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，由本院生技藥研團隊執行，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	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>在臺灣，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	口腔微生物感染促進口腔癌形成之動物模式研究	
經費需求	720 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>為了更能充分探討微生物感染對於口腔癌形成之影響，本計畫擬以檳榔鹼及類似菸草中之致癌化合物在小鼠誘發口腔癌之動物模式進行探討。前期實驗中已確認致癌物暴露可改變口腔微生物之族群。本計畫將測試給予牙周病或蛀牙相關細菌對口腔癌之形成是否有不同之作用，另外也將探討具有不同菌絲生成能力與致病性之白色念珠菌感染與小鼠口腔癌之關係。此外，將以不同辨識微生物分子特徵之類沱接受體相關基因惕除小鼠來進一步探討微生物影響口腔癌形成之分子及細胞機制，特別將著重於微生物誘發不同免疫發炎反應之角色。</p>	
計畫項目	利用抑制微生物誘導產生的介白素 IL-1 $\beta$ 及轉化生長因子 TGF- $\beta$ 1 以研發口腔組織惡性轉移之預防策略	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫將探討白色念珠菌與 IL-1<math>\beta</math>、TGF-<math>\beta</math>1 間的交互作用及其對口腔癌化過程的影響。也將測試抗黴菌及抗發炎製劑在口腔癌臨床應用的可行性。此研究計畫的成果將不僅揭示一連結微生物感染、發炎與口腔癌的新致病途徑，並且也可為口腔衛生不良與口腔癌的關聯性提出一分子機轉，並提供篩選口腔癌高風險者之生物分子標的，以展開積極預防。相較於戒斷已上癮的菸、酒、檳榔之使用，注重口腔衛生及管控微生物感染將會是病患較不抗拒也較易達成的預防口腔癌策略。</p>	

計畫項目	探討胰臟癌之環境及基因風險因子	
經費需求	747 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫旨在 1. 尋找及探討與胰臟癌相關環境風險因素；2. 以全基因組關聯性研究(genome-wide association study)方式找尋與胰臟癌風險的相關基因標記；3. 建立胰臟癌的風險預測模型。預計將可以幫助我們更進一步瞭解胰臟癌的致癌因素，提供後續研究方向，並將可以幫助我們找到屬於臺灣人的胰臟癌風險因子，應用於籌畫降低胰臟癌風險及早期診斷的策略。此外，本計畫將可以減少罹患胰臟癌的相關醫療支出並預防因罹患胰臟癌所減少的勞動生產力。	
計畫項目	探討口腔細菌生態及其與人體宿主基因與生活形態之交互作用對於口腔癌風險及預後之影響	
經費需求	779 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫研究目的：1. 比較口腔癌病患與對照組的口腔細菌分佈是否有所不同；2. 評估口腔細菌的分佈與口腔癌預後的關聯；3. 探討口腔細菌與發炎相關基因的交互作用對於口腔癌風險及預後的影響；4. 研究生活型態的改變是否會影響口腔細菌的分佈。此研究結果將可以幫助我們瞭解口腔細菌在口腔癌的致癌機制中所扮演的角色，進而幫助籌畫降低口腔癌風險及復發的預防策略。	
計畫項目	TGFR3-GDF10 訊息路徑在口腔癌侵襲轉移和腫瘤微環境之抑制角色	
經費需求	647 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫目標是探討 TGFR3-GDF10 訊息路徑如何藉由調控腫瘤微環境逆境的存活策略來抑制癌症細胞存活能力及癌化之機制。將探討 TGFR3-GDF10 訊息傳導抑制癌化之機制，將利用磷酸化蛋白質體與活體動物模式來執行（目標一）、探討 TGFR3-GDF10 訊息傳導活化細胞凋亡的臨床重要性，是否可降低維他命 A 酸與喜樹鹼的抗性、增強敏感度（目標二）、是否 TGFR3-GDF10 訊息傳導透過 Lon-TGF- $\beta$ 來抑制 EMT 以及血管新生的能力（目標三）。本計畫將有助於了解癌症細胞在腫瘤微環境逆境下，細胞激素 GDF10 如何調節 TGF- $\beta$ 家族，來抑制細胞凋亡、EMT、血管新生功能以及存活適應能力，進而了解在癌症發生過程中扮演著對腫瘤形成及惡化等煞車的角色。我們的成果將可提供詳細的分子機制結合 TGFR3-GDF10 訊息傳導活化劑或者結合維他命 A 酸以及喜樹鹼，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	探討以調控細胞生物能量代謝作為治療抗藥性肺癌之可行性	
經費需求	718 千元	經費來源：科技部
計畫重點	癌細胞的生物能量代謝機制與正常的細胞有明顯不同，癌細胞會消耗大量的葡萄糖進行能量產生效率較差的乳酸代謝，而非正常細胞經由粒線體呼吸作用取得較多能量來源，且粒線體功能受到抑制，此即為 Warburg effect。針對癌細胞之代謝途徑特別是生物能量轉換異於正常細胞，已是近年來癌症藥物開發的主要方向之一。我們的前期研究中以帶有表皮細胞生長因子接受體 exon 19 缺失之肺癌細胞株 PE089，以及對 Iressa 標靶藥物有抗藥性之 PE089 細胞亞株 Ire 為研究對象，進一步發現，對標靶藥物產生抗藥性的 Ire 細胞為了逃避標靶藥物造成之毒性，又進行另一次之能量代謝途徑轉換，由依賴糖解作用轉而提高對粒線體呼吸功能之依賴，大量增強粒線體之功能，但也因而對氧化自由基及可調控生物能量代謝之藥物如 metformin 更為敏感。本計畫將深入探討 Iressa 抗藥性細胞中各種生物能量代謝途徑之變異，並檢測其他類似之抗藥性細胞是否具有同樣變異。也將以動物模式測試調控細胞生物能量代謝途徑對於抑制標靶藥物抗藥細胞生長的效果，以評估未來提供此類肺癌病患治療新策略的可行性。最後將評估是否可以依據臨床檢體中粒線體調控及生物能量代謝機制相關蛋白之變異，做為未來篩選適合以調控生物能量途徑來治療疾病復發的抗藥性	



	病患的臨床指標。	
計畫項目	<b>LKB1-AMPK 訊息傳遞路徑於調控胰臟癌惡性化和腫瘤微環境及其相關治療發展之研究</b>	
經費需求	<b>1,925 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	LKB1 是腺嘌呤活化蛋白激酶(AMPK)的上游活化激酶，腺嘌呤活化蛋白激酶是用於維持細胞能量動態平衡中能量代謝的必要元素。LKB1 突變會導致一些黑斑息肉症候群和零星的癌症的發生，其中包含胰臟癌；然而，很少有人知道 LKB1 如何影響胰臟癌的進展。本計畫將研究在人類胰臟癌腫瘤檢體樣品檢測 LKB1-AMPK 訊息傳遞的分子表達狀態，以及它們與臨床病理特徵和術後復發率的相關性。我們將以體外及體內模式，利用基因技術探討 LKB1 在人類與小鼠的胰臟癌細胞的惡性化和代謝重新編程方面所扮演的角色。我們將使用基因工程小鼠模型評估 ED311(AMPK 活化劑)，T315(ILK 抑制劑)和 AR42(HDAC 抑制劑)等新穎的標靶治療藥物之潛力。總結，本研究之目的在於確定 LKB1 信號成分如何抑制胰臟癌的發展，以及如何影響腫瘤代謝的微環境及對藥物之敏感性。本計畫預期可獲致豐碩的成果將提供發展未來的胰臟癌治療的潛在目標的新戰略。	
計畫項目	<b>探討組蛋白去甲基酶 KDM4C 作為前列腺癌的新標靶治療</b>	
經費需求	<b>778 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
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雄激素使腫瘤萎縮。然三年內，九成病患復發非荷爾蒙倚賴型攝護腺癌 CRPC，其後化療 docetaxel 短暫有效但終會產生抗藥性。CRPC 癌細胞內雄激素受體不減反增。近幾年研究顯示 KDM4 組蛋白去甲基酶會助長癌症生長。此計畫著眼發展新型攝護腺療法，標的為一個重要表觀遺傳調控分子-組蛋白去甲基酶 KDM4。KDM4 已知可解開組蛋白上抑制性甲基標記 H3K9me3/me2，進而激活細胞，和細胞癌化機轉相關。KDM4A-C 被發現是 AR 的共同調節受體。計畫目標為探討 KDM4C 在攝護腺癌發生、轉移與惡化中所扮演的角色，期找出 KDM4C 致癌能力之分子機轉，以供開發新治療方針之參考。本團隊研究顯示，KDM4C 的 mRNA 和蛋白質在攝護腺癌中相對正常攝護腺組織高度表現，在 CRPC 癌細胞及 docetaxel 抗藥性細胞中表現亦較高。本團隊以 siRNA 暫時剔除 KDM4C，會抑制攝護腺癌細胞的生長、轉移、侵襲能力，並抑制裸鼠中攝護腺腫瘤的生長。而提高 KDMC 的表現，在三維細胞培養下，會抑制攝護腺細胞分化及腺體 acini 發育成形。利用 Micro-Western Array 系統，發現 KDM4C 會調控 c-Myc,細胞週期調控蛋白、DKK3 及 EMT 蛋白。因此本團隊將以 MWA 系統，LNCaP 攝護腺癌惡化模式及裸鼠正位腫瘤模式，探討：1. KDM4C 如何促進攝護腺癌細胞生長與轉移；2. KDM4C 如何抑制攝護腺細胞分化及維持腫瘤幹細胞特性；3. KDM4C 如何促進 CRPC 復發與 docetaxel 抗藥性的產生。	
計畫項目	<b>間葉幹細胞在顆粒性白血球清除細菌及修復組織之免疫調控角色</b>	
經費需求	<b>896 千元</b>	<b>經費來源：科技部</b>
計畫重點	間葉幹細胞(MSCs)是具多分化能力的成體幹細胞，它具有抑制免疫發炎功能，在調控 CD4-T 淋巴細胞的研究已相當清楚。本團隊從人類胎盤分離出間葉幹細胞(PDMCs)後，也證實其具調節及抑制多種免疫細胞-包含 T 細胞、自然殺手細胞、及單核細胞等白血球-的功能。嗜中性白血球(PMNs)是人體內數目最多的白血球，也是抵抗微生物感染的第一道防線，但 MSCs 與 PMNs 這種先天性免疫細胞的研究卻非常有限。本團隊已建立細菌性肺炎的老鼠研究模式，以便研究 MSCs 是否在這種致死率高的疾病有治療角色。透過基因微陣列分析及蛋白表現驗證，也發現 PDMCs 可分泌促進 PMNs 功能及抵抗細菌感染的發炎因子：介白素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )，而骨髓間葉幹細胞則無此功能。為何 PDMCs 會高度表現此發炎性分子？又有何臨床應用關聯性呢？本計畫的目標為 1. PDMCs 分泌 IL-1 $\beta$ 的機制；2. PDMCs 於細菌性肺炎的治療效果及 IL-1 $\beta$ 在其中所扮演的角色；3. PDMCs 控 PMNs 亞群來修復組織的角色。	

計畫項目	探討以雄激素受體作為惡性攝護腺癌之新治療標靶	
經費需求	729 千元	經費來源：科技部
計畫重點	攝護腺癌(前列腺癌)為男性老年最常罹患的癌症，荷爾蒙治療去除血液中雄激素，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。CRPC 癌細胞內雄激素受體 AR 不減反增。AR 在攝護腺癌細胞生長、轉移、復發均扮演重要角色。本計畫之目標在於以 Micro-Western Array (MWA)高通量西方墨點蛋白質微陣列系統、LNCaP 攝護腺癌復發模式及正位腫瘤小鼠模式，完整探討 AR 的下游訊息傳遞網絡、與 AR 有結合之蛋白質、AR 磷酸化酪胺酸有結合作用之蛋白、AR 調控之基因與 LncRNA，從而分析 AR 如何調控攝護腺癌轉移、復發、腫瘤新陳代謝之分子機轉，以期找出攝護腺癌之新治療方針。本團隊先前已利用高通量自動化螢光偏極系統建構 AR phosphor-tyrosine 與 SH2 之作用圖譜、利用基因微陣列分析攝護腺癌與 CRPC 細胞在雄激素作用下基因的不同表現、以 MWA 初步分析受 AR 調控的細胞週期與 EMT 蛋白、並分析了 AR 在攝護腺腫瘤檢體內的蛋白質表現變化。本計畫將建構 AR 下游訊息網絡及蛋白質作用完整資料庫和、AR 調控攝護腺癌復發與轉移的機轉，並探討利用小分子天然物促進 AR 降解來預防癌症復發的可能性。	
計畫項目	以內皮先趨細胞和肝腫瘤所建構的血管新生微環境探討內皮細胞的代謝變化	
經費需求	496 千元	經費來源：科技部
計畫重點	抗血管新生療法發展抗癌藥物重要方向，然抑制血管新生因子會產生抗藥性，甚至促進腫瘤細胞生長及轉移。近來，針對血管新陳代謝的調節將成為新穎抗癌策略。研究指出周邊血液或骨髓液內的內皮先驅細胞(EPC)的招募數目會隨著肝癌病程惡化而增加，此類細胞具促進血管新生能力，在早期肝癌扮演血管新生開關角色。本團隊證實非惡化型肝癌細胞，會藉由 MIP-3α/CCR6 細胞訊息傳遞，招募血液中 EPC 至腫瘤組織周圍，再藉由 MCP-1/CCR2 細胞訊息傳導，誘發腫瘤細胞發生微小核糖核酸 21 型生成，進而刺激表皮-間質轉換與肝內惡性轉移之現象。至今 EPC 與腫瘤細胞共構的微環境對於內皮細胞的相關新陳代謝機制與血管新生間之效應仍未明瞭。內皮細胞異常生長、癌症細胞缺氧惡化與 EPC 聚集至初期腫瘤微環境內等現象，均已被證實是誘發血管新生形成的關鍵因素。本團隊假設 EPC 與其誘發之腫瘤細胞惡化的微環境可調控內皮細胞的新陳代謝異常，造成特定代謝異常物的累積或酵素的活化，將參與血管新生的形成。本計畫旨在探討血液 EPC 與其參與之腫瘤細胞微環境，作用於血管內皮細胞對於血管新生形成之新穎機制。本計畫將利用高能分析策略-代謝產物質體學，分析異常代謝物質狀況，並將結合運用本團隊建立之體外共培養系統以及體內動物疾病模式，並與不同肝癌時期的臨床檢體比較，期能發現血管 EPC 與相關腫瘤細胞所誘發血管新生形成之關鍵代謝物，並系統性研究其相關代謝酵素的調控機制，進而發展出以血液 EPC 作用與代謝質體學為基礎之創新血管新生治療策略。	
計畫項目	基因體結構演化導致基因調控發生變化的分子機制：生物資訊的探索及實驗驗證	
經費需求	1,860 千元	經費來源：科技部
計畫重點	基因調控的變化在物種及體細胞演化上扮演舉足輕重角色。依現有基因調控模型，基因體結構突變極有可能導致足以影響個別基因功能的調控變化。然而，此過程尚未被充分了解，其中的機制也待釐清。本研究目的在了解基因調控的變化，如何伴隨 DNA 重複、大片段的插入或缺失或重組等事件產生。所研究的基因調控變化，將包含 mRNA 的總量以及在空間或時間軸上的變化兩個層面。透過針對多個物種基因體、轉錄體以及表觀基因體等資料的統整性生物資訊分析，本研究將探討 1. 順式轉錄因子調控區或表觀遺傳碼的變化如何造成重複基因的調控演化；2. 透過串聯重複產生的重複基因以及其它方式產生的重複基因在調控分歧上分別別透過何種機制完成；3. 不同的物種對於基因重複後基因	



	劑量的再平衡所使用的分子機制為何;4. 轉錄的干擾如何影響基因調控演化及基因體的動態;5. 染色質區域在基因體重組的過程如何維持及演化。最後，將對部分由上述課題中所篩選出的基因進行小家鼠的基因重組實驗，檢視基因在演化中新獲的轉錄活動的功能性。	
計畫項目	開發新穎高通量合成平臺與新一代小分子藥物複合體	
經費需求	1,770 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在過去四年計畫，本研究團隊首先優化所建立的第一代高通量平行合成方法，利用不同的胺基與嘧啶上鹵素取代基進行 SNAr 反應，合成約 4,000 個激酶抑制分子庫，並透過生物活性測試以及結構最佳化後，得到具有高活性的 ALK 激酶抑制劑、EGFR 抑制劑以及多靶點抗癌激酶抑制劑。延續先前之研究方向，本四年計畫的第一部分是擴大多樣性分子庫之建立以及第三代高通量合成平臺之開發。第二部分是透過蛋白激酶抑制劑為腫瘤辨識基團，以開發新一代的小分子藥物複合體。最後，透過此四年計畫的執行研究，使得我們在有機合成與藥物設計上，有更密切的結合與應用，並對於以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，預期在未來四年內，可發表超過六篇以上國際期刊論文以及申請兩項國際專利。	
計畫項目	剖析粒線體亞甲基四氫葉酸脫氫酶 2-次甲基四氫葉酸環化酶在頭頸癌癌化進展之生理意涵並以其為治療標的之相關研究	
經費需求	712 千元	經費來源：科技部
計畫重點	細胞代謝在腫瘤發生與進展過程中發生實質性的改變，並與人類癌症抗藥性衍生與預後不佳息息相關。因此，參與癌細胞代謝的因子，被認為是極具潛力的新穎藥物標靶，目前有許多標靶腫瘤代謝的治療藥物正在積極的開發。近來研究顯示，在已公開發表的腫瘤基因數據庫(共 19 種不同的腫瘤類型，含 1,981 個腫瘤檢體) 中，粒線體單碳代謝路徑相較於其他代謝相關路徑的基因，高量表達的得分最高，其中又以亞甲基四氫葉酸脫氫酶 2-次甲基四氫葉酸環化酶(MTHFD2)，在 1,454 個分析的代謝基因中排名第一，但有關 MTHFD2 在腫瘤生物學上的角色仍有極大的空間有待闡明。本三年期的研究計畫將致力於闡明 MTHFD2 與頭頸部鱗狀細胞癌惡性進展的關係。本研究之具體目標如下：1. 分析 MTHFD2 在頭頸部鱗狀細胞癌惡性轉化的作用和調控之特徵；2. 探討環境危險因子誘導 MTHFD2 失調與癌化進展之關係；3. 以 MTHFD2 為分子標靶開發新穎的頭頸部鱗狀細胞癌之治療策略。	
計畫項目	腸道-大腦軸線如何調控阿茲海默症：從一個果蠅模式的建立與解讀	
經費需求	1,070 千元	經費來源：科技部
計畫重點	阿茲海默症(AD)是全世界最常見的失智症，致病的原因是因大腦堆積大量類澱粉胜肽(amyloid)引起系統性大腦的發炎反應。然而最近的研究結果卻發現，腸道菌相失衡也會引發大腦發炎反應。舉例說，與大腦發炎反應相關的神經精神疾病，發現與腸道菌相失衡有關聯。神經發炎也是 AD 的核心特徵，但是腸道菌相失衡是否也扮演惡化 AD 的角色，目前仍是未知。本研究團隊藉由果蠅 AD 模式的初步研究，發現腸道菌感染會加劇神經細胞凋亡、先天性免疫反應與 ROS 量，並降低果蠅壽命及運動能力；因此本團隊進一步分析腸道感染是如何加劇神經退化。初步研究發現腸道感染會引起血球細胞被招募至大腦。有趣的是，若以遺傳學方法將血球細胞數減少，則可以降低腸道感染所加劇的神經退化。此結果暗示血球細胞被招募至大腦扮演一個促進神經退化的腳色。為進一步了解其分子機制，本計畫提出三大研究目標：1.分析腸道感染是否促進大腦神經退化；2.研究血球細胞如何傳遞腸道訊號至大腦並使 AD 加劇；3.利用小鼠 AD 模式及應用臺灣全民健保資料庫進行回溯性世代研究，驗證果蠅研究的結果。本團隊樂觀相信，本研究工作將幫助我們了解腸道與大腦部之間的軸線，如何調控 AD 神經退化。	

計畫項目	上皮細胞生長因子受體轉譯後修飾與標靶治療敏感性之關聯	
經費需求	910 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>上皮細胞生長因子受體(EGFR)激酶部份的突變是東亞族群肺腺癌中最常出現之基因缺失。L858R 突變與第 19 表現子缺失約佔所有 EGFR 突變之 80%。臨床發現的 EGFR 突變(包括少見突變)通常伴隨著高度酪氨酸磷酸化與下游訊息之活化。EGFR 突變之肺腺癌病患大多對 EGFR 抑制劑反應良好，但是幾乎都會有抗藥性之腫瘤復發。主因是二次突變(T790M)造成藥物與 EGFR 親合力降低。本團隊先前的研究顯示與野生型 EGFR 相較，突變之 EGFR 具有迥異之酪氨酸磷酸化。突變 EGFR 也有不同的絲氨酸與蘇氨酸修飾，並造成與野生型受體不同的生化功能。調控突變 EGFR 之絲氨酸與蘇氨酸修飾可以讓對 EGFR 抑制劑有抗藥性的肺腺癌細胞對 EGFR 標靶治療藥物有較好之反應。在此研究計畫中，本團隊將 1. 探討突變之 EGFR 是否具有與野生型 EGFR 不同的轉譯後修飾、2. 研究轉譯後修飾如何影響突變 EGFR 之生化與生物功能、3. 探索調控絲氨酸與蘇氨酸修飾以增強肺腺癌對 EGFR 抑制劑反應之策略。期望此研究之成果能夠增進學界對突變 EGFR 之瞭解，同時提供克服肺腺癌對 EGFR 標靶治療藥物抗藥性之線索。</p>	
計畫項目	利用免疫人化小鼠研究 A 型球蛋白總譜對肇因於食物之肥胖相關腸內菌叢的鑄模效應	
經費需求	648 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肥胖是一種病態生理複雜且對全球健康都造成威脅的疾病，包括飲食、腸道菌叢、以及個體免疫都扮演了重要的角色，A 型免疫球蛋白已經知道對腸道菌叢有絕對的影響力，而其總譜又受 T 細胞影響。此外，細菌也在腸道的淋巴器官內直接傳遞訊息給 T 細胞，間接影響了 A 型免疫球蛋白總譜的形成。本計畫透過免疫擬人化最常用的模型，擔任多功能平臺，用來研究飲食、菌叢、與人類免疫系統間的複雜交互作用。另外，免疫總譜也可以在幹細胞移植後的早期，便引入諸如飲食等變數而加以改變。沒有接受人化的小鼠，適足以當做另一種控制組，凸顯人類免疫的效果。若佐以最近用來量化腸道菌叢與免疫總譜的定序新科技，此小鼠是一個非常好的模型，足堪釐清免疫總譜對腸道菌叢的模鑄假說暨相關的代謝表型影響。</p>	
計畫項目	探討長鏈非編碼 RNA 在細胞生長調控中之角色	
經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌症在根本上來說是一個細胞生長調節失控的一個疾病，研究顯示這些現象可經由影響特定基因的正常功能及改變訊息傳遞而造成。近來發現長鏈非編碼 RNA (lncRNA)和癌症的形成過程有關，除了作為癌症生物指標，也成為治療的標靶。由於乳癌為國內外女性好發癌症第一位，且缺乏賀爾蒙受體表現的乳癌目前仍缺乏有效的標靶治療，因此探索及瞭解 lncRNA 在乳癌細胞生長上的調控，將有助於了解癌化的機制及標靶的發展。本團隊為此以缺乏賀爾蒙受體表現的乳癌細胞為模式，進行了大規模的 RNAi screen，本團隊發現 CECR5-AS1 可能影響 ErbB 訊息傳遞而促進細胞生長及擴散。由於 ErbB 訊息傳遞在癌細胞生長擴散時，是相當重要的推手，無論是接受訊息的受體或是下游的訊息傳遞者，都已被視為治療標靶，成為藥物開發重點之一。因而在此計畫中，首先將針對 CECR5-AS1 於細胞生長中的功能進行探討，以期詳細了解 CECR5-AS1 對於 ErbB 訊息傳遞的影響。並將以乳癌為模式探討 CECR5-AS1 在癌化過程可能扮演的角色。最後將深入了解 CECR5-AS1 影響 ErbB 訊息傳遞的分子機制，以及其本身的調控透。過此計畫，預期可闡明 CECR5-AS1 在乳癌細胞生長調控上的功能，並且確認其作為抗癌標靶的可能性。</p>	
計畫項目	EB 病毒與組蛋白甲基化相關酵素的相互影響	



經費需求	764 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>異常的 Epstein-Barr 病毒(EB 病毒)再活化進入裂解感染期會造成細胞病變，並經常與 EB 病毒相關癌症的不良臨床結果有所關聯。因此，若要發展相關的預防或治療策略，了解 EB 病毒再活化的關鍵機制或因子是很重要的一步。本計畫目標為了解：1.EB 病毒的裂解期蛋白質如何降低 H3K9 HMT 的表現量，2. JMJD2 HDM 如何參與 EB 病毒的再活化，以及 3. H3K9 HMT 和 JMJD2 HDM 如何調控 EB 病毒再活化所誘發的病變現象。這個研究不只將揭露 EB 病毒再活化期間，病毒裂解期蛋白質與細胞表基因性調控因子之間的新穎互動方式，也將鑑別出組蛋白質甲基化相關的酵素是預防或治療 EB 病毒相關疾病的好標的。</p>	
計畫項目	精準輻射免疫奈米療法於移轉性卵巢癌之治療應用	
經費需求	1,552 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>移轉性卵巢癌目前已成為一個顯著的全球公共健康問題。一般手術後化療會帶來的全身毒性及副作用，以及癌細胞抗藥性，是臨床上非常嚴重的問題，因此，術後放射線治療成為第二線轉移性卵巢癌的主流療法。一般放射治療是大面積，無標的地對腹腔給予大量輻射劑量，但高比例造成臨床所謂小腸阻塞(Small Bowel Obstructions)的嚴重副作用。為解決此問題，本計畫提出新的精準輻射免疫奈米療法(Precision Radiation-Immuno Nanotherapy/PRINT)，開發降低輻射劑量，並提高治療效果的 X 光激發奈米材料(X-ray Nanoscintillators)，以 Y2O3:Eu 核心，加上生物相容性的 SiO2 表層包覆。初步研究顯示此奈米粒子可以低劑量，低能量的 X 射線照射產生顯著量的細胞毒性活性氧(Reactive Oxygen Species: ROS)。產生 ROS 同時，也放出高強度近紅外光，可以導引光學影像之定位，配合強度調控放射治療技術(Intensity Modulated Radiation Therapy/IMRT)，以實施更精準的放射治療。在 Y2O3:Eu@SiO2 上，將進一步結合對卵巢癌有極高特異性及免疫治療功能之抗體(IL-13Ra2 mAb)作為標靶，協同放射免疫治療。總體而言，本研究將開發一新型靶向奈米平臺，提供低輻射劑量高效率之精準輻射免疫療法，抑制移轉性卵巢癌。並將利用分子影像技術和活體多光子顯微鏡技術評估治療功效，以及奈米粒子代謝和毒理學等生物效應，以建立全面性的臨床轉譯開發與研究。</p>	
計畫項目	聚焦超音波應用於偏頭痛治療的研究	
經費需求	534 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>偏頭痛(migraine)為全球最常發生的疾病之一，發病期會讓患者疼痛、畏光、聲音恐懼、噁心、嘔吐，甚至於生活失能。歐、美、臺灣因其造成的醫療成本以及失能導致工作上的損失成本，所費不貲。預兆型偏頭痛占偏頭痛總人口數的 20~30%，最常見的預兆是視覺上的障礙。偏頭痛的急性或預防性藥物治療受限於約 30%的療效以及藥物副作用，故其他療法因應而生。經顱磁刺激已經被美國 FDA 核准使用於預兆型偏頭痛的急性治療，目前臨床統計該技術 2 小時頭痛完全消失的療效為 38%，然而，磁刺激的作用範圍仍大，已有案例發生副作用，且禁用於體內有金屬植入物與癲癇或家屬病史有癲癇發作的偏頭痛患者。因此，本計畫之目的在於研究聚焦超音波急性治療預兆型偏頭痛的可行性，以期彌補經顱磁刺激在臨床上的不足。基於皮質傳遞抑制(cortical spreading depression, CSD)訊號被阻斷可達成偏頭痛治療之假設，本研究將探討聚焦超音波暫時性抑制枕大神經傳導進而阻斷 CSD 訊號的可行性。首先，建立 CSD 大鼠模型與 CSD 的擷取技術，同時開發本實驗專用的聚焦超音波元件與實驗平臺。隨後，進行聚焦超音波抑制大鼠枕大神經傳導之研究，而且在枕大神經受聚焦超音波作用時/後，分析 CSD 訊號的情況。最後，追蹤 CSD 大鼠經超音波作用枕大神經之後的畏光與噪音厭惡行為。</p>	
計畫項目	氧化銻錫作業人員之銻暴露與男性生殖健康效應	

經費需求	746 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>面板因輕量化、薄型化的需求提升了氧化銦錫(Indium Tin Oxide, ITO)、ITO glass 及 ITO film 使用率。ITO 生產過程中，燒結、噴濺、粉碎、研磨及切割等製程中會有 ITO 之粉塵懸浮空氣中或於高溫下產生金屬煙塵，經由呼吸道暴露，對人體造成不良健康效應。近期動物研究中指出，銦經由吸入進入大鼠體內，不僅沉積於肺部，也會沉積在體內其他部位，如：睪丸及副睪中。其他研究指出，使倉鼠暴露氧化銦錫，發現其睪丸上皮細胞的空泡變多。另外，流行病學研究中發現，銦對人類精子主要能量來源中的 creatine kinase activity 是一種競爭型的抑制劑。綜合上述結果，本研究推論銦暴露可能對男性生殖健康產生危害，如：精子的形態異常及在精子形成過程中的氧化性傷害上升，並提出可能導致男性生殖健康危害之機制。本研究將對臺灣 ITO 製造及回收科技公司作業員進行橫斷性與縱斷性研究，選取從事氧化銦錫靶材生產及回收之作業人員為暴露組，另外選取同工廠不暴露氧化銦錫之其他作業人員或行政作業人員為對照組。進行作業環境空氣採樣、精液、血液、尿液樣本及問卷的收集；分析男性生殖健康標記以了解氧化銦錫作業人員的職業暴露帶來的男性生殖健康風險。</p>	
計畫項目	塑化劑暴露對代謝性疾病之影響－脂肪細胞 PPAR $\gamma$ 與 TRPV1 對能量代謝拮抗性調控的重要性	
經費需求	662 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>鄰苯二甲酸酯(phthalates)被廣泛地應用作塑化劑以增加塑膠的柔軟度，因鄰苯二甲酸酯與塑膠之間缺乏共價鍵結，導致其很容易從塑膠釋放出來。鄰苯二甲酸酯為具親脂性的內分泌干擾物質，並且能夠累積在脂肪組織；研究指出，鄰苯二甲酸酯可能經由干擾細胞核受體，進而誘發肥胖或代謝失調，但其詳細機轉仍有待釐清。過去研究的活體外研究顯示，鄰苯二甲酸-單-乙基己基酯[(MEHP)]累積於脂肪細胞，會影響細胞的脂肪分解、葡萄糖吸收/糖解作用、粒線體的呼吸/生合成，證實 MEHP 累積於細胞會影響能量代謝。MEHP 是鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[(DEHP)]的初級代謝物，已證實可活化 PPAR<math>\gamma</math>；另外，辣椒素[capaicin (CAP)]的抗脂肪分化活性，是經由活化 transient receptor potential vanilloid type-1 channel (TRPV1)，及其後續抑制 PPAR<math>\gamma</math> 的表現所造成；值得注意的是，DEHP 可顯著地抑制由降血脂藥 statin 造成的 TRPV1 活化；因此，過去研究假設：經環境相關劑量的 DEHP/MEHP 長期暴露，體內脂肪組織塑化劑的累積，可能干擾體內的能量恆定調控，最終導致代謝功能失調；本計畫的目的為探討此假設的可能性，其中 PPAR<math>\gamma</math> 與 TRPV1 在能量代謝的調控上扮演拮抗的角色，為研究最終聚焦之處。本研究將能夠釐清在塑化劑暴露所造成的代謝性功能異常的過程中，哪些關鍵因子參與其中；對於環境汙染物所造成代謝性功能異常的可能應用，這樣的資訊相當迫切且重要。</p>	
計畫項目	雙特異性去磷酸酶 22 和 3 在 T 細胞誘發之發炎及自體免疫反應的角色	
經費需求	896 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>免疫系統失調之發炎反應可造成多樣的人類疾病，包括自體免疫疾病、代謝症候群、以及發炎相關癌症。而 T 淋巴細胞在免疫系統失調之發炎反應中扮演關鍵性的角色。本團隊過去的研究發現，雙特異性去磷酸酶 DUSP22 除了可活化 JNK 蛋白激酶以外，它也負責將 FAK 激酶去磷酸化、去活性，因此可抑制細胞活動力。雙特異性去磷酸酶 DUSP22 透過去磷酸化並抑制 Lck 激酶之活性，進而負調控 T 淋巴細胞中之 TCR (T-cell receptor) 訊息傳遞功能。TCR 訊息會誘發 DUSP22 之去磷酸酶活性，因此推測 TCR 訊息傳遞路徑中的蛋白激酶或是調節分子可調控 DUSP22 在 T 淋巴細胞中的功能。此外，DUSP22 基因剔除小鼠自發性產生全身性發炎反應以及自體免疫疾病(包含腎炎)，許多全身性紅斑狼瘡(SLE)病人都苦於高致死率、高發病率之紅斑腎炎，然而，至今紅斑腎炎診斷與追蹤仍缺乏良好的工具，仰賴侵入性的腎臟切片來判斷。本團隊初步研究發現，DUSP22 表現量於 SLE 病人之 T 淋巴細胞內顯著下降，且 DUSP22 降低的現象與病人蛋白尿提高以及腎臟病癒後較差相關連。本計畫將研究 DUSP22 降低造</p>	



	成紅斑腎炎的病理機制。除了 DUSP22 之外，我們發現 DUSP3 基因剔除小鼠也會自發性產生發炎現象，此小鼠在 T 淋巴細胞誘導之自體免疫疾病模式中較為嚴重。因此，本計畫也將研究 DUSP3 負調控 T 淋巴細胞免疫反應之機制，並研究其於訊息傳遞中作用之分子。此研究將揭示 DUSP3 及 DUSP22 在 T 淋巴細胞誘導之發炎或自體免疫反映中負調控的作用機制，除了將發表高質量的期刊論文外，也將提供治療發炎疾病或自體免疫疾病之新標靶與治療策略。	
計畫項目	<b>研究雙特異性去磷酸酶 22 剔除腫瘤入侵免疫細胞促進腫瘤生長的免疫抑制機制</b>	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>許多免疫缺陷、發炎疾病與腫瘤研究都發現有不正常活化 MAPKs，顯示控制這個訊息傳導路徑有出現問題，且有多多的證據顯示一個雙特異去磷酸酶家族(DUSPs)是負責透過去磷酸化來調控許多 MAPKs 的活性，本研究計畫的重點是專注研究在 DUSP22 在腫瘤入侵免疫細胞的功能，DUSP22 基因剔除老鼠有全身性自體免疫發炎，研究發現 DUSP22 剔除 T 細胞會因 lck 激酶蛋白上酪氨酸 394 持續被磷酸化而活化，持續攻擊週邊組織，造成全身性發炎，更重要的是研究顯示在退化性大細胞淋巴瘤與大腸癌的癌細胞中，DUSP22 表現量非常低，有趣的是 DUSP22 剔除老鼠皮下同源肺腫瘤生長速度比野生型正常鼠的皮下腫瘤快，流式細胞儀分析發現剔除鼠腫瘤入侵免疫細胞中裡有比較多比例的骨髓衍生抑制細胞與耗弱的 T 細胞，我們推測 DUSP22 剔除免疫細胞在入侵同源腫瘤後，易於轉換成具免疫抑制或耗弱細胞，因此此計畫假設是：失去 DUSP22 可能促使 MAPKs 與 tyrosine kinases 或其他未知路徑失調，而造成免疫細胞轉化成免疫抑制細胞，而失去免疫對抗腫瘤細胞的功能，因此本計畫研擬三個研究目的來研究：1. 研究 DUSP22 剔除引起免疫細胞功能抑制是如何促進腫瘤生長的細胞機制 2. 研究 DUSP22 剔除是如何透過失調的訊息傳導在免疫細胞引起免疫抑制 3. 測試對抗 DUSP22 剔除免疫細胞是否可以有效阻止腫瘤生長。</p>	
計畫項目	<b>探討 DUSP6 抑制 PD-1 並調控自體免疫疾病之機制</b>	
經費需求	720 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>過去研究顯示，T 細胞缺乏 DUSP6 表現時，除了 ERK 磷酸化增加外，T 細胞之活性亦受影響。然而，DUSP6 缺乏對於免疫相關疾病的影響仍不詳。為了解 DUSP6 對於免疫相關疾病的生理意義，本研究團隊利用實驗性自身免疫性脊髓炎的動物模式誘發小鼠生病後，發現 DUSP6 表現缺乏的小鼠展現較為緩和的發炎症狀，顯示降低 DUSP6 有助於緩解實驗性自身免疫性脊髓炎。DUSP6 缺乏的 T 細胞於免疫反應前後，其免疫抑制因子 PD-1 皆有較高表現。而利用 DUSP6 抑制劑處理 T 細胞後，亦可誘發 PD-1 的表現，顯示 DUSP6 可能參與了負向調控 PD-1 表現的訊息傳遞路徑。除此之外，本研究團隊也觀察到 DUSP6 缺乏的 T 細胞受活化後進行糖解的效率明顯降低，顯示缺乏 DUSP6 會改變 T 細胞能量代謝的調節機制，並使之趨向於免疫抑制的代謝模式。推論 DUSP6 抑制 T 細胞表現 PD-1，也參與了 T 細胞活化後進行糖解代謝之調節。DUSP6 的缺乏導致 T 細胞的 PD-1 表現增加，並壓抑了細胞活化時誘發之糖解效率，進而促使 T 細胞趨向免疫抑制，而緩解實驗性自身免疫性脊髓炎小鼠的發炎徵狀。本計畫擬定的目標為：1. 探討 DUSP6 於 T 細胞調節 PD-1 表現的分子機制。本研究團隊將尋找 DUSP6 在小鼠 T 細胞的受質，闡述 DUSP6 缺乏對 TCR 訊息傳導的影響，並解析 T 細胞缺乏 DUSP6 表現時，對小鼠誘發實驗性自身免疫性脊髓炎的影響。2. 探討缺乏 DUSP6 表現時，T 細胞能量代謝的變化與免疫抑制的關係。本研究團隊將研究 DUSP6 在小鼠 T 細胞參與細胞糖解的路徑，分析 DUSP6 缺乏是否產生具有免疫抑制性能的代謝物，並尋找 DUSP6 缺乏造成代謝途徑改變的相關基因。3. 探討以 DUSP6 抑制劑治療自體免疫疾病之應用性。本研究團隊將研究 DUSP6 抑制劑在小鼠 T 細胞對於 PD-1 表現以及能量代謝的影響，並研究 DUSP6 抑制劑對實驗性自身免疫性脊髓炎小鼠的療效。本計畫將闡述 DUSP6 在免疫抑制與代謝途徑之角色，並以細胞與動物疾病模式解釋以 DUSP6 為標的來治療自體免疫與發炎反應相關疾病之療效。</p>	

計畫項目	探討巨噬細胞與癌細胞交互作用以增強腫瘤微環境內發炎反應的一個新穎的分子機構	
經費需求	811 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>許多的證據顯示發炎反應可以促進腫瘤的發生及成長。由 B 型肝炎病毒感染、幽門螺旋菌感染引起的持續性發炎，可分別導致肝癌和腸癌發生。此外，由其他外在因素如暴露於環境的刺激物所引起的發炎，或內在的因素如遺傳性疾病或代謝紊亂引起的發炎，都可以增加癌症發生的危險。類鐸受體(TLRs)、白介素-1 受體(IL-1R)、和腫瘤壞死因子受體(TNFR)是在腫瘤細胞中引起發炎症反應的主要的受體。這些受體的活化，可以導致腫瘤微環境內發炎反應的增加，以及腫瘤的成長。而這些受體的下游信號傳導，則主要是由泛素化蛋白酶和去泛素蛋白酶，通過控制蛋白質之間的相互作用，或蛋白質的降解作用所調控。通過從 Oncomine 數據庫，取得之數據的分析。本研究團隊發現，與常人的組織樣品比較，不同類型癌症患者的組織檢體中均具有高表達的去泛素特異性蛋白酶 17(USP17)。此外，高 USP17 表達的癌症患者伴隨較低的存活率。本研究團隊還發現，巨噬細胞的培養液可誘導癌細胞內 USP17 的表達。USP17 的蛋白質結構中，含有與 TRAF2 和 TRAF3 相互作用的胺基酸序列。後二者是 TLRs、IL-1R 和 TNFR 信號傳導中重要的分子。同時 USP17 的表達，可增強癌細胞和腫瘤微環境內的發炎症反應。這些初步結果支持了一個假設，即誘導 USP17 在癌細胞表達量的增加，可能是巨噬細胞與癌細胞交互作用，以引起腫瘤微環境內發炎反應，並促進腫瘤生長一個新的機制。為了證明這一假設，本計畫的研究目標是：1. 研究巨噬細胞在誘導癌細胞內 USP17 表達，及癌細胞分化，轉移的角色。2. 研究 USP17 高表達的癌細胞，對調節巨噬細胞的吸引及偏極化的作用。3. 研究 USP17 調節癌細胞發炎反應的分子機制。4. 建立動物模型，以探討巨噬細胞促進 USP17 在癌細胞內的表達的角色，以及這一機致對巨噬細胞和癌細胞間交互作用，以促進腫瘤微環境內的發炎反應，和腫瘤的成長的作用。</p>	
計畫項目	即時內質網壓力變化與巴金森氏症關係-細胞學及動物模型研	
經費需求	782 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>鈣離子為細胞內重要訊息傳遞的分子。內質網控制了蛋白質合成及摺疊，並為細胞內鈣離子儲存主要場所。如內質網內鈣離子調控失衡，可影響細胞的正常功能，造成內質網壓力(ER stress)。以往研究顯示，ER stress 與巴金森氏症發生有關。本團隊先前的研究說明中腦膠質細胞滋養因子 (MANF)，其 C 端 ASARTDL 胺基酸的特別組合，影響 ER stress 時釋放 MANF 功能。利用 ASARTDL 胺基酸序列，發展出了內質網壓力感測器(or SERCaMP)。本團隊的研究顯示，造成內質網壓力的藥物 Thasigargin 可以影響具 GFP-ASARTDL 胜肽的細胞，釋放 GFP。實驗動物接受腺相關病毒 AAV-luciferase-ASARTDL 肝臟感染後，Thasigargin 亦可釋放 luciferase (luc) 至血液中。這些結果說明 luc-ASARTDL 及 GFP-ASARTDL 可做為細胞及周邊器官產生 ER stress 的追蹤者(tracer)。luc-ASARTDL 及 GFP-ASARTDL 在腦疾病時的變化，仍無報告。本計畫將發展監測多巴胺神經 ER stress 工具。擬藉由腺相關病毒載體 (AAV)，將 GFP-ASARTDL 或 Luc-ASARTDL 基因，轉殖到初期培養的多巴胺神經及巴金森氏症(PD)實驗動物多巴胺神經，監測多巴胺神經對 ER stress 的反應。利用此工具來篩選抑制多巴神經 ER stress 的藥物。將藉 ASARTDL 的功能，製造可為 ER stress 誘發釋放的神經保護滋養因子。藉由腺相關病毒載體帶入多巴胺神經細胞。將比較 ER stress 下滋養因子釋放與保護多巴胺神經作用。總結，藉由本研究，將進一步了解 ER stress 在 PD 的角色，並發展新穎治療 PD 的策略。</p>	
計畫項目	利用 FLIPr 為載體誘發健全免疫力對抗茲卡病毒	
經費需求	2,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>茲卡病毒與登革病毒、黃熱病毒及西尼羅病毒同屬於黃熱病毒家族。最近茲卡病毒在熱帶及亞熱帶區域快速傳播，成為很重要之公共健康議題。目前並沒有</p>	



	<p>針對茲卡病毒所引起疾病之治療藥物或疫苗，因此開發相關治療藥物及疫苗乃是當務之急。重組蛋白之次單位疫苗雖然有較好之安全性，但是主要之缺點是不容易誘發健全的免疫反應。由於抗體與抗原結合可經由 Fcy 受體使得抗原呈獻細胞能更有效率活化抗原特異性免疫反應，但是利用抗原-抗體複合物作為疫苗並不實際，因為會增加製備疫苗之困難與成本。為突破此障礙，擬利用 FLIPr 為載體將抗原導向到 Fcy 受體進而增強抗原特異性免疫反應。FLIPr 是由 Staphylococcus aureus 所分泌之蛋白，會與 Fcy 受體結合。本計畫將選取茲卡病毒套蛋白區塊 III 作為疫苗開發標的，因為套蛋白區塊 III 是黃熱病毒家族與細胞受體結合之關鍵區域。研究團隊將製備茲卡病毒套蛋白區塊 III-FLIPr 融合蛋白，FLIPr 可將融合蛋白導向到 Fcy 受體進而增強對抗茲卡病毒套蛋白區塊 III 特異性免疫反應。為證實此假說，將評估融合蛋白與 Fcy 受體之結合能力並於小鼠模式評估此疫苗效力。成功執行本計畫將可開發新穎之抗原傳遞技術用於疫苗開發並可生產有潛力之茲卡候選疫苗。</p>	
計畫項目	桿狀病毒表現系統生產流感大流行疫苗之產程開發	
經費需求	1,940 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>每年大流行的流行性感冒病毒造成了全世界數以萬計的人受到感染和死亡。而施打疫苗接種是預防流感病毒感染最有效的方法。自 1950 年以來，主要是以雞蛋作為生產季節性流感疫苗的方法。但是這種方法受限於生產時需要大量的無特定病原蛋(vaccine quality eggs)。當大流行發生時，流感疫苗製程所需的無特定病原蛋將不足提供足夠的用量。因此，需要能夠縮短生產時程及能夠大規模量產的策略來解決疫情的需求。根據美國提交給總統的科學報告中指出，非傳統全病毒(non-virion)型態的流感疫苗已被認為是可以做為流感病毒大流行所採用的替代方法。此外，這種類病毒顆粒(VLP)的疫苗比 Protein Science Corporation 製備的重組蛋白流感疫苗更具免疫效果。然而，類病毒顆粒與傳統流感疫苗在免疫力上差異，目前仍有有段距離，希望透過過去實驗室所累積的經驗和知識，可以進一步了解其差異，因此將在本研究中建立一個類病毒顆粒的生產平臺並以小量試產的規模改善其製程產率。在過去多年的研究中，已具有開發以狗腎細胞生產流感病毒疫苗製程量產的能力，而其相關技術已轉移到業界進行 H7N9 疫苗的人類臨床 II 期試驗能力，相信此一量產平臺的研究將有助於未來因應流行性感冒病毒大流行的準備。</p>	
計畫項目	不同淋巴轉移能力的口腔癌細胞分株所分泌之胞外小體:成份與功能分析及臨床檢測	
經費需求	1,540 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌細胞分泌的胞外小體經證實會傳遞癌相關的訊息分子給其他細胞，以建立適合癌細胞發展的微環境。最近本實驗室自本土口腔癌細胞株中經體外篩選，得到亞細胞株(sublines)。動物實驗證實亞細胞株具有比母細胞株更高的淋巴轉移與淋巴管新生能力。利用不同淋巴轉移能力的口腔癌細胞株所分泌的胞外小體分析其組成分，冀找到與淋巴轉移能力有關的分子或機制。本計畫的首要目標:利用體內原位植動物實驗，研究不同淋巴轉移能力的口腔癌細胞株所分泌的胞外小體是否可以專一地到達淋巴結並影響口腔癌細胞的淋巴轉移。第二目標:分析淋巴轉移性口腔癌細胞株所分泌的胞外小體在蛋白質體表現上的差異。另外，利用臨床口腔癌病人血清檢測胞外小體蛋白的表現量，是否可做為口腔癌淋巴轉移生物指標。第三目標:利用 shRNA 方式在高淋巴轉移能力的口腔癌細胞株中減弱(knockdown)該胞外小體蛋白表現，並研究胞外小體與淋巴內皮細胞的結合、淋巴內皮細胞生物功能及訊息傳導路徑是否因胞外小體蛋白表現量改變而受影響。本研究旨在探討胞外小體調控淋巴轉移的機制，透過了解這些高轉移性口腔癌細胞株所分泌的胞外小體，明瞭其可能伴隨的淋巴轉移，進而協助建立臨床治療的策略。</p>	
計畫項目	剖析胰臟癌發生過程中免疫調節成份之功能性變化：以胰臟癌中之調節性 T 細胞為標的:解析其在胰臟癌形成及惡化之影響並發展對應之治療策略	

經費需求	1,235千元	經費來源：科技部
計畫重點	胰臟炎性反應是胰臟癌之危險因子之一，確切了解不同免疫相關因子及細胞在胰臟炎和胰臟管腺癌發生過程之角色，可以有助於開發適當之防治藥物或方法，針對與疾病相關的發炎反應予以調控，達到預防或治療胰臟癌之目標。高度的基質纖維化現象是胰臟癌的特徵，此纖維化之基質有許多細胞及非細胞成分浸潤其中。浸潤的細胞包括許多免疫細胞及纖維細胞等，而免疫細胞則包含腫瘤相關巨噬細胞、調節性 T 細胞及嗜中性球等。調節性 T 細胞可藉由調控不同之輔助性 T 細胞或主導不同功能巨噬細胞之活化，顯著影響腫瘤微環境之免疫型態。本計畫之假說為：調節性 T 細胞之異常活化，導致胰臟微環境免疫型態改變，促進胰臟癌之形成，在適當時間調控調節性 T 細胞之數量及功能，可減緩或降低胰臟癌之惡化。因此本子計畫將以調節性 T 細胞為主要標的，以基因轉殖小鼠及原位腫瘤小鼠為模式，探討調節性 T 細胞在胰臟癌形成過程之角色，以及其與其他免疫細胞之交互作用，同時研究以調節性 T 細胞為治療之標的對管控胰臟癌惡化之效果。本團隊也將建立一免疫型態分析核心以支援其他子計畫之分析工作。此研究成果將有助於研發新穎之免疫治療策略，以降低或治療胰臟癌。	
計畫項目	Argininosuccinate synthase (ASS1)表現缺失在肝內膽道癌中所扮演的角色	
經費需求	764千元	經費來源：科技部
計畫重點	膽道癌根據不同發生位置分為肝內、肝門和肝外膽道癌，其中肝內膽管癌為第二常見的肝臟惡性腫瘤，目前針對不可切除局部晚期性和復發或轉移性膽道癌的標準化學治療為健澤和順鉑複方，整體來說整體存活率不到 12 個月。標靶治療目前在膽道癌並無大型臨床試驗證明其療效，發展其他方向的治療藥物來改善預後是需要且必須的。腫瘤代謝反應在癌症進展和轉移扮演重要的角色，精氨酸 (arginine) 參與蛋白質合成及調控腫瘤細胞的營養代謝過程，其中精胺丁二酸合成酵素(argininosuccinate synthase, ASS1)為速率決定步驟的催化酵素，癌細胞若缺乏 ASS1 會變得相當依賴精氨酸。本團隊利用已發表之基因表達譜資料進行劇類演算，並著眼於代謝相關基因進行分析，發現肝內膽道癌腫瘤細胞與非腫瘤部份相比，有顯著 ASS1 及相關酵素(ASL 和 OTC) 缺失。透過本研究本團隊希望了解 ASS1 在肝內膽道癌所扮演的角色為何：1. 利用術後膽道癌病人檢體進行腫瘤組織和非腫瘤組織的 ASS1 protein 的比較，並分析 ASS1 蛋白表現與預後的相關性；2. 釐清膽道癌細胞株中 ASS1 表現的程度，進一步選取適合的細胞進行 ASS1 再度表現及抑制的情況，並利用篩選出來的細胞進行功能測試；3. 藉由何種分子機制使得 ASS1 失去表現；4. 測試 ADI-PEG20 在膽道癌細胞之細胞毒殺作用。	
計畫項目	探討巨噬細胞相關的胞外性 HSP90α 在胰管腺癌發展之組織微環境重編程所扮演的角色	
經費需求	1,490千元	經費來源：科技部
計畫重點	胰管腺癌(PDAC)是種最常見的胰臟癌，也是?種致死率極高的癌症，其形成過程常伴隨著發炎，除了病組織可以偵測到表現 CD11b 的骨髓性細胞的大量滲入以外，病人血清亦可偵測到胞外性 HSP90α 的增加，因此本團隊近年的研究即聚焦在巨噬細胞與胞外性 HSP90α 在 PDAC 發生過程中扮演的角色，本團隊從 LSL-KrasG12D/Pdx1-Cre 基因轉殖鼠的研究得知在 PDAC 的發生過程中，三個月的胰臟組織就有許多巨噬細胞滲入，巨噬細胞除了自己分泌 HSP90α，更可分泌 interleukin-6 及 interleukin-8 去刺激胰管表皮細胞分泌更多的 HSP90α，而胞外性 HSP90α 可以回過來促使巨噬細胞進行 M2 分化，並刺激胰管表皮細胞得到癌細胞幹性，因此胞外性 HSP90α 與 PDAC 的發生有關，而本團隊以胞外性 HSP90α 的抑制劑 DMAG-N-oxide 處理 LSL-KrasG12D/Pdx1-Cre 實驗鼠即可有效防止 PDAC 的形成。本團隊將進一步研究除了巨噬細胞及其它型骨髓性細胞的滲入是否也	



	會造成胞外性 HSP90α 的增加，另外，本團隊也將探討胞外性 HSP90α 在 PDAC 發生過程中對胰臟組織微環境之代謝作用的影響，並評估是否能利用組織微環境重編程來改善 PDAC 的治療效果，本團隊的研究目標包括：1. 探討嗜中性白血球的滲入是否會造成胞外性 HSP90α 的增加、2. 胞外性 HSP90α 誘發胰管表皮細胞的代謝變異及其可能的機轉、3. 評估 DMAG-N-oxide、HSP90α 單株抗體、salinomycin 及 niclosamide 對以上組織微環境重編程及 PDAC 形成的抑制效力。	
計畫項目	研究 gasdermin A 基因家族在發炎性皮膚病與落髮中扮演的角色	
經費需求	1,915 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫假設 gasdermin A 基因家族( <i>Gsdma1</i> , <i>Gsdma3</i> )調控角質細胞對外來環境刺激造成的粒線體功能失常及細胞壞死，而持續未被解除的發炎反應會造成皮膚發炎疾病及落髮。針對假設，將進行下列研究目標：1. 探討 <i>Gsdma3</i> 調控毛囊週期的分子機制。2. 釐清 <i>Gsdma3</i> 在粒線體功能失常及細胞發炎反應中的生理機制。3. 研究 <i>Gsdma3</i> 基因表現是否容易誘發發炎性皮膚病。本計畫將用小鼠基因增強表現或剔除的動物模式來研究 gasdermin A 基因家族如何調控表皮免疫屏障和毛囊週期。小鼠 <i>Gsdma1-3</i> 在人類的 ortholog 基因為 <i>GSDMA</i> ，我們也將調查在不同種發炎性皮膚病的表皮中 <i>GSDMA</i> 基因的表現，從而確認 <i>GSDMA</i> 與發炎性皮膚病致病的關聯。本研究對於 gasdermin A 基因家族的生理機制及其在發炎性皮膚病和免疫系統失調落髮的致病機轉將有所貢獻，並能更進一步尋求未知病因的慢性皮膚發炎疾病和落髮的治療策略，減輕社會醫療負擔。	
計畫項目	探討幹細胞及癌細胞的小分子核糖核酸釋放機制及其於治療上的應用	
經費需求	1,651 千元	經費來源：科技部
計畫重點	微小核糖核酸(miRNA)的釋放源自於體內多種不同的細胞並存在於各種體液裡(血液、尿液...等)以調節各種生理及病理反應。然而，目前對於 miRNA 釋放機制的了解卻非常有限。最近的研究顯示，組織幹細胞及侵略性癌細胞所釋放之 exosome 帶有特定一群和 stem cell homeostasis 相關的 miRNA。初步研究顯示這群特定 miRNA 的釋放和 exosome 上的脂筏相關。本計畫團隊發現 exosome 脂筏中的一個 novel Ago2-mediated protein interaction 和 exosomal miRNA 的釋放呈正相關。本研究計畫將研究此 novel protein interaction，以解開目前關於 miRNA 釋放機制的難題；期達成 1. 解開 miRNA 釋放機制，2. 發展編輯 exosomal miRNA 的方法以供再生醫療，3. 發展抑制腫瘤釋放 miRNA 的方法以供癌症治療。	
計畫項目	闡明微小核糖核酸在動靜脈瘻管病變所扮演的角色	
經費需求	3,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	末期腎病的高發生率為臺灣重要問題，病患須接受血液透析維持生命。動靜脈瘻管為常見的血管接合方式，但是具有嚴重接合口靜脈栓塞問題，會導致瘻管損壞。研究團隊初步研究結果顯示在好發病變的接合口靜脈區域會產生一種特殊高速震盪流。低速震盪型流體已知可以調控動脈內皮細胞微小核糖核酸，促進動脈硬化。本計畫目的在於尋找參與動靜脈瘻管損傷高速震盪流誘導靜脈細胞病變的微小核糖核酸，進而發展治療動靜脈瘻管損傷的方法。團隊將使用微小核糖核酸微陣列系統從大鼠動物模式中尋找參與動靜脈瘻管損傷的微小核糖核酸及下游標的。體外流體系統將模擬動靜脈瘻管接合口處產生的高速震盪流，研究對靜脈內皮細胞微小核糖核酸及下游標的的影響。高速震盪流調控微小核糖核酸對內皮細胞病變的影響也將被評估。最後，將以大鼠動靜脈瘻管模式輸送微小核糖核酸前驅物或是抑制劑評估它們治療動靜脈瘻管損傷的可能性。在血液中循環的微小核糖核酸也期望可以被發展為動靜脈瘻管損傷的診斷分子。此計畫將對動靜脈瘻管致病機制-產生高速震盪流調控微小核糖核酸影響靜脈內皮細胞病變及瘻管損傷提供新的觀點；釐清動靜脈瘻管損傷機制將有助於發展動靜脈瘻管損傷的診斷及治療分子以供臨床應用。	

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	6,300 千元	經費來源：科技部
計畫重點	非侵入式熱治療原發性顫抖症之磁振影像導引聚焦超音波系統已經通過歐盟認證，此一驚人的成果不僅帶給患者一線曙光，更開啟利用聚焦超音波於其他中樞神經疾病的研究。此外，再生醫學應用於治療阿茲海默症、帕金森氏病、腦損傷的研究成果日漸茁壯，如何將成果落實在動物實驗以及轉譯至臨床是目前亟需解決的問題。因此，為建立小動物中樞神經專用之聚焦超音波技術平臺，藉由此平臺來探討超音波作用於神經幹細胞對於小動物腦疾病的療效與機制。另外，本計畫執行團隊也將發展磁振影像導引技術，開發小鼠腦疾病研究專用之磁振影像導引聚焦超音波系統，可透過聚焦超音波產生熱點或力，並利用磁振影像進行精準定位與溫度監測，精準地作用於特定的腦區域，進而造成腦損傷模式或刺激活化神經幹細胞，並可應用磁振影像生物標誌觀察其結構變化，同時亦將開發全新超音波系統來產生單隻果蠅腦損傷模式，此模式可提供神經元維持與退化相關之基因研究。	
計畫項目	發展組學資料及複雜型性狀研究之模擬軟體	
經費需求	1,032 千元	經費來源：科技部
計畫重點	隨著高通量科技如次世代定序技術的進步，來次基因體、表觀基因體、轉錄體、蛋白質體及代謝體各個層面的資料正快速的產生，如能在分析時共同考慮這些層面的資料將有助於了解複雜型疾病如高血壓、糖尿病及阿茲海默症等的致病機制，已有許多整合型的方法被發展出來共同分析多種層面的體資料(組學)，然而這些整合型的方法多只用少許的資料來做測試，因此，此計畫我們提出發展能模擬基因體、表觀基因體、轉錄體及蛋白質體的模擬軟體，依所模擬之體資料也將建構疾病狀態及連續型性狀，而因為基因體資料以目前的 VCF 貯存格式可能極為龐大且占磁碟空間，也將發展能有效率的壓縮基因體資料之演算法，模擬之基因體資料也將以此壓縮格式貯存，最後將以嚴格的標準測試所發展之方法及軟體，同時也會建立方便使用者使用之網頁介面，這些資料將成為整合型組學分析方法比較的一項標準。	
計畫項目	飲食介入對腫瘤免疫性之效果評估	
經費需求	2,360 千元	經費來源：科技部
計畫重點	免疫檢查點抑制劑目前對某些癌症治療效果相當良好，但可惜只對某些病人有效且治療費用高昂。本計畫期以飲食介入療法調節代謝途徑來抗衡癌症相關的免疫抑制，經由此低風險、無毒性、較寬鬆的醫療管制障礙、高性價比之飲食輔助與目前其他癌症療法結合做組合治療。由於代謝途徑會影響免疫反應，本計畫的假說是「類斷食特殊飲食法」會減少通常受葡萄糖及脂質代謝影響的發炎性及免疫抑制等異常免疫反應，進而恢復成正常的抗癌性免疫。在此主要可分於以病人(乳癌與黑色素瘤)之臨床試驗及小鼠模式進行以下幾個目標：研究「類斷食特殊飲食法」是否可調節癌症病人免疫系統成抗癌性免疫、在小鼠模式中實驗「類斷食特殊飲食法」是否可以單獨或與免疫檢查點抑制劑組合增強抗癌性免疫、研究「類斷食特殊飲食法」對免疫系統調節的分子機制、分析「類斷食特殊飲食法」對腸道菌相調節的影響。預期本研究可以增加對「類斷食特殊飲食法」在臨床前期及臨床上免疫作用的知識、其與癌症免疫療法的加乘效果、改善癌症免疫療法。未來更可經此發展跨國性資料與知識共享的基礎設施建構與系統化改進歐盟與全球之研究方針。	
計畫項目	心臟血管、頸動脈、顱內血管動力學及營養素介入對大腦認知功能之影響—頸動脈血流動力學對於中年族群認知功能的影響	
經費需求	1,435 千元	經費來源：科技部



計畫重點	<p>本計畫將於竹東朴子追蹤世代，延續過去的研究收案模式，並延伸到中年族群，年齡介於 40-60 歲(n=800 位)。同時邀請受試者接受頸動脈超音波測量，並將測量頸動脈中層厚度、頸動脈斑塊、狹窄程度、流速(peak systolic velocity and end diastolic velocity)，以及評估全面性的認知功能 [Montreal Cognitive Assessment (MoCA)]，此外，將針對 200 位個案(高-低脈波傳遞速率 100:100；年齡、性別、教育程度匹配)，進行磁振造影，測量顱內全面性(global)的血管攝影，測量顱內血管的流速、阻塞程度、腦部高激反應(brain hypertensity)與腦容量(volume)。同時追蹤個案(12 個月後)，進行第二次認知功能衰退的評估。此研究目的為針對中年族群，探討 1. 頸動脈流速是否與認知功能，以及認知功能衰退有關，2. 頸動脈流速是否與腦血管阻塞(狹窄)、大腦高激反應(brain hyperintensity) 有關。本研究期望能於中年族群，建立頸動脈流速與顱內血管流速、阻塞(狹窄)、以及與認知功能衰退與腦內損傷(brain lesions)與萎縮(atrophy)的關係，進而提出認知功能衰退的早期偵測因子，確認頸動脈流速與認知功能異常之間的重要關係。</p>	
計畫項目	癌症免疫標靶蛋白質結構研究及抑制劑研發	
經費需求	2,035 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌症免疫療法提升自我的免疫功能，啟動攻擊機制，進而殺死癌細胞。此方法最近有新突破，為癌症患者帶來一線生機。TDO (Tryptophan 2,3-dioxygenase)及 Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 透過催化 tryptophane 代謝來調控 T 細胞的免疫反應，成為免疫治療上重要的藥物標靶蛋白。雖然許多 dioxygenase 抑制劑相關的研究已陸續進行並發表。但目前還沒有 TDO 與抑制劑結合的蛋白質結構發表，而 IDO 的蛋白質結構也只有零星報導。本團隊最近改良了 IDO 蛋白質純化方式，克服了蛋白質不易結晶的問題，成功解出數個 IDO 與抑制劑結合的共晶體結構，其結果已發表在國際頂尖藥化期刊(J.Med.Chem.(2016))。本計畫將進一步解出 TDO 與抑制劑結合的蛋白質結構，並與 IDO 的蛋白質結構相互比較分析，進而了解這些 dioxygenase 抑制劑的作用機制及其特異性(specificity)。利用 structure-based virtual screening 方法，找出 3 類化合物對 TDO 有抑制效果，針對其中 triazolylnaphthaquinone 化合物進行化學合成修飾來增加對 TDO 的活性，找到活性良好的化合物，此結果亦發表在 J.Med.Chem.(2015)。本計畫將繼續修飾合成化合物，並且解出這些化合物與 TDO 及 IDO 結合的蛋白質結構。利用各種生物物理方法來分析化合物的活性及機制研究，建立動物實驗平臺，進一步檢視這些化合物在動物實驗中的藥效。以研發新穎且活性良好的 dioxygenase 抑制劑，加速開發新的癌症免疫治療藥物。</p>	
計畫項目	探討卡烯內酯之抗冠狀病毒活性及研究其抗病之藥理分子機轉	
經費需求	1,820 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>許多植物含有卡烯內酯及其衍生物。這類化合物是 C(23)-類固醇，稱為強心苷，其受體是鈉泵，Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶。卡多內酯作用為 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶的變構抑制劑。天然存在的卡烯內酯通常有毒，但它們有一些醫療用途。例如，小劑量的哇巴因，地高辛或洋地黃毒苷可用於治療低血壓，心律失常或心力衰竭。然而，卡烯內酯的治療效果的確切性質和範圍仍然有待探討。冠狀病毒(CoV)是具有單鏈 RNA 基因組的糖蛋白包封的病毒，它們是引起呼吸道，胃腸道和中樞神經系統疾病的一組常見、古老和多樣的病毒。每個冠狀病毒株的流行病學，通常由它們的同源細胞受體決定。傳染性胃腸炎冠狀病毒(TGEV)屬於冠狀病毒科，所導致的傳染性胃腸炎是一種高度傳染性疾病。TGEV 感染所有年齡和類別的豬，在年輕豬群所造成的死亡率接近 100%。TGEV 的刺突(S)蛋白與豬細胞的氨基肽酶 N(一種細胞膜受體)結合，使 TGEV 進入細胞內。小蛋白格里菲斯(griffithsin)直接指向冠狀病毒的刺突糖蛋白而與之相互作用，藉以干擾冠狀病毒進入細胞，因而對廣泛的各種冠狀病毒(包括 TGEV、SARS CoV、MERS CoV)感染具有強效抑制作用。本團隊發現從臺灣梭羅木分離純化之天然卡烯內酯，可有效抑制 TGEV 活性，因此本團隊將探討卡烯內酯的抗病毒作用，將研究卡烯內酯作為抗病毒藥物的潛在用途，並探討藥理學分子靶標與其抗病毒活性的信號傳導機制。</p>	

計畫項目	開發新穎高通量合成平臺與新一代小分子藥物複合體	
經費需求	1,770 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>衛福部統計指出癌症在臺灣連續 33 年蟬聯國人十大死因之首。近年來，學界嘗試解決傳統化療之副作用，於是以調控蛋白激酶為藥物標靶，成為近代癌症研究之熱門課題。蛋白激酶為參與生物體內催化 ATP 磷酸根轉移並引發訊息傳遞的很重要的分子。自第一個針對蛋白激酶的小分子藥物-基利克，在 2001 年上市後，蛋白激酶抑制劑的領域在過去十年間快速蓬勃發展。本團隊一直致力於發展新穎激酶抑制劑，已成功透過高速平行合成法，建立咪喃[2,3-d]嘧啶結構小分子庫，並以生物活性測試以及結構最佳化後，得到具有活性的激酶抑制劑。肺癌為當前具威脅的惡性腫瘤，其中非小細胞肺癌占約 80%。EML4-ALK (重排 Rearranged 的異生性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)) 在約 5~ 8% 的非小細胞肺癌中扮演重要角色)。Kwak 等人在臨床試驗中使用 Crizotinib (PF-02341066)，ALK 激酶抑制劑)治療具有 EML4-ALK 的非小細胞肺癌的病人；在為期 28 天的治療後，82 位病人中對 Crizotinib 的整體反應率為 57%，而腫瘤有縮小或是維持穩定的病情占 33%，證明 ALK 激酶抑制劑是此類癌細胞的有效藥物；另有團隊報導使用 Crizotinib 5 個月後又復發的非小細胞肺癌病人檢體中，發現兩個的第二級突變 EML4-ALK 基因(C1156Y 或 L1196M)，會對兩種不同 ALK 激酶抑制劑 (Crizotinib 和 PDD) 產生抗藥性。因此，本研究計畫重點為發展新穎並且能對產生抗藥性的 ALK 有效之標靶肺癌藥物。</p>	
計畫項目	發展新有機合成方法及其於新藥研發與光電材料之應用	
經費需求	1,493 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫為期三年。申請目前本實驗室進行的研究重點為發展新穎有機合成方法學，並將其應用於具生物活性天然物及其衍生物之全合成。此外，開發各式螢光化合物作為有潛力的光電材料亦為吾人開展之新領域。有機合成方法學的部分，著重於 <math>\omega</math>-silylacetylenic <math>\alpha</math>-activated ketone systems 之自氧化反應，此系統之起始物會在催化劑的作用下進行自由基反應，並於過程中與空氣中的氧分子結合，本質上是一個五步連鎖反應的結果，目前仍屬未成熟開發之領域，爾後將嘗試改變 <math>\alpha</math> 位置的取代基與可能為乙烯自由基捕捉之分子，希望能完全開發此新穎反應的多樣性與應用性。在具有生物活性天然物及其衍生物之全合成方面，天然物 Tetarimycin A 具強力抑制抗藥性金黃色葡萄球菌活性，是格蘭氏陽性抗生素(Gram-positive-specific antibiotic)的一種。目前 Fasamycin A 之全合成已完成，未來將完成其同源物 Fasamycin B 及 Benastatin A &amp; K 之全合成。除此之外，本團隊也探討 IDO 抑制劑在免疫療法(immunotherapy)上的應用，嘗試以新開發之新穎 thieno[2,3-c]isothiazol 為核心架構，期待進一步結構修飾之衍生物能具有 IDO 抑制活性。關於螢光化合物於材料科學之研究是以多環性芳香化合物苯基[b]芴(benzo[b]fluorene)為主軸，此類分子具有延伸型 <math>\pi</math> 系統結構以及獨特的光學特性，在製備上可藉由主體分子上官能基電子密度的調控來增加或減低能隙，具有作為有機發光二極體及太陽能電池材料之潛力。</p>	
計畫項目	肺癌標靶藥物受葡萄糖固醇類藥物干擾之機轉研究	
經費需求	852 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本團隊近日發表有關葡萄糖固醇類藥物(GCs)可能造成肺癌標靶藥物表皮生長因子抑制劑(EGFR-TKI)失去藥效的研究報告。而在健保資料庫的分析過程中，本團隊發現了約 30% 肺癌患者在標靶藥使用之初，就同時併用了 GCs 藥物。於細胞實驗與小鼠動物模式中發現，GCs 可以明顯抑制 EGFR-TKI 的藥物抗癌效能。在本團隊初步的結果中也發現，GC (如 dexamethasone, Dex)使肺癌細胞在 EGFR-TKI 的作用中產生的明顯抗細胞凋亡，可能與增加細胞中的 Bcl-xL 蛋白表現量有關。雖然在臨床用藥上儘可能減少肺癌標靶治療時 GCs 的使用，即可能有益於肺癌病患標靶治療，但是進一步理解 GCs 如何在分子生物層次上干擾</p>	



	EGFR-TKIs 藥物的作用機制仍相當重要。本團隊透過 RNA 次世代定序，新發現一個 Bcl-xL 的非編碼轉錄子(non-coding, isoform of Bcl-xL transcript) 可能扮演了內生競爭型 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)角色。透過競爭特定的 miRNA，使 Bcl-xL 的表現量得以增加。此一新發現的非編碼轉錄子也經由 TCGA (The Cancer Genome Atlas)資料庫驗證，存在於 114 個肺腺癌成對樣本中的 23 個中。此一發現的 Bcl-xL ceRNA 經由預測推算，可能吸附多個與 Bcl-xL mRNA 調降機制有關的 microRNAs (miRNAs)。本計畫將進行一系列的研究驗證此一 Bcl-xL ceRNA 在調控增加 Bcl-xL 機制上的重要功能。目前的研究計畫，透過了解葡萄糖固醇類藥物中和 EGFR-TKI 效能的分子機制，將對臨床診斷或進一步的藥物效能提升有明顯的助益。	
計畫項目	調控內生性脂質介體以治療糖尿病與肥胖	
經費需求	6,435 千元	經費來源：科技部
計畫重點	脂質除為細胞模的結構成分及用於能量儲存外，近年研究發現，許多脂肪酸及其衍生物具有生物活性,參與發炎及代謝反應。最新研究更顯示，特定內生性脂肪酸或衍生物，會增加產熱，達成減重的療效，為具療效之脂肪酸。此計畫預計研發小分子抑制劑之先導化合物 (lead)抑制特定內生性脂肪酸代謝酵素，預期此抑制劑能增加其受質之體內濃度，進而活化內生性過氧化小體增殖受體 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )，改善新陳代謝症狀如肥胖及第二型糖尿病。除此外，此類抑制劑預期應不具 PPAR $\gamma$ 之強效人工合成配體，如 pioglitazone 與 rosiglitazone，所帶來的許多副作用(如水分滯留,體重增加,與骨質疏鬆),具有更多優勢。	
計畫項目	探討 Smad3 連結區蘇氨酸 179 磷酸化位置對乳癌的發展、轉移之影響	
經費需求	823 千元	經費來源：科技部
計畫重點	轉化生長因子 $\beta$ 在正常的細胞裡或是癌症形成的早期階段，扮演腫瘤抑制者的角色，但一旦癌症被建立，轉化生長因子 $\beta$ 能促進癌症轉移。因此，轉化生長因子 $\beta$ 扮演矛盾的雙重角色。Smad3 蛋白透過磷酸化不同的位點調控轉化生長因子 $\beta$ 的癌細胞轉移與免疫抑制角色。其典型的調控是透過配體和穿膜受體結合後直接磷酸化其 C 端。在其連接 N 端和 C 區的多脯氨酸中間區域(連接區)具有四個可被非典型磷酸化的位點，分別為 T179、S204、S208 及 S213。針對 Smad3 連結區磷酸化 T179 位點(連接區四個磷酸化位點之一)在癌症發展、轉移和免疫抑制方面的重要性，本團隊利用基因編輯法(TALEN 和 CRISPR-C9)將 Smad3 突變的連接區磷酸化片段置入乳癌細胞和小鼠中(目標插入法 Knock-in)。其原生蛋白生理上的表現和完全缺失使我們能精確的評估其磷酸化作用。在異種移植模型中，注射野生 WT 和 T179V 點突變 KI 乳癌細胞到 CB17/lcr-Prkdcscid/CrlNarl 小鼠(SCID 鼠)中，T179V KI 乳癌細胞可明顯的降低腫瘤形成(primary tumor)和肺臟癌細胞轉移。體外分析(In vitro assays)結果顯示：T179V KI 乳癌細胞會降低乳癌細胞的生長速率與 mammosphere 形成。本團隊藉由新的基因編輯技術(TALEN 或 CRISPR-Cas9)產生 T179V KI 基因轉殖小鼠與 S204，207，213A(命名 L3SA) KI (其他三個連結區同時突變至 alanine)基因轉殖小鼠，來探討 Smad3 連結區磷酸化綜合多元的角色。預期 pT179V KI 基因轉殖小鼠與 MMTV-Neu 小鼠配種將挑戰乳癌的遺傳表現型基因，具有降低乳癌的發生率與轉移的情形。如果屬實，本團隊將尋找特殊的 Smad3 T179 磷酸化的抑制劑，也許能研發成抗乳癌藥物。L3SA KI 基因轉殖小鼠也將進行同樣的背景測試，持續探討這三種 Serines 的磷酸化對癌症的發展與轉移帶來的影響。	
計畫項目	精氨酸作為表觀遺傳調節因子之調控機制及癌症治療上的應用	
經費需求	950 千元	經費來源：科技部
計畫重點	國內前列腺癌的發生率與死亡率逐年攀升，近每年國內有超過五千個新病例被診斷出來。前列腺切除術或者放射線治療對尚未轉移的前列腺癌雖具一定療效，但術後的併發症造成的不便，如尿失禁或者性功能障礙等，使消極性的荷	

	爾蒙治療仍是目前廣為接受的第一線治療方式。荷爾蒙治療無法完全遏止前列腺癌細胞的生長，大部分患者的病情皆隨時間惡化，且前列腺癌細胞會對賀爾蒙藥物產生抗藥性，導致進一步增生、轉移、擴散。先前的研究發現前列腺癌細胞缺乏製造精氨酸 (Arginine) 的合成酵素 (Arginino-succinate synthase 1)，致對精氨酸有特殊依賴性。本計畫希望了解精氨酸在前列腺癌細胞中所扮演的角色，特別是癌症代謝與表觀遺傳 (Epigenetics) 上的調節機制。計畫目標包括：1. 了解前列腺癌細胞如何利用精氨酸來調控組織蛋白的乙醯化 (Histone acetylation) 之詳細機制；2. 利用 ChIP-sequencing 以及 RNA-sequencing 分析前列腺癌細胞利用精氨酸所誘導的組織蛋白的乙醯化的基因族群有哪些？並且做進一步的調控；3. 評估利用精氨酸剔除療法 (Arginine deprivation) 以及合併 Rapamycin 對治療前列腺癌可行性。希望能藉由此計畫研究成果，做為未來有效控制前列腺癌的治療根據。	
計畫項目	Udu 蛋白質在血管新生上的功能研究	
經費需求	1,760 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Ugly duckling (udu)變異種是從杜賓根(Tübingen)大規模斑馬魚變異種篩選中首次鑑定出，具有特殊的大量細胞死亡及生長遲緩的表型。本團隊已證明此蛋白家族同源 mRNA 注入斑馬魚 udutu24 突變種胚胎後，可恢復斑馬魚 udutu24 的表型缺陷至接近正常，暗示這個蛋白家族可能有聚集不同因子以因應不同發育功能需求的特點。本團隊證明了 Udu/Gon4l 可與 YY1 結合就像 YY1AP 可與 YY1 結合一樣。本團隊的結果顯示，無 PAH-SANT 結構域的 UduYBD 部分結合 YY1 可在血管形態的過程中發揮獨立作用。her12 像許多其他的 her 基因一樣，已被證明是由 Notch 訊息傳遞來調節的。her12 表現於 ISV 和其他一些組織中，暗示 her12 這個 Notch 下游目標且是 ISV 血管生成需要的基因也由 Udu/YY1 在轉錄層面上調節。跟這一假設相符，通過基因組搜索我們在 her12 的啟動子區位發現了一些潛在的 YY1 結合位點。為了核實 ISV 血管新生是否通過 Her12 由 Udu/YY1 來調控，本團隊計畫進行進一步的實驗，以達成目標：1. 檢查 ISV 血管新生過程中的 her12 基因表達在野生種與不同突變種胚胎和血管新生間的時間和空間關係，不同突變對 her12 表達和 ISV 血管新生的影響。2. 注射 her12 的 mRNA，以測試是否可在各突變種中觀察到救援的表型。3. 用細胞系統來檢查 her12 啟動子是否由 GON4L/YY1 調節其轉錄。4. 解析 N-末端和 C-末端 Udu 之間的差異。	
計畫項目	研究肝炎病毒感染及異常脂肪生成途徑以發掘治療肝癌之新穎標的與策略	
經費需求	2,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在臺灣或全世界，肝癌都是造成癌症病人死亡原因的第二位。因標靶治療成效有限，發掘肝癌新穎標靶、藥物及治療策略對增加病人存活是重要的。透過整合基因體策略，我們找到 PSPC1 基因在肝癌組織過渡表現且造成較差病人存活率。PSPC1 是造成細胞 EMT、幹細胞化、增強 TGFβ1 對癌細胞轉移能力的主導基因。PSPC1 會與 AR(雄性激素受體)結合，改變 AR 目標基因造成肝癌惡化。針對這些有趣的結果，本計畫邀請三位肝癌研究專家(臺大葉秀慧博士-肝癌 B 型病毒，AR 及代謝專家;臺大徐志宏醫師-β-catenin 及臨床肝癌治療專家;國衛院蔡世峰博士-肝癌基因體及代謝體專家)，欲將基礎研究擴大到肝癌臨床應用。初步成果發現 PSPC1 會調控 AR/PTK6/Wnt1/β-catenin 訊息途徑，而 AR 有調控 B 型肝癌病毒基因表現、TERT 活性、Wnt1/β-catenin 訊息途徑及脂肪代謝的能力。PSPC1 與 AR 交互作用會改變癌化程式及下游基因表現。計畫團隊提出 7 項特定工作目標：1. 研究比較 PSPC1/AR 是否改變肝癌癌化標的；2. 研究 PSPC1/AR 是否造成 B 肝病毒及 TERT 活化造成肝癌惡化；3. 研究 PSPC1/AR 對肝癌惡化及轉移時磷酸激酶表現的改變；4. 研究 PSPC1/AR 對男性 NAFLD 肝癌病人致病機轉；5. 整合肝癌基因體資訊與癌化代謝體研究 PSPC1/AR 肝癌致病機轉；6. 研究脂肪代謝異常基因與 PSPC1/AR 肝癌致病機轉；7. 發展 PSPC1/AR 造成肝癌癌化、抗藥性及轉移的藥物。利用深入致病機轉研究及嚴格驗證，預期研究成果不僅發掘出 PSPC1/AR/Wnt1/β-catenin 訊息途徑對改變 HBV/TERT 活性及脂肪代謝的致癌機制，且將找到新的肝癌標靶及抑	



	制藥物來延長肝癌病人的存活。	
計畫項目	創新轉譯研究主軸推動辦公室計畫	
經費需求	3,126 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在科技部生科司的委託下，過去一年，團隊規劃推動「創新轉譯研究主軸推動計畫」，主要目標是增加國內上游優質研究案源及培育跨領域優質團隊，透過各種新式技術平臺及資料庫的分析及整合，篩選鑑定出更具新穎性的生物標的，並經有效地驗證，探索其細胞調節過程中的作用機制，以期達到轉譯於臨床、產業或醫藥政策上之應用目標，發展出具有臺灣利基的新穎生物標靶或生物標記，進而解決當前重大的健康及疾病問題，並有效帶動臺灣創新轉譯研究的蓬勃發展。經過三次規劃委員會議以及三場腦力激盪討論會(創譯營)，透過跨領域的廣泛討論，選擇了三項主要徵求重點主題：1. 代謝和粒線體之標的；2. 表觀遺傳和轉譯後修飾之標的；3. 免疫調節和發炎之標的。本計畫已於 105 年 12 月 15 日公告徵求，分為構想書和詳細計畫書兩階段，並於 106 年 3 月底完成構想書審查，構想書獲通過之計畫刻正進行詳細計畫書撰寫，預計 106 年 5 月中完成收件。為了持續推展 106 年創新轉譯研究主軸推動計畫，計畫辦公室將繼續規劃後續詳細計畫書之審查、舉辦獲補助計畫之期初計畫執行說明會、舉行各執行計畫年中研究進度討論會，並視情況需求評估是否再徵求新的計畫以及舉辦諮詢會議，做為下一期計畫之規劃方向參考。</p>	
計畫項目	探討 A 型流感病毒核蛋白對其複製酶突變能力的影響	
經費需求	945 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>流感病毒屬於分段單股負極性核糖核酸病毒，使用病毒編碼的核糖核酸從屬的核糖核酸聚合酶(RdRP)，在 PA、PB1 和 PB2 蛋白質形成的核糖核蛋白複合體(RNP)內，其中病毒核蛋白(NP)包裹著病毒八個基因體片段。RNP 於感染細胞的核內執行病毒基因組複製與病毒 mRNA 轉錄。由於 RNA 病毒 RdRP 的複製酶都不準確，利於複製時產生 quasi-species 群體，其易適應改變，讓具有特殊抗性病毒取得優勢，導致抗病毒療法因病毒突變所產生的抗性而失效。流感病毒感染細胞過程中，病毒 PB1 的 RdRP 區域應是主要負責病毒複製和轉錄的正準確性。NP 除在結構上直接與流感病毒基因體 RNAs 結合將其包覆，也可以尚未被證實的區域和 PB1、PB2 相互作用。證據顯示流感病毒 NP 雖涉及病毒複製和轉錄，然 NP 是否影響流感病毒 RdRP 複製過程中的忠誠度尚待研究。本計畫將探討 1.基於原有 influenza replicon-based reporter system，建構進階版 virus-based reporter system 即時測量流感病毒感染時的突變能力動態的變化。2.利用 mouse challenging model 確認流感病毒 NP 的哪一個部分在流感病毒複製酶的忠誠度和病毒毒力所扮演的角色。3.建立一個 test-tube evolution system 可測量流感病毒當具有不同突變力時在有環境壓力下存在所表現的適應力有何異同。此結果將進一步了解流感病毒 RNPs 及其 NP 如何在複製過程中適應由環境而來的挑戰。</p>	
計畫項目	以現用小兒麻疹疫苗為載體發展麻疹與登革熱雙效疫苗	
經費需求	1,510 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革熱在熱帶及亞熱帶區域重要的疾病且在南臺灣引爆流行。病媒蚊防治是唯一有效方法。雖然有登革熱疫苗(CYD)最近在一些國家上市，但它的使用被限制在九歲以上，因為較小兒童會造成重症登革熱的危險性增高。因此，針對幼小兒童的登革熱疫苗仍有急迫性。許多證據指出 T 細胞產生的干擾素能減輕症狀，凸顯出 T 細胞抗原在下一代登革熱疫苗的重要性。現用的小兒麻疹疫苗是一種活性減毒疫苗，全球使用超過 50 年且安全性良好，施打兩次即可在幼兒產生長期的中和抗體及 T 細胞反應。本團隊已發展出麻疹病毒載體四價登革熱疫苗，為了改善之前缺乏四型共通的 T 細胞抗原表位區問題，重新設計麻疹載體登革熱疫苗，用膜蛋白(prM)-外套蛋白(E)-NS3/helicase 蛋白基因做抗原。此融合蛋白可以被 signalpeptidase 切成 prME 及 NS3/helicase；prME 可分泌出類病毒</p>	

	顆粒成為中和抗體抗原；而 NS3/helicase 蛋白可做為 T 細胞抗原表位區。本計畫設定研究目標：構築 prME-NS3/helicase 融合蛋白基因表現質體及重組病毒登革熱疫苗；探討重組病毒登革熱疫苗的生化特性；分析重組病毒登革熱疫苗的複製速度及基因穩定性；評估重組病毒登革熱疫苗的免疫原性；評估重組病毒登革熱疫苗的保護能力；評估原有的麻疹或登革熱免疫反應對重組病毒登革熱疫苗的影響。	
計畫項目	可分解乳液之粒徑大小對於免疫調節之影響以及其於癌症免疫治療之研究	
經費需求	1,664 千元	經費來源：科技部
計畫重點	新穎可分解乳液作為疫苗佐劑極具市場發展潛力與規模，本計畫探討可分解乳液成分與製備程序，對於免疫調節之影響以及後續應用於癌症免疫治療之關聯性。規劃進行小鼠免疫實驗，釐清粒徑大小對於免疫細胞之影響以及增進黏膜遞送候選疫苗之免疫效果。首先藉由擠壓器系統，將不同核心油脂與脂肪酸所配製而成的乳液，從微米等級粒徑序列調整至奈米等級，並鑑定與分析各項物化性質(粒徑及粒徑分佈、安定性、材料降解性質、藥物釋放動力曲線)。之後評估粒徑大小對於小鼠骨髓來源樹突細胞其抗原吞噬及細胞活化之影響，了解微/奈米級粒子與細胞受體之相互關係。小鼠經黏膜接種卵白蛋白(OVA)添加佐劑疫苗，評估接種部位誘發免疫細胞趨化之情形、引流淋巴結內抗原呈現細胞活化及功能性，以及候選疫苗誘發抗原專一性 T 細胞活化及活化相關轉錄因子之表現；測定支氣管肺泡以及鼻腔灌洗液的抗體免疫反應，確認候選佐劑是否能幫助黏膜免疫系統辨識疫苗抗原，有效產生免疫反應。最後安排黑色素瘤(B16-F10-OVA melanoma cells)之免疫治療實驗，歸納出乳液粒子對於免疫調節之作用機制。所設計的實驗與運用的方法，將作為未來疫苗設計的基礎，以及免疫療法與新型佐劑最適化之評估參數。	
計畫項目	開發以腫瘤伴隨抗原 L6 為基礎的免疫治療劑抑制癌轉移	
經費需求	1,620 千元	經費來源：科技部
計畫重點	癌症免疫治療一直是科學家努力的方向，雖然抗癌免疫治療藥物已經開發多年，由於癌症轉移的複雜機制，仍然缺乏有效的治療藥物。為開發更有效的癌症免疫治療法，本團隊將針對腫瘤相關抗原 L6(TAL6)研發新的免疫治療劑。TAL6 高度表現在包括：肺癌、乳癌與大腸直腸癌，且 TAL6 被認為與血管新生、癌細胞侵襲、癌轉移與促進癌幹細胞活性有相關，所以是一個治療癌症的好標的。由於，本團隊過去開發的重組脂質化蛋白技術，應用在治療 HPV 相關的癌症，不僅可以抑制癌細胞生長並能免疫抑制細胞(已獲專利並已技轉)，因此，本計畫將應用於開發重組脂質化 TAL6，以抑制癌細胞生長與癌轉移，並探討 TAL6 的表現是否會在腫瘤微環境中，調控免疫細胞並影響癌轉移。本計畫目標 1：利用 TAL6 高表現細胞，建立癌症轉移模型。將會建立兩個模式去評估免疫治療對抗癌症轉移的效果，分別是乳癌與肺癌模式。2：生產重組脂質化 TAL6 以誘導抗癌生長與轉移的免疫反應。3：研究 TAL6 引發癌症轉移的分子機制是否與腫瘤微環境的發炎有關。預期本計畫的執行不僅可以開發有效的抗癌製劑，也能夠瞭解 TAL6 與免疫細胞在癌症轉移中所扮演的角色。	
計畫項目	第一型干擾素信號的代謝調節作用對肝臟再生和腫瘤發生的影響研究	
經費需求	2,015 千元	經費來源：科技部
計畫重點	第一型干擾素為一群結構相似的細胞因子，可藉細胞表面受體 IFNAR1 和 IFNAR2 的訊息傳導而活化數百種受干擾素調控的基因，其產物對病毒和細菌感染具保護作用，為先天免疫一環。另外，高濃度第一型干擾素具抑制細胞增殖的活性並已被用於臨床癌症治療。肝癌是臺灣男性中最致命的癌症(女性第二)。已知慢性 B 型肝炎和 C 型肝炎病毒感染是肝癌的重要致癌因子。病毒感染誘導產生的第一型干擾素對肝細胞增生或肝癌的發生是否任何角色並不清楚。本團隊利用 IFNAR1 基因剔除小鼠的研究顯示，在缺乏第一型干擾素信號傳導的情形下，小	



	<p>鼠出生後肝細胞提早分化，且肝細胞再生變緩慢，並對化學誘導的肝癌形成較不敏感。本計畫將深入探討第一型干擾素影響肝細胞分化、分裂和腫瘤發生的機制。根據現有證據推測 IFN-1 信號傳導可能是藉由 PI3K/Akt/FoxO 和 STAT1/ApoL9 途徑的代謝調節來影響肝再生。本計畫首先將確認第一型干擾素信號傳導是否可以藉由 PI3K/Akt/FoxO 來調節代謝作用，並進一步研究受干擾素基因調節基因 ApoL9 對於自噬和脂質代謝中的調節角色。最後，將探討第一型干擾素藉由 PI3K/Akt/FoxO 和 ApoL9 的調控來影響肝細胞增殖和腫瘤發生的作用。計畫成果將對第一型干擾素如何影響肝細胞再生與肝細胞癌提供全面了解，並賦予第一型干擾素一個新的生物功能。</p>	
計畫項目	發展「奈米仿生酶」當做偵測「PEG 共軛藥物」血中穩定性的感應器	
經費需求	3,860 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>「PEG 共軛嫁接(i.e., PEGylation)」在藥物開發成「前驅藥物」的過程中扮演很重要的角色，主要是因為 PEGylation 可以降低藥物被血中蛋白質附著，避免藥物被網狀內皮細胞(reticuloendothelial cells)清除，進而增加遞送藥物的效率。但是由於血中含有多量的羧酸酯酶(carboxylesterase)和酯酶(esterase)以及其他代謝酶，這些酶很容易切斷「PEG 共軛藥物」，所以 PEGylation 是否真的能夠保護藥物，這個議題目前並無一個簡單的檢測方式能夠直接回答。目前最常見的方式是直接將這些「PEG 共軛藥物」注射入老鼠體內，藉由觀察藥物在血中的半衰期，才會獲得資訊，這樣的檢測方式無法即時回饋給最前線的合成端，假如能夠建立一個快速篩選的分析方法，幫助最前線的合成人員判斷那一類的官能基適合用來嫁接藥物和 PEG，才能合成出在血中高穩定性的「PEG 共軛藥物」，再交由下游生物端進行後續的實驗，將有助於節省研發成本，因為可以在早期觀察鍵結的穩定性與否，可以促使上游繼續先進行合成細節的調整。所以發展一個簡易的分析平臺來驗證「PEG 共軛藥物」在血中是否穩定，對 PEG 共軛藥物的合成發展將有很大的幫助，而且這樣的快篩平臺要能夠適用於 PEG 共軛嫁接小分子藥物、胜肽、蛋白質和奈米藥物。因此在此新一期的計畫中，本團隊擬利用奈米仿生酶所具有的催化活性，進行辨識邏輯的編碼，建構出一套高效率的分析平臺以評估「PEG 共軛藥物」在老鼠血和市售人類血清中的穩定性。</p>	
計畫項目	細胞培養晶片之最佳化與資料庫建立	
經費需求	1,504 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>國衛院生醫微流體晶片實驗室所發展的單細胞擷取與培養技術有利於單細胞實驗操作以進行單細胞株建立和細胞純化，對於細胞異質性研究、免疫細胞療法、癌症抗藥性研究、藥物篩選與單株抗體藥物製備等有很大的應用價值。本計畫目的為將元錦生技向國衛院技轉「細胞培養與擷取之裝置與方法」之細胞培養晶片最佳化。本技術利用小尺寸微孔來抓取單顆細胞，因此孔徑大小對於高效率單細胞抓取有重要的影響。國家衛生研究院生醫微流體實驗室的原型晶片擷取肺癌細胞 A549 之單細胞抓取率為 70%，元錦生技利用同樣的晶片擷取 CHO、293T 細胞株的效率則降為約 50%。由於不同細胞株間之會有細胞大小之差異，在產品化過程當中有必要對不同類型細胞進行孔洞設計之最佳化。本計畫將測試 12 種細胞株囊括轉染、重組蛋白質生產用細胞株、融合瘤細胞、人類癌細胞株、動物細胞株等，並開發多種的抓取微孔規格進行測試，歸納分析後建立資料庫，以釐清細胞大小與抓取微孔間關係，提升產品效率與穩定度。</p>	
計畫項目	兼顧健康危害減量及節能設計之廚房油煙控制技術開發研究	
經費需求	673 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>排油煙機的通風設計研究通常只考慮單項油煙移除效率或節能效益，且並無考量健康危害風險的減量。本研究目的為建立同時兼顧健康風險減量及節能效益設計的廚房排油煙機通風工程控制方法。以實際家庭廚房為實驗模場，在不同通風控制條件下量測烹煮油煙排除效率與節能效果，排氣機通風之工程設計係</p>	

	<p>利用田口實驗設計法改變排氣機轉速、高度、葉片角度、排氣機檔板長度等實驗條件與等級，在各種實驗條件下以 SMPS 及 APS 量測油煙粒徑分布，利用 nano-MOUDI 收集烹飪油煙，並以 GC/MS-MS 分析各粒徑之 PAHs 濃度及排放係數，在同時考量健康風險與節能經濟效益後，最後利用風險-效益分析方法找出最佳排氣機設計參數並進行驗證。105 年(8-12 月)初步研究成果顯示，在關閉機械排氣設備條件下，油煎牛排油煙粒子數量濃度則呈現雙峰分布(nucleation and Aitken modes)，相較於背景值(無烹煮行為)，奈米(&lt;100 nm)與微米(0.1-2.5µm)數量濃度分別平均增加為 63 倍與 17 倍，其中以肉品剛下鍋瞬間產生之奈米與微米粒數濃度最高(約為背景值 80-110 倍)。分析各階層粒徑之 PAHs 濃度，其主要分布於奈米級油煙粒徑上，且以 3-4 環數 PAHs(如 BaA、Pyr、FL、Ant、PA、Flu、Acp 及 AcPy)為主(約占 60%)。若油煎牛排時，開啟機械排氣設備，奈米與微米數量濃度削減率則分別約為 70%及 80%，對於總 PAHs 濃度消滅效率則約 70%。未來將分析氣固態 PAHs 致癌性，計算油煎肉類 PAHs 之排放係數，調整抽油煙機的參數(如高度、速度、耗能等)，利用田口實驗設計，期能找出油煙中奈微粒中 PAHs 最佳及節省能源之控制技術，並在其他烹煮食材及條件下進行驗證，致力進行政策、社會與產業應用。</p>	
計畫項目	臺灣一般國人食源性有害物之暴露劑量及腎功能影響評估	
經費需求	634 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>食源性有害物包括有機(如鄰苯二甲酸酯類、雙酚 A、三聚氰胺等)及無機污染物(關鍵放射核種如鐳系、銻、鉀、碘等及關鍵指標元素如鎘、磷、鋁、鉻、錳、銅等)等，在世界各國多屬優先長期監測之重要有害物。本研究目的為建立臺灣一般國人體內食源性有害物(如鄰苯二甲酸酯類、雙酚 A、三聚氰胺、關鍵放射核種及指標元素等)於尿液中之背景暴露濃度等，且探討其是否為影響腎功能之危險因子，及是否受到不同年齡、性別及地區等而影響，藉以進行食源性有害物之每日暴露劑量推估或參考值建置及預防醫學之建議。本三年計畫將使用國衛院環醫所自 104-105 年已建立全國 20 縣市約 1,617 位 7 歲以上臺灣一般國人檢體，皆已提供尿液檢體、暴露問卷及同意書檢測上述有害物。將逐年分別以易感(7~&lt;18 歲)、青壯(18~&lt;50 歲)及中高齡族群(50 歲)為對象，每年約進行 400 人且排除腎臟疾病者。尿液樣本將分別使用液相層析串聯式質譜儀、感應耦合電漿質譜儀/原子發射光譜分析儀及加馬能譜分析儀進行檢測分析，及檢測尿液中腎功能相關指標如微尿蛋白等。將使用相關暴露或健康風險評估模式，建立臺灣一般國人此四類食源性有害物之人體暴露參考值或每日暴露劑量，並可據以提出適合臺灣之建議每日容許量或參考值等。</p>	
計畫項目	以婦幼族群發展異位性皮膚炎及氣喘之精準預防醫學	
經費需求	2,007 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>過敏性疾病為孩童常見之慢性發炎疾病，基因與環境暴露皆與其發生有關，有鑑於影響過敏性疾病發生的因素眾多，且過敏性疾病於孩童生命早期即會產生，故希望藉由出生世代長期追蹤研究，探究孩童異位性皮膚炎與氣喘的重要危險因子，並建立預測模式(predictive model)，用以預測孩童未來發生過敏性疾病之機率，並藉由行動裝置 APP 的發展，讓孕婦可依週遭條件預測其新生兒過敏性疾病發生之機會，以期盡早規劃預防措施，降低孩童罹病的機會。本研究將整合國衛院與臺大醫學院於 2001-2005 年間與 2009-2014 年間兩時期所執行的環境健康之出生世代研究，分別共納入約 2,500 與 1,200 對母親與新生兒對，將藉由問卷訪視資料與生物檢體(尿液、血液)檢驗結果，包括：環境暴露資料、遺傳訊息、生物指標物質等，利用 2001-2005 年間的出生世代針對孩童 2 歲前異位性皮膚炎與 5 歲前氣喘發生，來探究可能的預測因子，並建立孩童過敏性疾病預測模式，而後利用 2009-2014 年間的出生世代進行模式驗證。預期結果包括：1. 瞭解胎兒期與生命初期環境暴露與孩童異位性皮膚炎與氣喘之關聯；2. 評估基因多型性與表觀基因變異對孩童異位性皮膚炎與氣喘之關聯；3. 建立孩童異位性皮膚炎與氣喘發生之預測模式；開發行動裝置 APPs，用以預測與預防孩童異位性皮膚炎與氣喘的發生。</p>	



計畫項目	出生前後塑化劑和金屬的暴露、與兒童過敏性疾病的發展及其防制	
經費需求	1,640 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>兒童的過敏性疾病的如氣喘，其盛行率近 10 年來約增為兩倍，加上異位性皮膚炎和過敏性鼻炎，一般盛行率約 25~30%。由於胎兒、幼兒時期的免疫系統，快速發育並學習對進入體內化合物的耐受性等，此刻的環境暴露控制和疾病預防甚為關鍵。鄰苯二甲酸酯類 (phthalate esters, PAEs) 是最大量使用的塑化劑，廣泛運用於塑膠製品，包括地板、家具等，其與成品不具化學鍵結而溢散至環境中，而且曾被非法添加於飲料、益生菌粉(錠)劑等。吾人先前已發表胎兒或幼兒時期 PAEs 的暴露，會顯著增加兒童喘鳴或氣喘的風險，並與基因甲基化機制有關，但侷限於中部的有限樣本，且機制未知，特別是在 2011 年塑化劑事件後暴露大幅下降後，其風險是否也隨之下降，是難得的人類自然實驗之實證機會。而鉛、鎘、甲基汞也常存在於我們日常生活中，運用和 2012-13 年，於北、中、南、東部的九家醫學中心所登錄收集的近 2,000 對孕婦及其新生兒，各區逢機選取資料和檢體齊全之樣本，共 600 對孕婦及其新生兒，分析其一、二、三不同孕期及其小孩 3~4 歲追蹤時，其尿液常見的 11 種 PAEs 代謝物，和 3 種人體蓄積性毒性金屬(Pb, Cd, blood MeHg)，檢驗其暴露與 3~4 歲兒童發生過敏性疾病的(以 ISSAC 問卷及臨床診斷)的相關性，除了瞭解上述暴露是否增加過敏性疾病的風險，還可提供進行污染物管制之政策評估，宣導孕婦和兒童如何預防暴露等轉譯醫學。</p>	
計畫項目	探討雙特異性去磷酸酶六對於腸道上皮完整性與菌相之調控	
經費需求	1,810 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肥胖在世界多數已開發及開發中國家盛行率正持續上升，是當今重要的醫衛議題。國人飲食習慣日益西化，且國人體質對肥胖導致之代謝症候群的易感性強，因肥胖衍相關疾病導致的醫療均位居健保給付前幾名。近年國際上研究發現不健康飲食會破壞腸道菌叢組成結構，誘發慢性發炎或改變宿主的營養吸收和代謝平衡，導致肥胖。本研究團隊以雙特異性去磷酸酶六(dusp6)基因剔除鼠進行高脂飼糧誘發肥胖研究，發現 dusp6 基因剔除小鼠不會肥胖，也發現其糞便菌相和野生型小鼠不同，經由糞菌移植更發現 dusp6 基因剔除小鼠的菌相在移植到野型小鼠後也會產生類似的抗肥胖效果。本計畫預定研究 DUSP6 是否會調控緊密連結蛋白及腸道上皮通透性而改變菌相。以 Caco-2 腸道上皮細胞株探討 DUSP6 對於腸道上皮通透性及腸道菌差異性定植的影響。研究 DUSP6 於 Caco-2 腸道上皮細胞株中對於緊密連結蛋白的基因表現、蛋白磷酸化與功能性調控。於腸道類器官與小鼠模式中進一步確認 DUSP6 經由緊密連結蛋白的基因表現與蛋白磷酸化之調控改變腸道菌相。本計畫未來期以此發展透過糞菌移植為基礎的肥胖治療或預防法，以減少肥胖導致之代謝症候群相關衍生疾病。</p>	
計畫項目	研究訊息傳遞路徑以開發自體免疫疾病之新穎生物標靶	
經費需求	12,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>過度活躍的發炎反應或是失調的免疫系統會引發自體免疫疾病，自體免疫疾病為無法治癒且可能致死之重大傷病。研究免疫系統之調節而期望能了解自體免疫疾病致病機制，發展創新性自體免疫疾病之生物標記與治療標靶，為研發自體免疫疾病新穎醫療策略的首要之務。本計畫從自體免疫疾病病患的臨床檢體著手，以創新轉譯醫學的角度切入研究自體免疫疾病治病成因。為了篩選具潛力的生物標記與治療標靶，將運用新興研究技術，如：蛋白質體學、RNA 定序、次世代 DNA 定序、代謝體學、海馬生物能量偵測法，分析全身性紅斑狼瘡病患的免疫細胞(特別是 T 淋巴細胞)以及細胞胞外體(exosome)當中所含有之特殊的訊息傳遞分子、轉錄分子、組蛋白修飾酶、調控型 RNA、細胞激素、細胞趨化素、代謝產物。並與臨床指標進行統計分析這些病患特有的分子，對臨床病癥的診斷能力或是對疾病癒後的預測力。據此，針對有潛力成為治療標靶的分</p>	

	子，將創建這些分子之基因剔除或轉殖小鼠，再予誘發自體免疫疾病，以驗證此分子之致病性，及可作為藥物標靶以治療疾病的可行性。最後，所篩選鑑定出的治療標靶分子，將進一步解開其蛋白質結構，此蛋白質結構將有助於藥物設計與虛擬篩選。執行本計畫預期可研發出多項原創性全身性紅斑狼瘡生物標記以及治療標靶，並可望運用治療其他自體免疫疾病，將有助於開發新穎的診斷試劑與促進免疫精準醫療。	
計畫項目	發展NMDA受體調節劑治療愷他命成癮及相關認知缺損	
經費需求	1,400 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫旨在證明兩種 NMDA 受體甘氨酸結合位點調節調節劑，二甲基甘氨酸(DMG)和甜菜鹼(三甲基甘氨酸)用於治療愷他命成癮和長期重度愷他命使用產生之認知缺陷的治療潛力。最近的動物實驗證據顯示 DNA 甲基化參與藥物成癮且給予甲基補充品可減少藥物復發。事實上，二甲基甘氨酸和甜菜鹼也是甲基供體。因此，我們假設二甲基甘氨酸和甜菜鹼可通過調節 NMDA 受體和 DNA 甲基化來減輕愷他命成癮和愷他命誘導的認知損傷。本研究將利用最常見和有效的成癮動物模型，大鼠靜脈內自我給藥(IVSA)，以揭示二甲基甘氨酸/甜菜鹼是否可以減少愷他命之增強效應和渴望，加強成癮削弱學習以及減少愷他命復發。並釐清他們可能的作用機制。五個具體目標如下，將決定：1. 二甲基甘氨酸/甜菜鹼對愷他命增強作用效能 (reinforcing efficacy)的影響；2. 二甲基甘氨酸/甜菜鹼對愷他命渴望和復發的影響；3. 二甲基甘氨酸/甜菜鹼在改善重複愷他命使用所引發認知缺陷的功效和效力；4.NMDA 受體是否參與二甲基甘氨酸/甜菜鹼對愷他命成癮的抗增強和抗復發作用及愷他命引起之認知缺損；5. 在不同的成癮階段，二甲基甘氨酸/甜菜鹼是否減輕對愷他命所引起的基因 DNA 甲基化程度改變(由子計畫一結果提供)。本研究將提供證據支持二甲基甘氨酸/甜菜鹼對於愷他命成癮者具有抗渴望、抗復發及改善認知缺損的潛力，為執行子計畫四之臨床研究奠定藥理基礎。	
計畫項目	治療或不治療：社區愷他命使用者的求醫行為	
經費需求	1,590 千元	經費來源：科技部
計畫重點	愷他命(Ketamine)是一種 N-甲基-D-天冬氨酸受體拮抗劑，由於其優異的麻醉與止痛效果而有廣泛的臨床用途。近來，濫用愷命命的問題，特別是在年輕族群，已成為包括臺灣在內的許多亞洲國家的健康與社會隱憂。長期濫用愷他命將造成許多危害，例如潰瘍性膀胱炎、記憶力缺損及精神疾病等。如何促進愷他命濫用者尋求醫療協助，實為當務之急。然而，實務上最大的挑戰在於多數的愷他命濫用者仍隱身於社區。本計畫研究目標：1. 本研究將嘗試透過連結追蹤的研究設計，尋找並招募社區的愷他命使用者；2. 本研究將比較社區未受治療之愷他命受試者與接受治療之愷他命受試者的臨床圖像、治療動機與妨礙治療等各項特徵之差異；3. 本研究將嘗試開發標準化單一回合介入方案，目標為提升愷他命使用者尋求協助的動機，對象為參與研究，但未受治療的社區愷他命濫用者。本研究將進一步分析其成效與可能影響求醫行為的因子。預期本研究結果將促進政策制定者、治療服務提供者與研究者對潛藏於社區的愷他命使用者有進一步認識。	
計畫項目	人乳寡糖 2'-岩藻糖基半乳糖對腦損傷的神經保護作用	
經費需求	708 千元	經費來源：科技部
計畫重點	配方奶粉常用於新生兒營養及生長。文獻顯示，母乳餵育之幼兒，其認知發育優於以配方奶粉之幼兒。配方奶粉缺乏母乳所有的一些有效物質。如：人乳含量高 2'-岩藻糖基半乳糖 (2'-fucosyl lactose)。在牛奶或配方奶中 2'-fucosyl lactose 含量低。2'-fucosyl lactose 可調節發炎、細胞生長和腦發育。本三年期計畫將探討 2'-fucosyl lactose 對新生與成年動物腦損傷的神經保護作用及機轉。在第一年，將以鼠胚胎腦皮質細胞進行初期神經細胞培養。前期研究顯示 2'-fucosyl lactose	



	可對抗麩胺酸的神經損害。將探討此作用是否透過抗凋亡及發炎。以 AAV-gCaMP5 (Yu et al, Addiction Biology, 2016) 感染神經細胞，測量即時鈣離子流。探討 2'-fucosyl lactose 的保護是否經由減少鈣離子流完成。文獻報告腦損傷為造成新生兒失能或死亡的主因。過晚給予母乳與新生兒死亡有關。顯示母乳對新生兒可能有神經保護功能。第二年將探討 2'-fucosyl lactose 對新生兒創傷性腦損傷的保護。新生鼠以 controlled cortical impact 造成腦皮質局部損傷後，給予 2'-fucosyl lactose。觀察治療後神經學與記憶功能改變。檢測腦組織發炎、細胞凋亡與神經滋養因子表現。第三年將探討 2'-fucosyl lactose 在成年腦的保護。以手術造成大鼠腦中風後給予 2'-fucosyl lactose。觀察腦栓塞及行為功能改善。檢測腦組織中血管發生、發炎反應與細胞凋亡的標誌物。總結，本研究將有助於了解 2'-fucosyl lactose 對新生與成年腦神經的保護，並提供腦損傷新治療。	
計畫項目	探討 SOCS1 蛋白在口腔癌的致癌作用及機轉	
經費需求	1,781 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>口腔癌發在臺灣男性癌症中排名第四，其發生率及死亡率都逐年上升。為找尋口腔癌致癌過程中異常表現的基因，並研究這些基因在口腔癌癌化過程中所扮演角色，本研究團隊分析 40 位口腔癌患者的基因微陣列圖譜，發現 SOCS1 基因在腫瘤組織的表現量顯著高於正常上皮組織，且 SOCS1 基因在其它不同種類癌組織表現量也明顯上升。有鑒於此，本研究團隊分別將兩口腔癌細胞株 SCC-15 及 SCC-9 的 SOCS1 蛋白量增加，結果癌細胞的增生、移動及侵入能力都明顯增加了，顯示 SOCS1 蛋白可能具有致癌基因的功能。此外，根據文獻報導，SOCS1 蛋白具有降解其它蛋白質的作用，為了找尋可與 SOCS1 結合的蛋白，以免疫共沉澱實驗將沉澱下來的蛋白進行質譜儀分析，在 LC-MS/MS 分析中，發現一個重要的候選蛋白分子 GRP75 會跟 SOCS1 蛋白結合在一起，但是詳細的機轉還不清楚。本團隊推測口腔癌細胞中 SOCS1 蛋白表現量顯著上升，可能是細胞中會抑制 SOCS1 蛋白表現的微核糖核酸(miRNA)含量降低所導致。為驗證此假設，本團隊以不同資料庫進行序列比對，顯示 SOCS1 的 3'端非轉譯區域具有 miR-30a 的結合序列。利用 SOCS1 的 3'端非轉譯區域進行冷光酶報導基因分析，發現 miR-30a 的確會抑制 SOCS1 蛋白的基因表現。而定量即時聚合酶鏈鎖反應也顯示口腔癌細胞株及口腔癌病人組織中，miR-30a 的含量的確較正常的口腔細胞及口腔組織來得低。綜上，miR-30a 调控 SOCS1 蛋白的表現異常，在口腔組織癌化的過程中，可能扮演重要角色。本計畫的目標包括：1. 利用動物實驗及病人檢體來評估 SOCS1 蛋白在口腔致癌機轉；2. 探討 SOCS1 蛋白與 GRP75 之間的交互作用與调控機轉；3. 探討 miR-30a 在口腔癌中调控 SOCS1 蛋白的上下游訊息傳遞路徑。</p>	
計畫項目	臺灣口腔癌組織中免疫逃避機轉研究	
經費需求	2,518 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>1909 年德國科學家保羅·埃爾利希提出：健全的免疫系統可嚴密監控並防止體內不正常腫瘤形成。目前此理論已廣為腫瘤醫學界所接受，並認為多數癌症是兼具(表觀)遺傳變異與免疫系統失能的疾病。近年來，在部分晚期或是癌轉移的病人身上施用免疫檢查點抑制劑，可有效控制腫瘤生長，甚或達到完全緩解。本計畫擬聚焦於口腔免疫癌症學，結合包括次世代基因定序技術、多價性免疫組織染色、以及造血幹細胞擬人鼠等多項新穎研究平臺，深入探討臺灣口腔癌組織免疫逃避形成之機轉，期盼能針對口腔癌腫瘤組織各種不同的免疫亞型對症下藥，達到精準治療之目的。本團隊將探討免疫系統在癌症發展過程中實扮演矛盾的雙重角色：抑癌與促癌。以口腔癌為例，在口腔癌前病變組織中，可以偵測到相當豐富且活躍的的免疫細胞、細胞因子、細胞趨化因子。這些觀察符合免疫編輯(immunoediting)中的第二階段：不正常的癌細胞與免疫系統達成一個平衡狀態。然而一旦口腔癌形成，多數癌組織浸潤了密度數量均高卻無法抑制癌細胞生長的的淋巴球及白血球，此現象符合免疫編輯中的第三階段：免疫逃避。據最新的頭頸癌基因體學研究顯示，口腔癌是相當異質性的一種上皮組織癌症。根據美國癌症基因圖譜計畫(TCGA)中近 500 例頭頸癌組織轉錄體 RNA-</p>	

	seq 分析結果，頭頸癌組織可進一步分成四種不同分子亞型。因此，本計畫團隊將逐步深入研究各亞型口腔癌組織中腫瘤浸潤免疫細胞之型態與功能；探討口腔癌細胞及組織產生的致癌性免疫因子及其促癌機轉；釐清口腔癌前病變到口腔癌形成腫瘤微環境的轉惡化過程。	
計畫項目	<b>剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色:治療策略與生物標記開發-干擾素路徑中ISG15蛋白在口腔癌形成過程中參與先天免疫細胞調控</b>	
經費需求	1,865 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>口腔鱗狀細胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)為臺灣男性第四大癌症死因。具有預後指標之 T 細胞浸潤的腫瘤微環境亦可用來預測對癌症免疫療法的反應效果。T 細胞對抗腫瘤相關抗原能力取決於由第 I 型干擾素(interferon, IFN)所活化的先天免疫。為剖析腫瘤相關免疫微環境(tumor-associated innate microenvironment)及開發生物標記，以應用於口腔癌治療策略，本研究團隊利用 40 對 OSCC 組織及其相對應的非腫瘤組織的微陣列資料進行系統性分析，發現 IFN 相關基因標記(IFN-related signature)為口腔癌預後重要因子。因此本計畫旨在剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色以利治療策略與生物標記開發。本團隊將著重於在 OSCC 中大量表達屬於 IFN 相關訊息路徑的 ISG15(interferon stimulated gene 15)基因。目前為止，ISG15 是否促進或抑制體內腫瘤生長仍具爭議。本團隊的初步結果顯示在 OSCC 細胞中減低 ISG15 表現會減少腫瘤生長和淋巴結轉移。但降低 ISG15 表現並不會抑制 OSCC 細胞體外生長和球體形成，故 ISG15 表現的 OSCC 細胞 (ISG15-expressing OSCC cells)和腫瘤微環境存在相互作用的可能。然而，ISG15 是否參與調節先天免疫進而影響腫瘤發生和淋巴結轉移，尚不清楚。本研究團隊提出以下研究方向：1. 探討 ISG15 表現之原位異種移植和同源小鼠 OSCC 模式之先天免疫細胞表型(immunoprofiling)；2. 探討臨床病人 OSCC 組織之 ISG15 表現與先天免疫細胞表型；3. ISG15 表現之 OSCC 細胞和先天性免疫細胞的相互作用；4. 經由分泌 ISG15、細胞激素(cytokines)或胞外小體(extracellular vesicles)來解析 ISG15 表現之 OSCC 細胞如何調控先天性免疫細胞。本研究團隊將探究 ISG15 表現之 OSCC 細胞是否會調節腫瘤微環境的先天免疫細胞，並影響 OSCC 的腫瘤生長和淋巴結轉移及其分子機制，以評估藥物治療標的之可能。</p>	
計畫項目	<b>Krüppel like factor 10經由調控sirtuin 6改變腫瘤上皮間質轉化與醣類代謝而影響胰臟癌之惡化與放射敏感性</b>	
經費需求	1,524 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌患者雖以多科治療應對，其五年存活率仍小於 5%。近年來在晚期胰臟癌，以 FOLFIRINOX 或 nab-paclitaxel 加上 gemcitabine 的合併化療，有很好的療效，因此提升未來治療進展的希望。隨著對胰臟癌遠端轉移控制率上升，局部放射治療的角色更需突顯。因為將近三分之一的胰臟癌病患死亡前，僅有局部病灶而沒有明顯遠端轉移。為了提供臨床醫師決策，發展生物標記以區分不同臨床預後的病患或預測腫瘤放射敏感性，是十分迫切的議題。胰臟癌大多有 Kras 基因突變，造成 TGFbeta 訊息傳遞失調。Klf10 是 TGFbeta 訊息傳遞的早期反應基因，可經由促進 Smad2 活化與抑制 Smad7，而正向回饋 TGFbeta 訊息。本研究團隊發現 Klf10 是預測胰臟癌存活與放射敏感性的生物標記。在超過 100 位胰臟癌病患身上，本團隊證明 Klf10 表現量與存活率相關。進一步證明 Klf10 抑制 UVRAG，促進放射線對胰臟癌的細胞毒性。然而放射治療與化學治療類似，很矛盾的會誘發細胞上皮間質轉換而促進癌細胞轉移浸潤。放射照射對於腫瘤微環境的改變包括：發炎、缺氧、血管再生、纖維化、也可引起腫瘤惡化。本研究團隊發現放射照射後，Klf10 表現量短暫上升，隨即在 12-24 小時間下降到基礎值以下。動物實驗顯示，Klf10 缺失引起腫瘤生成、轉移、與糖份不耐症狀。以 Chip-Chip assay 發現 sirtuin 6，一種 ADP-ribosyl transferase 及依賴 NAD<sup>+</sup>的 deacylase，是傳遞 Klf10 訊息、調節癌症代謝、幹細胞特性、細胞上皮間質轉換與轉移的重要媒介。Sirtuin 6 也被證明參與許多生理現象包括：DNA 修復、基因表現、新陳代謝、老化。小鼠失去 Sirtuin 6，可在未活化任何腫瘤基因下導致腫</p>	



	瘤生成。在本計畫中，本團隊將證明 Klf10 缺失是經由 sirtuin 6，導致胰臟癌惡化與代謝失序。推論以基因改造或藥物調節 sirtuin 6 或 Klf10，可以改善放射照射後胰臟癌惡化。	
計畫項目	探討干擾素路徑中發炎激素IL-8及相關的微小核糖核酸對口腔癌的臨床意義	
經費需求	1,800 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>口腔癌在臺灣男性癌症中排名第四位，其發生率及死亡率都逐年上升。為找尋口腔癌致癌過程中異常表現的基因，研究這些基因在口腔癌癌化過程中所扮演的角色，本團隊分析 40 位口腔癌患者的基因微陣列圖譜，發現 IL-8 基因在腫瘤組織的表現量顯著高於正常的上皮組織。顯示 IL-8 蛋白在口腔癌的發生過程中，可能扮演重要角色。IL-8 是一種促進發炎反應的細胞激素。研究顯示腫瘤細胞分泌的 IL-8 可以經由自分泌的方式，來活化本身的致癌訊息，造成增生、移動及轉移能力的增強，亦可藉由旁分泌的方式，造成腫瘤周邊微環境的變化及間質細胞的變化。有鑒於此，本研究團隊分別將兩株口腔癌細胞株 SCC-4 及 OEC-M1 處理 IL-8，結果發現癌細胞的增生、移動及侵入能力都明顯增加了。此外本團隊也懷疑口腔癌細胞中 IL-8 表現量顯著上升可能是細胞中會抑制 IL-8 表現的微小核糖核酸(miRNA)含量降低所致。經不同的資料庫序列比對，結果顯示 IL-8 的 3'端非轉譯區域具有 miR-363 的結合序列。以 IL-8 的 3'端非轉譯區域進行冷光酶報導基因分析，發現 miR-363 的確會抑制 IL-8 的基因表現。而定量即時聚合酶鏈鎖反應也顯示口腔癌細胞株及口腔癌病人組織中，miR-363a 的含量的確較正常的口腔細胞及口腔組織來得低。綜上，miR-363 調控 IL-8 的表現異常，在口腔組織癌化的過程中，可能扮演重要角色。本計畫將 1. 利用動物實驗及病人檢體來評估 IL-8/miR-363 在口腔致癌機轉的重要性；2. 探討 IL-8/miR-363 在腫瘤自分泌中扮演的角色；3. 探討 IL-8/miR-363 在腫瘤旁分泌中扮演的角色。本團隊希望本研究成果可更全面瞭解 miR-363 調控 IL-8 在口腔癌微環境中所扮演的角色，同時提供口腔癌診斷的新穎預後標記與治療方式。</p>	
計畫項目	BRAF突變之大腸直腸癌的訊息傳導變異與標靶治療策略	
經費需求	1,710 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>國人大腸直腸癌發生人數已連續 9 年居冠，且初診為大腸直腸癌之病患於民國 103 年高達 1 萬 5,764 人。透過手術移除與藥物治療能有效控制腫瘤並提高存活率，但仍約有 10%帶有 BRAF 基因變異的大腸直腸癌病患，其病程發展進程快速且具抗藥性。BRAF 參與 RAS-RAF-MEK-ERK 信號傳遞調控細胞生長。BRAF 突變在大腸直腸癌發生率約為 10%。九成以上的 BRAF 突變發生在 V600E 的位置，BRAF V600E 能持續活化下游 MEK-ERK 促進細胞生長。典型大腸直腸癌發生起始於 adenomatous polyposis coli(APC)基因的突變。約 30%的大腸直腸癌為鋸齒狀大腸直腸癌，導因於 BRAF 或 KRAS 突變並鮮少發現有 APC 突變。此類型大腸直腸癌常發生 DNA 微小衛星不穩定性 (microsatellite instability) 及 CpG island 的高度甲基化。BRAF 的突變與這兩種特性的關聯未明。BRAF V600E 大腸直腸癌對 Oxaliplatin 及 BRAF 抑制劑 vemurafenib 不敏感。即使合併使用 EGFR 或是 PI3K 等抑制劑(活化的 EGFR 及 PI3K 為 BRAF V600E 大腸直腸癌可能的抗藥途徑)，抑制效果仍不佳。顯示 BRAF V600E 大腸直腸癌能藉其他途徑逃脫藥物毒殺而繼續生長。為瞭解 BRAF 突變與國人大腸直腸癌的關聯性，本團隊分析成大醫院人體生物資料庫提供之基因變異資料，發現 8.2%的大腸直腸癌有 BRAF 突變，且突變的位點除 V600 也在 G596、N581 及 D587 發生突變，這些突變的 BRAF 對大腸直腸癌的進程與抗藥性需要進一步分析。此外，本團隊發現 NF1 G848W 多發生在 BRAF V600E 大腸直腸癌中，顯示 NF1 G848W 與 BRAF V600E 的高度關聯性。本計畫將運用細胞株、3D 球狀細胞團以及轉基因鼠模式探討 BRAF 突變對大腸直腸癌的進程與抗藥性的影響及相關分子機轉。本團隊三個研究目標包括 1. 探討 BRAF 的突變促進細胞轉型與腫瘤進程的機制；2. 探討 BRAF V600E 大腸直腸癌抗藥性產生的機制；3. 以基因轉殖鼠評估 BRAF V600E 之大腸直腸癌可能的治療策略。</p>	

計畫項目	系統性探討乳癌惡化及復發時之免疫逃脫-乳癌細胞與淋巴纖維網狀細胞的交互作用對免疫調節及淋巴轉移的作用	
經費需求	1,998 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>淋巴結的主要基質細胞:成纖維網狀細胞(fibroblastic reticular cells, FRCs)在調節淋巴結中 B 細胞、T 細胞及樹突狀細胞的成熟活化以因應發炎反應、自體免疫反應及對抗外來病原免疫反應中扮演重要的角色。在腫瘤發生過程中，哨兵淋巴結轉移是臨床上腫瘤轉移與否的主要判定依據，也代表著癌症病人預後不良的指標，但腫瘤細胞如何調控哨兵淋巴結之微環境轉化為有利其生長轉移環境，其機制至今仍有許多待解之謎。本實驗室的研究主軸鎖定在乳癌經由淋巴系統轉移的訊息傳遞途徑及重要的參與分子，探討具高度淋巴結轉移能力之 MDA-MB-231-LC 乳癌細胞(王陸海教授由 MDA-MB-231 乳癌細胞進行動物注射與轉移器官篩選所建立的 subline)與哨兵淋巴結的淋巴內皮細胞(Lymphatic endothelial cells, LEC)的相互作用及其調控哨兵淋巴結微環境的機制。實驗結果發現 MDA-MB-231-LC 乳癌細胞能誘使淋巴內皮細胞產生數種化學激素來吸引 CXCR2 表現的骨髓衍生抑制細胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)至腫瘤發生處及哨兵淋巴結營造免疫抑制的環境以利於腫瘤的轉移至淋巴結，抑制 CXCR2 訊息傳遞可有效降低腫瘤淋巴新並減少 MDSC 移動到淋巴結及遠端轉移。淋巴結中含量最多的 FRC 細胞在一般發炎或對抗外來病原的免疫反應所扮演的角色已有部分研究，但這些細胞是否參與乳癌淋巴轉移及淋巴結微環境的調控仍然未知。本團隊初步結果顯示乳癌細胞的培養液(conditioned medium)會顯著改變 FRC 細胞的基因表現，共同培養乳癌與 FRC 細胞也會造成相似的基因變化，顯示 FRC 細胞可能在乳癌淋巴轉移及淋巴結微環境的調控扮演重要的角色。本計畫延續之前的整合型研究，持續探討高度淋巴結轉移能力的乳癌細胞如何影響 FRC 細胞營造淋巴結轉移前的有利環境及增加乳癌細胞在淋巴結長期活存及復發的機制，本研究團隊也嘗試發展可能之抗癌藥物以活化免疫偵測能力及抑制淋巴轉移。</p>	
計畫項目	蛋白精氨酸甲基轉移酶3所誘導的胰臟癌細胞代謝重組及其治療應用	
經費需求	2,301 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌具有高度侵犯性並且對各種治療方式都呈現不好的預後效果。因此為了有效治療胰臟癌，找出新的標靶因子是迫切的議題。化療藥物 Gemcitabine (GEM) 是治療胰臟癌的第一線用藥，在臨床病人卻常對 GEM 產生抗藥性。為探討癌細胞產生 GEM 抗藥性的機制，本團隊分析具 GEM 抗藥性的胰臟癌細胞表觀基因相關調控酶的表現。在表現增加的表觀基因相關調控酶中，蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 是表現量增加最多者。高度表現蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 會促進胰臟癌細胞對 GEM 產生抗藥性；於具 GEM 抗藥性的胰臟癌細胞中剔除蛋白精氨酸甲基轉移酶 3，則會讓細胞對 GEM 藥物敏感性增加。本團隊進一步發現一個新的蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 標的基因，ATP binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2)。ABCG2 已經表觀基因相關調控被報導在細胞產生抗藥性過程中扮演重要角色。高度表現蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 會經由增加 mRNA 的穩定而提高 ABCG2 的表現。利用質譜技術分析，本研究團隊發現 hnRNPA1 是蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 的交互作用蛋白質。且蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 會在 hnRNPA1 第 31 個精氨酸位置進行甲基化。在細胞中剔除 hnRNPA1 表現會減少 ABCG2 mRNA 的表現。本團隊的初步研究結果顯示蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 在胰臟癌細胞產生 GEM 抗藥性過程中扮演重要角色；質譜分析結果發現多個糖解酵素是蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 的交互作用蛋白；細胞能量實驗結果顯示蛋白精氨酸甲基轉移酶 3 可能參與細胞糖解作用。因此，本研究將探討蛋白離氨酸甲基轉移酶 3 如何調控細胞代謝作用進而促進腫瘤生成，並設法合成致死藥物(synthetic lethal drugs)來殺死蛋白離氨酸甲基轉移酶 3 過度表現的腫瘤。</p>	
計畫項目	探討LDOC1在肺癌中的角色-LDOC1對於細胞核及粒線體中之STAT3活性的調控機制之研究	



經費需求	1,605 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>LDOC1 在吸煙者肺中顯著下調，在肺腫瘤中高甲基化。LDOC1 下調與肺癌患者低存活有關。香煙萃取物導致 LDOC1 在人類支氣管表皮細胞株 BEAS-2B 中表觀基因性沉默。降調 LDOC1 會經由活化 IL-6/Jak2/STAT3 途徑而促使肺癌細胞 A549 惡化。LDOC1 經由與 pJak2 和 E3 泛素連接酶 RNF40 和 LNX1 形成複合體，使 pJak2 被泛素化蛋白酶體降解，而抑制 STAT3 Y705 的磷酸化。上述實驗結果顯示 LDOC1 經由調節核位 STAT3 活性在肺癌進程中扮演重要角色。除了核位 STAT3 的轉錄功能，粒線體位 STAT3 也能強化氧化磷酸化及抗凋亡，且粒線體位 STAT3 的功能是 Ras 依賴性癌化過程不可缺的。粒線體位 STAT3 的活性取決於由 ERK2 進行的 STAT3 S727 磷酸化，且粒線體位 STAT3 主要為磷酸化 STAT3 S727。K-RAS 激活突變常見於肺癌細胞且與其惡化有關，因此粒線體位 STAT3 在 K-Ras 依存性肺癌中可能很重要。本團隊發現 pSTAT3S727 存在於 LDOC1 缺失的 H1355 肺癌細胞中，而不表現於 LDOC1 高度表現的 A549 細胞中；降調 LDOC1 使活性氧(ROS)減少。人類口腔細胞中 LDOC1 下調會經由促進 IL-1<math>\beta</math> 自分泌環而激活 ERK1/2。此外，有研究指出 STAT3 在肺癌發生和發展中扮演不同的角色。綜上，需進一步釐清：1. LDOC1 和 STAT3 透過彼此間的交互作用在肺細胞癌化過程中皆具有多面性功能。2. LDOC1 可經由調節 STAT3 S727 的磷酸化而調控粒線體位 STAT3 的活性，並對癌細胞的能量代謝和凋亡調控產生重要影響，特別是 K-Ras 激活之肺癌細胞。本團隊將聚焦：1. 確定 RNF40 或 LNX1 對 LDOC1 抑制 STAT3 Y705 磷酸化的重要性。找出與 pJak2, RNF40 和 LNX1 作用的 LDOC1 蛋白區域，以開發靶向 pJak2 和核位 STAT3 的肽類抑制劑。探討 LDOC1 和粒線體位 STAT3 在 K-Ras 成癮肺癌中的角色。2. 探討 mito-pSTAT3S727 對 LDOC1 下調之肺癌細胞抗藥性和惡性表型扮演的角色。探討 LDOC1 調控 STAT3 S727 磷酸化的機制。3. 利用肺上皮細胞誘導性剔除探討 LDOC1 在肺癌發生和發展中對核位 STAT3 和線粒體位 STAT3 活性的作用。</p>	
計畫項目	胰臟神經內分泌瘤基因變異對淋巴管增生及腫瘤進展之調控	
經費需求	2,392 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，其發生率逐年增加，自 2011 年 everolimus (一 mTOR 抑制劑)及 sunitinib 已被證實可延長晚期病人的無惡化存活期約 11 個月，但至目前為止，並沒有新的其他有效的治療方式，因此尋找新的治療標的實屬刻不容緩。本團隊在先前的研究已發現 c-Myc 高表現出現在 81% 的 pNET 病人之腫瘤，並發現 c-Myc 是一個可能的治療標的。c-Myc 高表現會造成腫瘤細胞增生及對 mTOR 抑制劑的抗性；此外，本團隊也發現 c-Myc 高表現現在 pNET 會伴隨血管內皮生長因子 C(VEGFC)分泌之增加，在動物實驗也發現 c-Myc 高表現情形下，淋巴轉移的情形也比較厲害，而 c-Myc 可以調控 VEGFC 的表現。VEGFC 是血小板衍生生長因子家族的一員，第三型血管內皮生長因子受體(VEGFR3)則是第三型受體酪氨酸激酶的一員，VEGFC 結合 VEGFR3 並活化其下游的訊息傳遞，可引發發炎時的淋巴管增生，或腫瘤之淋巴增生，甚至淋巴結轉移。此外，VEGFC/VEGFR3 活化也被證實，可以促進多種腫瘤自身的生長及惡化，因為本團隊已經發現 c-Myc 和 VEGFC 在 pNET 的相關性，本團隊進一步想要利用細胞及動物實驗來探討 c-Myc/VEGFC 的活化，是否和 pNET 的淋巴增生、淋巴轉移、及腫瘤惡化有相關。而本團隊在細胞上觀察到的 c-Myc 和 VEGFC 的相關性也將在動物實驗及臨床檢體上作進一步的驗證。最後，本團隊想要測試抗 VEGFC/VEGFR3 的藥物及 c-Myc 抑制劑對於 pNET 的淋巴增生、淋巴轉移、及腫瘤惡化的作用。總之，本團隊在這個計畫想要釐清 c-Myc 調控 VEGFC 的機制，並發掘胰臟神經內分泌瘤的新療法。</p>	
計畫項目	藉由剖析MGMT的甲基化及泛素化於克服多形性膠質母細胞瘤對於 希盟多產生抗藥性之研究	
經費需求	1,765 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>多形性膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是成人最常見的原發惡性腦瘤，且預後不良。近來新穎烷化劑抗癌藥替莫唑胺 (temozolomide, TMZ)已被證實可以延長 GBM 病人的存活。因此，改善 GBM 病人對於 TMZ 的抗藥性便成為當務之急。O6-甲基鳥糞嘌呤-脫氧核糖核酸-甲基轉化酶 (MGMT) 的主要的功能，在轉移鳥糞嘌呤第六位置氧上之甲基至酵素自身內的胱氨酸殘基上，此甲基轉移的過程會造成 MGMT 蛋白的不活化(inactivation)。此蛋白在 GBM 病患中的表現已被證實與 TMZ 的抗藥性高度相關，其調控機制未明。MGMT 蛋白與烷化劑藥物接觸後，不活化的蛋白即被泛素化(ubiquitination)，之後再被蛋白酶體(proteasome)分解，但 MGMT 不活化蛋白被降解之機轉及其在細胞中的生物意涵仍待釐清。在本團隊先前的研究中發現，對 TMZ 產生抗藥性的細胞株及臨床檢體中 MGMT 都高度表現。抑制 MGMT 於抗藥性細胞的表現後，TMZ 的抗藥性便顯著下降。在甲基化定序中(methylation sequencing)，本團隊在抗藥性細胞株 MGMT minimal promoter 的區域裡，發現到甲基化(methylation)的程度有下降。此外，在蛋白酶體抑制劑萬科(bortezomib)作用下，可以增加 TMZ 在抗藥性細胞中的毒殺效果(cytotoxicity)。因此，本團隊假設在對 TMZ 產生抗性的 GBM 細胞中，MGMT 蛋白的高度表現肇因於 minimal promoter 區域的去甲基化。而藉由抑制蛋白酶體的活性將可影響 TMZ 在抗藥性細胞株的毒殺效果。綜上，本研究計畫：1. 深入探討抗藥性 GBM 細胞對於 MGMT 蛋白的調控機制及其應用；2. 了解不活化的 MGMT 蛋白被蛋白酶體降解之生物意涵及其應用；3. 剖析 MGMT 蛋白的調控與降解在 GBM 產生 TMZ 抗藥性的臨床相關性。本團隊不只希望釐清 MGMT 蛋白在抗藥性 GBM 細胞中的調控機轉，並希望藉由許多 MGMT 蛋白及蛋白酶體抑制劑的開發，可以發展更多加強 TMZ 於 GBM 病患療效的治療策略。</p>	
計畫項目	探討惡性胰臟腫瘤如何運用粒線體動態變化適應酸化微環境進而促進轉移與內滲	
經費需求	1,794 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌非常難於早期發現與有效治療，其高死亡率常肇因於腫瘤的快速復發與遠端轉移。由於胰臟腫瘤進行大量糖解，但卻又缺乏足夠血管數量以排放酸性代謝物質，致使胰臟癌外在周遭環境產生變質酸化。過去雖有文獻報導分析酸化微環境對於癌細胞之短期影響，然而探討惡性腫瘤如何長期適應於酸化微環境的研究卻是極少。過去二年多來，本團隊經過多次努力，終於成功培養一系列適應不同酸化期程(從酸化培養僅二週到長期培養超過一年以上)的癌細胞株，這些生物材料相較於全世界最常使用的 pH 7.4 癌細胞繼代培養酸鹼值模式，更加貼近於病患體內腫瘤體周遭環境的真實偏酸情況。經實驗發現，當胰臟癌細胞處在不同期程的酸化培養條件下，其細胞型態、生長速率、移動能力、以及自噬反應等皆顯著不同。本團隊觀察到胰臟癌細胞剛接觸到酸化微環境時，其粒線體產生延長網狀型態且散布於整個細胞質內，然而當癌細胞長期適應此酸性環境之後，其粒線體大量變短但仍遍布於細胞周邊，此現象證明酸化微環境可能扮演著一個重要的壓力因子，進而提供一個可以讓癌細胞產生演變進而適應此不利環境下仍能持續惡化。此透過乳酸與氫離子沿著腫瘤距離遠近而分泌導致造成的“酸化調控腫瘤惡化”之特殊現象，極可能誘使粒線體產生關鍵重編程，進而促進了癌細胞的特殊生存適應機轉。因此，本團隊希冀藉由此一年期研究計畫，持續探討惡性胰臟腫瘤如何運用粒線體動態變化優勢於酸化微環境下持續進行移動、侵襲與內滲進入淋巴或血管，團隊亦將探究胰臟腫瘤細胞究竟如何適應此特殊酸化微環境，進而演變成為更具侵襲轉移力的狀態。</p>	
計畫項目	研究SOD2在膠質母細胞瘤中協助幹性細胞獲得治療相關耐受性的作用	
經費需求	1,933 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>膠質母細胞瘤(GBM)耐藥性的產生往往是臨床上治療失敗的主因。臨床以替莫唑胺(TMZ)為標準化療用藥，細胞對其毒性的確切迴避機制未明。除部分以表現甲基鳥糞嘌呤甲基轉移酶因子存在而產生抗性，神經膠質瘤幹細胞(GSCs)可能參與從治療敏感到抗性產生的過程。本團隊探索這群特殊細胞如何克服 TMZ 毒性，及其過程對剩餘病程的影響。期了解抗藥機制以制定克服這種治療困境的策</p>	



	<p>略。經極限稀釋和連續移植實驗測量幹性特性，本團隊已知 GBM 細胞株的 TMZ 抗性變體株(TMZ-R)具有更高的 GSC 特質。耐藥性的偵測方面顯示出細胞內粒線體活性氧物種(ROS)生成量較低，而超氧化物歧化酶 2(SOD2)活性和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量較高，顯示出活性氧清除蛋白功能過度作用中。以 GSC 培養液聚集培養細胞株後，幹性相關蛋白以及 SOD2 的表達皆增加。在復發腫瘤的臨床檢體中，SOD2 和 Bmi-1 的表達具有相關性。抗性細胞中加以 SOD2 RNAi 或 SOD 抑制劑 DETC 導致幹性特徵的下調，進一步表明其相關性，並經此取回細胞對於 TMZ 的易受性，而造成細胞凋亡的誘導和增殖抑制。細胞獲得 TMZ 的後發抗性後也同時表現出難以治療的特徵，這顯現在細胞接受外源性 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 後也具抗性，並與 SOD2 表達有關。檢索網路資料庫後發現臨床腦腫瘤 SOD2 表達較高的患者其存活率較差。綜上，本團隊訂定了治療策略：使用異種移植的小鼠模型進行實驗後顯示，TMZ 和 DETC 組合較單一治療得以延後的腫瘤生長速度並且延長動物存活。取得的腫瘤表現出減弱的 SOD2，Bmi-1，CD133。從初步結果看，GSCs 逃避 TMZ 細胞毒性後這些特定細胞會被聚集放大。這樣的特色在抗性的產生至關重要，且對往後的疾病過程有重要影響。本團隊以巨觀研究這個選擇過程，設定三個目標：首先為確定 SOD2 在保持 GSCs 於 TMZ 治療效應中維持生存的作用；其次，闡明 SOD2 與 GSCs 被聚集後造成疾病過程中的負面影響；第三，探索針對 GSC 選擇性治療以緩解藥物抗性獲取的新策略。SOD2 是 GSCs 忍受治療毒性並影響後續臨床過程的其一主要因子。本團隊的研究將有助於了解 SOD2 在 GSCs 中的生物學作用和獲得治療耐藥性。這些訊息將是未來針對 GSC 細胞族群與相關因素訂定臨床策略的基礎，可以避免或減輕治療後的負面影響。</p>	
計畫項目	<p><b>剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色:治療策略與生物標記開發-發展新穎口腔癌治療策略所需之干擾素相關預後生物標記</b></p>	
經費需求	1,832 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在臺灣，口腔癌的復發是造成口腔癌病患死亡最大的原因。雖然臨床期別和淋巴結轉移狀態是目前已知的口腔癌復發預後因子，在临床上目前並沒有實用的生物標記，可供確立病人是否屬復發高危險群者，或供選擇治療方法之參考建議。本團隊在先前利用一批冷凍保存的口腔癌組織所進行基因表現等基因體剖析的研究中，發現某些基因表現量不僅在癌組織檢體中明顯高於非癌組織者，其基因表現並與病人之無復發存活或整體存活等預後明顯相關。而利用生物資訊分析，本團隊發現上述預後相關基因中，發炎及免疫反應的基因組，特別是干擾素訊息路徑相關基因，為最顯著聚集的基因表現特徵，這意味著這些發炎反應、干擾素路徑相關基因或有被轉譯於臨床應用之潛力。於本項計畫中，本團隊將聚焦此發現，建立以干擾素相關基因為主之口腔癌預後分子標記，並引進 NanoString 技術，以之建立能夠應用於石蠟包埋 (FFPE) 口腔癌檢體之分子檢測平臺。本團隊亦將深入聚焦免疫腫瘤學相關基因表現特徵，研究這些特徵作為現行免疫治療藥物選擇依據之可能性。而針對干擾素路徑與免疫腫瘤學中重要標的，本團隊將進行臨床前期研究，以細胞株或動物模式出發，開發新穎口腔癌治療或藥物標的。</p>	
計畫項目	<p><b>EB病毒溶裂期基因BRLF1, 做為一個會通過多重機制去誘導基因不穩定的新抗癌目標，對於鼻咽癌治療效果之研究</b></p>	
經費需求	1,971 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>鼻咽癌是好發在鼻咽部位的上皮細胞的惡性腫瘤，在中國南方、東南亞以及臺灣的盛行率很高。雖然結合放療及化療的癌症療法對於鼻咽癌的治療有很高的效率，但是對於治療緩解後的病患的轉移及復發之後的死亡率仍是居高不下，因此，如何處理這樣的病患是一個很重要課題。EB 病毒被認為是鼻咽癌發生的主因之一，在過去的研究，本團隊證明了 EB 病毒的再活化對於鼻咽癌的癌化過程是重要的。此外，如果阻止 EB 病毒的再活化或抑制溶裂期蛋白的表現，則鼻咽癌細胞的癌化特性就會被明顯的抑制。BRLF1(Rta)是 EB 病毒即早期蛋白，在上個計畫中，本團隊發現了它可以在試管內及試管外的模式中造成染色體的異常分離和細胞基因不穩定。本團隊也建立了一個老鼠動物模式，證明 Rta</p>	

	<p>的重複表現可以促進腫瘤的生長。這樣的結果啟發了本團隊去假設 BRLF1 或許是一個新的癌症治療標的。在這個新的計畫，本團隊想要進一步探討 BRLF1 造成鼻咽癌細胞基因不穩定以及癌化特性的詳細機制。而且透過細胞學，分子生物學及基因技術和建立好的老鼠模式，本團隊想要篩選更多的 Rta 抑制劑來抑制 Rta 活性，以緩解鼻咽癌癌化進程。這個研究成果將可以提供高危險鼻咽癌病患接受癌症治療緩解後處理上的新選擇。</p>	
計畫項目	<p><b>MiR-449家族微型RNA (miRs) 對於肺癌細胞凋亡、老化、腫瘤微環境以及抗藥性的區別性調控機制與臨床應用性研究</b></p>	
經費需求	2,204 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>雖然 miR-449a/b/c 與 miR-34 序列相似，但與 miR-34a 相較，miR-449 抑制細胞移動、侵犯及生長能力較強。雖 miR-449a/c 會誘發癌細胞老化，miR-449b 卻誘發凋亡；且成員中僅 miR-449a 可誘發「細胞老化相關分泌現象」(SASP, Senescence-Associated Secretory Phenotype, 包括 IL-8、IL-6、IL-1b、TNF<math>\alpha</math>，而促進周邊癌細胞的侵犯轉移。因此，本團隊不僅將研究 miR-449a 對本身細胞的作用，也研究其對周邊細胞的影響。推測 miR-449a 會降低自身的移動與侵犯能力，而其造成的 SASP 卻會促進周邊癌細胞的移動及侵犯。有別於 miR-34 成員，miR-449a 及 miR-449b 可同時抑制 AXL 及 MET 的蛋白量及 EGFR 磷酸化。文獻顯示當帶有 EGFR 活化突變的癌細胞對 EGFR 抑制劑(小分子或抗體)產生抗性時，AXL 與 MET 往往有活化現象。本團隊亦發現 miR-449 可透由 AXL mRNA 之 3'-UTR 影響其自身的表現，且 miR-449b 可讓癌細胞的化療敏感度增加。雖 miR-449s 對癌症重要，卻少有探討其基因調控機制者。與 miR-34b/c 相較，本團隊發現 miR-449 基因啟動子並無甲基化，顯示應另有因子調控其啟動子。本團隊發現 miR-449b 在肺癌細胞株的表現量遠低於 miR-34b/c 及 miR-449a/c，故推測轉錄後修飾機制亦極重要。研究目標：1. 在實驗動物比較 miR-449 各成員如何透過 SASP 機制對自身細胞及周邊腫瘤生長及轉移的影響；2. 釐清各 miR-449 成員在誘發細胞老化或凋亡的差異性；3. 驗證 miR-449a 如何透過 SASP 促進癌轉移，並找尋 miR-449a 之 SASP 現象相關因子，例如對 IL-8 表現之調控是否透過其基因啟動子或 mRNA 之 3'-UTR 或 5'-UTR；4. 釐清 miR-449b 提高癌細胞藥物敏感性的機轉及 AXL 的角色；5. 找尋可調控 miR-449 基因啟動子的轉錄因子，並探討 miR-449b 的 primary、precursor 及 mature 分子是否受甲基化或是其他 RNA 結合蛋白的調控。</p>	
計畫項目	<p><b>如何增進神經幹細胞之髓鞘化以促進神經再生</b></p>	
經費需求	2,976 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>神經系統損傷的修復與治療是目前在臨床上重要的課題。釐清神經再生機制及其生長因子的作用將有助於神經退化性疾病的了解以及患者之治療策略的掌握。本研究團隊已證實，神經導管配合神經幹細胞(NSCs)有助於受損的周邊神經再生。本計畫假設神經幹細胞的作用在於 NSCs 分化成寡突膠質細胞亦或神經元、分泌神經生長因子、以利提供有效的神經再生微環境，並進而幫助形成髓鞘。纖維母細胞生長因子(Fibroblast growth factors, FGFs)對於胚胎幹細胞與 NSCs 生長極為重要，細胞表達此蛋白質的 FGF1B 啟動子只在大腦 SVZ 組織中被活化。本團隊從而建構了一系列專利方法(USA Patent No. 6,984,518; 7,045,678; 7,745,214)利用 F1B-GFP 質體來分離 NSCs。本研究團隊經由蛋白質體分析進一步發現治療周邊神經損傷時 IL12 至為關鍵，包括：神經導管配合 NSCs 加入 IL12p80 的組別較未加入 IL12 的組別，有多達 4.5 倍的神經再生，同時也有較好的電生理及運動功能恢復。本研究團隊的初步試驗結果亦顯示 IL12p80 可經由活化 Stat3 來促進 NSCs 的分化成為神經寡突膠質細胞。此外，本團隊也建立高效率的自體誘導神經細胞來避免異體細胞移植所引發的免疫排斥問題。根據本團隊過去的結果，本計畫提出五項目標：1.證實人類的 IL12 蛋白質在周邊神經受傷修復的動物模式中能促進神經再生；2.確認 IL12 在小鼠動物模式中促進 NSCs 分化成寡突膠質細胞或神經元的能力；3.IL12 在體外研究中促進 NSCs 分化成寡突膠質細胞亦或神經元的機制；4.測試結合 IL12 與 FGF1 在體外研究中促進神經再生的能力；5.測試結合 IL12、FGF1 與神經幹細胞或誘導神經細胞促進小鼠神經再生的能力。研究成果將有助於確認 IL12 及 FGF1 在神經再生及因</p>	



	此而促進運動功能恢復的效果，並提供未來可能的臨床應用。	
計畫項目	高度 N-linked 糖基化之乳癌 exosomes 在腫瘤免疫誘發及微環境調控的角色	
經費需求	1,983 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤可釋放影響因子去調節組織微環境，進而控制癌細胞的行為並決定病程發展。不同於正常上皮細胞，癌細胞會大量釋放胞外泌體(exosomes)。胞外泌體可於細胞之間傳遞蛋白、脂質、及核酸，在腫瘤和微環境溝通中扮演了重要的角色。近年來，免疫療法為癌症治療帶來了重大的突破，本研究團隊希望藉由免疫療法解決乳癌化療及標靶治療後復發及轉移的問題。為此，須先了解乳癌在發展的過程中是如何逃脫免疫系統的監控。胞外泌體最初是在免疫系統中被發現，是免疫細胞傳播外來抗原的方法之一。本研究團隊在過去幾年的研究已發現，較惡化及轉移能力較高的乳癌細胞會釋放更多的 exosomes。而這些惡化癌細胞所釋放的胞外泌體帶有特定的內含物 (如：糖化程度高的表面蛋白)。由於胞外泌體是免疫細胞間主要使用的訊息傳遞介質，本研究團隊認為惡性腫瘤所釋放的胞外泌體可能在乳癌發展中的免疫逃脫扮演了重要角色。本研究將利用兩個動物模式：orthotropic fluc-eGFP 4T1 tumors in Tg(Gnrhr-fluc/EGFP) immunocompetent mice 及 spontaneous MMTVPyMt/GFP mice - 研究高度糖化的胞外泌體在乳癌免疫逃脫及轉移中所扮演的角色。本團隊希望找出惡性腫瘤胞外泌體上和乳癌免疫逃脫有關之特定標記(如：表面特定糖基)並針對此胞外泌體特定糖基去調控以抑制乳癌免疫逃脫，以期發展出有效的乳癌免疫療法。</p>	
計畫項目	探討 ZNF479 在肝細胞癌腫瘤進程中之調控機轉與應用策略	
經費需求	2,099 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>ZNF479 為一個全新之轉譯因子，在任何組織或器官中的表現或功能從未被報導過。本研究團隊近期研究發現 14-3-3 可藉由誘導 ZNF479 來抑制第一型金屬硫蛋白的表現，進而促進肝細胞癌細胞及腫瘤生長。本研究團隊的研究結果也發現 ZNF479 可顯著地誘導 DNA 甲基轉移酵素等數個表觀基因調控因子的表現，且由於 ZNF479 分子序列中包含一段 KRAB 區域序列，可能是一個具有抑制轉譯能力之因子，因此本團隊希望能深入探討 ZNF479 是否可藉由抑制小分子核糖核酸、改變代謝物生成、或其他可能的分子機轉來調節 DNA 甲基轉移酵素等表觀基因調控因子的表現。在進一步利用 Oncomine 資料庫分析 ZNF479 在肝細胞癌腫瘤中之表現時，本研究團隊發現 ZNF479 在整體肝細胞癌檢體中的表現，相較於正常的肝組織並無明顯增加，但其可能與感染 C 型肝炎之肝腫瘤具有正向關連性，因此本團隊規劃在臨床檢體中驗證 ZNF479 及其相關因子與肝炎的相關性，並分析其可能之預後結果。此外本團隊也發現了組織蛋白去乙酰化酶抑制劑除了會影響 H3 組織蛋白甲基化之外，也同時會減少 ZNF479 之表現，因此希望能以 ZNF479 所影響之表觀基因調控作為標的物，進行小分子物質之篩選、並結合其他可能之藥物來探討對肝細胞癌腫瘤的影響。最後本團隊希望能建立 ZNF479 之基因剔除小鼠，配合以組織基因微陣列表現分析等方法來研究 ZNF479 是否在維持其他器官或組織的生理功能上扮演重要角色。本計畫擬進行的研究方向包括：1. 探討調控 ZNF479 轉錄活性之詳細機轉。2. 探討 ZNF479 是否藉由調控小分子核糖核酸、代謝質體及表觀基因調控甲基化來影響腫瘤進程。3. 在臨床檢體中驗證 ZNF479 與其他因子表現的關連性及預後結果。4. 測試 ZNF479 合併其他藥物對肝腫瘤的影響。5. 研究 ZNF479 在其他器官或組織中可能的生理功能。</p>	
計畫項目	探討雙特異性磷酸酶 6 在血管疾病扮演的角色及其分子機制	
經費需求	2,015 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>全世界最首要的疾病負擔為心血管疾病，也是第一死亡原因。在臺灣也不例外，根據 2016 年統計心血管相關疾病在國人十大死因中就占 3 項。因此，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，</p>	

	<p>包括動脈粥狀硬化與血管再狹窄等。動脈粥狀硬化是由於斑塊在中大型血管慢慢形成而逐漸阻塞管腔及血流。醫療干預通常利用冠狀動脈球囊血管成形術、支架置入或冠狀動脈搭橋術等來疏通血管；但這些醫療干預常造成血管壁損傷導至血管再狹窄。血管平滑肌細胞在正常血管不太增生，負責調控血管彈性；但血管壁受傷後平滑肌細胞則會增生並遷移至內膜層造成血管堵塞。MAP kinases 活化途徑(尤其是 ERK1/2)在調控生理反應扮演重要角色(包括細胞增生、遷移等)以維持生理恆定；一旦這途徑受干擾就可能造成病理反應。雙特異性磷酸酶可將活化的 MAPK 去磷酸化使其失去活性。雙特異性磷酸酶 6 (DUSP6)特別可對 ERK1/2 去磷酸化。先前研究顯示 DUSP6 參與心臟衰竭與肥胖等疾病，但其在血管疾病之角色未明。我們的初步數據顯示血管受傷後 DUSP6 在血管中層及內膜層平滑肌細胞有顯著增加，意味著 DUSP6 參與血管疾病之形成。在本計畫中，本團隊設定三個目標：1. 探討 DUSP6 在血管病變時扮演的角色；2. 探討 DUSP6 影響血管細胞功能的分子機制；3. 鑑定 DUSP6 在血管細胞中之新穎 substrates 或 interaction partners。</p>	
計畫項目	探討登革病毒感染引起的免疫反應中粒線體的角色	
經費需求	1,337 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革病毒感染是世界性公共衛生的問題。病毒感染可能造成嚴重的組織破壞或致命如登革出血熱和登革休克症候群。本研究團隊早期的研究證實，人類樹狀突細胞是登革病毒感染的主要宿主(Ho et al., J Immunol, 2001)。經由樹狀突細胞，登革病毒可以引起一系列的免疫反應(Ho et al, J Immunol, 2005; Wu and Ho et al, Eur J Immunol, 2009; Wu and Ho et al, J Clin Immunol, 2011)。本團隊後續的研究證實病毒感染能促使具有保護作用的 interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 (IFIT3)的產生(Hsu and Ho et al, Plos One, 2013)而醣蛋白 galectin-9 則能協助被病毒感染的樹狀突細胞移行到淋巴組織 (Hsu and Ho et al, J Cell Mol Med, 2015)。與其他干擾素比較起來，干擾素 lambda1 在登革病毒感染下是最有效率被引導產生的(Hsu and Ho et al, Sci Rep2016)。本研究團隊近期的研究也意外發現登革病毒感染人類樹狀突細胞後能活化 Toll like receptor 9，其中的機轉與粒線體去氧核糖核酸從粒線體釋放到細胞質有關 (已投稿到 Cell Reports)，本研究團隊也找到登革病毒感染後被活化且未曾被探討過的粒線體內特有的分子 cytidine/uridine monophosphate kinase2 (CMPK2)和 mitoferrin 2。CMPK2 最早是由臺大張智芬實驗室在 2008 年 clone 出來。本團隊已自本計畫的協同主持人張智芬的實驗室取得一些有關 CMPK2 的製劑。在本計畫裡，本研究團隊想進一步釐清：1. 登革病毒感染是如何調控粒線體的功能；2. CMPK2 和 mitoferrin 2 在登革病毒感染中所扮演的角色：它們是否影響病毒的複製和病毒逃避免疫監控的機制、是否影響醣蛋白(galectins)的產生和作用、是否影響干擾素的反應等。本計畫的研究成果將開啟本團隊對登革病毒感染對粒線體內運作機制的影響的認知。</p>	
計畫項目	腫瘤分泌之琥珀酸和琥珀酸受體在腫瘤巨噬細胞極化和腫瘤發展的病理相關性	
經費需求	2,847 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>代謝物已被視為生理或病理狀態的重要指標，藉由疾病相關代謝物的鑑定可提供開發疾病預防或治療的策略基礎。代謝在癌症中的重要性已成為新興主題。腫瘤細胞在其微環境中釋放可溶性分子影響其生長，存活和轉移，也影響周圍細胞以促進腫瘤本身發展。巨噬細胞為腫瘤微環境中主要細胞群，可被腫瘤或微環境信號激活並極化為腫瘤相關巨噬細胞(TAM)，進而促進腫瘤發展。本研究團隊使用比較代謝組學發現：癌細胞包括肺癌和前列腺癌細胞會釋放琥珀酸到其微環境，此腫瘤分泌的琥珀酸可以啟動琥珀酸受體(SUCNR1)信號將巨噬細胞極化成 TAM 並促進腫瘤轉移。重要的是，與健康受試者相比，肺癌患者的血清琥珀酸量明顯偏高，此結果具有重要的臨床意義，且指出血清琥珀酸可做為開發抗癌單克隆抗體的標靶。然而，琥珀酸及其受體 SUCNR1 在調節巨噬細胞極化和腫瘤發展的病理生理相關性與分子基礎仍有待進一步探討。本研究團隊計畫提出四個具體目標：1. 判定腫瘤分泌的琥珀酸生成及分泌運輸機轉；2. 探討琥珀酸及 SUCNR1 在 TAM 極化和腫瘤發展中的病理生理相關性；3. 闡明琥珀</p>	



	酸促進巨噬細胞極化和腫瘤轉移的詳細機制;4. 開發單克隆琥珀酸抗體作為抗癌治療性抗體。本研究結果可對腫瘤分泌的代謝物和腫瘤微環境調節之間的生理相關性有突破性的發現，並將有助於提供癌症預防藥物開發。	
計畫項目	探討以多細胞三維立體(M3D)球體培養作為體聚循環腫瘤細胞(CCTCs)之體外模型及腫瘤轉移的精準治療篩選平臺	
經費需求	1,626 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤的轉移是癌症病患死亡主因。當腫瘤細胞離開原發病灶進入血液循環就會形成循環腫瘤細胞(circulating tumor cells; CTCs)轉移到遠處的器官。雖然目前結直腸癌(CRC)致癌路徑 Wnt/<math>\beta</math>-catenin 的相關致癌機轉已被闡明，但針對抑制此路徑的臨床治療效果卻不理想。究其原因，可能是因為這些致癌機轉是在培養皿二維(2D)的環境中所獲得，而真正的人體腫瘤是在立體三維(3D)的環境下生長，兩者仍有差異。近期研究顯示立體聚集的循環腫瘤細胞 (clustered CTCs; CCTCs)，較單一 CTCs (single CTCs)有更高的轉移能力。由於本團隊有多年以多細胞三維立體 (multicellular 3D; M3D)球體在體外培養胚胎幹細胞之類胚胎球體(embryoid body)的經驗，因此本團隊打算探討以體外培養 M3D 球體的模式是否能更近似人體真實的狀況，以提供做為 CCTCs 更精準的治療篩選模式。臺灣 CRC 的發生率近年來已超越歐美躍升為全球第一，是本土急需要探討的主要癌症。利用 CRC 患者腫瘤組織的轉錄組(transcriptome)的大數據研究，本研究團隊初步發現當使用 M3D 的培養方式培養 CRC 細胞時，其 M3D 球體的形成是隨著 <math>\beta</math>-catenin 的功能促進而減少，當 <math>\beta</math>-catenin 功能被抑制時其 M3D 球體的形成才增加，且在小鼠癌症轉移模式中也顯示當 <math>\beta</math>-catenin 被抑制時，肺部有較高比率的 CCTCs。因此，本研究團隊在本四年計畫提出以下研究目標：1. 闡明 <math>\beta</math>-catenin 在 M3D 球體形成扮演的角色及機制；2. 評估 M3D 球體之體外培養方式是否能真實反映活體 CRC 的轉移進展；3. 以 M3D 球體之體外培養方式發展可應用在精準醫學的新癌症生物標記及藥物標靶；4)推展驗證此 M3D 球體之體外培養方式可否適用其它常見的癌症。本研究團隊相信此研究不僅可揭露有關 CCTCs 形成的機制，還可提供對抗癌症轉移一個具有高轉譯性的體外模式，有助於尋找治癒癌症轉移的生物標記及有效藥物。</p>	
計畫項目	探索正常及癌細胞製造 5-MTP 的 HIOMT	
經費需求	6,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫目標是尋找製造 5-MTP 的 HIOMT isoform，並且以結構生物學了解其製造 5-MTP 之結構機制。另一個目標是探討癌細胞 HIOMT 表達的缺陷以及缺陷表達如何影響癌細胞色胺酸的新陳代謝及癌轉移。本計畫也看重轉譯研究。最終的目的是研發出以 serum 5-MTP 為主的癌指標並且開發出新的防癌化學產物。要達到這些目標本研究團隊提出六項計畫目標：1. 確定 HIOMT298 isoform 為製造 5-MTP 之酶並解其之結構；2. 研究癌細胞 HIOMT 表達缺陷及其對色胺酸代謝的影響；3. 以 stable transfection 增高 HIOMT 表達其對癌細胞功能之影響；4. 分析人體癌組織 HIOMT 表達及血液 5-MTP 濃度並以及其為 biomarker 的可行性；5. 5-MTP stable analogs 之癌預防作用及 6. 5-MTP 抑制癌細胞 COX-2 表達之 transcriptional mechanism。特以創新的思考及新款的研究方法執行這個研究計畫。本研究團隊初期這個計畫對於 HIOMT isoform 之生化功能及其對癌轉移的作用會有徹底的了解，並且會研究出新的 cancer chemoprevention 之新的 biomarker 及產物，在醫學上及經濟上都具有很高的價值。</p>	
計畫項目	探討羥基吡啶氧位甲基移位酶在製造5-甲氧基色胺酸、色胺酸代謝與血管疾病扮演的角色	
經費需求	4,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>心血管疾病一直是全球疾病最重要負擔，也是導致死亡的主因。在臺灣，2016年國人十大死亡原因中血管相關疾病就占了三名(心臟疾病、腦血管疾病與高血壓)，耗費了相當大的醫療支出。因此，實有必要尋找預防/治療血管疾病之新分子與策略。色胺酸(tryptophan)代謝產物參與生理調控，其不正常代謝則引發</p>	



	<p>疾病。例如心血管疾病病人有較高的犬尿氨酸(kynurenine)/色胺酸比例。另一方面，動物體具有自我防衛功能，能產生保護因子。一個最近發現的色胺酸代謝物 5-methoxytryptophan (5-MTP)有抗發炎功能。本研究團隊發現冠狀動脈病人血液中 5-MTP 的濃度較正常人低。在動物模式，本團隊也發現 5-MTP 可以降低血管內膜增生與堵塞。因此，探討 5-MTP 的合成酵素將有助於了解 5-MTP 如何產生。初步研究顯示羥基吲哚氧位甲基移位酶(hydroxyindole O-methyltransferase (hHIOMT))為製造 5-MTP 的主要酶，在人類有三個亞型，但並不清楚這些亞型在血管疾病的功能，也不知增加其表現是否會影響其他色胺酸代謝物濃度，及後續如何影響血管細胞功能。因此這個子計畫設定三個主要目標：1. 探討在基因轉殖鼠表現不同 hHIOMT 亞型對血管疾病的影響；2. 探討表現不同 hHIOMT 亞型是否改變血管組織及血管細胞中其它色胺酸代謝物濃度；3. 探討色胺酸代謝的改變如何調控血管細胞功能。</p>	
計畫項目	探討 5-甲氧基色胺酸於發炎疾病中的抗發炎機轉及藥理機制	
經費需求	4,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>血管內皮細胞是釋放 5-甲氧基色胺酸(5-MTP)進入循環血液中的主要來源，5-MTP 可作為體循環中的自體分泌激素來調控血管發炎的恆定以及防禦全身性發炎。訊號傳遞與轉錄研究的結果發現，5-MTP 的抗發炎作用可能是透過細胞膜上之受體啟動抑制訊息來阻斷 p38 及其下游 NF-kB 和 p300HAT 的轉錄活性。因此鑑定 5-MTP 受體並了解此受體的生理特性將可以全面了解 5-MTP 如何控制發炎及其相關藥物測試和開發。此外，探索 5-MTP 作用機制有助於瞭解其在全身性發炎反應中的生理角色，為人類發炎疾病的藥物開發提供新標的。蛋白質與配體交互作用的生化實驗之初步結果指出 5-MTP 可以與膜上受體蛋白質結合。訊號傳遞的研究顯示 5-MTP 可活化 PTP1B 以阻斷 p38 MAPK 的活性，從而抑制 NF-kB 所調控的發炎反應。惟包含鑑別 5-MTP 受體在內的詳細作用機制還有待進一步研究證明。本團隊提出了以下具體研究方針：1. 5-MTP 受體的鑑定與了解其特性；2. 闡明 5-MTP 控制發炎物質的表現及抑制全身性發炎的機制；3. 評估內皮細胞 HIOMT 亞型在發炎控制中的生理角色；4. 開發 5-MTP 衍生物做為抗發炎藥物。每個具體的目標都將透過創新的方法來達成。本計畫的研究發現將對 5-MTP 維持發炎平衡與控制全身性發炎的生理作用與調控機制帶來突破性的了解與影響，同時也為預防人類發炎疾病開闢新的方向。</p>	
計畫項目	新穎 FGF1 蛋白質的蛋白質體學與功能研究及其在小鼠體內之分佈情形	
經費需求	1,477 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>纖維母細胞生長因子第一型(Fibroblast growth factor 1, FGF1)為體內刺激細胞生長的自泌與旁泌性蛋白質，對於發育及組織修復有重要影響。早期研究發現 FGF1 基因剔除鼠在正常的飼養下無顯著生理影響，但在高油脂飲食壓力下會導致胰島素抗性與體內代謝恆定(Homeostasis)不正常。調查 Alzheimer's disease 發現，在病人大腦的類澱粉質沉澱區域周圍 FGF1 蛋白質的表達增加，而 FGF1 蛋白質的神經細胞的數量顯著減少。最新研究指出 FGF1 在大腦中影響動物學習的調控機制(Uchida et al., 2017)。可見 FGF1 蛋白質在動物體內扮演著重要的角色。本計畫的先期結果顯示，除了目前已知 17.3kDa 的蛋白質外，動物體內亦存在著三個非傳統形式的 FGF1 蛋白質(19.0, 14.7 &amp; 11.3 kDa)，是過去是不曾被報導過的。此外，本研究團隊也發現相較於微生物大量表達的 FGF1 蛋白質，在大腦中以 N 端乙烯化為主要形式存在，並對細胞生長與分化有顯著影響。為探討 FGF1 在維持動物體內平衡的角色與作用機制，本研究團隊提出以下六項目標：1.非傳統形式 FGF1 蛋白質的純化與探討； 2.老鼠腦中乙烯化 FGF1 蛋白質的純化與探討； 3.探討老鼠腦與其它組織中乙烯化 FGF1 蛋白質的分佈； 4.利用基因工程與蛋白質表達技術生產非傳統形式 FGF1 蛋白質； 5.產製及探討對於非傳統形式 FGF1 蛋白質有專一性的抗體； 6.探討非傳統形式 FGF1 蛋白質在老鼠組織的表達情形。本研究成果將有助於了解 FGF1 及非傳統形式之 FGF1 在動物體內的代謝平衡所扮演的角色，並進一步提供對神經退化性疾病(如 Alzheimer's disease 等)或大腦學習功能障礙疾病的了解與可能的治療方向。</p>	

計畫項目	以Micro-Western Array平臺與3D cell culture技術建構攝護腺癌預後蛋白質生物標誌	
經費需求	674 千元	經費來源：科技部
計畫重點	人類攝護腺癌的病理組織評估依賴標本組織形態學上的分級，但用於預後的參考價值仍然有限。本研究團隊使用新穎的蛋白質研究技術「Micro-Western Arrays (MWA)高通量平臺微陣列西方轉印」技術，搭配 434 個調控基因的表觀蛋白質(epigenetic protein)抗體分析攝護腺表皮細胞 RWPE-1 於三維基底膜微環境(3D)下的腺體分化過程，第 2 天的群聚型態(Cluster)與第 6 天分化成腺泡(Acinar)的蛋白質圖譜(protein expression profiles)，同時將此分化過程前後蛋白質表現有差異者，用於臨床攝護腺癌復發風險預測。初步研究結果顯示，使用統計學存活分析 Cox survival analysis 與分化過程有表現量差異的 144 個候選蛋白質，選出一組 12 個表觀蛋白質，可以成功用於 50 個攝護腺癌術後復發風險的預測。進而從 Acinar/Cluster ratio low 中挑選出數個候選蛋白質進行初步評估，發現腫瘤轉錄因子 6(ATF-6, activating transcription factor 6)是值得深入探討機轉的候選蛋白。ATF-6 初步研究結果顯示：ATF-6 於臨床病理切片 IHC 染色判讀結果，在 prostate adenocarcinoma (n=46)高於正常攝護腺組織(n=4)(p=0.009)，當使用 siRNA 抑制 ATF-6 在攝護腺癌細胞的表達時，觀察到攝護腺癌細胞的增生與爬行均受到抑制(n=3, p<0.05)。因此，ATF-6 具有臨床上與 in vitro 上的意義，值得進一步深入探討其在攝護腺癌進程上所扮演的角色與可能的機轉，期發展出合適的小分子藥物並轉譯到臨床的預後診斷。	
計畫項目	針對 ROR2 治療晚期攝護腺癌	
經費需求	971 千元	經費來源：科技部
計畫重點	攝護腺癌在臺灣十大癌症排名第 6，雄性荷爾蒙剝奪療法處理已發生轉移的攝護腺癌細胞的標準療法，病患存活期約 1~2 年，目前對晚期攝護腺癌無其他有效療法。本團隊最近研究發現提高攝護腺癌細胞中的 ROR2 蛋白質表現量可以抑制細胞的轉移力與侵略力；而且具有較高 ROR2 表現量的攝護腺癌病患比 ROR2 表現量低的病人有較好存活率。由此推論，ROR2 在攝護腺癌中可能扮演腫瘤抑制蛋白質的角色。近來，ROR2 被報導能抑制典型 Wnt 訊號傳遞，已知過度活化的典型 Wnt 訊號途徑將促進癌幹細胞的特性。本研究之目標 1. 將探討 ROR2 對癌幹細胞特性的調控：計畫應用球體形成能力、抗藥性測試和動物實驗來檢視在攝護腺癌細胞中大量表現 ROR2 是否能抑制癌幹細胞的特性。並應用高通量基因晶片與高通量西方墨點分析系統來探索受 ROR2 調控並參與調控癌幹細胞特性的基因與蛋白質。此外，近來研究指出在攝護腺癌中抑制 Akt 能降低有氧的糖解作用。本團隊的研究也顯示在攝護腺癌細胞中大量表現 ROR2 能抑制磷酸化 Akt 與典型 Wnt 訊號的活性。因此研究目標 2. 將探討 ROR2 對能量代謝的調控：預計應用海馬能量代謝儀來檢測 ROR2 是否能抑制有氧的糖解作用並；應用高通量西方墨點分析系統來探測受 ROR2 調控並參與調控能量代謝蛋白質。CAPE 是蜂膠萃取物中具有生物活性的化合物。本研究團隊先前研究顯示 CAPE 可能是 Akt 的抑制劑，且是 ROR2 的促效劑。因此本計畫目標 3. 將評估 CAPE 活化 ROR2 對癌幹細胞特性與能量代謝的抑制效果。期望此研究成果能釐清 ROR2 在攝護腺癌所扮演的角色，從而吸引對 CAPE 與 ROR2 在抗腫瘤能力方面有興趣的研究人員能著手應用於其他癌症研究。	
計畫項目	探討基因變異、基因與基因或基因與環境的交互作用在兒童過敏免疫疾病和兒童肥胖上所扮演的角色和影響	
經費需求	2,048 千元	經費來源：科技部
計畫重點	過去數十年來，全世界不論兒童或是成人，其過敏免疫疾病以及肥胖的盛行率，均逐年增加；目前，異位性皮膚炎、呼吸哮喘、氣喘和過敏性鼻炎也是臺灣孩童臨床上常見的疾病，而過敏免疫疾病的醫療照護，也已經成為已開發達國家中十分重視的孩童醫療照護問題與公共衛生的負擔。不只是過敏免疫疾病，過去研究指出肥胖兒童，比一般同年紀的非肥胖兒童，日後發生新陳代謝疾病(例	



	<p>如：糖尿病、心血管疾病、腦血管疾病等)的風險均有顯著增加之趨勢；此外，先前研究結果也指出遺傳因子與兒童過敏免疫疾病及肥胖的發生有顯著相關，一般認為過敏免疫疾病及肥胖的發生，除了與環境因子和遺傳因子有關之外，基因與基因或基因與環境的交互作用，對兒童過敏免疫疾病及肥胖的發生也有一定程度的影響，然而，目前對基因與基因或基因與環境的交互作用與兒童過敏免疫疾病或肥胖的發生之關係的研究並不多，而其間作用機制，目前仍不清楚。因此，本研究計畫將利用三個獨立的研究世代：第一個為於 2010 和 2012 年間在臺北及林口長庚醫院出生的學齡兒童、第二個於基隆地區所收到的一千多位學齡兒童以及第三個於美國及波多黎各地區所收到的學齡兒童；我們計畫於此三個獨立的研究世代，收集 genome-wide 遺傳因子的資料，並收集目前已知與兒童過敏免疫疾病或肥胖有關之危險因子的資料，針對孩童在臨床上常見的過敏免疫疾病，例如：異位性皮膚炎、呼吸哮喘以及氣喘，以及肥胖，分別進行一系列遺傳因子、基因與基因或基因與環境的交互作用分析探討，例如：找出與兒童過敏免疫疾病及肥胖相關的遺傳基因，以及可能導致兒童過敏免疫疾病及肥胖發生之基因與基因或基因與環境的交互作用。我們期望能經由這項研究計畫之結果，藉以釐清與兒童過敏免疫疾病及肥胖相關之致病基因、以及導致風險增加之基因與基因或基因與環境的交互作用，對孩童在臨床上常見的過敏免疫疾病或肥胖發生之影響，並能有更進一步的了解其對相關之免疫發炎機制的調控，日後並能夠將此研究結果轉譯為臨床上的診斷方法，藉此更準確地預測及預防孩童日後過敏免疫疾病及肥胖的發生，及早進行預防性治療。</p>	
計畫項目	應用於籃子臨床試驗之兩階段設計	
經費需求	854 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>愈來愈多的新研發之癌症藥物均具分子標靶性，亦即大部分的癌症藥物均僅對部分病人有效。目前標靶藥物的研發，均僅探究藥物是否可以對抗具某種體細胞突變的單一癌症類別。然而不同癌症類別，可能均具有相同的體細胞突變。因此籃子試驗設計主要是收集所有具相同的體細胞突變之不同癌症類別的病人。主要目的是要探究研發藥物是否對所有具相同的體細胞突變之不同癌症類別的病人具效能性。於此兩年計畫，將發展兩階段的籃子設計。第一年，針對每一種癌症類別，分別發展兩階段的臨床試驗設計。第一年發展的設計，可能較不具效率，相對也可能需要較的樣本數。因此第二年計畫，將視每一種癌症類別為一分層，然後發展分層式之兩階段設計。此種方法類似於針對存活分析所使用之分層 log rank 檢定。</p>	
計畫項目	系統性農藥暴露與兒童神經發展之健康風險	
經費需求	1,584 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>系統性農藥，包括尼古丁菸鹼類殺蟲劑和芬普尼主要透過干擾無脊椎動物中樞神經系統的神經傳遞，廣泛地應用於農作物種子的殺菌、寵物用或環境用殺蟲劑等。因具有水溶性及持久性的特質，已造成農業土壤、淡水資源、非目標植被和海洋生態的廣泛污染。系統性農藥最被關注的毒性是對傳粉媒介如蜜蜂等的危害，然而研究也顯示其對脊椎動物的亞致死效應，例如免疫功能受損、生長遲滯或繁殖成功率降低。由於這類殺蟲劑在蔬果被食用前無法被洗掉，所以人體的暴露很難避免，對易感的胎兒或兒童的潛在神經毒性更是不容忽視。蜂群崩壞症候群的研究，已證實亞毒性的尼古丁菸鹼類農藥暴露及線粒體去氧核糖核酸損傷會影響蜂群的行為及存活率。線粒體的功能障礙如去氧核糖核酸突變、缺失和拷貝數的變化也有研究證實可做為數種環境和職業化學物暴露之可靠的生物標誌。但暴露於系統性農藥的人類是否可以觀察到類似現象仍然未知。本研究是利用一個前瞻性的設計-臺灣出生世代研究，對象為配對的母子，將檢測母親及兒童尿液中系統性農藥的濃度，和兒童在 2 歲及 9 歲之頰粘膜拭子或唾液中粒線體去氧核糖核酸的基因拷貝數。重要的初始目標是優化靈敏的檢測方法來測量尿液的新菸鹼類農藥及芬普尼，及開發一種實用且標準化的方法來量化線粒體去氧核糖核酸損傷。目標不僅要探索新菸鹼類農藥及芬普尼在臺灣兒童及母親的暴露情形，更可以瞭解其時序性的變化。透過調查產前與產</p>	

	後農藥暴露對兒童神經發育的影響，釐清暴露的關鍵時期、交互效應及潛在的生物標誌。並以長期的縱向觀點，去評估產前及產後農藥暴露與線粒體去氧核醣核酸的損害程度、兒童神經行為發展的關係。	
計畫項目	美國多方複審程序立案與最終書面判決結果之預測模型建立	
經費需求	1,227 千元	經費來源：科技部
計畫重點	多方複審 (Inter Partes Review) 制度是美國於 2012 年制定，提供社會大眾在聯邦地方法院以外的，另一個挑戰專利有效性的途徑。多方複審制度由於有較寬廣的請求項範圍解釋原則(broadest reasonable interpretation)以及較低的專利無效舉證責任(preponderance of evidence)，因此比聯邦地方法院更容易推翻被挑戰之專利請求項。自該制度施行以來，已成為極受歡迎的專利挑戰機制。多方複審程序起始於訴願書(petition)之有效遞交，經專利權人初步回應之後，由 3 位行政法官組成之合議庭依據雙方提交之資料決定是否對該訴願立案。實證資料顯示，多方複審一旦立案且未提前終止者，有 80% 以上的案例其被挑戰之請求項至少有部分被判決無效。因此若能事先評估立案之機率以及書面判決之結果，對於專利爭訟的兩造而言，有極為重要的意義。本提案計畫旨在建立預測多方複審立案與最終書面判決之模型，供利害關係者評估是否應持續進行多方複審程序，或宜思考其他法律/商業選項。本提案計畫將分析自 2012 年迄今已有立案決定之數千筆多方複審案件，分別從訴願書內容、被挑戰專利與多方複審案件之特徵、以及多方複審案件構成的實體網路(entity network)特徵等三個面向來建立預測立案決定與最終書面判決之模型。此一結合法律、專利、資訊三領域之創新研究，預期能具有產業實用的潛在價值。	
計畫項目	從醫療人員手機行為大數據，建立即時工時與值班監測系統	
經費需求	1,494 千元	經費來源：科技部
計畫重點	醫師過勞是重要的病人安全問題，而醫師工時規範也是近年國內外衛生政策的關注焦點。本研究將使用過去所開發的技術與本土實證基礎，開發全自動睡眠與工作的作息紀錄應用程式(App)，並以醫師為研究對象。本計畫的研究目的為：1. 利用手機使用行為、以及手機之所在地定位，設計自動紀錄工時與值班的手機程式系統。2. 針對不同科別的醫師、各種的輪班制度調整演算法，優化自動紀錄不同作息型態的演算法。3. 藉由手機使用行為紀錄與主觀的精神狀態評估，同時瞭解工作時數(量)與效率(質)的議題。本計畫依據 App 開發的階段，設計兩階段的系統開發以及各階段所需的受試者：第一階段：以小樣本且具有代表性的醫師為研究對象，為了解各專科醫師「工作」、「睡眠」以及混合工作與睡眠的「值班」狀態的手機使用行為，比對醫師和大眾族群的差異，修正自動判斷演算法，以提高本系統自動判斷醫師工作、值班及睡眠之間差異的能力。第二階段：擴大醫師受試者，以及使用公務手機的其他工作型態醫療人員，進一步驗證工時、值班及睡眠時間等變項，與身心健康狀態手機幻覺經驗與憂鬱的關聯。並探索能量化工作品質效率的演算法。	
計畫項目	兒童及青少年不健康生活型態與身體組成的關係	
經費需求	1,166 千元	經費來源：科技部
計畫重點	不健康生活型態是慢性病的主要危險因子，不健康生活型態含不健康飲食、不運動、或睡眠問題等，這些問題在成年人是相當明顯的，加上現在慢性病防治是國家的重點，而健康生活型態必須從小養成，一些血液生化值也許在年輕的時候尚未達危險程度，這些不健康生活型態對兒童及青少年的身體組成是否已經有影響？本研究擬以全國學童及青少年的營養調查資料來回答上述問題，臺灣目前沒有這方面的全國性的研究，兒童與青少年睡眠與身體組成的研究更少，本研究除了每個健康生活型態與身體組成的關係外，也想看綜合不健康生活型態與身體組成的關係。因此本計畫的最終目標在研究兒少不健康生活型態與身體組成的關係，在此目標下有三個目的分三年進行：1.第一年：資料清理	



	並分析兒少 20 世紀到 21 世紀在不健康生活型態(不健康飲食、靜坐時間或不運動、睡眠問題等)上是否有改變？哪些變好？哪些變壞？2.第二年：每個不健康生活型態與身體組成如體脂肪(total fat mass)、肌肉量(total lean mass)及骨質(total bone mass)的關係；3.第三年：綜合的不健康生活型態，如兩個以上或不同組合與身體組成的關係。本計畫期望能確認不健康生活型態對兒少身體組成的關係，日後作為介入或公共衛生教育的實證基礎，期能讓國人知道從小的飲食、運動、及睡眠對身體組成的影響，進而促進國人自我健康管理。	
計畫項目	疾病監測之時間地理群聚分析	
經費需求	491 千元	經費來源：科技部
計畫重點	透過將具有相似特徵的觀測值去分類在同一個群聚的方法，將可以了解一個隨機過程的運作結構。而在群聚分析中，研究團隊特別有興趣的是能夠同時考慮風險因子和時空相關性來對高發病率的時間和空間進行分群。在疾病監測模型中，能夠同時將病例群聚、病毒類型和環境因子放在相同的系統中進行風險評估是有其必要性。在此計畫中，將發展整合性模型，同時設計交替估計法來對時間空間群聚進行分析。也將應用偏差準則來進行模型選取，使時空群聚的型態可以不侷限在傳統的相鄰鄰居。	
計畫項目	臺灣失智症患者就醫情況與醫療利用的長期趨勢與影響因素研究-兼論失智症的非藥物防治策略	
經費需求	813 千元	經費來源：科技部
計畫重點	失智症是一個認知功能退化的慢性疾病，包含影響到記憶、思考、行為、以及日常生活活動能力等認知功能。雖然一般正常老年人隨著年齡增長，認知功能也將逐漸退化，但失智症患者退化得更為嚴重與迅速，甚至影響生活機能，是老年人失能的主要原因之一，其影響對象不僅是失智症患者本身的生理與心理層面，連患者的照顧者、家庭以及社會經濟層面亦受到嚴重影響，因此探討臺灣失智症患者就醫情況與醫療利用的長期趨勢、影響因素與非藥物防治策略乃是相當重要的研究議題，有助於擬定失智症照護政策。本三年期計畫將以本土實證資料與流行病學研究設計為基礎，在計畫第一年利用衛生福利資料科學中心之衛生福利資料檔探討臺灣失智症就醫患者的盛行率趨勢、藥物使用、老年共病症、安寧照護利用、入住照護機構、平均餘命與死亡率。在計畫第二年將利用衛生福利資料科學中心之衛生福利資料檔進行分析，以了解低社經地位者在失智發生率、相關用藥、住院率、死亡率、接受安寧照護之情形。在計畫第三年將利用國衛院收集的臺灣健康老化長期研究資料庫探討得舒飲食和身體活動對老年人認知功能障礙衰弱之影響，研究結果預期將可做為衛生機關日後擬定失智症照護防治政策的重要參考依據。	
計畫項目	利用巨量罕見變異與環境交互作用檢定與機器學習，搜尋疾病預測因子之自動演算法	
經費需求	2,149 千元	經費來源：科技部
計畫重點	研究罕見變異之基因與環境交互作用以釐清疾病病因，是為疾病防治策略的重要步驟。基因與環境交互作用涉及大量多重檢定，統計檢定力因而大受影響，故需要大量樣本，才能有足夠的統計檢定力，以偵測基因與環境之交互作用。而偵測罕見變異與環境之交互作用，必須有更大量的樣本，才能有足夠的統計檢定力。故需結合多個研究資料，始能達到所需要的大量樣本數，以偵測罕見變異基因與環境之交互作用。是以目前急需發展能利用統合或巨量分析，偵測罕見變異基因與環境交互作用的統計檢定方法。目前雖已有少數幾個利用統合或巨量分析偵測罕見變異基因與環境交互作用的統計方法，但那些方法，尚未能整合與利用所有不同的研究設計資料：例如縱貫家族資料與橫斷族群資料的整合與利用。且現有的整合統計量，尚未考慮罕見變異間的相關性，以提升檢定力。本研究將發展檢定一組罕見變異與環境交互作用的整體基因與環境交互作用效應檢定法，這組罕見變異，可來自同一基因、同一段染色體、同一調控路徑、或其它定義之組別。本研究所提出的檢定統計量，是先前檢定罕見變異	



	主效應方法的延伸，因此，除了能整合所有不同的研究設計資料，考慮罕見變異間的相關性外，亦保留了下列與眾不同的特點：1. 可檢定連續、離散、存活等表現型資料；2. 所提出的檢定統計量，採回溯定義方式。亦即，給定表現型資料，將基因型視為隨機變數，因而降低了與表現型相關的抽樣方式所造成的偏誤或因表現型的分佈，所造成的影響；3. 可檢定X染色體上之罕見變異與環境之交互作用；4. 本研究首創，利用巨量資料，結合罕見變異與環境之交互作用檢定與機器學習，搜尋預測疾病重要因子的自動化演算法。	
計畫項目	多區域試驗根據存活指標評估一致性療效之最佳分配設計	
經費需求	326 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年來，多區域臨床試驗已成為開發新藥的首選策略。通過在同一方案下納入來自世界各地許多地區的受試者，多區域臨床試驗尋求獲得所有參與區域的同步藥物批准。因此，除了需要驗證整體療效之外，藥政單位也須評估各區域療效的一致性。第三期臨床試驗的主要指標通常是整體存活率，然而，採用此種指標往往會導致樣本數過大。有些第三期臨床試驗也會以無惡化存活期作為主要指標，但近年來也有一些文章在探討以無惡化存活期取代整體存活率作為主要指標，是否經得起驗證。在本計畫中，將考慮以存活指標作為主要指標的第三期臨床試驗。將推導出根據存活指標來評估一致性療效的最佳樣本分配設計。將以一些例子來瞭解所提出的統計方法的特性，並以模擬研究來評估所提出的統計方法的表現。如果能夠推導出統計模型，解出最佳化樣本數分配，應該能更有效率的控制樣本數，降低臨床試驗之成本，縮短執行臨床試驗的時間。	
計畫項目	生活型態與空腹血糖測量值不同狀態之間轉移機率的關係	
經費需求	560 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究擬利用大型的美兆健檢資料，探討生活型態與糖尿病發生率的關係，以及生活型態改變，導致不同疾病狀態的轉移，藉以具體量化定義健康生活型態。研究團隊整理美兆健檢資料，自 1996 年至 2015 年，20 歲以上，有兩次以上健檢紀錄的個案，並將這些個案依其起始的空腹血糖測量值，區分為正常(NGT)、糖尿病前期(IGT)，以及糖尿病(DM)病患，並追蹤其歷次健檢血糖測量值，取其最後一次，區分為 NGT、IGT，或 DM，排除有服用降血糖藥，健檢時間間隔非一年者，以及期間 NGT、IGT，或 DM 不一致者，最後分析樣本人數約 25000 人。首先利用結構方程式模式(structure equation model, SEM)，將運動、飲食，BMI、WC，血壓、膽固醇、三酸甘油酯等變數，分別依其性質，整合為單一的潛在變數，稱之為輪廓變數(profile variable)，潛在的 profile 變數 lifestyle、obesity、cardiometab，分別由(exercise, diet)、(BMI, WC)、(SBP, cholesterol, triglyceride)所決定，前者會影響後者，如 lifestyle 會影響 obesity，lifestyle 跟 obesity 會影響 cardiometab，lifestyle、obesity、cardiometab 又會同時影響 diabetes，因此，可依彼此間的關係，建立狀態轉移的迴歸模式。狀態的轉移機率服從馬可夫性質，擬依各 profile 變數之間的關係，以及隨時間的變化，探討糖尿病不同狀態進程，或逆轉現象等，與生活型態如飲食、運動，體重控制，與心臟代謝危險因子血壓、膽固醇、三酸甘油酯等變數，之間的關聯性，藉以實質量化糖尿病風險，與如何調控這些相關因子，達到逆轉為正常健康狀態的目的。	
計畫項目	急性腎衰竭洗腎治療之戒斷耐久性分析，與戒斷後長期預後相關因素分析	
經費需求	1,361 千元	經費來源：科技部
計畫重點	急性腎損傷上升趨勢為世界性醫療體系問題。急性腎損傷導致醫院高死亡率與高費用，損害存活病人後續健康，導致壽命折損與醫療花費增加。進行更多釐清急性腎損傷之原因與後果的研究實屬必要。一個重要但仍缺乏深入研究的議題是「辨識急性腎損傷之痊癒」。這個一年計畫將聚焦於嚴重急性腎損傷，故聚焦於需要洗腎治療的急性腎損傷，與檢視可用來確認成功洗腎戒斷的準則。本計畫旨在增進有關急性腎衰竭洗腎治療之戒斷耐久性以及戒斷後長期預後	

	<p>相關因素的知識，將利用 2008 到 2017 的健保資料分析三個議題：1. 利用 Kaplan-Meier 方法估計洗腎治療戒斷後逐日的重新洗腎機率；2. 依據前述分析所定義之成功戒斷，利用 Kaplan-Meier 方法估計成功戒斷後逐日的 180 天內重新洗腎機率與死亡機率；3. 利用存活分析檢視成功戒斷後之長期預後相關因素。本計畫運用機率概念定義成功戒斷。估計相關機率數列後，本計畫將建構線上查詢系統，分別針對整體與子樣本病人呈現資料；子樣本依據為年齡、性別、成功戒斷後之天數、戒斷前之洗腎期間長度、開始洗腎時之器官衰竭與糖尿病狀況。這些資訊有助於醫師規劃洗腎戒斷計畫以及追蹤病人出院後之預後。本計畫也可呈現如何將健保資料轉化為可嚴謹剖析相關議題的存活分析資料。</p>	
計畫項目	利用系統生物學方法探討人類微小核糖核酸(microRNA)與大腸桿菌小非編碼核糖核酸(sRNA)之交互作用關係	
經費需求	1,324 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>人類微小核糖核酸(microRNA; miRNA)已證實可影響腸道共生菌群，在國際微生物學研究上被認為是重要的研究方向。此外，細菌小非編碼核糖核酸(small non-coding RNA; sRNA)可因應環境因子變化與刺激迅速調控細菌代謝。本計畫將透過系統生物學方法探討人類 miRNA 與大腸桿菌 sRNA 之交互作用，並藉此建立宿主 miRNA 跨物種轉移之基礎研究模式。本計畫之初步成果以藉由生物資訊完整分析並預測人類 miRNA 可能的目標大腸桿菌 sRNA 基因序列，未來透過計畫的執行將能首次釐清人類 miRNA 與共生之大腸桿菌 sRNA 交互作用假說，藉此探討 miRNA 跨物種轉移機制並影響共生細菌生長與代謝過成，最終成果也將能應用在探討 miRNA 與微生物菌相發展及細菌性腸道疾病之關聯上。本研究計畫主要目標如下：建立 miRNA 與大腸桿菌基因交互作用資料庫，透過基因功能學分析 miRNA 參與之細菌代謝機制。藉由報導基因系統，驗證 miRNA-sRNA 互補關係。同時，也將利用完整的大腸桿菌單基因剔除菌種庫(Keio strains)，探討 miRNA 跨物種轉移進入大腸桿菌之機制 (第一年)。分析 miRNA 對大腸桿菌 sRNA 與 sRNA 之目標 mRNA 表現影響，提出並建立 miRNA-sRNA-mRNA 三者跨物種基因交互作用研究模式假說，進一步透過碳源代謝利用與細菌生長曲線分析宿主 miRNA 對細菌生理的影響 (第二年)。藉由大腸桿菌 sRNA 剔除菌株庫，進一步驗證 miRNA-sRNA-mRNA 三者交互作用。同時，將配合高通量定序 RNA-seq 實驗，驗證 miRNA 對大腸桿菌基因調控之影響。也將利用總體基因體學(Metagenomics)方法，證明 miRNA-sRNA 調控關係對宿主腸道菌相表現之影響 (第三年)。</p>	
計畫項目	探討內質網壓力蛋白 SERP1 抑制登革熱病毒的作用機轉	
經費需求	2,538 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革熱病毒屬於黃熱病毒屬的一員，全球熱帶與亞熱帶地區中，目前有 1/3 人口正處於感染登革熱威脅，感染登革熱是這地區的重要致死原因。宿主細胞感染登革熱病毒後，會增加內質網壓力，允許病毒複製且不殺死細胞(apoptosis)直到病毒感染後期，然而登革熱病毒蛋白如何和內質網作用，且對登革熱病毒生命週期產生影響仍未知。之前的研究利用酵母菌雙雜合系統發現內質網壓力蛋白(SERP1)與登革熱病毒蛋白 NS4B 交互作用。HEK 293 細胞感染登革熱病毒後，SERP1 表現量會顯著的增加(15-20 倍)。若在 HEK 293 細胞內過度表現 SERP1，會抑制病毒產量(36 倍, P=0.02)；利用 SERP1 小髮夾 shRNA 干擾，減少細胞內 SERP1 表現量，發現病毒產量增加(3.4 倍, P=0.09)；在 HEK 293 細胞內剔除(CRISPER) SERP1 基因，發現病毒產量增加(16 倍, P=0.03)。因此，推測當內質網承受壓力時，SERP1 可能扮演一個抗病毒角色，抵抗登革熱病毒的感染。如同第一型干擾素反應，登革熱病毒可能藉由 NS4B 與 SERP1 交互作用，避免 SERP1 的誘發而抑制病毒產生，進而發展防禦機制，使病毒成功進行複製。研究團隊將進一步探討 SERP1 防禦登革熱病毒侵害的詳細分子機轉，研究結果也將呈現一個新的抗登革熱藥物的標的，並能夠促進抗登革熱或廣泛性抗黃病毒屬病毒藥物的開發。在這個三年的計畫中，規劃了以下具體目標：目標 1：驗證 SERP1 與 DENV NS4B 之間的交互作用(第一年)。目標 2：研究 SERP1 的過量表達、降低表達或基因剔除對 DENV 病毒生命週期的影響(第二到第三年)。目標 3：探討</p>	



	受 DENV 感染的細胞中，SERP1 主導的宿主反應(第三年)。	
計畫項目	探討以抑制極光激酶與致癌基因 MYC 之間的作用力為標的在治療小細胞肺癌的分子機制	
經費需求	2,316 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌細胞能透過基因突變或基因重組，重新編程細胞的代謝機制，促使細胞能更有效地利用營養物，以達到快速生長的目的。過去的研究觀察到，在許多癌症中 MYC 基因具有多重複製的現象。MYC 基因在細胞癌化時占有非常重要的角色，它可以促進與核糖體和線粒體關鍵生成基因的轉錄，並與葡萄糖與麩氨酰胺代謝、脂質合成、細胞週期的調控等功能相關。之前的研究認為 MYC 是 PI3K/mTOR 的下游訊號，然而，在具有多重複製 MYC 基因的癌症中 (如復發性的小細胞肺癌)，MYC 與 PI3K/mTOR 的訊息傳遞路徑如何調控癌細胞生長與代謝的機制並不清楚。近期的研究發現一個極光激酶 A 的小分子抑制劑 CD532 可以改變極光激酶 A 的結構，阻斷 MYC 與極光激酶 A 之間的蛋白質交互作用，造成 MYC 蛋白質降解。因此本計畫的目的在於利用 CD532 作為化學探針，研究 MYC 與 PI3K/mTOR 的訊息傳遞路徑在具有多重複製 MYC 基因的小細胞肺癌的細胞代謝與存活的機制，以驗證本計畫的假說「mTORC2 訊息傳遞路徑與 MYC 之間具有正向反饋調控的機制，而 MYC 蛋白質降解可以誘發 mTORC2 訊息傳遞路徑」。本計畫研究成果將使我們對 MYC 和 PI3K/mTOR 訊息傳遞路徑在癌細胞代謝中所扮演的角色產生更深入的了解，以及這些分子在代謝重新編程的癌細胞中是否具有正向的反饋調控機制。</p>	
計畫項目	以 CXCR4 受體為分子標的之藥物開發-研發以 CXCR4 受體為分子標的之新穎雜環化合物	
經費需求	1,995 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>化合物 CX714 為一個有潛力且可應用於周邊血管幹細胞移植(PBSCT)之候選藥物，以此先導藥物進行結構最優化，研究團隊發現當以噁唑取代三唑之五員環架構時，所得之衍生物 CX807 在肝腫瘤(HCC)與急性心肌梗塞(MI)的動物模型中皆有顯著的效果。故研究團隊嘗試將一系列五員雜環諸如：噁唑、異噁唑、惡二唑、噻二唑、咪唑、吡唑、四唑等進行置換，希望能從這些衍生物中發現更具發展潛力之 CXCR4 拮抗劑。根據電腦分子嵌合計算得知，Linker 1 上的五員雜環與 CXCR4 受體上的 Asn33 間具氫鍵交互作用力，故若於三唑五員雜環的 5 號碳位置建立鹵素原子，則可以 Suzuki-Miyaura 耦合反應的方式進行官能基轉換，加上親水性官能基以增強此極性作用力而獲得親和性更佳之拮抗劑。此外，Linker 1 末端環己烷則可置換成各類大小環烷類或長碳鏈架構，藉此增加與受體上的 Trp94、Trp102、Val112、His113、Tyr116 及 Cys186 間之疏水性交互作用力。最後，在三唑五員雜環的 1 號氮旁建立雙鍵，希望此類分子在構型上較不易彎曲，可同時與 CXCR4 受體之親水性及疏水性區域(subpocket)皆能產生交互作用，設計出活性更佳之 CXCR4 拮抗劑。</p>	
計畫項目	具免疫抗癌活性外泌體之生物製程優化與抗癌活性探索	
經費需求	949 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>外泌體(Exosomes)是從大多數類型的細胞皆可持續分泌的奈米囊泡，不但可以做為體內分子運載工具，且具免疫調節功能。臨床上主要用於腫瘤活性檢測。而今，外泌體的功能不斷地被開發，利用外泌體可在循環系統中移動的特性，也有開發外泌體作為小分子藥物的運載工具的趨勢。此外，樹突細胞衍生之外泌體(Dendritic cell-derived exosomes, Dex)是由免疫系統的抗原呈遞(Antigen Presentation)樹突細胞所分泌帶有組織相容性複合物(major histocompatibility complex, MHC)的功能性外泌體。若操縱其標靶及免疫刺激的特性，並發揮其載體的功能，將相對比起 T 細胞療法(CAR-T)更加簡便，也更具有競爭優勢。顯示外泌體非常有希望成為一種新型癌症治療的無細胞免疫療法。一般培養系統獲得的外泌體的數量非常低也不易觀察，僅少數研究試圖生產癌細胞外泌體進行免疫治療，但使用癌細胞外泌體存有風險。在此，本計畫利用新型氧氣與葡萄糖</p>	

	控制培養系統來實現增加樹突細胞的外泌體產量。設計光學報導系統(Reporter System)來標記外泌體。可視化(Visualizability)的設計將有助於估算產量、評估品質及未來追蹤細胞群體之間和動物體內外泌體的攝取和交換。預計使用這種經濟有效的技術，將可顯著增強樹突細胞的外泌體品質與產量。這個技術及產物應用在未來的癌症和其他疾病的治療中預計將可推動研究進展並大幅減少生產成本。	
計畫項目	應用分子內環化反應於抑制抗藥性金黃色葡萄球菌之藥物研發	
經費需求	2,335 千元	經費來源：科技部
計畫重點	抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA) 的感染與住院時程、醫療費用和死亡率的增加息息相關，是近年來於國際間備受矚目的多重抗藥性致病細菌，由於其幾乎對所有乙內醯胺類及大多數非乙內醯胺類抗生素產生抗藥性，故侷限了有效治療藥物的選擇。在細菌總是不停演化產生抗藥性的情況下，未來可能面臨無藥可用的窘境，故持續開發新型抗生素用以治療 MRSA 的感染，是當今刻不容緩且必須之重要課題。鑑於天然或合成/半合成的糖苷巨環分子一直扮演著相當重要的抗菌角色，故本計畫以此類分子結構為基礎進行構思，期所設計的稠糖巨環分子能展現高度抑制抗藥性菌株活性。於此，擬以單糖單元為模板，於一號位置及六號位置引進疊氮與炔官能基，再透過分子內的點擊化學疊氮炔[3+2]環化反應，建構 O-、N- 與 C-鍵結等系列稠糖巨環分子。所有合成的化合物將進行最低抑菌濃度測試，並挑選具良好抗菌活性者進行細胞毒性、藥物性質或作用型態探討，藉此建立詳細的結構-活性-性質關係，以進行更聚焦的結構優化，加速藥物開發工作。此外，所建構之稠糖巨環分子小型分子庫未來亦可應用在其他標的抗生素之篩選；冀望，本計畫之研究成果能成為 MRSA 藥物開發之重要參考依據。	
計畫項目	進逼分子剖析皮下脂肪細胞調控產熱活性之機制與其影響	
經費需求	1,561 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肥胖已成為一個普遍的流行病，除引發死亡及併發症的風險顯著增加外，在美國醫療照護上的花費在 2013 年已達八十億美元。目前在肥胖的治療上，仍有很大改進空間。近年在人類成人新發現具產熱效能的淺褐色脂肪細胞(beige adipocytes)，提供一新契機，唯對其瞭解仍相當有限，此計畫希望能對如何增加淺褐色脂肪細胞產熱活性的機制做進一步瞭解。AM630 為一具強效的第二型大麻素受體(cannabinoid receptor 2, CB2)拮抗劑，普遍用於 CB2 受體的研究上。不過，深入研究後發現，AM630 對淺褐色脂肪細胞之產熱作用並不來自於 CB2 受體。因此，此計畫預計利用目前由 MOST 106-2320-B-400-021 所支持的計畫找到 Gene X 研究此標的對淺褐色脂肪細胞之產熱效應之調控機制。除利用 primary adipocytes 為材料外，在動物體是否能有相同效果也將進行研究。除此外，Gene X 對淺褐色脂肪細胞之其他功能之影響，以及這些功能與產熱效應之間的相互關係也將做進一步探討。此研究除將對人類能量代謝上的瞭解有顯著貢獻外，對於伴隨著肥胖與老化問題日益嚴重的新陳代謝疾病之治療方式可能有機會提出新藥物標的。	
計畫項目	探討 MOR 受體變構調節劑 BPRMU0191 及 BPRMU0267 之鏡相異構物的分子機轉及藥理作用	
經費需求	2,586 千元	經費來源：科技部
計畫重點	發展有效控制疼痛但無副作用的藥物是疼痛治療的一大目標。於 2014 年，全球鴉片市場的收益即超過 150 億美金。本研究團隊經過數年研發，開發出特殊的鴉片受體變構調節劑 BPRMU0191 及 BPRMU0267 用以治療疼痛。然而，這兩個小分子化合物都有一個掌性中心，代表它們都有鏡相異構物。一些已知的藥物，如美沙冬及納洛酮，其鏡相異構物具有不同的藥理。研究團隊推論特定的 BPRMU0191 及 BPRMU0267 鏡相異構物與鴉片受體拮抗劑混和後，可啟動特定的訊息傳遞路徑，產生更安全且無副作用的止痛效果。而初步結果已成功分離	



	出 BPRMU0191 及 BPRMU0267 的鏡相異構物，並於細胞及活體驗證 (-)-BPRMU0191 及(-)-BPRMU0267，與小分子鴉片受體拮抗劑的混和物能產生良好止痛效果。因此，本計畫具體目標為(1)與藥物化學家，神經藥理學家合作，探討 BPRMU0191 及 BPRMU0267 鏡相異構物的分子機轉，包含受體專一性及其對鴉片受體訊息傳遞路徑的影響，(2)探討 BPRMU0191 及 BPRMU0267 鏡相異構物的藥理及初步毒理分析。希望藉由執行此研究計畫能鑑定出特定的鏡相異構物，相較於過去的混合混合物，毒性更低，且更不具成癮性，耐藥性，腸道及呼吸抑制等副作用。	
計畫項目	開發與設計新穎 FXYD2 抑制劑應用於卵巢亮細胞癌治療	
經費需求	1,956 千元	經費來源：科技部
計畫重點	根據衛生福利部的統計，105 年十大死因，惡性腫瘤排名第一，已連續 35 年居冠，其中卵巢癌死亡人數首次超過子宮頸癌，從 104 年的 12 名提升到第 10 名。卵巢癌在婦女癌症中有極高的致死率，尤其婦女若患有卵巢亮細胞癌(OCCC)，其預後通常會比其他組織型態的卵巢癌來得差，主因是 OCCC 對於化學治療的不敏感。目前臨床上並沒有可以信賴的卵巢亮細胞癌腫瘤標記，用以反應病人在臨床治療反應。因此，由成功大學臨床婦科許耿福醫師整合一跨領域團隊包括陳玉玲教授、李國賓教授和國衛院謝興邦研究員著手發展一個具有科學信賴的生物標記及精準醫療靶點，透過各研發團隊專長進行「垂直分工」與「橫向整合」，期望對於卵巢亮細胞癌患者能有更好的精準治療和預後表現。先前本團隊透過臨床檢體分析發現，FXYD2，Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase 的 $\gamma$ -subunit，在 OCCC 具有過度表達，並與病人的預後有強烈的相關性。當使用強心配糖體(cardiac glycoside, CG) 可以有效抑制 FXYD2 高度表現的 OCCC，但 CG 在臨床治療範圍狹窄，故本子計畫將以化學合成修飾策略與電腦輔助藥物設計之技術平臺，開發新穎 FXYD2 抑制劑。透過此三年計畫的執行研究，可使我們在有機合成與藥物設計上，有更密切的結合與應用，並對於以 FXYD2 為標靶進行新一代治療 OCCC 精準醫療藥物之開發。	
計畫項目	剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色:治療策略與生物標記開發--腫瘤微環境中 NRF2 調控干擾素路徑促使口腔癌惡性轉化：臨床意義與新穎治療策略之開發	
經費需求	1,886 千元	經費來源：科技部
計畫重點	口腔鱗狀上皮細胞癌是臺灣最常見的惡性腫瘤類型之一。此惡性腫瘤的治療多以手術切除合併放射性與化學治療的綜合型治療，但效果卻不盡理想，主要原因乃確診時腫瘤已呈現晚期狀態、產生繼發性腫瘤、局部復發、或遠端轉移等狀況。我們根據互補 DNA 微陣列 (GSE37991) 結合基因組富集分析方法 (GSEA)，檢測 40 對口腔鱗狀上皮細胞癌組織和鄰近正常組織的基因表現，發現干擾素 (IFN) 相關基因組的過量表達與腫瘤復發等預後不佳指標有最高的關聯性。過去的研究指出，IFN 相關路徑在調節抗腫瘤免疫反應中扮演重要的角色；然而，持續性地激活這些 IFN 路徑反而會導致免疫抑制，進而促使腫瘤惡性進展，並與癌症化學或放射性治療的抗性衍生有關。研究團隊先前的研究發現口腔鱗狀上皮細胞癌中 NRF2 的高量表達會誘發腫瘤的惡性進展，利用 RNA 干擾技術操縱 NRF2 基因的表現，結果顯示抑制 NRF2 能顯著降低口腔癌細胞的惡性化程度。此外，根據互補 DNA 微陣列結果結合 GSEA 分析發現，在 NRF2 抑制的口腔癌細胞中，IFN 相關路徑受抑制的程度最高，顯示 NRF2 可能為 IFN 訊息傳遞的重要調節因子。近來 NRF2 被發現可以削弱樹突細胞的功能以及促進骨髓衍生抑制細胞 (MDSC) 的活性，顯示 NRF2 可能參與腫瘤細胞免疫逃逸機制。根據這些發現，研究團隊提出了一個重要而新穎的假說：「NRF2 可能透過調節 IFN 相關基因的表現，營造免疫抑制的腫瘤微環境，進而促進口腔鱗狀上皮細胞癌的惡性進展」。據此，本研究計畫將致力於闡明 NRF2 是否為調節 IFN 相關基因失調的重要因素，以及釐清在腫瘤微環境中，兩者之間的交互作用與口腔鱗狀上皮細胞癌惡性進展、免疫抑制、與治療抗性的關係。本三年期的研究計畫目標如下：1. 探索 NRF2 調控的 IFN 路徑中，潛力誘發口腔鱗狀上皮細胞癌惡性進展的關鍵基因；2. 剖析腫瘤微環境中，NRF2 調控的 IFN 相關	



	基因對腫瘤惡性進展、免疫抑制、與治療抗性的作用機制；3. 通過破壞 NRF2 介導的 IFN 相關路徑，開發更有效的口腔鱗狀上皮細胞癌治療策略，以期突破目前臨床治療的瓶頸。這是一個原創性且具多元價值的研究，如能成功，將對腫瘤-免疫微環境的闡明提供重大貢獻，並且能在臨床上提供病患治療的利基。	
計畫項目	合成新穎 mu-/痛敏肽鴉片受體雙效促效劑之研究與應用	
經費需求	1,681 千元	經費來源：科技部
計畫重點	發展有效控制疼痛但無副作用的藥物是疼痛治療的一大目標。於 2014 年，全球鴉片類藥物市場的收益即超過 150 億美金，到 2020 年，全球鴉片類藥物市場預估可以達 206 億美金。敝研究團隊近年開發出結構新穎的 MOR/NOP 雙效促效劑可用以治療疼痛。研究團隊推論 MOR/NOP 雙效促效劑，可啟動不同於 MOR 促效劑所啟動的訊息傳遞路徑，產生無副作用的止痛效果。初步結果已於活體驗證 MOR/NOP 雙效促效劑能產生良好止痛效果且無明顯副作用。因此，本計畫之具體目標如下：1. 建立 (1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolinyl)methyl-carboxamide 系列化合物之活化 MOR 與 NOP 的構效關係(structure-activity relationship, SAR)。2. 建立此系列化合物之活體內止痛效果與結構之關係。3. 建立一個以人工智慧為輔助的虛擬篩選平臺用來篩選 MOR 或是 NOP 促效劑。希望藉由執行此研究以逐步開發不具成癮性，耐藥性，腸道及呼吸抑制等副作用的止痛藥，此為長期目標。	
計畫項目	新式多重標靶激酶抑制劑療法於肝細胞癌腫瘤及其微環境之臨床前評估與生物指標發現	
經費需求	1,912 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肝細胞癌是目前世界上第六種具有高度致死率與好發率持續攀升的癌症類型，對於無法手術切除或器官移植的病患來說，常規的化療療程通常是效果有限甚至是無效的。蕾莎瓦膜衣錠(Sorafenib)為一種多重激酶抑制劑，作為第一個分子類型標靶藥物，整體治療上在統計數據顯示其具有顯著療效並提高病患存活率。近期研究團隊確立了一種同為多重激酶抑制劑-DBPR114，其標定訊號路徑為 FLT3/AURK 與其他腫瘤相關激酶。初步的研究表明，DBPR114 不論在抑制癌細胞增生或於不同人類肝癌細胞株內對抗細胞活性、誘導細胞凋亡與抑制人類內皮細胞血管新生時，在效果上都更廣泛的優於蕾莎瓦膜衣錠。受到 DBPR114 調控生長抑制之肝癌細胞，其酪胺酸激酶受體的多重活性亦連帶受影響而表現調降，證實 DBPR114 於肝細胞癌中，作為多重激酶抑制劑有其效用與作用機制。為了確定這些體外實驗研究的發現，並進一步探討 DBPR114 作為多重激酶抑制劑於晚期肝癌病患效用，將設計利用人類肝癌細胞株進行異體移植模式來評估該化合物之潛在療效。生物標記物近年來於監測並評估治療過程是否有效，顯得越來越重要，並在測試評選藥物於標的組織中是否有其生物學效應有其重要意義。因此，由 DBPR114 所調控的藥物反應將於細胞與分子層面將探究有無潛在的生物標的物可作為藥物標的結合時，監測藥物反應之用。為此，擬定五項研究計畫:具體目標 1.評估 DBPR114 於肝癌細胞株異體移植模式中之抗腫瘤效用。具體目標 2.在肝癌腫瘤模式中，評估 DBPR114 對其腫瘤復發與抗藥性之影響。具體目標 3.評估 DBPR114 對成為蕾莎瓦膜衣錠療程失敗時之二線藥物可能性。具體目標 4.確定 DBPR114 治療反應與抗藥性相關之潛在藥物動力學生物標記物。具體目標 5.測定 DBPR114 調控引導藥物作用與潛在藥物動力學生物標的物之持續性。	
計畫項目	建立合成 5,6-雜環嘧啶雙環之反應方法並應用於開發新穎 EGFR 抑制劑	
經費需求	1,310 千元	經費來源：科技部
計畫重點	癌症蟬聯十大死因之首，肺癌又以最高發病率與致死率居冠。在臺灣每年新增 1 萬 1000 名的肺癌患者，有八成以上患者屬於非小細胞肺癌(NSCLC)。然而非小細胞肺癌常具有表皮生長因子接受器(EGFR)基因變異的情形，目前針對 EGFR 基因變異的患者，具有最佳療效的標靶藥物為 2015 年阿斯特捷利康藥廠開發	

	<p>上市的第三代 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑 Tagrisso®, 此為一種口服的不可逆的第三代 EGFR 抑制劑, 此藥物對於正常細胞 EGFR 有較高的選擇性, 也比第一代和第二代 EGFR 抑制劑具有較小的副作用並能更有效地控制一代和二代藥物產生抗藥性(T790M)的腫瘤生長, 但是該藥過於昂貴(40 萬臺幣/月)且健保不給付, 讓許多患者無力負擔而錯失治療良機。據文獻報導, 嘧啶(pyrimidine)雜環化合物及其衍生物, 展現多樣廣泛的高生物活性, 具有特殊藥物活性骨架之優勢, 相當適合發展新藥。因此本計畫主要內容分為三部分, 第一部分即是先建立可高效率合成雜環嘧啶 5,6 雙環之反應方法; 研究團隊將利用此合成方法為基石, 並以兩種藥物設計為藍圖, 開發合成新型化合物; 第二部分則是將此 5,6 雜環嘧啶合成方法, 應用至 Tagrisso® 的核心結構置換與修飾, 創造無專利衝突之新型抑制劑; 第三部分則以謝興邦博士實驗室開發的第二代 pan-EGFR 抑制劑「DBPR112」結構為基礎, 透過電腦輔助藥物設計平臺, 進行結構修飾研究化合物構效關係, 提高抑制劑對野生型 EGFR 的選擇性與療效。綜合以上雜環化學合成平臺與電腦藥物輔助設計平臺, 研究期望能開發更具高活性、高專一性之新型第三代 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑, 提供非小細胞肺癌患者一個治療契機。經由此三年期的研究計畫, 可望在有機合成及藥物設計的結合與應用有更深入的瞭解, 並利用於發展第三代 EGFR 抑制劑。</p>	
計畫項目	天然物(±)-Pelseneeriol 之全合成研究 Toward the Total Synthesis Pelseneeriol	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究主要利用掩飾鄰苯醌(masked ortho-benzoquinones, MOBs)可快速建構雙環[2.2.2]骨架的特性, 合成海洋萜類(terpenoids)天然物(±) - Pelseneeriol。掩飾鄰苯醌具高產率、高位向選擇性、高空間選擇性, 提供合成化學家可便捷得到多官能基之雙環[2.2.2]辛烯酮之中間體, 進而利用各種開環或擴環反應進一步得到具合成價值之化合物結構。由實驗室先前之合成研究中發現, 利用掩飾鄰苯醌進行分子間與分子內 Diels-Alder 反應之特性, 可以控制親雙烯劑加成之位向, 於開環後可以得到不同位向之環己烷化合物, 對於(±)-Pelseneeriol 之環己烯骨架, 可提供一簡便快速之合成路徑。</p>	
計畫項目	研究 Aurora 激酶 A 突變與肝癌形成的關係並開發治療方法	
經費需求	2,341 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>Aurora A (AURKA) 激酶是細胞分裂的關鍵調控分子, 在人類多種癌細胞中大量表現, 主要透過活化 Akt-mTOR 途徑參與了腫瘤的發生。臨床上證實 AURKA 激酶抑制劑聯合 mTOR 阻斷劑可以對抗實體瘤。藥物 alisertib 抑制 AURKA 激酶可使癌細胞進入衰老的睡眠狀態, 當加上 TAK-228 阻斷 mTOR 信號傳導, 可使癌細胞走向死亡。在肝癌中 AURKA 過量表達且與嚴重程度成正相關, 但野生型 AURKA 轉基因小鼠經過相當長時間後只有相當低肝臟腫瘤形成率(3.8%), 顯示野生型 AURKA 是低外顯率的腫瘤易感基因, 其致癌機制未明。臨床標本中的 AURKA 在氨基酸 353 位點從 Valine 產生突變成 Isoleusine(FI)。本團隊育成轉基因斑馬魚, 檢查其肝癌發生進程。初步發現過量表達 AURKA(FI)突變型可加速肝癌進展, 比野生型 AURKA 轉基因斑馬魚更早得脂肪肝及纖維化。細胞增殖相關基因過度表達也高於野生型。野生型 AURKA 會透過活化更多 β-catenin 表現造成肝癌發生。AURKA(FI)突變型則通過誘導更多磷酸化-Akt 來加速肝癌進展。基於此, 本研究團隊假設野生型 AURKA 激活 β-catenin, 而 AURKA(FI)突變型激活 AKT 訊息傳遞路徑並抑制 β-catenin, 進而造成上皮細胞間質化並增強癌細胞侵犯能力。因此本團隊設定三個目標: 1. 建立更多不同的野生型 AURKA 及 FI 突變型轉基因斑馬魚以及在肝癌細胞大量表現野生型 AURKA 及 FI 突變型以確定這個現象。2. 探討野生型 AURKA 是如何經由調控 β-catenin, FI 突變型 AURKA 是如何抑制 β-catenin 的訊息傳遞路徑及在細胞爬行和侵犯能力所扮演的角色。3. 利用野生型 AURKA 及 FI 突變型轉基因斑馬魚及異種移植的斑馬魚動物模式, 探討激酶抑制劑聯合 mTOR 阻斷劑或 β-catenin 抑制劑對野生型 AURKA 及 FI 突變型造成肝癌的效果。此研究將提供 Aurora A 調控肝癌的新分子機轉, 且可提供藥物篩選平臺, 有助於研發治療肝硬化及肝癌藥物的潛力。</p>	



計畫項目	裂殖酵母PUF族群RNA結合蛋白在應壓體與降解體之功能	
經費需求	2,630 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>應壓體(stress granules)是細胞因應外在環境改變壓力，為調節蛋白轉譯作用所形成之 RNA 蛋白質聚合體結構。這些構造的研究主要在哺乳類細胞進行，在先前的研究並不認為酵母菌具有應壓體的構造，然而本研究團隊與其他實驗室的研究證實：在裂殖酵母菌與出芽酵母菌應壓體的構造確實存在。裂殖酵母菌是遺傳學研究探討人類基因功能相當有力的模式，本團隊利用它來研究應壓體的結構與生物生理功能。藉由螢光標示菌株基因選殖的方式，本研究團隊成功分離出許多與應壓體結構相關之蛋白，其中 PUF 家族的 RNA 結合蛋白在應壓體扮演重要功能。裂殖酵母基因體，除了兩個 (Mpf1, Mcp2) 只在細胞進行減數分裂時表現，共有六個 PUF 族群的 RNA 結合蛋白 Puf1-6，本研究團隊發現 puf1-4 基因剔除的菌株，因應無糖培養環境改變的壓力，應壓體形成的能力顯著受阻。進一步分析顯示，Puf1-4 蛋白當過度表現具有自體聚結的特性，能幫助促進應壓體的形成。本團隊同時意外發現 Puf1-3，不只有對應壓體，亦會影響另一種與 RNA 代謝有關之降解體(processing bodies)的結構。本團隊將進一步研究 PUF 蛋白在降解體與減數分裂所扮演之功能，以及應壓體與降解體兩種結構間之交互作用。RNA 降解代謝的異常可能導致細胞癌化的發生，應壓體不正常堆積聚集亦與人類神經退化性疾病如漸凍症有關，本研究將有助於了解其病因。</p>	
計畫項目	降解體活化因子Pdc2/Pat1b在細胞核內對非編碼RNA之調控作用	
經費需求	2,630 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的重要機制，在細胞質中主要先由酵素去除 3'端的 poly(A)序列與 5'端的 Cap 結構後，再由降解酶水解移除。比較特殊的是這些酵素與他們的活化因子，會在細胞質內聚集形成所謂降解體(P-body)構造。降解體的研究大多來自於出芽酵母，但其結構顯然與高等動物不同，調控的機制亦會有所差異。為進一步了降解體的生物生理功能，以及其在演化上的變化，本研究團隊針對裂殖酵母降解體進行研究，發現相較於出芽酵母，裂殖酵母降解體的結構，較近於高等動物，更適合進行此類研究。本團隊的研究更進一步發現，雖然降解體主要作用在細胞質，組成降解體的分子例如 Pdc2 在細胞核內亦具有重要功能，與長鏈非編碼 RNA(lncRNA)的調控有關。本團隊以 NGS 次世代定序與 microarray 基因芯片的方法分析出這些受 Pdc2 與人類同功酶 Pat1b 調控的 lncRNA，意外發現除了 lncRNA 外，Pat1b 對於微小 RNA(miRNA)亦具有調控的能力。本研究團隊將進一步對這些 RNA 分子進行研究，探討其所參與的反應與作用機制；非編碼 RNA 的生物生理功能以及與細胞病變癌化的相關連，已有相當的研究，但其自身的調節並不是很清楚。本研究團隊的研究將有助於了解其作用的機制以及在生物生理上的功能，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性。</p>	
計畫項目	斑馬魚疾病偵測系統之建置及應用	
經費需求	1,455 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫擬用 2 年時間，建立國內第一個「斑馬魚疾病監測系統」，主要包含 1. 形態、行為學的觀察 2. 致病原的檢測及其準確性的校訂，並利用開辦研討會的方式將此系統推廣至全國。同時本研究團隊也計畫發展利用非動物性之檢體，如只使用魚的糞便或鱗片等來偵測病原菌的方法。第一年結束時疾病偵測的系統就會建立完成，第二年進行優化後，將此方法首先應用於臺灣斑馬魚核心設施-國衛院分支中最常提供的 10 株斑馬魚品系：(AB、Tg(fli1:gfp)、tp53、Tg(kdrl:egfp)、Tg(lfabp:egfp)、Tg(cm-isl1:gfp)、Tg(gata1:desRed)、Tg(HuC:kaede)、Tg(mpx:egfp)、Tg(mpeg1:mCherry))。尤其目前國內、外研究人員使用大量基因修飾過之斑馬魚品系，本團隊計畫對這些魚種的健康狀況進行特別的觀察、偵測</p>	

	及追蹤後，於使用這類斑馬魚時可有所依據。斑馬魚的疾病偵測主要與飼養、水質控制等息息相關，國衛院內的臺灣斑馬魚核心設施，自 2010 年在科技部的支持下開始營運以來，累積了多年斑馬魚飼育的經驗，並且於 2015 年獲得 AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) 的國際認證。在第二年開辦疾病偵測課程時，可一併將國衛院建立之飼育與水質監控之標準作業守則(SOP, Standard Operation Protocol)推廣給國內其他擁有斑馬魚設施的單位，除了將國內斑馬魚之飼育與健康維護等重要因子標準化，也可建立常見的幾種斑馬魚疾病的偵測方法，進而彙整成一個可行的疾病監測之系統，讓利用斑馬魚作為生醫研究及人類疾病之動物模式的研究學者有所根據，進而提升國內斑馬魚研究的品質。	
計畫項目	小腸移植病患腸道菌叢的探討	
經費需求	2,961 千元	經費來源：科技部
計畫重點	小腸移植是醫學上了不起的成就，足以改善病人的生活品質及其預後。不過因為小腸解剖被改變，加上不得不使用免疫抑制藥物，如何照顧好這些病人仍具有相當的挑戰性。一方面預防排斥以保持移植物的功能是基本要務，但另外一方面維持相當的免疫力以對抗致病菌也同等重要。要在這兩端之間達成平衡非常困難。值得注意的是許多致病菌其實也是腸內菌，所以若能有效地控制這個族群，或許有機會能顯著降低來自腸胃道的感染。而益生菌已知對健康有許多益處而且成本不高，其對小腸移植患者或有其潛在優勢值得深入研究。本計畫將讓這群病人連續服用益生菌一個月，然後利用最先進的定序科技同時檢視糞便菌叢與血液免疫總譜，將其中的變化凸顯出來：針對糞便菌叢，將同時利用 16S 擴增法與霰彈槍定序法評估菌種的演化及總基因體功能上的改變；對血液免疫總譜而言，因服用益生菌所呈現之動態變化，會利用克隆變異性、特徵群落、以及其他合適的統計方法等各種角度來探究。此外將嘗試把兩種面向之間的關聯性找出來。簡言之，本計畫將以小腸移植患者為研究主體，探討益生菌對此群病人之可應用性，並以序列為基礎同時總結腸道菌叢與宿主免疫，作為結果呈現的方法。探索如何以核甘酸序列來描述彼此之間的互動關係，也是本研究欲達成的目標。	
計畫項目	HIC1類泛素化修飾的調控對其抑癌功能之影響	
經費需求	3,439 千元	經費來源：科技部
計畫重點	HIC1 (Hypermethylated in cancer 1)是一腫瘤抑制基因，在人類腫瘤中，其基因表現經常透過啟動子甲基化被抑制。目前對 HIC1 在癌症進展過程中扮演腫瘤抑制因子的分子機制了解甚少。本團隊已探討了 HIC1 之調控，包括 HIC1 的核定位(nuclear localization)以及抑制 GSK3-beta，對類小泛素化(sumoylation, SUMO 化)和腫瘤抑制活性是重要的。本團隊的初步研究結果提出，鋅指結構(zinc finger domain)對 HIC1 核定位和 SUMO 化是重要的，此外，內生性的 HIC1 蛋白質可與 GSK3-beta 在細胞內形成複合體。GSK3 抑制劑可對 HIC1 之 SUMO 化增強，而此增強效果卻可以被突變的 Ser712 所解除，推論 Ser712 可能為 GSK3 直接的磷酸化位點。進一步的研究顯示，S712A 可提升了 HIC1 SUMO 化的量，並增加了 HIC1 對細胞生長的抑制，依據這些結果，本研究團隊提出了 SUMO 化對 HIC1 的腫瘤抑制活性有增進之功能的假設。此外，先前的文獻指出，HIC1 可以結合 TCF4 並使其目標基因無法回應 Wnt 信息的調控。為了進一步剖析調控 HIC1 SUMO 化的分子機轉及探討其後續生物上的意義，本研究團隊提出了以下具體目標，包括剖析調控 HIC1 SUMO 化的分子機轉，找尋 HIC1 調控細胞生長訊息相關途徑，建立小鼠模式來闡述 HIC1 SUMO 化的生物意義，並探討 HIC1 SUMO 化在癌症進展的臨床相關性。本研究將提供調控 HIC1 SUMO 化的分子機轉，並提升 HIC1 做為腫瘤抑制蛋白功能上之重要性。	
計畫項目	慢性B型肝炎之肝臟作用型T細胞功能修復之機制探討	



經費需求	2,006 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>全球有超過 2.5 億人慢性感染 B 型肝炎病毒，這些慢性帶原者具較高風險發展為末期肝病和肝癌。先天性和適應性免疫反應在控制 B 型肝炎病毒感染中具重要作用。先天性免疫細胞的缺損例如自然殺手細胞和 Kupffer 細胞已經在慢性 B 型肝炎中被證實。在急性 B 型肝炎期間，病人體內可檢測到強健的具病毒特異性 T 細胞反應，而在慢性患者體內 T 細胞反應相對微弱。肝臟的免疫抑制環境造成具病毒特異性 T 細胞的缺陷及病毒持續感染性。肝細胞、肝竇內皮細胞(LSEC)、骨髓衍生抑制細胞(MDSC)、自然殺手細胞和 Kupffer 細胞均被證明會誘導 T 細胞死亡、耗竭或無反應而損害抗病毒 T 細胞免疫。因此免疫抑制肝微環境可能是治療慢性 B 型肝炎失敗的主要原因。目前越來越多的治療方法，例如免疫檢查點抑制劑、免疫調節劑和細胞療法正被開發，用於改善慢性 B 型肝炎缺損的免疫細胞。本研究團隊已經建立研究慢性 B 型肝炎過程中 T 細胞耗竭的方法，並觀察到 Akt 訊息對調節肝內抗病毒作用型 T 細胞免疫有重要的影響。透過比較 Akt 高表達的作用型 T 細胞與控制組 T 細胞，將可提供對肝臟中 T 細胞耗竭機制的深入了解。本研究團隊在此研究計畫中將研究 Akt 訊息如何使抗病毒作用型 T 細胞可避免 T 細胞耗竭，且能夠在肝臟中增值並且能夠執行其對抗病毒的效力。本研究旨在了解 1. Akt 基因改造之作用型 T 細胞的分化特徵，2. Akt 作用型 T 細胞的代謝狀態，3. Akt 作用型 T 細胞的轉錄圖譜，4. 能夠預防慢性 B 型肝炎期間 T 細胞耗竭的代謝物，5. 評估某些基因提高作用型 T 細胞之壽命和功能的能力，6. 該些基因於 T 細胞工程之應用性，7. 某些代謝調節機制可用於慢性 B 型肝炎疫苗研發的藥物標靶，8) Akt 基因改造之作用型 T 細胞對後續體液免疫反應及細胞反應之影響。本研究團隊期望闡明慢性 B 型肝炎中 T 細胞耗竭的詳細代謝機制，並探討能夠逆轉 T 細胞耗竭的關鍵代謝物和新基因，並恢復慢性 B 型肝炎期間的 T 細胞功能，這將有利於未來發展治療慢性 B 型肝炎及肝癌之 T 細胞療法。</p>	
計畫項目	B 型肝炎病毒表面抗原基因 W182 終止型突變之肝癌致癌機轉研究	
經費需求	1,617 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>B 型肝炎病毒感染可以導致肝細胞之急慢性發炎，然後演化成肝硬化及肝細胞癌。流行病學的研究已經證實慢性 B 型肝炎病毒感染在肝細胞癌發展中占有重要地位，但是 HBV 病毒是否可以直接誘導肝臟腫瘤發生則尚無定論，因為相關之分子機制仍未明。在臺灣，B 型肝炎病毒相關肝細胞癌患者中的病毒突變頻率非常高，這些突變可能與肝細胞癌的發生相關。本團隊在動物實驗已發現 B 型肝炎病毒表面基因的三種終止型突變具有致癌活性，特別是 sW182 終止型突變。在肝癌腫瘤組織內最常見之 S gene 終止型突變也是 sW182 終止型突變。最近，本團隊在細胞株實驗的初步結果顯示，sW182 終止型突變體蛋白與野生型相比是不穩定的。在 sW182 終止型突變穩定細胞株中，本團隊發現一些蛋白酶體調節基因被不正常調控。經由資料庫搜尋，本團隊還發現蛋白酶體調節基因 E3 連接酶在肝細胞癌腫瘤頻繁改變。這些結果顯示 sW182 終止型突變體所導致高致癌性是來自多方面的路徑：包含病毒因子、宿主因子與其環境因子之間的交叉相互作用。本研究團隊將進一步探討其詳細的分子機轉與作用機制。另外，本團隊也將建立流體力學注射方法(hydrodynamic injection)結合睡美人轉座酶(Sleeping Beauty transposase)介導小鼠體細胞整合來建立 sW182 終止型突變基因在肝組織長期表達的動物模式，利用此動物模式來調查活體內 sW182*單獨表達或與宿主因子或其它環境因子結合以促進肝癌發生的機制。</p>	
計畫項目	系統性探討乳癌惡化及復發時之免疫逃脫-免疫調節因子在腫瘤微環境及癌症轉移的分子作用機制及治療效果	
經費需求	1,961 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>臨床試驗顯示，部分乳癌術前患者，特別是三陰性乳腺癌患者對免疫療法和化療組合反應良好。發炎性細胞因子 IL-6 及其受體(IL-6R)與乳腺癌患者的轉移和不良預後相關，因為二者在早期腫瘤發生過程中促進腫瘤起始細胞及癌細胞</p>	

	<p>生長。有證據顯示 IL-6 和 IL-6R 阻斷劑可為各種癌症提供更廣泛的治療前景。IL-6R 的拮抗劑(Tocilizumab, 擬人化 IL-6R mAb)最近已被 FDA 批准用於自身免疫和發炎症疾病的治療。雖然 Tocilizumab 抑制 Trastuzumab (Herceptin) 抗藥乳腺癌細胞生長, 但是 IL-6 或 IL-6R 免疫療法運用於三陰性乳腺癌或其它侵犯性乳腺癌的臨床前期和目前臨床上研究相當有限。本團隊的研究發現: 致癌基因 MCT-1 過表達促進三陰性乳腺癌進展, 誘導上皮間質轉化(EMT)和 IL-6 共同促進癌幹細胞特質(細胞球囊形成和癌幹性相關分子表(CD44, CD133, ALDH1, Oct4, Sox2, Nanog)。小分子核糖核酸 miR-34a 是前瞻性新抗腫瘤分子, 因為它的靶蛋白參與癌轉移、幹細胞增長和藥物及化療抵抗效應。本團隊發現 MCT-1 通過 IL-6/IL-6R 信號傳導來抑制乳腺癌細胞中 miR-34a 表現; 而 miR-34a 以負回饋方式直接靶向由 MCT-1 誘導的 IL-6R。另 IL-6R 拮抗劑也減少 MCT-1 表達, 並且減少了乳腺癌細胞球囊形成和幹細胞標記物表達。本團隊推測 IL-6/IL-6R 拮抗劑單獨使用或結合其它免疫分子療法將增強對侵襲性乳腺癌的療效。天然化合物 Oligo-Fucoidan(~8kDa)是從褐藻中純化的富含硫酸化岩藻糖的多醣體, 已顯示具有有益人體的健康作用。本研究團隊新鑑定出 Oligo-Fucoidan 減弱化療副作用所促進之 IL-6 分泌和活性, 伴隨著增加大腸癌細胞死亡和提升 DNA 損傷檢查點, 顯著抑制異種移植小鼠中的腫瘤進展, 同時減少腫瘤微環境中 M2 巨噬細胞數目。因此結合 Oligo-Fucoidan 和 IL-6 免疫治療法可能對侵襲性乳腺癌也有相當的治療功效。</p>	
計畫項目	致癌基因和抗氧化分子對乳腺癌幹性、轉移及腫瘤微環境之效應	
經費需求	1,605 千元	經費來源: 科技部
計畫重點	<p>腫瘤細胞通常伴隨高量活性氧化物(ROS)與 ROS 清除系統, 然而 ROS 是否促進腫瘤發展和轉移, 其機轉未明。本團隊發現致癌基因 MCT-1(T 細胞惡性腫瘤高表達基因-1)的過度活化導致細胞無法有效調控 ROS 代謝 (Tseng 等, 2017), 造成 ROS 累積; 過程中 MCT-1 高表達降低 p53 表達但增強抗氧化分子 EGFR-MnSOD 信號傳遞, 可能藉此提升癌細胞對氧化損傷之抵抗力, 進而促成惡性腫瘤的發展。MCT-1 的致癌效應也促進粒線體內 ROS 生成並伴隨癌細胞侵襲能力增強。使用 ROS 抑制劑 (DPI) 則可有效抑制癌細胞侵襲能力, 並且減低 EGFR-MnSOD 表達及訊息傳遞。過度表達 MCT-1 改變異種移植小鼠腫瘤微環境是值得注意的: 包含促進腫瘤血管生成、組織壞死、巨嗜細胞轉型和纖維細胞惡化。臨床證據也驗證 MCT-1 在人體肺腺和乳腺癌組織的表現量與 MnSOD 高表達呈高度正相關, 且 MCT-1 和 MnSOD 皆高度表現於侵犯性肺腺和乳腺癌中, MCT-1-MnSOD 信號通路可能關係著癌症病人的存活率和預後不良效應, 並可能作為癌症治療新策略。IL-6 在腫瘤患者中高度產生(Kitamura et al., 2017), 當腫瘤微環境中的 IL-6 升高能促進癌細胞的存活、增殖、血管生成、侵襲和轉移(Kumari et al., 2016)。IL-6 也驅動乳腺癌幹細胞激活信號轉導和轉錄激活因子 3(STAT3)(Chin 和 Wang, 2014)。此外, IL-6 可誘導 MnSOD 上調以抵消化療或放射治療誘導的細胞氧化效應(Brown et al., 2012), 綜上顯示 MnSOD 不僅保護癌細胞免受發炎所介導的氧化損傷, 還可能調節腫瘤微環境。前期研究發現高表達 MCT-1 在三重陰性乳癌細胞(MDA-MB-231)中誘導 IL-6 分泌、表達和 STAT3 活化, 推測 MCT-1 也可能通過 IL-6 訊息促進 MnSOD 功能。本計畫主要目標在解析致癌基因 MCT-1 和抗氧化分子 MnSOD 的共事效應是否通過上皮間質轉化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)、癌症幹細胞、癌症細胞代謝和腫瘤微環境影響乳腺癌的起始、進展、轉移和復發, 藉此鑑定出治療侵襲性乳腺癌的新策略。</p>	
計畫項目	新穎消化道癌症腫瘤免疫相關生物指標與治療標的-發展新穎免疫檢查點抑制劑用於肝癌治療	
經費需求	2,000 千元	經費來源: 科技部
計畫重點	<p>肝細胞癌在全世界癌症死亡占第二名。針對肝細胞癌患者的治療尚待解決的問題如治療後復發率極高, 無法改善晚期患者的顯著存活等。近來免疫檢查點抑制劑和 T 細胞的療法有令人振奮的成果。用抗 PD-1 治療肝細胞癌患者可達到 10-30% 的反應率和約 70% 的疾病控制率。腫瘤內 CD8+ T 細胞的高浸潤率</p>	



	<p>浸泡率與良好的預後相關，而 Foxp3 + Treg 的存在則與不良預後有正相關。癌症免疫療法有兩個重要的治療策略，一是必須能殺死腫瘤細胞和釋放腫瘤相關抗原的直接細胞毒殺能力；二是免疫調節以發展出對腫瘤的長期免疫記憶。在慢性病毒感染和腫瘤進展期間，由於具抗原特異性的 T 細胞無法清除抗原，而持續 TCR 刺激將會使該種 T 細胞耗竭，造成增殖停滯，功能喪失和表現高量免疫檢查點。透過抗體阻斷 T 細胞上的免疫檢查點的訊息傳遞可以恢復 T 細胞功能，並促進病毒清除或控制腫瘤生長。免疫檢查點的研究顯示 CTLA-4、PD-1、TIGIT、LAG-3、2B4、BTLA、TIM-3、VISTA 和 CD96 在腫瘤進展或持續病毒感染中均有作用。然而，吾人對每種免疫檢查點在抑制肝細胞癌腫瘤微環境中毒殺型 CD8 +T 淋巴細胞的作用機制所知甚少。本研究的目標：1)了解肝細胞癌生長過程中，T 細胞耗竭的狀況，2)研究每個免疫檢查點在調節 T 細胞功能中的具體作用，3)評估各免疫檢查點抑制劑用於治療肝細胞癌，4)研究免疫細胞與腫瘤細胞在腫瘤微環境中的相互作用。本團隊期望能闡明免疫檢查點在肝細胞癌生長期間如何調節腫瘤特異性的毒殺型 CD8 +T 淋巴細胞的功能的詳細機制，並探索能夠逆轉 T 細胞耗竭、恢復 T 細胞功能並抑制肝細胞癌生長的關鍵免疫檢查點抑制劑，以利未來發展肝細胞癌之免疫治療。</p>	
計畫項目	核孔蛋白藉由小泛素化調控減數分裂之分子機轉	
經費需求	660 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>減數分裂錯誤是產婦高齡化引起的流產和染色體三倍體症的主要原因。已知老化的卵子減數分裂前期之染色體結構經常受到破壞，但是其分子機制尚不清楚。在老化的細胞裡，構成核孔複合體(Nuclear pore complex)的支持型核孔蛋白 (Nup107-160 complex)易受到氧化損傷而遭破壞。針對 Nup107-160 complex 的組成成員 Nup132 做深入的探討，本計畫團隊利用分裂酵母(Schizosaccharomyces pombe)作為研究減數分裂的模式生物，前期實驗結果發現 Nup132 的缺失會影響減數分裂前期的染色體著絲點組裝(kinetochores reassembly)和同源染色體互換(homologous recombination)，因而增加減數分裂錯誤的發生率。在本研究使用免疫電鏡術和質譜分析初步探討了 Nup107-160 complex 的組成結構，並發現 Nup132 主要位於核孔複合體面向細胞核的那一側。當 Nup132 缺失，會讓去小泛素化酶(SUMO-specific protease)不再座落於核孔複合體。初步研究也顯示小泛素(SUMO)會在減數分裂前期於細胞核內聚集，但是小泛素聚集並無法在 Nup132 缺失的細胞株觀察到。綜合以上結果本計畫團隊提出假設：Nup132 藉由調控小泛素化(SUMOylation)影響減數分裂前期的染色體結構。此計畫將以質譜分析找出小泛素化的標定蛋白，並延伸至動物實驗探索核孔蛋白和小泛素化在老化卵子扮演的角色。本研究除提供核孔蛋白調控減數分裂染色體結構的分子機制，對於降低減數分裂錯誤的研究發展亦有所助益。</p>	
計畫項目	以敗血症果蠅模式研究免疫血球細胞內的先天免疫機轉	
經費需求	1,726 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>敗血症是因感染引發免疫過度活化，導致多種器官功能障礙所致。目前敗血症多依賴抗生素來治療，效果卻有限；故治療須綜合其他策略的運用。然而迄今尚無 FDA 許可的治療藥物。當務之急是研究宿主免疫反應，找出治療標的。本計畫將探討敗血症中免疫血球細胞的先天免疫機制，因巨噬細胞功能障礙是引起敗血症的主因。然而感染所引起的先天與後天免疫反應會交叉影響，故難以利用哺乳動物釐清其機轉。為此，本團隊以果蠅細菌性敗血症模式研究宿主與微生物之間的交互作用。初步結果發現免疫血球細胞內的 ROS 扮演重要角色。若減少 NADPH oxidase/DUOX 的表現，可降低感染引起的抗菌肽 (AMP)。若單只增加細胞內 ROS，就足以活化 NF-<math>\kappa</math>B/Rel 及 AMP 的反應；顯示 ROS 是引發免疫反應的主因。本團隊藉 RNAi 篩選的機轉因子，發現 TAK1 對 ROS 引起的 AMP 至為重要。另外，因 PP2A 被發現會抑制 TAK1 活性，本團隊目前正探討 PP2A 如何調控敗血症中 TAK1 活性。根據這些結果，本團隊假設免疫血球 ROS 壓力藉由 PP2A-TAK1 調控敗血症的免疫反應。依此提出本計畫四大研究目標：1. 免疫血球內 ROS 是否控制敗血症的 AMP 反應；2. 此 ROS 誘發 AMP</p>	

	反應的機轉；3. PP2A 如何調控 TAK1 活性；4. 藉人體臨床血液檢體及敗血症老鼠模式驗證果蠅模式的研究結果。本團隊相信本計畫將發掘許多未知的治療標的，可用於發展治療敗血症藥物。	
計畫項目	諾羅病毒的感染模式建立及免疫病理反應機轉研究	
經費需求	2,447 千元	經費來源：科技部
計畫重點	諾羅病毒(Norovirus, NoV)是嚴重的腸道感染疾病，導致全世界每年 20 萬嬰幼兒死亡。由於沒有適當的細胞培養模式來研究病毒感染引起的病理機轉，甚至沒有疫苗或藥物針對諾羅病毒，至今無法有效控制疫情。本團隊先前已建立黏膜性腺病毒載體(Ad)，分別完成 Ad-RSV 疫苗及 Ad-VLP 多價型手足口病疫苗的研究。Ad-RSV 疫苗是帶有人類呼吸道融合病毒(Respiratory syncytia virus, RSV)的 fusion (F)蛋白質基因，在小鼠及棉花鼠研究顯示 Ad-RSV 疫苗可以有效預防 RSV 的感染。此技術已商業技轉給臺灣生技做後續開發。Ad-VLP 多價型手足口病疫苗攜帶並驅動腸病毒類病毒顆粒之結構蛋白的基因，並在疫苗接種者表現類病毒顆粒引起具有保護力的抗腸病毒 71 型及克沙奇病毒的免疫保護反應。此技術也已商業技轉給臺灣生技公司接續後續開發。結合先前研究成果，本團隊提出建立諾羅病毒感染模式來研究諾羅病毒感染引起的病理機轉，做為後續研發諾羅病毒藥物或疫苗之基礎。研究目標一：建立一個諾羅病毒細胞培養感染模式。研究目標二：研究諾羅病毒及腺病毒表達諾羅病毒 VP1 (Ad-NoV)蛋白質在感染實驗動物時引起的腸道之黏膜免疫反應及病理機轉。研究目標三：鑑定諾羅病毒 T 及 B 細胞的胜肽位點。前述研究結果可以幫助了解腸道病毒引起的腹瀉的病理反應，並加速研發疫苗或藥物在臨床前試驗階段。	
計畫項目	評估靶向 Fcγ 受體生存素用於癌症免疫治療	
經費需求	2,736 千元	經費來源：科技部
計畫重點	重組蛋白之次單位疫苗雖然有較好之安全性，但是主要之缺點是不容易誘發健全的免疫反應。為克服此缺點，本研究團隊開發一個新穎 Fcγ 受體導向抗原技術，利用 FLIPr 為載體將抗原導向到 Fcγ 受體進而增強抗原特異性免疫反應。FLIPr 是由 Staphylococcus aureus 所分泌之蛋白，會與 Fcγ 受體結合。以卵蛋白素(ovalbumin)為模式，表達卵蛋白素與 FLIPr 之融合蛋白，本研究團隊證明此概念可以增強對抗卵蛋白素之免疫反應。因此本計畫擬利用 Fcγ 受體導向抗原技術，生產重組生存素(survivin)與 FLIPr 之融合蛋白，評估此融合蛋白誘發抗生存素之免疫反應。生存素是屬於抑制細胞凋亡蛋白家族之成員，在許多腫瘤細胞會過度表達，所以是一個潛在可作為免疫治療之標的。本計畫之核心假說是 FLIPr 可將重組生存素與 FLIPr 之融合蛋白導向到 Fcγ 受體以加速抗原被抗原呈獻細胞吞噬，進而有強化誘發生存素特異性免疫反應之效果。除了評估重組生存素與 FLIPr 之融合蛋白用於癌症免疫治療效力，本研究團隊也會檢視重組生存素與 FLIPr 之融合蛋白被抗原呈獻細胞吞噬與運送路徑，探討增強免疫反應可能之機制。因此，如能成功執行本計畫將可開發一個新穎腫瘤免疫治療技術，並生產一個候選疫苗。相關結果將會對次單位疫苗開發與癌症免疫治療有重大之影響。	
計畫項目	臺灣高毒力鮑氏不動桿菌之轉譯研究，從臨床流行病學，基因體，毒力因子，免疫反應研究到疫苗研發	
經費需求	1,790 千元	經費來源：科技部
計畫重點	鮑氏不動桿菌(Acinetobacter baumannii)能造成高死亡率，常被歸因於其多重抗藥性，導致醫師無法使用抗生素類藥物治療病患。在世界各國(特別是美國)曾多次報導高毒力(hypervirulent)的鮑氏不動桿菌群聚感染，本研究團隊從單一中心的菌庫中隨機篩選了 93 株，發現臺灣竟然也有高毒力的菌株而未曾有報導。本三年計畫將擴大調查多個醫學中心，第一年具體目標為：1. 找出高毒力菌株並描述其特性，利用多重聚合酶連鎖反應，於兩個大型資料庫中找尋高毒力菌株，包括單一中心長期菌庫(1997-2007)，與一多中心研究菌庫(2009-2015)。尋找	



	其他臺灣標準低毒力菌株作為對照，描述其臨床特性並了解其抗藥性與分子流行病學相關性。2.利用比較基因組學了解高毒力與一般菌株差異，並找出可能的毒力因子，將所有菌株做全基因定序，組裝，與分析；描述抗藥機制，找出可能的毒力因子；描述親緣性，基因組變化與演化。第二年具體目標為：以新研發的實驗平臺，比較宿主對於不同菌株的反應，包括生長曲線與競爭性培養、黏菌吞噬實驗、改進小鼠肺炎模式。第三年具體目標為：尋找有潛力的疫苗標的(多個)，將前兩年之結果利用生物資訊工具縮限疫苗標地(考慮蛋白位置，secretomic profiles，文獻與 NCBI 搜尋，抗原性與可溶性等)，並驗證各種疫苗標的之保護效果，進一步表現並純化疫苗標的，以小鼠免疫反應測試其 immunogenicity，觀察免疫小鼠對於高毒力菌株的抗性，以測量其保護效果，然後研究疫苗標的在細菌之功能，構築剔除基因與補足基因的突變株，以了解其毒力與生理功能。	
計畫項目	研究以重組脂質化抗原為主之廣效型肺炎鏈球菌候選疫苗的保護機制	
經費需求	2,308 千元	經費來源：科技部
計畫重點	由於多醣體接合型肺炎鏈球菌疫苗無法涵蓋所有的侵襲性肺炎球菌疾病(IPD)，全世界每年仍然約有一百萬的嬰幼兒，死於由肺炎鏈球菌( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )所引發的疾病。因此，廣效型的肺炎鏈球菌疫苗被認為是經濟有效的方式，能大幅降低肺炎鏈球菌的疾病負擔。之前，本研究團隊在臺加的國際合作計畫中，利用重組脂質化的標的物加上兩個重組致病蛋白質抗原，組成肺炎鏈球菌候選疫苗；在動物模型下能有效地保護小鼠對抗疫苗和非疫苗株的肺炎鏈球菌感染，有潛力成為廣效型肺炎鏈球菌疫苗；因此，與原合作團隊將進一步探討此獨特的候選疫苗對肺炎鏈球菌感染的保護機制。本計畫第一年將研究粘膜體液免疫，在候選疫苗所引發的保護力上所扮演的角色。第二年將進一步探討粘膜細胞免疫，在候選疫苗所引發的保護力上所扮演的角色。第三年將研究候選疫苗所引發的長期記憶反應。在這些實驗中，希望能尋找以新型蛋白質抗原為主之抗原，與保護力相關且有機會被法規單位認可與保護力相關之生物標記物。透過此研究不僅進一步了解肺炎鏈球菌的致病蛋白質的保護機制，更希望能厚植此廣效型的肺炎鏈球菌候選疫苗的開發基礎。	
計畫項目	利用桿狀病毒表達系統開發廣效性流感 H7N9 疫苗	
經費需求	1,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	2013 年春人類感染 H7N9 禽流感疫情在中國爆發，至 2017 年 9 月已累計 1564 名病例，死亡 610 名(致死率 39%)，臺灣有 5 名境外移入病例，皆源自中國。衛福部於 2013 年夏天啟動流感 H7N9 人用疫苗開發計畫，委託 2 個團隊分別開發雞胚蛋製程及細胞培養製程，國衛院感疫所負責細胞培養生產技術開發，在一年內完成狗腎細胞不活化流感 H7N9 疫苗臨床前開發工作(Chia MY, et al. PLoS One 2015)，並技轉給國內廠商進行第一、二期臨床試驗，目前已完成第二期臨床試驗並將成果發表於國際知名期刊(Wu et al. Vaccine 2017)。2016 年底中國發生流感 H7N9 第五波流行，且有病毒從低致病性禽流感(LPAI)演化成高致病性禽流感(HPAI)，禽傳人的風險增高，根據美國疾管中心 (US CDC)進行風險評估，認為 H7N9 可能比 H5N1 禽流感病毒更具威脅性，世界衛生組織也將 H7N9 視為下一波大流行的潛在病毒。此外，部分第五波病毒的抗原性可能已產生改變，2013 年的疫苗株對有一些第五波病毒的保護力可能會降低，因此世衛組織已選擇 3 株第五波病毒株(2 株 LPAI 及 1 株 HPAI)來製備高成長疫苗株並鼓勵疫苗開發，所以最理想的 H7N9 疫苗應是能對目前的 LPAI 及 HPAI 流感 H7N9 病毒皆有保護力，稱為廣效性流感 H7N9 疫苗。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，此平臺須先取得野生病毒株或基因來製備高成長疫苗株，因此比較費時。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，本研究室於 2015 年曾執行科技部計畫利用桿狀病毒表達流感 HA 蛋白開發流感 H7N9 疫苗及標準抗原，在小鼠試驗發現重組 VLP 抗原比重組 HA 抗原產生較高的抗體反應，因此，本計畫將進一步利用重組 VLP 平臺開發廣效性流感 H7N9 疫苗。	

計畫項目	以肺結核分支桿菌感染小鼠模式研究新型肺結核疫苗之免疫機制與過程	
經費需求	1,738 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肺結核是一個相當難根除的疾病，根據 2015 年世界衛生組織的報告，2014 年已造成一千四百萬人的感染，一百八十萬人死亡。儘管目前僅有的肺結核疫苗 (BCG)，提供了近幾十年來的保護；但隨著時間消逝，保護力也愈來愈不足。這就是本研究團隊為何致力於更有效疫苗的開發，以根除肺結核的原因。近來本團隊開發的重組 BCG 疫苗，已在小鼠身上看到保護的效力。結核菌生長的菌落及肺臟內肉芽腫的數量，在疫苗組都明顯減少；而在誘導清除結核菌的 Th1 及 Th17 的免疫反應，在疫苗組也明顯增多；尤其是重組 BCG 1 號及 2 號疫苗。更重要的是，本研究團隊觀察到肺臟內的巨噬細胞，在疫苗組也是上升的。本研究團隊期盼未來重組 BCG1 號及 2 號能比原始疫苗母株 BCG 更有效。然而，傳統 BCG 疫苗給的途徑是肌肉注射，對於由呼吸道傳染的肺結核，應該引起黏膜性免疫反應的保護效果，似乎不是很好，因此，本研究團隊提出本計畫，希望藉由誘導黏膜性免疫反應，及研發新的口鼻疫苗，增進肺結核疫苗的保護力。本團隊的目標如下：1. 在結核疫苗免疫後的小鼠模式中，探討黏膜系統中 innate immune cells and innate lymphoid cells，這兩群重要的免疫細胞，在肺結核菌感染的角色。2. 比較目前不同途徑給結核疫苗，在小鼠模式中的疫苗效力及保護力。3. 研發新的口鼻疫苗，以對抗肺結核感染。本研究團隊衷心期盼本計畫能有卓越的結果，以促進肺結核新疫苗的研發。</p>	
計畫項目	探討 carbapenem 抗藥克雷白氏肺炎桿菌所攜帶的毒性質體的傳播及致病機轉	
經費需求	1,636 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>克雷白氏肺炎桿菌的抗藥性已成為醫療管控中的燙手山芋，2017 年知名期刊 Lancet Infectious Diseases 的一篇研究指出，在中國大陸發現多株 carbapenem 抗藥克雷白氏肺炎桿菌皆帶有類似的毒性質體，這些菌株皆為亞洲流行的 ST11 型且皆帶有 carbapenem 抗藥基因 KPC-2；研究發現此類質體能顯著增加菌株的致病力，且皆帶有毒性基因 rmpA，rmpA2，iucA 或 iroN 基因。本研究團隊於 2012 至 2015 年間參與了臺灣疾管署的國內多重抗藥性細菌之流行病學研究，在所收集的 carbapenem 抗藥克雷白氏肺炎桿菌中，有 310 株亞洲流行的克雷白氏肺炎桿菌 ST11 型帶有 carbapenem 抗藥基因 KPC-2。經由聚合酶連鎖反應(PCR)的實驗，研究目前已完成其中 100 株菌株的毒性基因偵測，結果發現其中一株同時帶有 rmpA，rmpA2，iucA 及 iroN 基因，其中一株同時帶有 rmpA2 及 iucA 基因，其中兩株帶有 iucA 基因；經由質體剔除 (plasmid curing) 的實驗，可歸納出這些基因皆位於質體上；研究分析發現，目前所偵測到的毒性質體樣式與上述在中國大陸所發現的不盡相同。高抗藥性加上高致病力將為我們帶來高威脅性，本團隊將繼續研究完成其他菌株的毒性質體偵測，以探討此類毒性質體在臺灣 carbapenem 抗藥克雷白氏肺炎桿菌中的盛行率，並進一步詳細探討這類毒性質體的全基因序列、傳播能力、毒力及毒性機制。本計畫研究成果將可做為感控措施制訂的參考，有助於降低此類菌株感染所造成的疾病危害。</p>	
計畫項目	腫瘤相關熱休克蛋白之磷酸化胜肽於癌症免疫治療的研究	
經費需求	2,142 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>熱休克蛋白是細胞維持胞器活性與蛋白質結構的重要因子，常大量表現於非正常增生的癌細胞中，因此被視為腫瘤相關標的之一。雖然許多針對抗熱休克蛋白的小分子藥物已經開發多年，因缺乏專一性，無法有效抑制癌細胞增生。相對而言，免疫治療具有高度專一性，可與小分子藥物治療方式成為互補的癌症治療模式。最近，本研究團隊從人類白血球抗原 HLAA2 轉殖小鼠肺癌細胞中，利用質譜儀鑑定出數個由熱休克蛋白衍生出的磷酸化胜肽表位，發現磷酸化表位能誘發毒殺型 T 細胞反應，並具有高度專一性。磷酸化胜肽表位若能在 HLA-A2 基因轉殖鼠誘導胞毒型 T 細胞，即可以專一性清除小鼠體內含有該表位</p>	



	<p>的細胞。因此，癌細胞內熱休克蛋白衍生的磷酸化胜肽表位具有發展為癌症治療疫苗的潛力。為了評估磷酸化胜肽在腫瘤治療效果，本研究團隊預定執行三目標。目標一：使用小鼠肺癌細胞(TC1AAD)於 HLA 基因轉殖鼠建立腫瘤動物模型，再以磷酸化胜肽疫苗免疫，觀察腫瘤體積，評估其抑制癌細胞增生的免疫治療效果。目標二：為了提升細胞自身蛋白衍生出的表位的免疫原性，本團隊將合成脂質化的磷酸化胜肽以優化其誘發胞毒型 T 細胞的免疫效果。脂化疫苗具有長鏈的脂肪酸，可以專一性的與樹突狀細胞的類鐸受體 (Toll-like receptor)2 (TLR2)結合，誘發細胞激素活化抗原呈獻細胞，更可藉此途徑加速抗原呈現細胞表現磷酸化胜肽表位，誘發胞毒型 T 細胞免疫反應。本研究團隊將以不同的脂質鍵結於磷酸化胜肽上，以確認免疫治療試劑的最佳組成。目標三：評估磷酸化胜肽為主之癌症疫苗對以人類腫瘤的治療效果。本研究團隊將於免疫缺陷小鼠植入人類腫瘤細胞，評估磷酸化胜肽誘發的胞毒型 T 細胞毒殺人類肺癌細胞能力，作為進入臨床試驗前的準備。</p>	
計畫項目	以免疫不全小鼠模式研究熱帶念珠菌宿主與病原相互作用與生物診斷標記	
經費需求	1,767 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>熱帶念珠菌是人類的共生菌，但在免疫系統不全的人會引起致命的侵襲性黴菌感染。雖然熱帶念珠菌因生物膜生成及高抗藥性而被人熟知，但它的致病機轉及抗藥機制和宿主防禦卻尚不明瞭。本團隊假設該菌抗藥性與生物膜生成相關，而生物膜生成會改變熱帶念珠菌被宿主免疫系統偵知與對胃腸道微生物菌的影響，本團隊著重在分析有高抗藥性或對藥物有感受性的熱帶念珠菌感染免疫不全小鼠引起的宿主基因表現及胃腸道微生物菌相改變。此免疫不全小鼠動物模式可讓熱帶念珠菌移生到小鼠胃腸道並進而造成侵襲性黴菌感染。藉由基因體及微生物菌相變化分析，篩選生物診斷標記並以不同特性的熱帶念珠菌(來自子計畫 1 及 2)感染免疫不全小鼠模式評估其效果。這些不同特性的熱帶念珠菌對免疫不全小鼠的毒性可以與致病基因研究(子計畫 3) 做對照，而免疫不全小鼠實驗結果可以與免疫健全小鼠(子計畫 5)互相做對比，藉由對熱帶念珠菌與免疫系統交互作用的研究，可幫助本團隊了解熱帶念珠菌如何從人類共生菌(免疫健全小鼠)轉變成致病原(免疫不全小鼠)。本計畫整合成果可以降低高抗藥性熱帶念珠菌的威脅。綜而言之，本三年計畫預期可以提供一個可靠的熱帶念珠菌免疫不全動物模式，作為宿主與念珠菌交互作用及生物診斷標記研究之用。</p>	
計畫項目	降低有抗藥性熱帶念珠菌的篩選與傳播	
經費需求	1,905 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>黴菌感染個案隨著免疫系統不全的病患人數增加也有增加的趨勢。目前抗黴菌藥物不多，副作用大，且抗藥性的致病菌隨著大量使用藥物而增加。有鑑於此，本團隊每四年持續監測造成人類黴菌感染菌種的分佈及其對抗黴菌藥物的感受性變化之趨勢，提供本土流行病學之資訊。和其他菌種相比，熱帶念珠菌(<i>Candida tropicalis</i>)對常用抗黴菌藥物氟康唑(Fluconazole)產生抗藥性所需時間短，有抗藥性的比例也高。在 2006 年前，臺灣臨床分離抗藥菌株中，大部分是屬於兩個親源非常相近基因分型(DST: diploid sequence type) DST140/DST98。因為，這些抗藥菌株非源於集體感染，因此追蹤對唑類有抗藥性親源相近的熱帶念珠菌 clones 之源頭，是阻斷這些抗藥菌株擴散重要的一環。初步結果顯示，2014 由病人分離和 2012 由農場的水果及泥土分離對氟康唑有抗藥性熱帶念珠菌是屬於新的 DST225 clone。因為 75%植物病害是黴菌引起的，每年唑類(azole)農藥使用約 350 公噸。唑類在臨床和農業都廣泛地被使用，可能提高抗藥性熱帶念珠菌被篩選出來的風險。本三年期計畫探討農業用唑類對篩選抗藥性熱帶念珠菌的風險，目標一：監測超市水果表面分離的熱帶念珠菌的變遷，瞭解民眾直接接觸食物中熱帶念珠菌的特性。目標二：分析從水果農場環境分離的熱帶念珠菌，比較從有使用與無使用唑類水果農場的水、土及水果分離的熱帶念珠菌之特性。目標三：探討減少使用唑類抗黴菌藥後是否可以降低篩選有抗藥性熱帶念珠菌的壓力，分析原來有使用唑類且有分離到抗藥性熱帶念珠菌的農場，在</p>	



	不變或減少唑類抗黴菌藥後，所分離的熱帶念珠菌對唑類的感受性。目標四：將本研究獲得的資訊提供給決策者，協助找到降低有抗藥性熱帶念珠菌的篩選與傳播的策略。	
計畫項目	人類致病黴菌白色念珠菌型態轉換之解密	
經費需求	1,940 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>免疫系統不全的病患人數與日俱增，黴菌感染的情形也日益增加。目前每年約一百萬人的死亡與黴菌感染相關。自 2007 年以來，酵母菌型黴菌是造成臺灣加護病房院內感染的主要病原菌。目前抗黴菌藥物種類不多，副作用大，且具抗藥性的致病菌也隨著大量使用藥物而增加。白色念珠菌是最常見的人類致病性黴菌的菌種，它可以從單細胞酵母型和絲狀/生物膜之間轉換以趨向有利環境或逃避不利的條件，這種型態轉換能力與其致病機制相關。Cph1p, Efg1p 與 Ndt80p 等轉錄因子，藉由調控不同基因，在型態轉變及適應不同環境壓力上扮演關鍵角色。即使目前已經有許多與型態轉換相關的基因被報導，但這些負面 and 正面的調控因子如何作用來調控型態轉換仍是個謎。最近本研究團隊發現 Tup1p 和 Ndt80p 在酵母菌雙雜合系統(yeast-two-hybrid)實驗中相互結合。又進一步偵測到 Tup1p 與 Tec1p 也相互結合。本計畫主要探討阻礙絲狀/生物膜生長的負調控因子藉與激活因子直接結合來協調型態轉換的假說。本計畫目標有三：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 鑑定與 Tup1p 相互結合作用的其他與絲狀/生物膜生長相關之激活因子。首先，本研究團隊將在啤酒酵母菌中使用雙雜合系統方法來測試 Tup1p 是否和其他與絲狀/生物膜生長相關之激活因子有相互結合。</li> <li>2. 以免疫共沉澱法(co-immunoprecipitation)確定兩因子在白色念珠菌中是否真的有相互結合。將標記的 Ndt80p 和 Tup1p 轉移至 ndt80/ndt80 tup1/tup1 雙突變株中，然後，在不同絲狀/生物膜生長誘導條件時間下進行免疫共沉澱。</li> <li>3. 偵測參與蛋白質的相互結合作用的區域。本研究團隊先將在啤酒酵母菌藉由酵母菌雙雜交方法來探討負責這些相互結合作用蛋白質之間的片段。然後在白色念珠菌中以免疫共沉澱法再確認，突變或失去這片段，兩蛋白質之間是否就無結合作用。揭露白色念珠菌的型態轉換能力與致病機制，將有助於設計更好、又有效的抗黴菌藥物。</li> </ol>	
計畫項目	探討CXCR2訊息傳遞途徑在人類嗜中性白血球發育過程與調控其先天免疫性所扮演的角色	
經費需求	2,640 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>以血球幹細胞(Hematopoietic Stem Cells; HSCs)重啟免疫作用是許多臨床上處理人類惡性或非惡性疾病之必要療程，惟進行骨髓新生作用 (Hematopoiesis)時，血球幹細胞與其他細胞結構與功能上如何互動，所知有限。週邊血球細胞中最大量的多形核嗜中性顆粒球細胞(PolymorphonuclearNeutrophilic Granulocytes)是宿主抵禦外來微生物入侵、致病第一道防線主要執行者，持續而穩定的製造足量的嗜中性白血球乃是骨髓重要功能之一。然而嗜中性白血球的生命週期極短，使得研究該細胞生成機轉與基因功能表達分析，及運用該細胞之增生進行微生物感染預防策略設定等議題上，一直遭遇極大的挑戰。目前已知 CXCR2 訊息途徑乃是嗜中性白血球能夠在感染過程中快速抵達受損器官的重要調控，但該分子訊息如何影響嗜中性血球分化進行則不清楚。近期研究顯示 ADAM17 蛋白酶的表現量不僅與發炎或癌症的發生以及疾病嚴重程度相關，對於嗜中性白血球細胞在感染時的細胞遷移與免疫功能也扮演重要的調節作用。此外，ADAM17 被證實能夠降解 CXCR2 受體，惟 ADAM17 調節 CXCR2 表現的作用機轉尚未明朗。本團隊已建立人類血球幹細胞體外分化成嗜中性白血球的平臺，並發現 CXCR2 分子在嗜中性血球細胞分化過程中其表現量明顯上升。本計畫將探討 CXCR2 分子在嗜中性白血球分化過程所扮演的角色，並進一步研究 ADAM17 對 GRO/CXCR2 訊息途徑的影響。本計畫之成果將對人類嗜中性白血球細胞生成活性的調控，以及人類感染疾病動物模型的建立等課題定有重大的突破，更希望在了解 CXCR2 與 ADAM17 對嗜中性白血球生成的調控後能進行新藥或疫苗的開發以提供臨床上更大的疾病治療效益。</p>	

計畫項目	MRSA對達托黴素抗藥性之分子演化與基因調控	
經費需求	1,098 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>治療嚴重抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)感染的主要選擇為萬古黴素，然而近來已有 MRSA 對萬古黴素的敏感性降低，新型抗生素達托黴素的使用也因此增加。然而達托黴素治療失敗的個案也已發生，對達托黴素抗藥性機制的研究也許可延長現有抗生素使用壽命及找出新抑制標的。本團隊研究自接受達托黴素治療失敗的同一病患所分離的 CGK1~8 菌株發現：對達托黴素降低感受性的 MRSA (CGK6~8)，相反的對乙內醯胺抗生素感受性增加，且其中一株 (CGK7) 對萬古黴素具抗敏性。本研究團隊發現這些現象主要源自 MprF 蛋白的 L431F 突變，並以基因操作驗證此突變(CGK5mut)能增加細胞壁合成調控基因 vraSR 的表現量而導致對萬古黴素具抗敏性，且對扼煞西林感受性增加，但依然有兩大問題尚未獲得解答。其一是：為何 CGK6~8 臨床菌株皆有 MprF 突變，但只有一株對萬古黴素具抗敏性？其二是：此突變如何增加 vraSR 的表現量？目前本研究團隊已完成 CGK1 和 CGK5mut 的完整全基因體以及 CGK5mut 的轉錄體分析，接下來本計畫擬採用分子生物學方法找出上述問題的解答。此計畫的研究目標如下：1. 進行 CGK2~8 菌株的全基因體定序比較，以瞭解抗藥性和分子演化之間的關聯。2. 透過基因操作驗證前者找到的突變是否可逆轉萬古黴素抗藥性。3. 由 CGK5mut 的轉錄體分析結果找出 MprF 突變所造成包含 vraSR 的基因調控變化跟抗藥性的關聯。</p>	
計畫項目	粒線體與細胞質間訊息傳遞機制	
經費需求	1,923 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>粒線體是高度動態的胞器，參與許多重要細胞過程，包括細胞死亡和自噬。目前仍然不清楚部分生化信號如何傳遞到粒線體內部。最近研究顯示粒線體可以裂殖出囊泡 (Mitochondria-Derived Vesicles MDV)，並可通過此囊泡運輸途徑，將粒線體受損分子由粒線體運輸到其他胞器。本研究團隊以果蠅肌肉為研究模式，探討是否存在一種新型的囊泡運輸通路，可反向輸送細胞質蛋白至粒線體，並進一步研究此新型囊泡運輸通路的調控機制。本團隊首度發現過表達粒線體蛋白 Enlarged and Clustering Mitochondria (ECM)，會引起粒線體體積的增大，內部會形成一種雙膜的囊泡。若在肌肉組織同時表達 ECM 及 GFP，可觀察到這些粒線體內的囊泡皆含有胞質來源的 GFP，顯示這些囊泡可輸送胞質蛋白(GFP)至粒線體。本團隊也發現原本在粒線體的外膜蛋白 Tom20，可被標識在這種粒線體囊泡膜上，說明此雙膜囊泡可能來自於粒線體外膜。研究雙膜囊泡形成的機制發現 Rab32 蛋白位於粒線體上，其活性參與此粒線體內囊泡的形成。而 Drp1 已知是粒線體裂殖與粒線體自噬的重要因子，表達 Drp-1 則可以下調囊泡的形成。本團隊發現誘發粒線體內的囊泡的蛋白 ECM，其蛋白水平會隨著年齡而上升，而相對應粒線體內囊泡形成率也隨著年齡而增加。本計畫提出粒線體蛋白 ECM 誘導了一種過去未報導過的粒線體囊泡通路，可將蛋白從細胞質運輸到粒線體，且此通路參與粒線體動態變化，可能與老化相關的退化性疾病有關。本研究團隊將使用同步攝影技術來追蹤在 ECM 增大的粒線體中形成的囊泡的過程，並且鑑定這種新型的囊泡形成的調控機制及其囊泡膜的來源，以探討 ECM 誘導的粒線體增大及誘導的囊泡和粒線體老化及其相關退行性疾病的關聯性。</p>	
計畫項目	開發人工合成腸病毒D68型疫苗及其生產製程之研究	
經費需求	1,605 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腸病毒 D68 型(EV-D68)陸續在世界各國被報導出來，已成為近年的新興感染症。EVD68 被分類為人類腸病毒 D 型，但與其他引起手足口症的腸病毒有所不同。EV-D68 感染引起呼吸道系統有關疾病，在世界上已有數個地區疫情爆發。雖主要感染嬰兒至 10 歲以下兒童，而成人亦會感染發病。近年來 EV-D68 在臺灣已被檢測出並觀察到數個嚴重的病例，惟至今還未有針對 EV-D68 的抗病毒藥物</p>	



	和疫苗。為預防新興的 EV-D68 疫情，有必要開發 EV-D68 疫苗及其生產製程。合成生物學的構想是將病原體基因以人工合成達成快速設計，並可用於病毒疫苗的生產。對於生物醫藥產業來說，病毒種庫必須有明確的文件來源和完整的歷史記錄。人工合成的 EV-D68 是可獲得高純度的 EV-D68 病毒種庫來源，可以克服從患者血清中取得臨床病毒分離株時的潛在污染。本研究團隊將利用桿狀病毒載體/昆蟲細胞系統產生 EV-D68 似病毒粒子。此外，建立可用的細胞培養製程將提供製備 EV-D68 病毒的有效性與生產能力。本團隊還可以進一步研究與去活化腸病毒 A71/克沙奇病毒混合後發展多價疫苗。本研究團隊預期人工合成 EVD68 與可用生產製程將可研發 EV-D68 疫苗與建立製備能力。	
計畫項目	臺灣毛黴菌環境分布及毛黴菌症流行病學	
經費需求	1,540 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>毛黴菌症為毛黴菌引起的侵襲性黴菌感染症。免疫低下、糖尿病、長期使用類固醇、或具重大創傷等病人，為感染此病的高危險族群。引起毛黴菌病的菌屬包含 <i>Rhizopus</i>、<i>Mucor</i>、<i>Lichtheimia</i>、<i>Cunninghamella</i>、<i>Rhizomucor</i> 等，其中 <i>Cunninghamella bertholletiae</i>(灰色小克銀漢黴菌)是毛黴菌中致病力最強的菌種之一。毛黴菌症死亡率極高，部分可歸因於高侵襲性、不易早期診斷及對常見的抗黴菌藥物具抗藥性等因素。由於分子鑑定及藥敏試驗複雜費時，臺灣的醫院並未常規進行，因此目前臺灣毛黴菌症分子流行病學及藥物敏感性現況未明。雖然核糖體核酸基因內轉錄區 (ITS)為鑑定毛黴菌的主要條碼基因，但是本團隊先前研究發現 <i>C. bertholletiae</i> 常有 ITS 異質性表現，不利菌種的鑑定，而此現象尚未有文獻報告。本三年期計畫目標為：1.了解臺灣全國環境致病毛黴菌菌種分佈；2. 透過健保資料庫及多中心研究，了解臺灣毛黴菌症疾病負擔、分子流行病學、臨床特徵及治療預後；3.了解臨床重要毛黴菌之抗黴菌藥物敏感性現況；4. 建立分子診斷工具以於臨床檢體直接偵測常見致病毛黴菌基因；5.深度定序 <i>C. bertholletiae</i> ITS 基因，以探討 ITS 異質性發生頻率及程度；6.以全基因序列比較方法，探討 <i>C. bertholletiae</i> 菌株親緣關係，釐清 <i>C. bertholletiae</i> 感染症為偶發病例或來自相同感染源。希望透過計畫的執行，能對臺灣毛黴菌分佈、藥物敏感性現況、毛黴菌症流行病學及臨床表現，及毛黴菌分子特徵有更深入的認識。同時也藉由分子診斷方法的開發，得以早期診斷及治療，改善預後。</p>	
計畫項目	F region/psm-mec 調控抗藥性金黃色葡萄球菌毒力的機制	
經費需求	1,311 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>社區相關的(Community-associated, CA-) methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> 除了感染沒有已知危險因子的健康人，並有取代傳統醫療院所相關的(Health care-associated, HA-) MRSA 的趨勢。此種散佈快速的菌株對治療及感控造成極大衝擊。CA-MRSA 比 HA-MRSA 毒性更高，前者易造成急性感染，後者則常見慢性、導管相關血流感染，但至今原因不明。研究發現僅存在於 HA-MRSA，而不見於 USA300(一株 CA-MRSA)菌株的 F region 會影響毒性。將 F region 插入 USA300 後會使菌株移行力變差，但增強生物膜形成。近期研究更指出，不同於負責表現 Phenol-soluble modulins 的 psm 基因，新發現位在 F region 中的 psm-mec 對調控毒性極為重要。此外，本研究團隊也證實幾乎只出現在 CA-MRSA 的 Pantone-Valentine leucocidin (PVL)會加重皮膚組織發炎及壞死。MRSA 基因體中的 RNAIII 調控許多包括 PVL 在內的毒性因子表現，也影響生物膜形成。但 F region 與 RNAIII 之間的交互作用，以及當 F region 與 PVL 並存的情形下，是否影響 PVL 所引發的發炎反應仍待釐清。去年本研究團隊發現 CA-MRSA (1)不攜帶 F region；(2)生長較快；(3)移行力強；(4) 生物膜的形成較弱；(5)感染後誘使細胞釋放高量的促發炎細胞素；(6)造成人類細胞及線蟲的高死亡率；(7)將 F region/psm-mec 插入 CA-MRSA 會導致菌株生長變慢、移行力變差並降低感染後細胞的死亡率，但生物膜的形成卻顯著增強；(8) HA-MRSA F region 中的 psm-mec promoter 會出現突變，且會改變生物膜的形成能力。因此本研究團隊推測，F region/psm-mec 確實會參與調控 MRSA 的毒力。本計畫團隊將探討此 F region/psmmec 如何調控毒性，並釐清其對 PVL 致病機制的影響。研究的假說是，CA-MRSA 菌株在插入 F</p>	



	region/psm-mec 後，會透過抑制 RNAIII，進而促進生物膜的形成並負向調控 PVL 及多種毒性因子的表現、降低菌株移行能力以及相關促發炎反應的細胞素釋放，最後減輕細胞毒殺力。	
計畫項目	以自體免疫型腦脊髓炎小鼠模式探討內生性半乳糖凝集素-9 於 T 細胞中所扮演之調控角色	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>半乳糖凝集素(galectin)會與具有 N-乙醯乳糖胺(N-acetylactosamine)的醣類結合並調控許多免疫細胞的功能，其中半乳糖凝集素-9 (galectin-9, gal-9)於免疫組織中表現並扮演重要的調控角色。過去研究中已知 gal-9 會透過與第一型輔助性 T 細胞 (Th1 cell) 膜上之 T 細胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3, Tim-3)結合，傳遞下游訊息促進 T 細胞走向細胞凋亡(apoptosis)，是重要的負向調控(negative regulation)機制。然而，過去研究多利用重組(recombinant) gal-9 進行實驗，並無法確切了解內生性(endogenous) gal-9 於 T 細胞所扮演之角色。在初步的實驗中，發現 gal-9 會大量表現於初始(naïve)T 細胞的細胞質中並調控 T 細胞受器(T cell receptor, TCR)下游訊息的傳遞進而影響 T 細胞的活化，並想要進一步探討當 T 細胞缺乏 endogenous gal-9 對於自體免疫疾病之影響。雖然過去已經有許多文獻證明藉由施打 gal-9 可以有效抑制自體免疫疾病的發生，但在這些實驗中 gal-9 會與許多細胞上的醣化蛋白結合產生反應，無法確切得知細胞內的 gal-9 的作用為何。因此為了探討 T 細胞內的 gal-9 到底在 T 細胞扮演什麼角色以及是否會影響自體免疫疾病，本計畫將利用 2D2 基因轉殖(2D2 transgene, 2D2 Tg)及 gal-9 基因剔除(knockout, KO)小鼠。2D2 Tg 小鼠的 TCR 會專一性辨認髓鞘少突膠質細胞醣蛋白(myelin oligodendrocyte protein)，藉由此一特性，將收取野生型(wild type, WT)及 gal-9 KO 的 2D2 T 細胞分別送入免疫缺陷小鼠中，並施打百日咳毒素(pertussis toxin, PT)誘發自體免疫型腦脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)。除了每天觀察 WT 與 gal-9 KO 的小鼠 EAE 發病的情形之外，研究會在第 20 天時犧牲小鼠並取其中樞神經系統(central nervous system, CNS)切片，進行病理判讀，觀察其淋巴細胞浸潤程度；此外，也會從 CNS 分離出浸潤在其中的 T 細胞分析其細胞數目及細胞分型。藉由此精巧的小鼠實驗模式，可以排除 gal-9 與其他免疫細胞的作用，專注於探討 endogenous gal-9 在 T 細胞內的調控機制，以及其對於自體免疫疾病的影響。</p>	
計畫項目	Explore the role of T cell self-recognition degree in balancing autoimmune colitis and microbiota	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近年來，腸道菌叢(microbiota)在發炎性腸道疾病(autoimmune inflammatory bowel disease)所扮演的角色越來越受到重視，首先，有研究利用全基因組關聯研究技術(genome-wide association studies, GWAS)來找出在一些跟人類發炎性腸道疾病有關的易感受基因，發現有一部分的基因缺陷跟免疫細胞感受腸道微生物的功能有關，再者，也有研究發現，患有發炎性腸道疾病患者的腸道菌叢組成跟健康正常的對照組有相當程度上的差異，因此，腸道菌叢如何和宿主免疫系統的互動，是近年研究發炎性腸道疾病的熱門議題。CD5 是一個醣蛋白，它在 T 細胞訊息傳遞中扮演負向調控的角色，CD5 在 T 細胞表現量，能反映 T 細胞受體在與抗原呈現細胞(antigen presenting cell, APC)的主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC)呈現的自體抗原(self-antigen)反應的強度，最近有研究證實 CD5 表現量會決定 naïve CD4<sup>+</sup> T 細胞對外來抗原的反應，提供了 T 細胞在自體辨識能力與對外來病原反應強弱直接的連結。不過，CD4<sup>+</sup> T 細胞自體辨識能力的程度是否在調控腸道菌叢的動態平衡與決定發炎性腸道疾病的嚴重度扮演關鍵的角色是目前未知的。在先前的研究中，團隊發現 CD5 的表現量和多株 CD4<sup>+</sup> T 細胞上代表效用功能(effector functions)的分子標記高度正相關，因此，在本次的研究中，將會探討 CD5 表現量高跟 CD5 表現量低的 CD4<sup>+</sup> T 細胞在腸道菌叢的動態平衡跟發炎性腸道疾病的致病機轉中是否扮演居中協調的角色。</p>	

計畫項目	肢體低溫干預於增強神經保護機制應用於防止紫杉醇引起的周邊神經病變於大鼠模型上	
經費需求	1,385 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>Paclitaxel 誘發之神經病變 (PIN) 為 paclitaxel 化學療法導致的嚴重之副作用，且與劑量限度有關。目前治療的選擇受限於投給交感神經止痛藥，而無其他藥物或干擾方法能夠預防或反轉 PIN。根據神經生理學理論，本研究團隊認為肢端降溫法可提供神經保護，進而預防 PIN 在化療病患身上發生。本團隊之前的臨床研究成果顯示，肢端降溫法在健康受試者與接受輔助性 paclitaxel 化療的乳癌病患身上是可安全使用且容忍度高的。然而，能全面了解肢端降溫法的神經保護機制，對增進其預防 PIN 的效果是很重要的。本計畫假設降溫法之所以能提供神經保護功能，是基於其造成之血管收縮效應，降低周邊神經對代謝的需求，進而降低周邊神經血管暴露於神經毒性化療藥物的機會。為了探討此假設，本研究利用可以模擬人體化療副作用的 PIN 大鼠模式，使用新穎的多模態造影系統研究多種病理生理學參數，以探討降溫法預防 PIN 的神經保護機制。為了探討神經功能與血液動力學之相關性，給予 PIN 大鼠降溫法治療後，藉由光聲造影技術與雷射杜卜勒微流儀可獲得神經血流資訊；並利用動物行為分析，研究其預後功能與組織切片的突觸傷害程度關聯性。本計畫對降溫法機制的研究成果預計能顯著地改善癌症化療病患的臨床治療效果，進而大幅度改善病患的生活品質。</p>	
計畫項目	利用多模態電生理-光聲造影技術來了解周邊神經刺激干預於大鼠缺血性腦中風前後之神經血管功能性變化與血腦屏障的完整性	
經費需求	1,425 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>重組組織纖維溶酶原激活劑(rtPA)是目前缺血性中風唯一有效，且經 FDA 認證的治療方法，但其缺點包括：給藥時間短、造成破壞性血腦屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障礙等。這需要 1)對缺血半影中的神經血管功能和 BBB 的完整性進行完整的研究；以及 2)找尋具有最小副作用的臨床可替代療法。本研究團隊提出一種可轉譯至臨床的解決方案 - 外周感覺刺激干預作為補充 rtPA 溶栓的輔助神經保護療法。本研究團隊假設外周感覺刺激將有助於通過暫時增加進入缺血區域的血流來延長溶栓的治療窗口。在本團隊的初步研究中，本團隊結合了腦電圖(ECoG)(即評估神經元完整性作為恢復標記)和功能光聲顯微鏡(fPAM)的優勢技術(即評估腦血流動力學變化作為再灌注的標記)，在局部性光致血栓性缺血(PTI)小動物模型中評估超急性缺血性神經血管功能。迄今為止，本研究團隊的研究結果顯示，外周感覺刺激本身是一種有效的干預方法，可用於保護缺血半暗帶在超急性期的神經血管功能。為了進一步確證這種組合治療機制的有效性，本研究團隊將利用光聲(PA)納米顆粒與 ECoG-fPAM 系統一起追蹤血腦屏障通透性的實時變化。血腦屏障的完整性評估將可以是一種新的生物標誌物(Biomarker)來評估所提出的治療干預功效。這項研究的結果將成為增強中風治療和康復的重要環節。</p>	
計畫項目	機械拉伸刺激與粒線體熱蛋白促進脂肪細胞褐化和抗肥胖	
經費需求	1,509 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肥胖症與衍生代謝疾病是我國最重要健康議題。本實驗室先前發現機械拉伸力刺激抑制脂肪間葉幹細胞分化成脂肪細胞，尤其是對老化幹細胞，機械力刺激效果更明顯。脂肪組織依特性粗分為囤積脂質之白脂肪與產生熱能之棕脂肪，前者與肥胖症與代謝疾病非常相關。脂肪細胞褐化是指白脂肪細胞轉化成棕脂肪特性的過程，粒線體數目與活性轉變，扮演重要角色，但具體機轉仍不清楚。本研究假說是機械拉伸刺激會影響粒線體功能與增進熱蛋白表現，促進白脂肪細胞褐化與抗肥胖效果。本研究團隊發現粒線體 60kD 熱蛋白基因轉殖鼠脂肪組織減少現象也支持此一假說。藉由本項研究，除了增進了解生物力學效應如何調控脂肪細胞褐化，也藉由細胞與動物模式研究調控粒線體功能改變脂肪細胞特性，探討抗肥胖治療的潛力。</p>	



計畫項目	表面工程指引骨髓幹細胞進行多方向細胞分化	
經費需求	1,448 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>臨床顯示，骨髓移植可治療超過六十種人類重要疾病，包括癌症和免疫疾病等。骨髓可謂目前使用最普遍的幹細胞治療法。然而，對骨髓幹細胞的分化技術所知有限，目前僅限於學術探討。開發精密控制骨髓分化技術將拓展骨髓治療的臨床應用，醫學與產業價值均高。近年來隨著幹細胞研究的快速發展，許多人類疾病都寄望可以利用幹細胞來治療。幹細胞研究最初的目標還是在於修復人體損傷的組織，於此領域也發展多時，各種幹細胞於在生醫學的理論都藉以建立。如何將幹細胞迅速放大，以供大量使用？如何將幹細胞更準確控制，以符合臨床需求？如何縮短處理時間，以符合緊急病變所需？這些都是醫學工程研究人員刻不容緩的任務，而生長因子的工程化控制一直是研究者寄予厚望的策略。儘管生長因子生產與保存極為不易，但相關技術還是一一被克服。本研究將開發精密調控骨髓幹細胞多向分化的工程技術，使骨髓幹細胞的各種分化能更方便於臨床所需。具體目標為利用工程技術將骨髓幹細胞分化為骨細胞及神經細胞、血管細胞、肌肉細胞、脂肪細胞、軟骨細胞等六種子代細胞 lineages。配合微圖騰技術進行骨與神經、骨與血管、骨與肌肉、骨與脂肪、硬骨與軟骨等五種雙分化與共培養。</p>	
計畫項目	結合多模式運動偵測與校正之磁振神經影像技術發展與應用	
經費需求	1,330 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>磁振造影是非侵入式且不具放射性的生醫影像技術，可提供多樣化的影像對比度以及良好的時空解析度，目前已廣泛地用於臨床前動物研究、人體造影研究等。但受限於其成像原理與物理特性，受試者週期性生理運動(如呼吸、心跳)、不自覺的運動或是身體姿勢改變都會對影像重建品質造成不同程度影響。臨床，因運動造成之假影常導致影像品質低落而需重新掃描，故運動校正在臨床運用上相當重要。為解決運動造成影像失真與假影，多種預防與校正技術陸續被提出，目前較常見者有二，第一種是回顧型運動校正，主要是在影像空間中透過後處理的影像對位法，針對隨著時間軸變化的磁振影像進行對位與重新切面，此類方法常應用於結構影像與以迴訊平面成像序列為主之腦部功能性磁振造影或是擴散磁振造影之運動校正流程當中；第二種是預期型運動校正，此類方式是以運動偵測設備來取得受試者實際的三度空間頭動參數，並根據該參數變化校正影像或是整合入後統計分析模型中，以減低訊號中無法被實驗變項解釋之變異量，進而獲得更為精確的實驗結果。於本計畫中，本研究團隊將最佳化前期研究中發展之多模式運動偵測技術與系統，並將資訊之擷取與回饋整合於磁振神經影像成像序列中，且同時結合預期型以及回顧型運動校正技術對磁振影像進行校正，期能降低頭部運動對於神經影像品質之影響，並提昇資料分析之準確性，此外，亦期能提昇神經影像技術於認知科學研究與臨床應用上之可行性。</p>	
計畫項目	胜肽藥物經鼻傳輸穿透血腦屏障的影響因子研究	
經費需求	2,274 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>血腦屏障(blood-brain barrier)為腦內由血管內皮細胞、外膜細胞與星狀細胞共構型成，是具有選擇性通透的結構，能夠區隔周邊循環血液、腦組織及中樞神經系統的細胞外液。可通過血腦屏障的分子極有限，水分子以擴散方式進入而葡萄糖、胺基酸則需仰賴運輸體(transporter)來遞送。近來有學者指出藥物經鼻腔傳輸可進入腦部治療神經退化性及精神異常疾病，例如胜肽藥物經鼻腔投予，推測是經由嗅球或三叉神經通道避開血腦屏障以治療亨丁頓舞蹈症。本計畫擬探討經鼻腔投予胜肽藥物穿透血腦屏障之影響因子，選用的胜肽藥物具有(XX)mYD(ZZ)n 序列，屬於一種可穿透細胞胜肽(cell-penetrating peptides)，其中 X 為 lysine 或 arginine 而 Z 為 asparagine 或 glutamine。將候選的胜肽藥物標記放射性碘</p>	



	-124 之後經鼻腔投予，再以正子斷層影像來觀察胜肽分子穿越血腦屏障的情形及其在中樞神經系統內的動態分布，試圖比較(1)不同投予途徑，(2)胜肽的鹼性與電荷密度，(3)投藥前對鼻腔前處理是否影響藥物傳輸效率。也計畫將所得之經驗應用於研發對抗阿茲海默症的抗體藥物，並啟動經鼻腔傳輸元素碳微米粒子的相關研究，以評估其穿透血腦屏障的可能性。本計畫的關鍵意義在於研究經鼻腔投藥不僅有助於神經/精神用藥的研發，也有助於探索空氣中懸浮粒狀物經鼻腔暴露而造成肺部與腦部的健康風險。	
計畫項目	了解一種胺基酸類似物—boronophenylalanine被腦瘤細胞攝取的情形並應用於腦瘤病人治療	
經費需求	2,297 千元	經費來源：科技部
計畫重點	中子捕獲治療(neutron capture therapy, NCT)是一種治療局部惡性實體腫瘤的治療技術，目前常用於再復發的頭頸癌與再復發腦瘤病人。此種療法需結合兩大部分：(1)將能夠捕捉中子的化合物傳輸至腫瘤細胞並在細胞內累積，(2)以適當能量的熱中子或超熱中子照射腫瘤區域，目前含有濃縮硼-10 的化合物是最為關鍵的中子捕捉藥劑，其中應用最廣泛的就是硼-10 濃縮的硼酸化苯丙胺酸(10B-enriched boronophenylalanine, 10B-BPA)。臺灣在 2010 年啟動了再復發(且無法進行手術的)頭頸癌 BNCT 臨床試驗就是使用 10B-BPA 這個藥物，然而未來臺灣本地在使用這個藥物是受到極大限制的，因為合成 10B-BPA 的關鍵前驅物被少數國家掌握，因此影響到 BNCT 的臨床試驗以及臨床前的研究，據此本研究希望可以促進 10B-BPA 在使用效率上的提升，以幫助未來可能進行的 BNCT 治療再復發腦瘤的臨床試驗計畫。為了釐清 BPA 被癌細胞攝取的機制，本研究先假設腦瘤細胞同時透過胺基酸轉運蛋白與葡萄糖轉運蛋白在攝取 BPA，因此會嘗試個別抑制 LAT-1 與 GLUT5 這兩個蛋白質，以便觀察何者的重要性較高。釐清兩種轉運蛋白的重要性之後，本團隊會採取反向的作法來促進細胞吞噬 BPA，這個研究策略的使用目的是要驗證提高 BPA 的被攝取率將有助於提升以 BPA-BNCT 治療腦瘤的成效，藉由此一目標導向性的計畫，期待能在未來三年內大幅推進 BNCT 應用於無法手術的原發性腦瘤的治療。	
計畫項目	新世代的腦疾病熱消融聚焦超音波技術研發	
經費需求	2,272 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前全球唯一美國 FDA 核准治療原發性顫抖症的聚焦超音波系統為 Exablate Neuro/Insightec。該系統利用磁振影像輔助聚焦超音波熱點定位於視丘/下視丘以進行熱消融手術，達到破壞部分視丘組織而阻斷神經衝動的療效。整個療程為局部麻醉、有意識、不切開頭皮頭顱的手術。然而，Exablate Neuro 的聚焦超音波系統存在治療範圍受限、運作複雜度高、高成本等問題。因此，本計畫之目的在於研發新世代的腦疾病熱消融聚焦超音波技術平臺，以期彌補 Exablate Neuro 在臨床上的不足。首先，自行撰寫程式進行穿顱超音波的聲場模擬/聚焦狀況，以設計新穎的聚焦超音波換能器，同時設計驅動聚焦超音波換能器的相位調控功率放大器。隨後，進行聚焦超音波換能器與功率放大器的樣品試製/測試與整套的原型製作/測試。最後，開發水循環定位機構，並進行聚焦超音波系統、定位機構以及 MRI 系統的整合，利用頭顱仿體結合豬腦離體的燒灼實驗來驗證本系統的功能性。本研究團隊模擬的初步結果顯示只要 256 個振元的相位陣列聚焦超音波換能器即可以電子式導航焦區熱點在 X 軸(前後)上移動-5~+5 公分、在 Y 軸(左右)上移動-5~+5 公分。將藉由定位機構來執行換能器在 Z 軸(頭尾)上的移動。透過本計畫預期完成治療範圍較大、振元數/通道數較少的腦熱消融聚焦超音波系統。	
計畫項目	致力於聚焦超音波肝臟的消融之治療計畫	
經費需求	1,748 千元	經費來源：科技部

計畫重點	在亞洲，肝癌是癌症第二大死因，並且迅速地成為世界上最常見的惡性腫瘤。目前的專案是藉由聚焦超音波致力於發展治療肝腫瘤的手術計畫平臺。高強度聚焦超音波(HIFU)是一種快速發展用於執行非侵入性腫瘤切除手術的醫療技術。然而，聚焦超音波治療肝腫瘤尚有一些問題存在。因為肝臟有大量的血管，血液流動的冷卻效應可以減少壞死組織的體積，卻可能導致腫瘤的再生。所有的癌細胞都應該被切除而不損傷重要組織。另一個問題是與肋骨的存在有關(此限制了肝臟可以被治療的區域，由於肋骨存在的關係，一般只有在肋骨下面一小部分的肝臟可以被治療)。目前治療計畫工具認為肝是為均勻的器官，並沒有考慮到肋骨的存在。本研究團隊正在研究開發一種非侵入性 HIFU 燒蝕腫瘤的療法，是基於 CT/MRI 影像之真實的肝臟幾何形狀的手術計畫平臺。對於模型的驗證將與迷你豬的實驗數據進行比較。在迷你豬的溫度升高變化可以藉由 MRI 的幫助下觀察，數值模擬可以幫助理解 HIFU 治療不同器官的物理機制，以提高治療效率。為了提高治療效率，聚焦超音波換能器也可以被設計。在傳統的高強度聚焦超音波(HIFU)治療是需要很長的治療時間。治療計畫可以幫助減少治療時間。這項工作是肝腫瘤治療手術計畫平臺建構的關鍵步驟之一。	
計畫項目	在多 GPUs 上進行聚焦超音波治療期間之空化的高性能計算	
經費需求	1,698 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高強度聚焦超音波(HIFU)是非常有前景的新技術，具有許多治療應用，可用於治療不同器官的癌症，主要特點是沒有副作用。治療處理後壞死區域中氣泡的存在是不可預測的，這是限制 HIFU 治療規劃進一步發展的主要難題。計算流體動力學可以大大有助於這項技術的發展，目前在患者特定幾何形狀中的超音波傳播沒有高性能的計算，是非常耗時的過程。對於三維非線性介質中的聲波動之傳播進行建模可能需要數十億的自由度。空化氣泡的出現加上高壓和高溫使得研究更加複雜。在本研究中，本團隊將構建在氣泡液體中的超音波性質的數學模型。將針對波動方程式和空化模型提出解決方案，具有分散關係保持性的對稱映射有限差分方案。本研究團隊將構建在肝臟中氣泡形成的數學模型，此問題將使用在多個 GPU 上之 HPC 解決。空化模型將與聲學和熱學模型耦合，將分析的結果與實驗數據進行比較。	
計畫項目	利用奈米科技加值間質幹細胞對阿茲海默疾病的治療	
經費需求	2,265 千元	經費來源：科技部
計畫重點	阿茲海默症為目前最盛行的失智疾病，對人類健康與醫療資源影響甚巨。現行改善阿茲海默症的方式，只能提供暫時且差強人意的療效；因此，迫切需要發展創新且更有效的療法。間質幹細胞可望能成為新的治療阿茲海默症的策略。本研究團隊先前的研究發現：利用氧化鐵奈米粒子改變骨髓間質幹細胞的細胞特性，可強化骨髓間質幹細胞對帕金森氏症症狀的療效。幹細胞對於神經退化性疾病如阿茲海默症與帕金森氏症的療效應用，係從同樣的概念發想衍生而來。基於上述理由與發現，本研究團隊假設氧化鐵奈米粒子可強化骨髓間質幹細胞對阿茲海默症的治療。在此計畫中，本研究團隊將利用不同阿茲海默症動物模式證明氧化鐵奈米粒子可提升骨髓間質幹細胞改善阿茲海默症症狀的能力，並探討其中機轉。希望利用奈米科技作為工具並提供創新的研究策略，以了解間質幹細胞如何貢獻在阿茲海默症的治療，並加速臨床應用的發展。	
計畫項目	微流體幹細胞心肌細胞球產生技術之發展	
經費需求	1,577 千元	經費來源：科技部
計畫重點	幹細胞可用來分化成心肌細胞以提供再生醫學研究以及藥物毒性測試之使用。類胚胎體培養方式可在接近體內胚胎環境的細胞微環境狀態下進行幹細胞之細胞分化，因此普遍被用於體外心肌細胞分化。由於幹細胞對於其培養環境以及外力有很高的敏感度，傳統的類胚胎體細胞培養方式因為人為操作的誤差，容易產生細胞分化結果之差異。此外在進行心肌細胞分化的培養過程當中，也	



	因為需要對類胚胎體進行傳遞的動作，而造成細胞之損失與傷害。本計畫希望利用微流體技術能精確控制細胞微環境之優勢，發展一項高效率的心肌細胞分化平臺。本團隊實驗室已發展了一項微流液珠懸掛細胞培養晶片技術，可用於高通量培養均質之小鼠類胚胎體細胞。此技術已獲得中華民國與美國專利，並且技轉給一家廠商。本團隊希望以此晶片技術為基礎，進一步發展適用於心肌細胞分化之技術平臺。預計本計畫所發展之新技術將有利於提升幹細胞於心肌分化結果之效率以及再現性，而且使用微流體晶片亦可大幅度減少昂貴試劑與培養液之使用量；兩者對於幹細胞心肌分化之研究或者將來臨床應用都可以有很大的幫助，本計畫之研發成果除了可用於學術論文發表以外，亦具有商品化之潛力。	
計畫項目	奈米抗肥胖藥物創新應用	
經費需求	10,120 千元	經費來源：科技部
計畫重點	世界衛生組織(WHO)2017 年聲明指出，從 1980 年到 2014 年，全球的肥胖人口已增加超過一倍，達總人口 40%。現代人因工時長、壓力大，致生活作息及飲食不正常，再加上外食的油脂攝取不易控制，導致肥胖，長時間肥胖易致心血管疾病、糖尿病等。因此，控制體重為現代人所的健康課題之一。目前在市面上，運用減低油脂吸收的控制體重藥物，如羅氏鮮 (Xenical)皆有難以避免之副作用，如腹瀉、油便等，使得此類藥物使用時須降低劑量以減緩油脂排除，致藥物效用減低許多，造成控制體重的成效下降及時間成本增加，同時對於此類抗肥胖藥物之整體市場銷售造成相當程度的影響。該藥物副作用是因為以奧利司他(Orlistat)為主要有效成分，作為脂肪酶(Lipase)抑制劑來降低進入腸胃道脂肪的降解作用及體內吸收，導致無法降解的油脂只能從大腸排出體外，因此導致腹瀉及油便等擾人副作用。本研究主要利用一種可吸附油脂並將油脂膠固化的奈米材料來降低這類藥物的副作用，中孔洞奈米矽球(Mesoporous Silica Nanoparticle, MSN)的高表面積(800-1000 m <sup>2</sup> /g)正適合來作為此類材料的選項，而且二氧化矽亦具有生物可相容性，且在食品添加物中已被大量使用，並且在腸胃藥中也常被作為抑酸劑，基於上述特性，MSN 相當合適作為與 Orlistat 藥物合併治療的材料。本團隊將發展並藉由 MSN，來降低以 Lipase 抑制劑為主的抗肥胖藥物之副作用，進而強化該類藥物的效用及市場發展。	
計畫項目	建立高效能逆向表面電漿技術以進行重組性胜肽之篩選平臺	
經費需求	1,405 千元	經費來源：科技部
計畫重點	目前最常應用於篩選平臺之技術為酵素免疫分析以及核酸檢測技術兩大類。其中酵素免疫分析法檢測時間長、樣品需求量大及存在偽陰/陽性為其缺點，而核酸檢測技術則需要繁瑣之樣品前處理程序。表面電漿共振技術具有高靈敏度、即時偵測、無須標定等特性，使得此技術在生物檢測科技上日顯重要。本計畫將利用表面電漿共振技術開發高效能重組性胜肽篩選平臺。此逆向表面電漿共振技術為利用表面電漿共振技術特有之高靈敏度即時偵測特性，開發目前唯一可大量並精準篩選重組性胜肽之平臺。預計實施之標的重組性胜肽為大腸桿菌表現之可溶性澱粉樣蛋白 42 及骨形成蛋白 2。不同於目前文獻所述重組性胜肽皆為不包涵體外，亦異於市面上溶於有機溶劑之化學合成胜肽。計畫第一年將構築重組性胜肽質體，於大腸桿菌表現和純化後以逆向表面電漿共振技術進行篩選測試。第二年利用分子導向演化技術以突變株大腸桿菌進行質體庫建立。質體庫轉型至表現株大腸桿菌並個別培養及破碎，小量萃取液混合物進行逆向表面電漿共振技術之混合物測試。第三年此高效能逆向表面電漿共振重組性胜肽篩選平臺進行大量全面之篩選。篩選出之單一菌落後進行表現以及純化，並以定序以確認其突變後之序列。	
計畫項目	抗菌性綠豆防禦素VrD1在小細胞肺癌細胞中的抑制活性和生物醫學應用暨殺菌劑商品化研發	
經費需求	1,007 千元	經費來源：科技部



計畫重點	防禦素(defensins)及其演化相關的分子廣泛存在於各類層級生物之各種組織中，為數十個胺基酸大小的胜肽，通常用來防禦異物入侵或毒殺獵物，在植物中以thionins為大宗。神經毒素和防禦素系統逐漸成為研究保守結構支架功能新穎化(neofunctionalization)進化機制的理想體系。結合國衛院醫奈所現有之胜肽固定於奈米粒子技術，與臺大新穎 SPR/SPRM 量測篩選平臺(可以利用 SPR 篩選與離子通道作用種類與強度，利用 SPRM 觀察篩選細菌毒殺能力)，將 VrD1(Vigna radiate defensin 1)相關胜肽，蛋白質工程後的蠍毒神經毒相關抗菌胜肽，與一同經更進一步蛋白質工程後的相關抗癌胜肽，就離子通道抑制，細胞膜攻擊能力與對相關癌症粒線體標靶進行進一步的篩選與優化開發。將此源自亞蔬中心的特殊抗菌/抗蟲胜肽，藉由結構生物學及演化蛋白質工程的觀點，除實際開發高端抗菌漱口水與寵物飼料抗菌添加劑外，更進一步加強此類胜肽抗癌機轉，增加抑制真核細胞的粒腺體的離子通道的能力而消滅癌細胞。目前已與業者洽談，若有成果可能接手下一段的商品化與申請藥證。根據內共生學說(endosymbiotic theory)，推測粒線體起源於好氧性細菌，而本計畫之研究標的綠豆防禦素 VrD1(Vigna radiate defensin 1)恰巧可以攻擊細菌，初步證實抑制離子通道與毒殺癌細胞粒腺體，這或許提供了一個可以驗證部分抗菌胜肽(AMP)可以抑制癌細胞機制的理想體系，闡明抗菌與毒殺粒腺體的機制不僅有利于回答演化生物學的基本科學問題，而且對於癌症藥物設計也具有重要的意義。	
計畫項目	臺灣空氣懸浮微粒引起小鼠肺血管病變之健康效應及其細胞機制之探討	
經費需求	1,301 千元	經費來源：科技部
計畫重點	懸浮微粒是由多種物質組成的混合物，其物理化學特性和成分組成，會隨地區和季節而變化。流行病學研究顯示，直徑小於 10 或 2.5 微米的懸浮微粒(PM10 或 PM2.5)與肺部疾病和心血管疾病的發病率、死亡率和住院率有正向關連。然而，目前對於懸浮微粒所誘發的關鍵病理機轉未知。本研究團隊觀察到小鼠經由口咽暴露臺灣工業區的懸浮微粒(PM2.5-10)，會誘發肺小動脈中膜層增厚；持續暴露 8 週後，會造成鄰近細支氣管的肺小動脈內膜增生。平滑肌 $\alpha$ -肌動蛋白的組織免疫染色顯示肺部血管中的血管平滑肌細胞正在進行組織修復重構。一般認知，所謂肺動脈修復重構是由於肺動脈平滑肌細胞過度增殖，而導致內膜厚度增加，進而造成肺血管狹窄或閉塞。惟仍有必要進一步確認臺灣懸浮微粒的有害成分或貢獻來源，進行以機制為基礎的風險評估，來評估懸浮微粒所引起的血管功能障礙。因此，本研究團隊提出這個計畫以探討懸浮微粒所誘發小鼠肺動脈修復重構和血管功能障礙造成的病理及生理效應。在原生血管平滑肌細胞中，了解 PM2.5 和 PM2.5-10 造成血管平滑肌細胞功能障礙的機制並解析其成分、排放源和引起血管不良反應的貢獻。解析血管平滑肌細胞功能障礙的機制和路徑，以建立基於體外毒理機制的風險評估策略。本團隊期望找到臺灣懸浮微粒中影響健康最重要的化學組成及來源，可做為政府部門監控成分或管制污染源之參考，促進開發化學防護之保健產品，降低臺灣懸浮微粒對國人健康之影響。	
計畫項目	居家揮發性有機化合物對過敏性氣喘之影響與建立無害建材評估之動物模式	
經費需求	1,637 千元	經費來源：科技部
計畫重點	氣喘在工業化國家有逐年增加之趨勢，其中室內空氣污染物可能是加重過敏性氣喘的主要原因。室內建材與裝修材料可能會釋放甲醛與揮發性有機化合物，這些污染物的長期暴露，可能會促進過敏性氣喘的發生或是加重嚴重度，所以有多種健康綠建材被開發出來，標榜甲醛與揮發性有機化合物的低逸放，能降低住戶的氣喘發作情形，但還缺少動物與臨床研究證實二者的因果關係。本計畫將釐清室內甲醛與揮發性有機化合物與氣喘加重的因果關係，並建立評估無害建材的生物指標。 本研究假設長期暴露建材釋出之甲醛與揮發性有機化合物，會加重過敏性氣喘的嚴重度。計畫釐清建材所釋放之甲醛及主要揮發性有機化合物對加重過敏性氣喘的因果關係，並建立劑量-反應曲線或暴露時間-反應曲線；模擬人類暴露	

	方式與劑量，針對過敏性氣喘，建立評估無害建材之動物模式；尋找因室內空氣汙染物暴露而症狀加重的生物指標重要性，以瞭解室內空氣汙染與免疫系統之交互作用，並協助建立評估無害建材的模式與客觀數據，以利降低疾病發生率及惡化情形。	
計畫項目	環境雌激素雙酚A對肺腺癌的影響與作用機制	
經費需求	2,224 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肺腺癌盛行於非吸菸者一直是重要的公共健康議題，因不抽菸的患者大多為女性，雌激素與環境雌激素被認為是風險因子。本團隊先前研究顯示，雌激素可促進 $\alpha$ 型雌激素核受體陽性肺腺癌細胞的腫瘤生長、細胞移動與對免疫細胞顆粒酶毒性的抗性。本研究團隊高度懷疑環境雌激素有類似的促癌作用。雙酚A因廣泛運用於日常生活中，是普遍存在於你我周遭環境與體內的類雌激素物質，雙酚A已公認可促進乳癌發展，是乳癌的腫瘤促進因子；由於肺是雙酚A的首要囤積器官，且肺腺癌腫瘤細胞可高度轉換雙酚A代謝物成具毒性的原型，本研究團隊懷疑雙酚A對肺腺癌也有促進作用。本研究計畫藉由毒理學方法，審視雙酚A暴露對肺腺癌腫瘤細胞癌化特性的影響。將探討雌激素受體(包括核受體與膜受體)和DNA表觀調控在其間的重要性，具體研究目標為：(一)研究雙酚A在 $\alpha$ 型雌激素核受體無表現、低表現以及高表現細胞中，對肺腺癌腫瘤細胞之生長、移動、顆粒酶毒性耐受度的劑量反應關係；(二)比對鑑定雙酚A暴露對轉錄體與表觀基因體造成的影響；(三)解析雙酚A促癌作用之訊息傳導路徑。研究結果將不僅提升本研究團隊對肺腺癌的瞭解，亦為未來的預防措施或標靶性阻斷治療，提供科學依據。	
計畫項目	以婦幼族群發展異位性皮膚炎及氣喘之精準預防醫學—運用人工智慧建立預測模式和運用	
經費需求	9,833 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將整合國內最早建立的大型、完整的三個出生世代之長期追蹤資料庫，從出生前的孕婦追蹤，到子代最多18歲為止，研究對象包括國衛院與臺大醫學院於2001-2005年間、與2009-2014年間所執行的環境健康之出生世代，分別納入約2,500對、與1,200對的孕婦、及其新生兒。第一階段運用2001-2005年間的出生世代，探究孩童2歲異位性皮膚炎，與5歲、9歲氣喘、14歲過敏性鼻炎發生，與胎兒、新生兒時期的空氣品質，遺傳訊息和環境荷爾蒙暴露之相關性。而後使用2009-2014年間的出生世代，進行模式驗證和修正。第二階段乃建構個人化環境污染物暴露和健康的相關模式。個人化環境污染物暴露乃藉由微環境空品偵測設備(如AirBox)，量測懸浮微粒及相關參數，並運用傳統的個人採樣方法進行比對和校正，加上已追蹤的個人生活型態和醫病資料，建構環境暴露與個人健康的相關性模式。第三階段運用人工智慧與深度學習，整合生醫與微環境的大數據分析，精準建構兒童過敏性疾病的預測模式。運用行動APP軟體與雲端建置，結合即時環境空品、個人健康等資料來推導預測個人化(Personalized)及適地化(Location-Aware)之發病風險，讓孕婦、兒童盡早採取預防措施，降低孩童罹病或急性發作的機會。	
計畫項目	空氣汙染與發炎性腸道疾病的關係	
經費需求	802 千元	經費來源：科技部
計畫重點	空氣汙染中的細懸浮微粒 (Particulate Matter, PM)，會經由鼻粘膜纖毛輸送系統從肺部進入人體腸道，因此PM也被認為可能會影響腸胃道疾病的發生，特別是發炎性腸道疾病。流行病學研究發現，長期暴露於較高濃度的二氧化氮和PM與早發性克隆氏症的風險增加有關。空氣汙染物總測量的增加與發炎性腸道疾病住院風險增加有關。此外，短期暴露空氣汙染的臭氧可能與某些闌尾炎的病例可能有相關。然而空氣汙染的流行病學研究仍然有其限制，如監測站測量到的空氣汙染數值可能與個人實際暴露到的量有差異。因此除了流行病學的證據之外，需要更多生物研究以釐清PM空氣汙染與發炎性腸道疾病的關係與疾病	



	<p>機轉。然而空氣汙染中的 PM 成分複雜，極易吸附多環芳香烴碳氫化合物 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 等有機污染物、重金屬以及大氣中微生物的內毒素，PM 中的多環芳烴 PAHs 會活化 AhR pathway，AhR 是 PAHs 的接受體，會參與調控體內對於環境污染物以及內生性芳香碳氫化合物的代謝作用，可以針對環境外來物啟動去毒的機制反應。且近幾年許多研究指出 AhR 還會影響免疫細胞的活化以及細胞激素 (cytokine) 的表現，在腸炎的動物模式中發現 AhR 可以調控發炎反應，同時在克隆氏症病人腸道上皮細胞的 AhR 表現明顯增加，其 AhR 下游的 CYP1A1 與 IL8 也受到 AhR 調控而增加表現。本研究團隊先前的研究發現 IL-24 可做為肺部暴露環境多環芳香烴受體活化劑之生物指標，在發炎的腸道疾病中上皮細胞的 IL-24 表現也有增加的情形。目前的研究仍尚未釐清 PM 與發炎性腸道疾病的機制。唯有隨著更多的生物學研究的進行，才會更加清楚瞭解 PM 空氣污染物對胃腸功能影響的作用機制。</p>	
計畫項目	環境暴露與基因對婦女心理健康之關聯性研究	
經費需求	1,511 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>憂鬱症(depression)為常見之心理健康問題，根據 WHO 報告，全球約有三億人飽受憂鬱症之苦。國健署 102 年「國民健康訪問調查」顯示，約一成的受訪民眾每週都會感到焦慮或憂慮。憂鬱情緒不但影響個人生活品質，也與疾病發生有關，可造成失能，嚴重的可能導致自殘，威脅個人生命。相較於男性，心理健康問題於女性中更為盛行，若能儘早瞭解誘發婦女產後憂鬱症或心理健康問題之危險因子，除能減少或預防婦女心理健康問題的產生，也能間接的預防其小孩相關之健康影響。本研究將藉由世代追蹤研究，以瞭解環境污染物質暴露對婦女心理健康的影響；並同時探討基因多型性所扮演的角色，有助於釐清環境暴露間、基因間以及環境-基因交互作用對婦女心理健康的關聯。以期能即早預防，降低心理健康問題的發生與嚴重度，提升個人生活品質。本計畫將利用於 2005 年所建立具全國代表性出生世代的母親為研究對象，共納入約 2 萬名婦女，藉問卷訪視結合長期空氣污染物質監測資料，探討空氣污染物質暴露對婦女產後憂鬱症與心理健康的影響。其次以 2001-2005 年間所執行的環境健康之出生世代的孕婦為研究對象，招募約 1,500 名婦女，藉由問卷訪視資料與生物檢體(尿液、血液)的檢驗結果來探究可能的危害因子，以瞭解環境污染物質暴露與基因多型性對於孕婦生理健康問題及相關生物指標濃度的關聯。</p>	
計畫項目	出生前塑化劑暴露與兒童氣喘之相關性	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>塑化劑等環境荷爾蒙，已經被證實會通過胎盤障壁傳輸給胎兒，而影響其發育中的免疫系統，是國內迫切需要且可預防的環境荷爾蒙(內分泌干擾物質)。利用 LC-MS/MS 分析第一、二和三不同孕期孕婦及其小孩 3 到 4 歲追蹤時，尿液常見的 11 種塑化劑代謝物；過敏性疾病判斷則依據 ISAAC 過敏問卷及臨床診斷，將詢問主要照顧者或家長「孩童過去是否有被醫生診斷有氣喘？」。同樣的也會詢問「孩童是否在沒有感冒的情形下呼吸會有喘鳴聲？」，當回答有，則該孩童視為有氣喘的相關症狀，以檢驗出生前暴露和 3 到 4 歲兒童發生氣喘的相關性。本計畫擬了解出生世代的出生前塑化劑之暴露情形、暴露是否增加氣喘的風險與劑量效應關係？是否塑化劑暴露降低後，其氣喘的發生也會有顯著下降的情形。</p>	
計畫項目	利用 HPLC-ICP/MS 測定砷物種，並探討砷物種對於孩童過敏性疾病的發展	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>砷在現今社會中用途極廣，其中的無機砷可分為不帶價砷(As)、三價砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)及五價砷(NaAsO<sub>3</sub>)等三種形式，在生物體內砷價數可互相轉變，對細胞的生理有極大的影響力；生物體長期暴露在無機砷的環境中，對於生物體具有極大影響。藉由 2001 年建立的出生世代，每 2-3 年追蹤一次，分別於 2、5、8、11、</p>	



	14 及 17 歲時追蹤，收集血液及尿液檢體並使用 HPLC-ICP/MS 分析技術，進行血液及尿液中砷物種之分析；並且藉由量測各時期孩童體內 IgE 濃度，來進行回歸及相關分析。利用孕婦和其孩童體內的砷物種濃度，和兒童出生後各時期過敏體質的指標 IgE 濃度的相關，來探討砷物種對孩童過敏性疾病的發展。	
計畫項目	篩選找出腫瘤擴散細胞中控制免疫排除的新穎分子標靶	
經費需求	2,211 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>超過九成癌症死亡是癌細胞轉移侵襲造成。過去的研究顯示在轉移早期，獲得高移動性與侵襲性的少數癌細胞通常是造成轉移成功的關鍵少數，其分子機制仍屬未知。本研究團隊建立以細胞移動實驗所用的雙層培養盤 (transwell plates) 來篩選移動到下層的高移動性老鼠同源肺腫瘤細胞 TC-1，發現在活體小鼠皮下注射高移動性 TC-1 腫瘤細胞，移動性高的 TC-1 細胞生長速度比低移動性對照組顯著增快，同時利用流式細胞分析儀觀察到高移動性 TC-1 細胞生成的腫瘤裡腫瘤入侵免疫淋巴細胞顯著減少，可能有免疫排除 (immune exclusion) 的機制，或是癌細胞中的異常訊息活化或遺傳決定因子會促進癌細胞侵犯，並具有對抗抑制免疫細胞功能的特性，幫助癌細胞逃脫免疫攻擊轉移。本團隊對高移動與對照組 TC-1 活體腫瘤進行 RNA 序列分析、全球基因表現與基因富集分析，發現高移動 TC-1 腫瘤中與對抗腫瘤免疫反應有關的 IL2/STAT5、Interferon，與 TNF 訊息路徑基因都顯著下降，顯示高移動 TC-1 腫瘤具有形成免疫排除的特別棲位區(niche)。根據本團隊的假說，癌細胞中的關鍵訊息或遺傳決定因子不但會幫助癌細胞增加侵襲性，並具有對抗免疫細胞攻擊功能的特性，幫助癌細胞逃脫免疫攻擊以成功轉移。找出具有同時調控癌症侵襲轉移與免疫抑制的關鍵訊息分子，有助於未來可以阻斷關鍵訊息分子來增強腫瘤免疫治療的效用。</p>	
計畫項目	雙特異性去磷酸酶 22 在第二型糖尿病中的角色	
經費需求	2,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>免疫系統失調之慢性發炎可造成胰島素作用細胞(肝細胞、脂肪細胞、肌肉細胞)中產生胰島素阻抗，進而引發第二型糖尿病。本團隊最近的研究報導發炎性 T 細胞在免疫失調誘發第二型糖尿病致病機制中扮演關鍵性的角色：脂肪細胞與發炎性 T 細胞在脂肪組織中相互激化，導致胰島素阻抗以及第二型糖尿病。本研究團隊過去的研究發現，雙特異性去磷酸酶 DUSP22 透過去磷酸化並抑制 Lck 激酶之活性，因此，DUSP22 基因剔除小鼠之 T 淋巴細胞過度活化並自發性產生多重器官發炎反應 (包含：肝炎)。特別的是，本研究團隊初步發現 DUSP22 基因剔除小鼠同時產生第二型糖尿病，且 T 細胞專一性 DUSP22 失活突變轉殖小鼠也會產生胰島素阻抗。此外，初步研究發現第二型糖尿病病人之周邊血 T 細胞內的 DUSP22 表現量顯著下降。因此，本計畫將研究 DUSP22 缺失之免疫細胞造成第二型糖尿病的病理機制。另一方面，初步以 RNA 定序發現，DUSP22 也調控許多代謝路徑相關之訊息分子，故本團隊也將研究 DUSP22 缺失在胰島素作用細胞中誘發代謝反應失調之訊息傳遞機制。本研究計畫成果將投稿至高品質的期刊，並將提供治療發炎誘發第二型糖尿病之新治療標靶與開發新穎之醫療策略。</p>	
計畫項目	探討PTEN於B細胞調控輔助型Th17細胞導致之發炎疾病的致病機轉	
經費需求	2,104 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>PTEN 基因的突變和人類惡性 B 細胞淋巴瘤與自體免疫疾病高度相關。然而，過去 CD19/cre 誘導之 B 細胞專一性 PTEN 基因剔除小鼠研究顯示，B 細胞缺少 PTEN 表現並無 B 細胞淋巴瘤，亦無自體免疫相關疾病。本研究團隊懷疑，由</p>	

	<p>CD19/cre 誘導的基因剔除系統在 B 細胞發育的過程中產生免疫耐受性。為探究此問題，將利用 CD23/cre 誘導成熟 B 細胞專一性的 PTEN 基因剔除小鼠(簡稱 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠)，以模擬成人周邊成熟 B 細胞的 PTEN 基因失活，此 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠的 B 細胞能正常發育。與 CD19/cre 誘導之 PTEN 基因剔除小鼠極為不同的是，B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠自 16 週齡起便漸漸死亡，小鼠百分之五十之存活率僅為 23 週，顯示自小鼠成熟 B 細胞剔除 PTEN 基因導致未知的致死疾病。本計畫主要問題為：(1)引起 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠之死因為何？(2)導致 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠死亡之分子機制為何？(3)如何防止 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠死亡？在發病的 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠肺臟、肝臟與腎臟中，T 細胞侵入與浸潤的現象極為嚴重。這些 T 細胞產生大量發炎反應的細胞激素 IL-17 與趨化激素 RANTES，發病之 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠血清也偵測到較高的 IL-17 與 RANTES，顯示罹患發炎性 T 細胞引起系統性發炎的疾病。追蹤 B-PTEN<sup>-/-</sup>小鼠早期的病理性變化，發現 PTEN 基因缺失之 B 細胞活化後產生大量的促發炎激素 IL-6、細胞趨動分子 CXCR3 與共活化分子 CD80 與 CD86。綜合上述發現，本研究團隊提出假說：B 細胞表現 PTEN 能夠抑制 Th17 細胞分化，並且預防 Th17 細胞誘導的致死性發炎疾病。</p>	
計畫項目	<p><b>泛素特異性蛋白酶4表達的表觀遺傳調控及其在控制腫瘤相關發炎，幹細胞性和腫瘤生長中的作用和機制</b></p>	
經費需求	1,848 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>泛素化可以調節 NF-κB 介導的發炎反應，而發炎反應是促進癌細胞幹細胞化和促進腫瘤生長的重要因素。泛素化靶分子的特異性是由 E3 泛素-蛋白連接酶所介導。這一作用可被去泛素化酶逆轉。為了研究發現能夠控制癌細胞中 NF-κB 活性，發炎反應和幹細胞化的關鍵分子，本研究團隊在 OncoLnc 數據庫中分析了肺腺癌患者中各種去泛素化酶基因表達的 Cox 係數，在 72 個被分析的去泛素化酶基因中，USP4 具有最低的 Cox 係數。這說明 USP4 在肺癌中的低表達與患者的低存活率是有關的。USP4 是已知可以調控 NF-κB 活化的去泛素化酶，USP4 的表達與發炎和幹細胞相關基因的表達是逆向相關的。進一步的生物資訊分析顯示 USP4 在不同類型的癌症中均有較低的表達量。Snail1 是一種表觀遺傳調節因子，在 Snail1 高表達所促成的腫瘤幹細胞中，USP4 的表達量下降。本團隊進一步分析 USP4 基因的啟動子區域，發現數個可能的 Snail1 結合和甲基化的位點。由此推論，在癌細胞中 USP4 的表達可能被 snail1 的表觀遺傳學調控所抑制，USP4 並可能調節癌細胞的發炎症和幹細胞性。發炎是腫瘤形成的主要特徵之一，巨噬細胞是腫瘤微環境中的主要炎性細胞。本團隊預計研究 Snail1 對 USP4 表達的調控機制，以及 USP4 在控制發炎，癌細胞幹細胞性和腫瘤生長中的作用和機轉，並建立動物模式，研究 USP4 在體內調節發炎症，幹細胞性和腫瘤生長的功能，以及腫瘤相關巨噬細胞在這些 USP4 所調控的功能中的作用。</p>	
計畫項目	<p><b>剖析雙特異性去磷酸酶六對於腸道淋巴細胞與微生物相平衡於小鼠肥胖模式下之調控</b></p>	
經費需求	2,987 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肥胖盛行率持續上升是當今重要醫藥衛生議題，臺灣因肥胖衍生疾病的醫療支出已位居健保給付前幾名。近年國際間最新的研究認為：不健康飲食會造成腸道菌相失衡，誘發慢性發炎或改變宿主的營養吸收和代謝平衡，進而導致肥胖。本團隊以雙特異性去磷酸酶六(dusp6)基因剔除鼠進行高脂飼糧誘導肥胖模式研究，發現 dusp6 基因剔除小鼠不會變肥胖，也發現 dusp6 基因剔除鼠的腸道/糞便菌相和野生型小鼠有極大差異。經由糞菌移植更進而發現 dusp6 基因剔除小鼠的腸道菌叢在移植到野生型小鼠後也會產生類似的抗肥胖效果。腸道粘膜免疫系統可抵抗病原，亦是對共生微生物和食物來源之抗原產生免疫耐受的重</p>	



	<p>要場所。本研究團隊利用單細胞 RNA 定序 (Single-Cell RNA-Seq) 技術初步發現 dusp6 基因剔除小鼠的腸淋巴細胞次分群中有較多的第二型先天性淋巴球(Type 2 innate lymphoid cell; ILC2)。先天性淋巴球是近來新發現幾群不同具有後天免疫特性的先天免疫細胞，對許多器官的免疫平衡扮演重要的角色。本計畫預定以細胞培養探討 DUSP6 對於腸道內第二型先天性淋巴球的調控角色，研究 dusp6 基因剔除鼠的腸道內第二型先天性淋巴球對於菌相之調控，並於小鼠高脂飼料誘導肥胖模式中進一步確認腸道內第二型先天性淋巴球對於肥胖感受性之調節。期以此發展以雙特異性去磷酸酶六及第二型先天性淋巴球為標靶的肥胖治療或預防方法，以減少肥胖導致之代謝症候群相關衍生疾病。</p>	
計畫項目	酒癮患者血漿中生物標記與生物路徑候選基因研究	
經費需求	2,946 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>長期酗酒影響腦部神經功能，血漿中沒有任何的生物標記被報告可以用來評估酗酒後造成的性格改變，腦部神經退化以及憂鬱症嚴重度。本團隊在海洛因成癮病患發現有神經質、神經退化及憂鬱症生物標記。由於海洛因成癮病患具有高比例合併飲酒問題。故本計畫將進一步收集酒精成癮病患，觀察生物標記 PVRL4 (nectin cell adhesion molecule 4; nectin-4)與神經質相關、CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11)和 NEFL (neurofilament light)與神經退化相關、以及 FGF-2 (fibroblast growth factor 2)與憂鬱症相關標記在酒癮中所扮演的角色。研究同時會進行全基因型的鑑定提供生物標記有關的基因及相關生物路徑中的候選基因觀察，評估這些候選基因與酒癮中的哪些症狀具有相關性，以決定究竟找到的候選基因是否可以作為藥物開發的治療標的，達到以生物標記為指標的治療(biomarkerguided treatment)，優化酒癮病患特質，神經退化及憂鬱症的治療目標。執行本計畫可以由酒癮病人血漿，找到診斷病患特質，神經退化及憂鬱症的生物標記，從基因型及生物路徑分析得到藥物治療的標的基因，提供接續開發相關治療藥物的基礎。本計畫可望藉著診斷酒癮患者個案特質，神經退化及憂鬱嚴重度，去了解病患因喝酒導致的工作能力下降，甚至無法工作造成社會與經濟的國家負擔的因素。在學術方面，本計畫將提出臨床的重要生物標記，提供深入的基礎研究與延伸新藥的開發。</p>	
計畫項目	K 他命行為增強作用之神經生物學	
經費需求	1,572 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近幾年臺灣 K 他命濫用大幅增加，消遣性使用 K 他命是為了獲得高潮和欣快感，產生的增強作用為使用 K 他命重要的動機來源，進而連續使用導致成癮。本計畫延續上年度核定之研究，目標為闡明 K 他命增強作用(reinforcingeffect)的神經生物學。藉此了解對 K 他命成癮的機轉，進而發展 K 他命成癮的治療新方法。最近許多研究發現 AMPA 受體-mTORC1 訊息通路的激活是 K 他命抗憂鬱作用的可能機轉。mTORC1 信號通路的激活似乎也在精神興奮劑強化中發揮關鍵作用。本團隊建立的大鼠 K 他命自我給藥動物模式進行調節 NMDA 受體、AMPA 受體和 mTORC1 訊息傳遞的藥物干預對 K 他命增強自我給藥相關行為的影響。初步結果顯示 NMDA 受體正向調節劑、AMPA 受體拮抗劑和 mTORC1 抑制劑均會降低大鼠對於 K 他命所產生的激勵反應(motivational response)。支持 NMDA 受體、AMPA 受體和 mTOR 訊息傳遞對 K 他命增強作用扮演重要的角色。未來三年將繼續測試以下 K 他命引發成癮之假說：K 他命最初抑制依核及前皮質區中的 NMDA 受體，之後活化 AMPA 受體-mTORC1 途徑，引起短暫的神經適應。而在重複自發性 K 他命自我給藥後，逐漸發展成持續性的神經適應改變神經可塑性，導致後續對 K 他命所誘發的 mTORC1 訊息傳遞路徑、增強作用效能以及復發反應大幅提高。本計畫之研究結果將填補 K 他命成癮相關知識的重要缺口，加深對 K 他命成癮的了解，在針對 K 他命成癮發展新的治療方法上，</p>	



	提供新的見解。	
計畫項目	NGAL在甲基安非他命引起的神經發炎中擔任守門員的角色	
經費需求	1,683 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>自 1990 年以來，甲基安非他命一直是臺灣最主要的非法藥物之一。甲基安非他命毒癮已經在我國社會造成生巨大的問題。狂歡式高劑量的甲基安非他命直接破壞血腦屏障，導致腦損傷。在人體內，血腦屏障擔任守門員的角色，防止有毒物質入侵大腦。血腦屏障是由腦微血管內皮細胞、週邊細胞、星形細胞末梢和血管周圍中間神經元所組成的神經血管單位。本團隊最近發現高劑量甲基安非他命會引發 NGAL 蛋白質在腦微血管內皮細胞中表達。重要的是，高劑量甲基安非他命所造成的多巴胺神經樹突損傷在 NGAL 去除的小鼠中明顯減低。過去研究證實，NGAL 是一種促炎因子，並具有誘導細胞凋亡的潛力。根據這些研究成果，我們假設在高劑量甲基安非他命刺激後 NGAL 在內皮細胞中表達，並誘導內皮細胞凋亡，血腦屏障隨之分解、導致神經發炎和神經退化。為了檢驗此假說，本團隊提出五個具體目標。將利用 NGAL 去除的小鼠以及可抑制 NGAL 的單株抗體來研究 NGAL 在瓦解血腦屏障所扮演的角色。在本計畫中提供一個創新的概念，並將測試 NGAL 單株抗體在治療甲基安非他命所造成神經發炎和神經退化的可能性。</p>	
計畫項目	膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白對神經退化性疾病發生的影響	
經費需求	1,530 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>微膠質細胞及星狀膠質細胞都是神經膠質細胞。其主要功能，在於調控大腦中各種生理和病理的過程。在阿茲海默氏症中，被活化的神經膠質細胞可藉由吞噬作用和排出作用，來清除β類澱粉蛋白沉積。然而，過度活化卻會刺激大腦產生發炎反應，致使神經元功能喪失，最終導致神經元死亡。最近文獻指出，在阿茲海默氏症轉殖基因小鼠腦中，大腦甲狀腺素運載蛋白在調控大腦和周邊之間的β類澱粉蛋白的平衡具有重要的角色，而神經發炎反應可能會抑制甲狀腺素運載蛋白在排出β類澱粉蛋白的能力，導致β類澱粉蛋白沉積。然而，膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白在大腦中所參與之作用機制仍未清楚。從本團隊初步研究結果發現，特別是在血管周圍的星形膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白，是對抗β類澱粉蛋白斑塊形成的一種重要物質。甲狀腺素運載蛋白的升高，同時也可看到血液中β類澱粉蛋白及在海馬迴中的神經元標記的增加。結果顯示，星形膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白可能藉由增加β類澱粉蛋白的排出，來調節神經元功能。本團隊進一步發現，發炎或老化都可能改變初代星形膠質細胞的甲狀腺素運載蛋白的基因表現和細胞內分布。本計畫擬研究膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白對阿茲海默氏症發病的作用機轉。主要研究假說在於神經膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白可以調節β類澱粉蛋白的清除與強化神經細胞功能。因此，膠質細胞之甲狀腺素運載蛋白可能成為治療阿茲海默氏症的新穎標的。研究果將有助於未來發展阿茲海默氏症的新穎治療方法。</p>	
計畫項目	中風的性別差異研究-中風後 D-胺基酸氧化酶釋放機制在性別間的差異研究	
經費需求	2,159 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腦部因為血栓引發的缺血性中風往往導致失能或者死亡，腦部血栓後在腦部區域會產生一個缺損的核心，接著隨著血液無法流動逐步損傷鄰近的腦區，造成更多的腦部神經損害。在整體上，男性比女性更容易罹患缺血性中風。隨著缺血的腦區，主要影響個人的日常生活。在先前缺血性中風病患的研究中，發現血漿中的 D-胺基酸氧化酶在病患有明顯的提高，由其是男性，這個提高與血壓及腎臟 creatinine 有明顯相關性，同時與中風殘疾患者評估(modified ranking scale;</p>	

	MRS)有明顯的相關性，殘疾嚴重度越高的血漿中的 D-胺基酸氧化酶量也越高。由於缺血性中風占有 70% 的比例，雖然有血栓溶解劑(tissue plasminogen activator; TPA)可治療，但是患者必須在三小時內趕到急診室，受惠的病患有限。以病患血漿中的生物標記作為導引，使用該生物標記所在的生物路徑藥物治療，是一個新的治療方向。血漿 D-胺基酸氧化酶作為生物標記在缺血性中風病患具有明顯提高，此研究計畫將以全基因型鑑定在更多的缺血性中風病患，以生物路徑作基礎的統計分析，探討血漿中 D-胺基酸氧化酶與哪些生物路徑相關，同時找尋生物路徑當中的候選基因，觀察候選基因轉譯蛋白在不同性別間的差異，以評估作為治療標的的可能性，以及未來運用到治療後，是否有性別差異存在。	
計畫項目	中風的性別差異研究-D-氨基酸氧化酶抑制劑在腦中風治療機制的性別差異	
經費需求	1,490 千元	經費來源：科技部
計畫重點	腦中風是全球死亡和長期殘疾的主要原因。罹患腦中風的風險隨著年齡增長而增加。臺灣預計在 2018 成為高齡社會，在 2025 成為超高齡社會。隨著人口老化，腦中風對我們國家的影響會更大。性別差異性存在於腦中風。男性中風的發病率高於女性。但是，婦女在停經後中風的風險則大幅度提高。而且，女性中風後的恢復程度比男性差。依行政院主計總處統計，我國女性不健康存活年數較男性長。腦中風可能是一個關鍵的因素。腦中風是一種毀滅性的疾病，但是胞漿素原活化劑 (tPA) 是目前唯一治療腦中風的藥物。由於需要在中風後三小時內即時注射 tPA，所以只有 5% 的中風患者接受了 tPA 治療。因為時間的關係，中風造成的急性損傷通常無法修補。中風後所引起的神經發炎和退化，因為發展時間較長，為腦中風治療提供機會的窗口。先前研究發現，D-氨基酸氧化酶(DAO)在腦中風患者血漿中顯著地提高。DAO 是一種酵素可將 D-氨基酸氧化成 $\alpha$ -酮酸和過氧化氫(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )。過氧化氫為中風後神經發炎的關鍵介質。我們更進一步發現，DAO 抑制劑可減輕老鼠中風模型中的腦損傷。但是，這項實驗先前只在公鼠中進行。本研究團隊認為非常重要地是要評估母鼠是否也可受益於 DAO 抑制劑對中風的治療效果。在這項研究計畫中將使用雌性和雄性小鼠，評估中風後 DAO 蛋白質在不同時間點、腦區、細胞類型的表現(目標一)，使用 DAO 去除小鼠鑑定 DAO 在中風病理和生理所扮演的角色 (目標二)，評估中風後 DAO 抑制劑的治療效果(目標 3)和機制(目標 4)。據信本研究具有臨床潛力。這些研究將讓我們更進一步了解腦中風的性別差異，並為腦中風疾病診斷和治療提供一個創新概念和可能性。	
計畫項目	設計與合成新穎 G9a 組蛋白離氨酸甲基轉移酶抑制劑	
經費需求	605 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在過去幾年的研究中發現，組蛋白轉譯後修飾和 DNA 的甲基化調控，是癌細胞附基因調控的機制之一。G9a 酵素是一種哺乳動物的組蛋白甲基轉移酶，主要負責組蛋白 H3K9 和 K27 位點的甲基化。最近的研究顯示，G9a 酵素會在許多癌症有過度表達的情況，包含肝癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及急性淋巴細胞性白血病等；同時研究也顯示 G9a 酵素和癌症轉移有關，藉由抑制 G9a 酵素的活性能有效抑制癌症的生長與轉移，因此 G9a 酵素是一個極具開發潛力之抗癌藥物標靶。近年來百靈佳殷格翰藥廠、艾默理大學和北卡羅來納大學研究學者，分別以喹啉為核心結構，發展一系列有潛力的 G9a 酵素抑制劑，然而由於針對 G9a 酵素抑制劑的相關研究尚在起步階段，至今尚未有任何化合物進展至臨床試驗，故本計畫將利用平行合成技術和電腦模擬技術，以 G9a 酵素為藥物靶點，進行新穎 G9a 酵素抑制劑之開發。希望藉由共同執行此國際合作計畫，透過臺印團隊已建立新穎電腦輔助設計之優勢，再配合臺灣團隊在高速平行合成之喹啉化學庫平臺以及印度 Arunkumar Dhayalan 教授已建立 G9a 酵素篩選平臺，共同開發新穎 G9a 酵素抑制劑。除了共同研發主題外，臺印雙邊	



	更藉由每年的互訪，進一步提升配體效率之平臺，以及利用印度方在生物資訊之專長，共同開發新穎化學訊息之相關模型。最後，透過此三年期國際合作計畫，使臺灣團隊與印度團隊在藥物設計上，有更密切的結合與應用。值得一提，此國合計畫將特別利用臺灣在高速電腦軟硬體之優勢，進而協助印度團隊在新藥電腦輔助設計上，有更深入的了解，並拓展我國在新藥開發的技術。	
計畫項目	開發腸病毒血清型快速鑑定核酸晶片	
經費需求	2,000 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腸病毒為 RNA 病毒，分類上屬於微小病毒科(Picornaviridae)腸病毒屬(Enterovirus)，此屬包含四種人類腸病毒(Human enterovirus A~D)。此四種人類腸病毒利用動物抗血清可分成 100 種以上血清型，其中以小兒麻痺病毒(PV1~3)、腸病毒七十一型(EV-A71)、EV-D68、新型柯沙奇 A2(CVA2)、CV-B5 及 ECHO-30 比較可能引起神經性併發症，其餘臺灣常見腸病毒如 CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A9、CV-A10、CV-A16、CV-B2、CV-B3 及 CV-B4 則比較不會造成併發症。腸病毒感染初期臨床症狀相似(疱疹性咽峽炎及手足口症)，無法鑑別診斷，臺灣於 1998 年發生 EV-A71 大流行，造成數百名重症病童住院，引起社會恐慌，為了防治大流行發生，當時制定了托兒所、幼稚園及小學的停課策略，只要班上有兩名群聚臨床病例(疱疹性咽峽炎或手足口症)，全班停課 1 週，此停課措施延續至今，每年停課高達約 6 千班次，造成父母與照顧者不少困擾，此外腸病毒大流行時，很多兒科住院病人並非由容易引起重症的腸病毒血清型所引起，如果能在 24 小時內完成腸病毒血清型鑑定，將可大幅縮短停課時間及住院費用。目前常用的腸病毒血清型鑑定是病毒培養加上免疫螢光檢測，需要 1 週以上，本研究室近年來已建立新式分子檢驗方法(RT-PCR based on CODEHOP (Consensus-Degenerate Hybrid Oligonucleotide Primer))，可於 2-3 天內鑑定腸病毒血清型，不過此方法需進行 VP1 基因定序分析，需要高度訓練的技術人員才能完成，不易普及。本研究將進一步開發腸病毒血清型快速鑑定核酸晶片，希望能在 24 小時內完成檢測，協助衛生及教育單位減少停課時間，並於腸病毒流行期減少不必要的住院。</p>	
計畫項目	登革病毒拮抗先天免疫 cGAS-TMEM173 路徑之機制與影響	
經費需求	1,735 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>登革病毒感染症每年都對人類社會造成極大的威脅；但截至目前為止，仍未有確效的治療藥物及預後標誌。感染登革病毒後的臨床表徵差異相當大，從無症狀、典型的登革熱，到嚴重的出血性登革熱、登革休克症候群都可能發生；然而，造成登革熱重症的原因至今卻仍然不明。雖然登革病毒的致病機轉仍有待釐清，但一般認為登革病毒複製的幅度與強度是重要的決定因子之一。因此，探討登革病毒與宿主先天免疫系統的互動，特別是抗病毒的干擾素系統，將有助於瞭解這個棘手的感染性疾病。登革病毒蛋白酶 NS2B3 由於能夠切割修飾病毒複製所需的病毒蛋白，並且拮抗宿主的干擾素誘發訊號，因此在登革病毒複製過程中扮演著不可或缺的角色。研究團隊先前的研究指出，登革病毒蛋白酶能夠切割人類的先天免疫相關因子 TMEM173 (又名 MITA、SITING、或 ERIS；屬於偵測胞內 DNA 系統的一個轉介分子)，使得受感染細胞無法誘發 TMEM173 下游的抗病毒機制，進而有利於登革病毒的複製。近年來的研究顯示，細胞質中的 DNA 分子，會被宿主細胞的 cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)所結合、辨識，並促使 cGAS 合成出特異的環雙核苷酸(cyclic dinucleotides) 2'3'-GAMP；而此環雙核苷酸即是用來活化先天免疫系統中 TMEM173 的二級傳訊者(second messenger)。因此，登革病毒切割 TMEM173 的研究結果意謂著，宿主細胞偵測 DNA 的訊息傳遞路徑極可能參與在登革病毒感染、複製的過程，並可能藉此造成相關的疾病；找出登革病毒蛋白酶切割 TMEM173 的調控因子與後續效應，將有助於瞭解造成登革病毒感染症的可能原因。近幾年的研究指出，TMEM173</p>	



	<p>基因在人類族群中存在著許多不同的單倍體(haplotype)；有趣的是，研究團隊在前導實驗中發現登革病毒蛋白酶切割不同 TMEM173 單倍體的效率亦有所不同。先天免疫為人體免疫系統的第一道防線，研究團隊推測，登革病毒能夠藉由切割不同 TMEM173 單倍體的效率，進而影響受感染患者的疾病嚴重程度。因此，研究團隊希望能藉由本研究計畫達成下列目標：1.釐清登革病毒蛋白酶切割 TMEM173 的調控因子；2.探討不同 TMEM173 單倍體對登革病毒感染的影響；3.明瞭細胞質 DNA 如何參與登革病毒的感染與複製。研究團隊將有計畫地探討登革病毒與先天免疫 cGASTMEM173 路徑的相互關係，並深入提供可能的致病機制與線索。本計畫將探討過去學界所遺漏、但可能相當重要致病機制；研究成果將有助於治療登革病毒感染症的臨床策略開發，並可能為登革病毒感染症提供良好的預後指標。</p>	
計畫項目	<p><b>深入剖析 CD5 分子表達及其對自體免疫疾病之影響:以 T 淋巴細胞專一性基因轉殖及基因剔除小鼠為模式之研究</b></p>	
經費需求	1,790 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>CD5 分子是淋巴細胞最早期被發現的表面分子之一，研究指出 CD5 可與 T、B 細胞抗原接受器(TCR and BCR)互相聚合並負向調控 TCR 及 BCR 訊息傳導。計畫研究團隊過去以 T 細胞專一性表達 Ptpn22 之基因轉殖糖尿病小鼠(Lck promoter-Ptpn22 transgenic NOD mice)證實了 Ptpn(a phosphatase)藉由對 FynT, Lck 及 Zap70 去磷酸化可負向調控 T 細胞訊息傳遞並顯著抑制自體免疫糖尿病(Journal of Immunology, 2013)。研究團隊將 Ptpn22 基因轉殖糖尿病小鼠分別和 CD4 及 CD8 兩種 TCR 基因轉殖小鼠交配，得到兩株雙基因轉殖糖尿病小鼠(BDC2.5/Ptpn and 8.3/Ptpn transgenic NOD mice, respectively)並剖析 Ptpn 分別對 CD4 及 CD8 T 細胞之影響時發現 Ptpn 對 BDC2.5 基因轉殖細胞有抑制作用，但對 8.3 細胞並無作用；進一步發現此 8.3CD8 細胞上 CD5 分子表達量遠高於 BDC2.5CD4 細胞，輔以近期報導 CD5 分子表達量與 TCR 辨識 peptide-MHC 強度呈正相關，於是團隊提出假說：具 CD5 高表達量的 T 細胞具較強抗原結合強度，因此有較強的作用功能(effector functions)且較易造成自體免疫疾病。為驗證此假說，團隊分析 NOD 小鼠 CD5 高及低表現族群在細胞分裂、激素生產及細胞轉移致病性之差別，發現 CD5 高表現族群具較高細胞分裂、激素生產及細胞轉移致病性，初步證實此假說。本計畫將以另兩種自體免疫疾病驗證此現象，並進一步探討高表達 CD5 之 T 細胞作用功能增強的可能機制，透過表觀基因(epigenetic)分析 CD5 高表達族群中特定轉錄因子的調控及其與各式自體免疫疾病致病機轉之關連，並以次世代基因分析進一步解析 CD5 表達量與相關基因是否可作為 T 細胞生物標記或治療的。</p>	
計畫項目	<p><b>治療癌症之新穎藥物研發計畫(4/4)</b></p>	
經費需求	34,920 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	<p>本計畫規劃運用國衛院生藥所之整合性新藥研發專業團隊，以其既有之研發能量及新藥研發技術平臺，執行治療癌症之新穎藥物研發計畫。將延續前期計畫之研發進展，持續推動麩醯胺酸水解酶(GA)抑制劑之抗惡性腫瘤藥物研發，以及抗癌藥物傳輸系統研發。針對兩分項計畫所獲得的候選發展藥物，推動後續發展工作，積極推動研發成果轉移業界，落實研發成果產業化之目標。此外，亦將循新藥研發策略，進行備援候選藥物(back-up candidate)與第二代藥物，以及其他潛力藥物之各項研發相關工作，從標的研究至活性化合物(Target-to-Hit)、活性化合物至先導化合物 (Hit-to-Lead)、先導化合物最佳化(Lead Optimization)等各里程，包括疾病分子標靶確效、活性測試、高速藥物篩選、分子標的基因複製與表現、組合蛋白質試量產與純化、新藥分子合成、分子結構模擬設計、大量衍生物合成、先導化合物最佳化修飾等各項研發工作，以達到延續 Pipeline 強化研發利基之目標。本計畫規劃之分項計畫項目包括：1. 麩醯胺酸水解酶(GA)抑</p>	

	制劑之抗惡性腫瘤藥物研發；2. 抗癌藥物傳輸系統研發。	
計畫項目	研究藻寡醣(臺灣小分子褐藻醣膠)誘發抑癌基因表達之可能效應	
經費需求	600 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商研究藻寡醣(臺灣小分子褐藻醣膠)誘發抑癌基因表達之可能效應	
計畫項目	精準醫療平臺技術開發及產業應用	
經費需求	5,000 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商發展精準醫療平臺技術及產業應用	
計畫項目	發展肝癌次群組的伴隨診斷及藥物治療	
經費需求	750 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商發展肝癌次群組的伴隨診斷及藥物治療方法	
計畫項目	細胞培養晶片之最佳化與資料庫建立	
經費需求	581 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商建立細胞培養晶片之最佳化與資料庫	
計畫項目	半導體材料之生物相容性與表面化學測試研究服務	
經費需求	500 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	提供廠商半導體材料之生物相容性與表面化學測試服務	
計畫項目	抗病毒抗原 RSNV 抑制呼吸道及腸道黏膜病毒感染之動物效力測試	
經費需求	1,386 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	協助廠商測試抗病毒抗原 RSNV 抑制呼吸道及腸道黏膜病毒感染之動物效力。	
計畫項目	細胞培養病毒之疫苗開發(製造 V 區 Track2)	
經費需求	45,600 千元	經費來源：民間計畫
計畫重點	本院提供疫苗開發平臺，含 PIC/S GMP 品質系統、PIC/S GMP 倉儲系統、製藥品質之水、墊、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、核心之園區、倉儲區及若干辦公區域，予合作廠商用以履行腸病毒 71 型疫苗開發契約	

## 參、本年度預算概要

### 一、接受政府捐助經費

科技研究計畫經費：共編列 26 億 8,010 萬 6 千元，依計畫別分述如下：

(一) 醫衛生命科技研究計畫：編列 15 億 9,440 萬元。

(經常門 15 億 6,440 萬元，資本門 3,000 萬元)

(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模：編列 1 億 3,048 萬 5 千元。

(經常門 1 億 2,748 萬 5 千元，資本門 300 萬元)

(三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發：編列 8,100 萬元。

(經常門 7,150 萬元，資本門 950 萬元)

(四) 物質成癮研究計畫：編列 1,121 萬 8 千元。

(經常門 1,121 萬 8 千元)

(五) 尖端醫藥生技研發計畫，編列 1 億 1,300 萬 6 千元。

(經常門 1 億 700 萬 6 千元，資本門 600 萬元)

(六) 提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究，編列 714 萬 3 千元。

(經常門 700 萬 8 千元，資本門 13 萬 5 千元)

(七) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用，編列 2,515 萬元。

(經常門 2,187 萬 5 千元，資本門 327 萬 5 千元)

(八) 整合性藥物化學核心實驗室，編列 5,558 萬 8 千元。

(經常門 5,058 萬 8 千元，資本門 500 萬元)

(九) 臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療，編列 1,554 萬 1 千元。

(經常門 1,554 萬 1 千元)

(十) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系，編列 1 億 4,738 萬 1 千元。

(經常門 1 億 4,138 萬 1 千元，資本門 600 萬元)

(十一) 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫，編列 1 億 3,412 萬 2 千元。

(經常門 1 億 317 萬 7 千元，資本門 3,094 萬 5 千元)

(十二) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫，編列 1 億 3,592 萬 3 千元。

(經常門 1 億 2,842 萬 3 千元，資本門 750 萬元)



(十三) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫，編列 8,948 萬 3 千元。

(經常門 7,808 萬 3 千元，資本門 1,140 萬元)

(十四) 再生醫學科技發展計畫，編列 1,575 萬元。

(經常門 1,525 萬元，資本門 50 萬元)

(十五) 強化早期臨床試驗能量，編列 7,886 萬 8 千元。

(經常門 7,456 萬 8 千元，資本門 430 萬元)

(十六) 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手，編列 3,430 萬元。

(經常門 2,630 萬元，資本門 800 萬元)

(十七) 食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進，編列 1,074 萬 8 千元。

(經常門 1,074 萬 8 千元)

綜上所述本年度接受政府捐助經費共編列 26 億 8,010 萬 6 千元。

(經常門 25 億 5,455 萬 1 千元，資本門 1 億 2,555 萬 5 千元)

## 二、專案計畫經費

(一) 政府機關：共編列 4 億 3,157 萬 8 千元，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 9,665 萬 8 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 3,492 萬元。

(二) 民間機構：共編列 5,441 萬 7 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 205 件，經費共編列 4 億 8,599 萬 5 千元，其中包含 151 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 3 億 6,872 萬 3 千元。

## 三、收支營運概況

(一) 收入預算數共編列 33 億 2,885 萬 8 千元，包括：

1. 勞務收入編列 32 億 4,177 萬 4 千元。
2. 其他業務收入編列 4,433 萬 7 千元。
3. 業務外收入編列 4,274 萬 7 千元。

收入預算數 33 億 2,885 萬 8 千元，較上年度收入預算數 32 億 9,050 萬 1 千元，增加 3,835 萬 7 千元，主要係勞務收入增加所致。

(二) 支出預算數共編列 34 億 2,052 萬 2 千元，包括：

1. 勞務成本編列 33 億 3,610 萬 4 千元。
3. 其他業務支出編列 5,202 萬 3 千元。
4. 業務外支出編列 3,239 萬 5 千元。

支出預算數 34 億 2,052 萬 2 千元，較上年度支出預算數 34 億 4,243 萬 7 千元，減少 2,191 萬 5 千元，主要係勞務成本較上年度減少所致。

(三) 收支相抵後預算短絀數 9,166 萬 4 千元，較上年度短絀 1 億 5,193 萬 6 千元，減少 6,027 萬 2 千元。

依行政院主計總處規定，屬於永續經營或擴充基本營運之財產應轉列基金。扣除轉列基金建築設備之折舊費用 1 億 0,198 萬 9 千元，實際並無短絀。

(明細詳第 197 頁收支營運預計表)

#### 四、現金流量概況

- (一) 業務活動之淨現金流入 1 億 4,478 萬 3 千元，係本期短絀 9,166 萬 4 千元及調整非現金項目 2 億 3,644 萬 7 千元。
- (二) 投資活動之淨現金流出 1 億 2,555 萬 5 千元，係購置醫藥研究儀器等。
- (三) 現金及約當現金增列 1,922 萬 8 千元，係期末現金及約當現金 14 億 5,594 萬 2 千元，較期初現金及約當現金 14 億 3,671 萬 4 千元增加之數。

(明細詳第 198 頁現金流量預計表)

#### 五、淨值變動概況

- (一) 本年度期初淨值 74 億 8,770 萬 1 千元，變動增加短絀 9,166 萬 4 千元，期末淨值總計 73 億 9,603 萬 7 千元。
- (二) 淨值總計 73 億 9,603 萬 7 千元。
  - 1. 創立基金 20 億元，係依據「財團法人國家衛生研究院設置條例」由衛生福利部(前行政院衛生署)分年編列預算捐助。
  - 2. 捐贈基金 61 億 8,709 萬 3 千元，係依行政院主計總處函釋規定，屬永續經營或擴充基本營運能量之財產轉列。
  - 3. 其他基金 2 億 6,080 萬 4 千元，係依主管機關查核意見，轉入以前年度自有資金購建之不動產並已列入法院登記之財產。
  - 4. 收入及捐贈公積 367 萬 9 千元。
  - 5. 累積短絀 10 億 5,553 萬 9 千元。

(明細詳第 199 頁淨值變動預計表)



## 肆、前(106)年度及上(107)年度已過期間預算執行情形及成果概述

### 一、前(106)年度決算結果及成果概述

#### (一) 決算結果：

- 1.政府補助收入決算數 23 億 1,806 萬 7 千元，較預算數 25 億 0,389 萬元，減少 1 億 8,582 萬 3 千元，約 7.42%，主要係立法院審查預算刪減 1 億 2,177 萬 3 千元及因研究需求流用至資本門 5,942 萬 2 千元所致。
- 2.勞務收入決算數 11 億 0,838 萬 3 千元，較預算數 6 億 2,241 萬 7 千元，增加 4 億 8,596 萬 6 千元，約 78.08%，主要係增加外接計畫所致。
- 3.其他業務收入決算數 6,211 萬 3 千元，較預算數 1 億 3,854 萬 6 千元，減少 7,643 萬 3 千元，約 55.17%，主要係健保資料庫收入、專案計畫管理費收入及授權金收入減少所致。
- 4.業務外收入決算數 4,080 萬 4 千元，較預算數 4,126 萬 7 千元，減少 46 萬 3 千元，約 1.12%，主要係財務收入減少所致。
- 5.政府補助支出決算數 24 億 1,286 萬 3 千元，較預算數 26 億 5,397 萬 7 千元，減少 2 億 4,111 萬 4 千元，約 9.09%，主要係預算刪減 1 億 2,177 萬 3 千元及因研究需求流用至資本門 5,942 萬 2 千元所致。
- 6.勞務成本決算數 10 億 6,136 萬 7 千元，較預算數 6 億 2,241 萬 7 千元，增加 4 億 3,895 萬元，約 70.52%，主要係增加外接計畫所致。
- 7.其他業務支出決算數 6,605 萬 5 千元，較預算數 1 億 4,454 萬元 2 千元，減少 7,848 萬元 7 千元，約 54.30%，主要係隨收入減少，撙節相關成本所致。
- 8.業務外支出決算數 3,580 萬 1 千元，較預算數 4,358 萬 9 千元，減少 778 萬 8 千元，約 17.87%，主要係處分固定資產損失減少所致。
- 9.以上總收支相抵後，計短絀 4,671 萬 9 千元，較預算數 1 億 5,840 萬 5 千元，減少 1 億 1,168 萬 6 千元，約 70.51%，主要係勞務收入增加所致。

## (二) 計畫執行成果概述

本院在「加強醫藥衛生研究、增進國人健康福祉」的設置宗旨下，配合衛生福利部「促進全民健康與福祉」之施政使命，以「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」、「建立國內外學術合作」為院發展策略及任務，以成為「學術卓越、科技創新、政府智庫」的國際頂尖醫藥衛生研究機構為發展總體目標。

國衛院在國家重要健康研究中扮演統整的重要角色，為擔負「政府智庫」的重任，國衛院與衛生福利部暨其所屬機關長年合作辦理各項健康相關監測調查，同時針對當前迫切性的健康相關議題，提出改善國民健康及醫療衛生體系問題之可行方案及建言。為提升各界對本院政策轉譯研究成果的瞭解，並促進醫藥衛生知識的傳播，本院重要研究成果透過以專書發表、政策轉譯成果發表會、大型研討會議、每周電子報、記者會或新聞發佈等方式廣為周知。

此外，本院也以現有的資源及人力，隨時承接衛生福利部所交辦的各項任務，包含：

### 1. 協助衛福部整合國內迫切性醫藥衛生研究議題

- (1) 「兒童醫學及健康中心」：於 104 年 4 月 2 日正式成立「兒童醫學及健康中心」，為建立跨部門的資源整合平臺及兒童健康研究合作機制，協助衛福部進行各項兒童健康研究。現已初步研擬三項政策建言，分別為：(1)建置我國兒童死亡複審委員會，檢討兒童死亡個案，確實瞭解兒童死亡原因。(2) 教育部公告「102-106 學年幼兒園基礎評鑑指標」教保活動課程實施原則中之「每日應規劃三十分鐘以上之幼兒出汗性大肌肉活動時間」，建議修正為「每日應規劃六十分鐘以上之幼兒出汗性大肌肉活動時間」。(3) 新生兒危急型先天心臟病篩檢之推廣。
- (2) 「國家級高齡醫學及健康福祉研究中心」：參與衛福部籌設國家級高齡醫學及健康福祉研究中心，目前規劃在國衛院設立主中心，國衛院將負責研究主題及資源整合、訂定具急迫性的中長程研究主題及方向。
- (3) 第二期癌症研究機構間研究合作、整合及研究檢體共享平臺：本院亦協助衛福部執行「第二期癌症研究機構間研究合作、整合及研究檢體共享平臺」計畫。

### 2. 配合國家政策生產防疫疫苗，開發新型疫苗與新製程技術

- (1) 卡介苗及抗蛇毒血清：卡介苗及抗蛇毒血清均已分別於 104 年通過食品藥物管理署之 PIC/SGMP 查核獲製造許可。106 年配合疾病管制署的規劃，持續生產抗蛇毒血清。
- (2) 新型流感疫苗開發：為維持緊急流感製備能量及技術，106 年完成 H7N9 流感疫苗製程演練，保持技術製程穩定度及符合品質規範，做為精進關鍵製程參數及未來其他新型流感疫苗開發生產之參考，不僅可維持常規生產能力，更可精進緊急疫情生產的能量。

### 3. 配合政府「生醫產業創新推動方案」

- (1) 「銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫」：以政府推動的長照十年 2.0 計畫為藍圖，將以智慧化科技導入高齡整體照顧模式。規劃執行：鏈結長照 2.0 每個環節的 ICT 技術及產業、失智症防治及照顧相關的科技、開發高齡者預防失能及支撐活動相關輔具科技及產業及推動健康福祉產業等 4 大面向。
- (2) 「藥物化學加值創新研發中心」：國衛院與中央研究院共同推動「技術支援平臺」，提供小分子新藥研發所需「藥物化學研究」關鍵技術平臺服務。以藥物化學設計與合成核心技術為主軸，輔以國衛院生技藥研所跨領域整合性核心技術平臺支援，補足國內新藥研發團隊所欠缺之各領域專業團隊間的高度整合與系統性的研發流程，並已具備以科技為導向提供解決方案或提供技術的服務公司(Research Service Company)之條件。規劃設置於南港國家生技園區，強化園區價值鏈第二棒的產業研發能量，與園區進駐廠商、中研院、生技中心等研發團隊形成新藥研發聚落，達成建構「臺灣創新研發走廊」之總目標。
- (3) 「防疫科技新南向政策」：基於我國與東南亞各國沒有實質性的外交關係，國衛院國家蚊媒傳染病防治研究中心先以學術研究為前導，特別是運用法國巴斯德研究中心在東南亞的研究據點以做為我國防疫科技產業南向的通路。為厚植我防疫新科技研發動能，並配合政府衛生相關新南向政策，中心規劃針對防治登革熱及蚊蟲的防治科技，提升我國防疫新科技的研發動能，以學研帶動產業的方式，進駐到南向國家。此外，國衛院也建立「亞太腸病毒偵測網絡(Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)」，目前已簽署合作備忘錄(MOU)對象包括越南巴斯德研究所、柬埔寨巴斯德研究所、馬來西亞砂勞越大學及馬來西亞馬來亞大學。
- (4) 「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」：推動衛福部與醫學中心、學研機構及產業界的精準醫療國際合作，整合跨國資源，引領臺灣學術研究與產業發展站上國際重要地位。現已建立國內外合作網絡架構(北醫、臺中榮總、奇美醫院、臺北榮總、日本東北大學、美國芝加哥大學及美國密西根大學)，及精準醫療相關平臺。於產業發展方面，開發以基因體為基礎之基因體分析服務、基因檢測套組、健康照護傳遞系統，如：藥物基因體檢測套組(pharmaco-genomics)、癌症遺傳風險評估套組等。建構具有國際競爭力之高速定序設施，以符合發展精準醫療產業之所需，一舉發揮推動學術研究與振興產業的雙重目的，達到產業運作之經濟規模。於 106 年 3 月輔導成立「臺灣基因體產業聯盟」，業界將投入新臺幣 1.2 億元(106-109 年)進行合作研究與產業服務開發。

本院於 106 年度目標、績效指標、衡量標準及目標達成情形如下：

年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值	達成情形 (說明)	達成率 (%)
協調、整合及補助國內各醫藥衛	整合國內醫藥衛生科技研	發表國內癌症、心血管與代謝性	200 篇 IF 平均	237 篇，平均 impact factor 為 5.01，IF>10	100%



年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值	達成情形 (說明)	達成率 (%)
生研究機構之研究工作	究，提升國內研究品質	疾病、神經退化及免疫等重大疾病整合性研究論文篇數	≥4	論文共有 14 篇。 【註 1】	
研究當前重要疾病	進行國人重大疾病轉譯醫學研究，預測疾病發生及病程變化	研發具預測癌症及代謝性疾病變化之生物指標項數	10 項	發現 12 項具疾病預測或治療潛力之生物標記。【註 2】	100%
研究醫藥衛生政策及預防保健制度	配合政府政策需求，進行醫藥衛生政策實證研究	提出促進特殊族群健康、提升慢性病照護品質之政策建議報告/指引項數	7 項	藉由舉辦論壇、與政府部門研商會議或提出建言報告等方式，共提出 8 項政策建言。 【註 3】	100%
推廣醫藥衛生產品與技術之研發及其成果	獲得國內外專利及研發成果技術移轉	國內外生醫研發專利獲證數	30 件	106 年度共獲得 33 件專利，包含國內專利 14 件、國外專利 19 件。【註 4】	100%
		國內外生醫技術移轉件數	5 件	106 年度共有 6 件技術轉移，技轉金為 7 千 21 萬元、簽約金 9 千 5 萬元。【註 4】	100%
培訓醫藥衛生研究人才	配合政府產業政策重點，培養橋接產學研之生醫科技人才	與國內大學合作開設生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關學程項數	10 系所/學程	106 年度與國內大專院校合作共開設 13 項學程，共招募 99 名研究生。 【註 5】	100%
		指導國內大專院校生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關科系研究生人數	200 人	106 年度合計指導 148 名博士班學生、144 名碩士班學生、58 名學士班學生，共 350 名。 【註 5】	100%
促進國際醫藥衛生研究之合作與交流	參與國際性合作研究	與國外研究機構合作或參與國際性醫學研究/臨床實驗計畫總件數	4 件	藉由舉辦或參與國際會議，共促成 6 件國際合作研究，合作對象涵蓋歐、美、日、韓及東南亞國家。【註 6】	100%
發展其他相關醫藥衛生之研發事	提供國內生醫研究資源及服	提供國內生物醫學研究相關資料	13 項	提供 16 項生物醫學相關資料庫、分	100%

年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值	達成情形 (說明)	達成率 (%)
宜	務	庫、實驗分析及動物飼代養等服務		析及動物飼代養服務。 <b>【註 7】</b>	
配合政府科技政策所需進行相關產品之製造、加工、供應及服務等事宜	配合政府需求提升國內疫苗產製水準	提供專業疫苗上下游製程與品管檢驗技術服務&核心設施服務(生化分析服務平臺)	10 件	本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，106 年度共提供 34 件服務。 <b>【註 8】</b>	100%

備註：

註 1：

106 年度共補助 122 件「整合性醫藥衛生科技研究計畫」執行，較 105 年度(補助 133 件)減少近 8%，其中 93 件為鼓勵具獨立研究能力者之創新研究計畫(IRG)，29 件為鼓勵新進研究人員之研究發展獎助計畫(CDG)，共有 15 所國內學研機構進行醫藥科技發展之研究。

自 106 年度起，本院已利用 WoS 資料庫，針對當年度在致謝章節有列出整合性計畫補助編號之論文進行檢索，逐篇確認後，將當年度計畫雖已結束，但仍持續利用該計畫成果發表之論文，納入當年度整合性計畫產出統計，以便更完整呈現整合性計畫成果。經以這樣的方法進行初步檢索、比對及估算，106 年度 WoS 期刊論文篇數共產出 237 篇，平均 impact factor 為 5.01，IF>10 論文共有 14 篇。

106 年度補助計畫件數雖較去年減少近 8%，但 WOS 論文篇數及平均 Impact Factor 卻仍維持一貫的優異水準，並不因計畫件數減少而改變。在研究品質方面仍有一定水準。106 年度重要成果包括：「發展三陰性乳癌有效預後循環分子標記」：發現細胞外囊泡長鏈非編碼 RNA “HOTAIR” 可作為三陰性乳癌細胞對雌激素抑制劑具抗藥性發展的指標，並成功建立運用定量 RT-PCR 高靈敏地定量患者血液中的長鏈非編碼 RNA-HOTAIR 表現量之技術，可用來預測患者對 Imatinib 與 Lapatinib 雙重治療之反應，應用於評估三陰性乳癌或其它晚期乳癌之預後，目前已提出美國專利臨時申請案。「開發小型針頭內視鏡斷層影像系統」：研究團隊將掃頻式光學斷層影像技術，與小尺寸的針頭內視鏡結合，可以放入一些狹小通道的管腔組織，呈現三維組織斷層影像，協助醫師臨床診治。研究成果已獲得臺灣專利，並申請美國專利中。「發展互動性預立醫療照顧計畫介入措施，促進如癌症末期病人所願之善終」：研究團隊依病人參與臨終照顧決策決定的準備度所發展之個別化互動式預立醫療照護計畫介入措施，可促進醫師告知末期癌症病人預後，促使病人可較早於臨終階段發展出正確預後認知，使他們有更高機率於死亡前最後一個月簽署 DNR 及接受安寧照護，因而降低癌症病人於死亡前最後一個月接受急救機率，並促進末期癌症病人及其家屬對病人臨終照顧模式喜好之一致性，進而提昇末期癌症病人與家屬於病人臨終階段之生活品質、降低焦慮與憂鬱、及增進家屬於喪親期哀傷調適之效益。研究成果可幫助醫護人員作為後續照護發展的依據。

註 2：106 年度本院透過探索重大疾病的致病因子，已發現至少 12 項具發展潛力之生物標記(miR-376c、RUNX2、PTHLH、INHBA、長鏈非編碼 RNA LncHIFCAR、ROS1、GAS7、ROR2 受體、CXCL2、CXCL5、ApoD、miRNA-10a)，各項生物標記詳細說明如下：

1. 免疫系統發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究方面，研究團隊發現 miR-376c、RUNX2、PTHLH 及 INHBA 與頭頸癌病人的存活率有高度相關性，可做為頭頸癌重要的預後指標，並具有臨床治療潛力。研究成果已發表於 2017 Scientific Reports. 7:41131。

2. 口腔癌是臺灣常見的惡性腫瘤，然而尚未有早期偵測之標誌，導致高死亡率，研究團隊提出**長鏈非編碼 RNA LncHIFCAR 可望開發為口腔癌生物偵測標記與治療標靶**，後續再經充分的證實後，可應用在臨床的早期偵測，減低病患痛苦並降低醫療支出。此一前瞻的研究成果獲得國際高度青睞，刊登於 2017 Nature Communications。
3. 目前用以治療口腔癌之對抗上皮細胞生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)，在產生抗藥性及減低用量後，無法提供好的療效。團隊的研究提出，**致癌基因 ROS1 為有潛力的口腔癌檢測標記**，同時能做為治療標靶，研究論文刊登於 Oncogene。
4. GAS7 基因與與早發性乳癌病人的癌轉移及預後之關係研究方面，研究團隊發現 GAS7 基因在早發性乳癌中有低表達的情形，GAS7 基因會透過降低 CYFIP1 蛋白與活化態 Rac1 的結合，導致 WAVE2 複合體無法活化，進而影響細胞 actin 的聚合，使乳癌細胞的結構及黏附能力降低，導致癌細胞轉移能力下降。同時透過資料庫分析，發現 GAS7 的表現量與乳癌病人的癌細胞轉移及存活率相關，顯示 **GAS7 可作為預測乳癌病人轉移及預後的指標**。本研究成果正投稿於 Oncogene 期刊。
5. 調控攝護腺癌轉移的研究，目前發現 **ROR2 受體是調控攝護腺癌轉移的關鍵**，先前研究顯示蜂膠主成分 CAPE 會活化 ROR2 受體，團隊將針對 CAPE 結構進行調整開發，研發價加效率且安全的 ROR2 受體活化劑，作為預防病患攝護腺癌轉移的治療藥物。
6. 利用動物模式篩選建立高淋巴轉移能力之人類胰臟癌細胞株為實驗材料，發現數種細胞激素如 CXCL2 與 CXCL5 在高度淋巴轉移胰臟癌細胞有高度的表現，同時胰臟癌細胞與淋巴內皮細胞共同培養時，淋巴內皮細胞也會表現 CXCL2 與 CXCL5，研究成果顯示 **CXCL2/CXCL5/CXCR2 訊息傳遞途徑可能在某些胰臟癌病人淋巴轉移的過程扮演重要的角色**，刻正整理準備投稿中。目前已有生技藥廠開始進行 CXCR2 治療性藥物(包括小分子抑制劑及抗體或競爭性短肽)的開發，本院團隊的成果配合 CXCR2 治療性藥物研發將有機會對胰臟癌的治療提供新的策略，將可降低醫療成本，節省臺灣全民健康保險支出並嘉惠病人。
7. 血管新生在胚胎發育、傷口癒合、女性經期等正常生理過程裝扮演重要角色。此外血管新生是促進惡性腫瘤的生長與轉移，以及黃斑部病變的疾病惡化的重要因素。因此抑制血管新生有助於癌症或黃斑部病變治療。研究顯示 LXR 受體的激活劑 T0901317 通過活化 LXR target gene ApoD，使其與 SR-B1 受體結合並抑制下游控制血管新生的 PI3K-Akt-eNOS signaling pathway 相關蛋白，從而抑制 HUVEC 細胞的血管新生。因此，**ApoD 未來可能可以作為抑制腫瘤血管生成或其他相關疾病的治療標靶**。(發表於 FASEB J. 2017)
8. 證實 miRNA-10a 可調控血流，且以動物模式證實 **miRNA-10a 具有抑制動脈硬化的功能**。結果發表於 Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017, 114:2072-2077。之後將藉由血液動力學為基礎，尋找治療動脈硬化的重要標的，並透過與本院奈米醫學工程研究所及生技與藥物研究所等其他單位共同合作發展 miRNA-10a 作為動脈硬化檢測的方式，未來有機會以人為方式送入 miRNA-10a 發展出治療動脈硬化的新興藥物。

### 註 3：提供 8 項政策建言

1. 本院癌研所陳立宗所長於 106 年 9 月 19 日代表出席「106 年第 3 次癌症防治政策委員會會議」，於會議中報告癌症醫療不對等之議題。以胃癌為例，利用國健署 2008-2014 年癌登資料統計，國內接受第一線化學治療的轉移性胃癌或無法手術之局部晚期或術後復發之胃癌患者接受化學治療的中位數存活期約為 7 個月，相較於目前全球標準約是 11-13 個月。其主要原因在於第二線及第三線胃癌化學治療用藥尚未納入健保。全球已登錄之第二線(taxanes，紫杉醇)及第三線(irinotecan，伊立替康)胃癌標準用藥在國內健保已核准給付其他病人數較高的癌症(如乳癌及肺癌)，然因多數用藥專利已過期，且向食藥署多申請一個適應症用藥且納入健保會產生藥價被打壓的問題，諸如上述原因使藥商沒有意願執行適當的臨床試驗，申請新增胃癌之適應症。患者僅能依醫師建議自費使用，



負擔得起高額藥費的患者有限。在其他消化系癌症(如胰臟癌、膽道癌及食道癌)亦有相同情形。此議題在席間引起熱烈討論，主席決議請健保署於下次會議報告有關「**消化系癌症之化學治療及標靶治療用藥納入健保給付之考量**」，說明為何有些具醫學實證有效藥物未納入支付之原因；同時建議結合食藥署、健保署、各醫學會與醫界等單位與藥商協調，對於癌症治療效果很不錯、安全性足夠可擴大到其他癌症之用藥請藥商一定要申請適應症及納入健保。分別從法規體制與實務面著手，提供癌症病患更有效的醫療品質及提升其生活品質，有效率的達到癌症防治效果。

2. 頭頸癌的風險因子包括了環境與基因因子。例如運動雖然可以預防各種疾病與癌症，但是先前研究對於運動是否能降低頭頸癌並無定論。本院頭頸癌團隊研究顯示運動並無法降低頭頸癌的風險，因此頭頸癌的預防仍應著重在戒菸、戒檳榔、戒酒及多攝取蔬菜水果。研究結果已刊登於 2017 BMC Cancer. 17:286。目前國家衛生政策主要著重於降低菸及檳榔的消耗量，但對於酒的部份著墨較少。本院研究團隊完整的探討了酒精在頭頸癌所扮演的角色，包括酒的種類及量、酒精對於不同部位所產生的頭頸癌之影響、及酒精與酒精代謝基因 ADH1B 及 ALDH2 之交互作用對頭頸癌風險的影響。我們發現在所有的頭頸癌中，下咽癌與飲酒有最高的關聯性。先前的研究發現臺灣所有的頭頸癌中，下咽癌的發生率上升的最快。而這些證據顯示臺灣因為酒精消耗量的上升，酒將逐漸的在頭頸癌中扮演更重要的角色。研究結果發表至 2017 Scientific Reports. 7:9701。同時臺灣近半數人為酒精代謝較慢的族群，其因飲酒所引起的頭頸癌風險較高。因此，降低酒精的消耗量將是臺灣公共衛生政策的一個重要目標。同時，本研究結果可協助篩選頭頸癌發生的高風險族群，針對這些高風險族群來制定預防策略，以提升頭頸癌的預防效益。
3. 在肝癌的二段預防研究部分，脂肪肝一直被認為是肝癌發生的重要危險因子之一，而臺灣四十歲以上的族群，有超過四成罹患脂肪肝，其中哪些族群容易發生肝癌，或應該進行肝癌篩檢卻一直沒有共識。研究團隊以健保資料庫研究發現，肝硬化是重要的肝癌危險因子，除了肝硬化之外，肝功能異常而且年紀超過 55 歲的患者，肝癌風險顯著上升，肝功能異常本身會增加 6.8 倍的肝癌風險，本研究成果發表於 2017 International Journal of Cancer 1; 141(7): 1307，可以作為政府衛生政策重要參考依據，將來針對脂肪肝患者篩檢肝癌高風險族群進行篩檢，以早期診斷肝癌，降低健保支出。
4. 本院國家環境醫學研究所李俊賢主治醫師與臺大公衛學院鄭雅文教授、臺灣職業安全健康連線等人合作出版「致命粉塵：石綿疾病，工業發展史中規模最龐大的職業病風暴」一書，蒐羅國內外石綿相關疾病、採取預防措施等經驗，以建立安全健康的職場環境。相關政策建言促使環保署提前全面禁用石綿期程，自 107 年 1 月 1 日起禁止用於剎車來令片之製造。
5. 發現青少年睡眠問題對於行為發展與健康的影響機制。睡眠在青少年的心理與行為發展上是很重要的影響因子，國外文獻指出兒童及青少年約有 8%-40% 的人有睡眠問題，且有逐年增加的趨勢。本院團隊利用長期資料分析，發現睡眠問題是同儕霸凌受害與反社會行為關係的中介變項(Aggressive Behavior. 2017:1-14)，亦在身體質量指數與憂鬱症狀關係中有著中介影響(International Journal of Obesity. 2017,41:1510-1517)。可供相關單位在擬訂青少年反社會行為問題防制、憂鬱症狀的預防或介入措施時之參考，進而減少睡眠問題對青少年行為與健康的負面影響。
6. 氣候變遷之溫度雨量改變預測與相對健康效應對國人的衝擊影響評估結果，主要利用極端溫度天數短期預測統計模式，對中央氣象局 24 個測站之極端溫度天數進行短期預測(2017-2020 年)。並根據現有流病研究結果，推估相對於基期 2000~2010 年的極端溫度天數改變之可歸因死亡人數，繪製各縣市可歸因死亡人數風險地圖。臺灣地區之極端高溫(日均溫超過 30℃)增加天數(2016 至 2017 年)以臺北、基隆、臺南、高雄、屏東等地區最為嚴重。在推估近幾年(2017-2020)≥65 歲老年人，每單位面積(100 km<sup>2</sup>)之全死因、心血管，與呼吸道疾病可歸因死亡人數方面，高風險行政區依序為臺北市、新竹市、嘉義

- 市、基隆，其次為新北市、桃園、臺中、苗栗、臺南。此結果可提供予政府決策機構，用來作為因應氣候變遷發展趨勢對國人健康衝擊的影響程度之決策依據參考。
7. 有鑑於臺灣近年來面臨高齡化與少子化的人口衝擊，本院『論壇』於 106 年 9 月辦理「國家重大健康議題的挑戰與因應策略—2017 國家衛生研究院論壇成果研討會」，以國家重大健康議題為切入面，剖析「老人醫療照護問題之因應對策」及「兒少健康問題之因應對策」兩大主題。第一天主題為「老人醫療照護問題之因應對策」，以預防、環境、照顧、醫療、經濟、科技六個面向進行討論；第二天主題為「兒少健康問題之因應對策」，以防治面、社會面、預防面三個面向進行探討。2 天的會議除邀請議題相關演講者提出建言簡報，同時與衛福部官方評論人互動進行討論溝通，期許政府及各界，以建立幸福社會之願景為己任，持續地學習與改善。
  8. 食品安全管理精進策略研究引進國際接軌之食品安全管理規範，彙整歐盟、美國、英國、日本、澳洲、紐西蘭和中國有關食品安全監測系統的規劃機構、執行辦法原則等資料；並成立專家研究小組，召開研究小組會議 2 場，經專家與業界的諮詢溝通，提出適合國情之建議，以期精進我國食品監測辦法。提供兩大面向政策建議：(1)鑑於國際間於食品檢測及監視管理方式有更協調及資訊集中的趨勢，建議臺灣的食品安全監測管理應設立相關管理辦法或指引，以利能協調不同的單位以利即時掌握食品安全的資訊。(2)共享實驗室的檢驗結果：食品檢驗實驗室可確認食品的安全性，也可建立消費者對於食品安全的信心，臺灣主管機關宜考量建立一個雲端資料庫平臺來共享實驗室的檢驗結果。

註 4：106 年度本院申請獲得 33 件專利，技術轉移 5 件。重要專利、技術移轉成果如下：

1. 抗第 2 型糖尿病藥物 DBPR211：第一型大麻素受體(CB1)除在中樞神經控制食慾外，亦表達在許多跟新陳代謝相關的周邊組織。抑制周邊 CB1 除可改善胰島素阻抗性及保護胰臟β細胞存活外，還具減重及降低脂肪肝之功效，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。國衛院研究團隊開發的 DBPR211，為一項以周邊 CB1 為分子標的之拮抗劑，深具抗第 2 型糖尿病、抗肥胖及抗非酒精性脂肪肝症潛力。目前第 2 型糖尿病治療藥物中具減重效果者有限，如常用之 DPP4 抑制劑即不具減重效果，而 SGLT2 抑制劑雖具部分減重效果，但不適用於腎功能不佳者。DBPR211 提供糖尿病患治療上另一新選擇，也為糖尿病合併治療提供新組合之可能性。
2. 研發類鴉片止痛藥 DBPR116 副作用少一半：現今鴉片類藥物主要為治療「中度」到「重度」疼痛，包含急性疼痛如心絞痛、手術後痛，以及慢性疼痛如慢性神經痛、癌症痛等，在當前全球人口老化趨勢下，市場規模日益龐大。臨床上治療嚴重疼痛以嗎啡為主，然而嗎啡造成的藥物耐受性和成癮性都是相當棘手的問題，且嗎啡活化腸胃鴉片受體後，也會嚴重抑制腸道蠕動。國衛院團隊開發的 DBPR116，經特別的機轉透過鴉片受體達成強效止痛，卻沒有嗎啡類藥物所具有的副作用，顯示 DBPR116 具備了更大的應用範疇及使用彈性，特別是在動物試驗中長期投藥後，相較於現行的鴉片類藥物具有更高的安全性。
3. 發展新穎多重蛋白激酶靶點之抗癌臨床前候選藥物 DBPR216：以 aminothiazole 為核心結構，所架構出之有機小分子為多重標靶激酶抑制劑，對於如 FLT3、VEGFR、PDGFR 等激酶有不錯的抑制效果，能有效治療 FLT3 突變或其它激酶突變所產生抗藥性的癌症。此於 106 年 1 月正式提出美國、中華民國和 PCT 專利申請。經公告徵求合作/技術移轉廠商，已有廠商投遞合作意向書和計畫書，合作/技轉合約洽談中。
4. 新類型 CpG 寡脫氧核苷酸：固有免疫系統是人體對微生物感染的第一道防禦。固有免疫細胞運用包括類鐸受體在內的模式識別感受體感測微生物的入侵，而類鐸受體的活化可以觸發強力的免疫反應。人的細胞內一共有 10 個類鐸受體，其中類鐸受體 9(TLR9)為 CpG 寡脫氧核苷酸(CpG-ODN)的細胞受體。CpG-ODN 因強而有力、副作用少，可以作為提高抗原特異性免疫反應的免疫調控劑及佐劑。在臨床研究上，已被開發用於抗癌、

抗感染以及作為疫苗佐劑的用途上。國衛院研究團隊開發的新類型 CpG 寡脫氧核苷酸，對兔子有較高的免疫激活力，毒性也較佛氏佐劑低。其潛力除了可用於兔子作疫苗佐劑，免疫調節劑外，也有助於用於兔子及老鼠以產生多克隆及單克隆抗體，以作為醫療或檢測之用。另外該團隊也開發了新類型 CpG 寡脫氧核苷酸，對人及其他物種可作為免疫調節劑及疫苗佐劑。

5. **吸收油脂之中孔洞矽奈米粒子**：利用中孔洞奈米粒子作為固化劑搭配市售之減肥藥物，有效解決藥物所引起的副作用，如：脂肪痢或油便等，有效降低患者在生活上的不便性。此成果已獲得專利。
6. **中孔徑氫氧基磷灰石配合細胞吞噬作為抗憂鬱症藥物載體**：本研究利用多孔性的氫氧基磷灰石作為憂鬱症藥物的載體，並利用巨噬細胞的細胞特性來達成藥物釋放。由於本研究成功開發一個可靠的藥物釋放機制，可以經由一個一針劑的肌肉注射達到長時間的憂鬱症治療效果，解決在憂鬱症治療上，病人因經常性的忘記服藥導致療程中斷的問題。
7. **驗證新藥「靶鉑」(Targeplatin™)不易產生後天抗藥性**：「Targeplatin™」不會發生如「順鉑」的活氧化物(reactive oxygen species, ROS)，由於限制活性氧的生成(已知 ROS 會引發細胞自噬(autophagy)，進而引發抗藥性)，使得「Targeplatin™」不易產生如「順鉑」抗藥性的問題，這項發現有助於「Targeplatin™」在抗癌藥物的發展，因為目前在進行臨床試驗的「順鉑」相關的奈米藥物，將會有來自「自噬效應」所產生的後天抗藥性。
8. **過度表現胰島素生長因子-1 增強老化骨髓間質幹細胞之成骨能力**。根據實驗數據顯示，IGF-1 可提升骨髓間質幹細胞有絲分裂活性和增加分化成硬骨細胞之潛能，然而其能力隨衰老而減弱，而較高劑量的 IGF-1 增加了老年人的骨髓間質幹細胞的增殖率和成骨潛能；本研究將應用於修復老年人大規模骨骼損傷，為老年化社會提供創新、安全、有效之骨移植材料。

**註 5：本院 106 年度合計指導 148 名博士班學生、144 名碩士班學生、58 名學士班學生，共 350 名。另與國內大專院校合作開設 13 項學程，106 年度共招募 99 名研究生。合作開設之學程如下：**

No.	學校	系所/學程	招生起始學年
1	國防醫學院	生命科學研究所	85
2	清華大學	醫學生物科技學程	95
3		結構生物學程	97
4	中央大學	生命科學系分子醫學組博士班	97
5	中興大學	組織工程與再生醫學博士學位學程	98
6	中國醫藥大學	老化醫學博士學位學程	99
7	高雄醫學大學	環境職業醫學博士學位學程	99
8	臺北醫學大學	神經再生醫學博士學位學程	100
9	臺灣大學	分子與細胞生物學研究所	100
10	東海大學	生命科學系研究所	100
11	政治大學	神經科學研究所	104
12	交通大學	生物科技研究所	104
13	聯合大學	理工科技轉譯醫學學程	105

**註 6：國際合作研究 6 件**

1. 為發展精準醫療(precision medicine) 以及學習型醫療照護系統 (learning health system)，國衛院與美國 NorthShore University HealthSystem, (Evanston, IL, USA)、University of Michigan Medical School 及日本仙臺東北大學為主的醫療機構 ToMMo (Tohoku Medical Megabank Organization)合作，聚焦於癌症、兒童疾病、心臟代謝疾病以及婦幼醫學研究。於 106 年 4 月 20 日舉辦「NHRI Learning Health Systems Workshop: International Collaboration Projects on



Precision Medicine」，邀請 University of Michigan Medical School 專家來臺，與臺灣團隊進行學術交流及合作執行內容之討論。106 年 11 月 2 至 3 日與日本 ToMMo 共同舉辦「3rd NHRI-ToMMo Conference: Precision Medicine and Learning Health Systems」，討論從遺傳研究至基因醫學的發展，到實際基因篩檢在臨床上的應用。透過國際合作的努力，共同推動精準醫療的實踐。

2. 越南是跨太平洋夥伴關係(TPP)及東協區域全面經濟夥伴關係架構(RCEP)的會員國，對於臺灣拓展東南亞市場是很關鍵的地區，國衛院已於越南胡志明市第一兒童醫院設立合作研究站長達 10 年，進行腸病毒及流感病毒防治研究之國際合作計畫，已累計收集超過上千檢體及病毒株，相關資訊及材料已提供給國內廠商進行疫苗開發。此外，每年 11 月與第一兒童醫院召開新興感染症及熱帶醫學研習會，協助該院推動醫師繼續教育，拓展我國衛生外交。
3. 國衛院於 106 年建立「亞太腸病毒偵測網絡(Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)」，目前已簽署合作備忘錄(MOU)對象有：越南巴斯德研究所、柬埔寨巴斯德研究所、馬來西亞砂勞越大學及馬來西亞馬來亞大學。另，國衛院與疾病管制署合作開發之腸病毒 71 型(EV71)疫苗已技轉給國內 2 家廠商完成第 2 期臨床試驗，正規劃藉此國際網絡輔導廠商廠進行跨國多中心臨床試驗，早日取得上市許可。
4. 國衛院於 106 年 3 月舉辦「2017 登革熱防疫國際研討會暨臺法巴斯德學術交流會議」，邀請法國巴斯德研究所總部與亞洲地區分部的主管與會，近 300 位來自國內外的學者專家、第一線的防疫工作人員參與。於 106 年 8 月至越南胡志明市巴斯德研究所(PI-HCMC)與胡志明市第一兒童醫院進行拜訪。雙方成員針對臺灣的病媒蚊防治與創新技術，如登革病毒 NS1 快篩檢驗試劑、藍光登革/茲卡病毒快速檢測儀、自動辨識病媒蚊種類及感測週圍環境能力的捕蚊器等儀器設備內容充分進行討論與交流。106 年 11 月派員參訪巴斯德研究所柬埔寨分部，針對雙方的需求與未來合作的可能性進行規劃討論包含雙方防疫人才培養與交流、先導型基礎科學研究、防疫產業的推廣等。此外，於 106 年 10 月 18 日與法國巴斯德研究所總部舉行雙邊合作會議，更於 12 月派員前往巴黎總部進行細部會談與交流，目前雙方合作計畫正在研擬中。
5. 「臺灣精神醫學研究網絡」籌組國內跨領域成癮治療研究團隊於 106 年 8 月 11-15 日參訪加州大學洛杉磯分校 Matrix Institute，參訪團隊成員除接受成癮治療模式 Matrix model 基礎與進階培訓，取得認證之外，並與該機構負責人及高階督導師，洽談中文版 Matrix model 翻譯授權及未來訓練與國際合作計畫。透過參訪與培訓，引進加州大學洛杉磯分校(UCLA) Matrix 實證成癮治療模式、訓練課程及其教材，預期可提升國內成癮領域的研究與服務水準，並改善成癮者的處遇成效。衛生福利部已採納相關成果並委託該團隊以此為基礎，辦理開發本土化成癮治療模式試辦計畫。
6. 為推動成癮防治之科學、專業與實證發展，106 年 5 月 31 日至 6 月 3 日辦理「亞太酒癮和成癮國際會議」(Asia Pacific society for Alcohol and addiction Research conference)，主題為 Clinical and Neurobiological Science: The Challenge of Addiction，包括來自美國、挪威、澳洲、印度、泰國、韓國、日本、香港、澳門與臺灣等 10 餘國家相關研究人員共襄盛舉。至今對於各種成癮的主要原因仍有待進一步探討，討論建立國際間尤其是亞洲目前成癮現象，讓臺灣的專家學者與其他國家互相交流意見瞭解最新研究進展與突破，透過演講和討論成癮與疾病之關係，可提供各領域的專家不同的見解，促進國際之間學術交流。

註 7：提供生醫研究 16 項服務，服務項目包括：

1. 國民健康訪問調查(National Health National Health Interview Survey, NHIS)資料管理
2. 衛生福利資料科學中心國家衛生研究院研究院分中心

3. 提供全國性生物資訊分析工具與資料庫服務：提供 EMBOSS(European Molecular Biology Open Software Suite)及 The Wisconsin Package (簡稱 GCG)線上分析服務。
4. 參與科技部生技類核心設施平臺維運計畫，成立「轉譯醫學暨生技研發之生物資訊核心(TMBD Bioinformatics Core)」
5. 細胞庫核心設施(與食工所合作)
6. 核酸定序核心實驗室
7. 光學生物核心實驗室
8. 流式細胞儀核心實驗室
9. 基因微陣列核心實驗室
10. 活細胞影像系統核心實驗室
11. 蛋白質化學核心設施
12. 病理核心實驗室
13. 實驗動物中心
14. 動物行為核心設施
15. 基因轉殖鼠核心實驗室
16. 斑馬魚核心實驗室

**註 8：106 年度核心設施生化分析服務平臺已辦理 34 項服務案。**本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，服務產、學、研界進行胜肽合成、純度分析、蛋白質鑑定及儀器使用等服務，其中包含特殊胜肽及官能基等合成服務，亦提供分析儀器、協助廠商擬定參數及試驗步驟執行胺基酸水解、光譜分析及影像分析，期加速生技產業發展。

**本院於 107 年度目標、績效指標、衡量標準及目標值設定如下：**

年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值
協調、整合及補助國內各醫藥衛生研究機構之研究工作	整合國內醫藥衛生科技研究，提升國內研究品質	發表國內癌症、心血管與代謝性疾病、神經退化及免疫等重大疾病整合性研究論文篇數	200 篇， IF 平均 ≥4
研究當前重要疾病	進行國人重大疾病轉譯醫學研究，預測疾病發生及病程變化	研發具預測癌症及代謝性疾病變化之生物指標項數	10 項
研究醫藥衛生政策及預防保健制度	配合政府政策需求，進行醫藥衛生政策實證研究	提出促進特殊族群健康、提升慢性病照護品質之政策建議報告/指引項數	7 項
推廣醫藥衛生產品與技術之研發及其成果	獲得國內外專利及研發成果技術移轉	國內外生醫研發專利獲證數	27 件
		國內外生醫技術移轉件數	4 件
培訓醫藥衛生研究人才	配合政府產業政策重點，培養橋接產學研之生醫科技人才	與國內大學合作開設生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關學程數	13 個
		指導國內大專院校生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關科系研究生人數	270 人
促進國際醫藥衛生研究之合作與交流	參與國際性合作研究	與國外研究機構合作或參與國際性醫學研究/臨床實驗計畫總件數	4 件

年度目標	年度績效指標	衡量標準	目標值
發展其他相關醫藥衛生之研發事宜	提供國內生醫研究資源及服務	提供國內生物醫學研究相關資料庫、實驗分析及動物飼代養等服務	16 項
配合政府科技政策所需進行相關產品之製造、加工、供應及服務等事宜	配合政府需求提升國內疫苗產製水準	提供專業疫苗上下游製程與品管檢驗技術服務&核心設施服務(生化分析服務平臺)	20 件

以下將摘錄近年本院由各項成果所帶來的社會、產業及學術效益。

### 社會效益(Societal Impact)

1. 完成「臺灣呼吸器使用決策資訊網」建置：為使有限的醫療資源發揮最大效益，研究團隊自 101 年與健保署合作，共同推動呼吸器使用之臨床照護共識發展，建置國際上第一個「臺灣呼吸器使用決策資訊網」，此資訊網提供一個立基於臺灣健康體系資料的互動式視覺化查詢系統，內容包括呼吸器使用預後以及相關醫療照護費用長期追蹤資料庫系統，有助於醫護人員運用資訊網內容增進病人預立照護相關醫病溝通的效率與彈性，也可更有效地增進預立照護計畫之意識。本研究結果於本院 105 年度「實證衛生政策研究轉譯成果發表會」發表後，壢新醫院吳清平副院長與談表示，該院根據本資訊網之使用，促使該院之「不施行心肺復甦術同意書」簽署率達九成，有效使病人達到不插管、不洗腎、不給藥至最後不電擊(DNR, Do not resuscitate)，非常肯定本資訊網能有效提升末期病人之醫療照護品質。於 106 年度，透過進一步的宣導，「臺灣呼吸器使用決策資訊網」資訊庫已廣被臺灣各醫院採納做為醫病溝通輔助工具，也成為臺大醫院及多個醫學會的上課教材。藉此成功經驗，本院後續將與重症醫學會、永齡基金會以及臺大醫院、臺北市立聯合醫院商談合作，進一步開發「預立醫療照護諮商工具」及「加護病房病人下轉醫病溝通輔助資訊庫」。
2. 2017 臺灣腎病年報：新發透析患者年齡、透析模式與透析後歷月死亡率的關係，新發血液透析患者死亡率呈現逐月下降，這效果對於年齡較大( $\geq 65$ )的患者更為明顯。而血液透析患者一開始有較高死亡率可能與透析後(半年內)就死亡的病患有關，其健康情況較差。研究結果建議 65 歲以下新發透析患者以腹膜透析為主；65 歲(含)以上以血液透析為主。
3. Metformin 使用會增加已罹患晚期慢性腎臟病的第 2 型糖尿病患死亡率：本院藉由分析健保資料第 2 型糖尿病病患中罹患晚期慢性腎臟病之病患(血清肌酸酐  $>530 \mu\text{mol/L}$ ) 使用降血糖藥物 Metformin 預後研究，發現使用 Metformin 會顯著增加死亡風險，且有劑量效應的趨勢(Lancet Diabetes Endocrinol 2015)。Metformin 雖然是目前唯一經證實對心臟血管有明顯好處的口服糖尿病藥物，不像其他降血糖藥物有影響體重之缺點，本院發現罹患晚期慢性腎臟病使用 Metformin 會顯著增加死亡風險，因此不鼓勵有晚期腎臟病(stage 4 以後)之第 2 型糖尿病患使用此類藥物。
4. 中央與地方蚊媒傳染病防疫體系
  - (1) 於病媒蚊密度監測管理指標方面，團隊建置以誘卵桶指數為病媒蚊密度監測指數之管理指標，主要是以誘卵桶陽性率  $>60\%$ 及每 10 個誘卵桶卵數總和  $>500$  者列為優先管理的里別；以誘卵桶陽性率  $>60\%$ 或每 10 個誘卵桶卵數總和  $>500$  者列為注意的里別，針對監測結果通報區里進行孳生源清除。



- (2) 以整合偵測、流行病學、與疾病防治方面，團隊評估比較市售檢驗試劑組之效能，發現 InBios NS1 rapid Ag test 之靈敏度 (100%) 與陰性預測值 (100%) 均優於 SD NS1 rapid Ag test (95%及 90%)。因此，建議以 InBios NS1 rapid Ag test 作為流行期時快速篩選是否被登革病毒染感之方法。在臨床症狀偵測方面，發現年齡 $\geq 65$  歲者及擁有包涵 2 個以上共病之登革病患其發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$  者比例較少，及若以臺灣疾病管制署的登革熱發燒定義 $\geq 38^{\circ}\text{C}$  來看，會喪失許多老人病例，建議以此數據修改老人的登革臨床定義。
- (3) 在衛生教育及社區溝通方面，本院團隊與國立科學工藝博物館合作，設置「登革熱防治教育專區」，以作為蚊媒傳染病防疫資訊與科學知識轉化平臺。並共同開發「登革熱防治行動教具」，目前共有中文版共有 15 套，免費提供全國國中小學及社區借用進行施教，106 年共計提供 46 個學校單位使用，其中包括 8 所偏鄉地區的學校；另有英文版 2 套，於國立科學工藝博物館前往馬來西亞檳城執行〈新南向政策科普教育國際交流計畫〉時，向「檳城圓頂科技館 (Tech Dome Penang)」介紹。
- (4) 建立蚊媒傳染病空間地理資訊與預警系統方面，完成「人蚊防疫地圖平臺(民眾版)」、「蚊媒傳染病預警與決策支援資訊整合平臺」、「孳生源調查監測系統 APP 與平臺」、「病媒蚊調查作業系統 APP 與平臺」共 4 個平臺資料庫之建置。
5. 菸害防制政策有效降低國人吸菸盛行率：為瞭解菸害防制法與 2002 年菸品健康捐對臺灣 18 歲以上國民之吸菸行為與二手菸暴露之影響，研究團隊整合 2001、2005、2009 及 2013 年「國民健康訪視暨藥物濫用調查」資料，觀察吸菸盛行率與二手菸暴露的趨勢。研究結果顯示，男性吸菸率有顯著下降趨勢，戒菸率從 2005 年開始顯著提高；相較於 2005 年，對男性來說，2013 年的二手菸暴露風險顯著較低，對女性來說，2009 年與 2013 年的風險都顯著下降。結論推測 2002 年菸品健康捐實施後，有助於國人開始戒菸與推動菸害防制教育，而 2009 年的菸害防制法更進一步降低了國人吸菸率以及提升戒菸率。
6. 發現青少年睡眠問題對於行為發展與健康的影響機制。睡眠在青少年的心理與行為發展上是很重要的影響因子，國外文獻指出兒童及青少年約有 8%-40% 的人有睡眠問題，且有逐年增加的趨勢。本院團隊利用長期資料分析，發現睡眠問題是同儕霸凌受害與反社會行為關係的中介變項(Aggressive Behavior. 2017:1-14)，亦在身體質量指數與憂鬱症狀關係中有著中介影響(International Journal of Obesity. 2017, 41:1510-1517)。可供相關單位在擬訂青少年反社會行為問題防制、憂鬱症狀的預防或介入措施時之參考，進而減少睡眠問題對青少年行為與健康的負面影響。
7. 青少年含糖飲料攝取時間趨勢：臺灣便利商店及飲料店密集度高居全球之冠，提供了國人便利的生活，卻也增加青少年接觸含糖飲料的機會，研究團隊比較不同時期臺灣國民營養健康狀況變遷調查資料發現，青少年飲用含糖飲料之種類有顯著改變，咖啡或茶為現代青少年含糖飲料的主要來源。含糖飲料喝多將青少年血中尿酸值較高，雖然對於醣類及維他命 C 的攝取較多，然而在其他多數營養素的攝取上較差，長期飲用可能導致青少年營養素失衡的問題。本研究結果於本院 105 年度「實證衛生政策研究轉譯成果發表會」發表，獲廣大迴響，與談專家一致認為，教育民眾如何區分好的茶與含糖茶飲是相當重要的課題。
8. 父母飲酒行為與態度對青少年飲酒行為的影響：本院針對 3,972 名國三學生進行行為研究，發現在控制其他與青少年飲酒行為相關的因素後發現，男生飲酒行為與父親的飲酒行為與態度組合有關，且即便父母對不同性別子女的飲酒行為有

不一樣的影響效果，但父親的飲酒行為與態度對不同性別青少年的飲酒行為均有顯著影響。雖然母親是子女的主要照顧者，但是在飲酒行為部分，父親角色特別重要，建議未成年飲酒行為的家庭防治計畫應重視父親及母親各自對不同性別子女飲酒行為的影響角色。本項結果亦獲路透社記者以 e-mail 方式採訪，並登刊於路透社網站。

9. 睡眠障礙是老年常見老年病症候群之一，利用臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究(Healthy aging longitudinal study in Taiwan, HALST)計畫收集之桃園、苗栗、彰化、嘉義四個地區 55 歲以上社區老人樣本，不適當睡眠時數( $\leq 5$  小時或 $\geq 9$  小時)約三成、失眠比例約 10%。以橫斷面研究，探討睡眠時數、睡眠品質與衰弱症、跌倒之相關性。經由橫斷面研究結果顯示，591 (18.9%)位過去 1 年有跌倒經驗中，有失眠症狀、睡眠時數較短( $\leq 5$  小時)、睡眠時數較長( $\geq 9$  小時)的個案比例較高。經由性別、年齡、教育程度、身體質量指數、生活型態(獨居與否、抽菸史、飲酒史)、共病症、與認知功能等因子校正後，失眠、睡眠時數較短、睡眠時數較長與跌倒顯著相關 ( $p < 0.05$ )。睡眠時數與不良預後，如跌倒，呈一 U 型相關性。排除服用精神藥物個案，睡眠障礙與跌倒相關性存在。越衰弱老人個案帶有睡眠障礙，罹患跌倒之勝算比越高。在老人預防跌倒之策略中，需考量睡眠型態與衰弱症。
10. 臺灣社區中老年人憂鬱症盛行率與相關危險因子：臺灣社區中老年人憂鬱症盛行率與相關危險因子臺灣社區中老年人憂鬱症盛行率為 5.2%，然而僅 20%的重鬱患者接受抗抑鬱劑治療。影響個人主觀感受的因素，如較差的社會支持度、認知功能損傷、因疾病引起的肌肉骨骼疼痛及睡眠障礙與重度憂鬱症有關。負面的生活事件，如家庭照護負擔的增加、健康狀況的改變及關係問題則與輕度憂鬱症有關。(International Psychogeriatrics, 2017, 29(7):1113-1121)。臺灣中老年憂鬱症之盛行率低於其他已開發國家，但使用抗憂鬱藥物治療憂鬱症的比例卻偏低。此研究結果有助於老年憂鬱症的早期預防、偵測與治療。
11. 整合照護介入能改善老年人虛弱症及肌少症的狀態：納入 289 位臺大醫院北護分院及重光醫院 65~79 歲老年人，低強度照護(Low-level care)接受 1 小時衛教課程與 1 小時運動示範，高強度照護(High-level care)除了低強度照護之外，增加 48 次規律且結構式的團體運動，並接受 6 次心理諮商。研究顯示，高強度照護可產生更為明顯的改善；低強度照護可推廣為基礎性的介入方式，而高強度照護可預留給處於高風險但積極想改善自身健康的老年人。(Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle)。
12. 慢性發炎(C-Reactive Protein)預測老年失智症：過去對於發炎反應指標與發生失智症發展的風險仍有疑義。經過 11 年追蹤社區老人的失智症發生情況，本研究顯示，排除競爭死因與其他重要的干擾因子後，慢性發炎的老人，會顯著提升 55% 的失智症罹患風險。慢性發炎與提高老年失智症風險有關，慢性發炎也可能是潛在早期失智症的表現之一。(J Am Med Dir Assoc. 2017; 18(3): 277. e7-277. e11)
13. 首次發表臺灣金黃色葡萄球菌對 Fusidic acid (FA)抗藥性實證資料，發現 FA 的抗藥性從 2004 年的 3.2%，在 2012 年增加到 18.1%，抗 FA 的菌株主要屬於臺灣醫療院所最常見及國內一新興的兩個 MRSA clone，可能是 FA 使用量的逐年增加，導致藥物目標有突變的菌株在不同病人間傳播，及帶有抗藥基因的質體在不同菌株間橫向擴散所造成，因此提出建議須增加對此抗生素使用的管制與監控。
14. 在臺發現 *mcr-1* 抗藥性基因：本院執行臺灣微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR)時，發現帶有 *mcr-1* 基因(plasmid-mediated colistin resistance gene)陽性的大腸桿菌，由於帶有 *mcr-1* 抗藥性基因的細菌能對後

線抗生素 colistin 產生抗藥性，此為臺灣第一例，相關結果已提供給疾管署及農委會參考，而疾管署及感染專家與農委會也召開專家會議進行討論，並提出因應措施。

15. **多種藥物使用會增加腸胃道感染**：本院使用 2000-2010 年健保資料庫(總共 7 萬多人資料)進行研究，發現一年內使用口服制酸劑會顯著增加腸胃道感染風險，正在使用者的風險更高達 5.39 倍。而抗生素、類固醇、止痛藥(如阿斯匹林)、組織胺阻斷劑分別會增加 5.21、3.18、2.37、1.84 倍的感染風險。國人年吞 22 億顆胃藥，其中以抑制胃酸分泌的制酸劑占大宗達 17 億顆，藥費超過 13 億元，而氫離子幫浦制酸劑(proton pump inhibitors)是目前普遍使用藥物。為保障民眾用藥安全，建議應合理使用胃藥、抗生素、類固醇、止痛藥等藥物，避免藥物副作用。
16. 我國自 2001 年起依據本院「臺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。
17. **建議 *A. fumigatus* 感染症之臨床診斷納入藥物敏感性試驗**：本院研究發現多重azole 抗藥性 *Aspergillus fumigatus* 臨床及環境菌株，帶有 TR34/L98H 突變基因型，是臺灣首例報告。因此建議病人若為 *A. fumigatus* 感染症，臨床診斷納入藥物敏感性試驗，以了解 *A. fumigatus* 致病菌株是否具抗藥性，減少病人因沒有接受適當用藥而產生治療失敗之情形。此發現已被國際期刊 (Clin Infec Dis 2015) 之綜論文章引用，將臺灣列為已出現和環境唑類殺真菌劑使用相關抗藥性基因型唑類抗藥性煙麴黴菌的國家之一。
18. **研究族群微環境與個人 PM<sub>2.5</sub> 暴露特徵調查團隊發現，老人 PM<sub>2.5</sub> 暴露濃度為 15.0±6.67 µg/m<sup>3</sup>，且與住家室內 PM<sub>2.5</sub> 濃度相關性最高(R=0.95)。家裡微環境對老人一天 PM<sub>2.5</sub> 的貢獻比例約為 88.4%，顯示家裡是老人族群每日 PM<sub>2.5</sub> 暴露的主要環境。**
19. PM<sub>2.5</sub> 前瞻性老人世代追蹤研究團隊完成本土 PM<sub>2.5</sub> 及 PM<sub>2.5-10</sub> 對老人肺功能之影響，PM<sub>2.5</sub> 長期暴露對於老人肺功能影響主要作用在用力肺活量(FVC)下降，反之，PM<sub>2.5-10</sub> 主要作用於呼吸道功能指標(包括 MMEF、FEV1 等)，可知 PM<sub>2.5</sub> 與 PM<sub>2.5-10</sub> 獨立影響國人呼吸道健康。
20. **評估臺灣地區長期細懸浮微粒暴露與心血管風險之關係研究結果顯示，長期 PM<sub>2.5</sub> 暴露對心血管疾病死亡風險有正向影響，國人暴露 PM<sub>2.5</sub> 每增加 10 µg/m<sup>3</sup>，即增加 3% 心血管疾病死亡風險。另，年長者(≥60 歲)相對於較年輕族群(<60 歲)，暴露對於心血管疾病死亡之風險更為明顯，該結果強調 PM<sub>2.5</sub> 對於年長者，具有重大公共衛生衝擊。**
21. **提出氣候變遷下健康衝擊之脆弱度評估架構**：本院與臺灣大學之合作計畫以 1998-2015 年之資料建立南臺灣 107 個鄉鎮於暴露性、敏感性、缺乏調適能力之登革熱疫情脆弱度地圖。發現高風險地區(疫區)在暴露性、調適的脆弱度最高，敏感性的脆弱度有上升趨勢；建議高風險地區加強受溫度、降雨型態影響之預警，加強高齡化地區的老年人口照護措施與設施之環境管理。成果已發表於「氣候變遷下的國家發展藍圖」專書中的「氣候變遷下的登革熱擴散風險與調適策略」，為國內首篇「登革熱氣候變遷調適」之專文。
22. **氣候變遷之溫度雨量改變預測與相對健康效應對國人的衝擊影響評估結果，主要利用極端溫度天數短期預測統計模式，對中央氣象局 24 個測站之極端溫度天**



數進行短期預測(2017-2020 年)。並根據現有流病研究結果，推估相對於基期 2000~2010 年的極端溫度天數改變之可歸因死亡人數，繪製各縣市可歸因死亡人數風險地圖。臺灣地區之極端高溫(日均溫超過 30°C)增加天數(2016 至 2017 年)以臺北、基隆、臺南、高雄、屏東等地區最為嚴重。在推估近幾年(2017-2020)≥65 歲老年人，每單位面積(100 km<sup>2</sup>)之全死因、心血管與呼吸道疾病可歸因死亡人數方面，高風險行政區依序為臺北市、新竹市、嘉義市、基隆，其次為新北市、桃園、臺中、苗栗、臺南。此結果可提供予政府決策機構，用來作為因應氣候變遷發展趨勢對國人健康衝擊的影響程度之決策依據參考。

## 產業效益

1. **腫瘤細胞活化的鉑金藥物「靶鉑」(Targeplatin™)**：本院發展出一種具有「於腫瘤細胞始活化」專一性的新型奈米鉑金藥物—「靶鉑」(Targeplatin™)，該藥物經由胞吞作用被細胞吞噬後，會因癌細胞中弱酸且含氯離子的環境先使 PEG 剝離，內層的奈米鉑金藥物再經內嗜作用進入細胞溶小體，並釋出有毒的鉑離子。最後，鉑離子會嵌入細胞核內的 DNA，導致癌細胞無法複製而凋亡。這個「於腫瘤細胞始活化」的致死機制卻不影響正常細胞生理狀態，故可大幅減輕患者的身體負擔。於 105 年 6 月獲衛福部核准通過技術移轉予霍普金生醫股份有限公司。106 年團隊進一步驗證新藥「靶鉑」不易產生後天抗藥性，不會發生如「順鉑」的活氧化物(reactive oxygen species, ROS)，由於限制活性氧的生成，使得「Targeplatin™」不易產生如「順鉑」抗藥性的問題，這項發現有助於「Targeplatin™」在抗癌藥物的發展。
2. **多靶點激酶抗癌藥物 DBPR114 研發**：本院選定 DBPR114 為多激酶靶點抗癌候選發展藥物，在動物確效試驗中能有效抑制 7 種不同癌細胞的生長，包括人類胃癌、大腸直腸癌、胰臟癌、口腔癌、肝癌、膀胱癌以及急性骨髓性白血病等。DBPR114 已進入臨床前試驗階段，完成原料藥公斤級製程開發與生產與毒理試驗，臨床試驗用藥生產及臨床一期試驗規劃中，預計於 106 年上半年申請美國及臺灣 IND。相關系列化合物全球專利亦已完成布局，獲准中華民國、美國、歐盟(包括 11 個國家)與中國大陸專利。預期可針對國人高好發率、高致死率以及 5 年平均存活率低的癌症，例如胰臟癌、肝癌、胃癌和大腸直腸癌等，進行臨床治療開發，為癌症患者之新穎治療帶來曙光。此計畫亦榮獲「第 26 屆王民寧獎」之「醫藥研究成果對國民健康傑出貢獻獎(藥學類)」殊榮。
3. **抗癌候選藥物 DBPR104 研發**：本院於 97 年技轉杏國醫藥集團，並共同成立之杏國新藥股份有限公司，積極推動 DBPR104 的臨床試驗，DBPR104 為具有抗微管蛋白(anti-tubulin)活性的抗癌候選藥物，在杏國新藥股份有限公司的推動下，於 104 年 4 月獲得美國 FDA 核准執行治療頭頸癌第二期臨床試驗，旋即於 5 月獲得臺灣 TFDA 之許可，現正於臺灣數家醫學中心進行人體二期臨床試驗中。
4. **抗癌候選藥物 DBPR112 研發**：本院抗肺癌候選藥物 DBPR112 已完成臨床前毒理試驗、臨床試驗用藥生產及臨床一期試驗規劃等，於 105 年申請美國及臺灣 IND，分別於 4 月與 8 月獲核准，規劃 106 年於臺灣展開人體一期臨床試驗。DBPR112 的臨床試驗規劃是由本院與在肺癌治療領域享譽國際的臺大楊志新醫師共同規劃，為新藥探索研發轉譯應用至臨床開發的學、醫、研合作實例。
5. **新穎小分子 C 型肝炎病毒抑制劑 DBPR110 之藥物探索與發展**：本項研究成果於

102 年技轉予中天生技公司，獲選 105 年臺北生技獎「技轉合作獎」銀獎。這是國衛院繼 104 年以「DBPR108 抗糖尿病候選藥物」獲技轉合作金獎之後，再一次獲得此殊榮。DBPR110 對不同基因型之 C 型肝炎病毒都具有很強的抑制活性，在動物體內具有很好的口服吸收效果以及藥物動力學特徵。DBPR110 研究成果曾獲科技部「傑出技術移轉貢獻獎」以及經濟部智慧財產局「國家發明創作獎」金牌殊榮，105 年再度獲「2016 臺北生技獎」之「技轉合作獎」銀獎肯定，除充分顯示國衛院在新藥研發與創新價值的用心與努力，也展現國衛院對於推動技術移轉以及我國生技醫藥產業技術向上提升之動能。

6. **抗糖尿病候選藥物 DBPR211 研發：**本院抗糖尿病候選藥物 DBPR211 已完成各項臨床前試驗與規劃第一期人體臨床試驗，於 105 年 4 月 20 日向美國 FDA 提出 IND 申請，並順利於 5 月 20 日獲核准，臺灣 IND 則為審核中，此為本院第一個 First-in-Class 候選藥物成功獲得美國 FDA 同意執行第一期臨床試驗的成功案例。DBPR211 為一項以周邊 CB1 為分子標的之拮抗劑，深具抗第 2 型糖尿病、抗肥胖及抗非酒精性脂肪肝症潛力。目前第 2 型糖尿病治療藥物中具減重效果者有限，如常用之 Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 抑制劑即不具減重效果，而 SGLT2 抑制劑雖具部分減重效果，但不適用於腎功能不佳者。DBPR211 提供糖尿病患治療上另一新選擇，也為糖尿病合併治療提供新組合之可能性。
7. **抗癌藥物傳輸系統 DBPR115 研發：**利用 Zn-DPA 扮演傳輸角色，與市售的抗腫瘤藥物結合為 Novel/First-in-Class 之新穎抗癌藥物組合物，以有效地攜帶連結之藥物至腫瘤細胞提升療效並降低副作用。目前研發出的組合物針對大腸直腸癌與胰臟癌有顯著反應，可在用藥量僅 20% 時即達到較市售藥物強數倍的腫瘤生長抑制效果。本研發成果已於 104 年底申請專利為候選發展藥物 DBPR115，並於 105 年技轉國內廠商，由其接續後續藥物開發工作。此藥物亦榮獲 105 年度法人科專「技術成就獎」。
8. **研發類鴉片止痛藥 DBPR116 副作用少一半：**現今鴉片類藥物主要為治療「中度」到「重度」疼痛，包含急性疼痛如心絞痛、手術後痛，以及慢性疼痛如慢性神經痛、癌症痛等，在當前全球人口老化趨勢下，市場規模日益龐大。臨床上治療嚴重疼痛以嗎啡為主，然而嗎啡造成的藥物耐受性和成癮性都是相當棘手的問題，且嗎啡活化腸胃鴉片受體後，也會嚴重抑制腸道蠕動。本院團隊開發的 DBPR116，經特別的機轉透過鴉片受體達成強效止痛，卻沒有嗎啡類藥物所具有的副作用，顯示 DBPR116 具備了更大的應用範疇及使用彈性，特別是在動物試驗中長期投藥後，相較於現行的鴉片類藥物具有更高的安全性。於 105 年獲得「第 13 屆國家新創獎-學研新創獎」。
9. **發展新穎多重蛋白激酶靶點之抗癌臨床前候選藥物 DBPR216：**以 aminothiazole 為核心結構，所架構出之有機小分子為多重標靶激酶抑制劑，對於如 FLT3、VEGFR、PDGFR 等激酶有不錯的抑制效果，能有效治療 FLT3 突變或其它激酶突變所產生抗藥性的癌症。此於 106 年 1 月正式提出美國、中華民國和 PCT 專利申請。經公告徵求合作/技術移轉廠商，已有廠商投遞合作意向書和計畫書，合作/技轉合約洽談中。
10. **新類型 CpG 寡脫氧核苷酸：**本院研究團隊開發的新類型 CpG 寡脫氧核苷酸，對

兔子有較高的免疫激活力，毒性也較佛氏佐劑低。其潛力除了可用於兔子作疫苗佐劑，免疫調節劑外，也有助於用於兔子及老鼠以產生多克隆及單克隆抗體，以作為醫療或檢測之用。另外該團隊也開發了新類型 CpG 寡脫氧核苷酸，對人及其他物種可作為免疫調節劑及疫苗佐劑。

11. **吸收油脂之中孔洞矽奈米粒子**：利用中孔洞奈米粒子作為固化劑搭配市售之減肥藥物，有效解決藥物所引起的副作用，如：脂肪痢或油便等，有效降低患者在生活上的不便性。此成果已獲得專利。
12. **中孔徑氫氧基磷灰石配合細胞吞噬作為抗憂鬱症藥物載體**：本研究利用多孔性的氫氧基磷灰石作為憂鬱症藥物的載體，並利用巨噬細胞的細胞特性來達成藥物釋放。由於本研究成功開發一個可靠的藥物釋放機制，可以經由一個一針劑的肌肉注射達到長時間的憂鬱症治療效果，解決在憂鬱症治療上，病人因經常性的忘記服藥導致療程中斷的問題。
13. **過度表現胰島素生長因子-1 增強老化骨髓間質幹細胞之成骨能力**。根據實驗數據顯示，IGF-1 可提升骨髓間質幹細胞有絲分裂活性和增加分化成硬骨細胞之潛能，然而其能力隨衰老而減弱，而較高劑量的 IGF-1 增加了老年人的骨髓間質幹細胞的增殖率和成骨潛能；本研究將應用於修復老年人大規模骨骼損傷，為老年化社會提供創新、安全、有效之骨移植材料。
14. **醫藥生物科技發展需要長時間及大量資源投入**，國衛院在過去五年中已逐漸開花結果，專利、技術轉移授權及件數列表如下：

項目/年度	101 年	102 年	103 年	104 年	105 年	106 年
申請專利件數	50	45	26	54	34	75
獲得專利件數	34	46	41	37	33	33
合作件數	17	16	23	37	28	43
合作金額(千元)	188,094	40,232	51,015	92,779	35,254	87,200
授權件數	2	7	5	5	12	6
授權金(千元)	1,208	169,175	43,180	278,679	267,332	70,210

綜上所述，顯示本院的研究成果所產生的社會及產業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. **長鏈非編碼 RNA LncHIFCAR 可望開發為口腔癌生物偵測標記與治療標靶**：口腔鱗狀細胞癌是臺灣常見的惡性腫瘤，未有早期偵測之標誌是高死亡率的主因。本院與北醫大、柳營奇美醫院合作，首先發現 LncHIFCAR 是 HIF-1a 的共活化因子，為發送轉錄訊息所不可或缺，將其敲除，可防止癌細胞轉移。LncHIFCAR 可做為口腔癌新的生物標誌及治療標的，因臺灣的口腔癌患者有過度表達 LncHIFCAR 的狀況，後續再經充分的證實後，可應用在臨床的早期偵測，具有高度臨床應用價值。(Nature Communications 2017,



2. **全球第一個證實可延長第一線化學治療失敗之轉移性胰腺癌患者整體存活期-臺灣癌症新藥開發史上重要里程碑**，刊登頂尖 **Lancet**：本院研究團隊結合臺北榮總及成大醫院等 8 個醫學中心共同完成胰腺癌新藥 ONIVYDETM (安能得®) 的第三期臨床試驗(NAPOLI-1)，是目前全世界已登錄(registration)之第三期臨床試驗中，**第一個成功地證明可以有效延長對於已使用過含標準療法藥物 gemcitabine 而無效之轉移性胰腺癌患者整體存活期的臨床試驗**。其研究成果刊載於國際頂尖醫學期刊 2016 The Lancet. 387 (10018) :545-557. (if 高達 44)。此外，ONIVYDETM 併用 5-FU/LV 療法更獲得全世界公認的癌症治療指引權威的美國國家癌症資訊網(NCCN)列入 2016 年最新版中對於胰腺癌第二線治療指引的第一級(Category1)治療建議。此一成功的產學合作，除了促進國內生技產業發展及我國於胰臟癌領域之國際能見度外，最重要的是能實質嘉惠患者。
3. **攝護腺癌轉移的關鍵**：團隊目前發現 ROR2 受體是調控攝護腺癌轉移的關鍵，先前研究顯示蜂膠主成分 CAPE 會活化 ROR2 受體，團隊將針對 CAPE 結構進行調整開發，研發價加效率且安全的 ROR2 受體活化劑，作為預防病患攝護腺癌轉移的治療藥物。
4. **頭頸癌重要的預後指標**：研究團隊發現 miR-376c、RUNX2、PTHLH 及 INHBA 與頭頸癌病人的存活率有高度相關性，可做為頭頸癌重要的預後指標，並具有臨床治療潛力。(Scientific Reports. 2017, 7:41131)
5. 本院與國際研究團隊合作，**探索糖尿病(Type 2 Diabetes, T2D)與冠心病(coronary heart disease,CHD)新的易感基因座以及共同的遺傳病因**。在此研究中找到 16 個 T2D (包括一個在 HLA-DRB5 的錯義變異)及 1 個 CHD 的新基因座，且導致罹患 T2D 風險增加的基因變異也會使得罹患 CHD 的風險增加；透過 T2D-CHD 分析，找到了 8 個位點(2 個是 coding)同時與 T2D 及 CHD 相關。**這兩種疾病共同享有相同的遺傳風險因子**，表示能夠影響多種生物學途徑，或許能夠幫助開發出降低兩種疾病發病風險的新型藥物或療法。(Nature Genetics 2017, 49(10):1450-1457)
6. **發現宿主調控腸道菌叢生態平衡的相關基因，肥胖與相關代謝症候群之細菌療法展曙光**：本院研究團隊發現 Dusp6 基因剔除小鼠能抵抗高油脂飼料造成之肥胖，發現 Dusp6 基因剔除小鼠獨特的腸道菌相與野生型小鼠相比對高油脂飼料有著截然不同的菌相反應。亦發現可透過調控 Dusp6 基因來穩定有益於宿主代謝之腸道裡的菌叢生態，相關研究已發表於國際知名期刊：《自然微生物學》(Nature Microbiology)。從這些結果後續可更進一步找出能影響宿主對高脂飲食導致的肥胖有預防或治療效果的抗肥胖菌種。
7. 本院研究團隊**證實 miRNA-10a 可調控血流，且以動物模式證實 miRNA-10a 具有抑制動脈硬化的功能**。之後將藉由血液動力學為基礎，尋找治療動脈硬化的重要標的，並透過與本院奈米醫學工程研究所及生技與藥物研究所等其他單位共同合作發展 miRNA-10a 作為動脈硬化檢測的方式，未來有機會以人為方式送入 miRNA-10a 發展出治療動脈硬化的新興藥物。(PNAS USA. 2017, 114:2072-2077)

8. **人體細胞護衛因子能有效抑制動物敗血症，有潛力成為敗血症新藥開發標靶物：**研究團隊利用人類細胞及小鼠模型研究證明血管內皮細胞可製造分泌具有抗發炎效果的細胞護衛因子「5-methoxytryptophan (5-MTP)」，且 5-MTP 具有有效抑制小鼠全身系統性發炎反應及敗血症的死亡率。此重大發現是繼 2012 年於 PNAS 發表證實人體纖維細胞可製造抗癌的細胞護衛因子 5-MTP，能有效抑制癌症成長與轉移之後的研究新發現。此為全身系統性發炎及敗血症之醫療策略帶來新方向，有潛力成為敗血症之先導化合物進行新藥開發。(Circ Res. 2016; Ahead of print)。
9. **阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)病人應避免腸道感染以免加劇病情：**本院研究團隊透過果蠅動物模式，發現腸道與大腦交互調控阿茲海默症的機制：“腸-腦軸(gut-brain axis)”調控 AD 的機制。此二個器官間的交流對話，可透過腸道感染並動員免疫血液細胞，吸引這些免疫細胞到阿茲海默症腦部，並影響神經退化。此研究發現可幫助未來在研發阿茲海默症的治療策略上，提供另一種新穎的思維。(Nat Comm. 2017, 8:24)
10. **ADAMTS9 基因可能參與老化過程中的認知功能變化：**分析臺灣基因生物資料庫共 547 位 60 歲以上族群，研究顯示在 ADAMTS9 基因的 4 個位點 (rs73832338，rs9985304，rs4317088 和 rs9831846) 顯著與受試者的認知功能相關 ( $P = 1.5 \times 10^{-6} \sim 0.0002$ )。發現 ADAMTS9 基因內的單核酸多型性間 rs9985304 x rs76346246 具有交互作用影響老化過程中的認知功能 ( $P < 0.001$ )。研究證明 ADAMTS9 基因可能透過 SNP-SNP 交互作用影響老化過程中的認知功能。(PLoS One, 2017, 12(2):e0172440)
11. **尿酸具對發炎性關節和軟骨的保護：**團隊研究發現生理濃度範圍的尿酸可以抑制發炎性相關物質如 pro-MMP-13, iNOS, 和 COX-2 的產生，尿酸可減緩軟骨中重要的基質 collagen II 及 proteoglycan 的流失。在高尿酸小鼠實驗中，當血液中的尿酸濃度提高後，小鼠關節炎的病症可以明顯的得到緩解。病理分析顯示，尿酸能夠減少關節炎的嚴重度以及因關節炎而導致的軟骨和骨骼的破壞。
12. **結核菌每年造成世界數以百萬的人感染與死亡，潛伏性感染甚至影響全球三分之一的人口，然而，肺結核病之治療與防治疾病傳播有賴於與枝桿菌基因型鑑定，而目前之標準方法耗時且方法繁瑣，本院研究團隊建立快速分枝桿菌基因型鑑定，只需半個工作天即可完成，並與彰化基督教醫院合作，結合地理資訊系統，以分子流行病學方法成功找出高危險群與區域熱點，未來利用此系統可有效阻絕肺結核之傳播，並提供主管機關做為決策參考依據。**(Scientific Report. 2017, 7:5394)
13. **國衛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，106 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 533 篇，平均影響係數為 4.992，具學術價值。**

年度	論文篇數	平均 IF	近 10 年各領域 Top1% 高被引篇數	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
101	535	4.347	6	100	24	66	165	105
102	538	4.265	9	116	23	75	167	96
103	521	4.227	9	123	21	67	168	99
104	537	4.172	3	139	27	67	192	116

年度	論文篇數	平均 IF	近 10 年各領域 Top1% 高被引篇數	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
105	525	4.933	12	190	28	70	224	135
106	533	4.992	6	198	24	71	266	147

107 年度迄今本院推動十九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「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」與「建立國內外學術合作」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。

本計畫 106 年重大突破及效益列舉如下：

### (1) 社會效益

- A. 運用大數據分析並立基於機率論與動態觀察角度可建構「使用呼吸器預後資訊庫」輔助醫病溝通：團隊分析發現拔管後若能撐過 5 天不用呼吸器活著，則第 6 天會發生重插管之機率已小於 1%。然而，若以某一次插管開始時間起算，3 個月內會死亡或經歷拔管卻又再次插管的機率相當高，相關研究成果已發表於 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017。此資訊庫已廣被臺灣醫界採納做為醫病溝通輔助工具，包括臺大醫院與臺北榮總等醫院，以及幾個主要相關醫學會。
- B. 106 年度首次完成國內首例大規模的老人流感疫苗接種流行病學調查；本院團隊針對 4,756 位年齡 55 歲以上的老年人，發現流感疫苗接種率為 44.8%。年齡較大、有多重慢性疾病，以及有運動習慣者，較有可能會接種流感疫苗；而吸菸者則較不會接種流感疫苗。本研究建議持續針對特定老年族群推動提高流感疫苗接種率。
- C. 臺灣社區中老年人憂鬱症盛行率與相關危險因子：臺灣社區中老年人憂鬱症盛行率與相關危險因子臺灣社區中老年人憂鬱症盛行率為 5.2%，然而僅 20% 的重鬱患者接受抗抑鬱劑治療。影響個人主觀感受的因素，如較差的社會支持度、認知功能損傷、因疾病引起的肌肉骨骼疼痛及睡眠障礙與重度憂鬱症有關。負面的生活事件，如家庭照護負擔的增加、健康狀況的改變及關係問題則與輕度憂鬱症有關。(International Psychogeriatrics, 2017)。臺灣中老年憂鬱症之盛行率低於其他已開發國家，但使用抗憂鬱藥物治療憂鬱症的比例卻偏低。此研究結果有助於老年憂鬱症的早期預防、偵測與治療。
- D. 慢性發炎(C-Reactive Protein)預測老年失智症：過去對於發炎反應指標與發生失智症發展的風險仍有疑義。本研究顯示，排除競爭死因與其他重要的干擾因子後，慢性發炎的老人，會顯著提升 55% 的失智症罹患風險。此研究成果發表於 Journal of the American Medical Directors Association 2017。慢性發炎與提高老年失智症風險有關，慢性發炎也可能是潛在早期失智症的表現之一。
- E. 以 2006 位由 2009 年(國中三年級)追蹤至 2013 年(大學一年級)的學生資料進行分析，發現青少年時期經歷同儕受害與成年期的反社會行為有顯著正相關。進一步探究影響機制後發現，睡眠問題為同儕暴力與反社會行為關係中的中介變項。青少年若經歷同儕受害，將使其睡眠問題變嚴重，進而增加其在成年時期產生反社會行為的風險。因此建議在針對遭受同儕受害的青少年設計反社會行為的相關介入計畫時，同時考慮睡眠問題的影響，將可提升計畫成效(Social Science & Medicine, 2017)。
- F. 首次發表臺灣金黃色葡萄球菌對 Fusidic acid (FA) 抗藥性實證資料，發現 FA 的抗

藥性從 2004 年的 3.2%，在 2012 年增加到 18.1%，抗 FA 的菌株主要屬於臺灣醫療院所最常見及國內一新興的兩個 MRSA clone，可能是 FA 使用量的逐年增加，導致藥物目標有突變的菌株在不同病人間傳播，及帶有抗藥基因的質體在不同菌株間橫向擴散所造成，因此提出建議須增加對此抗生素使用的管制與監控。

- G. 調查 2012 年 TSAR 來自多中心不同檢體的 KP 臨床菌株，從 400 株中檢測到 67 株(16.7%)帶有 pks 基因簇，顯著高於近期歐洲研究發現的 3.5%。多變相分析顯示，K1、K2、K20 和 K62 荚膜型 KP 菌株( $p < 0.001$ )及對藥物較無抗藥性的菌株( $p = 0.001$ )，分別是與 pks 基因簇有關的獨立因子。此外，高至 95.5%的 pks 陽性的菌，同時具有 rmpA、iutC 和 ybtA，三個跟高毒性有關的基因，明顯高於 pks 陰性菌(13.2%) ( $p < 0.001$ )。這些結果指出，進一步調查社區民眾體內菌群中 pks 陽性菌盛行率及這些 pks 菌跟不同疾病關聯的可能必要性(Chen YT et al., Sci Rep, 2017)

## (2) 產業效益

- A. **抗第 2 型糖尿病藥物 DBPR211**：本院研究團隊開發的 DBPR211，為一項以周邊 CB1 為分子標的之拮抗劑，深具抗第 2 型糖尿病、抗肥胖及抗非酒精性脂肪肝病潛力。目前第 2 型糖尿病治療藥物中具減重效果者有限，如常用之 DPP4 抑制劑即不具減重效果，而 SGLT2 抑制劑雖具部分減重效果，但不適用於腎功能不佳者。DBPR211 提供糖尿病患治療上另一新選擇，也為糖尿病合併治療提供新組合之可能性。
- B. **研發類鴉片止痛藥 DBPR116 副作用少一半**：現今鴉片類藥物主要為治療「中度」到「重度」疼痛，包含急性疼痛如心絞痛、手術後痛，以及慢性疼痛如慢性神經痛、癌症痛等。臨床上治療嚴重疼痛以嗎啡為主，然而嗎啡造成的藥物耐受性和成癮性都是相當棘手的問題，且嗎啡活化腸胃鴉片受體後，也會嚴重抑制腸道蠕動。本院團隊開發的 DBPR116，經特別的機轉透過鴉片受體達成強效止痛，卻沒有嗎啡類藥物所具有的副作用，顯示 DBPR116 具備了更大的應用範疇及使用彈性，特別是在動物試驗中長期投藥後，相較於現行的鴉片類藥物具有更高的安全性。
- C. **新類型 CpG 寡脫氧核苷酸**：人體細胞內一共有 10 個類鐸受體，其中類鐸受體 9 (TLR9)為 CpG 寡脫氧核苷酸(CpG-ODN)的細胞受體。CpG-ODN 因強而有力、副作用少，可以作為提高抗原特異性免疫反應的免疫調控劑及佐劑。在臨床研究上，已被開發用於抗癌、抗感染以及作為疫苗佐劑的用途上。本院研究團隊開發的新類型 CpG 寡脫氧核苷酸，對兔子有較高的免疫激活力，毒性也較佛氏佐劑低。其潛力除了可用於兔子作疫苗佐劑，免疫調節劑外，也有助於用於兔子及老鼠以產生多克隆及單克隆抗體，以作為醫療或檢測之用。另外該團隊也開發了新類型 CpG 寡脫氧核苷酸，對人及其他物種可作為免疫調節劑及疫苗佐劑。
- D. **吸收油脂之中孔洞矽奈米粒子**：利用中孔洞奈米粒子作為固化劑搭配市售之減肥藥物，有效解決藥物所引起的副作用，如：脂肪痢或油便等，有效降低患者在生活上的不便性。此成果已獲得專利。
- E. **驗證新藥「靶鉑」(Targeplatin™)不易產生後天抗藥性**：「Targeplatin™」不會發生如「順鉑」的活氧化物(reactive oxygen species, ROS)，由於限制活性氧的生成(已知 ROS 會引發細胞自噬(autophagy)，進而引發抗藥性)，使得「Targeplatin™」不易產生如「順鉑」抗藥性的問題，這項發現有助於「Targeplatin™」在抗癌藥物的發展，因為目前在進行臨床試驗的「順鉑」相關的奈米藥物，將會有來自「自噬效應」所產生的後天抗藥性。

- F. **中孔徑氫氧基磷灰石配合細胞吞噬作為抗憂鬱症藥物載體**：本研究利用多孔性的氫氧基磷灰石作為憂鬱症藥物的載體，並利用巨噬細胞的細胞特性來達成藥物釋放。由於本研究成功開發一個可靠的藥物釋放機制，可以經由一個一針劑的肌肉注射達到長時間的憂鬱症治療效果，解決在憂鬱症治療上，病人因經常性的忘記服藥導致療程中斷的問題。

### (3) 科學效益

- A. **利用 EGFR 突變及遺傳基因變異來決定晚期肺腺癌病人之治療方式**：本院與國內外肺癌研究團隊合作，成功地利用性狀、遺傳變異、與基因表現轉錄體之三相間的關聯分析，從大量的基因體學數據分析，發現位於染色體 4q12 遺傳變異極有潛力發展成為 EGFR-TKI 標靶治療時的伴隨式診斷標記。當在評估不吸菸之肺腺癌患者是否適合接受標靶治療時，除了現行考慮 EGFR 基因是否突變外，可再參考抽血檢驗即可得知的標靶藥物治療反應相關之基因型為何，方能找出真正能夠受益之病患，提高治療品質並降低健保不必要之支出。研究成果已發表於 *Am J Respir Crit Care Med*, 2017 (IF=13.118)，是全球第一個肺癌標靶治療之預後遺傳標記之報導。
- B. **長鏈非編碼 RNA LncHIFCAR 可望開發為口腔癌生物偵測標記與治療標靶**：缺氧是實體腫瘤快速生長的特徵，與腫瘤轉移及預後不良緊密相關，缺氧誘導因子 1A(HIF-1a)是癌細胞於缺氧的條件下存活的關鍵因子。本院團隊與北醫大、柳營奇美醫院首先發現 LncHIFCAR 是 HIF-1a 的共活化因子，其為發送轉錄訊息所不可或缺。在臺灣的口腔癌患者，LncHIFCAR 有過度表達的狀況，將其敲除，可防止癌細胞轉移。它可在患者的血液樣品中檢測到，具有高度臨床應用價值。研究成果已發表於 *Nature Communications*, 2017。
- C. **晚期胃腺癌第三線治療的第 III 期 ATTRACTION-2 臨床試驗，nivolumab(抗 PD-1 單株抗體)相較於對照組能有效提升標準化療失敗晚期胃癌病患之整體存活期**。由臺、日、韓 3 個國家共同執行，本院癌研所陳立宗特聘研究員擔任 Steering Committee Member 暨臺灣總主持人，此結果提供國內標準化療失敗晚期胃癌病患另一有效藥物之治療機會，*Lancet*, 2017。
- D. **阿茲海默症病人應避免腸道感染以免加劇病情**： $\beta$  類澱粉蛋白沉澱在大腦，引起大腦神經元發炎，被認為是造成阿茲海默症的主因。然而引起大腦發炎的源頭也可能來自於腸道。本院研究團隊透過果蠅動物模式，發現腸道與大腦交互調控阿茲海默症的機制。此二個器官間的交流對話，可透過腸道感染並動員免疫血液細胞，吸引這些免疫細胞到阿茲海默症腦部，並影響神經退化。此研究發現可幫助未來在研發阿茲海默症的治療策略上，提供另一種新穎的思維。
- E. **肺部暴露於 PAHs 之潛在生物指標開發**：多環芳香烴受器 (aryl hydrocarbon receptor, AhR)參與調控生物體內代謝環境污染物芳香碳氫化合物的作用，本研究主要是利用 cytokine/chemokine array 確認 IL-24 是受到 AhR 調控的主要細胞激素。同時本研究也以動物實驗證實，含有多種 PAHs 的空氣懸浮微粒(PM)，會增加小鼠肺部 IL-24 與 CYP1A1 蛋白質表現。因此本研究證實 IL-24 可以代表肺部受到環境芳香烴受體活化劑暴露後產生的主要細胞激素。IL-24 可做為肺部暴露環境多環芳香烴受體活化劑。
- F. **ADAMTS9 基因可能參與老化過程中的認知功能變化**：分析臺灣基因生物資料庫共 547 位 60 歲以上族群，研究顯示在 ADAMTS9 基因的 4 個位點 (rs73832338, rs9985304, rs4317088 和 rs9831846) 顯著與受試者的認知功能相關 ( $P = 1.5 \times 10^{-6}$ )



~0.0002)。發現 ADAMTS9 基因內的單核苷酸多型性間 rs9985304 x rs76346246 具有交互作用影響老化過程中的認知功能 (P <0.001)。研究證明 ADAMTS9 基因可能透過 SNP-SNP 交互作用影響老化過程中的認知功能。(PLoS One, 2017)

- G. 已知腦部有 Aβ42 的沉澱，是阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD) 的主要病因，近期有腸道菌叢失衡(gut microbiota dysbiosis)能引起腦的發炎反應的說法，但未獲證實。本研究利用果蠅模式，發現“腸-腦軸(gut-brain axis)”調控 AD 的機制，此器官間的交流對話，可透過腸道感染並動員免疫血液細胞，吸引這些免疫細胞到 AD 腦部，並影響神經退化(Wu SC et al., Nat Comm. 2017)。
- H. 尿酸具對發炎性關節和軟骨的保護：團隊研究發現生理濃度範圍的尿酸可以抑制發炎性相關物質如 pro-MMP-13, iNOS, 和 COX-2 的產生，尿酸可減緩軟骨中重要的基質 collagen II 及 proteoglycan 的流失。在高尿酸小鼠實驗中，當血液中的尿酸濃度提高後，小鼠關節炎的病症可以明顯的得到緩解。病理分析顯示，尿酸能夠減少關節炎的嚴重度以及因關節炎而導致的軟骨和骨骼的破壞。
- I. 開發一套易於使用且具有圖形化操作介面的工具 (drVM, detect and reconstruct known viral genomes from metagenomes)，可快速且有效地組裝多源基因體序列資料中的病毒全基因體序列：此工具應用在分析超過三百組的多源基因體序列資料上，成功地組裝出各式的病毒基因體序列。此自動化分析工具可於線上免費下載，提供使用者自行安裝操作。(GigaScience 2017)，可應用於臨床樣本中新興病毒的鑑定。

本計畫持續針對重大健康議題，包括代謝及發炎疾病、感染症、老化及神經退化疾病、環境健康等等研究，藉由各項基礎與臨床研究的執行，探討疾病發生及致病機制，開發新的疾病診斷與治療方法，發展生醫技術，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，協助衛福部達成「促進及保護全民健康與福祉」之施政發展使命。

以下為 107 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
衛生政策及醫療保健研究	利用健康資料庫分析，持續檢討健康照護體系及資源配置，利用衛生資訊系統及統計工具，探討各族群健康及健康不平等議題，推動職場健康環境營造，將實證研究成果進行轉譯，作為政府政策制訂及健康促進策略之參考。107 年度之研究重點包括醫事人力推估、醫療照護研究、健康與生活型態研究、健康調查研究及職場健康環境研究等。	(1) 醫事人力發展評估計畫已蒐集國內外精神科醫師人力相關文獻，並於 107 年 2 月 21 日召開小組會議討論後續文獻查詢方向，另 已取得醫事管理系統相關資料，並進行精神專科醫師與護理人員執業資料分析。 (2) 2017 年國民健康訪問調查(NHIS)面訪作業已結束，合計完訪 2,111 案，完訪率 72%。目前正進行資料清理以及加權數、共同變項的計算與產生作業，待資料清理結束，預計 107 年 7 月對團隊內部試用。 (3) 建立智慧型手機成癮的自動評估與介入系統研究方面，本季已完成雲端分析平臺(www.pokepsych.com)建立，另完成探討 Know addiction 程式評估與介入功能之前導研究，確保透過雲端平臺可進行手機使用行為的資料收集與分析，並初步確立手機成癮潛在關鍵參數與評估指標，包括：成癮指數(RMSSD、similarity index)；睡覺前一小時手機

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>使用次數/總時間；睡醒後一小時手機使用次數/總時間；手機使用趨勢指標。</p> <p>(4) 在生活型態與環境健康風險評估研究方面，目前已完成塑化劑風險評估基準劑量推估，依據研究結果發現，現行塑化劑 DEHP 每日耐受量過高，需降低至原標準 1/10 左右。此外，生活型態與心血管代謝疾病統計方法與流行病學研究發現，有植入去顫器病人，體感溫度低於 20 度或高於 35 度，均會增加發作機率。</p>
促進中老年人健康老化	<p>持續進行全臺中老年人健康調查，蒐集長期健康追蹤資料進行分析，探討老年人慢性疾病、用藥安全、生活習慣、心理情緒、生理功能與環境、基因等健康相關議題，此外，也持續蒐集中老年糖尿病患樣本，探討營養狀態對糖尿病健康變化的影響。</p>	<p>(1) HALST 計畫收案進度方面：A. 已花蓮縣基督教門諾會醫院、壽豐分院附近社區第二期收案目前完成個案家訪收案數為 667 位，完成健檢個案數共 519 位。B. 規劃進行高雄樣區第二期收案之籌畫作業以及健檢場地設置之前置作業，且已於日前至高雄市阮綜合醫院勘查該院之後可借用本計畫使用之臨床健檢場地。C. 依專家學者建議及研究需求，修改臨床健康檢查個案紀錄表、家訪問卷、(第一次)電話追蹤問卷，以及新增(第二次)電話追蹤問卷和(第三次)電話追蹤問卷等收案文件的相關內容，並送本院 IRB 及花蓮門諾醫院 IRB 之變更案審查。</p> <p>(2) 老年功能衰退的生物層面與健康影響層面之研究，已完成 2836 位中老年人五年身體功能的追蹤測量與資料的鍵入，將準備開始進行分析。</p> <p>(3) 中老年糖尿病患的營養狀態評估研究，今年截至目前為止，共納入 15 位受試者，並陸續安排相關檢查及資料收集，已進行個案管理及資料建檔。完成問卷者有 9 位，已抽血完成檢驗者有 9 位，未來除陸續收案外，亦須將問卷資料建檔，並收集實驗室的相關數據，加以整理分析。</p>
兒童醫學與健康研究	<p>持續進行兒童及青少年長期健康行為追蹤研究，分析兒少身心發展趨勢，探討行為及健康之影響因素；進行兒童及青少年健康福祉國際比較；探討心臟病病童父母的親職壓力問題，以及塑化劑暴露與兒童過敏疾病的相關性。</p>	<p>(1) 在塑化劑對兒童健康影響方面，研究將參照更新後的追蹤調查資料，依據標準化問卷區分兒童過敏性疾病的嚴重度，納入血液免疫指標和身體質量指數分層分析，以持續進行鄰苯二甲酸酯類暴露對兒童過敏相關健康之探討。</p> <p>(2) 臺灣兒童健康福祉面向探究，本季持續收集國內外相關文獻，包括 UNICEF 的 Child well-being in rich countries A comparative</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>overview、美國 Foundation for child development 的 2013 National Child and Youth Well-Being Index (CWI)、臺大兒少家庭研究中心的臺灣童權指標兒少視窗、以及中華民國兒童健康聯盟的臺灣兒童健康幸福指數等；此外，已初步針對 2013 臺灣童權指標－兒少視窗、2014 臺灣童權指標－兒少視窗修訂版、2017 臺灣童權指標－兒少視窗以及 2030 兒童醫療與健康政策白皮書(草案)第一章兒童健康指數之現況與展望之各項指標進行比對，後續將進一步收集各項指標之資料來源，包含所使用的資料庫、分析方法等。</p> <p>(3) 先天性心臟病童父母親職壓力以及兒童發展問題之探討研究，目前第一年收案工作已逐漸進入尾聲，預計收案人數為 1,000 名，目前已收案人數為 886 名 (疾病組 734 名、對照組 126 名、排除組 26 名)。</p>
臺灣微生物抗藥性監測	<p>本研究將自醫學中心及區域醫院收集住院及門診病人臨床細菌，統一進行定量性抗藥測試，藉此持續提供全國細菌抗藥性不同年度之定量數據，及偵測出新興之抗藥問題。</p>	<p>(1) 在臺灣微生物抗藥性監測計畫方面，完成 TSAR X (2016)約 190 株抗碳青黴烯類包氏不動桿菌混合體 (Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>-A. baumannii complex, 簡稱 CRACB)的碳青黴烯酶基因測試。結果顯示，近年來 CRABC 中的碳青黴烯酶主要仍是 oxacillinase 基因系列，其他的碳青黴烯酶只偵測到 IMP 及 NDM-1 基因各一株。同時開始規劃與籌備 TSAR XI (2018)之菌株收集。</p> <p>(2) 有關社區人畜共通抗藥細菌之研究，連續 2017 年之市場肉品抗藥菌盛行率監測，從 2017 年 12 月中至今，連續完成來自四個縣市不同市場的 80 多個肉類樣品的測試，亦將開始進一步調查這些菌對不同抗生素的抗敏性。</p> <p>(3) 有關臨床重要致病菌感染之治療預後分析：強調抗生素的選用之研究，經團隊聯繫，願意參與本研究的合作醫院共八間醫院：臺北市立和平醫院、羅東聖母醫院、亞東紀念醫院、三軍總醫院、彰化基督教醫院、成大醫院、高雄醫學大學附設醫院、高雄榮民總醫院。</p>
代謝及免疫發炎疾病	<p>從「心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究」、「血管病變機制探討」、「動脈粥狀硬化機制與治療研究」及</p>	<p>(1) 心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究</p> <p>A. 基因與環境對於新陳代謝及心血管相關性狀的影響及風險評估方面，團隊已</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	<p>「免疫發炎疾病」等 4 項重點方向切入，深入探討代謝及免疫發炎疾病之成因，以發展預防醫學。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>利用 University of Michigan 提供的 imputation server，選用最新約 1 萬人的 reference panel，將所有 Taiwan Biobank GWAS 資料進行 imputation，最後得到約 2 千多萬個 SNPs，在 QC 後也有約 300 多萬個 SNPs 進行後續分析。團隊同時也開發一套有效率且在統計上有高檢定率的分析連續型複雜性狀的基因交互作用統計方法，此方法能同時考慮常見及罕見的基因突變，目前正進行模擬實驗中。</p> <p>B. 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究方面，團隊整理完成血流動力學與認知功能研究的收案資料，橫斷性的研究分析顯示，較慢的頸動脈流速與認知功能衰退有顯著正相關。進一步的回溯性分析顯示，中年時期的較慢的頸動脈流速，特別是末期舒張流速，與老年時期的認知功能衰退有正相關。</p> <p>(2) 動脈粥狀硬化機制與治療研究</p> <p>A. 探討 miRNA-10a 在流體剪力調控內皮細胞發炎反應中所扮演的角色，團隊於 ApoE 缺損小鼠動脈硬化斑塊生成過程中，給予 RARa/RXRa agonists 用以活化內皮細胞 miRNA-10a 表現，可以有效抑制動脈硬化斑塊的生成，RARa/RXRa agonists 抑制小鼠動脈硬化斑塊的生成情況會因為同時給予 miRNA-10a 抑制劑而消失，證明 miRNA-10a 可以抑制動脈硬化形成。</p> <p>B. 探討與血管堵塞之相關因子方面，團隊持續繁殖 black C6 或 apoE 基因缺陷小鼠，並誘發其發生腹主動脈瘤。團隊在小鼠 12 週大時給予血管緊張素 II 刺激後在不同時間點(0、1、2 和 4 週)，收取小鼠血清和主動脈檢體進行代謝相關產物分析。初步觀察到給予血管緊張素 II 1 週後，小鼠腹主動脈有明顯漲大且出血現象；刺激 4 週後則明顯於腹主動脈處產生血栓及腹主動脈瘤生成。分析實驗小鼠之血清，發現血液內代謝相關產物 pyruvate 表現量於刺激 1 週後開始明顯下降。</p> <p>(3) 血管病變機制探討：</p>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>A. 動脈硬化與慢性腎臟病變病程訊息途徑之機轉與應用策略，本期為探討 Nr1h3 於血管內皮細胞及平滑肌細胞中之表現，團隊分別在臍帶血管內皮細胞及小鼠平滑肌細胞中，利用西方點墨式分析法檢測 Nr1h3 蛋白質之表現，並在小鼠數個器官及組織中檢測 Nr1h3 蛋白質之表現，結果顯示 Nr1h3 具專一性地表現在血管平滑肌細胞中，但在其他細胞、組織或是器官中的表現並不顯著。</p> <p>B. 鑑別探討與代謝發炎疾病如腎功能衰竭、慢性腎臟病與心血管疾病相關的新穎代謝產物，本期將利用定量代謝質體進一步測量 TCA cycle 代謝物及 tryptophan 代謝物在的慢性腎衰竭及血管動脈粥狀硬化老鼠中與正常老鼠的差異。於 107 年第 1 季，團隊以 methanol-base metabolite extraction 方法萃取慢性腎衰竭及血管動脈粥狀硬化老鼠中的代謝物，再搭配定量質譜儀測量糖解及三羧酸循環代謝物的量。</p> <p>(4) 免疫發炎疾病</p> <p>A. 免疫調控及發炎性之細胞訊息傳遞，團隊持續配種 T 淋巴球專一性 MAP4K3 (GLK) 基因轉殖暨 RORγt 基因剔除小鼠。分析 T 淋巴球專一性 MAP4K3 (GLK) 基因轉殖小鼠 T 淋巴細胞中，發現 IL-17A 相關的轉錄因子 RORγt 轉錄活性較高。</p> <p>B. 由固有免疫及細胞因子受體信號傳導途徑中尋找腫瘤微環境中發炎反應的調控分子方面，107 年度的工作重點，著重於巨噬細胞與腫瘤細胞相互作用的機制。希望由固有免疫及細胞因數受體信號傳導途徑中尋找腫瘤微環境中發炎反應的調控分子。在第一季團隊將有 clodronate 的微脂體注射到老鼠體內。這些微脂體會由體內的單核細胞及巨噬細胞吸收，並造成這些細胞的死亡。這一方法所建立起以微脂體包覆藥物以去除老鼠內巨噬細胞的模式，可去掉體內 2/3 的巨噬細胞。</p> <p>C. 討雙特異性去磷酸酶基因剔除鼠特有減肥益生菌種預防或治療慢性</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>發炎性疾病之功效和機制，本期持續深入探討自 dusp6 基因剔除鼠分離出減肥益生菌種對代謝症候群模式中可能的作用。由於這種 ob/ob 肥胖型小鼠生殖力降低，並不容易育種，只能通過雜合子間的交配才能得到 ob/ob 的純合子後代。本季著重於 ob/ob 肥胖型小鼠之繁殖，待取得足夠數目後延續探討自 dusp6 基因剔除鼠分離出減肥益生菌種對代謝症候群模式中可能的作用。</p> <p>D. 探討在腫瘤微環境中腫瘤細胞促進調控免疫抑制與耗弱的分子機轉，團隊逾 107 年第一季已經進行第一次同源肺腫瘤(帶有大量表現的抑制性關鍵訊息因子)與對照組肺腫瘤的活體實驗，發現體外會抑制侵襲性/移動性的關鍵訊息分子在大量表現時，不會抑制同源肺腫瘤細胞在體外的生長。有趣的是在老鼠活體生長時，會顯著抑制同源肺腫瘤的生長，目前正進行腫瘤入侵免疫細胞的分析。</p>
癌症預防與治療	持續針對國人好發癌症，進行基礎、臨床及流行病學研究、整合不同的治療策略及方案，釐清與癌症發生相關的重要因子，發展早期預防、診斷及治療之策略與藥物，提升癌症預防與治療品質。	<p>(1) 上呼吸道癌症研究：</p> <p>A. 粒線體基因體損傷訊息傳導在影響口腔癌形成及腫瘤微環境之角色：從機制到藥物開發：研究團隊已完成粒線體基因 copy number 的定量平臺，並且完成不同口腔癌細胞之粒線體基因的定量，初步發現 Lon 過量表現與粒線體 DNA 釋出有關，同時也發現粒線體 DNA 釋出影響細胞質與上皮-間質細胞轉型的關鍵分子 p53R2。</p> <p>B. 免疫系統發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究：已完成 988 位研究個案及 1,194 位對照組受試者的收案，並完成訪談問卷資料的建檔及血液檢體的儲存，開始分析研究資料以探討發炎相關環境因子、基因及血液與唾液中與免疫、發炎與感染相關之生物標記與頭頸癌風險及預後的關聯性。初步分析顯示飲酒與較差的頭頸癌預後有關，特別是酒精代謝較差的族群。</p> <p>(2) 胰臟癌整合性研究：</p> <p>A. 尋找新穎胰臟癌幹細胞相關治療標靶：利用胰臟癌小鼠皮下腫瘤模式以腫瘤</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>內注射方式給予微脂體包覆 ASPM siRNA 或 scramble siRNA，結果發現在實驗組中 GPF 陽性胰臟癌細胞中的 CD44+ CD24+ 雙陽性的胰臟癌幹細胞數目與控制組相比下降約 70%。顯示微脂體包覆的 ASPM siRNA 確實可以在體內有效減少胰臟癌的幹原性 (Stemness)。</p> <p>B. 胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發：研究團隊初步確認數種細胞基質蛋白基因在高淋巴轉移胰臟癌細胞的表現會增加，目前正測試這些細胞基質蛋白是否會影響胰臟癌細胞生長及侵犯性。</p> <p>(3) 其它癌症研究：</p> <p>A. 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法：研究團隊初步發現在人類胰臟癌細胞株 MIA PaCa-2 之具拓撲酶抑制劑 SN-38 抗性者實際上不具拓撲酶活性增加之特性，顯示其 SN-38 抗性非由拓撲酶活性增加所致，後續將進一步透過基因表現分析探討 SN-38 抗性產生之調控因子。</p> <p>B. 脂肪酸合成及代謝相關基因於胃腸道基質瘤之治療意涵：研究團隊經由表現子雜和分析資料庫發現一個與脂肪代謝相關基因 HSD11B1 於胃腸道基質瘤有顯著的過度表現，且其表現與高度惡性相關。目前正進一步釐清其過度表現的病理及生理意義。</p> <p>C. 消化系癌症的發生及預後之個人精準醫療研究：以健保資料庫分析，發現具有胃癌家族群聚史的族群，其胃癌 15 年累積發生率為 2.41‰，顯著高於一般族群的 1.09‰，多變數發現胃癌家族史之 HR 為 2.33 倍，如果是一等親的兄弟姐妹，其罹患胃癌風險高達一般族群的 15.72 倍。目前正在進行相關干擾因素的細部調整，也正在撰寫論文投稿中。</p> <p>(4) 臨床試驗研究：107 年執行之癌症臨床研究計畫計有 T3212、T1Z14、T2212、T1214、T2214、T1914、T1216 等七項計畫，本年度第一季新進案 41 例，總計收案 1014 例。另外，參與 BIG 乳癌國際臨床試驗 OlympiA 新計畫，截至 107 年 3 月底止臺灣共計 11</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>家醫院參與進案，已篩選 346 例，進案 9 例；全球總進案 1,318 例。PALLAS 計畫臺灣共計 5 家醫院參與，進案 11 例；全球總進案 3,241 例。</p>
<p>老化與神經退化疾病</p>	<p>以「神經退化疾病」、「神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究」、「攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的開發」、「幹細胞之再生醫學應用」及「骨關節系統老化研究」等 5 項重點方向，老化及神經退化疾病的成因及新穎診斷或治療方法，以減緩老化相關疾病及神經退化疾病所產生的問題，提高老年生活品質。</p>	<p>(1) 神經退化疾病：</p> <p>A. 腸道先天性免疫力在神經退化症果蠅中的變化，團隊利用 DCF-DA 檢測阿茲海默症果蠅腸道在 steady state 下，其氧化自由基的量。分析顯示，DCF-DA 標定 ROS 的結果，發現在 steady state 情況下阿茲海默症果蠅腸道與對造組比較，並無明顯差異。</p> <p>B. 探討 C1SD2 及其促進劑 PZ-19 在阿茲海默症之神經保護功能，本期團隊將利用人類神經細胞株 SH-SY5Y 所建立的 AB42 神經毒性細胞平臺，測試 C1SD2 促進劑 PZ-19 的生物作用，及其對改善 AB42 引起的神經毒性之效果。現已已經建立 AB42 表現質體，目前正在準備病毒載體。</p> <p>(2) 幹細胞之再生醫學應用</p> <p>A. 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，團隊已發展出的#16B 抗體是利用全長型 FGF1 蛋白的 NH2-端的 1-14 氨基酸序列進行誘導並做成多株抗體。此#16B 抗體可辨識到兩個非傳統形式 FGF1 蛋白質。根據 FGF1 之 Heparin 蛋白結合特性進行#16B 抗體所辨識到的不同分子量之非傳統形式 FGF1 蛋白質的純化結果，發現這兩個蛋白質不具有與傳統 FGF1 蛋白質相同之 Heparin 蛋白結合特性。根據不同濃度硫酸銨沉澱結果發現這兩個蛋白質與傳統 FGF1 蛋白質之親水性不同，未來將利用這些特性並繼續嘗試其它的純化方式進一步了解其蛋白質特性。</p> <p>B. 研究組織間葉幹細胞對於應用上的策略，團隊測試多種組織間葉幹細胞之免疫相關的分子表現，成功分析多種組織間葉幹細胞之免疫相關分子表現，而胰臟及骨髓組織間葉幹細胞表現 I-Ab 和 H-2k/b 皆為陽性，MHC I 和 MHC II 表現為陽性，co-stimulatory molecules 表現為陰</p>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>性，而調控的免疫分子 IL-6 為陽性、TGFβ 為陰性、以及 IDO 為陽性。</p> <p>C. 研究操控 Notch 和 TGF-beta 訊息來應用於毛囊再生和表皮修復方面，團隊持續交配 Rosa-fGFP reporter 小鼠與 Lrig1-CreER 小鼠，已經獲得子代[Lrig1-CreER +/wt;Rosa-GFP]。成功利用流式細胞儀分析毛囊 GFP 標定的交界區幹細胞，[Lrig1-CreER +/wt;Rosa-GFP]小鼠背部角質細胞可以偵測到 GFP+/CD49f+/Sca1-的一群毛囊交界區幹細胞。</p> <p>D. 研發應用間質幹細胞 exosomes 於腦損傷之治療，團隊利用不同之 PGE2 受體拮抗劑 (e.g., EP1, EP2, EP3, EP4 antagonists)刺激骨隨間質幹細胞，並收集細胞接受刺激後所釋放之物質，從中分離出 exosomes。並進一步以 nanoparticle tracking analysis, dynamic light scattering, western blotting 分析各刺激下所誘發 exosomes 之數量，大小，及內含物。第一季已經找出方法自間質幹細胞誘發出具再生醫療功能之 exosomes。</p> <p>(3) 神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究</p> <p>A. 嗎啡 mu 受體藥物對腦中風的治療，團隊觀察腦損傷後早期給予 NTX 治療是否影響腦內趨化因子 CXCR4 之基因表現。基因剔除 mu 受體小鼠接受腦損傷實驗，小鼠隨機分成 vehicle 組或 NTX 組。在腦部受損後第 2 至 5 天施打 NTX(10mg/kg, s.c)。第 5 天犧牲動物，取動物腦皮質層組織，進行即時定量 PCR，偵測趨化因子 CXCR4 之基因表現。小鼠腦皮質層組織進行即時定量 PCR 結果顯示，受損腦部 CXCR4 在給予 NTX 之組別其基因表現量低於 Veh 群組別。</p> <p>B. 可溶性環氧化物水解酶調控阿茲海默氏症病理生成的功能，團隊以 transwell 建立星狀膠質細胞與微膠質細胞之共同培養系統，可以達到量測不同細胞間的相互作用，並可以分別評估不同細胞本身的反應，而不會互相汙染。目前可以穩定地一起培養星狀膠質細胞與微膠質細胞。</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>C. 開發 Lipocalin-2 抑制劑成為腦中風治療藥物之研究，團隊已經成功地產生並且純化人類 Lipocalin-2 單克隆抗體。這些單克隆抗體不但可以用於研究 Lipocalin-2 在腦中風後的功能，也可以用於定序 Lipocalin-2 單克隆抗體。</p> <p>(4) 攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的開發</p> <p>A. 探討攝護腺癌轉移新穎治療及預後方法方面，ACTL6a, actin like protein 6 a, 之前在癌症被研究的非常少。利用 Oncomine 和 PubMed GEO profile datasets，團隊發現 ACTL6A 在 prostate cancer 組織比鄰近正常組織高，而在 metastatic prostate cancer 的轉移組織則更高。利用 commercial available tissues array，也發現了相似的狀況。透過 Cox regression analysis 分析，發現 ACTL6a 高的攝護腺癌病患存活率較低。顯見 ACTL6a 應該在攝護腺癌的疾病 progression 跟 prognosis 可能扮演重要角色。</p> <p>B. 持續性的類固醇合成促進前列腺癌發展為具去勢抗性的骨頭轉移癌方面，團隊利用 RNA-Seq 的方式去比較治療抗性的前列腺癌細胞與其未接受治療的細胞之間的訊息傳遞相關 mRNA 表現的差異，結果發現次世代賀爾蒙療法抗性的細胞仍然表現著 AR 的訊息，顯示這些具有治療抗性的細胞，對於雄性激素具有特別敏感性，因此在超級低濃度的雄性激素存在的情況下，仍然表達的下游的基因。這意味著更強大的雄性激素賀爾蒙抑制劑的開發，或許對於這類型的疾病，仍然具有治療效益。</p> <p>(5) 老化相關疾病機制、預防及治療方法：退化性關節炎的免疫致病機轉和治療方法，團隊完成 96 孔盤天然植物藥物庫之建立。開始進行藥物篩選，對發炎指標 NFkB 活性之影響，IL1(40ng/ml)+ TNF(1 ng/ml)可激活 NFkB reporter 活性。以冷光偵測儀四小時就可開始偵測到訊息，最高增加達五倍以上。正負標準藥物結果與預期相符，顯示系統作用可確實反映藥物效應。天然植物藥物庫中亦偵測到有對 NFkB reporter 激活有抑制效果的物件。需進一步確認其再現性。</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
環境健康	以流行病學、基因體學、基礎與臨床醫學等研究方法，探討環境荷爾蒙和空氣微粒組成對健康影響及職業醫學，尤其針對特殊族群例如兒童、青少年、育齡婦女等的影響研究。	(1) 研究雌激素與類雌激素物質對肺腺癌細胞抗藥性的影響，已完成類雌激素物質 BPA 與 NAC 在有無雌激素受器表現下，對 NFkB 活性的劑量反應關係。 (2) 針對新興環境污染物對人體神經、生殖及內分泌系統之健康效應，已完成 20 位育齡(含不孕等)婦女血液 DNA 萃取及血管生成基因之受體基因 KDR 之 SNP 位點分析，及 250 位孕婦及育齡婦女之尿液中 11 種塑化劑代謝物(MEHP、MEHHP、MEOHP、MECPP、MCMHP、MMP、MEP、MiBP、MnBP、MBzP 及 MiNP)分析和內分泌荷爾蒙數據建檔。 (3) 針對居家室內環境，完成床鋪粉塵採樣與成份分析測試。 (4) 系統性文獻回顧整理國際上對職業暴露，環境空氣污染所引起的心肺疾病之人群可歸因比例。
感染症及微生物菌相	本研究包含有「全國重要致病菌研究」、「新興再現之急性病毒監測、致病機制研究與疫苗研發」、以及「臺灣重要慢性病毒致病機制研究與治療研發」，將持續針對本土重要感染症，包含細菌、黴菌、病毒，探討其抗藥性機轉與致病機制，以作為疫苗研發、治療精進與檢測試劑開發之重要依據。	(1) 有關探討抗藥性金黃色葡萄球菌感染引起的病生理反應，團隊為了建立具臨床及流行意義的抗藥性金黃色葡萄球菌動物感染模式，透過分子檢驗方法 SCCmec 基因片段以及基因位點序列 MLST 分型技術，挑選出目前臺灣臨床流行的菌株，以進行後續相關研究。目前已挑選 5 株臨床菌血症菌株，其中 2 株來自 TSAR 菌株庫。 (2) 臺灣麴菌症分子流行病學及抗藥性監測方面，目前已完成 62 株臨床菌株抗黴菌藥物敏感性試驗，目前尚未發現具 azole 或 amphotericin B 抗藥性菌株。 (3) 在研究臨床結核分枝桿菌的致病機制及與毒性因子之研究，團隊測定在不同葡萄糖濃度下巨噬細胞與加入 metformin 殺死肺結核菌能力的差異，發現在高葡萄糖濃度下巨噬細胞殺死肺結核菌能力降低，此現象可運用於糖尿病患感染肺結核之治療參考。 (4) 本院臺南病毒檢驗與研究實驗室於 107 年初偵測到流感型別以 B 型為主，屬於 Yamagata lineage。偵測到零星 A(H1N1)pdm09，分析 HA 序列屬於 clade 6B.1。另外也有 H3N2 個案，分析後屬於 clade 3C.2a，與 WHO 2018 南半球建議疫苗株 A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 落於同一個 clade。而 107 年腸病毒尚未達流行閾值。

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>(5) 針對 EB 病毒相關癌症發展調控細胞代謝的新型療法，團隊使用 EB 病毒感染的鼻咽癌細胞株及巴氏淋巴瘤細胞株作為研究模式，利用 LC-MASS 生化分析平臺，發現 EB 病毒在第 2 型潛伏感染期時，宿主細胞的糖解作用已有一定程度增加；糖解作用在第 3 型潛伏感染期時有更顯著的增加。至於麩醯胺酸代謝途徑則是在裂解期的早期階段有顯著的增加。</p>
研究平臺及疾病模式發展建立	持續擴充或建立生物資訊資料庫，開發基因體醫學與技術平臺，進行大數據分析應用、智慧化加值研究，發展新的臨床試驗設計方法。	<p>(1) 開始進行偵測能夠預測基因功能之基因表達屬性，截止自 107 年 3 月 31 日已完成三個物種的同源基因轉錄圖譜分析及初步個別基因在空間及時間軸的變異特性與基因功能的相關性研究。</p> <p>(2) 研究肝癌細胞株在處理 SAHA 與各式 PARP 抑制劑後的反應，以抑制 PARP4 表現的肝癌細胞株中加入 HDAC 抑制劑 SAHA，結果顯示可以有效抑制肝癌細胞的生長。</p> <p>(3) 以高通量定序分析致病菌的基因體，已完成了六株致病菌的基因體定序。</p> <p>(4) 根據大腸癌的決策樹估算出男性 50 歲以上病患的各分支機率值、療程時間、醫療花費。目前針對曾感染過 B 型肝炎病毒，但現在已非帶原者的大腸癌患者，探討兩種治療方案的成本分析。方案 1 為從化療開始就給予預防性抗病毒治療直到化療結束後的六個月才停止預防性抗病毒治療。估算出的治療花費約為 US\$2 萬 8,537.8 元。方案 2 則不給予預防性抗病毒治療。估算出的治療花費約為 US\$2 萬 7,470.3 元。</p> <p>(5) 利用全基因組連鎖分析和區域相關分析，偵測出與血管黏附蛋白-1(VAP-1)顯著相關的基因，論文“Genome-wide scan for circulating vascular adhesion protein-1 levels: MACROD2 as a potential transcriptional regulator of adipogenesis”已發表於 Journal of Diabetes Investigation 期刊。</p> <p>(6) 分析 77 個肺腺癌病患組織之基因表現量，並統計其分布四分位係數(quartile coefficient of dispersion)以量測其基因表現量之波動性，並依據基因的性質(編碼或非編碼基因)，分別予以統計。結果顯示，編碼基因的基因表現量波動性，與其替代切割轉錄</p>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>子的數量呈現負相關；但非編碼基因則沒有這種相關性。</p> <p>(7) 開發能模擬 DNA 資料及 DNA 甲基化資料的軟體，同時研究類神經網路方法在遺傳統計分析上的應用性，及建立巨量資料處理平臺 Hadoop 和 SPARK。已建構 3 項分析平臺或工具。</p>
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臺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，已完成進行 360 個次活性化合物衍生物的細胞活性測試。</p> <p>(2) 自動化高速藥物篩選研究，已完成 HCT-116 之 three dimensional (3D) cell culture 平臺之建置。細胞只形成單一球狀體。</p> <p>(3) 結構生物學研究，已建立 MTHFD2 的活性作用區域分析，並協助該類抑制劑藥物設計模擬。另已建立 ZADH1 的活性作用區域分析，並進行進一步的藥物設計開發新抑制劑。</p> <p>(4) 疾病動物模式與動物藥理及毒理研究，研究發現口服 DBPR112 顯著抑制肺癌 H460 和胃癌 SCM-1 皮下腫瘤的生長。靜脈注射 BPRDP128 顯著抑制胰腺癌 MIA PaCa-2 皮下腫瘤的生長。</p>
生醫工程與奈米醫學	持續發展高階影像引導治療技術與多影像融合轉譯醫學研究平臺、組織創傷修復/再生醫學與奈米劑型藥物開發、個人化行動裝置/智慧型載具以及建構初步雲端化整合系統等關鍵技術研究。	<p>(1) 可注射性白芨多醣之開發以作為早期退化性關節炎之治療，經 ABST 抗氧化活性分析實驗證實，白芨多醣具有抗氧化能力，目前正建立生物相容性評估平臺。</p> <p>(2) 利用動物模式探討心臟與骨骼肌疾病的粒線體病變，團隊確認從肌肉萎縮轉殖鼠骨骼肌分離取得的 myoblast，有過度表達 HSP60 蛋白。且過度表達程度可能對細胞增生與分化能力具反比影響。</p> <p>(3) 利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖，合成產物利用 NMR 分析其兩性離子修飾比率，得知有 13.6%、27.5%、78.7% 以及 97% 不修飾比例之兩性離子載體。兩性離子載體與 DNA 具有高度結合力。兩性離子載體隨著修飾比例越多，其形成之聚合物表面電位越趨向於負電荷。</p> <p>(4) 高表面積奈米金粒子於腫瘤微環境調控化學及放射結合治療之研發應用，於本季研究中本研究團隊藉由 MCH 以及 MPA 之修飾開發 GNDs 應用於 microenvironment-responsive 之設計。於此階段研究中完成下</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>列任務：建構 microenvironment-responsive GNDs 藉以應用於 MMP-2、-9 高表現之癌細胞檢測。藉由 zymography 篩選出 MMP-2、-9 高表現之癌細胞株，並驗證 GNDs 之細胞內累積與 gelatinase 間之關聯性。</p> <p>(5) 應用超音波、糖尿病藥物、抗發炎藥物與免疫刺激劑於癌腫瘤治療之研究，細胞實驗結果顯示 Metformin 結合超音波熱治療可有效殺死 CT-26 腫瘤細胞。</p>
建立生物經濟鏈結的技術平臺	<p>本研究將進行克沙奇病毒疫苗、萬用型肺炎鏈球菌疫苗、廣效型流感疫苗之研發，並進行治療型人類乳突病毒疫苗的實驗室的產程開發；也將開發生物可吸收性材料研發黏膜佐劑，及驗證以 Microparticle 為基礎所發展的疫苗佐劑。同時也會著手建立疫苗製程的醣基定性與抗原定量分析平臺，以使現有新疫苗製程最佳化。</p>	<p>(1) 有關開發 Fcγ 受體導向之疫苗技術，團隊已驗證所表現之 OVA-FLIPr 融合蛋白，初步結果顯示 OVA-FLIPr 融合蛋白可與不同 Fcγ 受體結合，並刺激其內化作用，將要重複相關實驗確認此結果。</p> <p>(2) 在開發微奈米遞送系統評估最佳化疫苗接種途徑，團隊發現使用角鯊烯(squalene)作為核心油脂之乳液懸浮粒子，比起使用角鯊烷更能造成小鼠骨髓來源樹突細胞以及脾臟細胞之細胞凋亡，也更能產生活性氧化物質(ROS)。研究成果發表於國際期刊文章 Molecular Pharmaceutics. 2018。</p> <p>(3) 有關發展以微米粒子為載體的治療性疫苗降低侵襲性念珠菌感染，團隊發現正常或突變株白色念珠菌腸道感染後都有引起 IL-17 產生，但只有正常株感染能引起 IL-6 增加；正常或突變株白色念珠菌刺激脾臟細胞都有引起 IL-17 及 IL-6 產生，但正常株刺激引起的 IL-6 較高，顯示正常株白色念珠菌免疫原性及侵襲性較強；正常株白色念珠菌腸道感染小鼠血清無法偵測到抗原反應，但血液感染小鼠血清則測到兩個主要抗原，分子量分別是約 50 及 64kD；只有血液感染小鼠脾臟細胞有測到 IFN-γ 及 IL-17 細胞激素產生，顯示血液感染可引起 Th1 及 Th17 細胞反應；不能形成菌絲的突變株引起的免疫反應較正常株弱，顯示菌絲產生時，免疫反應的抗原也增加。</p> <p>(4) 有關疫苗醣質體分析與免疫性改善之研究，由 baculovirus 生產一批的 H7N9 類病毒顆粒，質譜與基因體分析結果顯示，H7N9 VLP 醣位點並無產生變異，與雞胚蛋生產的 H7N9 病毒顆粒相同。</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
生醫研究資源服務與核心設施	<p>(1) 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服務。</p> <p>(2) 生醫研究核心設施：穩定提供核心儀器設施及實驗動物研究相關服務與教育訓練。</p>	<p>(1) 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服務。</p> <p>A. 維持衛生福利資料科學中心國衛院研究分中心之運作，獨立作業區共有申請 21 件案、共使用 1,128 小時。</p> <p>B. 細胞庫核心設施本季累計完成 11 株細胞株之增殖與保存及品管檢測，對外提供超過 252 批次之細胞株。服務實驗室累積有 172 間，利用本設施發表之學術期刊有 15 篇。</p> <p>C. 107 年第一季生物資訊服務網站平均每月瀏覽 21 萬 2,333 人次。舉辦 3 場生物資訊處理主題之教育研習，包括 2 月 22 日-23 日於宜蘭大學舉辦「次世代定序數據分析暨癌症基因體與大數據資料處理分析研習會」，3 月 14 日於成功大學舉辦「小分子結構分析在新藥開發之應用研習會」，以及 3 月 22 日於清華大學舉辦「小分子結構分析在新藥開發之應用研習會」，總計培訓 280 學員。此外，發行 1 期新知電子報，主題為「miRTarBase 7.0：強化與升級的 miRNA-目標基因資料庫」。</p> <p>(2) 生醫研究核心設施：穩定提供核心儀器設施及實驗動物研究相關服務與教育訓練。</p> <p>A. 核心儀器與病理核心實驗室，本季辦理 3 場貴重儀器教育訓練課程及 2 場軟體/儀器新知推廣暨教育訓練，並持續提供院內外研究人員上機操作等服務。病理核心實驗室本季完成之組織處理、蠟塊包埋及切片染色等服務共計 2,566 個臘塊，玻片掃描共 1,324 片。</p> <p>B. 實驗動物設施服務方面，本季竹南與臺南院區共有 15 批新進動物需檢疫，其中有 9 批已檢疫合格。完成 2 月份之例行性健康監測。此外，舉辦 5 場動物保護與動物福祉/動物中心使用說明會，以及 10 場動物實驗技術與儀器訓練研習，提升研究人員動物試驗相關識能與實際操作技術。</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>C. 國衛院實驗動物設施服務(含斑馬魚核心設施)，再次獲得「國際實驗動物管理評鑑及認證協會(AAALAC International)」之「完全認證(full accreditation)」，將持續遵守 AAALAC 之管理運作規格、提供研究服務。</p>
推動醫藥衛生研究	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>A. 107 年度計畫：本年度共補助執行 111 件研究計畫(含新增計畫 35 件、延續計畫 76 件)。107 年第一季已完成 85 件計畫之簽約及第一期款撥款事宜。</p> <p>於 107 年 3 月 8 日舉辦「107 年度整合性醫藥衛生科技研究計畫行政業務執行說明會」，共有 82 人與會。</p> <p>B. 108 年度計畫徵求：明(108)年度計畫徵求作業方面，申請書於 107 年 3 月 20 日截止收件，共收到 161 件申請案，已整理申請案基本資料辦理審查分組作業。</p> <p>(2) 醫衛人才培育(含人才獎助與學程)</p> <p>A. 國家衛生研究院衛生福利政策博士後研究學者延攬及審查作業：本季完成第一梯申請案審查作業，新增 1 位研究學者於 107 年 3 月 1 日起至食品藥物管理署管制藥品組進行實地研究，任期 2 年。</p> <p>B. 合作學程討論會議與演講活動：於 107 年 1 月 19 日與輔仁大學生命科學系討論未來合作指導碩士班研究生事宜。2 月 7 日召開中央分醫學程研討會籌備會議暨雙方推動委員會議，規劃今雙方聯合學術研討會將於 6 月 25 日假國立中央大舉辦。</p> <p>(3) 院外整合性計畫優秀資深研究助理獎助：107 年度審查委員聘任作業辦理中。此外，完成本年度「財團法人健康科學文教基金會暨國家衛生研究院醫學系學生暑期研究計畫」補助款撥款作業。</p>
建立國內外學術合作	維持既有以疾病為主軸之臨床研究合作網絡，及協助本院臨床試驗計畫推行。	<p>(1) 維持成癮研究網絡，「美沙冬跨區給藥成效評估」累計共 50 家醫療機構加入本試辦計畫，於 107 年 3 月 19 日於花蓮縣衛生局舉行東部地區美沙冬跨區試辦說明會。</p> <p>(2) 招募「創新精神疾病診斷與治療工具之臨床研究」，累計完成共 18 名個案資料收集。</p>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		(3) 107 年第一季完成共 22 個臨床試驗計畫之年報資料統計分析及報告撰寫。與廠商簽訂 2 件產學合作案，及協助一項醫材臨床試驗之相關工作。

## 2. 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模

本計畫維持本院生物製劑廠符合 PIC/S GMP 法規之基本營運，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，生產國人使用之疫苗及生物製劑，並透過核心設施平臺服務，提供產、官、學產品開發與製造的服務，完成以下任務(以前二項為主)：

- (1) 承接疾管署委託生產卡介苗與抗蛇毒血清任務，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；開發 H7N9 流感疫苗及 EV71 疫苗並持續協助進行相關試驗。
- (3) 持續輔導技轉廠商(H5N1、H7N9 新型流感及 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) 協助研發部門以 E. Coli-based 重組次單元與脂蛋白合成技術開發新型疫苗，正進行 GMP 製程條件及相關儀器測試。
- (5) 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。

本院生物製劑廠承接衛生福利部疾病管制署「卡介苗及純化抗蛇毒血清委託製造」案，由本院提供國人安全與必須之防疫疫苗，滿足內需疫苗之自主生產，以落實製造與監管分離之政策方向。本院卡介苗於 104 年通過食藥署之 PIC/S GMP 查核、協助疾管署完成卡介苗委託製造藥證變更並交貨予疾管署。於 105 年協助疾管署完成三類抗蛇毒血清(神經性、出血性、百步蛇)委託製造藥證變更，及完成交付三類抗蛇毒血清 9 批次共 5,400 瓶，於 106 年協助疾管署完成最後一類抗蛇毒血清(鎖鏈蛇)之委託製造藥證變更，並依疾管署需求生產，完成 3 批次出血性及 1 批次百步蛇抗蛇毒血清產品共 3,005 盒封緘檢驗，並交付予疾管署。至此本院生物製劑廠已正式成為上市藥品委託製造廠，且所生產之產品並已廣泛於醫療系統使用中。

因應本國及東南亞特有之腸病毒疫情，本院進行 EV71 疫苗之開發，已完成 EV71 疫苗第一期臨床試驗。於 100 至 102 年間以「無血清細胞培養 EV71 疫苗技術」及「EV71 疫苗第一期臨床試驗成果」分別技轉給國內 2 廠商(共 4 項技轉合約)，與技轉廠商保持密切合作，持續輔導其進行後續製程開發及臨床試驗、提供相關諮詢及訓練，並與廠商簽訂各項合作及委託製造合約，期早日達成政府控制 EV71 疫情的政策目標。於 102 年至 105 年間，分別接受 2 廠商之委託進行臨床試驗用疫苗製造、成品安定性試驗、委託檢測及委託服務等產學服務共 9 項合約，已順利完成疫苗生產及相關檢測，並協助廠商開發生物反應器製程，且於 105 年 5 月通過食藥署之 PIC/S GMP 查核。2 廠商之第二期臨床試驗已於 103 年底獲食藥署核准，並於 104 年第 1 季開始執行，1 廠商之臨床試驗結果已獲食藥署審核通過，另 1 廠商之結案報告已送食藥署審查中。106 年持續執行與廠商之委託服務、成品安定性試驗、合作研究開發及委託檢測合約(後 2 份合約為 106 年度簽訂)，並於 106 年(1)協助廠商維持食藥署 PIC/S GMP 認證並通過例行查核、(2)完成成品安定性試驗第 24 個月檢測、(3)提供符合 PIC/S GMP 法規生產設施，協助廠商開進行疫苗開發、(4)配合廠商製程確效之規劃，完成疫苗原液 residual DNA 檢測並交付報告。國內未尚有 EV71 疫苗上市藥，本院於此疫苗開發期間，積極協助政府法規單位建立生產、檢驗及第一期臨床試驗標準。107 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
維持符合我國 PIC/S GMP 之生物製劑廠基本營運規模	<p>透過國衛院生物製劑廠穩定之 PIC/S GMP 維運，以承接執行政府防疫政策任務，本計畫主要工作包含：卡介苗生產供應計畫、抗蛇毒血清生產供應計畫、維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術、輔導產業界開發 EV71 疫苗</p> <p>5.提供核心設施服務平臺</p> <p>6.協助研發部門開發新型疫苗</p>	<p>(1) 卡介苗供應計畫：完成新凍乾參數之成品製程確效，目前持續執行新凍乾參數之半製品及成品安定性試驗。持續依疾管署需求儲備生產及執行相關檢測，已以新凍乾參數持續生產卡介苗。</p> <p>(2) 抗蛇毒血清供應計畫：於 107 年 1 月得標疾管署抗蛇毒血清採購案，已於 107 年 2 月 5 日依合約期程及採購數量交付 392 盒。</p> <p>(3) 維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術</p> <p>A. 因應緊急疫情開發之 H7N9 疫苗已協助廠商完成第一/二期臨床試驗，目前與本廠洽談合作生產後續臨床試驗疫苗。</p> <p>B. 依法規持續進行生產產線之清消、定期檢驗(含持續性環測、壓差、溫濕度控制與紀錄、水系統監測、空調系統監測等)、儀器/設備校驗(含年度校正、維護等)及人員定期教育訓練(含製造、QC 檢測及 QA 品保等)，使產線符合 GMP 規格並維持基本製備能量及技術。</p> <p>(4) 輔導產業界開發腸病毒 71 型疫苗。</p> <p>A. 持續執行腸病毒 71 型疫苗委託服務合約及合作研究開發合約，由本廠提供符合 PIC/S GMP 之生產場地及設施，輔導廠商進行疫苗開發並維持食藥署 PIC/S GMP 認證。</p> <p>B. 與廠商洽談後續 2 合作案中，以利廠商持續性的進行疫苗開發。</p> <p>(5) 提供核心設施服務：本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，服務產、學、研界進行胜肽合成、純度分析、蛋白質鑑定及儀器使用等服務，其中包含特殊胜肽及官能基等合成服務，亦提供分析儀器、協助廠商擬定參數及試驗步驟執行胺基酸水解、光譜分析及影像分析，期加速生技產業發展。此服務平臺今年度至今已執行 11 項服務案，持續開放服務中。</p>

### 3. 新穎標靶之創新藥物研究與開發

本計畫前期為生物醫藥國家型計畫之「各疾病研究領域之生物分子標靶新藥研究與開發」計畫，配合生醫產業創新推動方案，強化法人研究機構『產業化研發』的能量，將藉由本院生技與藥物研究所新藥研發平臺技術、專長與經驗，結合已建立的核心技術，並籌劃建置新一代技術平臺，進行新穎標靶之鑑定、驗證(target identification and validation)與相關藥物開發，並針對臨床上未被滿足的醫療需求進行新穎標靶鑑定與確效，從 me-too/me-better 進階至 first-in-class/best-in-class 為策略目標。疾病領域將著重於癌症(特別是肝癌、口腔癌與大腸癌)、癌症免疫療法、感染症與老年相關疾病等，以品質、速度及價值為核心，執行跨領域且整合性之創新藥物的應用研究與開發。藉由強化臺灣生技製藥產業的「自主研發」能量，進行具高發展價值的新藥研發計畫，同時推動跨單位與跨領域產學研合作，期望能以所具備的整合性技術與資源優勢，以品牌臺灣(Branding Taiwan)為目標，將學研機構的能量推動為具產業化價值的成果，進而提升國家整體生技製藥發展的競爭力。106 年度得到對抗藥性金黃色葡萄球菌之最小抑制濃度(MIC)可達 0.25  $\mu\text{g/mL}$  之化合物。並且完成 in vitro 及 in vivo 生化數據檢測平臺的建立。建立與優化 C1SD2 的 luciferase Assay 方法，並完成初步小規模 HTS 篩選，其中獲得三個結構具專利新穎性的活性化合物。經挑選其中最具潛力的活性化合物進行各項評估試驗，針對活性化合物進行結構分析與循理性藥物設計，已獲得一個  $\text{EC}_{50}$  約為 30 nM 的潛力化合物，並建立初步構效關係。新一代技術平臺方面，完成第一階段的技術平臺與品質分析平臺建立，以及人員技術初步培訓。成功建立 2 個肺癌 PDX 模型。目前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
新穎標靶之創新藥物研究與開發	本計畫主要執行的新藥研發計畫與規劃建置的新一代技術平臺包括：癌症/癌症免疫療法研發標靶、止痛類研發標靶、感染症研發標靶、老年疾病研發標靶、新一代技術平臺—人源性腫瘤異種移植模型。	(1) 以 BPR3K0244S0 與 BPR3K0360S0 為基礎結構，進行藥物修飾與優化，已合成 25 個 3 代 EGFR 激酶抑制劑。並完成 EGFR 之 wild type 與 L858R/T790M 雙突變酵素測試，與 A431 (wild type)與 H1975 (L858R/T790M)兩種肺癌細胞活性測試。 (2) 已建立 MTHFD2 高通量藥物篩選平臺，利用此平臺配合電腦模擬挑選出的 2 萬個化合物，進行活性測試。 (3) 已完成人類 HSP90 重組蛋白質體構築。於 E. coli 中，利用 IPTG 誘導系統大量生產人類 HSP90 外源性蛋白質。 (4) 已建立疾病動物模型的 protocol。protocol 的參數如下：1. Mice: ICR, 4 weeks, 2. Bacteria: 4N216 (MRSA), 3. Infection dose: $5 \times 10^6$ CFU/0.2 ml Saline with 5% mucin, IP, 4. Compound dose: 20 mpk, IV, 5. positive control: Vancomycin 20 mpk, IV。另已合成近 100 個 CSV0A255295 衍生物，其中有 5 個化合物對抗藥性金黃色葡萄球菌之最小抑制濃度(MIC)為 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。



#### 4. 物質成癮研究計畫

為有效管理及改善國內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服務及研究品質。106 年度執行成果摘要如下：

- (1) 國內成癮藥物臨床特徵：為國內最大型之物質成癮者臨床世代研究，目前收案超過 1,500 名。106 年度完成追蹤國內社區愷他命使用者(社區黑數)之臨床收案目標，初步發現初次使用年齡平均未達 20 歲，在藥物使用歷程中，高達 80% 亦曾使用其他違禁物質，即便目前愷他命活躍使用者，有超過半數仍有併用其他違禁物質的狀況，其中以甲基安非他命為最常見併用物質，該結果顯示臨床治療介入目標，應重視該族群的多重用藥狀況，及其可能衍生藥物交互作用之危害。
- (2) 美沙冬治療海洛因成癮病患的感染研究：在合併感染 HIV 與 HCV 的美沙冬維持治療患者，其血漿中的趨化因子 IP-10 提高。與心臟 QT 間期有正相關。CLDN8 exon 1 是尿液檢測為嗎啡陽性患者血漿中 IP-10 的預測因子。
- (3) 發展俱樂部濫用藥物依賴性治療藥物：發現「甜菜鹼」具有輔助消除治療減少甲基安非他命成癮者再犯的潛力。
- (4) 辦理第八屆成癮防治人才培訓。新招收 10 位醫師與 44 位非醫師類成癮專業人員。辦理 3 場「高中老師物質成癮與新興濫用藥物訓練」研習，以及建設「臺灣成癮醫療臨床和研究訓練網站」。

107 年度迄今執行情形如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
物質成癮研究計畫	執行成癮衛生政策研究、臨床研究評估與實證轉譯醫學研究、專業人才培訓	<p>(1) 執行成癮衛生政策研究：為瞭解藥癮者子女醫療與社會服務之需求，國衛院研究團隊串聯政府大型資料庫，針對海洛因使用婦女參與「美沙冬替代治療計畫」於 2006-2008 年加入該計畫後，探討其出現自殺意圖或因自殺而死亡者之相關因素。初步分析發現，在研究期間共 3,580 位參與計畫婦女中有 3.3% 在進入計畫後三年內至少曾經有過一次自殺意圖的診斷，而因自殺而死亡者則占了 1.1%；另外，加入計畫後三個月內曾經中途離開計畫的則接近 20%。後續相關分析持續進行中。</p> <p>(2) 臨床研究評估與實證轉譯醫學研究：107 年第一季新興物質成癮者追蹤研究新增 5 名種子受試者，並完成試行收案。評估目前資料顯示，愷他命濫用者相較於正常對照組有較嚴重之睡眠障礙與網路成癮問題，且網路成癮嚴重度、精神疾病史與睡眠障礙有顯著關聯。另，海洛因成癮替代療法研究之「丁基原啡因輔助治療類鴉片成</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>癮」，累計已完成丁基原啡因治療者 47 名個案。國衛院研究團隊與加州大學洛杉磯分校合作、引進 MATRIX 成癮治療模式，本季完成 MATRIX 治療手冊中文版翻譯與校閱工作，後續將由專家審閱、提供建議。</p> <p>(3) 專業人才培訓：持續推動「臺灣成癮醫學研究訓練」相關課程，包括於 107 年 1 月 26 日舉辦學員成果發表會，發表成果主題有「結合家庭日監獄毒品戒治團體」、「酒癮治療團體對精神科酒癮患者戒酒成效維持的初步討論」。於 3 月 15 日辦理學員見習法務部矯正署高雄戒治所。另，經本訓練執行委員會議審核，107 年第一季共 4 位學員完成所有訓練、獲得結業證書。</p>

## 5. 細懸浮微粒(PM<sub>2.5</sub>)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<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 暴露濃度與成分，以健康不良效應之影響進行分析；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。本計畫目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
細懸浮微粒(PM <sub>2.5</sub> )特徵對民眾健康影響之研究	評估微環境 PM <sub>2.5</sub> 暴露決定因子，調查臺灣微環境 PM <sub>2.5</sub> 時空間分布特徵，並建立個人 PM <sub>2.5</sub> 暴露時態與監測站資料相關性，以建立臺灣微環境 PM <sub>2.5</sub> 暴露評估模式。另結合環保署測站 PM <sub>2.5</sub> 資料及全民健保資料庫心肺血管疾病資料，探討臺灣 PM <sub>2.5</sub> 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 <sub>2.5</sub> 組成與心血管疾病之相關性。	<p>(1) 應用地理資訊系統與衛星遙測技術以建立臺灣竹苗以及東部空品區之細懸浮微粒土地利用迴歸模式：已於 105 年及 106 年完成建立臺灣全島、臺灣北部、中南部及大臺北都會區等研究範圍之 LUR。107 年第一季已完成竹苗空品區(包含：新竹市、新竹縣及苗栗縣)之月、年解析度 PM<sub>2.5</sub> LUR，除分析影響此區域之 PM<sub>2.5</sub> 之重要土地利用與環境排放因子外，也利用所建模式推估 PM<sub>2.5</sub> 逐月以及逐年之時空分佈，進而分析 PM<sub>2.5</sub> 的趨勢變化。</p> <p>(2) 老年人案例族群的細懸浮微粒暴露歷程及時序變化探討：進行寺廟暴露增量分析及其子模組之撰寫。進行「細懸浮微粒與冠狀動脈疾病早期生物標記之研究」於高雄小港醫院所收集之案例暴露模擬；更新環保署空氣品質資料及中央氣象局氣象資料，且均更新至 107 年 2 月。</p> <p>(3) 研究族群微環境與個人 PM<sub>2.5</sub> 暴露特徵調查：彙整四地區老人每日時間活動模式問卷，並提供中研院團隊以 APEX 模式模擬個人每日 PM<sub>2.5</sub> 暴露，俟取得模擬結果後，將進行模式之驗證。完成四地區住家室內外與周界環境 PM<sub>2.5</sub> 中重金屬之前處理及儀器分析，並利用 Enrichment factor 及</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>Principal components analysis 方法評估老人居家內 PM<sub>2.5</sub> 暴露之可能污染貢獻源。</p> <p>(4) 利用國家健康次級資料庫推估 PM<sub>2.5</sub> 健康效應：篩選 PM<sub>2.5</sub> 可能影響之慢性疾病，包括肺癌、慢性缺血性心臟病、糖尿病、高血壓、帕金森氏症及不孕症。現階段使用世代研究設計，追蹤 2006 年之健康世代，其日後糖尿病之發生狀況，並利用存活分析方法，評估空氣污染暴露與糖尿病發生風險之相關性</p> <p>(5) PM<sub>2.5</sub> 前瞻性老人世代追蹤研究：於 107 年 1 月 19 日辦理五家合作醫院主持人及研究助理之研究計畫規劃研商會議；亦分別於 1 月 3 日及 2 月 27 日辦理研究助理視訊會議，研討提升本年度追蹤率與收案品質之方法。雙和、聯合、花蓮慈濟、小港等四家醫院已通過 IRB 審查修正案，而大林慈濟尚待核准中。至 107 年 3 月 16 日止，雙和醫院完成 2 例舊案追蹤，而中興醫院完成 21 例舊案追蹤。目前刻正逐步校對 2015~2017 年度之研究期間的收案資料檔，共有 1,600 位長者。而於 2015~2016 年收案的 1,532 位長者中，已有 951 位(62%)完成一個年度的追蹤複檢。</p> <p>(6) 整合流行病學與效果研究方法做衛生政策評估：以癌症、心血管病，及其他慢性病診療之成本效果為例：完成彙整過去已發表之肺癌與中風論文，並估算肺癌與中風患者之平均餘命、健康餘命與醫療費用。刻正進行心肌梗塞、慢性阻塞性肺病患者資料庫統整，由於無法僅以疾病診斷碼篩選慢性阻塞性肺病之患者，因此，以國立成功大學收案資料所建立之判斷條件，判別慢性阻塞性肺病。已完成 FEV 重度患者之判斷，未來將以「因慢性阻塞性肺病住院且一年內有兩次慢性阻塞性肺病門診紀錄」來找出 FEV 重度患者。</p> <p>(7) 細懸浮微粒與冠狀動脈疾病早期生物標記之研究：探討健康民眾暴露 PM<sub>2.5</sub> 所造成之生理指標效應，現階段利用「二、老年人案例族群的細懸浮微粒暴露歷程及時序變化探討」所發展之本土化 APEX 暴露評估模式，及本子計畫所找出之與 PM<sub>2.5</sub> 相關</p>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>的冠狀動脈疾病候選 miRNA 及基因表現量，進行暴露與生物標記之統計分析。</p> <p>(8) 臺灣地區空氣品質健康指標研擬：利用 2006–2014 年每 3 小時 PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> 及 CO，與臺灣主要老年人口自然死亡之濃度反應函數，建置兩情境 AQHI(包含分季與不分季)。利用 2006–2011 年健保百萬歸人檔之分年齡層 0–15 歲、16–64 歲、65 歲以上之全呼吸道疾病就診、不分年齡層氣喘就診、不分年齡層全心血管及呼吸道急診住院資料，驗證所建置之兩情境 AQHI 指標，並與 AQI 比較。</p>

## 6. 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，失智症已成為臺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。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，透過整合流行病學方法，配合功能性磁振造影的評估，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及疾病、衰弱和生活品質狀況，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振造影，以建立失智症相關之影像資料庫，同時修訂與發展適用臺灣失智症早期診斷之篩檢工具、轉介機制及確診流程模式，在社區中建立失智症篩檢、轉介以及介入的互助網絡，達成早期偵測、診斷與防治失智症的國家目標。106 年度於失智症社區防治與照護模式發展及成效檢驗方面，探討相關因素和介入傳統養生運動對於失智症的影響，於旗津地區有意願參與數位傳統養生運動的介入輔療個案為 5 人，經完成三個月養生運動介入後，認知能力篩選工具的前後測分數差異呈現正向增加的有 2 位(平均多 3 分)。以非藥物性介入預防臨床前期阿茲海默症者的認知衰退方面，非藥物太極拳運動與認知活動介入後，初步發現在神經心理測驗的魏氏成人智力量表之詞彙測驗上有顯著進步。107 年迄今執行情形說明如下：

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。	<p>(1) 非藥物介入預防臨床前期阿茲海默症者的認知衰退，已收案 77 位個案並完成太極拳合併認知訓練介入。由前五梯次資料分析顯示，介入組在神經心理測驗(WAISIII Voc 以及劍橋神經心理測驗的 IED 完成階段)與身體功能暨體適能(計時起走)有組別與時間的交互作用，且有進步的趨勢。</p> <p>(2) 輕度認知功能障礙及早期失智症之世代研究，第一階段已收案旗津地區 1,440 位長者，經第二階段確診有 7 位失智症患者，48 位輕度認知障礙患者，且參與養生氣功運動介入的長輩有 31 位。</p> <p>(3) 以群體為基礎之失智症社區防治與照顧模式發展及成效檢驗，於彰化、雲林、嘉義、臺南地區的七個社區照護據點已辦理 12 場次的社區衛教宣導、社區篩檢活動、家屬座談、家訪以及家屬支持團體活動，以提供失智症早期診斷與介入服務。社區醫療團隊於社區據點照護模式之紀錄短片已與中正大學傳播系合作，定期至社區據點紀錄取材。</p>

## 7. 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，針對由上述巨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。106 年度於危害性預測之研析方面，利用全國營養調查 2005-2008 年全年齡層檢體分析國人體內金屬濃度與飲食相關性之研析，結果顯示國人相較西方國家體內金屬濃度與紅血球中總汞濃度較為高，分析後發現在 646 名民眾中，紅血球中總汞與海魚攝取量、蛋白質與脂肪攝取量有關。此外，食品中危害物質排序，完成建構動物用藥危害排序矩陣，列出優先關注之動物用藥清單，高關注動物用藥為：氯黴素、待美嘧啶、恩氟喹啉羧酸、氨基泰黴素、萊克多巴胺、脫氧卡巴等。於危害溝通與評估能力建置方面，本院設置之食品安全資訊網之知識傳播與轉譯於「食品安全資訊網」新增資料 104 筆，觸及人數達 11 萬 7 千 151 人次；毒理學和健康危害概念相關內容已納入部分學科新課綱草案，並舉辦 2 場跨領域高中教師研習活動及 1 場毒物學教育短片工作坊。

本計畫 107 年迄今執行情形說明如下：

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。	(1) 以動物試驗探討食品中危害物質之子代發育毒性：觀察極低劑量 DEHP 對母體生理參數之影響，發現各組間的肝臟重量、腎臟重量、脾臟重量、白血球數量、紅血球數量及血紅素數值並無顯著差異。 (2) 開發結合標的基因預測及機制之致癌性預測方法：完成三組化合物與蛋白質交互作用資料庫標準化與 ECFP 描述子轉換。 (3) 以斑馬魚模式解析食品中有害物質之內分泌干擾毒性與發育危害：鄰苯二甲酸二丁酯(Dibutyl phthalate, DBP)的魚胚急毒性檢驗結果顯示，濃度 2 µg/mL 的 DBP 暴露 24 小時即造成胚胎大量死亡，但濃度 ≤0.25 µg/mL 直至 96 小時，胚胎存活率與控制組無顯著差異，實驗測試結果 96 小時魚胚胎急毒性 LC50 約 0.335 mg/L。 (4) 肉品與油脂於加工及烹調過程之危害因子控制：完成調查市售烘烤牛肉乾、豬肉乾、烤鴨及烤雞中雜環胺的檢測。完成建立分

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>析肉鬆中 16 種醛類濃度的方法。完成市售玄米油及橄欖油之雙酸甘油酯、單氯丙二醇(酯)的背景值分析。</p> <p>(5) 水產品危害金屬追蹤評估與動物用藥濃度背景調查：已彙整國際間動物用藥法規殘留限量與國際間禁止使用之動物用藥品項；依國內水產動物用藥品使用規範所列之 10 目，共 55 種水產動物，以其檢出率與大宗養殖(1 萬噸以上)為基準，目前以午仔為首，甲魚次之，而後排序為吳郭魚、黃臘鰻、金目鱸及七星鱸，初擬動物用藥代表性水產品採買清單(初稿)。</p> <p>(6) 危害物質微量分析實驗室之建置：微量分析實驗室正式發行實驗室文件與表單(共含 1 份品質手冊、45 份品質文件與標準操作程序書，以及 78 份管理表單)，依執行狀況陸續修正並改版，以維持實驗室品質系統並持續改進。已建立「尿液中鄰苯二甲酸類代謝物分析標準操作程序」之方法並執行方法確效。</p> <p>(7) 食品安全知識傳播與轉譯：食品安全資訊網新增[殺生物劑]、[油脂中的新興加工污染物]、[全葉蘆薈製備之食品補充劑]、[3-單氯丙二醇及其酯類]、[居家料理安全]、[鎂]、[呋喃]、[咖啡中綠原酸與羥基氫醌]、[生麵團]及[羥基蒽類衍生物]之國外食品安全資訊 10 則；「認識內分泌干擾物」議題 1 則；食安解析技術報告 3 篇。</p> <p>(8) 中學毒理學和健康危害概念相關課程深耕計畫：於 107 年 3 月 13 日假國立臺灣師範大學附屬高級中學舉辦「中學教師精進學科中心跨領域策略聯盟成長研習」，參加人數共 117 人。</p>



## 8. 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。針對高齡人口之健康問題，分軸進行新藥及保健食品等研發工作，期能研發具有智財權之新穎藥物及促成保健食品及藥妝品上市，為臺灣建立具高商業價值及產業策略性的關鍵技術平臺或產品，並藉以銜接至國內製藥產業，有助於產業的發展。迄今本計畫所產出之成果如下：

- (1) 治療退化性關節炎所開發之小分子藥物 2ccPA 已取得 USFDA 和 TFDA 核准進行臨床一期試驗，並獲得 TFDA 核准為指標案件。
- (2) 以 CISD2 為靶點所開發防止皮膚老化之藥妝保養品，已產出候選開發成分，現與友華生技共同合作產品化。委託工業技術研究院生醫與醫材研究所完成人體皮膚刺激性測試無虞和兩項化妝品成分(International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, INCI)之申請，並於 106 年 11 月同時獲准兩項 INCI 申請及國際登錄。
- (3) 以 CISD2 為靶點所開發防止皮膚老化之藥妝保養品，現與友華生技醫藥股份有限公司共同合作產品化。已於 106 年 11 月與友華生技簽署技術轉移，正進行專利撰寫，以申請專利以確保後續研發之產品在國際市場之競爭力。
- (4) 肌少症之營養補充品(基力加)已推行上市，現正規劃執行 post-marketing 臨床試驗證明療效。
- (5) 開發防治代謝症候群之健康食品兩項成果與產業連結：綠藻萃出物，目前與臺灣綠藻工業股份有限公司簽訂合作備忘錄，將透過小規模臨床試驗確認複合性食材防治代謝症候群發生的功效，臨床試驗書已於 107 年 11 月初通過 IRB 審核。其研究成果之技術轉移，臺灣綠藻擁有第一選擇權。橄欖萃出物，已確定技術授權陽明創新育成股份有限公司，技轉合約內容商討中，預計 107 年 2 月簽署完成。
- (6) 抑制癌症幹細胞藥物開發已與民間公司共同開發癌症幹細胞抑制劑劑型改良，同時與另一家公司簽定癌症幹細胞抑制劑開發產學合作計畫書。

本計畫 107 年度迄今執行情形說明如下：

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。將所確認之活性化合物，進行化學修飾與改良、藥物動力學研究及動物藥效評估等相關工作，以產出先導化合物。	(1) 研發 adiponectin 受體活化劑治療第二型糖尿病：依據已建立的構效關係 (structure-activity relationship) 進行 adiponectin 受體活化劑的設計與合成，並自不同分析平臺中，挑選具良好活化 AMPK 磷酸化活性且具 AdipoR1/AdipoR2 專一性的化合物進行細胞毒性 (cytotoxicity) 與代謝安定性 (metabolic stability) 的評估。 (2) 進行新一代抗癌蛋白激酶抑制劑之研發：以第 II 系列(pyrimidine)為發展選擇性 Aurora A kinase 抑制劑之重點，藉由 enzyme 以及 cell-based assay 作為篩選平臺，且運用 Western blot 與 cell cycle 來篩選具選擇性

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>Aurora A kinase 抑制劑，同時依據所設置之 clogP &amp; tPSA 準則 (clogP &lt; 5; tPSA &lt; 130)，設計新穎化合物，進行化合物結構最佳化修飾以及藥物性質改善，初步結果顯示已有部分化合物能達到生物吸收活性的效果。</p>

## 9. 尖端醫藥生技研發計畫

本院配合衛生福利部規劃，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：

### (1) 應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發

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，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。106 年度已產出一臨床前候選發展藥物 DBPR117，此藥物為抗 R-脊椎蛋白 3(RSPO3)單株抗體候選藥物。經由抑制 RSPO3-LGR signaling，DBPR117 可有效降低 Wnt 下游訊息傳遞，進而抑制腫瘤細胞生長。此候選藥物公告徵求技轉合作廠商中。

### (2) 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

針對臺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，以及早因應臺灣社會因人口結構變遷所面臨的醫療問題。106 年度已製備 2 種以合成聚胺酯(Polyurethane)為主結構的高分子環境感應水凝膠(PU5 和 PU6)，此水膠強度大於 1 kPa，試印時能堆疊超過 20 層，且細胞能持續分裂增生。首度成功研發出能維持細胞長期(14 天)活性之水膠材料。

### (3) 個人化基因體醫療產業發展

目的在於有效應用基因體及表觀基因體科技，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。106 年度與北醫附醫合作研究金黃色葡萄球菌，對血液透析室病人，主動篩檢鼻腔金黃葡萄球菌菌叢與菌數，配合去移生措施，血液透析室菌血症由介入前(2014-2015 年)之 7.8%降低至介入後(2016-2017 年)的 0.7%，整體減少約 687 萬元醫療花費。

107 年迄今之執行情形說明：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
尖端醫藥生技研發計畫	應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發；結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統；個人化基因體醫療產業發展。	(1) 應用於癌症、神經損傷及記憶退化之新一代生物藥研發 A. 發展人類化 VEGFR-2 抗體藥物以治療腫瘤和血管生成不正常之疾病：107 年第一季完成 VEGFR-2 抗體的美國專利申請文件。開始進行 VEGFR-2 抗體之抗體抗原結合力的優質化。首先進行對抗體的重鏈及輕鏈變異區(CDRs)長度之優質

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>化；目前正在進行它們的基因建構及在細胞的表現。</p> <p>B. 開發針對 NTSR1 的治療性單株抗體：從免疫小鼠(經過 ECL2 胜肽免疫)為來源的噬菌體展示資料庫中，找到 7C3 抗體。利用 ELISA 與 OpenSPR 技術分析，發現 7C3 抗體(IgG1)對 ECL2 胜肽具有高親和力，其親和力(KD)約為 12 nM。在流式細胞儀分析方面，當 A549 細胞處理 7C3 抗體(50ug/ml)後，有高達 93%的細胞可以被偵測到，代表 7C3 抗體辨認 A549 細胞株上的 NTSR1 之能力很強。</p> <p>C. 開發新穎的 <math>\beta</math> 類澱粉蛋白抗體防治阿茲海默症：以標準化抗體製備方法，可於 expi-CHO 生產小鼠抗體達 50-100mg/L。阿茲海默氏症動物模型之體重增加與飲食活動，於治療期間沒有受到任何影響。初步觀察顯示，小鼠對於抗體治療有很好的耐受度。</p> <p>D. 發展 IL12 生物藥以促進神經之再生：團根據 CMAP 與 Rotarod 的初步分析結果顯示以 PLGA 為材質的新一代神經導管在小鼠坐骨神經損傷修復較 PLA 好。</p> <p>E. 新穎抗體藥物複合體之設計與合成方面，已成功建構出多樣性的連接子藥物平臺。完成抗阿滋阿滋海默症藥物的衍生物，正進行生物活性測試。</p> <p>(2) 結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統</p> <p>A. 建立 3D 生物組織列印之醫材：已初步建置可模組化之配方及初步比例</p> <p>B. 結合內皮細胞之高階 3D 生物列印研究：經由掃描式電子顯微鏡，觀察 3D 支架之立體構型與解析度，3D 支架呈現交互排列堆疊，支架寬度約 100<math>\mu</math>m，以不同配方的纖維蛋白原-幾丁質-聚乙二醇混合水膠皆可以順利成膠，並可維持人類內皮細胞的生長。</p> <p>C. 結合神經幹細胞之高階 3D 生物列印研究：完成半徑&gt; 2mm 之神經導管列印參數設定；解決培養液造成三維結構無法有效成行問題；噴印後，KT-98 神經幹細胞可有效均勻分布於三維結構，並可於結構中生長、遷移並形成神經幹細胞球(neurosphere)。</p>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>D. 結合毛囊幹細胞之高階 3D 生物列印研究：團隊嘗試將人類真皮纖維母細胞分別與兩種膠原蛋白生物材料加上細胞培養液混合使成新一版仿真皮層，目前找到適當的人類真皮纖維母細胞濃度與最佳化的膠原蛋白濃度，能維持仿真皮層的強度。將培養一星期的仿真皮層進行 Live and dead staining 染色，發現人類真皮纖維母細胞有 80%以上存活，顯示改良的細胞與膠原蛋白濃度有良好生物適應性與存活率。</p> <p>E. 結合 iPS 幹細胞之高階 3D 生物列印研究：將人類 iPSCs 結合 3D 列印及 3D 細胞培養方式，比較於傳統 2D 細胞培養方式，進行血液血管幹細胞(hemagioblast)分化實驗，發現人類 iPSCs 結合 3D 列印及 3D 細胞培養方式，比較於傳統 2D 細胞培養方式，更可分化為血液血管幹細胞(hemagioblast)的趨勢，表現 brachyury、KDR、PTCH1、及 Gli1 等相關基因，但不表現未分化之基因 Sox2 及 Nanog 或外、內胚層之基因 nestin 及 Sox17。</p> <p>(3) 個人化基因體醫療產業發展</p> <p>A. 測試新的酪氨酸激酶抑制劑 DBPR112 在 ErbB2 陽性乳癌之治療效果方面，初步發現 DBPR112 可以抑制 ErbB2 陽性人類乳癌細胞之生長。</p> <p>B. 斑馬魚動物模式於神經退化及轉譯醫學的應用，探討 Cisd2 對 Tau 蛋白病變的影響方面，將以改換 CRISPR/Cas9 基因編輯方法敲除斑馬魚的 cisd2 基因，並建立剔除基因品系。現已設計 CRISPR/Cas9 所需的 gRNA，以建立 abcg4a, abcg4b 及 abcg1 敲除(KO)種。已測試 abcg4a 的 HRMA primers。</p>

## 10.提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究

本計畫將在實證基礎下提出氣候變遷短、中、長程健康衝擊評估、調適方案與國家政策訂定之建言，並逐步營造民眾對氣候變遷之健康調適知能，建立公共衛生體系因應調適能力，以打造臺灣地區氣候變遷下環境健康預警系統與風險地圖。最終致力落實國家發展主軸「永續環境」，以營造繁榮、和諧、永續的幸福臺灣，進而達到國家願景經濟與環境共存共榮，文化與知識水準持續深化、累積，使國家發展永續綿延。具體五大目標為：早期預警與減緩健康衝擊、打造公共衛生回復力、健康調適策略研究與教育溝通、永續健康環境、資源整合與國際合作及國際接軌。

106 年度，針對溫度之健康衝擊研究發現，溫度與死亡之相關呈 U 或 V 型。非意外死亡的最低風險溫度(MMT)在 25-27°C，而心血管疾病死因及呼吸道疾病死因之 MMT 則約 28°C。升溫或高溫(>MMT)會使非意外死亡、心血管疾病死亡、自殺死亡之風險增加。日溫差增加會使非意外死亡、心血管疾病死亡、呼吸道疾病死亡風險增加；效應持續 3-5 天。溫度變化 (同時考量日溫差及每日間的溫度變化) 增加會升高非意外死亡風險。於未來衝擊研究方面，可歸因於高溫 (>MMT) 的非意外死亡風險將從 1.3%增加至 21 世紀末的 1.9-7.3%；若同時考量高、低溫效應的消長，淨風險於世紀末 (RCP8.5) 將增加 3.5%。暖化下，2021-2060 年心血管疾病造成之經濟損失，就總體經濟面之模擬結果，勞動力損失造成實質工資上升，進而造成消費者物價指數上升，而物價上升則導致家計消費減少。

107 年迄今目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究	臺灣氣候變遷健康衝擊調適決策方法；強降雨下桿菌性痢疾發生之脆弱因子鑑別；建立氣候變遷對健康衝擊之調適策略優先順序；氣候變遷所致之健康及社會支出評析：以心血管疾病為例	(1) 聖嬰現象與氣候變遷對短期臺灣地區極端溫度天數影響推估：已完成相關統計模式建立與推估 (2) 推估氣候變遷所導致全人口與易感性族群急診、住院或死亡可歸因人數，以及 YLL 與 DALY 等指標：已根據流行病學研究結果，推估全臺 19 個縣市 2018 年相對於 2001~2010 年的氣候變遷因高溫天數增加所導致的可歸因死亡人數 (全死因、心血管、呼吸道疾病死因)。 (3) 氣候暖化及極端氣候事件對懷孕婦女及新生兒健康衝擊之評估與預測：運用出生通報檔篩選婦幼健康項目包括死產、新生兒早產、新生兒出生體重、新生兒性別比、新生兒先天性缺陷、妊娠糖尿病、妊娠毒血症、妊娠高血壓等。現階段使用病例對照研究設計，使用廣義估計方程式 (Generalized estimating equation, GEE model) 評估環境溫度暴露與死產及早產發生風險之相關性。 (4) 臺灣氣候變遷健康衝擊調適決策方法：完成擴充 2008-2014 年因傳染性疾病、循環系統疾病、呼吸道系統疾病、消化系統疾

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>病死亡資料並與極端溫度、濕度、懸浮微粒之大氣因子完成非線性遞延模式分析。全臺大部分地區全死因死亡呈現低溫顯著；循環系統死亡彰化以北地區呈現低溫顯著結果；而大部分地區全死因高溫顯著。完成更新臺灣地區社會經濟因子資料至 2016 年，全臺老化指數、老年人口比率、低收入戶人口數占該縣(市)比例皆上升；全臺平均每人每日垃圾清運量、暴力犯罪發生率皆下降。</p> <p>(5) 建立氣候變遷對健康衝擊之調適策略優先順序：進行醫療資源及社會經濟之相關指標資料蒐集與整理，目前從中華民國統計資訊網取得 13 種醫療資源相關指標之縣市資料，並完成整理。資料年度為 1998-2010 年。於 pubmed 以 diarrhea、socioeconomic 搭配 typhoon 或 rainfall 為關鍵字進行文獻搜尋，經摘要內容篩選後，共獲得 6 篇文章，均為搭配 rainfall 為關鍵字者。之後將再以不同關鍵字進行搜尋，以期能找到更多之文獻。</p>

## 11. 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用

本計畫係對應臺灣生物經濟產業發展方案「健康照護產業領域」之題綱一策略二「衛生福利資料整合與加值應用服務」及策略三「擴大智慧載具應用，推動整合性健康生活典範服務環境」，以營運模式建立為主，結合跨領域研發資源、能量和業界資源，整合運用科技產業優勢延伸至智慧健康應用，研提「智慧臺灣 健康未來-建構智慧健康生活圈」、「巨量資料於衛生福利之應用及智慧化加值」兩分項計畫，分述如下：

- (1) 智慧臺灣 健康未來-建構智慧健康生活圈：以生態模式為架構及 ICT 產業優勢，推動結合「人」及「環境」重要因素之智慧健康生活圈，建構智慧健康場域，依據各場域目標族群及環境條件之特性研發促進民眾採行健康生活型態的誘因與運作模式，打造支持環境以增進民眾自主健康促進。
- (2) 巨量資料於衛生福利之應用及智慧化加值：以厚實基礎環境—資料庫建置、分析技術建立、跨部會(單位)資料合作平臺及強化法制等策略，再以物質成癮、感染及抗生素抗藥性、慢性病等面向進行決策支援與政策轉譯等智慧加值應用。

106 年於利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之精緻化健康促進方案方面，完成「智慧增能雲」app 及平臺系統之建置，可即時給予適合、個人化之建議與回饋；完成銀髮族身心周全性評估指標之研訂。智慧居家裝置，已設置健康福祉科技整合照護示範場域。建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策，針對一般國人及偏鄉地區比較其健康生活品質(HRQoL)進行分析，發現不論男/女，相對於一般群體，山地地區有較低的 HRQoL 值。有助政府瞭解平地及偏鄉的健康相關因子之差異。巨量資料於感染和抗生素抗藥性監測及防治策略之應用計畫方面，發現後線抗生素健保支出費用占全部抗生素的比率，呈現逐年上升趨勢。細菌恐對後線抗生素產生抗藥性。初步建置抗生素用量查詢網頁，可提供政策及民眾參考。

107 年迄今目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
智慧載具及巨量資料於健康管理之應用	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案</li> <li>(2) 開發及整合居家智能科技以強化國民個體健康</li> <li>(3) 結合巨量資料探討臺灣物質成癮者長期預後與風險研究</li> <li>(4) 巨量資料於感染和抗生素抗藥性監測及防治策略之應用計畫</li> <li>(5) 建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策</li> <li>(6) 感染症監控之巨量資訊分析系統</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案：已於 107 年初籌組專家團隊，並於 1 月 11 日、2 月 23 日召開專家會議本計畫「智慧增能雲」平臺及 app 於模擬場域之測試結果，並檢討缺失提供後續優化系統之參考。</li> <li>(2) 開發及整合居家智能科技以強化國民個體健康：針對居家智能科技產品，使用含有無線網路的新型晶片，將各感測器的功能及物連網的傳輸協定直接寫入晶片裡，將資料顯示在觸碰螢幕上，可供使用者查閱及時數據以及一天內的資料曲線，並設計一機構及電路板佈線，將感測器及微控器整合在一起，以利使用者操作及量測。</li> <li>(3) 結合巨量資料探討臺灣物質成癮者長期預後與風險研究：107 年 3 月 9 日假衛生福利部邀請陽明大學陳娟瑜教授、中國醫藥大學王瑞筠副教授、李威昇副研究員等召開</li> </ol>



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>專家會議，決議個研究子題進行方向與分析策略。</p> <p>(4) 巨量資料於感染和抗生素抗藥性監測及防治策略之應用計畫：已完成完成抗生素用藥查詢網站規劃規格書。網站名稱暫訂為：暫定名稱「TAIWAN CARES (Taiwan Surveillance of Antibiotic Consumption, Antibiotic Resistance, and Infections)」</p> <p>(5) 建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策：建立跨部會資料合作平臺及決策支援系統-發展巨量資料所需硬體軟體技術平臺，研發巨量資料分析方法技術，已完成大數據分析軟體(Hadoop、Spark等)之建置。針對重要非傳染病/慢性病提升監測內容，以心血管疾病(高血壓)為例，本次分析利用 Bernstein Polynomial 平滑(smoothed)Lexis diagram 計算不同出生年代與各年齡層高血壓之發生率的趨勢。診斷年齡較大者，大致上出生年代越晚發生率越低。例 1945 年出生 60 歲的人比 1940 出生且 60 歲的人，高血壓發生率較低。</p> <p>(6) 感染症監控之巨量資訊分析系統：利用 105 年度 11 月感染菌株 CRAB(共 78 株)，進行 DNA 萃取並完成全基因體定序。另正規劃並建置一套分析與分享管理細菌基因體資料的伺服器，目前正在建立資料庫的描述與程式碼。</p>

## 12. 整合性藥物化學核心實驗室

為協助縮小國內未盡完善之新藥研發缺口，本院生技藥研所規劃由目前 NRPB「小分子藥物化學合作聯盟(MedChem Consortium)資源中心」轉型在其主軸計畫下設立「藥物化學加值創新研發中心 (Value-Added MedChem Innovation Center, VMIC)」，提供跨領域整合之核心技術平臺服務，協助提高候選發展藥物產出之效率與品質。VMIC 以支援國家生技園區小分子藥物發展為主，採取「產業問題導向」之合作模式，為提供收費服務性質。VMIC 規劃初期主要將提供廠商新藥研發技術平臺之委託服務為主，提供學、研界為輔，未來會擴大服務對象範疇並視服務需求情況考量納入其他技術平臺。於 106 年 6 月 12 日過渡時期實驗室正式揭牌啟動營運，已服務 8 家廠商進行藥物化學委託合作，進行 10 件產、學、研合作委託案。並完成 18 位人才招募，透過「實戰產學研合作」模式，訓練具有產業實戰經驗之藥物化學專家，未來可替臺灣生技產業注入新的生命力。107 年度目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
整合性藥物化學核心實驗室	針對業界的新藥研發計畫，提供先導化合物最適化與候選發展藥物最適化等支援或服務	107 年迄今已與產、學、研界進行總計 2 件藥物化學委託合作案。持續與新廠商洽談中，簽訂 4 件雙方保密協定。委託案進度定期(每周)與廠商報告，無進度落後之情形。

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

目前臨床上並無有效的治療方式可以改變這些腦疾病的神經退化反應，本計畫利用在已使用在臨床疾病的藥物，開發新治療腦神經退化疾病的策略 (Drug Repositioning 或「舊藥新用」)，藉由神經學、血管生物學、藥學、生物物理學等之技術，開發國人最常見的三種神經退化疾病(腦中風、失智症、及外傷性腦損傷)新穎治療藥物。亦將整合現有文獻及資料庫就已用在治療藥物篩選可能用於新用途治療藥物。預期應用此方式可減少藥物開發的時間，由 10-15 年減少為 4 年。

106 年藉由藥物促進腦神經的修補及腦中風後神經功能的再生方面，發現以維生素 A 之衍生物 9cRA 改善腦中風後神經功能，可促進中風後腦內生性神經幹胞增生。藉藥物提升第一型血基質氧化酶，篩選出促進腦微血管內皮細胞表現 HO-1 蛋白之用藥，具有治療神經退化性疾病之醫療潛力。發展以血液力學及系統生物學為基礎之腦中風的治療，已篩選出抗癌藥物 LDN-193189 與降血脂藥物 Atorvastatin 兩種潛在性治療藥物。抑制腦血管內皮細胞的發炎及免疫細胞的浸潤。107 年迄今執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
臺灣常見腦退化性疾病的新穎 "drug repositioning" 治療	(1) 篩選可促進腦神經幹細胞增生、分化及腦中風後神經功能恢復之藥物 (2) 以動物疾病模式探討腦退化性疾病之腦部生理變異	(1) 研究團隊測試抗糖尿病用藥對治療初期阿茲海默氏失智症效果，107 年第一季以神經細胞模型檢驗藥物之功能調控，發現抗糖尿病藥物包括二肽基肽-4 抑制劑(sitagliptin) 和 exendin-4 對神經發炎反應沒有作用；而 exendin-4 增加 A $\beta$ 之吞噬作用最為明顯，初步結果顯示，sitagliptin 和 exendin-4 可能具有的治療潛力，exendin-4 明顯強化 A $\beta$ 之吞噬作用，同時也活化 ERK 之磷酸化，而 ERK 抑制劑則降低 A $\beta$ 之吞噬作用，推測 exendin-4 有助於對抗阿茲海默氏症的方式可能是藉由增加 A $\beta$ 清除的能力。 (2) 與醫學中心合作，收集、分析中風後穩定期(late stage, 中風後四周以上)患者體內 AChE 活性低下的成因與影響因子，已收案共 588 例，持續收案中。檢體陸續進行 AChE 活性及 BChE 活性量測及基因 SNP 鑑定等。目前結果顯示，以性別與年齡配對來比較健康控制組與患者組，患者組血漿中膽鹼酯酶(cholinesterase) 的活性顯著較低，尤以女性較為明顯，而中風 1-6 年患者其活性也較顯著地低於健康控制組。 (3) 發展以血液力學及系統生物學為基礎的腦退化性疾病治療，利用體外流體細胞培養系統與高通量質體學方法，本院研究團隊已證實在不同血液動力因子的刺激下，動脈內皮細胞發生許多磷酸化蛋白質改變，如 phospho-Smad1/5/8 或 phospho-GRK2 等，並針對這些分子篩選出兩種潛在性藥物，

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>如抗癌藥物 LDN-193189、降血脂藥物 Atorvastatin，執行體外細胞藥物測試，可抑制腦血管內皮細胞相關磷酸化蛋白質的表現。進一步於腦中風鼠模式中，給予腦中風鼠靜脈注射 LDN 或餵食 Atorvastatin，發現 Atorvastatin 能有效抑制受損區域，並可能影響神經膠細胞的活化與免疫細胞的浸潤，研究規劃將觀察其他動物指標與治療機制，進一步觀察與釐清血液動力學與缺氧再灌注的候選藥物標靶作用。</p> <p>(4) 藉由外傷性腦創傷動物模式測試神經功能復原能力，篩選具有修復外傷性腦創傷後腦神經功能的糖尿病藥物，目前測得一項雙基及胜肽酶抑制劑可減緩腦創傷後神經功能損失及縮小腦組織破壞。</p> <p>(5) 推動神經退化疾病治療之國際交流合作，本院於 107 年 3 月 22 日舉辦「2018 Mini-Symposium on Neurodegeneration」，邀請國際腦神經領域專家如：美國 Barry J. Hoffer、美國 Nigel H. Greig、以色列 Chaim G. Pick 以及芬蘭 Mikko T. Airavaara 教授來臺進行學術演講與研究交流。另於 3 月 23 日與臺北醫學大學神經再生醫學學位學程合辦「2018 International Neuroscience Symposium」。</p>



## 14. 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系

本計畫針對以上重要課題提出規劃 4 大研究策略：「病媒生態調查與防治」、「整合偵測與流行病學」、「衛生教育及風險溝通」及「建立蚊媒傳染病空間地理資訊與預警系統」，藉由建置蚊媒傳染病預警與決策支援資訊整合平臺、設立蚊媒防治研究示範社區探討我國最佳蚊媒防治策略。同時強化病媒生態田野調查、提升我國蚊媒防治核心技術，健全防治中心功能帶領與培育蚊媒防疫人員，以及優化中心政策評估與風險預測功能。期能配合中央與地方防疫體系，提供更適切的疫情評估預警與防治之技術協助、人員專業訓練與防疫策略，藉以降低今後的登革熱疫情，減少在社會經濟上之損失並提振南部地區民眾對公共衛生的信心。整體而言，本計畫欲達成「準確預測疫情趨勢、有效降低病媒蚊指數、病毒感染率及重症病患死亡率」的目標，積極整合在地研究的資源與深化國際間的合作交流。

106 年度已建立誘卵桶指數/誘殺桶指數作為管理病媒蚊調查指標，同時監測南部三縣市區域，每週以報表的方式列出優先與注意區域，並以於網路即時呈現 (<http://barrel.denguefever.tw>) 提供縣市政府進行進一步的防疫作為。依據上述之結果，若以誘卵桶指數作為管理指標時，陽性率>60%和每 10 個誘卵桶卵數達 500 以上，列為優先管理，建議動員孳清；若以誘殺桶指數作為管理指標時，陽性率>44.0%，列為優先管理，建議動員孳清。另與疾管署與環保署合作，進行第一屆登革熱防疫人員教育訓練課程，分三階段訓練課程，共計 81 名學員完成訓練。完成蚊種影像模擬並建立雲端蚊種影像辨識技術。建立登革熱重症早期預測模式評估。與高雄科工館合作，成立「登革熱防治教育專區」作為蚊媒傳染病防疫資訊與科學知識轉化平臺，並研發「登革熱防治行動教具」中文版 15 套與英文版 2 套教材。建立中央與地方疫調單的格式化與數位化，並建立蚊媒傳染病監測系統的資訊整合平臺。107 年度迄今執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系	藉由建置蚊媒傳染病預警與決策支援資訊整合平臺、設立蚊媒防治研究示範社區探討我國最佳蚊媒防治策略。同時強化病媒生態田野調查、提升我國蚊媒防治核心技術，健全防治中心功能帶領與培育蚊媒防疫人員，以及優化中心政策評估與風險預測功能。	在病媒密度及生態調查與防治方面，本計畫持續透過誘卵桶監測方式，在臺南、高雄及屏東佈點監測，並將監測結果回報地方防疫單位。此外，完成部分抗藥基因之測試，分析方式是以 Bora-Bora 品系為 negative control；LYPR 品系為 positive control，分別測試臺南東區與高雄鹽埕區病媒蚊在抗藥基因 (CYP6CB1-1、CYP9J2、CYP9M9、CYP9J26、CYP6BB2 及 CCEae3a) 的表現高低。在整合偵測、流行病學、與疾病防治方面，目前已完成 103 至 104 年共 710 例小港醫院登革熱病患病歷資料及實驗室檢查數據整理。在衛生教育及社區溝通方面，「防疫戰鬥營展廳」截至 3 月份第一週為止累積人次共 2 萬 4,861 人次。行動教具「滅飛特攻隊」目前全國已有 37 所學校提出使用申請。在資訊整合平臺方面，建立登革熱病例數統計預測模型與進行資料品質評估。

## 15.銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫

本計畫針對 2025 年即將來臨之超高齡社會，儘早配合政府長照 2.0 政策，發展創新模式，以科技導入規劃落實方案並發展相關產業。聚焦於長照相關面向：一是鏈結長照 2.0 每個環節的 ICT 技術及產業，一方面與北、中、南地方政府合作，配合當地的高齡健康與長照特色規劃，導入產業界尖端資訊技術，打造具地方特色的在地安老新藍圖，之後將成功模式推廣至其他縣市。二是失智症防治及照顧相關的科技，包括：建置失智症登錄系統了解照護人力供需現況，開發失智症患者與家屬的多元照護模式，以及發展不同病程失智症之評估指標等，著重公衛與體系的整合以完備失智症的照護。三是預防高齡者失能及支撐其活動相關輔具科技及產業，開發居家運動訓練和外出活動輔助系統，透過機器人和擴增實境技術，加上輔具或運動器材廠商參與，以創新活動模式滿足高齡長者預防失能之監控和支撐活動兩點需求。

106 年度已多次訪談北中南地方政府，瞭解各合作縣市在地化長照的運作模式與資通訊需求，並討論資通訊技術及智慧化科技導入之合作模式。目前的規劃是串聯中央的長照管理系統，進一步加強協助地方政府之系統著重個案照護資訊的即時傳遞與互通，作為不同醫療照護專業交流的平臺。於失智症防治及照顧的相關科技方面，已與臺北榮民總醫院形成研究團隊，完成登錄系統之建置。針對失智症多元照護模式，分別與高雄市立大同醫院、臺灣失智症協會及臺北榮民總醫院形成研究團隊，進行失智症腦力活化多重訓練模式、年輕型失智症多元照護模式及失智症患者履歷開發。針對高齡長者之居家運動訓練使用需求進行調查了解後，團隊選以上肢有氧訓練機及下肢有氧訓練康復車作為系統 ICT/IoT 開發之項目，規劃建置資訊流管理平臺，搭配符合臺灣銀髮族群之運動模式進行運動訓練，實現居家運動設備以嵌入式設計搭載物聯網功能，蒐集高齡長者的運動資料以利長期追蹤。107 年度目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫	(1) 領導合作廠商與地方政府共同完成系統建置、整合與上線，進行場域試行。 (2) 以地區為單位招募醫學中心或其他醫院合作登錄失智症個案；開發我國失智症患者與家屬多元照護模式之研究工具並開始收案。 (3) 建置居家運動訓練系統，包括導入改善平衡感運動的器材、資訊流管理系統建置、針對視障者需求的 ICT 及輔具裝置設計。	(1) 配合嘉義市政府「老有所用」政策，本計畫與嘉義市政府合作進行「銀髮人力資源平臺」之實際運用，已於 2 月初完成「銀髮人力資源開發模式之研究及效益評估」之規劃。 (2) 與臺北榮總、新店耕莘醫院、雙和醫院、臺中榮總、彰化基督教醫院、大同醫院等六家醫院合作進行失智症患者臨床收案與登錄，於 107 年度第 1 季累計完成臨床收案 587 位失智症患者，其中 527 位患者完成系統基本資料註冊，153 位完成問卷資料輸入。 (3) 目前「居家輔具創新應用模式之開發」之場域測試規劃於臺南市玉井區玉井衛生所執行，並且積極與其他長照據點訪談中。持續派員了解各長照據點受照護者之差異，以及場域環境之軟硬體設施條件，規劃進行運動器材之採購與設置。居家運動訓練系統開發進程，已完成機臺聯網、資料庫資料儲存，APP UI 介面設計。

## 16. 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫

精準醫療(precision medicine, PM)為近年全球醫藥發展之重要方向，為落實「生醫產業創新推動方案」，衛福部及科技部共同提出本旗艦計畫，整合臺灣矽谷(即大新竹地區)生技與資訊的獨特實力，配合科技部新竹科學園區及臺南科學園區的產業能量，加上國家衛生研究院積極發展中的臺、美、日之國際性生物醫學合作計畫，透過精準醫療(precision medicine, PM)以及學習型醫療照護系統 (learning health system, LHS)，建立未來醫療照護產業之基礎，輔以科技部之國家網路中心建置之精準醫療資訊架構，目標為解決疾病問題之急迫性、強化疾病預防研究、實踐醫療照護個人化的精準醫療，期藉由醫療環境與制度的不斷改善、優秀人才的積極投入與整合性的運作與規劃，消弭健康差異，並完善地解決臺灣的健康問題。

本計畫著重生醫產業之臨床試驗及商業化能力，從基礎研究邁向臨床應用，促進研究機構與衛福部及醫院間之合作，經由國際合作將基礎生醫研究的發現成功地轉移至臨床應用，並且透過不斷的學習迴圈，進一步改善健康及增進人民福祉。透過本計畫之執行，串聯我國基因體醫學研究，建立疾病臨床資料庫，輔以堅實的國際合作網絡，及資訊與生技產業緊密之合作，兼顧生醫、資訊、教育、產業等範疇，並以帶動產業為主要目標，符合政府振新經濟的「五大產業創新方案」之規劃，透過經濟發展新模式，帶動臺灣產業的競爭力。106 年度募集 4 家國內廠商，輔導成立第一期臺灣基因體產業聯盟(TGIA-1)。並與 3 家國內醫學中心簽訂合約，就不同疾病進行轉譯研究合作、與 4 家國外大學及醫學中心簽訂合約，進行國際合作。此外，完成建置 NovaSeq6000 高速定序設施，在整個工作週內可以獲得多達 96 個全基因組或 256 個 exomes 的基因序列。107 年迄今執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫-精準醫療與學習型醫療照護系統之國際開發	建立臺灣發展生技與醫療照護產業之基礎。產業發展包含精準醫療之產品與服務開發及臺灣基因體產業聯盟兩項目標，基礎架構(infrastructure)包含臺灣數位化醫療基因資訊系統、罕見遺傳疾病之分子診斷與登錄系統，及三代出生世代研究之建立與維護三個目標。	(1) 第二期臺灣基因體產業聯盟於 106 年 7 月 18 日公開徵求，三家廠商企劃書通過審查，現正議約中。第三期臺灣基因體產業聯盟於 107 年 1 月 19 日公開徵求，現正募集合作廠商中。 (2) 目前已完成 156 例包含罕見疾病、發育遲緩與癌症之全基因體定序，並且提供產業 6 片 S4 sequencing run 服務。預計 107 年度收案目標 1 千人，集中在罕見疾病、遺傳性聽障、自體免疫疾病、發育遲緩、癌症繼續進行 NovaSeq 的測序。 (3) 於 107 年 3 月 29 日辦理國家衛生研究院論壇 2018 學習型醫療照護系統工作坊「G2020 前瞻論壇」。

## 17. 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫

疫苗開發從觀念驗證、臨床前研究、產程開發、臨床 1-3 期研究到產品上市需要投入非常多資源與時間。因此，如何以國衛院生物製劑廠為樞紐，鏈結國內疫苗研發及產業，就是本計畫的主軸。除了繼續精進傳統疫苗的製程，更積極以多樣性模組化產程開發為核心，建立我國學界及產業界的橋樑，降低未來投資門檻與風險，增加廠商投資意願，達到加速生物產業的升級與高產值產業的生根。再者，我國近年來新興及再浮現傳染病不斷，如新型流感，腸病毒等，造成社會嚴重恐慌及巨大經濟損失。本計畫為能即時有效的因應禽流感病毒的威脅，厚實我國緊急防疫整備的基礎建設，強化國內已有基礎及特別需求的疫苗，故略做修正擬定三大重要方向：(1) 國家緊急疫苗產製計畫，因應臺灣近日所遭受的禽流感 H5N6 爆發的威脅，加入 H5N6 疫苗開發計畫，將以 H7N9 疫苗開發模式為樣板開發 H5N6 疫苗，建立緊急疫苗開發流程，技術平臺及合作機制，遇緊急疫情時可以直接啟動。(2) 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗既有的製程，以利打入國際市場，感疫所的疫苗工廠在世界上屬名列前茅的高規格工廠，為將 BCG 和治療型疫苗打入國際市場，將以 cGMP 標準，建立國際最先進的 Q 系統及早將產品出口國外。(3) 創新型研究計畫，審視過去學界的疫苗經驗有不足之處，瞄準高難度的全病毒疫苗進行創新型疫苗的研發，為國家和國衛院創造出多的產業價值。建立創新疫苗與生物製劑產業化研發中心，配合政府發展生技醫藥的政策，並協助政府南向推動防疫外交。

本計畫於 106 年度正式成立亞太腸病毒偵測網絡，與馬來西亞、越南、柬埔寨簽署 MOU，進行胡志明市腸病毒流行病學研究，掌握疫情及病毒演化。於 106 年 10 月底舉辦「腸病毒偵測暨疫苗開發國際研習會」；11 月赴越南召開研習會及討論疫苗法規。107 年迄今目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
建立亞太疫苗及血清研發中心	(1) 模組化產程開發： (2) 建立新型流感風險評估網絡及多功能流感疫苗生產平臺 (3) 建立腸病毒 71 型偵測國際網絡並加速腸病毒 71 型疫苗上市 (4) 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程，以利打入國際市場與開發新型 BCG 疫苗 (5) 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒血清	(1) 模組化產程開發：分別完成 rLSF 及 rSF 主要種庫(master seed bank)與工作種庫(working seed bank)製備，目前正在進行相關採購程序，準備委外進行主要種庫特性分析。持續優化 rLSF 與 rSF 發酵條件。由於 rLSF 與 rSF 目前於小鼠模式測試之效力相當，未來將由 rLSF 或 rSF 中選取高產量之標的進行主要種庫特性分析。 (2) 建立新型流感風險評估網絡及多功能流感疫苗生產平臺：目前已經著手準備建立 7.5L 反應器培養 sMDCK 製程。利用建立好的 pseudovirus system，在成功產生攜帶 H5N6 之 HA 及 NA 之 pseudovirus 後，又陸續成功產出表現 H5N8 及 H5N2 之 HA 及 NA 之 pseudoviruses，也已經建立利用流式細胞儀測定病毒效價之平臺完成病毒效價之測定。 (3) 建立腸病毒 71 型偵測國際網路並加速腸病毒 71 型疫苗上市：越南胡志明市第一兒童醫院(CH1-HCMC)腸病毒偵測研究：106 年



業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>截至 12 月收案人數為 250 例住院病童，在第一兒童醫院進行病毒分離的陽性率為 14.4% (36/250)，其中 4 例為 EV71，3 例為 CA16 及 29 例為其他 EV。建立亞太腸病毒偵測網絡(APNES)於 107 年 3 月 6 日在臺灣舉辦「臺越腸病毒疫苗法規研習會」，邀請臺越產官學代表與會，為執行腸病毒疫苗跨國臨床試驗建立合作機制。開發腸病毒疫苗抗原定量方法及腸病毒血清型快速鑑定方法，已利用具高中和抗體效價的單株體抗及兔子抗血清開發出 ELISA 方法，目前正與廠商洽談產學合作；在開發腸病毒血清型快速鑑定法方面，已設計第六套核酸探針進行測試，目前已與一家廠商完成 MOU 簽署。</p> <p>(4) 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程，以利打入國際市場與開發新型 BCG 疫苗：完成建立核酸分型方法，同時廠內正式文件亦已生效(SOP: GQ-00169「卡介苗聚合酶連鎖反應暨定序之試驗方法」)。團隊研發的重組疫苗 BCG 1 號及 2 號，比傳統母株 BCG 疫苗有更好、更長期的保護效果；而且也發現巨噬細胞在初期疫苗的重要性。</p> <p>(5) 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒血清：已完成將區域性眼鏡蛇毒中長短鏈神經毒素(Accession No: P01391, P60770)與心臟毒素(P60301)基因構築在 pET-9a 質體上。已分別完成 1 批重組短鏈神經毒素蛋白與重組長鏈神經毒素蛋白試做由動物實驗結果發現，重組短鏈神經毒素具有生物毒性，其半致死劑量與蛇毒中的短鏈神經毒素蛋白相似。</p>

## 18.再生醫學科技發展計畫

臺灣人口快速老化，相關慢性疾病如神經和心血管方面疾病對國民健康醫療資源影響甚巨。而前瞻新興科技再生醫療能提供新的治療策略，進而改善國人健康。國衛院在發展再生醫學上已有很好的利基，製造出人類誘導性多功能幹細胞與神經細胞，亦同時建立新穎幹細胞培養之科技技術，有機會提供再生醫療的細胞來源。神經退化/損傷性疾病嚴重影響病人生活品質；團隊在各項再生醫學的領域，例如周邊神經受傷之修復，擁有多國專利；帕金森氏症是常見的慢性神經退化疾病；現行治療(L-DOPA)方式雖可改善症狀，但長期使用會造成副作用，若開發以幹細胞移植治療帕金森氏症，將提供新的多巴胺細胞，並降低神經退化的情形。而心血管疾病多年來高居國人第二大死因，主要起因於血管病變包括粥狀動脈硬化(造成心肌受損)、動靜脈瘻管阻塞和血管再狹窄等，但仍欠缺有效治療方法；目前已從血液動力學或分子代謝發炎機制方面深入探討血管疾病，建置完善的動物疾病模式平臺，未來將研發最佳化之血管細胞或心肌細胞來修復與再生受傷的血管壁與心臟。此計畫之執行可促進發展臺灣再生醫療相關生技產業。目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
再生醫學科技發展	(1) 開發創新技術平臺。 (2) 發展再生醫學科技來治療周邊及中樞神經病變與損傷。 (3) 開發創新細胞療法與策略來治療心血管疾病。	(1) 國衛院研究團隊在開發平臺研究上，將原先所設計以靜磁場刺激改為動磁場(電磁場)刺激，主因過高靜磁場具有影響實驗環境及危害操作人員健康之風險，且現階段已完成 cbMSC-hTERT 細胞株培養及參數測試實驗，可供後續實驗使用。而第二代動磁場刺激器已導入冷卻系統，改善過熱問題，並結合細胞培養裝置設立體外培養平臺 (in-vitro model)，實驗參數測試中。 (2) 腦內黑質多巴胺神經的退化是巴金森氏症主要病因，利用移植神經幹細胞來治療巴金森氏症可以改善巴金森的症狀；但是由於免疫排斥反應，存活神經的細胞數目很少。Cyclosporin A 是一種小分子藥物可以用來抑制免疫排斥反應。長期給予 Cyclosporin A 的小分子藥物會造成多重副作用。建立「奈米小分子-Cyclosporin A」和檢驗 Cyclosporin A 釋放速率的方法，將有助於減少移植神經幹細胞排斥反應，增加神經幹細胞存活。 (3) 將人類胚胎幹細胞與誘導性多功能幹細胞分化成血管內皮細胞，透過免疫染色及功能性測試加以驗證。同時，有效率地將幹細胞分化成血管平滑肌細胞，並藉由流式細胞儀證實細胞平滑肌肌動蛋白表現可達90%以上；另建立可高效率將人類 iPSCs 分化為間葉幹細胞之最佳方式。

## 19. 強化早期臨床試驗能量

本計畫全面完善早期臨床試驗能量，將帶來我國生醫創新研發進入臨床階段和吸引國際藥廠與我國合作臨床階段的雙贏局面。藉由本計畫將可培育從事早期臨床試驗的高階人才和法規科學審查人才，以提供國內廠商早期臨床試驗設計與執行之策略諮詢及實務參與；研擬並公告可供研發團隊參考及依循之早期臨床試驗法規科學研發策略指導原則，提高早期臨床試驗計畫審查和管理的一致性、可預測性和透明度，以及縮短早期臨床試驗的審查時間與執行成效。對內，促進國內藥廠新藥臨床試驗計畫設計之合理性，可行性與時效性而得以提早進入、快速完成早期臨床試驗，投資成本下降、獲利增加；對外，提升臨床研究專業人員達國際水準，讓臺灣成為國際藥廠執行早期臨床試驗的首選國家，使臺灣成為亞洲的生技島。透過國內本身藥物動力學的研究，了解新藥在國人最佳的劑量、給法；新藥及早在國人常見的疾病試驗，更有機會改善國人常見疾病的治療，促進國民健康。目前執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
強化早期臨床試驗能量	建立早期臨床試驗網絡，培育高階早期臨床試驗人才，建立國人特有或常見之疾病相關基因變異資料庫，並建置早期臨床試驗法規科學研發策略指導原則，以加速國內生技醫藥產業發展。	<p>(1) 在國衛院 TCOG 架構下建立了早期臨床協調中心與統計中心，以推動各早期臨床試驗中心的協調整合，提升早期臨床試驗的審查效率與品質。107 年分別啟動研究人員發起之膽道癌(T3217)與胰臟癌(T5217)之第二期臨床試驗各 1 項，分別在 6 家與 8 家醫院收案，目前皆已通過成大 IRB。</p> <p>(2) 107 年規劃與臺大醫院/成大醫院等兩大醫學中心合作，建立早期臨床試驗網絡，以及改善其早期臨床試驗中心之規模與品質。臺大醫院合作領域為 Oncology、Infectious disease and Vaccine；成大醫院則為 Oncology、Healthy volunteer center (non-oncology phase I unit)。目前已完成計畫研提與審查，待醫學中心依審查意見修正計畫書後即可簽約執行。</p>

## 二、截至 107 年 6 月 30 日止預算執行情形

- (一) 政府補助收入執行數 9 億 2,991 萬 8 千元，較預計數 11 億 9,753 萬元，減少 2 億 6,761 萬 2 千元，約 22.35%，主要係政府補助支出實際核銷數較預計數減少，致依計畫執行情形認列之政府補助收入減少所致。
- (二) 勞務收入執行數 2 億 7,483 萬 8 千元，較預計數 2 億 7,870 萬 6 千元，減少 386 萬 8 千元，約 1.39%。
- (三) 其他業務收入執行數 2,922 萬 8 千元，較預計數 2,921 萬 4 千元，增加 1 萬 4 千元，約 0.05%。
- (四) 業務外收入執行數 904 萬 4 千元，較預計數 1,118 萬 2 千元，減少 213 萬 8 千元，約 19.12%，主要係收支併列之托兒所尚未列計所致。
- (五) 政府補助支出執行數 9 億 8,205 萬 3 千元，較預計數 12 億 7,891 萬 2 千元，減少 2 億 9,685 萬 9 千元，約 23.21%，主要係折舊與攤銷數較預計數減少及外撥計畫依約以暫付專案計畫款撥付，已執行但尚未核銷金額計 1 億 7,668 萬 4 千元，致實際核銷數較預計數減少所致。
- (六) 勞務成本執行數 2 億 5,981 萬 7 千元，較預計數 2 億 7,858 萬 9 千元，減少 1,877 萬 2 千元，約 6.74%。
- (七) 其他業務支出執行數 2,061 萬 6 千元，較預計數 2,198 萬 1 千元，減少 136 萬 5 千元，約 6.21%。
- (八) 業務外支出執行數 816 萬 9 千元，較預計數 1,015 萬 3 千元，減少 198 萬 4 千元，約 19.54%，主要係收支併列之托兒所尚未列計所致。
- (九) 以上總收支相抵後，計短絀 2,762 萬 7 千元，較預計數 7,300 萬 3 千元，減少 4,537 萬 6 千元，約 62.16%，主要係政府補助支出之折舊與攤銷數較預計數減少所致。

## 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 108 年度

單位：新臺幣千元

前年度決算數		科 目	本年度預算數		上年度預算數		比較增(減-)數		說 明
金額	%		金額	%	金額	%	金額	%	
3,529,367	100.00%	收入	3,328,858	100.00%	3,290,501	100.00%	38,357	1.17%	
3,488,563	98.84%	業務收入	3,286,111	98.72%	3,252,488	98.84%	33,623	1.03%	
3,426,450	97.08%	勞務收入	3,241,774	97.39%	3,213,536	97.66%	28,238	0.88%	詳200頁
62,113	1.76%	其他業務收入	44,337	1.33%	38,952	1.18%	5,385	13.82%	詳201頁
40,804	1.16%	業務外收入	42,747	1.28%	38,013	1.16%	4,734	12.45%	
40,804	1.16%	業務外收入	42,747	1.28%	38,013	1.16%	4,734	12.45%	詳202頁
3,576,086	101.32%	支出	3,420,522	102.75%	3,442,437	104.62%	(21,915)	-0.64%	
3,540,285	100.31%	業務支出	3,388,127	101.78%	3,409,056	103.61%	(20,929)	-0.61%	
3,474,230	98.44%	勞務成本	3,336,104	100.22%	3,365,095	102.27%	(28,991)	-0.86%	詳203頁
66,055	1.87%	其他業務支出	52,023	1.56%	43,961	1.34%	8,062	18.34%	詳206頁
35,801	1.01%	業務外支出	32,395	0.97%	33,381	1.01%	(986)	-2.95%	
35,801	1.01%	業務外支出	32,395	0.97%	33,381	1.01%	(986)	-2.95%	詳207頁
(46,719)	-1.32%	本期賸餘(短絀)	(91,664)	-2.75%	(151,936)	-4.62%	60,272	-39.67%	扣除轉列基金之建築設備折舊費用101,989千元，實際並無短絀。

# 財團法人國家衛生研究院

## 現金流量預計表

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

項 目	預算數	說 明
業務活動之現金流量		
稅前賸餘(短絀-)	(91,664)	
利息股利之調整	(8,358)	
未計利息股利之稅前賸餘(短絀)	(100,022)	
收取利息	8,284	
收取股利	74	
調整非現金項目		
折舊及攤銷	304,461	
報廢固定資產損失	7,659	
遞延收入增加(減少)	(75,673)	
業務活動之淨現金流入(流出)	144,783	
投資活動之現金流量		
購置固定資產減少(增加)	(103,055)	
購置無形資產減少(增加)	(22,500)	
投資活動之淨現金流入(流出)	(125,555)	
現金及約當現金淨增(淨減)	19,228	
期初現金及約當現金	1,436,714	
期末現金及約當現金	1,455,942	



中華民國 108 年度

科 目	上 年 度 餘 額	本 年 度 增(減-)數	截至本年度 餘 額	說 明
基金	8,447,897	-	8,447,897	
創立基金	2,000,000	-	2,000,000	
捐贈基金	6,187,093	-	6,187,093	
其他基金	260,804	-	260,804	
公積	3,679	-	3,679	
公積	3,679	-	3,679	
累積餘絀	(963,875)	(91,664)	(1,055,539)	
累積短絀	(963,875)	(91,664)	(1,055,539)	
合 計	7,487,701	(91,664)	7,396,037	



# 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 108 年度

單位：新臺幣千元

前年度 決算數	科目名稱	本年度 預算數	上年度 預算數	說 明
<b>2,318,067</b>	<b>政府補助收入</b>	<b>2,717,014</b>	<b>2,767,794</b>	
2,164,552	政府補助收入	2,554,551	2,613,143	本項係為衛福部補助科技綱要計畫經常門共2,554,551千元。
153,515	政府補助收入_設備轉列	162,463	154,651	本項係為衛福部補助科技綱要計畫資本門--分年轉列數154,804千元及減損資產轉列數7,659千元。
<b>1,017,424</b>	<b>政府專案計畫收入</b>	<b>470,343</b>	<b>420,185</b>	詳43頁至120頁。
386,877	科技部專案計畫	396,658	365,732	
553,595	衛福部及所屬專案計畫	-	-	
62,636	其他政府機關專案計畫	34,920	44,890	
14,316	專案計畫-設備轉列收入	38,765	9,563	專案計畫資本門--分年轉列數。
<b>90,959</b>	<b>民間專案計畫收入</b>	<b>54,417</b>	<b>25,557</b>	詳120頁至121頁。
90,959	民間機構專案計畫	54,417	25,557	
<b>3,426,450</b>	<b>總 計</b>	<b>3,241,774</b>	<b>3,213,536</b>	

# 財團法人國家衛生研究院

## 其他業務收入明細表

中華民國 108 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
62,113	其他業務收入	44,337	38,952	編列44,337千元分別為權利金收入7,757千元及技術材料服務等收入36,580千元。較上年度增列5,385千元，主要為技術材料服務收入增列所致。
62,113	總 計	44,337	38,952	

註：科目名稱依據行政院-財團法人預算書表格式及共通性會計科（項）目參考表及本院會計制度會計科目調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 業務外收入明細表

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

前年度 決算數	科目名稱	本年度 預算數	上年度 預算數	說 明
9,504	利息收入	8,284	8,552	主要為基金定存及公債利息收入。 (詳214頁利息收入分析表)
31,300	其他業務外收入	34,463	29,461	主要為附設托兒所收入、宿舍使用費 收入。
40,804	總 計	42,747	38,013	

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 108 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
2,412,863	政府補助支出	2,811,344	2,919,353	衛福部補助科技綱要計畫
934,703	用人費用	1,030,417	1,028,418	
678,770	薪資	746,309	744,873	依照本院員工薪給待遇標準編列。
804	加班費	800	1,056	依實際需要按勞基法規定編列。
119,130	獎金	135,670	135,189	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）。
64,271	退職金	70,271	69,474	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。
66,630	職工保險費	71,996	72,728	包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。
5,098	職工福利費	5,371	5,098	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。
597,336	服務費用	661,282	658,442	
62,211	水電費	86,105	86,988	依實際需要編列水電及瓦斯費。
5,302	郵電費	5,619	5,920	依實際需要編列郵遞費及電話費。
25,408	旅運費	32,053	32,881	本院研究人員進行國際學術交流合作或出席國際學術研討會發表重要傑出研究成果所需國外旅費(需經主辦會議單位審核通過)、國內差旅費等。
4,355	印刷裝訂與廣告費	4,475	4,593	依實際需要編列印刷各項憑證、帳冊、公務用表格及資料、簡訊等刊物、研討會海報及徵才刊登等。
89,477	修理保養及保固費	104,514	107,555	依實際需要編列研究室及辦公室修繕、各項機儀器設備維修、公務汽機車等設備及傳真事務機等維修、什項設備維修、電腦印表機等各項資訊設備修護等。
857	保險費	874	980	依實際需要編列臨床試驗保險、邀請學者來臺保險及車輛保險等費用。
369,613	一般服務費	376,140	368,218	依實際需要編列臨時及外包工資、機電操作維護之委託技術費、大樓管理費、資料檢索費及其他合作研究費等。
39,940	專業服務費	51,026	50,881	董事、顧問及專家學者指導之出席費、演講鐘點費、稿費、審查費、車馬費、醫師訪視指導費、執行業務公費及專家學者費等。



# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 108 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
173	公共關係費	476	426	依實際需要編列致禮花籃等費用。
<b>289,120</b>	<b>材料及用品消耗</b>	<b>436,273</b>	<b>490,822</b>	
28,335	文具用品	28,215	29,312	依實際需要編列圖書期刊、文具紙張及辦公用品等費用。
459	燃料油脂	431	446	依實際需要編列汽車燃料費用。
211,168	設備零件及耗材	353,406	403,335	本院各研究單位所需實驗藥品、實驗材料、器皿及相關設備零件消耗等材料。
18,183	環境美化	16,636	17,519	依實際需要編列環境美化及清潔費用。
30,975	其他用品	37,585	40,210	依實際需要編列壹萬元以下之電腦軟體費用、資訊費、會議及其他什支費用。
<b>13,773</b>	<b>租金費用</b>	<b>13,884</b>	<b>13,496</b>	
13,773	租金	13,884	13,496	依實際需要編列影印機租金、舉辦研習會等會議之場租、車租及臺北辦事處租金等。
<b>1,616</b>	<b>稅捐、規費及會費</b>	<b>1,754</b>	<b>1,745</b>	
247	稅捐	286	288	依實際需要編列各項使用牌照稅及汽車燃料使用費等。
335	規費	328	274	依實際需要編列各項規費。
1,034	會費	1,140	1,183	依實際需要編列各項會費。
<b>290,958</b>	<b>捐(補)助費</b>	<b>363,647</b>	<b>367,311</b>	
290,958	補助費	363,647	367,311	依實際需要編列論文補助費、整合性計畫經費及院際合作計畫等費用。
<b>33,097</b>	<b>獎勵及慰問費</b>	<b>33,647</b>	<b>34,409</b>	
33,097	獎勵及慰問費	33,647	34,409	依實際需要編列人才培育費用。
<b>4,096</b>	<b>訓練費用</b>	<b>13,647</b>	<b>12,450</b>	
4,096	訓練費用	13,647	12,450	依實際需要編列各項訓練費用。
<b>248,164</b>	<b>折舊及攤銷</b>	<b>256,793</b>	<b>312,260</b>	
248,164	折舊及攤銷	256,793	312,260	詳213頁折舊及攤銷費用預計表。

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

前年度 決算數	科目名稱	本年度 預算數	上年度 預算數	說 明
<b>991,418</b>	<b>政府專案計畫支出</b>	<b>470,343</b>	<b>420,185</b>	編列科技部、經濟部等其他政府機關專案計畫支出。
13,522	國外差旅費	16,832	16,688	編列計畫所需國外差旅費
277,792	研究人力費	158,434	145,418	編列計畫所需研究人力費
403,167	耗材及其他	196,837	194,028	編列計畫所需耗材及其他
90,676	管理費	53,725	52,289	編列計畫所需管理費
192,158	研究設備費	5,750	2,199	編列計畫所需研究設備費
14,103	專案計畫-其他費用	38,765	9,563	專案計畫折舊及攤銷，詳213頁折舊及攤銷費用預計表。
<b>69,949</b>	<b>民間專案計畫支出</b>	<b>54,417</b>	<b>25,557</b>	編列民間機構專案計畫支出。
1,192	國外差旅費	-	247	編列計畫所需國外差旅費
23,904	研究人力費	8,950	2,727	編列計畫所需研究人力費
38,109	耗材及其他	37,946	17,499	編列計畫所需耗材及其他
1,300	管理費	7,521	4,532	編列計畫所需管理費
5,444	研究設備費	-	552	編列計畫所需研究設備費
<b>3,474,230</b>	<b>總 計</b>	<b>3,336,104</b>	<b>3,365,095</b>	

註：科目名稱依據行政院-財團法人預算書表格式及共通性會計科（項）目參考表及本院會計制度會計項目調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 其他業務支出明細表

中華民國 108 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
53,625	其他業務支出	43,120	33,910	編列43,120千元為核酸定序、細胞株及動物飼養等技術材料費用等及權利金收益分配支出等。 較上年度增9,210千元，主要係細胞株費用增列所致。
12,430	折舊及攤銷	8,903	10,051	基金孳息等購置之設備及無形資產所產生折舊及攤銷，詳213頁折舊及攤銷費用預計表。
66,055	總 計	52,023	43,961	

註：科目名稱依據行政院-財團法人預算書表格式及共通性會計科（項）目參考表及本院會計制度會計科目調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 業務外支出明細表

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

前年度 決算數	科目名稱	本年度 預算數	上年度 預算數	說 明
4,329	金融資產評價損失	-	-	
1,083	兌換損失	-	-	
7,659	處分不動產、廠房 及設備損失	7,659	8,811	設備不堪使用報廢損失。
22,730	其他業務外支出	24,736	24,570	附設托兒所支出(收支併列)、 宿舍維護管理費等。
35,801	總 計	32,395	33,381	



財團法人國家衛生研究院  
固定資產投資明細表  
 中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

項 目	本年度預算數	說 明
不動產、廠房及設備		
機械及設備	71,055	購置研究設備及其附件等。
辦公設備	20,000	購置資訊硬體、網路設備及其附件等。
交通及運輸設備	7,000	汰換傳真機等設備。
什項設備	5,000	購置各式什項設備。
總 計	103,055	

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

209

# 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 108 年12月31日

單位：新臺幣千元

106年12月31日 實際數	科 目	108年12月31日 預 計 數	107年12月31日 預 計 數	比較增(減-)數
<b>資 產</b>				
<b>1,463,133</b>	<b>流動資產</b>	<b>1,536,944</b>	<b>1,517,716</b>	<b>19,228</b>
1,268,963	現金	1,455,942	1,436,714	19,228
120,383	應收款項	52,897	52,897	-
425	存貨	425	425	-
57,682	預付款項	12,000	12,000	-
15,680	其他流動資產	15,680	15,680	-
<b>753,933</b>	<b>基金及投資</b>	<b>753,933</b>	<b>753,933</b>	-
497,978	基金	497,978	497,978	-
55,086	透過損益按公允價值衡量之金融資產-非流動	55,086	55,086	-
200,188	持有至到期日金融資產-非流動	200,188	200,188	-
681	以成本衡量之金融資產-非流動	681	681	-
<b>6,896,669</b>	<b>不動產、廠房及設備</b>	<b>6,482,531</b>	<b>6,673,289</b>	<b>(190,758)</b>
1,186,985	土地	1,186,985	1,186,985	-
5,077	土地改良物	5,077	5,077	-
(2,962)	累積折舊	(3,637)	(3,299)	(338)
6,547,066	房屋及建築物	6,547,066	6,547,066	-
(1,765,458)	累積折舊	(2,042,692)	(1,936,291)	(106,401)
3,035,043	機械及設備	3,092,961	3,084,556	8,405
(2,252,030)	累積折舊	(2,442,453)	(2,353,151)	(89,302)
344,647	辦公設備	363,108	353,617	9,491
(244,912)	累積折舊	(272,547)	(257,415)	(15,132)
61,468	交通及運輸設備	71,942	65,447	6,495
(40,707)	累積折舊	(45,863)	(42,011)	(3,852)
67,694	什項設備	68,982	69,626	(644)
(45,242)	累積折舊	(46,398)	(46,918)	520
<b>80,368</b>	<b>無形資產</b>	<b>92,703</b>	<b>88,510</b>	<b>4,193</b>
15,710	專利權	20,210	17,710	2,500
(4,761)	累計攤銷	(6,628)	(5,617)	(1,011)
151,907	其他無形資產	177,471	161,981	15,490
(82,488)	累計攤銷	(98,350)	(85,564)	(12,786)
<b>2,331</b>	<b>其他資產</b>	<b>2,331</b>	<b>2,331</b>	-
2,331	存出保證金	2,331	2,331	-
<b>9,196,434</b>	<b>資產合計</b>	<b>8,868,442</b>	<b>9,035,779</b>	<b>(167,337)</b>
<b>負 債</b>				
<b>550,657</b>	<b>流動負債</b>	<b>550,657</b>	<b>550,657</b>	-
330,184	應付款項	330,184	330,184	-
215,661	預收款項	215,661	215,661	-
4,812	其他流動負債	4,812	4,812	-
<b>1,006,140</b>	<b>其他負債</b>	<b>921,748</b>	<b>997,421</b>	<b>(75,673)</b>
27,118	存入保證金	27,118	27,118	-
979,022	遞延收入	894,630	970,303	(75,673)
<b>1,556,797</b>	<b>負債合計</b>	<b>1,472,405</b>	<b>1,548,078</b>	<b>(75,673)</b>
<b>淨 值</b>				
<b>8,447,897</b>	<b>基金</b>	<b>8,447,897</b>	<b>8,447,897</b>	-
2,000,000	創立基金	2,000,000	2,000,000	-
6,187,093	捐贈基金	6,187,093	6,187,093	-
260,804	其他基金	260,804	260,804	-
<b>3,679</b>	<b>公積</b>	<b>3,679</b>	<b>3,679</b>	-
3,679	公積	3,679	3,679	-
<b>(811,939)</b>	<b>累積餘絀</b>	<b>(1,055,539)</b>	<b>(963,875)</b>	<b>(91,664)</b>
(811,939)	累積短絀	(1,055,539)	(963,875)	(91,664)
<b>7,639,637</b>	<b>淨值合計</b>	<b>7,396,037</b>	<b>7,487,701</b>	<b>(91,664)</b>
<b>9,196,434</b>	<b>負債及淨值合計</b>	<b>8,868,442</b>	<b>9,035,779</b>	<b>(167,337)</b>

註：107年度預計數係就法定預計數按實際業務狀況調整之數額(即原有之調整後預計數)；科目名稱依據行政院-財團法人預算書表格式及共通性會計科(項)目參考表及本院會計制度會計科目調整之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 員工人數彙計表

中華民國 108 年度

單位：人

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

# 財團法人國家衛生研究院

## 用人費用彙計表

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

科目名稱 職類(稱)	薪資	加班費	獎金	退職金	職工 保險費	職工 福利費	總計
特聘研究員	59,327	-	7,711	4,075	2,335	97	73,545
博士級以上研究人員	242,491	-	43,684	22,841	18,254	1,217	328,487
醫護人員	30,073	-	5,239	2,600	2,917	254	41,083
研究助理	188,007	-	35,849	18,403	22,364	1,947	266,570
疫苗cGMP技術人員	44,364	420	7,979	4,198	5,579	460	63,000
技術人員	37,590	-	7,289	3,823	4,183	287	53,172
科管人員	50,137	-	9,618	4,940	5,662	335	70,692
行政人員	94,320	380	18,301	9,391	10,702	774	133,868
總計	746,309	800	135,670	70,271	71,996	5,371	1,030,417

# 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 108 年度

單位：新臺幣千元

會計科目	土地 改良物	房屋 及建築	機械 及設備	辦 公 設 備	交通及 運輸設備	什 項 設 備	專利權	其他無形 資產	總計
上年度資產原值	5,077	6,547,066	3,084,556	353,617	65,447	69,626	17,710	161,981	10,305,080
本年度新增資產	-	-	71,055	20,000	7,000	5,000	2,500	20,000	125,555
本年度估計報廢資產	-	-	62,650	10,509	505	5,644	-	4,510	83,818
本年度資產總計	5,077	6,547,066	3,092,961	363,108	71,942	68,982	20,210	177,471	10,346,817
折舊方法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	直線法	-
本年度折舊及攤銷總計 (1)+(2)+(3)+(4)	338	106,401	147,096	23,718	4,259	4,342	1,011	17,296	304,461
(1)捐補助計畫折舊及 分年攤銷費用	-	-	114,579	19,418	4,208	3,921	1,011	11,667	154,804
(2)轉列基金之建築設 備折舊	-	101,989	-	-	-	-	-	-	101,989
(3)專案計畫折舊及分 年攤銷費用	-	-	30,894	2,784	15	31	-	5,041	38,765
(4)其他經費購置設備 折舊及攤銷費用	338	4,412	1,623	1,516	36	390	-	588	8,903



# 財團法人國家衛生研究院

## 利息收入分析表

中華民國 108 年度

單位：新臺幣千元

項 目	本 金	利 率	期 間	新 臺 幣	說 明
一般利息					
臺幣定存	709,717	0.4075%	1 年	2,892	
外幣定存	205,857	1.686%	1 年	3,470	
公債利息					
	50,000	0.500%	1 年	250	
	50,000	0.950%	1 年	475	
	100,000	1.197%	1 年	1,197	
總 計	1,115,574			8,284	

**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 108 年度

單位：新臺幣千元

計畫別 \ 科目別	研究經費				管理及共同費用	經常門小計	資本門	計畫總計
	人事費	材料費	其他費用	小計				
1. 醫衛生命科技研究計畫	746,894	50,000	462,448	1,259,342	305,058	1,564,400	30,000	1,594,400
2. 符合PIC/S GMP生物製劑廠營運規模	63,000	6,000	35,485	104,485	23,000	127,485	3,000	130,485
3. 新穎標靶之創新藥物研究與開發	21,129	25,000	11,428	57,557	13,943	71,500	9,500	81,000
4. 物質成癮研究計畫	5,097	2,000	1,933	9,030	2,188	11,218	-	11,218
5. 尖端醫藥生技研發計畫	17,607	44,600	23,933	86,140	20,866	107,006	6,000	113,006
6. 提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究	1,761	1,570	2,310	5,641	1,367	7,008	135	7,143
7. 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用	6,603	5,724	5,282	17,609	4,266	21,875	3,275	25,150
8. 整合性藥物化學核心實驗室	8,716	12,280	19,727	40,723	9,865	50,588	5,000	55,588
9. 臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療	3,081	4,500	4,930	12,511	3,030	15,541	-	15,541
10. 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系	4,402	67,769	41,641	113,812	27,569	141,381	6,000	147,381
11. 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫	4,402	23,293	55,362	83,057	20,120	103,177	30,945	134,122
12. 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫	4,402	50,000	48,979	103,381	25,042	128,423	7,500	135,923
13. 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫	3,521	35,000	24,336	62,857	15,226	78,083	11,400	89,483
14. 再生醫學科技發展計畫	3,565	4,000	4,711	12,276	2,974	15,250	500	15,750
15. 強化早期臨床試驗能量。	7,237	16,970	35,820	60,027	14,541	74,568	4,300	78,868
16. 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手	3,962	3,500	13,709	21,171	5,129	26,300	8,000	34,300
17. 食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進	1,761	1,200	5,691	8,652	2,096	10,748	-	10,748
<b>總 計</b>	<b>907,140</b>	<b>353,406</b>	<b>797,725</b>	<b>2,058,271</b>	<b>496,280</b>	<b>2,554,551</b>	<b>125,555</b>	<b>2,680,106</b>

註：本表不含折舊及無形資產分年攤銷費用