

財團法人
國家衛生研究院

107 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 107 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、105 年度及 106 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、政府補助收入明細表·····	200
貳、勞務收入明細表·····	201
參、其他業務收入明細表·····	202
肆、業務外收入明細表·····	203
伍、政府補助支出明細表·····	204
陸、勞務成本明細表·····	206
柒、其他業務支出明細表·····	207
捌、業務外支出明細表·····	208
玖、固定資產投資明細表·····	209
壹拾、基金數額變動明細表·····	210

參考表

壹、資產負債預計表·····	211
貳、員工人數彙計表·····	212
參、用人費用彙計表·····	213
肆、折舊及攤銷費用預計表·····	214
伍、利息收入分析表·····	215
陸、綱要計畫補助收入計畫明細表·····	216

總 說 明

財團法人國家衛生研究院

總說明

中華民國 107 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。

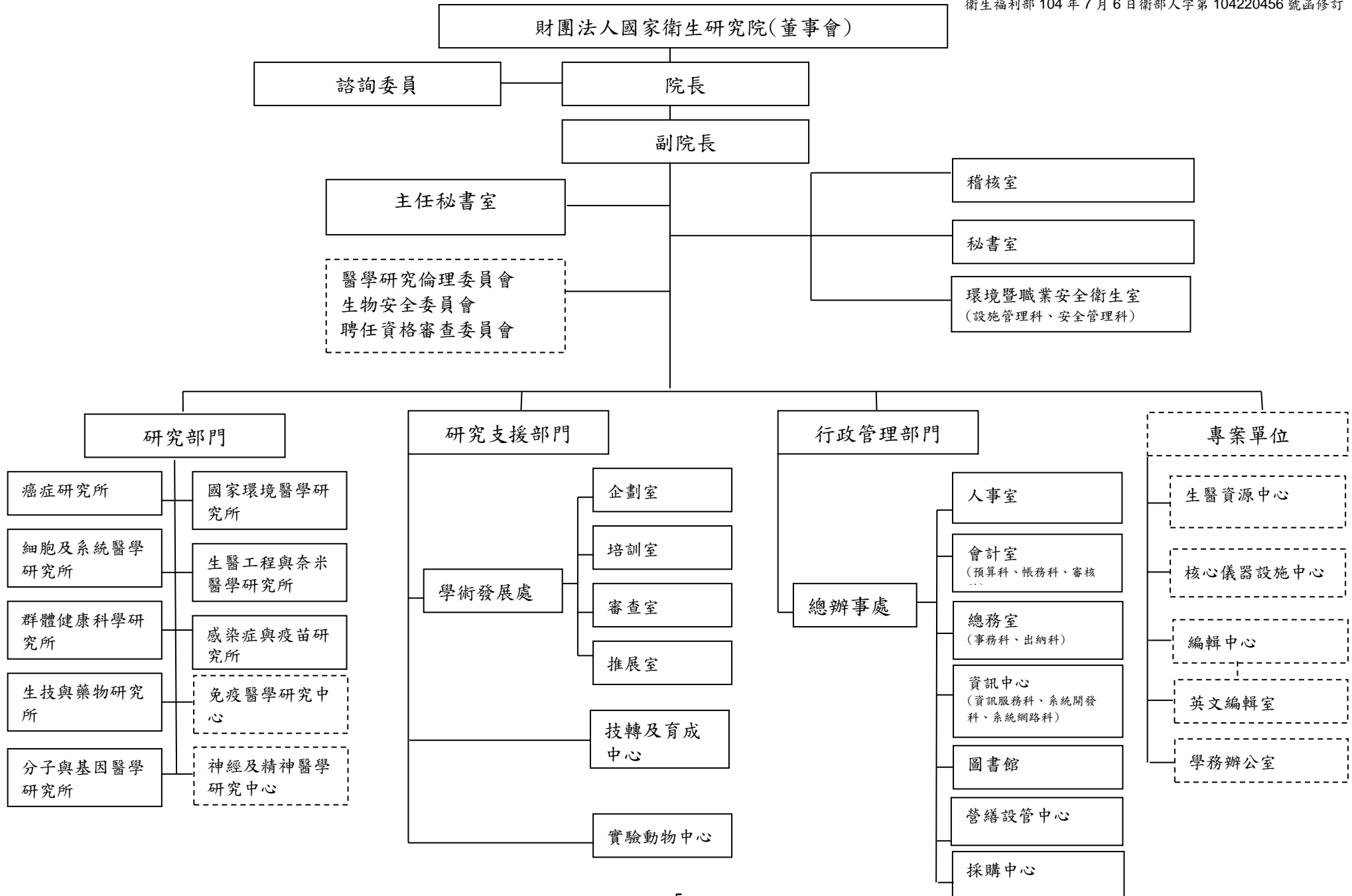
三、組織概況

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

財團法人國家衛生研究院組織架構圖

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



貳、本年度工作計畫

國衛院於民國 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」、與環境保護署共同提出「細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究」、「建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略」、「整合性食品健康風險評估機制建立」，以及與國立陽明大學、友華生技公司共同提出之雄才大略 2.0 版計畫「促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發」、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」、「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」等 14 項計畫。107 年度新增執行 5 項科技計畫，包括「銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫」、「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」、「建立亞太疫苗及血清研發中心計畫」、「再生醫學科技發展計畫」及「強化早期臨床試驗能量」。綜上，107 年度本院執行 19 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 107 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	107 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 2 年)	6,351,125	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 2 年)	407,439	90,485
(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 2 年)	453,364	101,948
(四) 物質成癮研究計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	67,733	14,497
(五) 細懸浮微粒(PM _{2.5})特徵對民眾健康影響之研究 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	118,500	30,000
(六) 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	44,908	10,513
(七) 整合性食品健康風險評估機制建立 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	172,461	33,783
(八) 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發 (104 年 1 月～107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)	225,943	61,325
(九) 尖端醫藥生技研發計畫 (105 年 1 月～108 年 12 月，共 4 年，第 3 年)	593,012	137,965
(十) 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 3 年)	90,900	12,664
(十一) 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 2 年)	171,259	35,867
(十二) 整合性藥物化學核心實驗室 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	265,982	64,334

計畫名稱	計畫全程預算數	107 年預算數
(十三) 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 2 年)	99,058	22,358
(十四) 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 2 年)	663,631	147,381
(十五) 銀髮智慧健康照護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 2 年)	277,200	70,000
(十六) 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 2 年)	728,065	166,615
(十七) 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 2 年)	401,000	95,000
(十八) 再生醫學科技發展計畫 (106 年 1 月～109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)	61,650	15,750
(十九) 強化早期臨床試驗能量 (107 年 1 月～110 年 12 月，共 4 年，第 1 年)	367,060	91,765
小計		2,796,650

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

(一)醫衛生命科技研究計畫	
經費需求	<p>人事費：737,899 千元</p> <p>材料費：58,379 千元</p> <p>其他費用：467,089 千元</p> <p>設備費：25,000 千元</p> <p>管理及共同費用：306,033 千元</p> <p>支出小計：1,594,400 千元</p>
計畫說明	<p>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</p>

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

	<p>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>107 年度預計發表發表 Top 15% 國際期刊論文 150 篇(本院研究人員為第一作者或通訊作者；提出 5 項政策建言；獲得 20 件專利；技術移轉 6 件；提供 14 項技術服務等。</p> <p>綜上所述，為完整呈現本院各項重要工作，107 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 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 衛生政策及醫療保健研究 <ol style="list-style-type: none"> 醫事人力發展評估計畫 III 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 偏鄉居民慢性病監測及健康行為研究 以「國民健康訪問調查」監測國人健康指標的改變 預立照護計畫與安寧緩和療護利用之提升：資訊庫建置與推廣策略研發 職場「健康飲食環境」與「動態生活文化」促進計劃 國民健康調查資料管理中心任務之執行與運作 環境安全及氣候變遷 <ol style="list-style-type: none"> 整合性生活型態與環境健康風險評估研究 環境公平性之探討與變動趨勢研究
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。</p>
計畫項目	促進中老年人健康老化(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究－第二期 老人功能衰退的生物層面與健康影響層面之研究 中老年糖尿病患的營養狀態評估 高齡醫學及健康福祉研究，促進研究轉譯
預期績效	<p>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。</p>
計畫項目	兒童醫學與健康研究(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 兒童及青少年行為之長期發展研究第四期計畫 臺灣兒童健康福祉面向之探究 臺灣先天性心臟病童父母親職壓力以及兒童發展問題之探討 利用塑化劑高暴露族群的追蹤資料探討兒童過敏性疾病相關指標之變化
預期績效	<p>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)</p>

	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。
計畫項目	臺灣微生物抗藥性監測(106年1月-109年12月，共4年，第2年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臺灣微生物抗藥性監測計畫 2. 臨床重要致病菌感染之治療預後分析：強調抗生素的選用 3. 社區人畜共通抗藥細菌之研究 4. 臺灣黴菌抗藥性偵測計畫 5. 臺灣黴菌實驗中心
預期績效	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。
計畫項目	代謝及免疫發炎疾病(106年1月-109年12月，共4年，第2年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究 <ol style="list-style-type: none"> (1) 基因與環境對於新陳代謝及心血管相關性狀的影響及風險評估 (2) 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究：動脈硬化與認知功能衰退 (3) 控制血壓以降低第2型糖尿病腎臟病變風險之研究 2. 動脈粥狀硬化機制與治療研究 <ol style="list-style-type: none"> (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 (2) 探討與血管堵塞之相關因子 (3) 植體動脈硬化的診斷及治療 3. 血管病變機制探討 <ol style="list-style-type: none"> (1) 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 (2) 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 4. 免疫發炎疾病研究 <ol style="list-style-type: none"> (1) 免疫調控及發炎性疾病之細胞訊息傳遞 (2) 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 (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 (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 (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 (6) MAP4K4 在巨噬細胞訊息傳遞及發炎反應中的角色
預期績效	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。
計畫項目	癌症預防及治療(106年1月-109年12月，共4年，第2年)

1. 上呼吸消化道癌研究計畫
 - (1) 免疫系統、發炎及感染與頭頸癌風險及預後之關聯性研究
 - (2) 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
 - (3) 探討環境因子誘導及表觀遺傳調控之微核糖核酸在口腔癌發炎反應中扮演的角色
 - (4) 口腔癌細胞與淋巴內皮細胞之間的交互作用：評估受體酪胺酸激酶在口腔癌淋巴結轉移
 - (5) 口腔癌細胞中致癌性酪氨酸激酶與基因融合體之鑑定
 - (6) 發展肺癌與口腔癌之表觀基因性防治策略
 - (7) 基因損傷訊息傳導在影響口腔癌形成及腫瘤微環境之角色：從機制到藥物開發
 - (8) 頭頸癌對治療產生抗性的機轉研究
2. 胰臟癌研究計畫
 - (1) 尋找新穎胰臟癌幹細胞相關治療標靶
 - (2) 分泌性 HSP90 α 誘導人類胰管表皮細胞的細胞幹性之機轉探討
 - (3) 巨噬細胞與癌細胞融合在放射照射後胰臟癌惡化扮演的角色
 - (4) 探討胰臟癌細胞的代謝過程與腫瘤幹細胞和 Gemcitabine 抗藥性的關聯
 - (5) 胰臟癌弱酸微環境誘發半胱胺酸蛋白酶之角色功能探討
 - (6) AXL 在胰臟癌與肺癌細胞的調控機制以及其與 Mig-6、p53、ROS、Rac1 及 C1-TEN 關係的探討
 - (7) 胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發
3. 腺體腫瘤研究
 - (1) 建立腺體相關癌症轉譯醫學中心(TCGM)：聚焦於乳癌，攝護腺癌及膽道癌
 - (2) SHH 訊息傳遞與肝內膽管癌小鼠疾病動物模式的建立
4. 實驗性療法開發
 - (1) TGF-B 和 AMPK 訊息傳遞系統的相互調控在糖尿病與癌症之研究
 - (2) 胃腸胰臟神經內分泌瘤基因及流行病學之研究
 - (3) 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法
 - (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
 - (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
 - (6) 調控基因損傷修復機制與大腸直腸癌治療之應用研究
 - (7) 在老年癌症病人以完整老年學評估(CGA)預測化學治療毒性之研究
 - (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瘤化療藥物的開發
 - (9) 消化系癌症的第二段及第三段預防的轉譯研究
 - (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
5. 臨床試驗研究
 - (1) 臺灣癌症臨床研究合作組織
 - (2) Extracellular Matrix /Integrin 與 TGFb 相關生物標記作為胰臟癌患者臨床預後因子之探討
 - (3) 在局部侵犯之胰臟癌病患，給予引導式化學治療與同步放射治療併化學治療的隨機分配第二相臨床試驗
 - (4) 鼻咽癌患者治療緩解後 EB 病毒再活化與膳食補充品兒茶素對病毒再活化之影響－隨機分組試驗
 - (5) 臺灣慢性淋巴性白血族群存活差異背後之分子特徵
 - (6) 多中心前瞻性研究評估以第一線抗生素治療早期幽門螺旋桿菌陽性胃單純原發
 - (7) 以 LDK378 作為對局部晚期或轉移性，且具有 ROS1 或 ALK 蛋白高度表達之

	<p>肝內及肝門膽管癌治療的第二期臨床試驗</p> <p>(8) 收集胃腸胰臟神經內分泌瘤病患資料的臺灣多中心之觀察性登錄研究</p> <p>6. 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) 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>老化與神經退化疾病(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</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) 以果蠅模式生物探討神經元修剪與神經退化疾病之關聯性</p> <p>(4) 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>(5) 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) 嗎啡 mu 受體藥物對腦中風的治療</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>3. 攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的的開發</p> <p>(1) 探討攝護腺癌轉移新穎治療及預後方法</p> <p>(2) 持續性類固醇合成醋進前列腺癌發展為具去勢抗性的骨頭轉移癌</p> <p>4. 幹細胞之再生醫學應用</p> <p>(1) 神經幹細胞衍生之神經生長因子及抗發炎因子於神經再生的機轉</p> <p>(2) 研究組織間葉幹細胞對於應用上的策略</p> <p>(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</p> <p>(4) 研究操控 Notch 和 TGF-beta 訊息來應用於毛囊再生和表皮修復</p> <p>(5) 發展再生醫學之可分解智能型水膠材料</p> <p>(6) 研發應用間質幹細胞 exosomes 於腦損傷之治療</p> <p>5. 骨關節系統老化研究：退化性關節炎的免疫致病機轉和治療方法</p>
預期績效	<p>我國老年醫學研究屬於起步階段，目前缺乏老化症狀相關之代謝預測機制與篩選標準。而神經退化性疾病包括阿茲海默症、巴金森氏症、腦中風等。根據流行病學統計指出，隨著近年人口結構老化，罹患神經退化性疾病人數逐年增加，未來可能會取代癌症，造成社會及醫療資源龐大的負擔。然而神經退化疾病的發</p>

	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	環境健康醫學(106年1月-109年12月，共4年，第2年)
	<ol style="list-style-type: none"> 環境荷爾蒙對國人及未來世代健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> (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 (2) 環境賀爾蒙對脂肪細胞代謝之機轉研究 (3) 生命早期環境新興污染物暴露與兒童及青少年代謝症候群發生之孕婦新生兒長期追蹤研究 (4) 雌激素與類雌激素物質對肺腺癌細胞抗藥性的影響 (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 空氣汙染對國人健康之衝擊 <ol style="list-style-type: none"> (1) 探討臺灣空氣懸浮微粒組成與多環芳香烴受器相關毒理之關係 (2) 探索空氣中細懸浮微粒暴露所引發之心血管疾病之潛在生物標記 (3) 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(II) (4) 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 (5) 細懸浮微粒(PM_{2.5})流行病學調查研究-- 細懸浮微粒與暴露評估方法、粒徑、地理位置、和來源在毒性上之交互作用研究 (6) 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 職業醫學 <ol style="list-style-type: none"> (1) 我國勞工精神健康探討 (2) 推估發炎疾患的疾病負擔與預防之成本效果分析
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	感染症及微生物菌相(106年1月-109年12月，共4年，第2年)
	<ol style="list-style-type: none"> 全國重要致病菌研究 <ol style="list-style-type: none"> (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 (2) 探討抗藥性金黃色葡萄球菌感染引起的病生理反應 (3) 金黃色葡萄球菌的免疫逃避 (4) 臺灣麴菌症分子流行病學及抗藥性監測 (5) 不動桿菌之臨床與細菌學特性及利用大型資料庫監測與預估感染症及其相關藥物之影響 (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 (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 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"> (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 (2) 建立越南胡志明市以醫院為基礎進行腸病毒及流感病毒之偵測系統 (3) 國家衛生研究院臺南病毒檢驗與研究實驗室 (4) 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 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"> (1) 針對 EB 病毒相關癌症發展調控細胞代謝的新型療法 (2) C 型肝炎病毒於 EFT4R 小鼠模式的病理研究

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	研究平臺及疾病模式發展 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 基因體醫學 <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝癌基因體變異之轉譯研究 (2) 建立以免疫總譜為基礎之個體化醫療 (3) 微生物基因體學之醫療應用發展 建立研究平臺及發展疾病模式 <ol style="list-style-type: none"> (1) 基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之研究 (2) 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 (3) 細胞轉錄與轉錄後調控與人類疾病的關聯 (4) 以演化觀點來重建與解析特定物種之蛋白質交互網路 (5) 分群方法在疾病監測系統上的應用 (6) 以系統生物學方法解析及預測人類基因的功能 大數據分析應用、智慧化加值：高通量 omics 巨量資料於複雜型疾病之方法研究及平臺建置 臨床試驗與統計研究 <ol style="list-style-type: none"> (1) 調適性臨床試驗設計 (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
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	新藥開發核心技術之建構發展與運用 (106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究 2. 自動化高速藥物篩選研究 3. 循理化藥物設計與結構生物學研究 4. 疾病動物模式建立與動物藥理研究 5. 藥物動力學與代謝研究 6. 藥物毒性劑量範圍預試驗研究 7. 藥物預配方與早期劑型研發
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	醫學工程與奈米醫學(106年1月-109年12月，共4年，第2年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 生醫材料及再生醫學 <ol style="list-style-type: none"> (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 (2) 利用動物模式探討心臟與骨骼肌疾病的粒線體病變 (3) 利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖(第二期) (4) 探討培養於生物分解性薄膜上之角膜內皮前軀細胞治療角膜相關病變 (5) 開發表面電漿共振生物晶片系統於生物醫學之應用 (6) 高通量腫瘤細胞藥物篩選平臺開發 (7) 探討隱形眼鏡保養液對於隱形眼鏡溶菌酶吸附及摩擦行為之影響 2. 生醫影像 <ol style="list-style-type: none"> (1) 以高效能磁振造影系統與資訊科技解譯大腦微結構 (2) 發展前臨床正子斷層掃描與磁振造影整合系統以探討阿茲海默症 (3) 高強度聚焦超音波於人體器官的治療應用研究 (4) 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 (5) 改善中子捕獲治療藥物的劑型並評估其治療腦瘤的可行性 3. 醫用電子 <ol style="list-style-type: none"> (1) 透過多模態活體造影系統監視神經血管之恢復功能與血腦屏障之完整性並評估周邊神經刺激性干預於小動物腦中風模型 (2) 聚焦超音波治療糖尿病多發性神經病變之研究 4. 奈米醫學 <ol style="list-style-type: none"> (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 (2) 新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展 (3) 無有機溶劑之奈米劑型技術開發 (4) 發展可對抗「具順鉑抗藥性癌細胞」的「鉑金」藥物 (5) 先端海藻膠應用：磷酸鈣/氧化鐵@海藻膠及金@海藻膠核殼結構奈米粒子於磁導化療及磁熱治療的應用
預期績效	<p>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。</p>
計畫項目	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2年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療型人類乳突病毒疫苗的實驗室等級產程開發 2. 開發Fcγ受體導向之疫苗技術 3. 發展新型細胞製程用於克沙奇疫苗生產 4. 疫苗醣質體分析與免疫性改善 5. 開發老年人萬用型的肺炎鏈球菌疫苗 6. 開發微奈米遞送系統評估最佳化疫苗接種途徑 7. 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 8. 細胞工程與製程優化提升疫苗產能 9. 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 10. 發展廣效型流感疫苗新平臺

預期績效	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。
計畫項目	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 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 生醫研究資源服務 <ol style="list-style-type: none"> (1) 生物資訊教育訓練平臺建置與服務 (2) 醫藥衛生研究資料庫 (3) 細胞庫核心設施之建置與服務 2. 生醫研究核心設施 <ol style="list-style-type: none"> (1) 實驗動物中心 (2) 核心儀器設施 (3) 基因轉殖鼠核心實驗室 (4) 動物行為核心設施 (5) 斑馬魚核心設施
預期績效	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。
計畫項目	推動醫藥衛生研究(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 推動醫藥衛生研究 2. 醫衛人才培育 3. 醫衛人才獎助
預期績效	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。
計畫項目	建立國內外學術合作(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 推動臨床研究合作網絡 <ol style="list-style-type: none"> (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
預期績效	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。
--	--

(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模	
經費需求	<p>人事費：63,000 千元</p> <p>材料費：6,000 千元</p> <p>其他費用：1,985 千元</p> <p>管理及共同費用：19,500 千元</p> <p>支出小計：90,485 千元</p>
計畫說明	<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>
計畫項目	維持符合我國 PIC/S GMP 之生物製劑廠基本營運規模
	<ol style="list-style-type: none"> 維持符合我國 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 2 年) 維持及提升 PIC/S GMP 生產線運作及疫苗製備技術(軟硬體需提升、屆維護及汰舊換新年限之機儀器需更新)，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。 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 2 年)，例如： 承接疾病管制署委託製造合約(含卡介苗與抗蛇毒血清)； 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 EV71 疫苗及新型流感疫苗； 開發新型疫苗(B 型腦膜炎重組次單元疫苗)。
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 疫苗開發過程涵蓋由實驗室研發至產品上市，其中包含品質管理、醫藥法規、IND 申請，上下游製程技術與品管檢驗分析方法和動物免疫試驗等作業。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。 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。 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

	<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>5. 本院致力於培育更多國內醫學科學、公共衛生及生物科技之人才，落實國內關鍵技術自主，帶動疫苗生技產業的深耕與生根。</p> <p>6. 發展自製疫苗之相關技術，使我國能在世界上有迫切疫苗需求時，提供疫苗或生產技術援助他國，進而推動國際衛生外交。。</p>
--	--

(三) 新穎標靶之創新藥物研究與開發	
經費需求	人事費：20,287 千元 材料費：45,000 千元 其他費用：8,731 千元 設備費：10,000 千元 管理及共同費用：17,930 千元 支出小計：101,948 千元
計畫說明	<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，本院自 2017 年起持續配合生技產業策略諮議委員會議、行政院 2015 年經濟發展願景，以及科技會報預訂於 2016 年推動之生物經濟發展策略規劃 (製藥及其服務)，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 (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。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 (immuno-oncology)、感染症與老年相關疾病等，以品質 (quality)、速度 (speed) 及價值 (value) 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。</p>
計畫項目	新穎標靶之創新藥物研究與開發
	<ol style="list-style-type: none"> 癌症/癌症免疫療法研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 第 II 型磷脂酰肌醇磷酸激酶 type II phosphatidylinositol phosphate kinase (type II PIP kinases) 肝炎引起相關肝癌：B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 止痛類研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> μ-opioid receptor (MOR) 感染症研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> 肺結核病 (mycobacterium tuberculosis, MTB, disease related target) 抗甲氧苯青黴素金黃葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 老年疾病研發標靶(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> CDGSH iron sulfur domain 2 (CISD2) Age related macular degeneration (AMD) 新一代技術平臺(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> 人源性腫瘤異種移植 (patient-derived xenograft, PDX) 模型
預期績效	<p>本計畫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，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</p>

	<p>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，預估每 1-2 年產出 1 項候選藥物。並透過 out-reach 方式與學研以及其他法人單位進行早期藥物研發，導入新藥領域知識 (domain knowledge)，將基礎研究轉為應用研究，進行 first-in-class/best-in-class 之新藥開發，持續促成產學合作、技術移轉或衍生新創公司。將可實質加值政府推動 10 年期「臺灣生物經濟產業發展方案」之成果產出。</p>
--	---

(四)物質成癮研究計畫	
經費需求	人事費：5,444 千元 材料費：2,200 千元 其他費用：4,026 千元 管理及共同費用：2,827 千元 支出小計：14,497 千元
計畫說明	<p>隨著科技的發展、新藥品研發、資訊傳播快速交流、社會環境治安變遷及生活壓力等多重因素伴隨，國內外皆受到藥物濫用與成癮問題的衝擊。新興濫用藥物與物質不斷推陳出新，年輕人的藥物濫用趨勢逐年成長，已是不爭的事實。近來臺灣藥物濫用問題日趨嚴重。藥物濫用在病患除了造成物質成癮問題外，也與愛滋病、肝炎感染及神經退化疾病有密切關係。病患長期治療造成的社會成本耗費。暴力、偷竊、搶劫、及經濟犯罪等違法脫序行為，也都常與濫用藥物有關。濫用藥物影響家庭生活、教育、社會治安、國家經濟及國民生產力。</p> <p>為有效管理及改善藥物濫用及物質成癮問題，本計畫整合衛生福利部食品藥物管理署、疾病管制署及國家衛生研究院，協同國內藥癮防治機構，共同籌組多元的研究團隊，配合衛生福利部「落實品質、提升效率、均衡資源、關懷弱勢」的施政願景，規劃從基礎的成癮者臨床特徵研究、成癮新藥之轉譯醫學研究、成癮相關衛生政策研究，到成癮治療的人才培訓，希望促進對成癮機制的瞭解，研發合適之治療藥物，培育專科醫師及非醫師成癮醫療專業人員，並強化管制藥之管理制度與使用規範，以有效改善濫用藥物的問題。本計畫之最終目的，除了希望能給予藥物濫用者適切的治療以恢復健康外，也期望能由政策面著手，建構完整的防制體系，減低藥物濫用與成癮問題造成的社會危害與經濟損失，以保障國民健康及生命財產安全。</p>
計畫項目	物質成癮研究計畫
	<ol style="list-style-type: none"> 海洛因成癮者治療 <ol style="list-style-type: none"> 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 2 年) 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 2 年) 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 2 年) 開發對新興成癮藥物成癮的治療策略 <ol style="list-style-type: none"> 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 2 年) 新興物質成癮者臨床特徵(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 神經退化及物質成癮醫學研究動物核心設施：支援新興成癮藥物及神經退化治療之轉譯醫學研究(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 臺灣成癮醫學訓練計畫(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 跨部會物質成癮合作機制；新興濫用藥物臨床特徵、成癮機轉、治療策略及高效能生體檢體分析方法等。 濫用藥物之檢驗技術開發與資料建立；開發預防診斷工具，減少副作用、發展新興成癮藥物治療策略等。 長期美沙冬替代治療療效追蹤；改善女性病患美沙冬治療醫療資源應用，降

	<p>低醫療成本等。</p> <p>4. 強化管制藥品使用、管理或列管制度相關分析；研析國內高齡人口族群之疼痛、睡眠障礙之現況；推動在地化藥物濫用防制。</p> <p>5. 藉藥癮治療人員培訓，降低醫療成本，並改善成癮治療品質；辦理成癮醫療臨床和研究訓練課程。</p> <p>6. 建設臺灣成癮醫學網站提供成癮相關資訊，提供藥癮戒治人員交流、溝通及新知教育之平臺</p> <p>7. 發表成癮相關研究論文報告 7 篇以上</p>
--	--

(五)細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究	
經費需求	人事費：3,080 千元 材料費：4,125 千元 其他費用：16,542 千元 設備費：500 千元 管理及共同費用：5,753 千元 支出小計：30,000 千元
計畫說明	<p>臺灣地區現行空氣懸浮微粒管制標準，皆參考歐美國家之規範，但臺灣環境條件、產業分布、生活型態及經濟狀況與他國不盡相同；再者，臺灣目前空氣懸浮微粒管制策略仍以污染源排放量多寡做為管制依據，現行方法雖可對主要排放源進行減量，卻無法真正對與健康危害有關之汙染來源給予有效削減，導致整體空氣懸浮微粒管制結果與國人健康狀況之相關性難以獲得連結。因此造成臺灣地區整體空氣中懸浮微粒濃度雖有逐年下降之趨勢，但在國內醫療水準領先國際之條件下，呼吸道相關疾病的發生、醫療使用人數仍逐年上升。</p> <p>有鑑於此，若能瞭解臺灣地區空氣懸浮微粒時空分布及物化特性，鑑定其排放源(或生成機制)種類與貢獻量，並準確評估個人空氣粒狀物時空間暴露狀態，甚至推估其過去暴露史，再結合個人健康指標，必能精準連結暴露與健康之相關資訊，獲得暴露反應關係。特別是生活於交通繁忙之都會區或工業區之易感性族群，其周邊空氣懸浮微粒所引起之健康危害問題可能較其他地區或族群更為嚴重。本計畫從懸浮微粒的來源、成分、時空變化、人體暴露量、生理反應至健康症狀上進行一系列細緻且完整之研究，以期獲得充分資訊，協助相關部會研擬或修訂相關環境政策、衛生政策、管制標準及提出防治策略與健康促進方案，進而提供政府決策參考。</p>
計畫項目	細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究
	<p>目前臺灣地區缺乏懸浮微粒之整合性評估研究，為充分瞭解臺灣地區懸浮微粒特徵對健康造成之危害及建立資訊溝通平臺與政策支援系統，計畫規劃重點包括：</p> <ol style="list-style-type: none"> PM_{2.5} 環境監測及污染源鑑定(PM_{2.5} 成分特徵分析) (104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年) <ol style="list-style-type: none"> 大氣 PM_{2.5} 及其組成特徵之時間空間分布量測技術開發與應用 大氣 PM_{2.5} 污染源鑑認與控制策略擬訂 濃度、成分-健康劑量反應關係(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年) <ol style="list-style-type: none"> 應用地理資訊系統及遙感探測技術建立區域排放源導向之細懸浮微粒土地利用迴歸模型 研究族群微環境與個人 PM_{2.5} 暴露特徵調查 老年人案例族群的細懸浮微粒暴露歷程及時序變化探討 國家健康次級資料庫 評估臺灣地區長期細懸浮微粒暴露與第二型糖尿病風險之關係 PM_{2.5} 前瞻性老人世代追蹤調查研究 早期健康預警指標(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)：細懸浮微粒與冠狀動脈疾病早期生物標記之研究
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 提出更合健康保護需求之污染管制策略

	<p>瞭解臺灣地區(都會區、次都會區、工業區及鄉村區) PM2.5 濃度及成份特徵之時間與空間分布，評估民眾 PM2.5 實際暴露量及其貢獻來源，再從「健康保護」角度找出影響民眾健康較大的成份及污染源，提出更合健康需求之污染管制策略。</p> <p>2. 提出更符合國人健康保護之標準值 評估 PM_{2.5} 暴露對全臺灣民眾呼吸道與心血管疾病及死亡之相對危險性，以檢視現行品質標準是否需要調整，並提出更符合國人健康保護之標準值。</p> <p>3. 開發具健康危害警示的空氣品質指標 現行空氣品質指標(Air quality index)對本土健康是否具有警示效力，且是否對於健康具有代表性，目前尚不清楚。本案將考量與其他空氣污染物同時暴露對健康的衝擊，開發具健康危害警示的空氣品質健康指標(Air Quality Health Index)，並與現行之進行 AQI，再交由部會討論是否需修正或試行。</p>
--	--

(六) 建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略	
經費需求	人事費：2,200 千元 材料費：643 千元 其他費用：5,620 千元 管理及共同費用：2,050 千元 支出小計：10,513 千元
計畫說明	<p>失智症 (dementia) 是一個因不同腦部病變所引起的失能通稱。其所涵蓋認知能力的失衡包括：記憶、語言、注意力、情緒、知覺、判斷與解決問題的能力，甚至於使用日常生活中簡單工具的能力亦會受影響。根據衛生福利部的調查，我國 65 歲以上老人每 20 人中有 1 人罹患失智症，盛行率是 4.97%，且每增加 5 歲盛行率就會約增加一倍，85 歲以上的老人中高達 24-33% 罹患失智症。吾人推估目前國內至少有 13 萬名以上失智症老人，失智症已成為臺灣最重要的醫療及社會問題之一；然而，臺灣目前缺少一組經長期追蹤的『輕度認知障礙』(mild cognitive impairment, MCI) 或『失智症』的世代資料，國內研究者很難從事本土性相關世代研究，深入探討失智症的發生率，致病機轉，惡化因素，甚或早期偵測的流行病學模型。為了彌補這項缺失，提升國內與失智症相關的研究能量，並研擬失智症的社區篩檢與防治策略，本研究期望透過長期追蹤的研究設計以建立一個本土性輕度認知障礙的世代族群，並配合功能性磁共振造影、神經心理與生理指標的評估以及多面向的非藥物型介入方法，以達到早期偵測、診斷與防治失智症的研究目標。本計畫與臺灣大學醫學院、高雄醫學大學中和分院，以及佛教慈濟大林醫院三間醫院合作，希望藉由臺大的「醫院模式」、高醫的「社區世代追蹤模式」、大林慈濟的「社區介入模式」三個子計畫之整合，建立三個不同場域、不同面向之本土化早期失智症監測與介入模式，以減緩輕度認知障礙患者認知功能的退化，並提升國內輕度認知障礙相關的研究能量，最終針對輕度認知障礙的社區篩檢與防治策略之提出建言。</p> <p>本計畫為衛生福利部國民健康署「建構領航國際之活躍老化監測暨決策支援系統」項下的子項計畫，預計自 104 年 1 月起執行至 107 年 12 月止。</p>
計畫項目	建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略
	<p>建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 醫院模式：由臺大醫院發展臨床前期失智症的早期偵測及介入方法，並執行隨機控制實驗來驗證以非藥物性介入預防臨床前期阿茲海默症者的認知衰退效果，以達到有效預防失智症的長期目標。 2. 社區世代追蹤模式：由高醫附設中和醫院於高雄市旗津區進行大規模的輕度認知障礙及早期失智症之世代研究，並針對輕度認知障礙患者或早期失智症患者，透過隨機控制實驗來驗證治療藥物合併傳統養生氣功，對於減緩輕度認知障礙與早期失智症患者智能退化之效果。 3. 社區介入模式：由大林慈濟醫院發展輕度認知功能障礙或輕度失智症長者之社區早期介入方案，包含運動介入、認知訓練介入、綠自然照護介入，並建立社區在地的互助網絡，引發社區在地人參與失智症社區照護據點，以評估社區防治之成效。

預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 失智症世代族群之建立有助於國內相關研究。 2. 透過整合影像資料以及臨床資訊，研發輕度認知障礙與早期失智症等神經退化性疾病的早期監測與預測模型。 3. 探討多面向、非藥物型介入方法之發展，如傳統養生氣功訓練課程、目標式認知訓練及太極訓練、「身體運動介入」、「認知訓練介入」及「綠自然照護介入」「換工互助介入」「環保分類介入」，以延緩失智症的發生。 4. 整合醫療院所與研究資源以建置本土性失智症資料庫。 5. 蒐集國際政策資訊，提供政府參考與修訂我國失智症防治策略。
------	--

(七) 整合性食品健康風險評估機制建立	
經費需求	人事費：3,521 千元 材料費：3,000 千元 其他費用：19,467 千元 設備費：1,500 千元 管理及共同費用：6,295 千元 支出小計：33,783 千元
計畫說明	<p>近年來食品安全事件與黑心食品層出不窮，對於民眾日常飲食安全及健康造成莫大傷害，應將傳統上以危害為基準的食品安全管理方法，逐漸轉向成為主動性食品安全議題的處理，採用以風險為基準、未雨綢繆事先管理的食品安全管制方法，將風險降低到可接受的標準。本計畫涵蓋風險辨識、風險評估與風險溝通教育三大層面，對特定議題進行研究，並培訓我國毒理學、食品安全風險評估專業人才，與研擬建構適合國情、具共識性之食品安全風險評估指引，並教育民眾與其追求絕對安全不如學會降低相對風險的認知。</p> <p>計畫團隊將建置食品安全風險排序技術並利用案例研究，進行食品中危害物質風險排序，透過系統性毒性篩選平臺及臺灣重要食品安全研究需求的提名機制，完善預警防治機制，並以所建構之風險評估指引為基礎，結合國內外風險評估方法，以案例分析方式，研析食品安全風險評估指引之應用性與可行性。培訓我國毒理學與食品安全風險評估之人才，建立我國突發或緊急事件之風險分析菁英團隊，透過維運食品安全資訊網，提供國內即時資訊，並借鏡國際關注議題，以達預警效能。</p> <p>本計畫為衛生福利部食品藥物管理署「導入健康風險評估科技，精進我國食品安全」項下的子項計畫，預計自 104 年 1 月起執行至 107 年 12 月止。</p>
計畫項目	整合性食品健康風險評估機制建立
	整合性食品健康風險評估機制建立(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年)執行內容包括： <ol style="list-style-type: none"> 1. 特殊飲食習慣族群營養與健康效應流行病學研究 2. 具共識性食品健康風險評估機制建立 3. 食品後市場監測結果之風險輪廓描述及新興風險辨識之研究 4. 建立我國食品中危害物質系統性抽樣模式之研究 5. 品質保證實驗室 6. 人才培訓與國際接軌
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 運行食品危害物質提名機制及毒物篩檢平臺檢測，提供民眾食品中毒物相關資訊，協助政府機關制定相關政策。 2. 提供我國食品安全風險評估案例參考範本，協助政府即時進行食品安全風險評估，解決相關食品安全風險議題。 3. 藉由毒理學與風險評估培訓課程，讓從事相關工作之人員，提升工作識能進而建立風險分析團隊。 4. 了解國際間支持食品原料安全管理的稽查監測制度、執行方法及有效性評估，讓國內食品原料管理更臻完善，相關產業更自律負責。 5. 維運食品安全資訊網，強化民眾對食品安全的正確認知，以達有效之民眾風險教育與溝通。 6. 舉辦食品安全相關議題之論壇，教育民眾認識天然毒素與其食用安全性，以降低食用風險。

(八) 促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發

經費需求	<p>人事費：14,556 千元</p> <p>材料費：19,685 千元</p> <p>其他費用：13,516 千元</p> <p>設備費：2,000 千元</p> <p>管理及共同費用：11,568 千元</p> <p>支出小計：61,325 千元</p>
計畫說明	<p>健康問題是老年生活中最大的壓力源，各類疾病及老化往往互相交織成更嚴重的功能衰退，對日常生活造成重大的影響。包含了癌症、糖尿病、高血脂等相關藥品的疾病亦多發生在高齡人口身上，這也表示藥品的需求發展與老年化的趨勢變動息息相關，這類藥品的市場也將隨人口高齡化而節節攀升。根據 IMS Health 統計，2011 年腫瘤藥物仍為全球銷售額最大之用藥，其次為呼吸道用藥及降血糖用藥，共占全球藥品市場之 14.7%，約 148 億美元。因此高齡人口的醫療保健，將是臺灣必須正視的一個課題，也是醫藥保健的一個發展契機。</p> <p>此外，隨著高齡化社會的來臨，促使個人對健康照護與營養與保健的需求更加重視，期望透過飲食調整，達到保健、延緩老化、與疾病預防之效，從而降低醫療支出之費用，因此，營養保健食品的市場規模的急遽成長。以 2011 年為例，全球藥品和營養保健食品市場大約相差三倍（藥品與營養保健食品市場規模約分別為 9,555 億美元與 3,272 億美元）。綜上所述，除了新藥開發，保健食品的潛力與市場也不容小覷。</p> <p>本計畫藉由整合產、官、學、研各自之優勢，整合研發資源，由本院、陽明大學及友華生技醫藥股份有限公司共同針對高齡人口之健康問題，從上、中、下游三階段，分軸進行新藥及保健食品等研發工作，以提高研發效能，縮短研發時程，強化與產業界緊密互動合作，促成學研界之研發能量轉移至產業界。</p>
計畫項目	促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發
	<p>本計畫將針對老化所引發之健康問題，從上、中、下游同時進行新藥及保健食品等之研發工作，以開發新穎具智財權之標的藥物、推動候選發展藥物通過 IND 及發展保健食品及藥妝品上市為三大目標。此三大目標將可藉由學研與國內製藥產業之無縫銜接達成，為臺灣建立具高商業價值及產業策略性的關鍵技術平臺及產品，推動新藥上市，促成產業的發展，提升國家整體競爭力。此外，社會醫療成本將可因國人老年生活健康之改善而大幅降低，整體提升國民健康福祉。本院主導之分項計畫執行內容為：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療老化相關疾病之新穎標的確認及新穎藥物研發(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年) <ol style="list-style-type: none"> (1) 研發 adiponectin 受體活化劑治療第二型糖尿病 (2) 進行新一代抗癌蛋白激酶抑制劑之研發 2. 發展治療老年易發疾病之候選藥物並通過 IND(104 年 1 月-107 年 12 月，共 4 年，第 4 年) <p>發展新穎多重蛋白激酶靶點之抗癌臨床前候選藥物</p>
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 縮短產學落差，促成產、學、研緊密合作。 2. 提升新藥關鍵技術研發能量。 3. 推動上游研發能量的轉移。

	4. 提升產業界在研發生技醫藥產品的水準。 5. 落實研發成果產業化。 6. 促成產業產品之加值。 7. 降低社會醫療照護成本。 8. 提高醫療照護品質，改善老年人生活，增進國民健康福祉。 9. 預期獲得候選發展藥物 1 項、獲得 IND 核准 1 件及技術移轉 1 件。
--	---

(九) 尖端醫藥生技研發計畫

經費需求	<p>人事費：14,434 千元</p> <p>材料費：53,000 千元</p> <p>其他費用：30,442 千元</p> <p>設備費：16,380 千元</p> <p>管理及共同費用：23,709 千元</p> <p>支出小計：137,965 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"> 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> 2. 創新醫療科技發展－結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規 <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> 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>

計畫項目	尖端醫藥生技研發計畫
	<ol style="list-style-type: none"> 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 3 年) 2. 創新醫療科技發展－結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 3 年) 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 3 年)
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 4. 預計發表國際期刊論文至少 14 篇、申請 6 件專利、建立 4 項技術平臺，以完整架構生物藥研發平臺，大幅提升生物藥研發之效能。

(十) 提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究	
經費需求	人事費：3,656 千元 材料費：1,570 千元 其他費用：4,325 千元 設備費：800 千元 管理及共同費用：2,313 千元 支出小計：12,664 千元
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。本院與疾病管制署及國民健康署提出跨部會合作計畫「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
	<p>世界衛生組織 2009 年的氣候變遷與健康報告指出，建立國家為基礎之氣候變遷調適，需以國家為單位進行全國性健康評估，尤需考量易感族群之衝擊。故研究特別強化易感族群之健康調適識能，並輔導優化醫療體系控管能力，以提升本土公共衛生體系因應氣候變遷之健康調適與恢復力；規劃之四大研究範疇為：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 3 年) <ol style="list-style-type: none"> (1)氣候變遷之溫度雨量改變預測與相對健康效應對國人的衝擊影響評估 (2)氣候變遷對婦幼健康之衝擊 2. 新興及再浮現疾病與氣候災變之衝擊評估與公衛防疫系統因應(105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 3 年)：利用大數據及地理資訊系統建構「提升氣候變遷之健康識能與調適策略」之因應管理平臺 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 3 年)：早期預警及健康風險管理之潛在效益評估與風險溝通 4. 健康調適策略與教育溝通 (105 年 1 月-108 年 12 月，共 4 年，第 3 年) <ol style="list-style-type: none"> (1)臺灣氣候變遷健康衝擊調適決策方法 (2)建立氣候變遷對健康衝擊之調適策略優先順序
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 健康影響早期預警與健康促進 <ol style="list-style-type: none"> (1)利用臺灣氣候變遷推估與資訊平臺建置計畫 (TCCIP) 之未來不同氣候變遷

	<p>情境 (RCP) 推估之氣象資料來推估孩童未來的發育情形。</p> <p>(2)瞭解長期氣溫變化對懷孕婦女孕程期間、新生兒出生健康、孩童體態的關聯及影響，並利用 IPCC RCPs 情境推估未來孩童發育的情形。</p>
2.	<p>新興及再浮現疾病與氣候災變之衝擊評估與公衛防疫系統因應</p> <p>(1)透過瞭解臺灣周邊水域、貝類養殖物及流向市場販售水產品之腹瀉病原體檢出情形，並經由檢出病原之定量、建構病原地理分布資料及致病風險資料，進行致病風險值評估及該風險調查與氣候變遷之關連性探究。</p> <p>(2)瞭解氣候因子對國人主要腹瀉致病原分布，及評估病毒株變化與氣候變遷及國人腹瀉風險之關係。</p> <p>(3)降低病媒病毒的擴散及本土流行，建立完整的基因資料庫，提供病媒病毒防治、檢驗研究及疫苗開發等重要的防疫資料。</p> <p>(4)建立國內抗生素抗藥性通報及監測機制，了解抗生素抗藥性現況及趨勢，並釐清其與氣候因子間之相關性。</p> <p>(5)建立受氣候變遷衝擊之傳染病及非傳染性疾病、臺灣地區十大死因中與氣象因子有潛在關聯性之死因時序性及空間性建立資料庫，並整合性臺灣氣候變遷衝擊之公共衛生脆弱度評估指標與方法。</p>
3.	<p>氣候變遷對健康經濟學影響評估</p> <p>(1)針對民眾對於在氣候變遷下所導致健康風險資訊之認知反應，並評估民眾對健康風險資訊之認知價值。</p> <p>(2)針對民眾對於提供早期預警資訊以降低氣候變遷下所導致之健康風險願付價值，評估早期健康預警資訊能對整體社會創造之經濟效益。</p>
4.	<p>健康調適策略與教育溝通</p> <p>(1)整合氣候變遷健康風險地區差異及顯著影響之環境、社會、經濟因子，提出高風險區並列出減低氣溫對健康風險的可能方案。</p> <p>(2)建立之本土氣候變遷與健康危害分類彙整表。</p>

(十一) 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用	
經費需求	人事費：6,601 千元 材料費：8,177 千元 其他費用：9,300 千元 設備費：5,957 千元 管理及共同費用：5,832 千元 支出小計：35,867 千元
計畫說明	<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"> 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。 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。
計畫項目	智慧載具及巨量資料於健康管理之應用
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2 年) <ol style="list-style-type: none"> (1) 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案 (2) 開發及整合居家智能科技以強化國民個體健康 2. 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 2 年) <ol style="list-style-type: none"> (1) 結合巨量資料探討臺灣物質成癮者長期預後與風險研究 (2) 巨量資料於感染和抗生素抗藥性監測及防治策略之應用計畫 (3) 建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策 (4) 感染症監控之巨量資訊分析系統
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 帶動健康科技產業發展環境，鼓勵公私協力，引導健康 App 與智慧載具研發

	<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> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--	--

(十二) 整合性藥物化學核心實驗室	
經費需求	人事費：8,713 千元 材料費：12,280 千元 其他費用：26,771 千元 設備費：5,000 千元 管理及共同費用：11,570 千元 支出小計：64,334 千元
計畫說明	<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>
計畫項目	整合性藥物化學核心實驗室
	<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 2 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>
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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」。 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。 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。

(十三) 臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療	
經費需求	人事費：3,080 千元 材料費：8,000 千元 其他費用：5,308 千元 設備費：2,000 千元 管理及共同費用：3,970 千元 支出小計：22,358 千元
計畫說明	<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，本計畫將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。本計畫前期作業規劃出可能用於治療腦中風、失智症、及外傷性腦損傷藥物，並以細胞、動物疾病模型分析臨床前期治療效果，再以行為學、基因學、生物化學、組織病理研究等多重管道驗證這些新開發用途藥物作用機轉。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。</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>
計畫項目	臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療
	1. 腦中風之治療策略(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 2. 腦損傷之治療策略(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 3. 阿茲海默氏失智症之治療策略(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
預期績效	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。

(十四) 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系	
經費需求	人事費：3,080 千元 材料費：67,769 千元 其他費用：40,548 千元 設備費：9,000 千元 管理及共同費用：26,984 千元 支出小計：147,381 千元
計畫說明	<p>104 年臺灣登革熱疫情，累計有超過 4 萬例感染病例，造成 218 人死亡。其死亡率高於鄰近國家，依據我國病例臨床經驗發現，感染後的死亡案例多數為老年人，且大多有慢性病史。此點與其他同為登革熱流行國家的特徵大不相同。臺灣病患特殊的危險因子亟待釐清。病媒蚊在臺灣過去使用的偵測指數如布氏指數，建立年代老舊，無法即時預警，亟待研發出一套新型有效且準確的偵測模式。我國登革血清流行病學目前仍有以下關鍵防疫缺口，包含疫區隱性感染者所造問題，早期偵測感染的技術瓶頸，缺乏全面性的血清流行病學調查相關資料，臺灣高風險族群中特有之老年重症死亡病例偏多現象等。加上氣候變遷，登革是否會隨病媒蚊北移中北部，造成更大疫情，有待學研究調查予以釐清。針對如何預先掌控傳染疾病的趨勢，需要統合臺灣特別是南部縣市的預警監測系統，以預測疫情的流行動態。如何配合空間資訊技術，建構一個結合動態傳播之風險預測模式之即時疫情地理資訊系統，提供防疫決策單位運用，實為整體防治工作需要強化的要項。登革熱防治工作需要全民動員，在衛生教育與風險溝通需要研究如何建立社區民眾對防疫具有自主意識，同時將防疫相關的科學知識與方法融入民眾的日常生活，以利推動防疫工作。</p> <p>本計畫針對以上重要課題提出規劃 4 大研究策略：「病媒蚊綜合防治體系建構與推動」、「整合偵測、流行病學與疾病防治」、「衛生教育及社區溝通」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、有效降地病媒蚊指數、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。</p>
計畫項目	蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病媒蚊綜合防治體系建構與推動(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> (1) 建置我國有效之病媒蚊密度監測與防治體系 (2) 建立我國防制蚊媒施藥準則 (3) 建置病媒蚊生物綜合防治對策與體系 (4) 結合生物防治與尖端科技以建置實用之防治對策與體系 2. 整合偵測、流行病學與疾病防治(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> (1) 分析登革/茲卡病毒抗原特徵、感染標的與流行趨勢 (2) 綜判登革熱重症/茲卡病毒感染之臨床特徵以建立早期預測指標

	<ul style="list-style-type: none"> (3) 探究宿主與病毒交互作用以釐清重症致病機制 (4) 結合產學研界開發具潛力之檢驗試劑與抗病毒藥物與疫苗開發 (5) 建立具高效能的登革/茲卡病毒整合偵測疫訊系統與診治指引 (6) 建立地方第一線主動偵測防疫網 <p>3. 衛生教育及社區溝通(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 社區防疫節點模式建立 (2) 教育宣導體系建立 <p>4. 建立蚊媒傳染病空間地理資訊與預警系統(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 建立蚊媒傳染病監測系統的資訊整合平臺 (2) 建立地方政府的客製化預警系統 (3) 建構登革熱預測模式及蚊媒傳播風險指標 (4) 以空間資訊技術架構影響登革熱疫情之環境特性 (5) 病媒蚊的動態風險評估模型 (6) 病媒蚊調查電子化
預期績效	<p>1. 建立中央與地方分工合作於蚊媒傳染病防治之機制。</p> <p>2. 藉資訊整合以達預防及控制之成果，最終至流行病學預測及建置決策支援系統。</p> <p>以減少蚊媒傳染病發生為目標，達成以防疫引導研究之目的，更以臺南、高雄及屏東設立研究據點，合作研發「新型蚊媒評估指數系統」，使疫情預警精確度提升，降低群聚感染。此外，建立蚊媒傳染病機制研究之先導實驗室，開發具潛力之治療藥物，使產官學連結，更積極整合在地研究資源，使其相互共享及深化國際合作交流，進而強化國家整體防疫網絡。並本計畫提供就業服務機會，期可延攬優秀優秀人才並增加研究能量。</p> <p>3. 整合中央地方現有資訊系統。</p> <p>4. 完成防疫衛教教材 1 組。</p> <p>5. 完成相關單位授權使用病例、氣象、土地利用、NDVI 事宜。</p> <p>6. 完成撰寫「臺灣登革熱公共衛生與臨床治療手冊」。</p> <p>7. 完成建立 2 項快速蚊媒傳染病檢測試劑。</p> <p>8. 開始篩選抗蚊媒傳染病病毒之小分子藥物。</p> <p>9. 開發運用新穎防疫器材 (如新型捕蚊器、無人多軸機) 2 組。</p> <p>10. 完成建立「臺灣病媒蚊防治施藥準則」。</p>

(十五) 銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫	
經費需求	人事費：3,080 千元 材料費：9,083 千元 其他費用：30,349 千元 設備費：17,190 千元 管理及共同費用：10,298 千元 支出小計：70,000 千元
計畫說明	<p>本計畫將針對 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。最後，本計畫亦輔導業者運用 ICT 技術與跨業整合，發展創新服務模式，藉由既有優質品牌帶動服務模式的複製擴散，加速推廣成為旗艦品牌，以拓展國際市場。透過中央政府、地方政府、ICT/IoT 產業、與加值智慧輔具等研發團隊的共同合作，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，本院將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台，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>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	銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫
	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 2 年) 2. 失智症之多元化照護模式開發(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 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 2 年) 4. 高齡醫學及健康福祉研究(107 年 1 月-109 年 12 月，共 3 年，第 1 年)
預期績效	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。 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>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台。</p>
--	---

(十六) 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫

經費需求	<p>人事費：3,521 千元</p> <p>材料費：55,680 千元</p> <p>其他費用：68,887 千元</p> <p>設備費：7,500 千元</p> <p>管理及共同費用：31,027 千元</p> <p>支出小計：166,615 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。</p> <p>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。</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
	<p>精準醫療與學習型醫療照護系統之國際開發</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 精準醫療技術平臺(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> (1)歸集晶片系統 (2)癌症遺傳風險評估套組 (3)學習型醫療照護系統 2. 特定疾病種類之精準醫療(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) <ol style="list-style-type: none"> (1)癌症研究發展 (2)心臟代謝性疾病研究發展 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 2 年) <ol style="list-style-type: none"> 精準醫療檢驗套組 <ol style="list-style-type: none"> (1)精準醫療技術服務 (2)精準醫療諮詢系統
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>6. 強化產、學、研界交流，建置轉譯成果擴散平臺。</p>
--	---

(十七) 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫	
經費需求	人事費：3,521 千元 材料費：40,050 千元 其他費用：16,804 千元 設備費：20,000 千元 管理及共同費用：14,625 千元 支出小計：95,000 千元
計畫說明	<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。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：(一) 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。(二) 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。(三) 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，并協助政府南向推動防疫外交。</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>
計畫項目	建立亞太疫苗及血清研發中心計畫
	1. 國家緊急疫苗產製計畫(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 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(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年) 3. 創新型研究計畫(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 年)
預期績效	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。

(十八) 再生醫學科技發展計畫	
經費需求	<p>人事費：2,745 千元</p> <p>材料費：4,200 千元</p> <p>其他費用：5,734 千元</p> <p>管理及共同費用：3,071 千元</p> <p>支出小計：15,750 千元</p>
計畫說明	<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>
計畫項目	再生醫學科技發展計畫
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 開發創新技術平臺(106 年 1 月-109 年 12 月，共 4 年，第 2 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 2 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 2 年)
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。

(十九) 強化早期臨床試驗能量	
經費需求	<p>人事費：7,270 千元</p> <p>材料費：18,000 千元</p> <p>其他費用：43,368 千元</p> <p>設備費：6,500 千元</p> <p>管理及共同費用：16,627 千元</p> <p>支出小計：91,765 千元</p>
計畫說明	<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>
計畫項目	強化早期臨床試驗能量
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 早期臨床試驗網絡的建立(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 1 年) 2. 高階早期臨床試驗人才培訓(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 1 年) 3. 建立分子基因 enriched 病患族群(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 1 年) 4. 加強國際合作(107 年 1 月-110 年 12 月，共 4 年，第 1 年)
預期績效	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。

二、工作計畫-專案計畫

(一) 政府機關：共編列 4 億 1,062 萬 2 千元，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 6,573 萬 2 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 4,489 萬元。

(二) 民間機構：共編列 2,555 萬 7 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 220 件，經費共編列 4 億 3,617 萬 9 千元，其中包含 146 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 3 億 6,535 萬 7 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	5,551 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本核心設施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、生醫文獻探勘及生物標記探索等，能滿足生技醫藥以及生物農漁牧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，設置專職與專業的團隊，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，並提供專業諮詢與線上服務；在協調中心的統籌下依使用者需求組成團隊，以客戶為中心(client-centric)，串接上（學研）、中（醫院）/ 下（廠商）游等單位，提供生物資訊各領域從研究設計、實驗轉介、資料前處理、資料分析到生物意義闡釋的一站式客製化完整服務。本計畫將透過教育訓練引介前瞻技術，以技術研發培訓高階人才，並將藉由參與國內大型生技醫藥相關計畫、尋求廠商作為合作夥伴及擴大與法人機構的合作，以加速產官學的合作，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	4,070 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>自 2010 年至今在科技部(及之前的國科會)的支持下，臺灣斑馬魚核心設施已有效地將斑馬魚研究資源整合，建立交流平臺凝聚研究學者間的向心力及促進合作，對臺灣斑馬魚研究有顯著的貢獻與推廣的效益。國衛院斑馬魚核心設施並且已於 2015 年 5 月通過 AAALAC 國際認證。這使本院在斑馬魚研究的設備材料及技術資源上均已達國際水準。考量目前國際上利用斑馬魚作為人類疾病模式已漸趨普遍，本核心設施研究團隊擬擴大服務的理念，配合產業界資源與臨床醫師合作，強化轉譯研究，落實斑馬魚作為人類疾病模式的目標，於現有基礎上成立人類疾病模式資源中心，自 2015 年起成立「臺灣斑馬魚核心設施-人類疾病模式資源中心」並獲得科技部支持成為生技類核心設施平臺維運計畫的一份子。有了過去兩年的經驗，根據服務績效及市場反應，本中心重整服務架構，於今提出建立「斑馬魚醫藥健康產學技術平臺」構想。本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，並將我國的研發能量及成果推向國際。預期之整體綜合效益是：提昇國內斑馬魚研究的深度與廣度，且質量並重。希望在累積足夠的服務經驗及能量之後，未來最終能成立一家全方位生技服務公司，協助客戶群使用斑馬魚來解決各項所關注的生物醫學及環境健康議題。</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(簡稱生技藥研所)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，並挑選其中最具有潛力之化合物 DBPR112 完成動物試驗評估，DBPR112 相較於目前在臨床三期試驗中的試驗藥物 BIBW-2992，具有較高的口服吸收率(42%，BIBW2992 則為 16%)，在小鼠動物實驗中則與 BIBW-2992 之抗癌效果相當。但評估給藥後小鼠之體重變化，DBPR112 引起之體重變化遠較 BIBW-2992 輕微，顯示 DBPR112 有較大潛力之治療指數(therapeutic index)，極適合發展為新一代 EGFR-TKI 新藥。本計畫將針對 DBPR112 進行臨床前與臨床試驗發展，規劃於四年期程內完成各項臨床前試驗研究工作，包含化合物公斤級製程開發與生產、預配方與劑型研究、臨床前毒理與安全性評估、藥物動力與代謝研究、臨床試驗用藥生產等，預計於第三年下旬申請試驗中新藥(IND)，並於第三年底展開人體臨床試驗。相關工作將視不同性質需求，由本院生技藥研所執行，或以委託服務的方式由國內外委託機構(CRO/CMO)執行，期能完成高品質且符合法規的試驗目標。計畫執行期間，並將適時徵求合作廠商進行合作開發。</p>	
計畫項目	新穎的色胺酸代謝物與人類疾病-新穎的色胺酸代謝物可控制敗血症	
經費需求	1,750 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>類鐸受體在調控免疫反應和維持其恆定上扮演關鍵的角色，因此致病源與體內內生性分子對類鐸受體傳導訊號的活化，被認為是引致全身炎症反應症狀如敗血症的機轉之一。代謝物質的變化曲線可以被視為健康或全身炎症反應之生理與病理狀態的重要指標，先前利用比較代謝質體學的方法鑑別出一種新的色胺酸代謝物 cytoguardin/5-methoxytryptophan (5-MTP)代謝路徑，5-MTP 除了會抑制癌</p>	

	細胞中發炎因子所誘發的 COX-2 的表現，也會抑制癌細胞在老鼠中的生長與轉移。近來評估 5-MTP 是否會影響 LPS/TLR4 在生物體內或體外所誘導的發炎反應，初步結果顯示 5-MTP 不僅在老鼠巨噬細胞 RAW264.7 中抑制 LPS/TLR4 所驅動的發炎反應，同時並保護老鼠免於 LPS 所導致的致命性內毒素血症。然而，cytoguardin/5-MTP 對於與 LPS/TLR4 所調控之訊息以及敗血症之間的生理關聯性則尚待進一步驗證。因此本計畫將進一步瞭解 cytoguardin/5-MTP 於敗血症的病理生理相關性與分子基礎；設定以下具體目標：1. 探討內皮細胞層是否會產生內生性 cytoguardin/5-MTP；2. 將評估 cytoguardin/5-MTP 在內皮細胞功能上的保護效用；3. 探討 cytoguardin/5-MTP 對於白血球細胞功能的影響；4. 闡明在敗血症中調控 cytoguardin/5-MTP 之保護作用的關鍵機制。預期結果將會增進 cytoguardin/5-MTP 與敗血症之間的生理關聯性的基礎與臨床理解。而 cytoguardin/5-MTP 和與之互相作用或被其調控之新鑑別蛋白與代謝物，將在發展治療敗血症與發炎疾病的新治療策略上有重大價值。	
計畫項目	新穎的色胺酸代謝物與人類疾病-新穎的色胺酸代謝物與血管疾病	
經費需求	1,750 千元	經費來源：科技部
計畫重點	動脈硬化與血管再狹窄之血管疾病是引發冠狀動脈心臟疾病的主因。心血管疾病所影響的發病情況及死亡一直是全世界主要醫療難題。腹主動脈瘤好發於老年族群；此血管疾病多影響男性且死亡率相當高。雖然有非常多研究想要解決此病症與其他血管疾病，但至今仍無有效之治療方法。一般在病理壓力下，生物個體會產生自己的防衛保護機制，例如增加保護基因或一些因子/分子的表現量來對抗傷害。與此觀念一致、本團隊計畫之總主持人伍焜玉院士先前研究發現纖維母細胞可釋放出“細胞護衛因子”來抑制癌細胞 cyclooxygenase-2 (COX-2) 的表現。COX-2 的表現會增加發炎的機會而使癌症惡化。伍院士的研究最近有突破性的進展，發現“細胞護衛因子”為一小分子 5-methoxytryptophan (5-MTP)。5-MTP 為一新穎的色胺酸代謝物，能抑制癌細胞生長及轉移。根據這些令人振奮的發現推論“細胞護衛因子”5-MTP 可能在血管疾病方面也扮演保護的重要角色。本團隊的初步實驗結果指出在動物模式上 5-MTP 可以減緩血管疾病。因此，本計畫設訂三個主要目標：1. 討「細胞護衛因子」5-MTP 在血管疾病上扮演的角色；2. 判定是何種血管細胞分泌/釋放 5-MTP；3. 闡釋「細胞護衛因子」5-MTP 保護血管之分子機制。	
計畫項目	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	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。本研究計畫旨在探討擾流作用於血管內皮對於促進動脈硬化及血栓形成之新穎機制，將利用高能分析策略，包括磷酸化蛋白學分析、代謝產物分析、長段不轉譯核糖核酸及微型核糖核酸分析，並結合運用我們已	

	<p>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	<p>唾液酸酶 ST3GAL2 在胰臟癌轉移與幹細胞特性調控所扮演的角色</p>	
經費需求	<p>636 千元</p>	<p>經費來源：科技部</p>
計畫重點	<p>本研究計畫將探討ST3GAL2 在調控癌症轉移與幹細胞特性中所扮演的角色。特定的目標包括:1. 利用 CRISPR/CAS9 技術，建立ST3GAL2 剔除的細胞株，並比較原始細胞與ST3GAL2 剔除的細胞株之間細胞行為的差異(細胞貼附、遷移、侵犯與球體形成)。2. 藉由凝集素親和沉澱與蛋白質體或西方點墨法來分析辨認ST3GAL2 的唾液酸化受質。3. 探討 ST3GAL2 的唾液酸化受質對於癌症侵犯與幹細胞特性的調控與其分子機制。4. 在活體動物探討ST3GAL2 對於致瘤性及腫瘤轉移所扮演的角色。研究團隊將進行原位動物模式來研究ST3GAL2 對於胰臟癌腫瘤形成與轉移的功能，同時也會測試新穎唾液酸轉移酶抑制劑對於ST3GAL2 所調控的轉移之抑制效果。從以上研究所獲得的結果，將有助於釐清ST3GAL2 在促進轉移與癌幹細胞特性的重要性，並且藉由標的唾液酸轉移酶，來幫助開發新的抗癌藥物。</p>	
計畫項目	<p>微環境對乳癌進展及轉移的調控-在乳癌轉移及免疫調節過程中，乳癌細胞與淋巴內皮細胞交互作用機制探討</p>	
經費需求	<p>817 千元</p>	<p>經費來源：科技部</p>
計畫重點	<p>最近研究指出淋巴結中的淋巴內皮細胞對免疫系統的調整扮演著極為關鍵的角色。然而，經腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞是否可以分泌某些分子直接調控淋巴結的免疫監測功能目前尚未明瞭。此外，腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞是否可以吸引骨髓衍生抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)到淋巴結以抑制免疫監測功能也未清楚。本計畫將與子計畫二團隊合作，進行淋巴結中腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞對骨髓衍性抑制細胞的作用及調控周邊免疫耐受性的研究。最後我們將試著研發新型針對抑制癌症細胞與淋巴內皮細胞交互作用的標靶藥物，以及此標靶藥物是否在活體能有效抑制癌細胞淋巴結轉移及遠端轉移進行進一步的研究。預期完成的目標包括:1. 藉由共同培養及基因微陣分析MDA-MB-231-LC 細胞誘導淋巴內皮細胞表現的淋巴血管基因群。2. 探討淋巴內皮細胞所分泌可幫助癌細胞在淋巴結的存活及增殖的分子。3. 探討淋巴內皮細胞所分泌的分子對吸引骨髓衍生抑制細胞到淋巴結以調控周邊免疫耐受性的機制。4. 以人類原位腫瘤組織及轉移淋巴結組織印證我們的實驗結果並發展標靶藥物以抑制淋巴轉移。本研究將對腫瘤細胞馴化的淋巴內皮細胞如何建造淋巴血管微環境以促進淋巴轉移提供全新的知識並提供新的治療方針。</p>	
計畫項目	<p>節拍式化學治療作為免除基質影響的腫瘤治療新選擇：探究異源性促幹源性及促血管新生訊息傳導的角色</p>	
經費需求	<p>828 千元</p>	<p>經費來源：科技部</p>
計畫重點	<p>傳統的化學治療在最高容忍劑量(Maximum tolerated doses, MTD)下可殺死一部分的腫瘤細胞但也可以反向的活化腫瘤間質進而促進殘餘細胞的增長及侵犯表現。腫瘤間質能否對化學治療產生反應進而調節腫瘤行為，又如何避免治療合併之宿主效應是目前急待研究的問題。來自實驗及臨床的研究報告顯示以低單一劑量多次或持續投藥的給藥方式，又稱低劑量節拍式治療(Low dose metronomic, LDM)具有獨特的治療成效優勢。愈來愈多的臨床證據也支持LDM 治療替代傳統MTD治療，因為它能夠為病人帶來等同甚至更好的治療效果。LDM 的</p>	

	療效因子來自其抗微血管新生效應、T 型淋巴球之抑制、樹狀細胞之成熟及類幹細胞血管區位之破壞。至於LDM 治療是否也能對腫瘤間質產生不同的效應進而對病人帶來更好的臨床療效是目前所亟待研究的。本研究團隊最近利用整體及轉譯性的方式針對接受化學治療後的癌相關纖維細胞(Carcinoma associated fibroblasts, CAFs)進行功能及分生研究，同時也探討CAFs 在腫瘤進展所扮演的角色。研究發現MTD 化學治療會反向激發CAFs 之致癌功能，進而促長腫瘤幹源性、微血管新生及腫瘤成長。在同樣總劑量下，LDM 治療不會造成類似的致癌效應，成為MTD 治療的替代選擇。為了要進一步證實這些新穎且極具臨床意義的發現，本計畫擬擴展研究至其他基質纖維化腫瘤如胰臟癌。	
計畫項目	Krüpple like factor 10 調控胰臟癌惡化與放射敏感性的分子機轉	
經費需求	566 千元	經費來源：科技部
計畫重點	放射治療是對於許多惡性腫瘤的一種確立的治療方式，而個體對放射照射的敏感性，將決定放射治療的效果與副作用。Krüpple-like factor 10 (Klf10)，一種TGF 訊息早期引起反應的基因，能傳遞TGF 1在上皮細胞的抗增生與凋亡的效應，以及其他與分化發育有關的生物過程。雖然放射照射引起的TGF 1訊息，在放射線引起的纖維化與正常組織傷害扮演重要角色；TGF 1 在放射照射導致腫瘤生長抑制的機轉，仍不清楚。TGF 在活化p53與 ATM 訊息扮演中心角色，並導致放射照射引起的細胞凋亡。有報告指出，許多癌細胞，包括胰臟癌腸癌，有TGF type II receptor或 Smad 4 的突變或缺失，因此對TGF 的生長抑制效果沒有反應。在具有完整TGF 訊息傳遞路徑的癌細胞，往往因為高度表現抑制型Smad，Smad 7，而導致負回饋抑制TGF 訊息傳遞。Klf10 則能活化smad 2，抑制Smad 7，而促進TGF 抑制生長的訊息傳遞。進一步研究Klf10 調控腫瘤放射敏感性的標的基因，研究團隊以Chip-Chip 實驗，發現UV radiation resistance associated gene(UVRAG)為Klf10 下游的重要調控因子之一。UVRAG 是調控自體吞噬的分子。它在維持染色體穩定與抑制細胞凋亡，也扮演重要角色。TGF 訊息傳遞失調是胰臟癌的常見特色之一。本計畫中，將研究Klf10 與 UVRAG 在胰臟正常與癌症組織中的交互作用。也將研究Klf10 剔除小鼠的放射敏感性。本計畫將回答Klf10是否經轉錄調節UVRAG，而改變正常與腫瘤細胞的放射敏感性。	
計畫項目	探討神經內分泌瘤之異常基因	
經費需求	642 千元	經費來源：科技部
計畫重點	胰臟神經內分泌瘤(pNET)是一少見腫瘤，但發生率卻逐年增加，血管增生及mTOR 訊號路徑，在之前的研究被認為對pNET 的形成及預後占重要的角色，目前sunitinib 及everolimus(一mTOR 抑制劑)已被證實可以延長晚期病人的無惡化存活期。在流行病學及臨床研究中，觀察到pNET 在亞洲和西方人間之差異，包括發生率偏低，臺灣(亞洲)女性存活率較長及亞洲人對everolimus 的治療效果比白人好等，目前則缺乏針對亞洲pNET 病人的研究。PTEN，被發現在很多的腫瘤有缺失，它被發現不僅是PI3K/Akt 路徑一很強的抑制因子，也對細胞的生長及存活影響甚大，包括細胞代謝、移動、老化及造血幹細胞的自我更新能力。在先前的研究發現PTEN 的減少在pNET 導致Akt/mTOR 路徑的活化，但後續的研究結果則不盡相同。我們分析了7 個臺灣pNET 病人成對的腫瘤及正常胰臟細胞的基因表現，發現mTOR,VEGF 及PTEN 訊息路徑在腫瘤組織都是上升的，此外，對rapamycin(mTOR 抑制劑)有效時表現上升的基因群也呈現上升。PTEN 表現在pNET 對腫瘤的行為及對mTOR 抑制劑的反應目前並不清楚，本計畫目的是要研究，臺灣的pNET 病人PTEN 表現異常的情形，及和病人腫瘤特性、預後及對mTOR 抑制劑效果之相關性，更進一步要探討PTEN 如何影響這些結果的作用機轉。本研究將有助於釐清臺灣的pNET 病人之基因異常情形，及找出可能治療pNET 之新的標的。	
計畫項目	探討口腔鱗癌腫瘤衍生之 IL-1beta 在口腔癌致病機轉中的自分泌及旁分泌效應	

經費需求	741 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫研究目標:第一年:探討口腔鱗癌腫瘤衍生之IL-1β的自分泌角色-探討IL-1β於口腔鱗癌細胞中所引發的EGFR磷酸化是否由GRO-α-CXCR2軸調控，以及IL-1β促進GRO-α表達的調控機轉。第二年:探討口腔鱗癌腫瘤衍生之IL-1β的旁分泌角色--探討IL-1β是否會經由作用於口腔的纖維原細胞，因而調控纖維原細胞至肌纖維細胞轉化(fibroblast-to-myofibroblast transition)，並藉此產生一個有利細胞癌化的微環境。第三年:將進一步探討口腔鱗癌細胞與口腔纖維原細胞的交互作用是否會IL-1β訊息傳遞依賴式地促進口腔鱗癌細胞在活體中生成腫瘤及轉移。此計畫的研究成果將有助於學界全面性地了解IL-1β對口腔癌的影響。第一年的研究成果可為EGFR在口腔癌細胞中常有過度活化的現象提供一合理解釋，並改善EGFR標靶治療的功效。第二年及第三年的研究成果有助於為預後不好的口腔癌建立一早期診斷法。這些成果將開啟口腔癌預防與治療的新策略。</p>	
計畫項目	探討血管代謝變化對血管疾病的影響	
經費需求	1,021 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>心血管疾病在全世界為一首要死亡原因。在臺灣也不例外，根據最新統計心血管疾病高居國人十大死因之第二位。因此，仍需研發更有效的心血管疾病醫療製劑。心血管疾病主要是由血管慢性病變所引起的，包括動脈粥狀硬化與血管瘤等。動脈粥狀硬化是由於斑塊在中大型血管慢慢形成而逐漸阻塞管腔及血流；腹主動脈瘤則是腹主動脈管壁局部強度弱化，而使動脈漲大、變薄，其發生機制仍不清楚。隨著病程發展，腹主動脈瘤會逐漸變大而破裂，致死率高達80%~90%。除了外科手術治療外，並沒有其他有效的治療腹主動脈瘤方法。近年由於代謝體技術的進步，有些代謝產物被發現在健康和疾病上扮演重要角色。經代謝體分析，初步發現腹主動脈瘤內的乳酸比正常血管較多。已有證據顯示乳酸並非無用之代謝物。初步發現乳酸可調降第二型半胱胺酸蛋白質在血管平滑肌細胞的表現。已知癌細胞比較喜歡走有氧糖酵解路徑。有趣的是血管平滑肌細胞在病變時也喜歡走有氧糖酵解路徑；可見代謝產物及路徑可影響血管疾病。因此，本計畫設定三個目標：1. 探討在血管病變時的血管代謝變化；2. 探討代謝變化影響血管疾病的機制；3. 探討第二型半胱胺酸蛋白質及其相關代謝產物及路徑在腹主動脈瘤與血管疾病扮演的角色。</p>	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-探討轉移型腫瘤利用 exosome 調節轉移巢之機制	
經費需求	642 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤中的癌細胞和微環境中的正常細胞會交互作用，進而影響整個腫瘤的行為及發展。而癌細胞及周邊細胞之間的訊息溝通常是複雜且牽涉多種媒介，包括: cytokines, enzymes, lipids, and miRNAs. Exosomes 在細胞訊息傳遞間常扮演了重要的角色。Exosomes 中富含 membrane and cytosolic proteins, lipids, cytokines and miRNAs，是細胞間傳遞這些物質的重要媒介。雖然已有研究顯示exosomes 在免疫系統中扮演重要角色，但exosomes 在致病機轉中所扮演的角色卻鮮為人知。本實驗室初步的研究已顯示，乳腺表皮細胞具釋放exosome 的能力，且釋放的exosome 量和細胞移動/轉移的能力呈正相關。因此，我們認為源於乳腺表皮細胞的乳癌細胞也會具有相似的能力。乳癌細胞可能藉由釋放exosomes 去調節微環境，進而促使原位瘤轉移。我們將使用具有不同轉移能力的MDA-MB-231 同源細胞株去驗證此假設。我們將分析此同源細胞株釋放exosome 能力和轉移能力的相關性。並進一步分析不同exosomes 內含之proteins, cytokines, miRNAs，以找出促進癌轉移的成分。我們將分析利用這些特有exosomal 成分作為早期預知癌轉移指標之可能性。除此之外，我們將分析轉移型腫瘤利用exosomes 對微環境所造成的改變。針對此exosomes 所塑造之轉移巢(metastasis niche)，我們期待研發出抑制它的方法，以阻斷腫瘤的轉移。</p>	
計畫項目	以生物資訊方法探索真核生物表型體-演化分析與工具開發	

經費需求	781 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在此四年計畫，將利用生物資訊方法探索真核生物(model organisms)的表型體。研究預期達到下列目標:1. 對決定基因分子演化速率與模式的因子與背後的方法則進行更深入的了解; 2. 了解生物適應性演化(adaptation)背後的分子基礎; 3. 發現新組織或新器官生成時的相關分子機制; 4. 預測目前功能還不清楚的基因所負責的表型; 5. 開發多功能可進行表型體分析的生物資訊工具。本計畫的結果不僅能夠提供重要新知，也能夠透過相關資料庫及生物資訊工具的建立，幫助研究人員在後基因體時代進行更深入的研究。	
計畫項目	長期照護三段預防策略之空間決策分析-老人健康環境地理監測系統之建立(子計畫三)	
經費需求	525 千元	經費來源：科技部
計畫重點	內政部公佈102 年臺灣國人平均餘命為80.02 歲(男性76.91 歲，女性83.36 歲)，不論男女皆高於上一年度。因全民健保普及、醫療保健及衛生環境改善，有效降低了國人各年齡別死亡率，促使國人平均餘命延長、老年人口增加，如何健康老化即成為國人重要的健康議題之一。因此本研究計畫的規劃重點在於老人的疾病預防與健康環境的建構，若罹患了疾病或有健康問題，老人如何能就近使用公共衛生資源，若疾病癒後不良或需要長期照護，現有的機構型照護機構或是社區、居家型的照護資源分配是否能符合民眾的需求，透過公共衛生三段五級的預防概念，將老人在不同階段的需求辨識出來，再藉由調查或是二手資料分析空間中的資源供給與分配狀況，藉由空間分析與地理資訊系統進行需求與供給缺口的辨識，期望提供給國家未來老人照護政策上的參考，學術上也能提供其他國家透過空間分析方法進行老人衛生政策、醫療資源規劃、照護政策等決策分析上的實用案例。	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-乳癌骨髓衍生抑制細胞極化之機制探討及發展針對骨髓衍生抑制細胞之抗腫瘤標靶治療	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	先前研究發現骨髓細胞在接觸腫瘤細胞後會提升其糖解作用相關酵素、抑制性分子及細胞激素的表現。TLR9 ligand-CpG-ODN 則會使腫瘤小鼠體內的骨髓衍生抑制細胞數目減少、降低其糖解作用與免疫抑制分子的產生。已知分裂旺盛的細胞如腫瘤細胞會大幅度提升其糖解作用以提供細胞分裂所需之原料及動能。我們假設骨髓細胞在接觸腫瘤細胞衍生分子後藉由提升其糖解作用使大量增殖且分化為骨髓衍生抑制細胞。本研究將進行下列工作：1. 糖解作用對骨髓衍生抑制細胞之分化與增生之影響；2. 糖類代謝對骨髓衍生抑制細胞與T 細胞相互作用的影響；3. 骨髓衍生抑制細胞與淋巴內皮細胞之交互作用對乳癌細胞淋巴轉移的影響。期望透過此研究初步發展出針對骨髓衍生抑制細胞的標靶治療，未來期能合併此標靶治療與乳癌疫苗以達到最佳化的乳癌免疫療法。	
計畫項目	微環境對乳癌進展及轉移的調控-鑑定腫瘤抑制性微小核糖核酸對腫瘤微環境的調節和抑制轉移的角色	
經費需求	758 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫探討透過抑癌性微小核糖核酸改變腫瘤微環境，並且結合致癌基因活性的抑制或綜合再利用的抗血糖藥物可能作為乳腺癌症的新穎療法。	
計畫項目	肝臟微環境對疫苗衍生之 T 細胞免疫力之影響	
經費需求	853 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫目標為1. 鑑定出對直接對TLR9 ligand 反應的肝臟細胞群、2. TLR9 ligand 對該肝臟細胞群的基因表現的調控、3. 受TLR9 ligand 刺激的肝臟細胞群調節inflammatory monocyte 進入肝臟內及分化成inflammatory DCs 的機制、4. 肝臟內	

	清除iMATE 的機制、5. 疫苗衍生之T 細胞於iMATE 形成及清除時的特徵與反應。最終，我們希望能應用iMATE 形成或消失相關的機制所衍生出的知識於研發慢性肝炎或肝癌的治療。	
計畫項目	發現及評估侵襲性念珠菌感染的蛋白治療標的:以 galectin-3 建立研究模式-藉噬中性白血球感染模式來鑑定寄主對抗念珠菌感染之免疫反應及念珠菌的致病因子	
經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	因免疫系統不完全的病患人數與日遽增，黴菌感染的情形有日益增加的趨勢。據臺灣疾病管制署監測結果顯示在致病性微生物中，酵母菌型黴菌已成為引起加護病房院內感染侵襲性感染最常見的致病菌。黴菌感染的問題不但延長住院天數，也造成社會與醫療成本的負擔。因此保握治療黃金時間可以挽救不少生命。在臨床上，抗黴菌藥物種類少、具副作用及產生抗藥性都是棘手的問題。因此，快速診斷與新抗黴菌標的之開發是防治黴菌感染刻不容緩的任務。除了最常用的小鼠動物模式外，也有幾種如線蟲、果蠅、斑馬魚等其他小動物模式可以用來探討白色念珠菌致病機轉。最近本研究團隊以科技部補助經費也成功發展了斑馬魚胚胎浸浴感染模式。儘管如此，白色念珠菌如何由無傷害的共生菌轉變為有致死力的病原菌還是不清楚。有鑑於此，本團隊由研究白色念珠菌機制擴展至探討宿主與病原菌間相互作用。此子計畫有三個主要目標。目標1 是改良白色念珠菌感染嗜中性白血球的模式，利用不同誘導因子組合，期望能分別誘導出模仿健康人及免疫系統不全病人的嗜中性白血球；目標2 是以傳統方法及RNA 定序基因體技術來鑑定嗜中性白血球參與宿主與病原菌間相互作用重要因子。此目的是要鑑定嗜中性白血球負責其抗菌活性的因子，並發現潛在治療靶標宿主因素；目標3 是以RNA 定序基因體技術來尋找涉及白色念珠菌與宿主交互作用的因子，以鑑定發展抗黴菌藥物的標的。	
計畫項目	發現及評估侵襲性念珠菌感染的蛋白治療標的:以 galectin-3 建立研究模式-發展念珠菌黏膜/全身性小鼠動物模式來評估生物標記或免疫治療標的	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	白色念珠菌是人類的共生菌，但在免疫系統不完全的人會引起致命的侵襲性黴菌感染。低效率的診斷方法與抗黴菌治療是侵襲性黴菌高死亡率的原因且需改良。小鼠動物模式是最常用來研究白色念珠菌致病機轉，但現有的小鼠動物模式因太繁瑣及花費昂貴的抗生素及免疫抑制藥物而不適合用來評估侵襲性黴菌生物標記或治療標的。因此，本子計畫的主要目標是建立小鼠動物模式來評估侵襲性黴菌生物標記或治療標的。	
計畫項目	生長因子微圖騰於支架表面並應用於複合組織工程	
經費需求	601 千元	經費來源：科技部
計畫重點	“複合組織工程”被認為是下一代的組織工程，目前研究正嘗試以雙相軟骨及血管化硬骨等結合式的移植物治療大缺陷組織損傷，而此類複合組織工程治療方式潛力極大。但是，限制仍多，臨床應用尚待某些技術克服。有鑑於此，近來許多研究將人工組織結構化、組織化及合併化當作重要的發展策略。因此，多能幹細胞、生長因子傳輸系統、功能性支架以及生物列印技術儼然成為複合組織工程的四要素。在本研究中，主要以多生物訊息固定技術為基礎，開發新的生物列印技術以改善細胞列印的操作困難。此研究為期三年，第一年將固定單一訊息分子，並控制其生物訊號之強度，進一步應用於複合組織工程。第二年進一步將單固定技術衍生至雙固定技術，使兩種蛋白可於協同或獨立下啟動兩種生物訊息，進而使幹細胞達到雙分化，如骨與肌肉、骨與血管或骨與神經。第三年發展更多種生物訊息結合固定，並應用於製備三維支架。三年計畫中均進行固定研究、分子結合、訊息傳遞、細胞分化、三維共培養以及動物體內植入實驗，分別利用生物晶片、表面電漿共振儀、細胞株、骨髓幹細胞、生物反應器以及兔體頭蓋骨大缺陷模式等。	

計畫項目	乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發-利用生醫材料開發超音波治療用之活性乳癌仿體暨高能超音波人體乳房離體燒灼實驗(重點主題：A1)	
經費需求	1,018 千元	經費來源：科技部
計畫重點	自1960 年以來，組織仿體被開發用以評估或校正超音波影像系統，仿體也是用於訓練操作員熟悉超音波系統的有利工具。此外，也可用於比較超音波系統的電腦設定與實際硬體效能差異，或用於開發新的超音波探頭、新的系統、新的診斷技術等。其優點是擁有理想化的組織，包括可控制的聲學性質、外型、內部構造等。因此，超音波影像下的仿體呈現出較簡化或標準化的影像，易於訓練人員或開發新設備。本研究中，將使用生物適應性良好的生醫材料為原料，利用混合加入音阻高的生醫陶瓷粒子，以及利用生醫高分子的交聯反應調降音速，再依自然乳房及乳癌的聲學性質，製作出非活性的乳房及乳癌仿體。本研究目的為開發"活性乳癌仿體"，以供治療超音波開發之用。於三年執行期間，分別採取『癌細胞活性』、『組織複合性』、『組織結構性』三種策略，預期發展具有生體效能的仿體，以提供一種更接近人類乳房及乳癌的"假體"。	
計畫項目	乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發-乳房磁振影像導引技術平臺之開發與應用(重點主題：A1)	
經費需求	1,046 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本三年期計畫之研究目的為開發一乳房磁振影像導引技術平臺，提供整合HIFU所需之磁振造影技術。此平臺將分三階段建立，包含第一年度之開發與可行性測試、第二年度之離型製作與仿體及離體組織之測試、與第三年度之平臺整合與參數優化。本子計畫之研發重點為乳房磁振造影技術與射頻線圈，主要工作項目如下：1.開發溫度測量磁振造影技術以進行即時腫瘤燒灼監控與資訊回饋，2.開發水脂分離磁振造影技術以最佳化乳房組織影像及腫瘤定位，3.乳房磁振造影射頻線圈離型之設計、製作與優化，4.協助溫度監控與資訊回饋軟體介面之整合與使用者經驗優化。	
計畫項目	乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發-乳房專用磁振相容高能聚焦超音波系統之開發(重點主題：A1)	
經費需求	2,439 千元	經費來源：科技部
計畫重點	在「生技產業策略諮議委員會議」中，以「高階醫療器材」為醫療器材產業發展的目標。本「乳癌治療用磁振影像導引高能聚焦超音波系統之開發」構想，是基於研發具國際競爭性利基項目高階醫療器材為目標的策略提出，並以研發成果商品化為目的，期望能有助於建立臺灣高附加價值的高階醫療器材產業。根據衛福部96 年公佈的資料顯示，全球一年有超過50 萬人死於乳癌，在臺灣為女性癌症死亡第4 位。國民健康局94 年癌症登記統計，女性乳癌發生數為每10 萬人約有49 人罹患乳癌，為女性癌症發生率第1 位，且罹患比例有逐年增加。傳統癌症治療方式為開刀、放射、化學治療等有創傷或是副作用的治療，然而以精確的磁振溫度影像導引高能超音波熱治療，為一種免開刀無創傷、無需住院的治療方式，近年來成為研究的焦點，也開始有產品通過美國 FDA 驗證後問世，如Insightec/GE 公司的磁振導引超音波子宮肌瘤治療系統。國衛院已經開發一套外加式磁振導引超音波子宮肌瘤治療系統原型，現正進行臨床試驗第一期，在磁振導引超音波熱治療之領域累積了相當的產品開發經驗，並建立了相當之技術資源，以此為基礎，準備開發與腹腔結構截然不同之乳癌治療系統。總計畫的主要任務是開發磁振相容自動定位機構、整合子計畫一開發之「乳房專用磁振相容高能聚焦超音波系統」與子計畫二開發之「乳房磁振造影與溫度影像導引技術」、開發磁振導引超音波系統之控制軟體界面、協助子計畫三之人體乳癌離體實驗。子計畫一的目的是在於開發乳房專用且磁振相容之高能聚焦超音波探頭、驅動器、聲束合成。	
計畫項目	探討芳香烴受器對金屬奈米引起不良作用之影響	

經費需求	828 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫之目標為：1. 瞭解金屬奈米粒子的物化特性對於其增加AhR 表現能力的影響；2. 瞭解在巨噬細胞或單核細胞中AuNDNH2 和 ZnONP 奈米粒子誘發AhR 的訊息機制；3. 瞭解AuNDNH2 和 ZnONP 增加AhR 表現，在誘導細胞激素、ROS 產生、抗氧化能力以及LPS 調節細胞激素表現中所扮演的角色；4. 藉由AuNDNH2 處理的THP-1 細胞，瞭解AhR 表現增加對單核球細胞分化、巨噬細胞極化，以及吞噬活性所扮演的角色；5. 瞭解AuNDNH2 和 ZnONP 奈米粒子對花生四烯酸代謝及代謝質體的影響；6. 於細胞培養及小鼠實驗，瞭解AhR 表現增加在ZnONP 所誘發的不良反應所扮演的角色；7. 在巨噬細胞或單核細胞中，研究金屬奈米粒子和致癌性AhR 配體(例如BaP) 之間的協同效應。	
計畫項目	發現及評估侵襲性念珠菌感染的蛋白治療標的：以 galectin-3 建立研究模式-念珠菌與固有免疫反應的交互作用：pattern-recognition receptors 以及 aryl hydrocarbon receptor 的功能探討	
經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本群體計畫擬建立研究平臺與策略以尋找治療念珠菌侵入性感染的蛋白治療(包括抗體及疫苗)標的。在本計畫中，假設在白色念珠菌感染時，類鐸受體2 活化的程度，是由不同的模式識別受體和輔助分子組合的方式所控制。而白色念珠菌感染所產生的免疫反應的結果，可由TTP 對不同的模式識別受體的控制程度所調節。我們進一步假設，芳香烴受體的配體，包括環境因素等，可通過他們在改變模式識別受體的功能，以改變先天免疫系統對白色念珠菌的防禦作用。因此本計畫的研究目標是：1.研究白色念珠菌對不同的模式識別受體和輔助分子，並研究這些模式識別受體和輔助分子，在白色念珠菌經由類鐸受體2 以激活細胞的的機制上所扮演的作用。2.研究白色念珠菌對TTP 表達的分子調控機制。3.研究在免疫細胞中TTP 對Th1，Th2 和Th17 免疫反應的控制。4.研究在免疫細胞中芳香烴受體活化對類鐸受體2，及其他模式識別受體活化的作用，以及此作用對白色念珠菌免疫反應的影响。預計完成本計畫可導致對白色念珠菌與固有免疫反應如何交互的作用有更好的了解。期望了解白色念珠菌的感染如何激活類鐸受體2 介導的宿主反應，以及白色念珠菌如何削弱宿主反應的機制，並由此研究中發展出防止白色念珠菌的感染的策略。	
計畫項目	雙特異性去磷酸酶對於腸道菌叢與宿主肥胖程度之調控	
經費需求	842 千元	經費來源：科技部
計畫重點	先前以雙特異性去磷酸酶dusp6 基因剔除鼠進行高脂飼糧誘發肥胖研究，發現dusp6 基因剔除小鼠明顯不會肥胖，也初步發現dusp6 基因剔除鼠的糞便菌相和野生型小鼠不同，而經由糞菌移植更發現dusp6 基因剔除小鼠的菌相在移植到野生型小鼠後也會產生類似的抗肥胖效果。本計劃預定找出dusp6 基因剔除小鼠之特有腸道菌相的抗肥胖機制，研究dusp6 是否會調控緊密連結蛋白及腸道上皮通透性而改變菌相，進而發展以糞菌移植為基礎的肥胖治療或預防的方法，以期減少肥胖導致之代謝症候群相關衍生疾病的醫療支出。	
計畫項目	研究雙特異去磷酸酶 22 聯結發炎與表皮生長因子受體引起腫瘤發生及惡性演變的分子機制	
經費需求	712 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬三個研究目的來研究JKAP/DUSP22 的作用機轉：1. 篩選鑑定在EGFR-del/DUSP22 KO bigenic 老鼠腫瘤產生時被活化的發炎激素與下游相關訊息路徑2. 研究阻斷發炎激素與下游相關路徑是否能達到抑制EGFR-del/DUSP22 KO bigenic老鼠腫瘤產生與惡性轉變 3. 研究EGFR-del/DUSP22 KO 老鼠周邊腫瘤發生的分子機制。	
計畫項目	探討核內 KIT 蛋白調控之基因表現在胃腸道基質瘤中癌化之角色與治療標的	

經費需求	554 千元	經費來源：科技部
計畫重點	胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumors)是胃腸道中最常見的 間葉細胞瘤，目前臨床上的診斷與治療均以突變且大量表現的KIT蛋白為標的。在本計畫中，我們首先要釐清在GIST細胞株中，核內KIT蛋白如何影響X的表現量，同時，我們也會從染色質免疫沉澱暨定序法的資料庫中，驗證KIT調控其他候選基因的可能性，以及探討X蛋白與候選蛋白在KIT相關之細胞癌化與抗藥性的角色，並在胃腸道基質瘤病人的檢體中進行驗證；同時，我們將尋找有潛力針對X蛋白與候選蛋白的現有藥物或化合物，測試其用於治療具抗藥性胃腸道基質瘤的可行性，並將相關發現在動物模式中進行驗證。在本研究的先期結果中，我們證實KIT蛋白可進入細胞核中，而進一步探討核內KIT蛋白所調控之基因功能，不只能釐清與KIT蛋白相關的癌化現象及抗藥性之機制，對於有突變KIT表現且對TKI具抗藥性的胃腸道基質瘤病人，更能提供新穎性的治療標的與藥物。	
計畫項目	探討轉錄因子 FOXO3a 調控癌幹原性與代謝重編程對胰臟癌 gemcitabine 抗藥性的影響	
經費需求	525 千元	經費來源：科技部
計畫重點	先前發現轉錄因子FOXO3a 的表現量在抗藥性的胰臟癌病患中明顯低於一般病患，並在抗藥性的胰臟癌細胞中發現幾個小分子RNA(microRNAs, miRNA)可能參與調控FOXO3a 的生合成。進一步我們希望能藉由代謝質體學分析比較抗藥性胰臟癌細胞的代謝產物及路徑的差異，並研究轉錄因子FOXO3a 是否參與及改變癌細胞內特定代謝產物的生成與分解，而影響胰臟癌細胞對藥物的敏感性。因此，本研究計畫中，我們想要更深入地探討轉錄因子FOXO3a 在胰臟癌細胞 gemcitabine 抗藥性相關的分子機轉，特別是對於癌細胞代謝重編程與癌幹原性的研究。為了研究轉錄因子FOXO3a 參與癌細胞的gemcitabine 抗藥性相關的分子機制，實驗的設計將劃分以下四個主要目標來完成：1. 研究轉錄因子FOXO3a 在胰臟癌細胞gemcitabine 抗藥性的角色。2. 調控轉錄因子 FOXO3a 的分子機制為何。3. FOXO3a 是否影響胰臟癌細胞代謝重編程而改變對gemcitabine 的敏感性。4. 在動物模型及臨床檢體分析中，探討 FOXO3a 對於代謝酵素的影響及生理意義。	
計畫項目	闡明微小核糖核酸-146a 參與動脈硬化形成的細胞與分子機制	
經費需求	583 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫的主要目的為藉由系統性與廣泛性的分析方式，例如基因微晶片陣列分析(Microarray)、蛋白質陣列分析(Protein array)、和脂肪代謝體學(Metabolomics)的分析，來分析微小核糖核酸146a/載脂蛋白E 雙重基因剔除小鼠產生的動脈硬化斑塊，定義出與動脈硬化症相關之新穎分子標記。這些新穎分子標記將會在內皮細胞、平滑肌細胞與巨噬細胞中來分析其所參與之細胞功能與相關分子機制，並進一步利用動脈硬化症病人的血管組織與血液檢體來驗證這些新穎分子標記與臨床上動脈硬化症發生過程的相關性。整體計畫的完成，可提供新的訊息以增進動脈硬化症血管病生理機制的了解，尋找並確認新的標記或治療方向，做為臨床上早期診斷動脈硬化症的形成與發展新型療法的理論基礎。	
計畫項目	腸病毒 71 型透過腦幹的細胞激素訊息傳遞引發神經性的肺水腫 (2/3)	
經費需求	1,600 千元	經費來源：科技部
計畫重點	感染腸病毒腸病毒71 型(EV71)重症病患的腦幹常發生腦炎，並伴隨著神經性肺水腫的病變，此一病程也是導致幼兒死亡的最主要原因。雖然已知肺水腫與腦幹腦炎發生息息相關，但腦幹的細胞激素發生甚麼的變化，目前仍然未明。研究發現感染小鼠適應株(EV71/MP4)腸病毒的小鼠，其腦幹IL-12p40會大增；此現象也在hSCARB2 轉殖鼠感染EV71 後發生。我們在細胞實驗中，發現IL-12p40 主要為神經膠質細胞所產生，而非神經細胞。更重要的是，EV71 感染過程中大量	

	產生的IL-12p40 是會加劇神經細胞的死亡。另外，也發現EV71 是透過TLR9 來促進神經膠質細胞產生IL-12p40。因此本研究的主要目標將了解TLR9-IL-12 訊息傳導，如何影響EV71 感染腦部所引起的神經性肺水腫。本研究也將探討如何利用此一訊息傳導機制研發EV71 重症的治療方式。預期此計畫將能有助於了解TLR9-IL-12 訊息的不正常調控，對於EV71 感染所引起的神經性肺水腫的功能性的連結。預期此一研究的結果，能夠提供一個新的治療標的，幫助EV71重症的治療能有進展。	
計畫項目	在 SCARB2 基因轉殖鼠模式研究腸病毒 71 型感染及克沙其病毒 A 型感染之免疫病理機轉及其治療應用(2/3)	
經費需求	1,600 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫利用SCARB2 基因轉殖鼠為研究沙奇病毒及EV71 型模式。目標：第一，研究不同基因型腸病毒71 型及克沙奇病毒的毒性及病理反應機制。第二，研究主動性(innate) 免疫反應如NK 細胞，IFN 第一型及細胞性T 細胞活化機制。第三，鑑定在VP1/VP2, 3C/3D 等腸病毒蛋白質的CD4/CD8 T 細胞的抗原決定勝肽(epitope)。利用腸病毒攻毒試驗找出具有保護作用的勝肽位，發展勝肽疫苗。最終，這些研究成果可以瞭解克沙奇病毒及EV71 型感染的病理機制進而開發有效的治療藥物或疫苗來控制手足口病疫情。	
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	1,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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來進行探討。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。	
計畫項目	利用抑制微生物誘導產生的介白素 IL-1beta 及轉化生長因子 TGF-beta1 以研發口腔組織惡性轉移之預防策略	
經費需求	1,200 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將探討白色念珠菌與 IL-1 、TGF- 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。	
計畫項目	探討胰臟癌之環境及基因風險因子	
經費需求	1,280 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 or GWAS)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病因素，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	1,300 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布是否有所不同;(2)評估口腔細菌的分布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布。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	1,050 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- β 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細胞在腫瘤微環境逆境下，細胞激素 GDF10 如何調節 TGF- β 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	1,230 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，由依賴醣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	LKB1-AMPK 訊息傳遞路徑於調控胰腺癌惡性化和腫瘤微環境及其相關治療發展之研究	
經費需求	3,300 千元	經費來源：科技部
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。[研究目標二]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。[研究目	

	標三]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。本計畫預期可獲致的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	探討組蛋白去甲基酶 KDM4C 作為前列腺癌的新標靶治療	
經費需求	1,200 千元	經費來源:科技部
計畫重點	攝護腺癌為男性老年最常罹患的癌症,荷爾蒙治療去除血液中雄激素使腫瘤萎縮。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 組蛋白去甲基酶素會助長癌症生長。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。計劃目標在於探討 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	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	
經費需求	1,477 千元	經費來源:科技部
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 β (IL-1 β),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(1)PDMCs 分泌 IL-1 β 的機制;(2)PDMCs 於細菌性肺炎的治療效果及 IL-1 β 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	1,250 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	850 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-3 /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	長期追蹤多重表現型家族資料之罕見變異關聯性研究	
經費需求	776 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將先進行新統計檢定方法之理論推導，再進行大量深入廣泛之模擬研究，針對不同的疾病結構，比較所發展的新方法和傳統廣義估計方程式之邊際效用模式與混合效應模式之表現。也將應用於國內外之縱貫群體與家族遺傳研究，包括與國際合作之縱貫家族研究"糖尿病與心臟病之研究"、"胰島素抗性與動脈粥樣硬化研究"及國內遺傳研究資料，如臺灣生物資料庫資料等，探討外顯子晶片或全基因體定序的變異資料與各種代謝疾病相關之單元或多元縱貫家族表現型之關聯性。	
計畫項目	臺灣老人族群慢性腎臟病及糖尿病預後模式之建立	
經費需求	529 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫目的在於以本土資料為基礎，透過實證流行病學分析，以定義高風險之老年族群，提供老年病患最合適之臨床照護指標，確保老年人糖尿病與慢性腎臟照護品質，進而降低死亡率與透析發生率。本計畫分為兩大部分，分別探討老年族群慢性腎臟病與糖尿病在臨床照護的重要議題。將先比較臺灣及國際常用的腎功能計算公式在評估老年族群慢性腎臟病對於結果指標(死亡或透析)的差異；以各種公式估算出來的盛行率，配合現行從事慢性腎臟病照護的醫護人力，評選臺灣老年族群腎功能最適用的評估公式；並進一步以統計模型找出最佳公式中的切點，以定義高危險族群。另，將以成人健康檢查資料庫來建構預測老人糖尿病患死亡率的預測模式，並利用美兆健康檢查資料庫作為驗證模式。	

	的世代族群，透過適切性與精確度驗證，探求老年人糖尿病照護的本土化臨床準則。本計畫之成果，將可作為臺灣老年慢性腎臟病及糖尿病患臨床治療與照護的評估工具，亦可提供未來擬定臺灣本土化老年慢性腎臟病及糖尿病臨床照護指引之參考，並有助於提升國內慢性腎臟病及糖尿病照護規劃及醫療資源合理使用之效益。	
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	1,800 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	2,570 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 4000 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。本四年計畫的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	1,160 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	以斑馬魚動物模式探討核糖-5-磷酸異構酶誘發肝癌和大腸癌的機制	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在臺灣，肝癌及大腸直腸癌分列為癌症相關死因的第二及第三名，對國人健康造成重要影響。已知非氧化性五碳糖磷酸途徑(PPP)的失調可促進腫瘤發生，核糖-5-磷酸異構酶 A(RPIA)是連接氧化以及非氧化性五碳糖磷酸途徑的關鍵酶。本實驗室以前在細胞株中已經證明 RPIA 在肝癌及大腸直腸癌形成扮演著重要的作用。本研究將利用斑馬魚探討 RPIA 在肝癌及大腸直腸癌形成扮演的角色，探討其作用機制，有助於開發新的抗癌療法。在本計畫中，將建立 RPIA 過度表達在肝臟及腸道的轉基因斑馬魚，探討 RPIA 如何造成肝癌及大腸直腸癌。在肝癌細胞株中，RPIA 是透過減少 PP2A，增加 p-ERK，進一步介導細胞增殖和轉移。在大腸直腸癌細胞株中，RPIA 是透過穩定 β-catenin 蛋白及活化 β-catenin 調控下游基因，造成細胞增殖。本計畫將檢查 p-ERK 和 β-連環蛋白表達水平和活性在肝臟及腸道的轉基因斑馬魚，探討在活體中 RPIA 致癌的分子機制。未來，可以使用轉基因魚模型篩選抗肝癌及大腸直腸癌的藥物。通過使用轉基因斑馬魚建立的藥物篩選平臺，本實驗室將會發現治療肝癌及大腸直腸癌新的藥物與方法。</p>	
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	1,800 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胺基酸 tRNA 合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase)的作用是將特定胺基酸連結到對應的 tRNA 上，活化胺基酸，以利其進到核糖體進行蛋白質合成。由於不同胺基酸 tRNA 合成酶基因突變，導致神經退行性變。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蛋白(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。為進一步了解其中的分子機制，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。</p>	
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	1,500 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)激酶部分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</p>	

	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。	
計畫項目	研究「碳酸酐酵素十」在與 B 型肝炎病毒表面抗原基因突變相關的肝癌致癌機制中所扮演之角色	
經費需求	887 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在得到慢性 B 型肝炎感染的過程中，一個重要的併發症就是肝細胞癌，至今其機制仍未明朗。B 型肝炎病毒基因經常發生突變以逃避宿主之抗病毒藥物治療或免疫細胞攻擊，這些突變有可能和肝細胞癌有關。本團隊先前對數個表面抗原基因中止型突變(non-sense mutation)的功能性研究，其中包括使用帶有這些表面抗原基因中止型突變的細胞株進行裸鼠實驗，已初步證實這些突變具有致癌性。本團隊還將這些帶有表面抗原基因中止型突變的穩定細胞株以及裸鼠實驗產生之腫瘤，做基因晶片之分析比對。結果找到數個在細胞株及腫瘤皆表現很高之基因，可能和帶有表面抗原基因中止型突變所發生之腫瘤有關。其中一個基因是「碳酸酐酵素十」(Carbonic Anhydrase X, CA10)，一個可能在離子平衡及酸鹼恆定中扮演著重要角色的基因。初步研究已證實 CA10 在 HBV 病人之肝細胞癌組織也常有過度表現，值得進一步研究與 HBV 突變之致癌性的關聯性。碳酸酐酵素基因家族中，雖然 CA3、CA8、CA9、CA11 和 CA12 之過度表現都已被發現和許多癌症相關，其中包括肝癌、肺癌、乳癌、大腸癌、腎臟癌和食道鱗狀細胞癌等，但是 CA10 的功能性研究，則仍然十分少，因此更值得進一步探討。在此計畫中，本團隊將確認 CA10 過度表現和 HBV 表面抗原基因中止型突變致癌性的關連性並研究其機制。</p>	
計畫項目	探討組蛋白去甲基酶 KDM4A 作為前列腺癌的新標靶治療	
經費需求	1,800 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>前列腺癌為老年人口疾病，為臺灣男性排名第五的癌症。其惡化程度受激素調節，雄激素受體(AR)在癌化過程扮演重要角色。當實施雄激素消除療法而前列腺癌細胞發展出去勢抗性時，AR 被異常激活，即便雄激素不存在癌細胞仍繼續生長，導致治療失敗。依據研究，AR 異常激活是經生成 AR 剪接變異體，並與過量的共同激活因子結合而造成。本計畫要探討 KDM4A 作為前列腺癌治療標靶的潛力。KDM4A 為組蛋白去甲基化酶，目前被認為是致癌基因及 AR 的共同激活因子，其可去除 H3K9me2/3 的甲基及幫助基因轉錄作用。我們發現 KDM4A 也是 E2F1 的共同激活因子，因此 KDM4A 也參與細胞週期調節，並證實 KDM4A/E2F1 複合體可做為全長 AR 及 AR 剪接變異體表現的轉換開關，經實驗也瞭解 KDM4A/E2F1 藉由活化 PDK1 而影響腫瘤代謝，可對丙酮酸利用及粒線體活性進行調節。由於代謝調整為前列腺癌細胞因應雄激素消除療法而導致缺氧狀態的生存策略，因此 KDM4A 應為阻斷去勢抗性及避免治療抗性的理想治療標靶。本計畫的目的為：(1)了解 KDM4A/E2F1 對活化 AR 及誘導去勢抗性的調節機制；(2) 了解 KDM4A/E2F1 活化 PDK1 而影響腫瘤代謝的訊息路徑；(3) 開發 KDM4A 作為因應去勢抗性治療抗性的標靶的潛力。我們結合了表觀遺傳、代謝和前列腺癌治療的思維，以因應前列腺癌發生對全國性健康問題帶來的挑戰。</p>	
計畫項目	探討長鏈非編碼 RNA 在癌症代謝中調控的角色	
經費需求	2,300 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>近來，長鏈非編碼 RNA(LncR)被認為與癌症形成過程有關。LncR 不僅可當作癌症生物指標，也可為癌症治療之標靶。本研究團隊在此新興領域有五年以上的研究經驗，並於去年美國國家科學院院刊(PNAS)提出一項引人注目的發現，指出 PCGEM1 長鏈非編碼 RNA 為 MYC 的共激活因子。延伸此研究，本團隊將進行一個能與丙酮酸激酶 M2(PKM2)結合、並能調節 PKM2 活性的長鏈非編碼 RNA(稱為 LncR-PKM2)的嶄新研究。PKM2 為 Warburg 效應的守門員，為腫瘤特異</p>	

	<p>的丙酮酸激酶異形體，其含量及活性控制著丙酮酸代謝導向於乳酸形成(腫瘤細胞)或線粒體 TCA 循環(正常細胞)。本團隊已發現 PKM2 可進入細胞核內與致癌基因結合，此進入核內的 PKM2 成為 HIF-1α 的共同激活因子，進而參與糖解作用的進行，而多數學者認為存在於核內的 PKM2 為致癌性的。本計畫將探討 LncR-PKM2 在癌症進程的角色，由於 LncR-PKM2 可令 PKM2 留在細胞質內而表現出抑癌的功能，詳細探討 LncR-PKM2 在前列腺癌細胞的特性與功能即本計畫的主要目標。前列腺癌近年在臺灣的發病率急劇上升，而臺灣正邁向超老齡化社會，前列腺癌勢必成為重要的健康問題。在早期前列腺癌，腫瘤可透過雄激素消除療法獲得暫時控制，但稍後往往因發生去勢抗性而造成病人死亡。由於 LncR-PKM2 對於調節腫瘤代謝為關鍵因子，其作為治療標靶的潛力是值得關注的。</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	1,050 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	探討糖皮質醇在乳癌治療之應用性	
經費需求	850 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>乳癌是臺灣女性好發癌症的第一名，在世界各國也均是女性中最致命的殺手之一。腫瘤細胞的擴散與轉移是目前乳癌仍無法完全治癒的主因，而當代醫學也尚未發展出針對癌轉移的分子治療藥物。因此，若能揭開乳癌細胞轉移的分子調控機制將可幫助醫師制定更有效的治療策略，以提高乳癌患者的存活率與生活品質。為了探索全新的乳癌治療策略，本計畫的目的除了將提供乳癌轉移之分子機制的重要知識之外，同時也預期能夠對於開發乳癌轉移的治療藥物提供幫助。本團隊先前的研究已發現常用於免疫抑制的類固醇藥物—糖皮質醇，可藉由調控微小核糖核酸 miRNA-708 來抑制卵巢癌的轉移。由於卵巢癌與乳癌之間有許多共通處，因此本計畫將深入探討糖皮質醇在乳癌治療上的應用性。初步的研究已確認了糖皮質醇可有效減緩乳癌轉移，其機制可能是透過抑制細胞移動、侵入、及附著之能力。本團隊也觀察到 miRNA-708 的表現在轉移性乳癌細胞中藉由表觀基因調控因而被大幅抑制。若同時使用糖皮質醇與去甲基藥物可以顯著增加 miRNA-708 的表現量，顯示這二種藥物的綜合治療可能對抑制乳癌轉移會有顯著的加乘效果。因此，為了深入探討糖皮質醇在乳癌細胞生長與轉移中的作用機制，計劃在三年內完成以下項目：1)深入瞭解糖皮質醇在乳癌細胞中所扮演之角色與其分子作用機制。2)使用乳癌之臨床檢體探討 miR-708 啟動子之表觀基因調控的狀態與病人預後診斷之關連性。3)使用小鼠原位癌模型評估以糖皮質醇與去甲基藥物為主之綜合治療對抑制乳癌生長與轉移是否有加乘之效果。</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	1,000 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</p>	

	<p>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，本計畫將針對 CECR5-AS1 來深入探討 CECR5-AS1 的功能。本團隊發現 CECR5-AS1 可能影響 ErbB 細胞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	1,250 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研究計畫設定的目標在於了解：(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	鮑氏不動桿菌之新興抗藥機制與嶄新治療策略	
經費需求	595 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>廣泛抗藥性鮑氏不動桿菌(Extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> , XDRAB)能造成高死亡的感染，且盛行率高，成為抗藥研究的重要病原菌之一。目前沒有太多藥物可以治療 XDRAB，許多建議也極具爭議。此兩年計畫有兩個目標，第一年將利用全臺長期監測所收到的菌株，測試他們的抗藥分子流行病學與其他細菌學特徵，並從中找出代表菌株以進行第二年的研究。第二年將測試不同的嶄新治療方式在體外與活體的效果，包括抗生素合併治療的效果，以及利用抗外膜抗體試驗活體的被動免疫效果。</p>	
計畫項目	臺灣唑類抗藥性煙麴黴菌症之疾病負擔及抗藥性機轉	
經費需求	700 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>煙麴黴菌症為最常見的絲狀黴菌感染症，好發於免疫不全病人，首選治療藥物為唑類藥物(azoles)，如伏立康唑(voriconazole)。近年來，唑類抗藥性煙麴黴已在許多國家浮現並帶來治療的難題，各國盛行率約為 1.1-26%。唑類抗藥性煙麴黴可在臨床唑類藥物或環境用唑類殺真菌劑使用的選擇壓力下篩選產生，後者以 cyp51A 基因發生 TR34/L98H 及 TR46/Y121F/T289A 突變為代表。環境抗藥性煙麴黴可以孢子(直徑約 2.5-3.5 微米)型態經風散播各地，再感染高危險群病人。唑類抗藥性煙麴黴菌症死亡率可高達 88%。醫學專家建議各國應依據當地臨床及環境菌株抗藥性盛行率而訂定麴菌症治療原則。由於煙麴黴藥敏試驗操作複雜費時，含臺灣在內許多國家醫院並未常規進行。加上近半數煙麴黴菌症培養為陰性，因此目前臺灣煙麴黴唑類抗藥性現況並不清楚。先前研究已發現帶 TR34/L98H 基因型唑類抗藥性煙麴黴臨床及環境菌株，為了解抗藥性煙麴黴的盛行程度，此兩年期計畫將進行臺灣多中心唑類抗藥性煙麴黴菌症之疾病負擔及抗藥性機轉研究。預期研究結果可了解多中心煙麴黴菌株抗藥性盛行率及</p>	

	抗藥性機轉，並發展直接於檢體檢測抗藥性基因之分子技術以了解培養陰性煙麴黴菌症之唑類抗藥性盛行率。研究結果將可增進醫界對此議題之重視及作為臺灣麴菌症治療之參考資料。	
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	2,600 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，本計劃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-13Rα2 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	912 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	重組蛋白生產細胞快速篩選裝置之發展	
經費需求	470 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>哺乳動物細胞被使用在製造重組蛋白。然而在建立可生產重組蛋白動物細胞克隆(clone)時，因為隨機的基因轉染以及放大過程，會產生異質性很高的克隆族群。這樣的異質性造成所產出的蛋白質不論在功能(包括 glycosylation profile, charge variants, aggregate levels, protein sequence 等)，甚至細胞的生長，表現的穩定性，以及蛋白質產量都會有很大的差異，所以需要經過許多的克隆挑選步驟，來得到高產量高品質的細胞株已用於後續的蛋白質生產或者存入細胞銀行。然</p>	

	而這個細胞克篩選的步驟也是製造蛋白質生產細胞克隆過程一項主要耗時以及耗錢的瓶頸。在這個計畫當中，希望能夠發展出一個利用微流體裝置來加速原本傳統使用序列稀釋方式(limiting dilution)所面臨的費時以及高成本的困難。本計畫預計這個目標的成功實現，可以加速利用哺乳動物細胞製造重組蛋白的速度以及降低成本。	
計畫項目	氧化銦錫作業人員之銦暴露與男性生殖健康效應	
經費需求	1,220 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。	
計畫項目	塑化劑暴露對代謝性疾病之影響－脂肪細胞 PPAR γ 與 TRPV1 對能量代謝拮抗性調控的重要性	
經費需求	1,100 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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 γ ；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 γ 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 γ 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。	
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	1,500 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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	

	<p>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。</p>	
計畫項目	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	
經費需求	1,200 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，因此此計畫假說是：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	探討 DUSP6 抑制 PD-1 並調控自體免疫疾病之機制	
經費需求	1,200 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：一、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。二、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</p>	

	<p>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。三、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	<p>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</p>	
經費需求	1,390 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 相互作用的氨基酸序列。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	<p>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</p>	
經費需求	1,280 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	臺斐(ZA)國合計畫一探討南非 Rooibos 茶對微生物叢的調控與對糖尿病和癌症的預防作用	
經費需求	600 千元	經費來源：科技部
計畫重點	Rooibos (南非茶，又名博士茶；學名：Aspalathus linearis)是一種生長在南非開普敦附近山區 Cederberg 的豆科灌木植物。當地住民長期飲用，並作為草藥使用，治療/預防糖尿病和癌症等。Rooibos 成分包含許多種類多酚。近 20 年來的小鼠與大鼠動物實驗研究證實 rooibos 可以改善糖尿病、降膽固醇、預防心血管疾病及癌症。腸道微生物叢(microbiota)近幾年來被發現與人體是否罹患糖尿病與癌症等息息相關。本團隊因此假設 rooibos 是透過調控 microbiota，來產生預防糖尿病與癌症的效果。本團隊以及清大王雯靜教授實驗室將共同與南非 Christo Muller 教授以及 Lizette Joubert 博士的研究團隊合作。本團隊將以高脂肪飼食的糖尿病小鼠模型研究、南非團隊則以猴子為實驗模型，確認 rooibos 對糖尿病有預防效果。並將共同探討 rooibos 影響哪些 microbiota 中的菌種，被影響的菌種有何特殊功能。其次，因發炎反應在糖尿病與癌症的產生中扮演重要角色，因此將利用 Micro-Western Array 等蛋白質體學平臺探討 rooibos 對發炎反應訊息傳遞路徑的影響。最終，將以細胞、肝臟、脂肪等細胞系統，分析篩選研究 rooibos 成分中哪個成分才真具有預防/治療糖尿病或抑制癌症的效果。	
計畫項目	產學合作計畫一發展重組次單位疫苗對抗困難梭狀桿菌(Clostridium difficile)之感染	
經費需求	208 千元	經費來源：科技部
計畫重點	困難梭狀桿菌(Cd)為世界常見之伺機性感染病原菌，也是主要引起抗生素所導致的偽膜狀結腸炎和腹瀉相關疾病，乃因 Cd 分泌毒素 A 和毒素 B 會破壞腸道上皮細胞。本團隊利用脂質蛋白平臺發展具長期保護效果之重組蛋白疫苗。毒素 A 和毒素 B 的蛋白質 C 端重複性區域結構(RBD)可與腸道上皮細胞之表面醣基做結合藉以致病。本團隊已完成最佳化 TcdA RBD 與 TcdB RBD 合成基因，在大腸桿菌表現系統中構築及表現，並將脂質化訊號序列加入蛋白序列 N 端，以利 rRBD 蛋白表現時能同時進行脂質化(rIipoARBD)，脂質化 rRBD 在專一的大腸桿菌中進行表現。純化標準流程已完成並成功移除蛋白中內毒素。已證實不論 rIipoA-RBD 有無鋁鹽存在，在老鼠及兔子皆能誘導對抗 TcdA 的抗體。在 Vero 細胞毒性測試中亦可中和毒素 A 毒性，雖然 rIipoA-RBD 在小鼠有完全保護效果，但在倉鼠則無。倉鼠中需同時有毒素 A 與 B 的 RBD 片段當作抗原方能產生完整保護效果，本團隊建構表現 TcdB 的 RBD 片段(BrRBD)的質體，並成功在大腸桿菌中表現。疫苗配方含有 rIipoA-RBD 與 B-rRBD 在倉鼠可誘導產生完全保護；已提出 PCT 專利申請，且與臺灣公司共同發展 Cd 次單元疫苗。本計畫目標為將此技術開發為產品：1)進一步驗證 rIipoA-RBD 可透過 TLR-2 agonist 活性增強免疫反應，並最佳化疫苗效能，包括以其他 r BI/NAP1/027hyper-virulent 病毒株進行天竺鼠攻毒試驗，以及在老年人及免疫受損個體中，引發快速、強力及持久免疫保護力的疫苗接種策略。2)次單元疫苗生物製程發展將增強及支持臺灣疫苗產業的全球競爭力。3)建立一組優異生產技術團隊，且進一步開啟在臺灣的第一期臨床試驗。4)建立一個有效且專業的專案管理團隊，協助在臺灣生技產業的業務推展。	
計畫項目	產學合作計畫一驗證廣效型肺炎鏈球菌疫苗的效價	
經費需求	124 千元	經費來源：科技部
計畫重點	雖然已有多醣體結合型肺炎鏈球菌疫苗，全世界每年仍然約有一百萬的嬰幼兒死於由肺炎鏈球菌所引發的疾病，因此，下一代肺炎鏈球菌疫苗需要能對抗大部分血清型，肺炎鏈球菌的致病蛋白質在各個血清型的相似性極高，有機會發展出廣效型的疫苗，是解決此問題最有效的方法。本團隊已利用重組脂質化的標的物加上兩個重組抗原，組成肺炎鏈球菌候選疫苗，在動物模型下，觀察其保護效果，肺炎鏈球菌候選疫苗 100 倍半數致死量的考驗下，成功地提升保護力對抗 type 2 的挑戰，並進一步發現在不同菌株，包含 type 3, type 14 及 type 9F，	

	也具效果，目前正申請專利中。本計畫也獲得臺灣廠商肯定，目前已簽署合作意願書，共同開發廣效型的肺炎鏈球菌疫苗。本計畫目標：1)在臺灣流行的菌株中，挑選一些接合型疫苗有含蓋及未含蓋的菌株；2)與現有接合型疫苗，在小鼠模式下，一起比較疫苗的效果；3)找尋可能之代替指標(surrogate marker)，以利後續運用於臨床試驗。整個計畫希望加速建立產業化之基石，藉此產學合作計畫，希望可以加速廣效型肺炎鏈球菌疫苗的開發。廣效型肺炎鏈球菌疫苗不僅可提升對其他血清型的保護，又可因應血清型轉移的危機。	
計畫項目	利用 FLIPr 為載體誘發健全免疫力對抗茲卡病毒(1/3)	
經費需求	417 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。	
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(1/3)	
經費需求	323 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。	
計畫項目	以磁共振神經影像解譯多重文化領域之認知適應的腦結構基礎與功能相關性	
經費需求	974 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年來，神經影像技術已逐步應用於探討人類處理社會互動與文化適應之腦部神經機制，相關研究初步驗證在與社會文化認知的相關腦區中，其功能反應活化強度與社交行為評量或是文化認知適應性均具有固定之相關性；此外，腦區結構之完整度與體積差異亦是可能影響的原因之一。雖然神經影像已初步展現出其於研究社會文化認知科學上的潛力，但其與文化認知適應性間之相關性尚	

	未有詳細的探討，且於方法學上亦尚未提出系統性的架構。本計畫預計與其他子計畫相互合作，整合社會文化行為評估、大腦磁振神經造影技術與語音感知訊號分析等技術，並發展一套由像素、連結度至網絡網絡拓撲結構之系統性分析架構，於三年之規劃中逐步探討多重社會文化環境中之角色轉換、個體文化價值、文化適應性與文化智能等重要議題，並用以解析大腦內處理跨文化認知適應性之神經運作機制，且探討其結構基礎與功能相關性。本研究預期完成下列三項目標：(1) 以大腦微結構完整度、連結強度與網絡拓撲結構探討角色轉換的神經基礎，(2) 以大腦像素型態、連結強度與網絡拓撲結構神經影像技術探討個體文化價值(3) 以大腦階層式分析架構探討文化適應性與文化智能。	
計畫項目	干擾素相關訊息之 ISG15 在口腔癌放射線治療後對先天免疫細胞的作用	
經費需求	1,732 千元	經費來源：科技部
計畫重點	為了有效地治療癌症和降低臺灣的口腔癌死亡率，本團隊整合資源剖析腫瘤相關免疫圖譜(immunoprofiling)及開發生物標記，以應用於口腔癌可行性治療策略。在目前初步研究中，輻射抗性(radio-resistance)口腔癌細胞具有增強的腫瘤發生及淋巴結轉移能力，經基因表現路徑剖析軟體分析發現參與抗腫瘤的先天免疫反應的干擾素(interferon, IFN)相關特徵活化。在這個子計畫中，本團隊將建立放射治療的原位口腔癌異種移植小鼠模型，並分析放射治療後異種移植口腔癌中干擾素相關特徵表現和先天免疫圖譜。其次，本團隊將建立大量表現干擾素相關特徵標記(如 interferon-stimulated gene 15, ISG15)或減低 ISG15 表現的口腔癌細胞株，以原位口腔癌異種移植至小鼠，再利用其所生長出之口腔癌組織進行先天免疫細胞圖譜分析(TAM)。另外，本團隊將檢查合併化學及放射療法治療後臨床口腔癌病人檢體中的干擾素相關特徵標記(如 ISG15)和先天免疫腫瘤相關巨噬細胞。最後，利用體內實驗方法針對干擾素相關標記對異種移植口腔癌中先天免疫細胞分化及腫瘤相關巨噬細胞極化影響進行分析。本團隊的研究旨在了解放射治療和先天免疫在口腔癌治療的相互作用。另外，詳實了解放射治療和免疫系統之間的相互作用可創造設計協同治療方案和發展預後生物標誌物的機會。	
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	1,862 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。	
計畫項目	發展發炎相關之基因及微核糖核酸做為口腔癌預後診斷分子的研究	
經費需求	1,910 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>在文獻報導中，SOCS2 蛋白是發炎反應中一個關鍵基因，並且會受到許多因子調控，譬如發炎細胞因子及轉錄因子(NF-kB, STAT 等)。本團隊先前發表的研究中發現，IL-8 會藉由活化 STAT5 造成 miR-424-5p 的表現量上升，進而抑制 SOCS2 在細胞內的含量，此種回饋迴路，會導致 STAT5 長期處於活化狀態，使得口腔癌細胞進一步惡化，產生侵入及轉移的現象。本團隊並利用兩個可以預測 miRNA target 的公用網路資料庫與 40 位口腔癌患者的 miRNA 微陣列圖譜進行交叉比對，發現有 2 個 miRNA 可以結合到 IL-8 的 3'-UTR，2 個 miRNA 可以結合到 IL-24 的 3'-UTR，1 個 miRNA 可以結合到 CSF2 的 3'-UTR，6 個 miRNA 可以結合到 CXCL11 的 3'-UTR，4 個 miRNA 可以結合到 CXCL13 的 3'-UTR。這些預測的 miRNA 在 40 位口腔癌患者的腫瘤組織的表現量都顯著低於正常的上皮組織，並且與它們結合的基因都有很好的逆相關性，這些初步的結果，顯示 miRNA 和這些發炎相關的基因在口腔癌致瘤過程中應該扮演重要的角色。因此，本計畫的目的就是要探討並研究這些重要的發炎基因和這些關鍵的 miRNA 在口腔癌中的訊息傳遞與致瘤機轉。預期本研究的成果，將會提供更全面的角度來瞭解受 miRNA 調控的發炎基因在口腔癌增殖性，侵襲性與移動性的過程中所扮演的角色，同時，也會提供本團隊口腔癌的新預後標記與治療方式。</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	2,110 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>「計畫執行重點」免疫系統在癌症發展過程中實扮演矛盾的雙重角色：抑癌與促癌。以口腔癌為例，在口腔癌前病變組織中，可以偵測到相當豐富且活躍的免疫細胞、細胞因子、細胞趨化因子。這些觀察符合免疫編輯(immunoediting)中的第二階段：不正常的癌細胞與免疫系統達成一個平衡狀態。然而一旦口腔癌形成，多數癌組織浸潤了密度數量均高卻無法抑制癌細胞生長的淋巴球及白血球，此現象符合免疫編輯中的第三階段：免疫逃避。此外，根據最新的頭頸癌基因體學研究顯示，口腔癌是相當異質性的一種上皮組織癌症。根據美國癌症基因圖譜計畫(TCGA)中近 500 例頭頸癌組織轉錄體 RNA-seq 分析結果，頭頸癌組織可進一步分成四種不同分子亞型。綜合這些進展，本計畫執行重點有：一、釐清各亞型口腔癌組織中腫瘤浸潤免疫細胞之型態與功能。二、釐清口腔癌細胞及組織產生的致癌性免疫因子及其促癌機轉。三、釐清口腔癌前病變到口腔癌形成腫瘤微環境的轉惡化過程。</p>	
計畫項目	探討粒線體重編程如何調控胰臟癌細胞存活並適應酸化腫瘤微環境	
經費需求	1,582千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰臟癌非常難於早期發現與治療，其外在周遭環境易變質酸化。本團隊成功培養了適應不同酸化期程的胰臟癌細胞株，更加貼近於病患體內腫瘤體周遭環境的真實偏酸情況。本團隊發現當胰臟癌細胞處在短、中、長期等不同酸化培養期程下，其粒線體的型態與皺褶，以及其能量代謝皆有著極大差異，這當中所可能牽涉之粒線體訊息傳遞與重編程機轉，是此一年期研究計畫之規畫主軸。此外，若和正常 pH7.4 的對照組相比，多數胰臟癌細胞於酸性環境下，其增殖能力被明顯下調且可見 EMT(epithelial-mesenchymal transition) 的轉化。但當癌細胞逐漸適應此酸性腫瘤微環境之後，其生長效能即可大幅回升，且多伴有慢性自噬(chronic autophagy)現象，以及癌轉移相關蛋白酵素的表現量被大幅上調。因此，本團隊希冀藉由此研究計畫，先把研究重點放在探討粒線體可能透過什麼樣的 fission/fusion 動態平衡與功能變化來調控胰臟腫瘤得以存活並適應外在環境的逐漸酸化而不至走向凋亡，然後端視胰臟癌細胞處在此酸化微環境下之關鍵調適應變機轉為何，進而提出後續較多年期的研究計畫，期以釐清病患體內胰臟腫瘤細胞的惡化原因，並針對癌化進程找出更佳之抑制策略與治療方針。</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	1,980千元	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腔胰臟癌惡化之效果。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	粒線體 Lon 誘發之發炎反應及巨噬細胞極化與口腔癌之關聯：診斷標記與機制研究	
經費需求	1,857千元	經費來源：科技部
計畫重點	粒線體 Lon 會受氧化壓力、缺氧等逆境誘導而大量表現，給予細胞抵抗外界逆境的能力。雖先前結果顯示 Lon 過量表現與癌症形成、上皮-間質細胞轉型 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 有關，但對其形成、惡化之詳細分子機制所知有限。本團隊推測 Lon 過量表現會因從粒線體誘發活性氧的產生，然後造成發炎反應。本團隊初步發現並推論發炎反應與巨噬細胞極化現象之失調在 Lon 過量表現導致癌症惡化可能扮演重要角色。本子計畫目標是以 Lon 相關發炎因子路徑和巨噬細胞極化現象為主要對象，以臨床應用為導向，來篩選與驗證出可有效區分口腔癌惡化之分子生物標記 (目標一)；同時，將研究 Lon 過量表現誘發 IRF7-ISG15 干擾素相關反應途徑與巨噬細胞極化之關係，輔以細胞及動物模式平臺確認調控機制(目標二)；還有，也將研究 Lon 過量表現誘發 p38-Snail 相關 EMT 和 TGF-β/IL13 相關途徑與巨噬細胞極化之關係 (目標三)。本計畫將有助了解 Lon 蛋白如何調節發炎反應和免疫抑制以及在腫瘤微環境逆境下如何造成癌症形成、惡化。預期將可以結合其他藥物療法，利用所找到的生物標記界定出惡化為口腔癌的高危群患者，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	剖析腫瘤相關免疫圖譜及開發生物標記應用於口腔癌可行性治療策略之轉譯研究：口腔癌免疫與間質基因標記之臨床相關性分析	
經費需求	1,965千元	經費來源：科技部
計畫重點	本團隊針對頭頸癌 (HNC) 的免疫基因標記分析，尤其是該疾病在國內與已知的致癌物質檳榔相關，並且分析在治療後的腫瘤與起始腫瘤的免疫基因標記差異，寄望找出進展中具有關鍵作用的免疫因子。並且本團隊還將通過相應的小鼠腫瘤模型以及臨床樣品來檢驗臨床相關性以驗證其免疫重要性。本團隊初步 GSEA 顯示出與組織的非腫瘤部分相比，口腔癌腫瘤部分的測試樣本表現表現出相當程度的免疫因子變化。其中的 CTLA-4 及其相關基因，表達上的差異程度更進一步揭示其為存活決定因子。並發現藉此得來的小樣品 RNA 在 NanoString nCounter 的分析量是足夠的。從同基因腫瘤的動物模型中本團隊分離出了腫瘤浸潤白血球細胞 (TIL)，其的子族群分析可確保將來在接續的自發性和藥物治療的小鼠模型中將也可得到足量 TIL 以分析子族群變化。本團隊的研究目的是確定免疫基因標記在臨床的相關性。為了實現這一目標，本團隊設定了三個目標。首先，本團隊將獲得檳榔關聯的頭頸癌在不同階段的基因因子多	

	樣性分析。第二，本團隊將研究腫瘤模型中免疫因子的功能意義。第三，本團隊將識別和定義基因的臨床相關性，以用來發展未來免疫治療的個人化數據。	
計畫項目	癌細胞中 MGMT 蛋白泛素化及其與同源重組修復機制交互作用之研究	
經費需求	1,966千元	經費來源：科技部
計畫重點	烷化劑及白金類抗癌藥物被廣泛使用在癌症的臨床治療上，去釐清 O6-甲基鳥糞嘌呤-脫氧核糖核酸-甲基轉化酶 (MGMT)蛋白的泛素化過程及其與其他 DNA 修補系統之交互影響變成為一重要課題。本團隊先前的研究發現蛋白酶體抑制劑可以加強烷化劑對於癌細胞的毒性。此外，在添加烷化劑或白金類藥物的癌細胞中，也發現 MGMT 蛋白可以跟 UBE2B, RAD18 及 BRCA1 蛋白進行結合。此外，在使用 MGMT 抑制劑 O6BG 處理之癌細胞中，可以發現 RAD51 蛋白表現及同源重組系統修復功能下降之表現。本研究計畫有以下幾個目標：(1) 深入探討 MGMT 蛋白泛素化於癌細胞的生理意義及其應用；(2)了解 UBE2B 及 RAD18 蛋白參與 MGMT 蛋白泛素化的詳細機轉及其應用；(3)探討 MGMT 蛋白與同源性組合修復機制之關聯性及其應用。新穎性和應用：綜合上述的研究，本團隊不只希望可以釐清 MGMT 蛋白泛素化機制及其與同源性重組修復機制的關聯性；並希望藉由許多 MGMT 蛋白及泛素化系統抑制劑的開發，可以發展更多加強烷化劑及白金類藥物抗癌效果的治療策略。	
計畫項目	EB 病毒溶裂期基因 BRLF1 對於鼻咽癌細胞的基因不穩定及癌化過程影響之研究	
經費需求	1,829千元	經費來源：科技部
計畫重點	本實驗室過去一系列的研究，以建立自臺灣鼻咽癌病人癌組織的細胞株 (代表治療緩解後仍殘存於病人的癌細胞)進行研究，發現癌細胞中的 EB 病毒再活化造成基因不穩定 (genome instability, GI)對鼻咽癌細胞的致癌性貢獻最大。將病毒早期溶裂期基因 BALF3 單獨表現在無 EB 病毒的癌細胞，即可看到 NPC 細胞的 GI 及致癌性大為增加。在上年度研究中，本團隊發現木樨草素 (luteolin)可於動物模式中抑制鼻咽癌細胞中 EB 病毒的再活化，同時減小鼻咽癌細胞的腫瘤增生。支持 EB 病毒再活化可以做為抗癌的標的。本計畫將研究可以造成鼻咽癌細胞基因不安定的溶解期特早期基因 BRLF1，透過細胞學，分子生物學，基因體學及動物模式闡明其造成基因不安定及貢獻於鼻咽癌細胞致癌性的機制。所得結果將有益於組成最適合的抑制 EB 病毒再活化的處方，針對高危險期病人治療緩解後的復發及轉移，可以找出良好的對策。	
計畫項目	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	
經費需求	2,747千元	經費來源：科技部
計畫重點	雖 miR-449a/b/c 與 miR-34 序列相似，但 miR-449 亦可透過 3'-UTR 降低 G1 之相關蛋白表現(cyclin D1/D3, CDK4)。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」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。本團隊推測，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(這些受體都與肺癌抗藥性有關)。本團隊亦發現，miR-449 可透由 AXL 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)以動物模型驗證 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 IL-8；(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。	
計畫項目	胞外泌體在胰臟癌纖維組織增生及其所致之免疫抑制角色之探討	
經費需求	1,995千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰腺癌(PDAC)是一預後極差，高度致命性的惡性腫瘤。而現行針對 PDAC 的治療，其療效都相當有限。本團隊過去的研究顯示(Li et al. 2012 CANCER DISCOVERY)癌細胞可藉由釋放因子影響腫瘤纖維母細胞的分化。最近本團隊更進一步發現癌細胞是藉由釋放胞外泌體(exosome)誘發纖維組織增生的主要組成 ---α-SMA+肌纖維母細胞。因此，本團隊認為解開胞外泌體在纖維組織增生所扮演的角色有助於發展有效的 PDAC 免疫療法。本團隊將分離 PDAC 病人血液中的 exosomes，並利用 profiling assays 找出 PDAC-exosome 特有標記物。接著本團隊會發展 (ACTB-tdTomato,-EGFP)，KPCF 小鼠，一具雙重螢光 PDAC 小鼠模式來探討這些在臨床檢體中發現的 PDAC-exosome 對於 PDAC 纖維組織增生及病程發展所扮演的角色。利用給予 KPCF 小鼠各種不同細胞來源的 PDAC-exosome 並觀察並研究其纖維組織增生、纖維組織增生所致之免疫抑制、及病程發展，本團隊希望找出 PDAC-exosome 誘發纖維組織增生及其所致之免疫抑制的機制。針對所發現之纖維組織增生機制，本團隊目標發展出抑制 PDAC 纖維組織增生的方法。進而解除纖維組織增生對於抗腫瘤 T 細胞的抑制及對 immunosuppressive cells 的吸引，以發展出有效的 PDAC 免疫療法。</p>	
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	1,483千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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分相比，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。</p>	
計畫項目	探討巨噬細胞相關的胞外性 HSP90 α 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	1,569千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>胰管腺癌(PDAC)是種最常見的胰臟癌，也是2種致死率極高的癌症，其形成過程常伴隨著發炎，除了癌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</p>	

	<p>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。</p>	
計畫項目	探討神經膠質瘤幹細胞迴避抗腫瘤治療所產生的細胞毒性之保護機轉的研究	
經費需求	1,710千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤耐藥性的產生往往是臨床上膠質母細胞瘤（GBM）治療失敗的主要原因。在其標準治療上帝盟多（temozolomide, Temodal®, TMZ）常為主要化療用藥。U87MG 細胞在獲得 TMZ 抗性變體（TMZ-R）後顯示其對 TMZ 產生的 ROS 有減弱。本團隊驗證了 GSC 在 TMZ-R 變體中展現更高的細胞耐藥性，異質性和複雜性。而後本團隊以再分化的球細胞實驗，顯示 SOD2 的表現與 GSC 性質相關具有相關性。進一步檢驗 TMZ-R 細胞的顯示 SOD2 和 GSC 相關蛋白皆有增加表現。基於本團隊的初步結果，GSCs 對 TMZ 細胞毒性的迴避機轉富有這些特定細胞，是為期至關重要的，並且這對剩餘的疾病過程具有深遠影響。因此本團隊的目標是針對這個細胞選擇過程做整體性了解，因此而設定三個目標。首先，本團隊將確定 GBM 的保護機制及其與幹性特徵的關聯，並著重於 SOD2。第二，本團隊將探索存活細胞的 GSC 性質以證實證實在後天抗性產生的重要性。第三，本團隊將調查存活的細胞對剩餘疾病過程的生物影響。本計畫目的為表達 SOD2 的 GSCs 具有迴避 TMZ 細胞毒性的特質，並且作為抗藥性疾病的支柱。本團隊的研究將有助於了解 GSCs 的生物學及其在獲得治療耐藥性中的作用。所獲資料將是未來針對 GSC 族群的提出臨床策略以及避免或減輕治療的負面影響的相關因素的重要參考。</p>	
計畫項目	Insulin-like growth factor binding protein 3 參與粒線體調控口腔癌細胞之放射治療敏感性機制研究	
經費需求	1,600千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>無論是術前或術後，放射線治療(簡稱放療)是口腔癌治療中常見的輔助療法。然而，腫瘤異質性助於癌細胞適應放射線所產生的壓力，並發展出放射治療抗性 (radiation resistance)，造成癌症復發。已知 insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) 屬於分泌糖蛋白家族的一員。且實驗室先前研究也發現非經 IGF 調控的 IGFBP3 可促進原位小鼠口腔鱗狀細胞癌淋巴轉移。雖然 IGFBP3 在許多癌症細胞中指出有促進放療敏感性的功能，但在口腔鱗狀細胞癌中的角色仍未釐清。本團隊的初步實驗結果指出在口腔癌細胞中高表達 IGFBP3 可增加細胞對於放療的傷害。所以在本研究中，本團隊將藉由細胞及動物實驗來探討 IGFBP3 對口腔癌細胞接受放療後的影響，並更進一步了解粒線體對於 IGFBP3 在放療敏感性的角色。本計畫分為三大目標，第一目標的藉由細胞及動物實驗探討 IGFBP3 所調控放療敏感性的分析。第二目標是了解放療刺激後，IGFBP3 是否會與粒線體調控放療敏感性有關。第三目標則是利用蛋白質體學分析來尋找與 IGFBP3 相互作用的蛋白，並確定其在 IGFBP3 所調控放療敏感性之功能。本研究意在釐清 IGFBP3 在口腔癌病人接受放療時的角色，以期能提供臨床藥物或標靶治療上有更好的選擇。</p>	

計畫項目	離胺酸脫甲基酶 2A 在腫瘤免疫調節上之角色探討	
經費需求	1,593 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>表觀基因調控往往與基因調控和染色體的穩定性有著密切的相關性，在腫瘤中均可發現表觀基因調控相關基因的調控異常情形，因此，了解表觀基因調控在腫瘤發生過程所扮演的角色，在對抗腫瘤發生抗癌藥物發展的策略上是另一個重要的課題。許多研究指出，Epigenetic modification 參與在腫瘤免疫逃脫的調節機制中是不可或缺的一環，epigenetic regulation 能改變腫瘤細胞上讓免疫細胞辨識之分子表現的改變，因而逃脫免疫細胞的攻擊。離胺酸去甲基酶(lysine demethylase 2A, KDM2A, 又名 FbxL11)是一種表觀基因調控相關的酵素，主要是辨認為甲基化之 CpG islands 區域並移除 histone 3 lysine 36 (H3K36)上的甲基已達到基因調節之目的。KDM2A 是第一個被發現的 jmjC-domain 的組蛋白去甲基酶，但直至今日對其在人類生理上及疾病發展上所扮演之角色所知甚少。本團隊的研究初步發現 KDM2A 在乳癌組織有高度表現情形。當 KDM2A 剔除後，乳癌細胞中參與腫瘤調控免疫細胞細胞功能之基因表現有被抑制的情形，故本計畫的主要目的為探討 KDM2A 是否參與改變腫瘤與其周圍細胞的生理行為而逃脫免疫攻擊，也藉著此機制的探討發展新興的抗癌策略。</p>	
計畫項目	探討 EB 病毒 BRLF1 蛋白造成細胞基因組不穩定及癌化機制	
經費需求	1,941 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>鼻咽癌 (Nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是臺灣男性重大惡性腫瘤。透過放射和化學治療可以緩解腫瘤生長，甚至治癒患者。但治療後發生復發及遠端轉移成為最主要死因。目前復發原因仍不清楚，因此研究復發和轉移的機制是迫切的需求。EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 被認為與鼻咽癌有密切關係。本團隊發現癌細胞中的 EB 病毒再活化造成基因體不穩定 (genomic instability, GI) 對癌細胞的致癌性貢獻最大。將病毒早期溶裂期基因 DNase 及 BALF3 表現於癌細胞，可看到 GI 及致癌性大為增加，然而特早期溶裂期基因 (IE) 則尚待研究。文獻證實 NPC 檢體中可檢測到特早期溶裂期基因 BRLF1，且在 83% 的 NPC 血漿樣品中也可測到其抗體，表明其可能是發病機制中的重要因素。本團隊初步結果發現 BRLF1 會干擾細胞有絲分裂，造成 NPC 細胞 (代表治療緩解後仍殘存的癌細胞) 染色體錯誤分離和 GI。類似的現象也可以在斑馬魚活體胚胎細胞中證明。且 GI 的情形隨著其表達次數顯著的增加。由於 BRLF1 早於其它溶裂期基因表達，且調控它們的表現，因此可能是導致復發最重要的因子，以其為治療目標可能有利於患者預防復發。本計畫將研究 EB 病毒 BRLF1 對於細胞有絲分裂調控，及其造成 GI 及貢獻於鼻咽癌細胞致癌性的機制。結果將有益對抗 BRLF1 的影響，並對病人提供更好的治療方式以緩解或預防的鼻咽癌的復發及轉移。</p>	
計畫項目	色胺酸代謝物調控間質幹細胞老化的功能	
經費需求	4,333 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫的目標是了解間質幹細胞老化的過程及機制並且發展出控制老化的新策略。在目前的研究結果已發現由骨髓培養出的間質幹細胞 (BM-MSC) 在高糖的環境下 14 天後已有老化現象。我們初步成果發現 5-methoxytryptophan(5-MTP) 可抑制老化，其抗老化是經由 upregulation of FoxO3a，以及增加 superoxide dismutase (SOD) 及 catalase 活性。在這個計畫將檢測 5-MTP 抗 replicative senescence 及 oxidative stress-induced senescence 之作用而且深入研究其抗老的機制。初步是研究 FoxO3a upregulation 的機制及 signaling pathway，也發現高糖會減低 mTOR 表達，加了 5-MTP 後，mTOR 恢復正常。本計畫設計實驗了解 mTOR 提升之機制並且會深入研究 mTOR 及 FoxO3a 之關係。最終的目的是用 5-MTP 或其衍生物來增高 MSC expansion 及增進 cell therapy 之效能。</p>	

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	1,983 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫假設 gasdermin A 基因家族(Gsdma1,Gsdma3)調控角質細胞對外來環境刺激造成的粒線體功能失常及細胞壞死，而持續未被解除的發炎反應會造成皮膚發炎疾病及落髮。針對假設，將進行下列研究目標：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 探討 Gsdma3 調控毛囊週期的分子機制。 2. 釐清 Gsdma3 在粒線體功能失常及細胞發炎反應中的生理機制。 3. 研究 Gsdma3 基因表現是否容易誘發發炎性皮膚病。 <p>本計畫將用小鼠基因增強表現或剔除的動物模式來研究 gasdermin A 基因家族如何調控表皮免疫屏障和毛囊週期。小鼠 Gsdma1-3 在人類的 ortholog 基因為 GSDMA，我們也將調查在不同種發炎性皮膚病的表皮中 GSDMA 基因的表現，從而確認 GSDMA 與發炎性皮膚病致病的關聯。本研究對於 gasdermin A 基因家族的生理機制及其在發炎性皮膚病和免疫系統失調落髮的致病機轉將有所貢獻，並能更進一步尋求未知病因的慢性皮膚發炎疾病和落髮的治療策略，減輕社會醫療負擔。</p>	
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	2,986 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>微小核糖核酸(miRNA)的釋放源自於體內多種不同的細胞並存在於各種體液裡(血液，尿液...等)以調節各種生理及病理反應。然而，目前對於 miRNA 釋放機制的了解卻非常有限。最近的研究顯示，組織幹細胞及侵略性癌細胞所釋放之 exosome 帶有特定一群和 stem cell homeostasis 相關的 miRNA。初步研究顯示這群特定 miRNA 的釋放和 exosome 上的脂筏相關。本計畫團隊發現 exosome 脂筏中的一個 novel Ago2-mediated protein interaction 和 exosomal miRNA 的釋放呈正相關。本研究計畫將針對此 novel protein interaction 進行研究，以解開目前關於 miRNA 釋放機制的難題；期達成(1)解開 miRNA 釋放機制，(2)發展編輯 exosomal miRNA 的方法以供再生醫療，(3)發展抑制腫瘤釋放 miRNA 的方法以供癌症治療。</p>	
計畫項目	如何增進神經幹細胞之髓鞘化以促進神經再生	
經費需求	3,003 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在本計畫中，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) 對於胚胎幹細胞與神經幹細胞 (NSCs) 生長極為重要，而細胞表達此蛋白質的 FGF1B 啟動子更被我們發現只存在於大腦組織。</p> <p>根據過去的結果，在本計畫中提出下列五項未來研究目標：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 證實 IL12 蛋白質在周邊神經受傷修復的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. IL12p80 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 在促進神經再生的能力； 5. 測試結合 IL12、FGF1 與誘導神經或神經幹細胞促進神經再生的能力。這些研究成果將有助於確認 IL12 在神經再生及運動功能恢復的效果，並提供未來可能的臨床上應用。 	
計畫項目	研究decorin在幹細胞第一型類胰島素生長因子訊息鍊中的角色以及使用經過強化對第一型類胰島素生長因子反應的幹細胞所製造的類骨組織修補骨骼損傷的可行性	

經費需求	818 千元	經費來源：科技部
計畫重點	據估計，臺灣的老年人口將於 2020 年達到總人口的 14%。伴隨老化而來的骨質疏鬆使老人容易骨折。在不久的未來，照護因骨疏鬆性骨折而失能的老人將會是臺灣社會的一大負擔。衛生福利部 2015 年的資料顯示，用於骨骼肌肉及結締組織病變的醫療支出約占該年我國總醫療支出的 6.4%。可預見的是，隨著社會老化，這個支出比例也將隨之擴大。因此，研發促進老人骨質新生，加速老人骨骼損傷修補的有效策略是必須的。本計畫目的在測試增進幹細胞造骨能力的方法，探討其分子機制，並使用經過提升造骨能力的幹細胞以發展治療骨骼損傷的策略。本計畫預試驗結果顯示，老人骨髓間質幹細胞(bmMSC)對 IGF-1 的反應因老化而降低；然而 IGF-1 能促進老人 bmMSC 的增生及造骨分化。而且，抑低 DCN 的表現量可增強老人 bmMSC 對 IGF-1 的反應。本計畫的研究結果將增進我們對骨質流失機制的了解，有助於發展出增進老人造骨能力的方法。另一方面將提供以自體幹細胞治療老化骨骼病變之新途徑。	
計畫項目	以研究人類間葉幹細胞分化指定及身份：利用形微流體技術建立篩選間葉幹細胞之異質性	
經費需求	4,604 千元	經費來源：科技部
計畫重點	人類間葉幹細胞 (human mesenchymal stem cells; hMSCs)為具有多功能及免疫之治療應用潛力的幹細胞族群，而這群體幹細胞亦被應用於再生醫學以及免疫疾病的臨床相關領域，且在動物實驗的結果證明治療相當有效。也因這些研究結果促使數以百計的臨床實驗利用了來自成人骨髓、脂肪組織或是來自胎兒的胎盤 hMSCs 來進行研究。在臨床實驗都顯示 hMSCs 具有相當安全性，但在治療上的效果卻不如動物實驗的結果。比較動物跟臨床試驗結果的差異，其中一重要原因因為 hMSCs 之異質性。故目前建立 hMSC 的身份為一些不專一性的細胞表面標記及分化實驗，但不包括測試免疫功能。而不同組織 hMSCs 比較出的轉錄體學並無因果關係的資訊，且小鼠 MSC 的結果不全能轉譯至 hMSC。因此，在此子計劃希望以研究人類間葉幹細胞分化指定及身份，在利用形微流體技術建立篩選間葉幹細胞之異質性。本研究的生物資訊可應用至形微流體技術，幫助了 hMSC 異質性與功能性的相關性，以及當作篩選幹細胞亞群的方法。此研究不但會提供 hMSC 主要分化路徑的轉錄因子與此幹細胞轉錄體學的影響，也可加上形微流體技術來提供分析 hMSC 之異質性對於臨床效果的貢獻。	
計畫項目	腫瘤分泌之琥珀酸啟動致癌訊號與促進腫瘤轉移	
經費需求	2,823 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將進一步了解腫瘤分泌的琥珀酸於腫瘤發展的病理生理相關性與分子基礎，我們提出以下四個具體目標：(1)探討腫瘤分泌的琥珀酸生成機制；(2)判定腫瘤琥珀酸之分泌運輸機轉；(3)評估琥珀酸及 SUCNR1TAM 極化和腫瘤發展中的作用；(4)闡明琥珀酸促進巨噬細胞極化和腫瘤轉移的詳細機制。本研究結果會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	探討醛酮還原酶1B10及其代謝產物參與肝細胞癌上皮細胞間質轉化及抗藥性之角色	
經費需求	1,935 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬應用代謝質體、基因微陣列、3D 立體培養及表觀遺傳學等分法，分別在細胞層次與動物模式中，研究醛酮還原酶 1B10 及其代謝產物是否參與調控癌細胞轉移能力與抗藥性，並探討其是否具有應用在抗肝細胞癌藥物篩選之潛力。本計畫擬進行的研究方向包括(一)探討醛酮還原酶 1B10 及其代謝產物影響上皮細胞間質轉化與抗藥性之詳細機轉。(二) 探討醛酮還原酶 1B10 是否參與癌細胞球團之形成與抗藥性。(三)研究醛酮還原酶 1B10 在肝細胞癌中表現之分	

	子調控機轉。(四)測試應用醛酮還原酶 1B10 作為篩選新穎抗肝細胞癌藥物之可行性。	
計畫項目	高效率篩選找出具保護軟骨作用的植物藥成分	
經費需求	934 千元	經費來源：科技部
計畫重點	退化性關節炎的發生雖然與年紀的老化息息相關，研究顯示發炎反應在退化性關節炎的發生和惡化的過程中扮演著相當重要的角色。多年來我們的研究團隊對關節退化相關的議題有相當廣泛且深入的探討，針對退化性關節炎的免疫致病機轉和治療一直是本實驗室研究的重點；儘管這疾病在全世界影響的人群相當的多，但針對這疾病的治療卻十分有限且接受治療的患者須承受藥物可能產生的副作用。延續我們對退化性關節炎研究的興趣，就臨床治療上，我們想探討中藥在治療這疾病上的角色及藥物可能的作用機制？植基於這實驗室完整的研究人才和設備和多年的投入，我們設計此一年期的體外細胞實驗，目的是從購買來的兩百餘種植物純化物中篩選出可能對軟骨具保護作用的成分。這個計畫的完成相信能幫助我們了解中藥對治療退化性關節炎的潛力。在完成更進一步的分子生物學的分析後，希望能提供足夠的證據，提出專利的聲請。為避免對計畫過分的解讀，待我們經過一年細胞的實驗，肯定藥物的有效性和毒性低的特性後，來年再提出動物實驗的申請。為有效且更快速的找出我們的標的中藥成分，本實驗室設計了一個快速篩檢藥物的方法，在初步篩選的實驗中，我們找到幾種具軟骨細胞保護作用的成分，在這份研究計畫裡，我們希望能完善細胞層次和分子生物學的研究。這部分研究的成果相信可以順利投稿尋求刊登在 SCI 的雜誌，也希望以此成果申請專利，如果我們的研究能找到較 glucosamine 有效且沒有明顯副作用的中藥成分來減緩關節退化的過程並減輕關節退化的症狀，相信能拓展中藥在臨床上的應用。	
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	10,805 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	探討微小核糖核酸在靜脈曲張致病過程中所扮演的角色	
經費需求	1,647 千元	經費來源：科技部
計畫重點	靜脈曲張是具有高發生率及復發率的常見靜脈疾病，已造成嚴重社會及經濟問題。久站或瓣膜閉鎖不全會造成下肢靜脈高壓 (venous hypertension)，產生伸展力 (stretch) 刺激血管細胞，啟動訊息傳導造成細胞病變及靜脈曲張。我們近期研究發現微小核糖核酸 (miRNA) 可以被血流剪力活化調控動脈硬化生成。然而微小核糖核酸在靜脈曲張等慢性靜脈疾病所扮演的角色、調控機制、及臨床應用都尚未被研究。本計畫將建立細胞伸展實驗及小鼠動物模式模擬靜脈曲張的病理環境，進而使用高通量微陣列 (miRNA microarray) 建立靜脈曲張致病過程微小核糖核酸表現形態及尋找異常調控的微小核糖核酸。生物資訊、pMIR REPORT 系統、及大量表現/剔除實驗將用於尋找微小核糖核酸直接標的。臨床病人檢體與血清將用於建立尋找到的微小核糖核酸與人類靜脈曲張的關係，並尋求作為診斷標的的可能性。細胞伸展實驗將釐清微小核糖核酸異常調控的詳細機制。最後，在小鼠動物模式中輸送微小核糖核酸前驅物或拮抗劑將用於調控微小核	

	糖核酸異常表現及抑制靜脈曲張。本研究從細胞伸展實驗研究分子機制，進入到動物實驗及人類檢體進行驗證，將找到調控靜脈曲張的新穎微小核糖核酸，並釐清生理功能及臨床應用，此將有助於我們了解靜脈曲張的致病機制及發展嶄新診斷與治療方法。	
計畫項目	以Micro-Western Array與3D culture建構攝護腺癌預後蛋白質生物標誌	
經費需求	1,114 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>在本研究中發現，使用統計學方法concordance index 分析與分化過程相關的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。根據初步的研究成果與文獻研讀，Acinar/ Cluster ratio low 中TOP 1 ACTL6a 與ATF6 是感興趣想深入探討機轉的兩個候選蛋白。當臨床IHC檢體ACTL6a (actin-like 6A)染色結果較深時，其攝護腺特異性抗原表現量也較高(PSA, Prostatic Specific Antigen)，同時復發機率也相對提高。In vitro 實驗中抑制ACTL6a 表現量時能抑制PC-3 攝護腺癌細胞株的爬行及傷口癒合能力。另一方面，腫瘤轉錄因子6 (ATF-6, activating transcription factor 6) 於臨床病理切片IHC 染色判讀結果，在prostateadenocarcinoma (n=46)高於正常攝護腺組織(n=4)($p=0.009$)。因此、我們認為ACTL6a 與ATF-6 可用於攝護腺病患的預後偵測與治療標的，但仍需要更多的實驗來驗證所觀察到的現象。因此、我們希望能深入探討ACTL6a 在攝護腺調控癌細胞轉移的機轉與ATF-6 在攝護腺體中調控癌細胞增殖的訊息途徑。</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布情形	
經費需求	1,581 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本計畫的先期結果發現，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 and 11.3 kDa)在過去是不曾被報導過的。另外，也發現相較於微生物大量表達的FGF1 蛋白質，在大腦中已N 端乙炔化為主要形式存在並對細胞生長與分化有顯著影響。因此，為了能更清楚FGF1 在維持動物體內平衡的角色與作用機制，在本研究計畫中將提出以下六點研究目標：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 非傳統形式FGF1蛋白質的純化與探討； 2. 老鼠腦中乙炔化FGF1蛋白質的純化與探討； 3. 探討老鼠腦與其它組織中乙炔化FGF1蛋白質的分布； 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。 <p>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，並且也將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	Evaluate Effects of Medication usage on Development of Childhood Atopic Diseases in LIGHTS Cohort	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>根據世界過敏組織 (World Allergy Organization, WAO) 的報告，兒童過敏免疫疾病，包括：異位性皮膚炎、氣喘、過敏性鼻炎等，近幾十年來盛行率有急遽上升的趨勢，此外，根據世界過敏組織估計，全球至少約有30% 到 40% 的總人口罹患至少一種以上的過敏性疾病，而過敏免疫疾病也是兒童最常發生的疾病，造成相當程度的醫療和社會負擔。過敏性濕疹、呼吸喘鳴和氣喘同時也是嬰幼兒臨床上常見的疾病，是已開發國家嚴重的醫療問題與公共衛生的負擔。然而，除了避免過敏原的接觸之外，目前並無有效的治療，不只帶來照護嬰幼兒上的困擾，也造成嬰幼兒及兒童早期發育上一定程度的影響。之前研究報告指出嬰幼兒早期使用抗生素治療感染性疾病，會提高其日後發生過敏免疫疾病的風險，由於抗生素的使用伴隨著兒童過敏免疫疾病的盛行率逐年增加，然而目前</p>	

	許多研究於探討嬰幼兒早期暴露於抗生素或鎮定解熱劑的使用與其日後發生過敏免疫疾病風險之間的關聯，至今仍未有明確定論；在本研究課題中，將利用 the Longitudinal Investigation of Global Health in Taiwanese Schoolchildren Cohort (LIGHTS) 此出生世代所蒐集到的用藥及臨床的資料，針對嬰幼兒早期於抗生素或鎮定解熱劑的使用與其日後發生過敏免疫疾病的風險之間的關聯，進行一系列的分析探討，藉以釐清二者之間因果關係，對日後臨床上給予嬰幼兒抗生素或鎮定解熱劑的使用以及治療兒童過敏免疫疾病的依據參考。	
計畫項目	Traditional Chinese Medicine Usage in Treatment of Pediatric Patients with Atopic Diseases	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	根據世界過敏組織（World Allergy Organization, WAO）的報告，近年來全球兒童過敏免疫疾病，包括：異位性皮膚炎、呼吸喘鳴、氣喘、過敏性鼻炎等，近幾十年來盛行率有急遽上升的趨勢，其中包括臺灣兒童在內，此外，根據世界過敏組織所估計，至少全球約有30% 到40% 的總人口罹患至少一種以上過敏性疾病，導致已開發國家相當程度的醫療問題和社會負擔。先前研究報告指出使用中藥或中西藥合併使用於臨床治療上的盛行率有逐年增加的趨勢，但是，在於治療兒童過敏免疫疾病方面，中藥使用及中西藥合併使用的盛行率、趨勢及使用的藥材種類，至今仍不清楚，其中也包括亞洲國家在內，例如：臺灣、中國、日本、韓國等；在本研究課題中，將利用2004 年到2013年間臺灣健保資料庫所收集到的醫療申報和用藥明細資料，針對臺灣兒童於2004 年到2013年間，使用中藥或中西藥合併使用於治療過敏免疫疾病的趨勢此課題，進行一系列的分析探討，藉以了解歷年臺灣中藥使用或中西藥合併使用，在治療兒童過敏免疫疾病方面的用藥趨勢、現況及藥材種類。我們預期此研究課題所得的研究結果將有助於臨床使用中藥或中西藥合併使用治療兒童過敏免疫疾病上，重要的參考，以期提升日後對於罹患過敏免疫疾病兒童的照護品質。	
計畫項目	建立癌症免疫療法與液體切片技術之專利地圖	
經費需求	1,353 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本提案計畫有兩個主要目的：對重要生技醫藥領域，包括癌症免疫療法與體液檢體技術提供動態可追蹤專利地圖；發展生技醫藥專利資訊能力以因應未來產業需求。現有的專利分析軟體的限制包括無法彈性因應分析者需求，缺乏與法律的連結，操作複雜，以及過分昂貴等。為了解決這些問題，本提案計畫將從最近免費釋出的美國專利資料著手，針對上述兩個重要領域建立可更新之專利地圖，並進行發明者，專利權人，專利品質，競爭態勢，技術趨勢等分析。此外，團隊將運用美國法院建立的二步驟測試法，檢視其中重要專利的可專利性。預期本提案計畫除了能建立重要專利地圖供產業與學界研發之參考，也能為將來發展進階生技醫藥專利資訊能力建立良好基礎。	
計畫項目	含糖飲料與兒少的血液生化值及身體組成的關係	
經費需求	1,307 千元	經費來源：科技部
計畫重點	世界衛生組織(World Health Organization)在2015 年含糖攝取指引中，強烈建議兒童及成人含糖攝取量應減少至低於每日攝取總熱量的10%，並有條件建議減少至低於每日攝取總熱量的5%，尤其是含糖飲料所提供的糖份要特別注意。而臺灣的全國兒少在含糖飲料的攝取的時間趨勢，及影響至今沒有實證數據。本研究採次級資料分析，擬以國民營養變遷調查2010-2011 及2012 年的資料分析中小學生的含糖飲料攝食狀況，這是一個兩年計畫，第一年：比較2001-2002 與2012 的小學生SSB 差異，及人口特性，與學童的血液生化值、體位測量值、以及營養素攝取之關係。第二年：分析國小、中學含糖飲料攝取與身體組成的關係，含DXA 測得的肌肉量、總脂肪量、骨質密度等等。	
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	1,171 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	探討基因變異、空氣污染及兩者的交互作用在兒童過敏免疫疾病上所扮演的角色和影響	
經費需求	1,770 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究計畫將利用兩個獨立的研究世代：第一個為先前於臺南地區建立的出生世代追蹤研究計畫中所收集到的研究對象；以及第二個於基隆地區所收到的一千多位學齡兒童。於此兩個獨立的研究世代，收集與空氣品質相關的資料（主要資料來源為環保署所提供的空氣品質資料（例如：PM2.5, O3, NO2, 和SO2），並針對與空氣品質有關的遺傳因子，進行genotyping，並收集目前已知與免疫疾病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，進行一系列的分析探討，並了解其對相關之免疫發炎機制的調控。期望能經由這項研究計畫，讓我們對於孩童過敏免疫疾病之相關的遺傳因子、空氣品質好壞（例如：空氣懸浮粒子濃度高低）及兩者之間之交互作用對於孩童過敏免疫疾病的發生，並進一步探討空氣懸浮粒子濃度高低(或環境因子、空氣危害因子兩者之間之交互作用)與免疫發炎因子（例如：cytokines）的關係及免疫機制的調控等，能有更進一步的了解，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的發生，及早進行預防性治療。	
計畫項目	大氣模式模擬統計降尺度方法與聖嬰現象指數預測臺灣地區未來極端氣溫的異同比較	
經費需求	199 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫擬根據臺灣地區各氣象觀測站的歷史觀測資料，大氣模式的未來推估資料，以及聖嬰現象指數Nino3.4、SOI 等，推估臺灣地區未來夏季極端高溫出現的頻率，與可能的極值分布範圍。在未來夏季極端高溫推估方面，主要從兩個方向進行： 在 IPCC AR5 不同的情境下，根據數個大氣模式的未來推估資料，用統計降尺度的方法，分別對各觀測站的資料，建立相對應各大氣模式的機率分布函數關係，用以推估該測站未來夏季極端高溫的百分比分布。 用 distributed lag nonlinear model (DLNM)，建立臺灣地區各氣象觀測站，夏季超過極端高溫的95 百分位的天數，與聖嬰現象指數Nino3.4、SOI 之間的函數關係，並根據各大氣模式所推估，未來的聖嬰現象指數Nino3.4、SOI，與上述函數關係，用以預測該測站未來夏季超過極端高溫的95 百分位的天數。 本計畫將整合並比較上述兩種做法的結果，比較分別的優缺點，並用來推估臺灣地區未來2020-2050 年，夏季極端高溫出現的頻率，與可能的極值分布範圍。	
計畫項目	以新世代定序技術提供環境多源基因體之高解析研究	
經費需求	1,437 千元	經費來源：科技部
計畫重點	隨著定序技術的發展，高通量且高品質的次世代定序 (next-generation sequencing) 資料搭配適當的組裝程序已經可以提供不錯的多源基因體組裝，然而，由於環境基因體的複雜性，次世代定序通量的需求相對提高，因此所需要的花費迫使過往的研究往往僅能適用於單一或少許樣本，而無法進行較大規模的完整環境	

	基因體組裝程序，此外，即便預算允許，次世代技術的短序列特性也無法有效地組裝出完整基因體，因此需要利用新世代 (third-generation or new-generation) 的長序列來提昇基因體完整性，但是由於新世代所產出的長序列有不低的序列錯誤率 (~10%)，因此在使用長序列組裝時需要特別處理，如何利用新世代 (third-generation or new-generation) 的長序列定序來幫助提升環境多源基因體的組裝結果是我們主要想克服的問題，我們因此想要開發方法以有效地運用長、短定序技術的優勢來提供高解析度的多源基因體組裝以全面性地探究環境微生物的功能特性，進而實際應用在各種環境多源基因體的研究上。	
計畫項目	探究高齡失能之預測指標-根據生物心理社會模型之流行病學研究	
經費需求	1,084 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本研究擬藉由整合分析兩個世代追蹤研究的資料以達成以上目標：「臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究」(The Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan, HALST);「臺灣地區中老年身心社會生活狀況長期追蹤調查」(Taiwan Longitudinal Study on Aging, TLSA)。針對目標1，參與HALST 的中老年人將於第一波檢查時接受生物老化指標的測量，並於之後每年接受追蹤訪問以追蹤失能的發生。針對目標2，參與TLSA 的中老年人將於第一波檢查時接受自評健康的測量，並於之後每年接受追蹤訪問以追蹤失能的發生。針對目標3，參與TLSA 的中老年人將於第一波檢查時接受社會參與的測量，並於之後每年接受追蹤訪問以追蹤失能的發生。針對目標4，參與HALST 的中老年人將於第一波檢查時接受生物老化指標、自評健康及社會參與的測量，並於之後每年接受追蹤訪問以追蹤失能的發生。藉由本計畫，預期能夠發現影響國人高齡失能風險的獨特生物心理社會因子以及影響高齡健康的嶄新個體-環境交互作用。本成果不但將有助於界定生物老化指標的潛在臨床應用方向，更將為開發嶄新且生活化的高齡失能預防措施奠基。	
計畫項目	空間群聚的半概似異質性測度分群法	
經費需求	491 千元	經費來源：科技部
計畫重點	分群分析已經被廣泛的應用在許多科學領域，如疾病監測分析和影像處理。本計畫擬透過發展半概似異質性測度，提出一個新的方法以尋找空間群聚。所提的群聚分析法將令把環境因子和空間相關性一起納入模型中，而且事件發生率不需要符合平滑的要求。我們所考慮的空間群聚將可以是任意型式，如由相似特徵所構成的平面或是彼此不相鄰但是有相似事件發生率的空間單位集合。如果這個方法可行，本計畫將把此方法用模擬實驗來驗證。	
計畫項目	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	1,742 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫將於竹東朴子追蹤世代，延續過去的研究收案模式，並延伸到中年族群，年齡介於40-60 歲(n=800 位)。同時邀請受試者接受頸動脈超音波測量，並將測量頸動脈中層厚度、頸動脈斑塊、狹窄程度、流速(peak systolic velocity and end diastolic velocity)，以及評估全面性的認知功能[Montreal Cognitive Assessment (MoCA)]，此外，將針對200 位個案(高-低脈波傳遞速率100:100；年齡、性別、教育程度匹配)，進行磁振造影，測量顱內全面性(global)的血管攝影，測量顱內血管的流速、阻塞程度、腦部高激反應(brain hypertensity)與腦容量(volume)。同時也將追蹤個案(12 個月後)，進行第二次認知功能衰退的評估。此研究的目的主要為針對中年族群，探討(1)頸動脈流速是否與認知功能，以及認知功能衰退有關，(2)頸動脈流速是否與腦血管阻塞(狹窄)、大腦高激反應(brain hyperintensity) 有關。本研究期望能於中年族群，建立頸動脈流速與顱內血管流速、阻塞(狹窄)、以及與認知功能衰退與腦內損傷(brain lesions)與萎縮(atrophy)的關係，進而提出認知功能衰退的早期偵測因子，確認頸動脈流速與認知功能異常之間的重要關係。	
計畫項目	在離散隨機效果模型下偵測區域內無效療法之統計方法研究	

經費需求	319 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年來，多區域臨床試驗（MRCT）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，多區域臨床試驗可以加速藥物開發並獲得全球更快的藥物批准。在設計和評估多區域臨床試驗，傳統上會假設各區域的療效是一樣的。然而，許多臨床試驗的結果顯示區域間的療效有異質性。在期中分析時，我們甚至可能觀察到某個區域的療效看似無效。在這個計畫中，將使用離散隨機效應模型來整合各區域的療效估計值，同時將探討如何將區域間的療效差異納入試驗的設計。我們將提出一統計方法來判斷在某區域所觀察到的無效療效到底是真的無效或是偶然觀察到的。我們將在試驗設計中提出修改策略以提升試驗成功的可能性。	
計畫項目	臺灣急性腎衰竭發生率趨勢與急性腎衰竭後續長期醫療花費趨勢：時間數列分析	
經費需求	1,186 千元	經費來源：科技部
計畫重點	近年研究顯示急性腎損傷並非暫時急症，除了當次住院醫療需要高昂成本外，生存者後續的健康惡化也持續導致人命損傷與增添醫療支出。為了減少急性腎損傷對於社會之傷害，學者應致力增進幾個領域的研究，包括：(1) 釐清急性腎損傷病理與早期診斷生物指標以促進預防急性腎損傷，(2) 尋求透析品質提升策略以改善病人腎功能與住院存活率，(3) 檢視生存者後續長期預後與長期醫療花費趨勢以降低後續損傷。目前臺灣仍缺乏第三個領域的研究，因此本計畫將致力這個領域，期能有助於改善臺灣急性腎損傷生存者後續健康，並減緩全民健保相關負擔。我們將利用健保資料建構1997-2015年臺灣急性腎損傷生存者後續長期醫療花費時間數列資料，並分析急性腎損傷對於長期醫療花費水準之衝擊。透過橫縱斷面資料分析與子樣本分析，我們也將剖析此衝擊之程度是否因不同病人特質而有不同。此外，本計畫也將分析二十年來臺灣急性腎衰竭發生率時間趨勢，歷年病人特質分布，以及急性腎損傷生存者後續長期預後的時間趨勢，以增加臺灣相關狀況的資訊。	
計畫項目	應用貝氏方法於合併考量毒性反應之兩階段第二期臨床試驗設計	
經費需求	860 千元	經費來源：科技部
計畫重點	藥物發展為一複雜、高風險、高花費且冗長的過程。更重要的是很多藥品研發大多失敗在後期的臨床試驗中。因此我們需要發展新的篩選工具，可以於早期臨床試驗中，篩選具生物活性的候選藥物。第二期臨床試驗的主要目的是觀察藥物是否具生物活性(效能性)與安全性。一般以反應率(response rate)為滿足點的抗癌藥之第二期臨床試驗，大抵可利用兩階段或多階段無控制群的實驗設計來執行。然而目前一般的設計均是frequentist的統計方法且主要療效指標僅考慮藥物效能性，並未納入安全性指標。Frequentist的方法均需要提供一些參數直例如藥物效能性或安全性預期的目標值，或是型一誤差與型二誤差值，因此本計畫將提供另類選擇。本計畫將採用貝氏方法並同時考慮安全性指標，發展兩階段第二期臨床試驗設計。	
計畫項目	粒線體去氧核糖核酸：連結農藥暴露與兒童神經發展的生物標誌	
經費需求	1,561 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本項研究設計是利用一個前瞻性的出生世代研究，對象為配對的母子，將檢測母親及兒童尿液中7種新菸鹼類農藥，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。重要的初始目標是開發一種實用且標準化的方法來分析人類生物檢體，量化粒線體去氧核糖核酸損傷（例如mtDNAcn），以及優化靈敏的檢測方法來測量尿液的neonics生物標誌物。本研究不僅要探索新菸鹼類農藥在臺灣兒童的暴露情形，更可以瞭解其時序性的變化。並以長期的縱向觀點，去評估產前及產後農藥暴露與粒線體去氧核糖核酸的損害程度、兒童神經行為發展的關係。這個研究設計是基於粒線體對環境化學物質的敏感性和脆弱性作為生物標誌，評估生活環境中低劑量的農藥暴露、去氧核糖核酸的損傷、兒童神經發展的健康危害，進行全面深入地探索。	

計畫項目	表皮生長因子受體抑制劑之設計與合成	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>癌症影響人類甚鉅，在臺灣亦是如此一而肺癌尤甚。過往的研究中皆發現癌細胞生長和表皮生長因子受器 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 的訊息傳遞功能有著密不可分的關係，因此開發EGFR 激酶抑制劑作為治療肺癌的標靶藥物為重點之一。本研究將分別應用藥物混成設計，以現今的EGFR 第三代藥物AZD-9291 及CO-1686 結合北極光激酶抑制劑PHA-739358 的核心結構，並從另一角度著手，以第三代藥物之側鏈結合不同的核心骨架，設計出數個可能之分子抑制劑；另外，將應用電腦模擬輔助藥物設計 (Computer-Aided Drug Design) 幫助篩選出較有潛力之分子優先合成，並在合成後實際測試其抑制活性，期許此研究能在癌症治療藥物上有所突破。</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	2,350 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。IDO (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IDO 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IDO 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IDO有抑制效果，針對其中 triazolinaphthaquinone化合物進行化學合成修飾來增加對IDO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IDO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	2,642 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⁺/K⁺-ATP 酶。卡多內酯作用為Na⁺/K⁺-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來決定。傳染性胃腸炎冠狀病毒 (TGEV) 屬於冠狀病毒科，導致的傳染性胃腸炎是一種高度傳染性疾病。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 和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出來的天然卡烯內酯，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，將徹底研究卡烯內酯作為抗病毒藥物的潛在用途，並探討藥理學分子靶標與其抗病毒活性的信號傳導機制。</p>	

計畫項目	利用高通量平行合成平臺開發新穎間變性淋巴瘤激酶抑制劑	
經費需求	1,983 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，建立呋喃[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(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)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，本研究計畫重點在於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	細胞核膜蛋白質與 ESCRT-III 複合體在上皮-間質細胞轉換時所扮演的角色	
經費需求	1,725 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>細胞膜形狀改變通常伴隨著細胞訊息傳遞的調控，可藉此調整局部細胞膜受體的濃度，促進細胞分化。然細胞核的形狀是否與細胞訊息傳遞或者細胞進行其它功能相關，尚屬未知。細胞核的形狀與細胞核纖層(nuclear lamina)蛋白質lamin A、B1、B2 和C 組成息息相關，已知細胞核纖層蛋白質的突變與許多人類發育不全疾病相關。本研究的長期目標是釐清細胞核膜蛋白質與核的完整性與人類疾病的關係。假設「細胞生長因子或細胞激素引起的細胞訊息傳遞可以透過調控細胞核纖層蛋白質的組成進而改變細胞核的形狀。」從以下的觀察現象可支持上述假說(i)本團隊初步觀察到在TGFβ1 引起的EMT 過程中，核纖層蛋白質在細胞核膜的分布不平均，(ii)核纖層蛋白質lamin-A 相較於lamin-B1 有較大的活動性，(iii)最近兩篇論文報導ESCRT-III/VPS4 參與細胞分裂後期核膜重組的過程。基於以上所觀察，本計畫的實驗目的在研究細胞核膜蛋白質與ESCRT-III 在TGFβ1 引發的 EMT 過程中對細胞核的形狀與功能完整性的重要性。主要目標為：1. 了解在TGF 1 引發的 EMT 過程中細胞核形狀的改變過程以及細胞核的完整性2. 探討細胞核膜蛋白質在TGF 1 引發的細胞核形狀改變過程中的角色3. 探討ESCRT-III 相關蛋白質在TGF 1 引發的細胞核形狀改變過程中的角色4. 探討核纖層蛋白質的表現量與癌細胞轉移的關係。</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	3,586 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ω-silylacetylenic α-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α 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 & K 之全合成。除此之外，本團</p>	

	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 π 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。	
計畫項目	吡啶衍生物的合成與相關應用探討	
經費需求	2,341 千元	經費來源：科技部
計畫重點	自然界中許多的生物活性分子均具有吡啶骨架，其常常被用來作為活性化合物進行結構優化以尋求具發展潛力的候選藥物；目前已有多個具吡啶結構的藥物成功地被核准用於臨床治療。近年來，本實驗室已合成了一系列在3 號位置具N-雜環取代的吡啶衍生物，並自其中挑選兩個具發展潛力的分子進行動物確效實驗，以評估它們對糖尿病腎病變的治療能力。此外，色氨酸衍生物aplysinsins的廣泛生物活性，引起本團隊對其衍生物作更深入探討的興趣。為了增加吡啶衍生物結構多樣性，本團隊於根據實驗室的研究成果與文獻所報導的化合物設計具新穎結構的吡啶衍生物。本計畫將致力於合成所設計的4 號位置具N-取代的吡啶系列化合物與aplysinsin 類似物，基於此，將建立適當的合成策略以有效地製備所需的化合物，並分別測試它們對糖尿病腎病變和癌症的生物活性，希望透過化學合成與化合物結構設計的有效結合，能順利地得到具開發潛力的吡啶衍生物。	
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	1,530 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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	探討鴉片受體變構調節劑之藥理機轉及毒理分析	
經費需求	6,832 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。敝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用以治療疼痛。本團隊推論鴉片受體變構調節劑或其代謝產物與小分子鴉片受體拮抗劑混和後，可啟動特殊的訊息傳遞路徑，產生無副作用的止痛效果。本團隊已於活體驗證鴉片受體變構調節劑與小分子鴉片受體拮抗劑的混和物能產生良好止痛效果且無明顯副作用。本計畫目標如下：一) 與電腦模擬學家，藥物化學家，神經藥理學家合作，探討潛力化合物的分子機轉，包含受體專一性及其對鴉片受體訊息傳遞路徑的影響。二) 製造各種不同藥理學特性的thiazolidine 衍生物，並對該化合物進行初步動物毒性測試及劑型	

	分析。三) 進行thiazolidine 衍生物的毒理及代謝質體學分析，藉以探討鴉片受體變構調節劑的副作用及其潛力適應症的影響。綜合以上所述，本團隊希望藉由執行此研究以達成不具成癮性，耐藥性，腸道及呼吸抑制等副作用的終極止痛目標。	
計畫項目	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	2,050 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2013 年醫療照護上花費已達八十億美元。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。本計畫希望利用已發現能增加淺褐色脂肪細胞產熱活性的化合物AM630 來研究其機制。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 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。因此，此計畫之第一目標為利用三種方式尋找AM630 的分子標的。找到標的後，可據此進一步研究此標的對淺褐色脂肪細胞之產熱效應之調控機制。除此外，AM630 及其分子標也將用於研究除產熱效應外，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與其因子uncouplingprotein 1 之間的相互關係。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	雙特異性去磷酸酶缺失在肺腺癌致病過程中之角色	
經費需求	2,511 千元	經費來源：科技部
計畫重點	本計畫旨在研究肺癌致病機制中未被深入探討的領域。肺癌是國人癌症死亡的首位，而肺腺癌就占其中之半數。上皮細胞生長因子受體突變是臺灣(與東亞族群)肺腺癌中最常出現之基因變異。有突變之肺癌通常對上皮細胞生長因子受體產生了依賴性。因此，針對上皮細胞生長因子受體的標靶治療對具突變之肺腺癌有不錯之療效。但是受治療的病患通常在一年內會有抗藥性之腫瘤復發，伴隨著遠端癌轉移。這些腫瘤如何轉移、對標靶治療之抗藥性如何發生、如何延遲抗藥性之產生都是目前肺癌研究重要的課題。肺癌(細胞與腫瘤)在訊息傳遞上的改變影響到肺癌本身的許多特性與其對週邊微環境之互動。本團隊發現雙特異性去磷酸酶3(DUSP3, 又名VHR)在病患的肺癌(尤其是肺腺癌)組織中的表現量有明顯下降。而且VHR/DUSP3 會抑制許多致癌相關酪氨酸激酶(包括上皮細胞生長因子受體)的功能。所以VHR/DUSP3 的缺失，無論是在基因或表現層次上都很可能跟肺癌的致病有關。本團隊將運用突變上皮細胞生長因子受體之基因轉殖鼠，合併使用VHR/DUSP3 之基因剔除小鼠來研究肺腺癌致病機制。主要的研究目標是VHR/DUSP3 的缺失是否影響肺腺癌中的 (1) 細胞局部沾粘斑與細胞移動能力、(2) 細胞與細胞邊界之調控、與(3)腫瘤的發生和對標靶治療抗藥性之形成。	
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	1,713 千元	經費來源：科技部
計畫重點	轉化生長因子 β 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 β 能促進癌症轉移。因此，轉化生長因子 β 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 β 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	2,620 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：(一) 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；(二) 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；(三) 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	裂殖酵母 Pdc2 對長鏈非編碼 RNA 之調控作用	
經費需求	2,629 千元	經費來源：科技部
計畫重點	訊息RNA的降解是細胞調控基因表達重要機制之一，在細胞質中，此作用主要由酵素去除3'端的poly(A)序列與5'端的Cap結構後，再由降解酶水解移除。這些酵素與他們的活化因子，在細胞質內會聚集形成所謂降解體(P-body)的構造。降解體的研究大多源自出芽酵母，但其結構顯然與高等動物不同。為進一步了解降解體的生物生理功能，以及其在演化上的改變，本團隊針對裂殖酵母降解體進行研究。相對於出芽酵母，裂殖酵母在演化上比較接近人類，本團隊研究的結果顯示，相較於出芽酵母，裂殖酵母降解體的結構也較接近高等動物。雖然降解體主要作用在細胞質內，本研究的結果發現，組成降解體的分子例如Pdc2在細胞核內亦具有重要功能，可能與長鏈非編碼RNA的調控有關。後續將對這個特性作進一步研究，並分析探討其所參與作用的分子與機制，以及人類同功酶Pat1b是否具有相同功能。長鏈非編碼RNA在生物生理功能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。	
計畫項目	胺基酸 tRNA 合成酶輔因子 AIMP2 對帕金森氏症相關蛋白 DJ-1 之調控作用	
經費需求	2,629 千元	經費來源：科技部
計畫重點	胺基酸tRNA合成酶(aminoacyl-tRNA synthetase)的可將特定胺基酸連結到對應的tRNA上，以利其進到核糖體進行蛋白質合成。不同胺基酸需要專一特定的合成酶來催化這個反應，在真核細胞內不同的胺基酸tRNA合成酶會與不具酵素活性的輔因子(AIMP1-3)，形成一個統稱為MSC(multi-synthetase complex)的大分子聚合體。雖然這個結構被發現得早，但是它所參與的生物生理功能尚未明確。為了解其作用，本研究團隊以裂殖酵母(Schizosaccharomyces pomb)為模式，針對胺基酸tRNA合成酶的輔因子Asc1進行研究，本團隊初步的研究結果顯示：除了參與	

	<p>胺基酸tRNA的生合成外，Asc1與蛋白轉譯的起始作用有關，能藉由穩定起始因子與40S核糖體的作用，抑制不具活性80S核糖體的產生，促進多聚核糖體的形成，幫助蛋白質合成作用。進一步的研究證實，人類胺基酸tRNA合成酶的輔因子亦具有相同功能。而與臨床較相關的是人類胺基酸tRNA合成酶輔因子AIMP2過度表達會造成帕金森氏症相關蛋白DJ-1不正常的堆積與聚集。本研究團隊將進一步探討這個現象以及對神經細胞可能造成的影響。藉由分析AIMP2與其它帕金森氏症相關蛋白的交互作用，本團隊的研究將有助於了解AIMP2不正常堆積所造成神經細胞毒性之病理機制。</p>	
計畫項目	一新穎穿梭細胞質體與粒線體的囊泡：並探討粒線體蛋白 ECM 所參與的角色	
經費需求	3,685 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>細胞由各種不同的膜形成個別功能的胞器，細胞信號可以通過囊泡運輸在不同的胞器間彼此交換。複雜的囊泡運輸機制是由各種類型的分子結合與交換來進行。目前已知Rab蛋白在囊泡運輸中常扮演重要角色。粒線體是高度動態的胞器，其膜的組成常需要進行融合和分殖。粒線體融合和分殖之間的平衡與粒線體及細胞生理的恆定息息相關。粒線體同時也參與細胞信號傳導途徑，如細胞死亡和自噬作用。但細胞信號如何由細胞膜傳遞進入粒線體，其機制目前仍然不清楚。最近研究發現了一種粒線體分殖出的小泡（MDV），顯示粒線體確實有一個囊泡交換的通路，可連繫粒線體到其他胞器。本團隊的研究利用果蠅模型，發現一種新的細胞囊泡可以從細胞質運輸進入粒線體。這種果蠅粒線體蛋白大量表現會導致粒線體增大和聚簇。依此現象，本團隊重新命名此蛋白為（ECM, Enlarged and Clustering Mitochondria）。在增大的粒線體內，藉由電子顯微鏡觀察，顯示這些放大和群集粒線體中含有許多雙膜囊泡。推論在過度表達ECM的細胞中，其粒線體的增大，是由於粒線體吞入此雙膜囊泡所引起的。從免疫金染色的結果得知，這些囊泡可以吞噬細胞質蛋白。本研究也發現這現象和粒線體相關的Rab 蛋白，Rab32，及自噬作用啟動複合蛋白體成員，Atg14皆參與這一反應進程。本團隊將嘗試了解這些粒線體囊泡的功能和形成的機制，其結果對粒線體相關的細胞生理及相關疾病，包括衰老和神經退化疾病將提供可能的基礎學理根據。</p>	
計畫項目	乙型肝炎病毒陽性肝細胞癌之基因體分析	
經費需求	2,487 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肝細胞癌(肝癌) (Hepatocellular Carcinoma, HCC)的發生常跟乙型(B 型)或丙型(C 型)肝炎病毒感染相關，然而部分肝癌並無乙型或丙型病毒性肝炎感染的病史，其發生機轉目前仍不清楚。本團隊應用TP53 熱點突變分析及單核苷酸微陣列晶片(SNP array)去分類並分析肝癌核酸序列拷貝數變異在三類不同的臨床肝癌檢體：合併有乙型肝炎病毒感染之肝癌(HBV+ HCC)、合併有丙型肝炎病毒感染之肝癌(HCV+ HCC)及無乙型或丙型病毒性肝炎病史的肝癌(NBNC HCC)，從臺灣肝癌網(Taiwan Liver Cancer Network; TLCN)取得100 對肝癌檢體(成對之癌組織與癌組織周邊非癌肝組織)，利用Illumina CoreExome-24 SNP array 進行核酸拷貝數分析，本團隊發現在所有三類的肝癌中，核酸拷貝數增加(gain)最常發生在染色體1q 及8q；核酸拷貝數減少(loss)則最常發生在染色體4q、8p、16q、17p 及19p。本團隊希望能更進一步達成以下的目的： 1. 鑑別出合併有乙型肝炎病毒感染之肝癌(HBV+ HCC)獨特的染色體核酸拷貝數增加(gain)及減少(loss)的變異區 2. 確認TP53 突變狀態對合併有乙型肝炎病毒感染之肝癌(HBV+ HCC)染色體變異的影響 3. 對合併有乙型肝炎病毒感染之肝癌(HBV+ HCC)特有之染色體變異區域進行基因組功能學研究 4. 根據對合併有乙型肝炎病毒感染之肝癌(HBV+ HCC)特有之染色體特徵 (genomic signatures)發展出精準醫學(precision medicine)治療策略。為改善對具有不同病因的肝癌患者之治療，鑑別出不同亞型(subtype)的肝癌所特有的分子和基因組特徵對於精準醫學的病人分類上是重要的。本團隊希望可以設計出基因測試組(genetic test panels)以檢測不同亞型的肝癌體細胞中染色體拷貝數之變異。本計畫不僅可加強關於肝癌的生物學知識，同時可促進以肝癌基因組分子特徵所量身定做的藥物之開發。</p>	
計畫項目	研究 MnSOD 和 MCT-1 對癌轉移及腫瘤微環境之效應	

經費需求	2,130 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腫瘤細胞通常產生高水平的活性氧化物(ROS)並明顯增加ROS 清除系統，然而ROS 促進腫瘤發展和轉移的生物機轉目前尚未完全明瞭。我們發現致癌基因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，造成ROS 累積，進而可能促成惡性腫瘤的發展；這過程中MCT-1 高表達增強YY1 的表達和EGFR-MnSOD 信號傳遞，藉此提升癌細胞對氧化損傷之抵抗能力。除此之外，MCT-1 的致癌效應也促進粒線體內ROS 生成及伴隨著增強癌細胞的侵襲能力。相反地，降低癌細胞內YY1 含量及使用ROS 抑制劑 (DPI) 能有效地抑制癌細胞侵襲能力，並且減低MCT-1/EGFR/MnSOD 功能活性。本團隊發現過度表達MCT-1 除了增加癌細胞內ROS 含量、也改變異種移植小鼠腫瘤微環境：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活化。臨床證據也驗證MCT-1 在人體肺腺癌組織的表現量與YY1，EGFR 和MnSOD 的上調呈高度正面相關性，這意味著MCT-1 信號通路關係著肺腺癌病人的存活率和預後不良效應，並可能作為癌症的潛在治療標靶。MCT-1 和MnSOD 皆高度表現於侵犯性乳腺癌中，本團隊目前的研究目標是解析MCT-1 及MnSOD導致乳癌轉移的能力，以及探索腫瘤抑制性微小核糖核酸miR-34a 對改善乳腺癌細胞的活性氧化物代謝途徑之效應，是否能夠管制惡性腫瘤微環境和防止乳腺癌轉移。</p>	
計畫項目	Udu 蛋白質在血管新生上的功能研究	
經費需求	2,058 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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，本團隊計劃進行進一步的實驗，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。目標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。目標3：用細胞系統來檢查her12啟動子是否由GON4L/YY1調節其轉錄。目標4：解析N-末端和C-末端Udu之間的差異。</p>	
計畫項目	斑馬魚健康偵測系統之建立及其應用	
經費需求	1,380 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>斑馬魚的研究始於1950 年代，至2015 年7 月為止已有26,700 篇關於斑馬魚的文章發表。我國於2010 年成立「臺灣斑馬魚核心設施」建立中研院與國衛院的兩個分支，來整合資源及促進斑馬魚的研究，國內的斑馬魚實驗室由2010 年初創時的33 個已增至2016 年的131 個。斑馬魚飼養簡單且子代多，其胚胎透明，易觀察，繼代容易且成本低。可以物化方法誘導產生變異，也可用分生方法改變特定基因產生基因轉殖魚，是其最大優點。斑馬魚之基因體定序已完成，與人類同屬脊椎動物，基因圖譜的相似度高，70%的人類基因具有至少一個明顯的斑馬魚直向同源物，且80%的人類疾病相關基因可在斑馬魚找到對等基因。以上諸多優點使得許多科學家樂於使用斑馬魚做為研究模式動物，但是相較於常用的大、小鼠，斑馬魚應具備之各種基本參考資料不足，尤其疾病診斷及健康偵測方面，國內外雖明瞭其重要性但尚未建立標準。本計畫擬以國衛院通過國際AAALAC 認證的斑馬魚設施之既有的標準守則為基礎，以2 年時間首先建立國內斑馬魚之飼育、環境、健康監測等之操作守則，並根據臺灣特有之狀況，如水質、常用維生系統的設計、常用之斑馬魚飼料種類等並參考其他國家的方法，建立一套「斑馬魚健康偵測系統」，於第二年起利用開辦訓練課程和就地輔導的方式，將此系統推廣至國內設有斑馬魚設施之機構。一方面將國內斑馬</p>	

	魚之飼育與健康偵測等標準化，另一方面建立國內最常使用前10名之斑馬魚品系的基本資料，讓利用斑馬魚作為生醫研究的研究學者有所根據，進而整體提升國內斑馬魚研究的品質。	
計畫項目	初探泛素化和去泛素化對依賴Norrin/Frizzled-4信號的視網膜血管生成的作用	
經費需求	1,485 千元	經費來源：科技部
計畫重點	泛素化是依E1活化酶，E2結合酵素和E3泛素連接酶的順序作用將具有不同連接位置（Lys6-，Lys11-，Lys27-，Lys29-，Lys33-，Lys48-和Lys63-）的單泛素或多泛素鏈與目標蛋白結合的後轉譯修飾。多樣的泛素化可作為蛋白質降解，移位，活化或蛋白質-蛋白質相互作用的信號碼。由去泛素酶介導的去泛素化是從目標蛋白中去除泛素的逆過程。平衡的泛素化和去泛素化調節細胞對不同生理情況的反應。相反地，它們的不平衡常常導致疾病，家族性滲出玻璃體視網膜病變（FEVR）是由於胎兒視網膜血管生成期間異常所造成的一組罕見遺傳性疾病。胎兒視網膜血管發育不良造成的缺氧可導致血管不成熟及具高滲透性，玻璃體視網膜牽引，視網膜褶皺和脫離，從而在不同程度上影響患者的視力。目前有六個基因已被鑑定出，它們的突變可導致FEVR，包括了NDP，FZD4，LRP5，TSPAN12，RCBTB1和ZNF408。然而，超過50%的FEVR病例中的疾病基因和突變仍有待確定。除了ZNF408外，其他五個基因已被證實參與了Norrin/Frizzled4/ β -catenin信號。本團隊要鑑定出在視網膜血管生成中維持Norrin/Frizzled-4信號通路中成員的平衡泛素化和去泛素化的E3泛素連接酶和去泛素酶以及探討他們的參與機制。這項研究或可找出未來發展治療FEVR和相關疾病藥物的新標的。	
計畫項目	創新轉譯研究主軸推動辦公室計畫	
經費需求	3,586 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。	
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	2,503 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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	

	<p>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	探討單一或合併的抗藥機制對病原菌的抗藥性及致病力的影響	
經費需求	1,627 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>抗藥性病原菌已成為醫療管控中的燙手山芋，目前临床上抗藥性已十分嚴重的菌株包含有克雷白氏肺炎桿菌、大腸桿菌、鮑氏不動桿菌、金黃色葡萄球菌等。本團隊最近於3 篇研究發表中，清楚定位了外膜孔蛋白的缺失對克雷白氏肺炎桿菌抗藥性及致病力的影響，在研究中所建構的抗藥菌株也已被用來測試新藥物，目前已與2 家美國及1 家日本藥廠簽訂了合約，共完成50 株菌的材料移轉。克雷白氏肺炎桿菌、大腸桿菌、同屬於腸內桿菌科，其抗藥基因類似，故本計畫選擇克雷白氏肺炎桿菌、鮑氏不動桿菌及金黃色葡萄球菌當作研究目標。外膜孔蛋白的缺失、輸出幫浦的增加表現、抗生素作用標的改變及抗生素失活酵素，是細菌產生抗藥性的主要機制，將探討各類抗藥機制，單一或合併對此類菌株的影響。細菌抗藥性的產生常來自於抗生素的使用，有抗藥機制被發現能同時增加細菌抗藥性並增加其致病力，高抗藥性加上高致病力將帶來高威脅性，為了盡量避免這類抗藥機制的產生，使用此類抗藥機制相對應的抗生素時，需要更加的謹慎。此計畫成果可做為感控措施制訂及醫生用藥的參考；所建構的抗藥菌株，將可材料移轉給藥廠，有助於新抗生素的開發。本計畫可幫助抵抗細菌感染所造成的疾病。</p>	
計畫項目	研發腸道如諾魯病毒的感染模式及諾魯及腸病毒 71 的多價性預防及治療	
經費需求	2,043 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>嚴重腸道感染包含EV71, CV, NoV。NoV每年導致20萬嬰幼兒死亡。CVA16和EV71在嬰幼兒引起手足口病、皰疹性咽峽炎和神經系統病變甚至致死。因無適當實驗動物模式而無法有效控制疫情。本團隊已建立SCARB2 基因轉殖鼠,且發現其感染自然界流行的基因型B 及C之EV71和CVA16會呈現類似感染幼兒之紅疹，為典型類手足口病症狀和前後足麻痺之神經系統病症。SCARB2 基因轉殖鼠符合人類生理環境的腸病毒感染動物模式。且已研發有效廣效型手足口病疫苗，利用黏膜性載體(腺病毒載體Ad)，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EV71及CV的免疫保護反應。此技術已技轉給臺灣生技公司。</p> <p>本計畫提出研發NoV 感染模式並發展一個多價型腸道疫苗預防腸病毒及NoV 之基於腺病毒載體疫苗，並研究其免疫保護力及病理機轉。1.創新一個偽病毒之NoV 細胞培養感染模式。並構築多價型腺病毒載體疫苗;Ad-VLP/NoV。目 2.評估新研發的二合一 Ad-VLP/NoV 疫苗在 SCARB2 基因轉殖鼠的免疫反應機轉及保護效力。3.研究腸病毒及NoV 在感染基因轉殖鼠下的病理機制及鑑定諾羅病毒VLP及B 細胞的肽位點。此結果可了解腸道病毒引起的腹瀉及手足口病的病理反應並加速研發疫苗或抗腸病毒藥物在臨床前試驗階段。</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	1,824 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可分泌出類病毒顆粒成為中和</p>	

	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	藉由具有類鐸受體促效劑活性之 Fcγ 受體導向抗原以增強免疫反應	
經費需求	2,562 千元	經費來源：科技部
計畫重點	重組蛋白次單位疫苗雖較具安全性，但不容易誘發健全的免疫反應。為克服此障礙，本團隊利用大腸桿菌表達系統建立一個可以表現大量重組脂質化蛋白的技術平臺，利用細菌表達之重組脂質化蛋白可以經由類鐸受體 2 活化樹突狀細胞進而增強免疫反應；也開發一個新穎 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。以卵蛋白素為模式，表達卵蛋白素與 FLIPr 之融合蛋白，本團隊證明此概念可增強對抗卵蛋白素之免疫反應。本計畫擬結合重組脂質化蛋白與 Fcγ 受體導向抗原技術，生產重組脂質化抗原與 FLIPr 之融合蛋白。主要假說是 FLIPr 可將重組脂質化抗原與 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，而脂質化部分則可同時活化抗原呈獻細胞，進而對強化誘發抗原特異性免疫反應具有加乘之效果。同時，也會檢視重組脂質化抗原與 FLIPr 之融合蛋白被抗原呈獻細胞吞噬與運送路徑。將選定生存素做為抗原。因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。	
計畫項目	評估 BCG 與 rBCG 對於灣地區地常見肺結核菌株保護效力與免疫力之研究	
經費需求	2,474 千元	經費來源：科技部
計畫重點	肺結核是相當難根除的疾病，世界衛生組織報告，2015 年已造成一千四百萬人感染，一百八十萬人死亡。目前僅有的肺結核疫苗(BCG)，提供近幾十年來的保護；但隨時間飄逝，保護力愈來愈不足。本團隊乃致力於開發更有效疫苗，近來開發的重組 BCG 疫苗，已在小鼠身上看到保護效力。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 免疫反應也明顯增多；尤其是重組 BCG 1 號及 2 號疫苗。更重要的本團隊觀察到肺臟內的巨噬細胞，在疫苗組也是上升的。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。目標 1. 在結核疫苗免疫後的小鼠模式中，探討黏膜系統中兩群重要免疫細胞 innate immune cells and innate lymphoid cells 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。	
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	1,436 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（粒徑及粒徑分布、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	2,035 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。目標 2：生產重組脂質化 TAL6 以誘導抗癌生長與轉移的免疫反應。目標 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	以胜肽與小分子化合物來發展抗黴菌藥劑	
經費需求	1,794 千元	經費來源：科技部
計畫重點	黴菌感染導致每年約有 135 萬人 死亡，尋找新的抗黴菌藥物刻不容緩。本團隊曾篩選到 8 種胜肽在 30 mg/L 濃度下能抑制黴菌的生長，其中 HBD、indolicidin 及 LL37 已知有抗黴菌能力。也篩選共 200 個在 4 mg/L 濃度下具有抗黴菌活性的小分子化合物。更進一步分析，篩選到兩個有抗黴菌能力的小分子(#442 及 Teb2)。#442 有保護小鼠不受黴菌感染的能力。本延續性計畫除繼續篩選，針對篩到兩個小分子進行更深入探討。目標:1.尋找適合進一步研發的胜肽與小分子化合物:包括最低抑菌濃度、作用的菌種範圍及副作用；2.尋找更適合進一步研發胜肽及小分子化合物之實驗方法:包括作用的菌種範圍及抗黴菌能力測試；3.改良促進胜肽及小分子化合物抗黴菌的活性:包括增減胜肽的胺基酸、特定胺基酸特性的修飾及小分子化合物特性的修飾。已增加其抗黴菌的活性、溶解度、穿透力與穩定度並降低其毒性；4.探討胜肽及小分子化合物抗黴菌的機制:包括是抑菌或殺菌、與常用的抗黴菌藥物或本計畫選取的胜肽是否有協同作用及其作用標的。本計畫最主要目的是改良具有抗黴菌活性的胜肽及小分子化合物來發展新型抗黴菌藥劑。	
計畫項目	開發 HEK293 細胞製程用於腸病毒 A71 型疫苗生產	
經費需求	1,437 千元	經費來源：科技部
計畫重點	手口足症(HFMD) 是常見的兒童疾病，主要由腸病毒及克沙奇病毒所引起。在亞洲地區的流行病學資料顯示，腸病毒 71 型(EV-A71)是引起手口足症最常見的病原，好發於 5 歲以下的幼兒，感染後會引發高燒且併發手、口、足皮膚上的水泡症狀，輕度患者一週內即會恢復健康且無後續併發症。為預防腸病毒 71 型的感染與流行，數種候選疫苗已被發展，其中以細胞培養去活化疫苗最先完成臨床試驗。去活化腸病毒 71 型疫苗生產是利用猴腎細胞(Vero)在轉瓶或高密度平盤培養，近年來已開發出微載體生物反應器培養製程。然而，微載體生物反應器培養製程需要使用藥劑解離細胞後，再添加新的微載體進行擴增，這增加	

	額外成本與操作風險。因此，本計畫將發展以人類胚胎腎臟細胞(HEK293)之生物反應器培養製程，用以生產腸病毒 71 型疫苗。並利用管柱層析純化法純化病毒粒子，使用小鼠模式驗證其免疫原性與交叉中和能力，運用次世代定序技術分析病毒突變機率。預期此 HEK293 細胞培養製程將可成為新型培養法，提供有效疫苗並運用在新的疫苗病毒株。	
計畫項目	SCCmec 片段中 psm-mec 基因在調控抗藥性金黃色葡萄球菌毒力的角色	
經費需求	1,219 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>全球許多地區 methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA) 盛行率逐年升高，且社區相關的 (CA-) MRSA 菌株有逐漸取代醫療院所相關的 (HA-) MRSA 的趨勢。CA-MRSA 與 HA-MRSA 二者間有一項明顯的差異在於 SCCmec 片段的組成與大小。僅存在 HA-MRSA 菌株 SCCmec II 和 III，而不見於 CA-MRSA 菌株片段上的 F region，對調節毒性表現能力很大，F region 中 psm-mec 基因的存在對調節 MRSA 毒性的強弱具關鍵角色。另一項 CA-MRSA 與 HA-MRSA 已知的差異在於毒性因子 PVL，其幾乎只存在 CA-MRSA 菌株。推測帶有 PVL 毒性因子的致病性 CA-MRSA 會引起宿主不當的發炎反應以及細胞死亡，而導致皮膚及軟組織出現嚴重的感染及壞死症狀。PVL 會受到 RNAIII 調節其表現量，而 RNAIII 正是 Fregion 中 psm-mec 基因所調控的下游基因之一。缺少 psm-mec 基因且表現 PVL 的 CA-MRSA 會引起較多細胞死亡，CA-MRSA 其 colony spreading 能力明顯超越帶有 psm-mec 基因的 HA-MRSA 菌株。本計畫目標(1)探討 psm-mec 對 MRSA 微生物特性的影響：挑選臺灣臨床常見之 CA-及 HA-MRSA 代表菌株，並進一步構築 isogenic HA-MRSA psm-mec deletion 菌株及 isogenic CA-MRSA psm-mec transformed 菌株。進一步利用野生株及突變株釐清 psm-mec 對 MRSA 微生物特徵的影響，包括：菌株移動力、生物膜、毒性因子表現及抗藥性分析。(2) In vitro study：利用 MRSA 野生株及突變株觀察抗藥性及毒性因子表現的變化，並透過感染人類單核球細胞，確認 psm-mec 基因對 PVL 引起的細胞致病力的影響。(3) In vivo study：研究 MRSA 野生株及突變株感染線蟲及小鼠後致病機制及毒殺能力的差異，分析 psm-mec 基因在其中的角色。</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	2,464 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>熱休克蛋白是細胞因應環境壓力誘發之功能性蛋白。因具優良抵抗細胞凋亡的能力，許多腫瘤細胞中皆可發現大量表現之熱休克蛋白，因此被視為癌症相關蛋白。研究指出熱休克蛋白磷酸化程度與細胞增生分裂，轉移有關。在癌細胞中，非正常磷酸酶的做用促使蛋白過度磷酸化，導致特定的磷酸化胜肽易表現於人類白血球抗原中。若該磷酸化胜肽能刺激胞毒 T 細胞作用，則可作為癌症疫苗應用於腫瘤治療。質譜儀具有高解析度與絕佳靈敏度，是胜肽定序與磷酸化位點分析的最佳工具。本團隊以質譜儀搭配磷酸化胜肽純化管柱針對癌細胞表現的人類白血球抗原呈現的胜肽進行分析，鑑定出數個熱休克蛋白衍生出的磷酸化胜肽，其中 pHSP75 胜肽是來自於腫瘤壞死因子受體相關蛋白(TRAP1)，TRAP1 是一位於粒線體內的熱休克蛋白且大量表現在非小細胞肺癌，卵巢癌和乳癌；並在 pHSP75 胜肽發現新的磷酸根鍵結位點，是誘發胞毒 T 細胞作用的關鍵。根據先期實驗結果，本計畫設定兩個研究目標：1.分析不同細胞株表現的人類白血球抗原呈現的磷酸化胜肽，確認由熱休克蛋白衍生之磷酸化胜肽在不同細胞株的分布情形；2.磷酸化胜肽抑癌效果評估。進行動物實驗，篩選出能有效抑制腫瘤增生的免疫條件，作為開發新型疫苗及後續臨床應用之基礎。</p>	
計畫項目	金黃色葡萄球菌膜蛋白 MprF 突變對增加萬古黴素抗藥性及降低拮抗西林抗藥性之分子機制	
經費需求	1,051 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)是醫院及社區感染的主要病菌並對乙內醯胺類抗生素具有抗藥性。治療嚴重 MRSA 感染的主要選擇為萬古黴素，然</p>	

	而近來已有 MRSA 對萬古黴素的敏感性降低而導致病人的治療失敗。新型抗生素達托黴素的使用也因此增加。然而達托黴素治療失敗的個案也已發生，雖然達托黴素跟萬古黴素作用機制有顯著差異，但對達托黴素具抗藥性的菌也多對萬古黴素亦具低程度混合抗敏性。本團隊先前證實 MprF 蛋白的 L431F 突變能增加細胞壁合成調控基因 vraSR 的表現量而導致對萬古黴素具抗敏性，且對扼熱西林感受性增加。但導致此現象的基因基礎尚無很好的理解。由於萬古黴素跟乙內醯胺抗生素的作用目標皆為細胞壁，此現象可能跟細胞壁刺激子有密切關聯。本計畫擬採用分子生物學方法找出與此現象有關的機制，也許可延長現有抗生素使用壽命及找出新抑制標的。此計畫的研究目標有三：一、透過基因操作找出 MprF 突變如何增加細胞壁合成調控蛋白 VraSR 的表現量。二、進行轉錄體分析來了解 VraSR 的過度表現如何導致對扼熱西林感受性增加。三、透過基因操作驗證與增加萬古黴素抗藥性及扼熱西林感受性相關聯的調控機制。	
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	2,221 千元	經費來源：科技部
計畫重點	利用血球幹細胞（HSCs）重啟免疫作用是許多臨床上用以對抗人類惡性或非惡性疾病必要之治療過程，惟在骨髓中進行骨髓新生作用時 HSCs 是如何與其他細胞進行結構與功能上互動進而完成免疫細胞重建等過程的瞭解仍極有限。週邊血球細胞中最大量的多形核嗜中性顆粒球細胞是宿主抵禦外來微生物入侵、致病第一道防線最主要執行者，提供持續穩定的製造足量的嗜中性白血球乃是骨髓重要功能之一。然而嗜中性白血球生命週期極短，使得研究該細胞生成機轉與基因功能表達的分析，以及如何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很快進到受損器官的重要調控，但如何對嗜中性血球分化進行影響則不清楚。本團隊已成功建立人類 HSCs 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，其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。樂見未來利用嗜中性白血球生成調控的研究提供臨床上更大治療效益，進而在血球細胞進行移植重建時的血球新生作用以及感染控制等問題有所貢獻。	
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	2,043 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，小鼠出生後肝細胞提早分化，且肝細胞再生變緩慢，並對化學誘導的肝癌形成較不敏感。本計畫將深入探討第一型干擾素影響肝細胞分化、分裂和腫瘤發生的機制。根據現有證據推測 IFN-1 信號傳導可能是藉由 PI3K/Akt/FoxO 和 STAT1/ApoL9 途徑的代謝調節來影響肝再生。本計畫首先將確認第一型干擾素信號傳導是否可以藉由 PI3K/Akt/FoxO 來調節代謝作用，並進一步研究受干擾素基因調節基因 ApoL9 對於自噬和脂質代謝中的調節角色。最後，將探討第一型干擾素藉由 PI3K/Akt/FoxO 和 ApoL9 的調控來影響肝細胞增殖和腫瘤發生的作用。計畫成果將對第一型干擾素如何影響肝細胞再生與肝細胞癌提供全面了解，並賦予第一型干擾素一個新的生物功能。	
計畫項目	人類 ZFP36L1 與 ZFP36L2 蛋白質抗病毒機制之研究 英文	

經費需求	1,116 千元	經費來源：科技部
計畫重點	ZFP36L1 與 ZFP36L2 屬於 CCCH-type Zincfinger 蛋白質，已鑑定出在 post-transcriptional 或 post-translational levels 上調控細胞基因的表現扮演重要角色，皆具有兩個連續性重複與高度保留的 zinc finger domains，可以結合到 mRNA 的 3' UTR 上的 adenine uridine (AU) rich elements (AREs)，導致 mRNA 的 decay，進而達到抑制 AREs-containing mRNA 的表現。本團隊發現人類 ZFP36L1 與 ZFP36L2 蛋白質可有效抑制多種黃質病毒屬的病毒成員感染，包含日本腦炎病毒(JEV)、登革病毒(DEN)與 C 型肝炎病毒(HCV)，且能經由去穩定病毒的 RNA 而造成抑制病毒 RNA 的複製。這是第一次知道 ZFP36L1 與 ZFP36L2 可以做為宿主抗病毒的細胞因子去抑制 JEV、DEN、HCV 帶有 positive-sense RNA genome 黃質病毒屬的病毒成員。因此，ZFP36L1 與 ZFP36L2 可能在宿主抵抗病毒感染上可以有所貢獻。本計畫將進一步探討 ZFP36L1 與 ZFP36L2 在抗病毒感染過程所扮演的角色與機制，包括 1.研究 ZFP36L1 與 ZFP36L2 在抗病毒的作用機制。2. ZFP36L1 與 ZFP36L2 上的兩個 Zinc-finger domains 對病毒 RNA 結合與抗病毒感染之重要性。3.鑑定 ZFP36L1 與 ZFP36L2 蛋白質的 NLS (nuclear localization signal)與 NES (nuclearexport signal)的區域位置，並研究對細胞內的 localization 及其抗病毒的能力。4.探討 ZFP36L1 與 ZFP36L2 蛋白質在 JEV 與 DEN 病毒 RNA 的結合區域。5.探討 ZFP36L1 與 ZFP36L2 蛋白質是否能在對其他不同類型的 RNA 或 DNA 病毒也能產生抗病毒能力。	
計畫項目	山藥皂苷元奈米化乳劑抗氣喘作用之研究及機制探討	
經費需求	1,113 千元	經費來源：科技部
計畫重點	數百年來，山藥在亞洲地區普遍被作為中草藥或膳食補充品。山藥皂苷元為山藥中最主要的固醇類皂苷元，且被證實具有許多藥理活性，如免疫調節等。本團隊以小鼠食物過敏模式已證實山藥皂苷元抗過敏及促益生菌生長之效用，此結果為傳統醫學上，山藥治療消化道疾病之效用提供科學性證據。此外，山藥皂苷元的餵予亦能誘發腸道中特殊族群的耐受性樹突細胞、第一型輔助 T 細胞及調節型 T 細胞的產生。然而，過去以小鼠過敏性氣喘模式測試經口投予山藥皂苷元之抗氣喘效用不彰。近期，本團隊證實生物可吸收式奈米乳劑可有效增加鼻腔內黏膜之通透性，並可調節第一型輔助 T 細胞之免疫反應。基於山藥皂苷元的口服吸收率不佳及奈米乳劑之分散作用，將利用奈米乳化技術改善山藥皂苷元之溶解度，推測鼻腔內投予山藥皂苷元奈米乳劑，其生體可用率將大幅提高，且可調節黏膜免疫並抑制過敏性氣喘。本三年期計畫將先最佳化山藥皂苷元奈米乳劑之配方及製備過程。第二年以小鼠過敏性氣喘模式測試山藥皂苷元奈米乳劑之抗氣喘作用並探討其免疫調節機制。第三年將分析上呼吸道常在菌叢之族群以確認山藥皂苷元乳劑對於鼻腔內常在菌之益生作用。最後分離並鑑別鼻腔內具抗過敏及免疫調節能力之益生菌。	
計畫項目	低溫神經保護機制應用於防止紫杉醇引起的神經病變於大鼠模型上	
經費需求	1,993 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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給予交感神經止痛藥，而無任何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，本團隊認為肢端降溫法可提供神經保護性，而進而預防 PIN 的發生於化療病患上。在之前的臨床研究成果上，肢端降溫法已證明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，若能進一步全面性的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於神經毒性化療藥物的機會。為了探討此假設，本研究利用一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	

	<p>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	<p>栓體舒注射液於急性缺血性大鼠腦中風模型上之神經血管功能性探討與 Topiramate 藥物於中風後之神經保護機制(II)</p>	
經費需求	1,592 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>隨機性 cortical spreading depolarization (CSD) 發生於中風邊緣缺血區時，稱為 peri-infarct spreading depolarization (PID)，為發生於超急性中風期之一系列腦電位傳導。由於 PIDs 導致中風中心區階段性擴張、降低腦活動與改變血液動力學，故惡化中風病灶。因此，研發抑制 PIDs 擴散的新穎治療方式與了解其機制在臨床上有重大意義。栓體舒注射液 (tissue plasminogen activator (tPA)) 可溶解纖維蛋白凝塊，故常用於治療急性中風。研究卻發現 tPA 造成 PIDs 上升而有潛在性興奮毒性。Topiramate 因可抑制 CSDs 而有神經保護功能。此計畫延續研究團隊於 105 年度之科技部新進人員研究計畫 (105-2221-E-400-006)，兩項研究目標為，1) 研究 tPA 誘發之 PIDs 與中風預後之相關性，與神經血管功能性探討；2) 評估 topiramate 對改善 tPA 誘發之 PIDs 與中風預後之效果。實驗使用 photomothrombotic ischemic 模式，誘發主要體感覺皮質區前肢區梗塞，研究藥物在輕微或中等中風病灶的治療效果。利用自行研發之新穎多模態電生理-功能性光聲造影整合系統 (i.e., ECoG-fPAM) 同步評估大腦血液動力學和神經活動力參數。本研究計畫預計能為 tPA 所造成之細胞毒性研究帶來一個新穎的治療方針，並在未來臨床試驗中改善 tPA 對中風之治療效果。</p>	
計畫項目	<p>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</p>	
經費需求	4,349 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，來進行辨識邏輯的編碼，建構出一套高效率的分析平臺，應用在評估「PEG 共軛藥物」在老鼠血和市售人類血清中的穩定性測量。</p>	
計畫項目	<p>肝腫瘤之高強度聚焦超音波療法之治療規劃</p>	
經費需求	2,901 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>高強度聚焦超音波 (HIFU) 是一種快速發展用於執行非侵入性腫瘤切除手術的醫療技術。在與傳統的腫瘤/癌症的治療方式相比，如開放式手術，放射和化療的療法，高強度聚焦超音波優於這些療法，因為它是非侵入式、非離子化，並在治療後減少併發症。然而，聚焦超音波治療肝腫瘤尚有一些問題存在，存在</p>	

	大量的血管，非常長的治療時間（超過 4 個小時），肋骨的存在。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。所有癌細胞應該被燒蝕而不損壞臨界的組織。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）。如今，治療計劃工具認為肝是為均勻的器官，並沒有考慮到肋骨的存在。本計畫正在研究開發一種非侵入性 HIFU 燒蝕腫瘤的療法，基於 CT/MRI 影像之真實的肝臟幾何形狀的手術計畫平臺。此任務需要耦合不同的物理場：聲學、熱和流體動力。這些物理場是相互影響的。治療計畫平臺能提高治療的效率和縮短治療時間。為了提高處理效率，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和增加治療的效率。	
計畫項目	以寡核苷酸修飾之功能性蛋白質的遞送	
經費需求	1,789 千元	經費來源：科技部
計畫重點	由於蛋白質有著專一性可重複催化特定生化反應的特性，因此將有功能性的蛋白質直接送入細胞內發揮針對性反應，已為眾多的生物醫學應用提供一個願景。然而蛋白質屬於巨分子較難有效率地直接穿透細胞膜進入至細胞質，因此對於傳送蛋白質藥物進入細胞的方法開發從未中止，本計畫嘗試將多個重複特定的單股 DNA 修飾於蛋白質表面的 Lysine 殘基而形成一種類似球形核酸 spherical nucleic acid (SNAs) 聚合物，而被細胞膜上的一種受體(class A scavenge)所辨識並藉由主動式的胞吞作用(endocytosis)便於進入細胞質。在這遞送過程中，功能性蛋白質更受到單股 DNA 的保護得以避免各種水解酵素的攻擊而仍然保持原本蛋白質的催化活性。Caspase 3 蛋白酶是一種催化細胞凋亡的關鍵酵素，將做為本計畫的目標蛋白質。在鍵結多個特定的單股 DNA 而成為 SNAs 聚合物之外，也將分別修飾螢光基團 (fluorescent probe, AF 647)使其具有螢光功能便於分析評估遞送效率以及修飾 CpG motif 一種能提昇免疫反應的誘導物，期望除了能有效地傳送 caspase 3 至癌細胞中誘發並啟動進細胞凋亡之後，希望還能透過誘發免疫樹突細胞(imature dendritic cells, DCs)產生免疫反應使癌細胞成為被清除的目標物。	
計畫項目	在多 GPU 上超音波之高性能平行計算於肝細胞中之空化議題	
經費需求	2,787 千元	經費來源：科技部
計畫重點	高強度聚焦超音波是非常有前途的新技術，具有許多治療應用，其中是治療不同器官的癌症。主要是沒有副作用，壞死區域中氣泡的存在是不可預測的行為，這是主要限制 HIFU 治療規劃進一步發展的難題。計算流體動力學可以大大有助於這項技術的發展。且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。空化氣泡的出現加上高壓和高溫使得研究更加複雜。空化在聚焦超音波治療中扮演很重要角色。了解超音波場中空化氣泡的行為是生物醫學聲學中的一個重要問題。空化通常發生在醫療超音波的治療應用中，例如高強度聚焦超音波和衝擊波碎石術。空化可影響預期治療。因此，了解氣泡的動力學，這個議題是非常重要的。在本研究中，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。	
計畫項目	以拉曼光譜分析快速鑑定化粧品的乳化品質與奈米物質在皮膚的穿透特性	
經費需求	1,743 千元	經費來源：科技部
計畫重點	由於奈米物質具有特殊的光學特性，含有奈米物質的化粧品已經在市面上銷售及使用很長一段時間了，舉例來說：奈米氧化鋅與奈米二氧化鈦粒子是作為市售防曬乳中物理性的 UV 過濾成分，而奈米等級的亞甲基-雙-苯丙三唑基四甲基丁基酚(簡稱 MBBT)則作為市售防曬產品中的化學性 UV 吸收劑。在 2012 年，歐盟的消費者安全科學委員會(Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS)發布了一個關於化粧品中奈米物質安全性評估的指引，其中特別指出評估奈米物質	

	<p>是否經皮膚吸收而造成系統性(全身)暴露的必要性與迫切性，根據這個關鍵原則，在 2012 到 2014 年間，這個消費者安全科學委員會持續發布對於奈米氧化鋅、奈米二氧化鈦與奈米 MBBT 的評估意見。然而，用來觀測奈米物質是否造成全身性暴露的評估標準方法仍然付之闕如，儘管全球化粧品業界早有共識禁絕使用活體動物來進行化粧品的相關研究，因此本研究的目標是要建立一個共軛焦拉曼光譜方法，用於：(1)快速鑑定化粧品的乳化品質，(2) 奈米物質在皮膚的穿透特性。由於拉曼光譜是一種非侵入性的光譜分析工具，已經應用在許多化學結構的震動模式研究，特別是那些具有相當高對稱性的分子結構，我們已經在初步的研究成果中，證實在離體豬皮中偵測 MBBT 分子的可行性，並期待能規劃使用共軛焦拉曼光譜分析方法，以了解化粧品中常用的奈米氧化鋅和奈米二氧化鈦成分的經皮吸收能力，所將建立的方法提供了非侵入式、非破壞性與不需要放射性標記的分析能力，有機會偵生物測組織中是否含有外來的人工奈米物質，如果此分析方法能夠建立，將能夠完全符合減量、取代與精緻化使用實驗動物的原則。</p>	
計畫項目	藥物經鼻傳輸的生物分析化學研究	
經費需求	2,279 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>本研究的目標是要研討經由鼻腔給藥進入腦部的現象，藉由放射性碘-124 標記可治療亨丁頓氏舞蹈症的胜肽藥物以及可治療阿茲海默症的蛋白質藥物，再以正子斷層影像來觀測經由鼻腔投藥後這些藥物的動向及分布，正子斷層影像技術幫助大家見證胜肽藥物與蛋白質藥物繞過血腦屏障進入中樞神經系統的事實。同時也規劃以奈米金粒子和以碳為基礎的奈米材料做為模式粒子，探討影響藥物經由鼻腔頭與後傳輸進入腦部的可能因子。本研究的結果將有助於神經及精神醫學用藥的研究，以及經由鼻腔給藥治療神經退化性疾病的藥物劑型開發。</p>	
計畫項目	人類間質幹細胞影響癌症生成的基因角色的探討	
經費需求	3,558 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>先前的研究結果發現：團隊自行合成的奈米粒子 dex-IONPs 除了會促進抗癌間質幹細胞癌症趨向能力，也會增進促癌間質幹細胞的癌症趨向受體的表現以及趨向能力，並可能因此削減了促癌間質幹細胞促進癌症生成的能力，甚至反轉了促癌間質幹細胞變成抗癌間質幹細胞。有趣的是，本研究團隊以微陣列方式(microarray)比較了未經處理的抗癌間質幹細胞與經 dex-IONPs 處理過的促癌間質幹細胞之間的基因表現型態，發現有些基因在抗癌間質幹細胞的表現會比在促癌間質幹細胞的表現多，而在這些基因中 interferon-induced protein 44-like (IFI44L) 會在經 dex-IONPs 處理過的促癌間質幹細胞中增加表現。本計畫希望利用基因工程與轉殖技術，將抗癌間質幹細胞中的此兩個基因剔除或抑制(gene knock out or gene knockdown)，同時也將反向地在促癌間質幹細胞中轉殖大量表現此兩個基因。觀察此兩個基因功能或量的表現被抑制後，抗癌間質幹細胞的抗癌功效是否因此被減弱或甚至是被逆向轉變成促癌間質幹細胞；另一方面，則是觀察促癌間質幹細胞若能大量表現出此兩個基因後，是否其促進癌症生成效果能力會受損或甚至是轉變成為抗癌間質幹細胞。本計畫極具獨創性與學術意義，不僅能幫助了解間質幹細胞與癌症生成之間互動的關聯性，並有助於發展間質幹細胞細胞癌症治療之應用，更為幹細胞的研究、癌症的生成與治療開啟嶄新的研究方向。</p>	
計畫項目	利用惡病體質與肌肉萎縮之疾病動物模式探討粒線體熱緊迫蛋白影響粒線體功能並造成肌肉病症之機制	
經費需求	2,331 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>骨骼肌病症包括老年肌少症與惡病體質症是老化社會的重要健康議題。肌肉萎縮症造成骨骼肌肉量與肌力減少的結果與許多老年盛行疾病有關。惡病體質症則常見於慢性病末期病人，發生於 80% 的癌末病人，並是病人死亡的直接原因，</p>	

	<p>同時目前對於惡病體質症並無直接治療方法。骨骼肌粒線體功能退化與慢性發炎環境可能是肌肉量與肌力減少的最根本機制。粒線體內熱緊迫蛋白質(HSP)對維持粒線體功能恆定，產生能量與抵抗氧化自由基壓力非常重要。先前研究發現增加熱緊迫蛋白 60(HSP60)基因表現量可以增加骨骼肌肉細胞的呼吸作用與產生 ATP 的能力，過多 HSP60 卻造成肌肉病變。因此本團隊建立「HSP60 調控粒線體功能，影響肌肉健康。適度增加 HSP60 量可能可以改善與治療肌肉萎縮症與惡病體質症裡的骨骼肌病變」的假說。利用團隊獨創的 HSP60 條件式基因轉殖鼠，得以於活體動物特定器官調控 HSP60 基因表現量，可研究這個假說是否正確。本研究的預期貢獻將是 1)增進對老化引起粒線體退化與肌肉病症的了解，2)尋找可治療肌肉萎縮與惡病體質症裡的骨骼肌病變重要疾病的創新分子醫學方法，以及 3)探討 HSP60 刺激劑未來做為藥物的潛力。</p>	
計畫項目	用於幹細胞心肌分化之微流體平臺	
經費需求	1,146 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。本實驗團隊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。希望以此晶片技術為基礎，進一步發展可用於心肌細胞分化之技術平臺，並且利用此技術探討多項可調控胚胎幹細胞心肌分化行為之潛在因子。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，而且使用為流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。</p>	
計畫項目	植物防禦素實驗轉化為治療性分子肺癌：殺蟲和抗菌性綠豆防禦素 VrD1 在小細胞肺癌細胞中的抑制活性和生物醫學應用	
經費需求	1,661 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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。本團隊先前研究證據顯示，神經毒素和防禦素系統可成為研究保守結構支架功能新穎化進化機制的理想體系。由於綠豆防禦素 VrD1 (<i>Vigna radiate</i> defensin 1)，是由本研究團隊首先發現，為同時具有抗細菌、真菌與抗昆蟲特性之植物防禦素。其極高的熱穩定性 (98°C) 與低脊椎動物毒性，應可應用在相關生醫材料與醫材上。另一方面，已初步證實可以抑制特殊離子通道與毒殺癌細胞粒腺體，這提供了一個可以驗證部分抗菌胜肽(AMP)抑制癌細胞機制的理想體系，而闡明抗菌與毒殺癌細胞粒腺體的機制對於理性癌症藥物設計也具有重要的意義。</p>	
計畫項目	基於體素之形態學測量評估胎兒時期塑化劑暴露與青少年大腦體積之關聯	
經費需求	12 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>塑膠材質自發明以來便廣泛使用在生活上，其中有許多塑膠製品都會添加塑化劑使其產品增加柔軟度，雖提高材質的可塑性，但製品裡添加的塑化劑很容易因為溫度、酸鹼值等的環境條件，使其從製品中溶出，造成食物和水的汙染，可能導致我們口服下去造成塑化劑暴露而不自覺，或是嬰兒不小心吸吮了含有塑化劑的塑膠製品，也會造成高劑量的暴露。塑化劑的學術研究幾乎沒有與人體的大腦做連結，本計畫希望利用型態學分析來探討胎兒時期到暴露的濃度與青少年大腦體積的相關性。本研究採用下列五個塑化劑的濃度，分別為：鄰苯二甲酸丁酯[monobutyl phthalate (簡稱 MBP)], 鄰苯二甲酸單苄[mono-benzyl phthalate</p>	

	(簡稱 MBzP), 鄰苯二甲酸二酯[di (2-ethylhexyl) phthalate (簡稱 DEHP)], 鄰苯二甲酸單乙基己酯[mono-2-ethylhexyl phthalate (簡稱 MEHP)]和鄰苯二甲酸單乙基氧代己酯[mono-2-ethyl-5- oxohexylphthalate (簡稱 MEOHP)]來觀察哪些腦區會受到塑化劑暴露濃度的影響, 進而讓大家重視塑化劑的議題並帶動研究找出預防胎兒腦部受塑化劑暴露影響的治療對策。	
計畫項目	砷暴露與肺腺癌性別差異之關聯	
經費需求	3,249 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>肺癌是臺灣女性癌症死亡的主因, 超過 80% 的臺灣女性肺癌患者是與吸菸無關的腺癌。流行病學證據顯示, 女性比男性更易罹患肺腺癌; 本團隊先前的研究也觀察到, 雌激素會增加雌激素受器 α 陽性 (ERα+) 肺腺癌細胞的腫瘤生長與細胞轉移。一般認為環境致癌物暴露、遺傳與激素等因素交互結合, 致使婦女處於肺腺癌的高風險, 而雌激素受器引導的信號傳導, 可能在女性肺腺癌生成中扮演重要的角色。動物研究顯示, 雌性胎兒於子宮內暴露無機砷, 會促使其於成年後長出肺腺瘤和肺腺癌, 在這些肺腺瘤與肺腺癌的細胞核中可偵測到 ERα 蛋白表現。砷除了是肺致癌物, 已有證據顯示其亦為環境雌激素。長期以來砷污染一直是重要的臺灣公共衛生問題, 除了地下水、土壤和食物的污染外, 大氣細懸浮微粒上沾黏的砷, 是日趨重要的新興污染源。此項研究擬藉由動物與細胞實驗, 瞭解環境砷暴露與女性肺腺癌的關連。研究結果將提升我們對女性肺腺癌與砷致癌性的瞭解, 此研究亦為未來評估 ERα 作為治療標靶的可能性, 提供科學依據。本計畫之研究目標如下: 目標 1: 利用「生命全程暴露」小鼠模型, 研究雌性與雄性對砷誘發之肺癌的易感性; 目標 2: 利用可調控 ERα 表現之人類肺細胞模型, 研究無機砷和雌激素的交互作用。</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	1,701 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>兒童的過敏性疾病如氣喘, 其盛行率近 10 年來約增為兩倍, 加上異位性皮膚炎和過敏性鼻炎, 一般盛行率約 25~30%。由於胎兒、幼兒時期的免疫系統, 快速發育並學習對進入體內化合物的耐受性等, 此刻的環境暴露控制和疾病預防甚為關鍵。鄰苯二甲酸酯類 (phthalate esters, PAEs) 是最大量使用的塑化劑, 廣泛運用於塑膠製品, 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, 各區隨機選取資料和檢體齊全之樣本, 共 600 對孕婦及其新生兒, 分析其一、二、三不同孕期及其小孩 3~4 歲追蹤時, 其尿液常見的 11 種 PAEs 代謝物, 和 3 種人體蓄積性毒性金屬 (Pb, Cd, blood MeHg), 檢驗其暴露與 3~4 歲兒童發生過敏性疾病 (以 ISSAC 問卷及臨床診斷) 的相關性, 除了瞭解上述暴露是否增加過敏性疾病風險, 還可提供進行污染物管制之政策評估, 宣導孕婦和兒童如何預防暴露等轉譯醫學。</p>	
計畫項目	肥胖、鄰苯二甲酸酯類與血管生成因子對女性流產之影響	
經費需求	1,604 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>復發性流產為妊娠 20 週前之流產 (占孕婦約 5%), 約有 50% 以上為病因不明, 近期懷疑與肥胖、環境荷爾蒙暴露、血管生成基因變異等因子有關, 臺灣婦女之危險因子極少被界定。研究指出復發性流產婦女體內鄰苯二甲酸酯代謝物 (MEHP 等) 暴露有高於控制組約 2 倍之現象; 臺灣婦女復發性流產與血管生成相關基因之變異 (VEGF 等) 有相關; 動物研究母鼠葡萄糖過量攝取或飲食導</p>	

	致之肥胖會導致流產及子宮內膜蛻膜化(decidualization)的損傷，顯示肥胖可能為危險因子；美國 NHANES (01-08) 分析 3,083 位未懷孕且無糖尿病之研究，鄰苯二甲酸酯代謝物(DEHP 等)與空腹血糖、胰島素及胰島素阻抗(insulin resistance)呈劑量-效應相關；美國波士頓 350 位孕婦之研究發現鄰苯二甲酸酯代謝物(DEHP 等)與葡萄糖耐受性(glucose tolerance)之回覆呈現顯著之負相關性，顯示塑化劑可能影響人體脂質代謝而干擾孕婦胎兒子宮內之早期發展。鑑於國內育齡婦女 DEHP 等暴露量仍高，本研究期望以病例對照之分子流行病學方法來探討多重危險因子對復發性流產婦女之影響，擬自北、中、南之醫學中心招募約 300 位復發性流產患者及 150 位對照組，收集其血液、尿液檢體及問卷資料，進行尿液中塑化劑代謝物分析，血液中脂質代謝因子及血管生成基因分析，以期能藉此降低危險因子，並評估個人化醫療之可能性。	
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 (II、III)	
經費需求	1,313 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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(<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。	
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	7,998 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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~<18 歲)、青壯(18~<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。	
計畫項目	探討不同時間尺度 (小時值、2 小時值、8 小時值、日平均值、月平均值)細懸浮微粒濃度對於健康影響評估	
經費需求	1,488 千元	經費來源：科技部
計畫重點	流行病學研究中指出長期暴露於高濃度的懸浮微粒和其他空氣污染物會增加罹患肺癌、呼吸道疾病和動脈硬化的風險。本研究利用已建立的奈米工人世代，以回溯性歷史性暴露評估，利用 GIS Inverse distance weighting (IDW) model 估算研究對象地址的空氣汙染物濃度。再利用已建立的奈米工人生物效應的結果指標重複測量的縱斷面追縱(2008-2012)研究(panel study)，探討不同時間尺度 (每小時值、2 小時值、8 小時值、日平均值、月平均值、年平均值)細懸浮微粒濃度對於生物效應指標的影響評估，以回答細懸浮微粒的急慢性或長短期的健康影響。本研究第一年已經完成不同時間尺度 (每小時值、2 小時值、8 小時值、日平均值、月平均值、年平均值) 細懸浮微粒濃度對於健康的影響，第兩年將探討不同時間尺度 (每小時值、2 小時值、8 小時值、日平均值、月平均值) 其他空氣汙染物(二氧化硫(SO ₂)、二氧化氮(NO ₂)、一氧化碳(CO) 及臭氧(O ₃)) 濃度對於健康的影響，及探討不同時間尺度空氣汙染物與細懸浮微粒濃度對於健康影響的交互作用。研究之結果也可提供給相關單位參考空氣汙染物微粒之濃度與健康效應之影響，避免易受微粒汙染物侵害的老人、小孩、呼吸道病人、糖尿病人、心臟病患等承受過大的致病風險。	
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	9,754 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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。	
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	2,212 千元	經費來源：科技部
計畫重點	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	

	<p>高脂飼糧誘發肥胖研究，發現 <i>dusp6</i> 基因剔除小鼠不會肥胖，也發現 <i>dusp6</i> 基因剔除鼠的糞便菌相和野生型小鼠不同，經由糞菌移植更發現 <i>dusp6</i> 基因剔除小鼠的菌相在移植到野型小鼠後也會產生類似的抗肥胖效果。本計劃預定研究 DUSP6 是否會調控緊密連結蛋白及腸道上皮通透性而改變菌相。以 Caco-2 腸道上皮細胞株探討 DUSP6 對於腸道上皮通透性及腸道菌差異性定植的影響。研究 DUSP6 於 Caco-2 腸道上皮細胞株中對於緊密連結蛋白的基因表現、蛋白磷酸化與功能性調控。於腸道類器官與小鼠模式中進一步確認 DUSP6 經由緊密連結蛋白的基因表現與蛋白磷酸化之調控改變腸道菌相。本計劃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	小鼠模式探討 B 細胞缺乏 PTEN 對於發炎與代謝症候群的影響	
經費需求	2,066 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>調節型 B 細胞可緩解肥胖導致的發炎反應並維持體細胞對胰島素的敏感度。最新研究顯示小鼠 B 細胞缺少 PTEN 會持續活化 PI3K-Akt 路徑，增加調節型 B 細胞的生成，並促進其免疫抑制的功能。本團隊利用 B 細胞專一性 PTEN 剔除小鼠輔以高脂飲食誘導的肥胖模式探討持續活化 B 細胞的 PI3K-Akt 路徑，是否能增加調節型 B 細胞的生成與功能，並緩解伴隨高脂飲食誘導的慢性發炎反應。在持續高脂飼料餵食後 B 細胞專一性 PTEN 剔除小鼠未出現肥胖趨勢，於餵食十週後漸漸出現剔除小鼠死亡，餵食三十五週後剔除小鼠存活率僅存 25%。小鼠死亡的表徵包含了脾臟浸潤嗜中性白血球、脂肪肝、高血脂，血中有較高的發炎性細胞激素等症狀。此外 B 細胞產生發炎性細胞激素 IFN-γ 與 IL-6 的能力亦增加，此研究結果顯示高脂飲食將誘導潛在活性較高的 B 細胞趨向發炎性 B 細胞分化，加速代謝症候群的發生與疾病的惡化。本計畫目標為：一、探討 B 細胞專一性 PTEN 基因剔除小鼠經高脂飼養後的疾病死因，包含糖尿病心血管疾病、肝腎衰竭與自體免疫疾病發生的可能；第二：探討 B 細胞專一性 PTEN 基因剔除小鼠的致病機轉。三：探討高脂與 PI3K-Akt 高活性下促使 B 細胞分化為發炎性 B 細胞的下游基因分析。本團隊提出一個嶄新觀點—B 細胞內生性的變異導致活性增加時，若長期處於高脂飲食造成的慢性發炎之微環境下，將會大幅增加發炎性 B 細胞生成，導致代謝症候群，降低存活率。</p>	
計畫項目	發展 NMDA 受體調節劑治療愷他命成癮及相關認知缺損	
經費需求	1,408 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>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</p>	

	力，為執行子計畫四之臨床研究奠定藥理基礎。	
計畫項目	海洛因成癮者的發炎毒性反應候選基因與治療標的驗證	
經費需求	4,191 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>海洛因成癮病患在長期使用成癮藥物的影響下，往往同時患有多重感染性疾病，導致複雜的免疫反應，影響病患的美沙冬劑量、和副作用反應。本團隊初步分析病患血漿中的發炎因子，發現血漿趨化因子 CCL11 在美沙冬治療下的一群海洛因成癮患者，在 45 歲就明顯提高，由於 CCL11 在文獻報告中指出可以通過血腦屏障，對腦部神經造成毒性。本研究將以體外培養的神經細胞株進行抑制 CCL11 釋放的藥物篩檢，以觀察哪些結構藥物所透過的標的可以有效降低 CCL11。除了體外的細胞實驗篩檢抑制 CCL11 釋放的標的外，研究室長時間探討美沙冬治療下海洛因成癮病患的藥物基因體，將由這個收案有 344 位美沙冬治療下的病患，以全基因的資料進行生物路徑候選基因與血漿中 CCL11 濃度相關性分析，並比較與體外細胞觀察到的藥物標的，此研究期望找到影響 CCL11 釋放的主要關鍵性基因與其轉譯蛋白質，作為未來治療成癮誘發的發炎反應導致神經退化的標靶。由於這個收案具備有完整的基因型資料庫包括病患的美沙冬治療劑量，戒斷症狀嚴重度，副作用以及個案的感染性疾病等，研究目標為：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以全基因分析與血漿中 CCL11 濃度相關的候選基因； 2. 以生物路徑的基因型分析與 CCL11 釋放相關的候選生物路徑及相關基因； 3. 建立以 TNF-α 誘發神經細胞株釋放 CCL11 的方法，並篩檢藥庫中的藥物結構式。由其標靶與候選基因或其蛋白質進行交互比對，決定進一步探討的關鍵性蛋白質，提供延緩神經退化的新藥開發。 	
計畫項目	K他命行為增強作用之神經生物學	
經費需求	1,463 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>消遣性使用 K 他命的藥物增強作用(reinforcing effect)為使用 K 他命重要動機，患者因連續使用以致成癮。先前的研究顯示，可以成功訓練動物自我注射具有抑制麩胺酸 NMDA 受體效果之 K 他命類似物，如 PCP 和 MK801，至腦部依核(nucleus accumbens)及前皮質區 (medial prefrontal cortex)，抑制位於這兩個腦區的 NMDA 受體可能與 K 他命產生增強作用有關。然而，NMDA 受體阻斷後，後續如何產生藥物增強作用的分子變化仍未知。近日研究發現 AMPA 受體-mTOR 通路的激活是 K 他命抗憂鬱作用的可能機轉。mTOR 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。因此，假設 K 他命最初抑制依核及前皮質區中的 NMDAR，然後在依核中活化 AMPA 受體-mTOR 途徑，引起短暫的神經適應，表達相關蛋白。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，導致後續對 K 他命所誘發的 mTOR 訊息傳遞路徑、增強作用效能以及復發反應大幅提高。本計畫以三個目標來闡明 K 他命增強作用的神經生物學。目標 1：確定 K 他命在不同成癮階段，對 NMDA 受體和 AMPA 受體-mTOR 途徑所誘導於依核中所產生之分子變化。目標 2：闡明調節 NMDA 受體和 AMPA 受體-mTOR 訊息傳遞的藥理學干預，是否改變了 K 他命增強作用之相關行為。目標 3：描述 K 他命誘導 mTORC1 下游訊息分子變化的程度與 K 他命增強作用之相關行為的程度兩者之間的相關性。這些研究結果將填補 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，提供新見解。</p>	
計畫項目	治療或不治療：社區愷他命使用者的求醫行為	
經費需求	1,822 千元	經費來源：科技部

計畫重點	<p>愷他命(Ketamine)是一種 N-甲基-D-天冬氨酸受體拮抗劑，由於其優異的麻醉與止痛效果而有廣泛的臨床用途。近來，濫用愷他命的問題，特別是在年輕族群，已成為包括臺灣在內的許多亞洲國家的健康與社會隱憂。長期濫用愷他命將造成許多危害，例如潰瘍性膀胱炎、記憶力缺損及精神疾病等。如何促進愷他命濫用者尋求醫療協助，實為當務之急。然而，實務上最大的挑戰在於多數的愷他命濫用者仍隱身於社區。本計畫有如下研究目標。第一、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；第二、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；第三、本研究將嘗試開發標準化單一回合介入方案，目標為提升愷他命使用者尋求協助的動機，對象為參與研究，但未受治療的社區愷他命濫用者。本研究將進一步分析其成效與可能影響求醫行為的因子。預期本研究結果將促進政策制定者、治療服務提供者與研究者對潛藏於社區的愷他命使用者有進一步認識。</p>	
計畫項目	新穎的 VEGFA 表現調控機制影響阿茲海默氏症之神經血管單元病變的研究	
經費需求	1,477 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>阿茲海默氏症是導致老年人失智症，最常見的一種神經退化性疾病。其中，微膠質細胞及星狀膠質細胞的過度活化，不僅誘發神經發炎反應，也是引起神經血管單元病變而導致血腦屏障功能壞損的主要原因之一。然而，複雜而多樣的膠質細胞過度活化所介導之神經發炎反應的調節機制，是目前尚未釐清的難題。最近的文獻顯示，血管內皮層細胞生長因子 A (VEGFA) 在星狀膠質細胞過度活化扮演著相當重要的角色。從我們初步研究結果也發現，星狀膠質細胞的 VEGFA 可能會經由可溶性環氧化物水解酶 (sEH) 表現的異常而明顯增加。因此，我們希望從探討 VEGFA 新穎的調控機制，了解疾病的發生。計劃將研究 VEGFA 如何在病理過程中被 sEH 所調控，同時進一步探討，其後續發展所導致膠質細胞過度活化介導之神經發炎反應的機轉。本計畫擬利用細胞與動物模型，分別進行研究 VEGFA 新的調控機制，如何改變神經血管單元組成細胞的功能，和影響阿茲海默氏症發生的可能性。機轉的研究，也將著重在探討 sEH 是否直接或間接調控 VEGFA 基因表達，與 VEGFA 之受體訊號傳遞和 sEH 是否有相互影響的作用。本計畫之成果將可以在 VEGFA 調控神經發炎反應的機轉上，提供新穎的學術研究方向。預期成果也將有助於未來開發新的治療方法，為治療阿茲海默氏症帶來一線希望。</p>	
計畫項目	核封存細胞死亡信號來治療腦中風引起的神經發炎和神經退化	
經費需求	1,356 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>腦中風為臺灣第三大死亡原因，也是導致成人殘疾首要原因。tPA 是目前唯一治療缺血性腦中風的藥物。然而，使用 tPA 之後，血液再灌注會導致繼發性神經發炎和退化。缺血造成的急性腦中風損傷通常無法修補。血液再灌注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。許多細胞死亡信號從細胞核流入細胞質，再釋放到細胞外，直接主導神經發炎和退化的發展。本計劃所提出的腦中風治療新概念，將利用新穎機制封鎖細胞死亡信號於細胞核中，以降低細胞死亡信號導致的神經發炎和退化。Exportin 1 是運送蛋白質到細胞核外最重要的載體。創傷性腦損傷、多發性硬化症、腦中風造成 Exportin 1 過度表達。這些神經退化疾病的發展有可能由誇張核輸出所介導。所以抑制 Exportin 1 可能有助於減輕這些神經性疾病後的神經發炎和退化。KPT-350 為美國 Karyopharm 公司所發展成功的口服小分子化合物。KPT-350 在多發性硬化症模型中展示優異的血腦屏障通透性、安全性、神經保護功效。我們將測試 KPT-350 在小鼠腦中風模型中治療潛力，並研究其治療機制、分子標靶。本計劃將為腦中風治療提供一個創新概念、高度轉譯實驗，相信將推進 KPT-350 在腦中風臨床治療的可能性。</p>	

計畫項目	毒家機密高中校園影展	
經費需求	715 千元	經費來源：科技部
計畫重點	<p>最近環境健康議題和食品安全越來越受社會大眾的關注，然而，媒體經常發佈錯誤誇大的訊息，一般民眾因缺乏毒物學相關背景知識，造成不必要之恐慌。因此將毒理學和健康風險相關知識納入國民基本教育，將有助於提升國民素養，建立健康的生活型態，使臺灣生活環境更加美好。本計畫將以校園影展的方式，推廣毒物學教育短片，藉此提高高中生對毒物學相關知識的了解和興趣。影展將有 27 部短片，分成以六大主題，進行推廣。一、安全容許量與超標 二、空氣汙染與致癌物 三、料理界的黑暗 四、生活中的毒物 五、認識黑心油 六、食品添加物 校園影展前，將請短片指導老師以及多次參加毒物學課程訓練的種子教師，根據六大主題短片內容命題，建立題庫。並舉辦高中職教師跨科研習，使參與教師具備解說相關主題之毒物學與健康風險知識。各校老師可彈性選擇校園影展主題推廣，在影展前先進行前測，觀賞短片之後，由教師根據主題主持討論。最後進行後測，檢視學習成效。預期參與主題研習教師 120 人，參與毒理學教育短片高中校園影展高中生 2,500 人。活動將激發學生對毒物學議題的興趣，提高對毒物學議題及相關知識的理解程度。這是一個創新的毒物學教育活動，對基礎毒理學教育和未來毒理學人才的養成將有正面和深遠的影響。</p>	
計畫項目	治療癌症之新穎藥物研發計畫(3/4)	
經費需求	36,000 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)等各里程碑，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。</p> <p>本計畫規劃執行之分項計畫項目如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 麩醯胺酸水解酶(GA)抑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	神經退化新藥與標的藥物開發計畫(2/4)	
經費需求	8,890 千元	經費來源：經濟部
計畫重點	<p>以經濟部法人團隊的優勢，研發銀髮族神經退化疾病新藥，達到政府施政中滿足老年化的醫療需求。應用國內癌症治療研發與原料藥製造優勢，開發抗癌小分子標的藥物、眼藥及免疫抑制新劑型新藥，推動 BTC505b2 新劑型產業政策，並輔導醫藥產業創新升級，帶動及活絡生技醫藥產業研發投資及就業。</p> <p>分項二、標的抗腫瘤藥物複合體開發(工研院、國衛院)研發標的配體-藥物複合體產品，聚焦開發具專利、標的至 NPL(小細胞肺癌)與 LHRHR(子宮內膜癌)之標的配體-藥物複合體，應用標的抗腫瘤藥物以提昇癌症患者的生活質量與治療品質。運用建立的平臺技術，進行產業連結，促成產業研發鏈及國際合作推動。</p>	

	預計全程產出 1 個 IND 申請，提升醫藥產業之國際競爭力。	
計畫項目	腸病毒 71 型疫苗開發委託服務(Track2)	
經費需求	10,783 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院提供疫苗開發平臺，含 cGMP 品質系統、cGMP 倉儲系統、製藥品質之水、電、空調以及感染症與疫苗研究所生物製劑廠第二病毒生產線、核心支援區、倉儲區及若干辦公區域，予合作廠商用以履行腸病毒 71 型疫苗開發契約。	
計畫項目	Develop an innovative delivery system for anti-cancer drugs.	
經費需求	0	經費來源：民間機構
計畫重點	開發一種新穎抗癌藥物的運輸系統	
計畫項目	BIG-OlympiA 一個隨機、雙盲、平行組別、安慰劑對照的多中心第三期試驗，針對具有先天性 BRCA1/2 突變與高風險 HER2 陰性，且已完成明確的局部治療與前置輔助性（neoadjuvant）或輔助	
經費需求	317 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	一個隨機、雙盲、平行組別、安慰劑對照的多中心第三期試驗，針對具有先天性 BRCA1/2 突變與高風險 HER2 陰性，且已完成明確的局部治療與前置輔助性（neoadjuvant）或輔助。	
計畫項目	一項多中心，開放性，兩階段，第二期臨床實驗，針對患有分化差神經內分泌惡性腫瘤的受試者，接受TLC-388作為第二線治療的療效與安全性。	
經費需求	51千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本研究是想針對肺以外的分化差的神經內分泌腫瘤使用 TLC388。我們希望能觀察到 TLC388 可以在肺以外的 PDNCs 有和 Topotecan 在小細胞肺癌有相同或更好的效果。	
計畫項目	以LDK378作為局部晚期或轉移性，具有ROS1或ALK蛋白高度表達之肝內及肝門膽管癌治療的第二期臨床試驗	
經費需求	324 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	為一項第二期臨床試驗，探討 LDK378 在不可切除局部晚期性或轉移性膽管癌病人，且其腫瘤具有 ALK or ROS1 蛋白強烈表現的療效、安全及毒性。合作廠商以提供試驗藥品和/或提供財務補助之方式，支援本件臨床試驗。	
計畫項目	一項第二期多中心合作單組試驗，以口服BGJ398治療對含鉑化學治療反應不佳或無法耐受、帶有FGFR2基因融合或其他FGFR基因變異的晚期或轉移性膽管癌成人患者(CBGJ398X2204)	
經費需求	0	經費來源：民間機構
計畫重點	本試驗旨在評估標靶、選擇性、廣效纖維母細胞生長因子受體 (FGFR) 抑制劑 BGJ398 單一療法，用於特定基因之晚期或轉移性膽管癌患者，依整體治療反應率估計值，分析其療效。 基準點及疾病惡化時的腫瘤分子特性，有助於進一步瞭解可能的治療組合，以及原發性和後天的抗藥性機轉。	
計畫項目	ADI PEG 20併用Cisplatin治療轉移性黑色素瘤或其他晚期實體惡性腫瘤的一期臨床試驗	

經費需求	584 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	ADI PEG 20 併用 Cisplatin 治療轉移性黑色素瘤或其他晚期實體惡性腫瘤的一期臨床試驗。	
計畫項目	一項多中心,開放性,兩階段,第二期臨床實驗,針對患有分化差神經內分泌惡性腫瘤的受試者,接受TLC-388作為第二線治療的療效與安全性。	
經費需求	190 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本研究目的是評估是使用 TLC-388 是否能增加對化療有反應的 PDNCs 的化學治療反應率。	
計畫項目	促進健康老化(Healthy Aging)及產業升級：新藥及保健食品之研發	
經費需求	6,000 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院與國立陽明大學、友華生技醫藥股份有限公司共同合作執行雄才大略科技發展計畫「促進健康老化(Healthy Aging)及產業升級：新藥及保健食品之研發」。	
計畫項目	腸病毒 71 型第二期臨床試驗用疫苗成品安定性試驗	
經費需求	892 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院將合作廠商產出之腸病毒 71 型第二期臨床試驗用疫苗成品執行 4 種劑量之 24 個月期之安定性試驗，並提供分析報告予合作廠商。	
計畫項目	細胞培養技術平臺量產日本腦炎疫苗	
經費需求	323 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	細胞培養技術平臺量產日本腦炎疫苗。	
計畫項目	第2A期、單臂、多中心試驗，評估ASLAN001用於曾接受至少1線全身性治療後惡化的晚期或轉移性膽管癌的病患	
經費需求	91 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	第 2A 期、單臂、多中心試驗，評估 ASLAN001 用於曾接受至少 1 線全身性治療後惡化的晚期或轉移性膽管癌的病患。	
計畫項目	猴腎懸浮細胞新型合成培養基開發	
經費需求	8 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	猴腎懸浮細胞新型合成培養基開發。	
計畫項目	新型流感疫苗(H7N9)微載體與潮汐式製程優化	
經費需求	394 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本院協助合作廠商進行新型流感疫苗(H7N9)微載體與潮汐式製程優化。	

計畫項目	患者衍生異種移植斑馬魚模型藥物敏感性實驗的應用開發	
經費需求	199 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	患者衍生異種移植斑馬魚模型藥物敏感性實驗的應用開發。	
計畫項目	以Ramucirumab或Merestinib或安慰劑併用Cisplatin與Gemcitabine作為晚期或轉移性膽道癌病患第一線治療的隨機分配、雙盲、第2期試驗	
經費需求	216 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	以 Ramucirumab 或 Merestinib 或安慰劑併用 Cisplatin 與 Gemcitabine 作為晚期或轉移性膽道癌病患第一線治療的隨機分配、雙盲、第 2 期試驗。	
計畫項目	晶圓級樣品包埋與脫模測試樣品缺陷分析及改善研究	
經費需求	100 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	1.晶圓級包埋與脫模測試過程所產出的樹脂樣品薄片，其外形之缺陷檢測分析與統計。缺陷觀察項目包括尺寸變異、氣泡包覆、表面裂痕、表面異色等。 2.樹脂樣品薄片上金屬對位標記的外觀缺陷檢測分析及統計，缺陷觀察項目包括界面脫層、圖案變形、金屬毛邊、標記移位或裂痕等。 3.針對所檢出的重要缺陷項目，提供專業的研究協助、或製程改善建議。 4.協助執行B分項技術開發所需之各類樣品包埋測試、或觀察實驗。	
計畫項目	Discovery of adiponectin receptor agonists	
經費需求	0	經費來源：民間機構
計畫重點	Discovery of adiponectin receptor agonists.	
計畫項目	第一期、開放標記、多次遞增劑量試驗，探討 MSB0011359C (M7824) 用於轉移性或局部晚期固態腫瘤，並擴展至特定適應症亞洲受試者之安全性、耐受性、藥物動力學、生物及臨床活性	
經費需求	492 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	第一期、開放標記、多次遞增劑量試驗，探討 MSB0011359C (M7824) 用於轉移性或局部晚期固態腫瘤，並擴展至特定適應症亞洲受試者之安全性、耐受性、藥物動力學、生物及臨床活性。	
計畫項目	新型腫瘤標靶鉑金藥物開發	
經費需求	1,732 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	規劃將原型為分散型的鉑金藥物聚集起來，經由「被動式標靶 (passive targeting)」與配合「主動式標靶(active targeting)」等兩種投藥方式來毒殺腫瘤。	
計畫項目	手持式超音波影像導引高能聚焦超音波探頭之開發	
經費需求	455 千元	經費來源：民間機構

計畫重點	本計畫之目的乃開發淺層治療用之 HIFU 探頭原型並結合「佳士達科技股份有限公司」的超音波造影儀和技術，以期實現超音波影像導引 HIFU 的燒灼治療。	
計畫項目	評估Globo-series glycans在胰腺癌細胞株的表現及利用實驗鼠模式來評估OBI的疫苗療效	
經費需求	1,588 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	評估 Globo-series glycans 在胰腺癌細胞株的表現及利用實驗鼠模式來評估 OBI 的疫苗療效。	
計畫項目	腫瘤微環境研究:鑑定腫瘤組織新的生物標誌物	
經費需求	204 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	腫瘤微環境研究:鑑定腫瘤組織新的生物標誌物。	
計畫項目	「國立臺灣大學醫學院附設醫院腕帶式血氧儀臨床試驗案」與「長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院腕帶式血氧儀臨床試驗案」	
經費需求	229 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	執行「臺大醫院血氧儀臨床試驗案」與「林口長庚醫院血氧儀臨床試驗案」之臨床試驗資料處理與分析。	
計畫項目	幹細胞複合醫材之開發於退化性關節炎之治療	
經費需求	160 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	本研究計畫將利用過去所研發之封閉式生物反應系統進行幹細胞增生，放大細胞至足夠細胞數且維持其細胞功能性，並將這些幹細胞應用於幹細胞複合醫材之開發。	
計畫項目	Neuroprotective effect human milk oligosaccharide in the CNS	
經費需求	225 千元	經費來源：民間機構
計畫重點	Neuroprotective effect human milk oligosaccharide in the CNS.	

參、本年度預算概要

一、接受政府捐助經費

科技研究計畫經費：共編列 27 億 9,665 萬元，依計畫別分述如下：

- 1.醫衛生命科技研究計畫：編列 15 億 9,440 萬元。
(經常門 15 億 6,940 萬元，資本門 2,500 萬元)
- 2.符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模：編列 9,048 萬 5 千元。
(經常門 9,048 萬 5 千元)
- 3.新穎標靶之創新藥物研究與開發：編列 1 億 0,194 萬 8 千元。
(經常門 9,194 萬 8 千元，資本門 1,000 萬元)
- 4.物質成癮研究計畫：編列 1,449 萬 7 千元。
(經常門 1,449 萬 7 千元)
- 5.細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究：編列 3,000 萬元。
(經常門 2,950 萬元，資本門 50 萬元)
- 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：編列 1,051 萬 3 千元。
(經常門 1,051 萬 3 千元)
- 7.整合性食品健康風險評估機制建立：編列 3,378 萬 3 千元。
(經常門 3,228 萬 3 千元，資本門 150 萬元)
- 8.促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發，編列 6,132 萬 5 千元。
(經常門 5,932 萬 5 千元，資本門 200 萬元)
- 9.尖端醫藥生技研發計畫，編列 1 億 3,796 萬 5 千元。
(經常門 1 億 2,158 萬 5 千元，資本門 1,638 萬元)
- 10.提升國人氣候變遷之健康識能與調適策略研究，編列 1,266 萬 4 千元。
(經常門 1,186 萬 4 千元，資本門 80 萬元)
- 11.智慧載具及巨量資料於健康管理之應用，編列 3,586 萬 7 千元。
(經常門 2,991 萬元，資本門 595 萬 7 千元)
- 12.整合性藥物化學核心實驗室，編列 6,433 萬 4 千元。

(經常門 5,933 萬 4 千元，資本門 500 萬元)

- 13.臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療，編列 2,235 萬 8 千元。

(經常門 2,035 萬 8 千元，資本門 200 萬元)

- 14.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 3,838 萬 1 千元，資本門 900 萬元)

- 15.銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫，編列 7,000 萬元。

(經常門 5,281 萬元，資本門 1,719 萬元)

- 16.亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫，編列 1 億 6,661 萬 5 千元。

(經常門 1 億 5,911 萬 5 千元，資本門 750 萬元)

- 17.建立亞太疫苗及血清研發中心計畫，編列 9,500 萬元。

(經常門 7,500 萬元，資本門 2,000 萬元)

- 18.再生醫學科技發展計畫，編列 1,575 萬元。

(經常門 1,575 萬元)

- 19.強化早期臨床試驗能量，編列 9,176 萬 5 千元。

(經常門 8,526 萬 5 千元，資本門 650 萬元)

綜上所述本年度接受政府捐助經費共編列 27 億 9,665 萬元。

(經常門 26 億 6,732 萬 3 千元，資本門 1 億 2,932 萬 7 千元)

二、專案計畫經費

(一) 政府機關：共編列 4 億 1,062 萬 2 千元，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 3 億 6,573 萬 2 千元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 4,489 萬元。

(二) 民間機構：共編列 2,555 萬 7 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 220 件，經費共編列 4 億 3,617 萬 9 千元，其中包含 146 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 3 億 6,535 萬 7 千元。

三、收支營運概況

(一) 收入預算數共編列 33 億 4,500 萬 4 千元，包括：

1. 政府補助收入編列 28 億 2,229 萬 7 千元。
2. 勞務收入編列 4 億 4,574 萬 2 千元。
3. 其他業務收入編列 3,895 萬 2 千元。
4. 業務外收入編列 3,801 萬 3 千元。

收入預算數 33 億 4,500 萬 4 千元，較上年度收入預算數 33 億 0,612 萬元，增列 3,888 萬 4 千元，主要係政府補助收入增列所致。

(二) 支出預算數共編列 35 億 0,299 萬元，包括：

1. 政府補助支出編列 29 億 7,990 萬 6 千元。
2. 勞務成本編列 4 億 4,574 萬 2 千元。
3. 其他業務支出編列 4,396 萬 1 千元。
4. 業務外支出編列 3,338 萬 1 千元。

支出預算數 35 億 0,299 萬元，較上年度支出預算數 34 億 6,452 萬 5 千元，增列 3,846 萬 5 千元，主要係政府補助支出較上年度增列所致。

(三) 收支相抵後預算短絀數 1 億 5,798 萬 6 千元，較上年度短絀 1 億 5,840 萬 5 千元，減少 41 萬 9 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，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 4,781 萬 2 千元，係本期短絀 1 億 5,798 萬 6 千元及調整非現金項目 3 億 0,579 萬 8 千元。
- (二) 投資活動之淨現金流出 1 億 2,932 萬 7 千元，係購置醫藥研究儀器等。
- (三) 現金及約當現金增列 1,848 萬 5 千元，係期末現金及約當現金 14 億 6,900 萬 7 千元，較期初現金及約當現金 14 億 5,052 萬 2 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 75 億 2,795 萬 2 千元，變動增加短絀 1 億 5,798 萬 6 千元，期末淨值總計 73 億 6,996 萬 6 千元。
- (二) 淨值總計 73 億 6,996 萬 6 千元。
 - 1. 創立基金 20 億元，係依據「財團法人國家衛生研究院設置條例」由衛生福利部(前行政院衛生署)分年編列預算捐助。
 - 2. 捐贈基金 61 億 8,709 萬 3 千元，係依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。
 - 4. 累積短絀 10 億 8,161 萬元。

(明細詳第 199 頁淨值變動預計表)

肆、前(105)年度及上(106)年度已過期間預算執行情形及成果概述

一、前(105)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 2,250 萬 6 千元，較預算數 24 億 5,613 萬 1 千元，減少 1 億 3,362 萬 5 千元，約 5.44%，主要係立法院審查預算刪減 1,000 萬元、衛福部單位預算補助經費刪減 100 萬元及因研究需求流用至資本門 1 億 1,303 萬元所致。
- 2.勞務收入決算數 7 億 8,096 萬 7 千元，較預算數 4 億 7,275 萬 9 千元，增加 3 億 0,820 萬 8 千元，約 65.19%，主要係增加外接計畫所致。
- 3.其他業務收入決算數 2 億 2,041 萬 4 千元，較預算數 7,824 萬 6 千元，增加 1 億 4,216 萬 8 千元，約 181.69%，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增加所致。
- 4.業務外收入決算數 4,058 萬 5 千元，較預算數 4,409 萬 1 千元、減少 350 萬 6 千元，約 7.95%，主要係財務收入減少所致。
- 5.政府補助支出決算數 24 億 8,284 萬 6 千元，較預算數 26 億 0,619 萬 9 千元，減少 1 億 2,335 萬 3 千元，約 4.73%，主要係流用至資本門 1 億 1,303 萬元所致。
- 6.勞務成本決算數 7 億 6,338 萬 6 千元，較預算數 4 億 7,275 萬 9 千元，增加 2 億 9,062 萬 7 千元，約 61.47%，主要係隨收入增加而增加相關成本。
- 7.其他業務支出決算數 1 億 5,923 萬元，較預算數 8,654 萬元 1 千元，增加 7,268 萬元 9 千元，約 83.99%，主要係隨收入增加而增加相關成本。
- 8.業務外支出決算數 6,410 萬 4 千元，較預算數 3,330 萬 3 千元，增加 3,080 萬 1 千元，約 92.49%，主要係技轉取得之股票依公平價值衡量之評價損失差額等所致。
- 9.以上總收支相抵後，計短絀 1 億 0,509 萬 4 千元，較預算數 1 億 4,757 萬 5 千元，減少 4,248 萬 1 千元，約 28.79%，主要係其他業務收入結餘增加所致。

(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「執行醫藥衛生政策研究與實證建言」、「從事本土重大疾病之預防與治療研究」、「推動醫藥生技產業起飛」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」、「建立國內外學術合作」為院發展策略及任務，以成為「學術卓越、科技創新、政府智庫」的國際頂尖醫藥衛生研究機構為發展總體目標。

本院與一般大學及其他私人機構不同之處，在於本院的中性立場及於領導與整合國家重要健康相關研究計畫中扮演重要的角色。為擔負「政府智庫」的重任，本院與衛生福利部暨其所屬機關長年合作辦理各項健康監測調查，同時針對當前迫切性的健康議題，提出改善國民健康及醫療衛生體系問題之可行方案及建言。同時，為提升各界對本院研究成果的瞭解，並間接促進醫藥衛生知識的傳播，目前本院重要研究成果，除了定期於電子報刊登外，也會透過召開成果發表會、記者會或發表新聞稿等方式，讓社會大眾瞭解。105 年度國衛院「政策成果發表會」建言政府營造促進族群健康、防治重大疾病與提升醫療照護品質之全人健康環境

此外，本院也以現有的資源及人力，隨時承接衛生福利部所交辦的各項任務，包含：

1. 協助衛福部整合國內迫切性醫藥衛生研究議題

- (1) 「國家蚊媒傳染病防治研究中心」正式揭牌：為協助強化中央與地方防疫工作，降低今年蚊媒疫情，行政院於 105 年 2 月 15 日起，多次召開跨部會會議，研商籌設「國家蚊媒傳染病研究所(中心)」，3 月間在行政院協調之下，國家衛生研究院銜命以跨研究單位、任務導向的研究團隊編組，迅速成立此一獨立的「國家蚊媒傳染病防治研究中心」，並於 105 年 4 月 22 日上午，分別於臺南及高雄兩地舉行揭牌儀式並進駐臺南市及高雄市，與臺南、高雄、屏東攜手合作，共同對抗今年的登革熱疫情挑戰。中心之運作模式將由國衛院進行任務編組，以計畫形式整合國內外具有登革熱研究實務經驗的專家共同參與，從「蚊媒防治技術」、「流行病學調查」、「建立 GIS 之預警與決策系統」等三大方向切入，尋求更好更有效的蚊蟲監控與蚊媒傳染病防治對策，並培育具有田間實務問題解決能力之專業防治團隊。
- (2) 2015-2025 衛生福利科技政策白皮書：本院承接衛福部「2015-2025 衛生福利科技政策白皮書」專案計畫，前瞻規劃衛福部短、中、長程科技發展策略藍圖。於 104 年 4 月 10 日與衛福部科技組共同完成計畫啟動會議，並達成計畫執行共識，同時亦向綜規司瞭解「2015-2025 衛生福利政策白皮書」之規劃重點，並於 104 年 5 至 6 月間完成與衛福部部內單位及附屬機關共 16 場訪談會議，另邀請國衛院與外部社福專家共同參與，針對衛福部科技需求與未來規劃提出前瞻性建議與方向。目前本院已於 105 年 6 月 4 日邀請外部專家學者召開「2025 衛生福利科技政策白皮書論壇」，就未來十年中程、長程目標評估其可行性，俾使「2015-2025 衛生福利科技政策白皮書」能符合衛福部需求。
- (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，105 年度已完成下列項目：A. 建立癌症研究成果分享及意見交流之平臺：持續

口腔癌、乳癌及大腸直腸癌研究群之運作，已召開過 6 次研究群會議，除研究成果及意見交流外，亦提供癌症研究中長 Roadmap 草案及第三期癌症重點規劃議題等相關議題進行討論，並針對口腔癌、乳癌、大腸直腸癌及兒童癌症，提出 6 件 105-106 年度研究缺口補強議題建議，以作為衛福部徵求後續計畫參考。B. 透過研究群會議的討論，達成採用 Taiwan Biobank 檢體收集標準作業流程之共識，此外，本年度在 6 月及 9 月完成乳癌、口腔癌、大腸直腸癌檢體資訊更新。C. 研擬及提出癌症研究 Roadmap：參考國內癌症研究現況及國外癌症研究策略，透過多次專家會議共同研擬癌症研究 Roadmap，104 年已規劃出中長 Roadmap 草案，並依指導小組會議之意見修正，於 105 年由本院持續於專家會議中提出討論，預計 106 年提出我國癌症研究長程(10 年)Roadmap。D. 協助衛福部辦理第二期癌症研究計畫進度、成果評估、106 年度計畫內容諮詢以及衛生福利部癌症研究計畫 2016 成果發表暨國際研討會。

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 TFDA 之 PIC/S GMP 查核獲製造許可，並已完成首次卡介苗交貨予 CDC。105 年持續配合 CDC 規劃開始生產卡介苗，並亦已完成 10 批次抗蛇毒血清交貨予 CDC。
- (2) 新型流感疫苗開發：協助 H7N9 流感疫苗技轉廠商完成第一及二期臨床試驗所需疫苗製備，並取得第一及二期臨床試驗之 IND 核可，廠商現已完成臨床試驗之收案，目前評估臨床試驗結果中。

本院於 105 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生研究機構之研究工作	推動整合性醫藥衛生科技研究	整合性醫藥衛生研究發表期刊論文數	150 篇， IF 平均≥ 4	130 篇， IF 平均 5.031 【註 1】	94%
研究當前重要疾病	進行國人重大疾病轉譯醫學研究	研發具發展潛力之生物指標項數	10 項	11 項 【註 2】	100%
研究醫藥衛生政策及預防保健制度	配合衛福部政策需求，進行醫藥衛生政策實證研究	提出政策建議報告/指引總項數	5 項	9 項 【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	專利獲證件數	32 件	33 件 【註 4】	100%
		技術移轉件數	3 件	12 件 【註 4】	100%
培訓醫藥衛生研究人才	與國內大專院校合作培育碩博士研究生	與國內大專院校合作規劃系所/學程數	15 系所/ 學程	15 項學程 【註 5】	100%
		指導研究生人數	200 人	277 人 【註 5】	100%
促進國際醫藥衛生	參與國際合作研	參與國際合作研	2 件	5 件	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 (%)
生研究之合作與交流	究	究件數		【註 6】	
發展其他相關醫藥衛生之研發事宜	提供生醫研究服務	提供生醫研究服務項數	10 項	16 項 【註 7】	100%
配合政府科技政策所需進行相關產品之製造、加工、供應及服務等事宜	配合政府需求進行傳染病防治研究	成立「國家蚊媒傳染病防治研究中心(暫訂)」	1 間	成立「國家蚊媒傳染病防治研究中心」，並於 105 年 4 月 22 日分別於臺南及高雄兩地舉行揭牌儀式。 【註 8】	100%

備註：

註 1：

105 年度共補助 133 件「整合性醫藥衛生科技研究計畫」執行，其中 91 件為鼓勵具獨立研究能力者之創新研究計畫，42 件為鼓勵新進研究人員之研究發展獎助計畫，共有 18 所國內學研機構進行醫藥科技發展之研究。另外，成果發表共計 347 件，其中國內外論文產出共 130 篇，WOS 期刊論文篇數計有 126 篇，平均 impact factor 為 5.031，IF>10 論文共有 9 篇。

本院 105 年度補助 133 件整合型計畫，較 104 年度補助 165 件減少 19%，但在研究品質方面仍有一定水準，105 年度在全球醫界首度「解開抗伽瑪干擾素自體抗體疾病的生成原因」為相關免疫疾病治療提供新的治療方向與策略；「解開自閉症喪失語言功能的關鍵機制」解開自閉症的神經迴路與分子機轉的病理基礎；以及「運用嚴謹的流行病學研究設計以及實證資料分析，用科學證據確立血糖控制和結核病的關係」，血糖值越高、結核病風險也隨著上升，研究建議結核病防治應同時注意糖尿病的影響，研究成果提供臺灣及國際之結核病防治參考。此外，在癌症轉譯研究、心血管與代謝性疾病研究、神經退化，以及新穎醫療器材方面亦有重要研發成果。在衛政與醫療照護相關研究方面，針對老人長期使用鎮靜安眠藥探討、探討身體活動介入對低活動量高齡糖尿病患者生活品質與老年症候群之效益，及糖尿病患者加入論質計酬照護方案之健保政策研究等議題亦獲得相當成果，可作為主管機關研擬健康促進政策政策擬定之實證參考。

註 2：研發 11 項具發展潛力之生物指標

1. 發現口腔癌細胞 C9 大量表達的 FGFR3-TACC3 融合蛋白質活性可被 PD173074 有效抑制：研究顯示 FGFR3 基因融合體與口腔癌具密切關聯性，若能在臺灣口腔癌病人中確認有多少比例的病人是具有 FGFR3-TACC3 基因融合的情況，再給予這一部分的口腔癌病人針對 FGFR3 的藥物進行治療，或許能達到標靶治療的醫療作用，給屬於這族群的口腔癌病人好的醫療效果與醫療品質。

2. 已建立 LDOC1 穩定恢復表達的 OC3 和 TW2.6 細胞株(OC3-Lenti-LDOC1 and TW2.6 -Lenti-LDOC1),並利用此系統證實本土口腔癌細胞 OC3 和 TW2.6 的 NF-kappaB 活性可藉由 LDOC1 恢復表達而被顯著地抑制,因此,減緩此兩細胞株的生長。研究成果顯示 **LDOC1 應是一個口腔癌醫治上的重要標的分子。**
3. 發現以 RNA 抑制降低胰臟癌幹細胞中 ASPM 表現後可以明顯降低 Wnt 訊息傳導中 Dvl2 的蛋白表現量,同時增加其被 Ubiquitination 的程度,顯示 ASPM 極可能藉由穩定 Dvl2 的蛋白而促進 Wnt 訊息傳導與其活性,進而促進胰臟癌的幹原性;團隊更發現抑制 ASPM 後可以減弱胰臟癌幹細胞的極化 (Polarization) 現象,並抑制其侵犯能力,而此一表現型可以被強制表達 Dvl2 後所逆轉,證明 Dvl2 的確作用在 ASPM 的下游。**證實 Dvl2 作用在 ASPM 下游調控胰臟癌幹細胞的極化與侵犯能力,兩者間的功能具有互補性。**
4. 利用刪除 Rta 基因的重組 EB 病毒株,證明 Rta 是調控潛伏期膜蛋白質(LMP1、LMP2A、LMP2B)的重要轉錄因子。同時發現 Rta 也參與調控某些細胞致癌基因表現。因此,推測 **Rta 是阻斷 EB 病毒基因及細胞致癌基因表現的重要標的。**
5. 合成 2 個脂質肽 (lipo-SSC, lipo-SVP),這兩組為 HLAA11 的肽序列,初步研究發現加入脂質後可以增加其免疫反應效果,動物實驗初步結果顯示,在沒有佐劑的條件下,脂質肽免疫在基因轉殖鼠具有抑制腫瘤增生的效果。
6. **SORBS1 的遺傳變異確實與是否罹患高血壓及高血壓的發病年齡有相關性:**本研究以 1136 位來自“史丹福—亞太地區高血壓抗胰島素基因研究”研究計畫的中國人針對 SORBS1 的 9 個常見已標記基因位點進行基因鑑定,並探討 SORBS1 基因變異與血壓、年齡及有高血壓的中國人群是否有關聯。結果發現 rs2281939 和 rs2274490 與收縮壓和舒張壓具有顯著相關,rs2274490 也顯著與是否有高血壓有關,在調整性別、BMI 及抗高血壓用藥之後則發現 rs2281939 和 rs2274490 與高血壓的發病年齡有關聯。後續將進一步探討血壓調節相關遺傳變異的生理機制,此研究成果已發表於國際期刊(Medicine (Baltimore). 2016)。
7. **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)
8. **發現非肥胖型第二型糖尿病致病機轉,發炎性 T 淋巴細胞有潛力開發為生物偵測標記:**本院研究團隊與臺中榮民總醫院研究團隊聯手合作,結合基礎醫學及臨床醫療研究,成功揭示 MAP4K4 激酶缺失造成之「發炎性 IL-6+IL-17+ T 淋巴細胞」過度增加與活化,正是非肥胖型第二型糖尿病的致病關鍵。相關研究已發表於國際知名期刊《自然通訊》(Nature Communications)及《Oncotarget》;不同以往研究著重肥胖才會誘發此症的觀念,研究發現其與免疫發炎反應有密切關連,為防治亞洲地區常見之非肥胖型第二型糖尿病的醫療策略帶來嶄新的醫療方向。
9. **發現宿主調控腸道菌叢生態平衡相關基因,肥胖與相關代謝症候群之細菌療法展曙光:**研究發現 dusp6 基因剔除小鼠能抵抗高油脂飼料造成之肥胖,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 基因穩定有益於宿主代謝之腸道裡的菌叢生態,證明特定腸道菌相能有效增加宿主能量消耗而達到抑制飲食所引起肥胖的效果。此研究成果證實遺傳基因和飲食因素對腸道微生物組的平衡皆有關鍵作用。
10. **發現第四號染色體肝癌相關基因,為癌症遺傳學新見解,精準醫療新方向:**本院與國立陽明大學、中央研究院、高雄醫學大學、和信治癌中心醫院等機構研究人員組成肝癌研

究團隊，以榮陽團隊第四號染色體基因體定序為基礎，找到與肝癌有關的抑癌基因，並且發現一個新的癌症遺傳機制，將有助於未來發展肝癌風險預測、篩檢與個人化精準醫療新策略。研究成果已刊登於國際期刊《PLOS Genetics》

11. 許多 EGFR 基因突變的晚期非小細胞肺癌患者，在接受 EGFR-TKI 標靶治療時，其預後存活仍舊不好。國衛院研究結果顯示**染色體 4q12 之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，並為肺癌治療的精準醫學樹立重要的里程碑。

註 3：提供 9 項政策建言

1. 本院與中央健保署共同努力開發**呼吸器使用決策資訊系統**，期能促進社會理性面對末期醫療照護使用的抉擇。自 2012 年 7 月起，兩機構就開始著手研議與研發以健保資料以及相關登錄系統資料為基礎的呼吸器使用成效查詢資訊庫；於 2013 年，團隊已成功利用前述政府管理資料建構第一組相關資訊庫，並持續針對更多呼吸器使用成效相關面向建構新參考資訊，擴充資訊庫內涵；2015 年，團隊考量網路世紀來臨，開始研發相關資訊網以及查詢應用程式之建構，經過一年的努力，2016 年 6 月 10 日臺灣呼吸器使用決策資訊網正式上線，開始公開提供臺灣呼吸器使用成效的英文版線上查詢系統，並提供中文版 PC 應用程式離線版查詢資訊庫的下載功能；2016 年 6 月 20 日臺灣呼吸器使用成效查詢系統 Android 應用程式版正式上架；2016 年 9 月 9 日臺灣呼吸器使用成效查詢系統 iOS 平板電腦應用程式版正式上架；2016 年 12 月，團隊透過本院成果發表會再向全國傳播相關資訊，並宣傳此資訊網。這個名為「臺灣呼吸器使用決策資訊網」的網站（<http://mvp.nhri.org.tw>），提供立基於大數據的互動式視覺化查詢系統，系統內有數套以不同角度評估呼吸器使用成效水準的資料，資料內容也反映維生科技使用時間之動態變化的影響，以輔助各類思考邏輯的民眾進行多觀點思考；另一方面，資訊建置團隊在網站提出一些關注焦點與決策分析邏輯的討論，以期進一步協助社會大眾深入思考這類的抉擇問題。
2. 配合衛福部醫事司醫事人力，本院 105 年完成「**住院醫師納入勞基法之衝擊影響評估計畫**」及「**心理師人力發展評估**」2 項研究報告，並已提供醫事司作為住院醫師納入勞基法政策推動之相關配套措施，以及醫事人力發展策略規劃之參考。
3. 為評估腎臟病防治成效，本院研究發現有 **9 成以上的醫學中心和區域醫院有加入 early CKD 和 pre-ESRD 計畫**，比例顯著高於地區醫院，此現象可能與醫療資源分布不均、地區醫院通常位於郊區及民眾對小醫院的信任度較低有關。此外，本院進行醫療院所慢性腎臟病防治問卷調查，政府提供的收案獎勵金僅有 3 成是給第一線醫護人員，多數獎勵金用於院方其他用途，即使有拿到獎勵金，其金額也不高。**建議政府機關可以增加收案獎勵金和點值，鼓勵更多醫院和醫護人員加入慢性腎臟病照護計畫**，建立政府機關、醫療單位、學術研究單位，共同研商，完善配套措施，以促使照護獎勵金能真正分配到第一線工作人員，增進照護品質之效益，解決各醫院人力和資金不足的窘境。
4. 本院參與衛福部「慢性腎臟病防治與照護品質 5 年提升計畫」，自 104 年起，邀集各相關領域之專家學者及相關機關代表籌組指導委員會及工作小組，參考各國用藥指引及現況，並參考國內相關文獻及慢性腎臟病之現況，**研擬「避免腎損傷用藥安全手冊」**。由於慢性腎臟病高發生率、高盛行率、高醫療花費且影響國人健康及生活甚鉅的重大疾病，為了提供醫療專業人員用藥參考，並傳達、教育民眾正確用藥觀念及重要性，本院 105 年底辦理「避免腎損傷用藥安全手冊—相關權益人會議」，邀請 50 個相關醫學會/基金會/協會/製藥產業/公會、政府單位等共計有近百位專家共同討論，以廣納建議、凝聚共識，以使手冊內容更臻完善。手冊預計於 106 年上旬出版。

5. 本院於 105 年 12 月 1 日辦理「105 年度實證衛生政策研究轉譯成果發表會」，向政府提出「健康促進」、「疾病防治」及「醫療照護」等三段五級之政策建言。首先提出青少年、蔬食者、中高齡人口及職場員工等四大族群的健康促進建言，接續探討影響國人健康及醫療資源耗用甚鉅的腎臟病、糖尿病以及高血壓等慢性疾病防治挑戰；最後剖析呼吸器使用、精神藥物使用安全性及護理人力等醫療資源配置與使用的問題。建言政府營造促進族群健康、防治重大疾病與提升醫療照護品質之全人健康環境。
6. 本院『論壇』透過諮議會的方式確立當前迫切且具時效性之議題，舉行學術研討會、座談會、參訪相關機構、專家深入訪談、邀請國外專家學者專題演講及學術交流，及出版相關共識建言叢書。105 年 10 月 27 日舉辦「2016 論壇年度成果研討會」，共提出(1)氣候變遷與健康(召集人：宋鴻樟教授)、(2)醫療體系轉型與再造(召集人：黃達夫教授)、(3)探討提升兒童發展遲緩篩檢、轉介通報、評估與早療成效之策略(召集人：林秀娟教授)、(4)兒童虐待之現今困境與解決之道(召集人：黃璟隆教授)、(5)醫療體系在高齡化社會的因應策略(召集人：陳慶餘教授、黃國晉教授)，以及(6)健康醫療資訊科技發展政策建言(召集人：李友專教授)等 6 項政策建言，以作為政府面對高齡化、少子化及醫療資源配置決策之參考。
7. 本院『論壇』於 105 年共出版「加強食品風險評估及預防政策」、「全面建構健康體位生活與文化指導原則」、「登革熱防治之發展回顧報告書」及「二十一世紀醫事人員培育與執業環境的改善」等 4 本政策建言報告書。
8. 本院首次揭露臺灣抗多粘菌素大腸桿菌，此為國內首次發現之 *mcr-1* 基因，研究顯示對 colistin 之使用應謹慎管制之必要性，已提供給疾管署及農委會參考，並召開專家會議進行討論，提供抗藥性監測資料與建言，共同防範抗藥性微生物的產生與擴散，保障我國民眾健康福祉。
9. 為前瞻規劃衛生福利部中、長程科技發展策略藍圖，衛福部委託本院協助擬定「2015-2025 衛生福利科技政策白皮書」及「2015-2025 衛生福利科技政策白皮書精要」，作為衛生福利科技發展計畫之規劃依據。本院蒐集包括：(1)世界衛生組織(WHO)及聯合國、(2)歐盟、(3)美國、(4)中國、(5)日本、(6)韓國等科技發展之長期規劃政策、前瞻科技政策及相關會議結論等資料。並邀請各領域專家及部內相關單位參與，廣泛彙集各方意見，召開 5 大主題衛生福利科技政策白皮書之國內外專家座談會共 24 場，辦理 5 場「整合性議題討論會議」，105 年 6 月 4 日辦理 2025 衛生福利科技政策白皮書論壇 1 場。105 年 8 月完成「2025 衛生福利科技政策白皮書」及「2025 衛生福利科技政策白皮書精要」，對臺灣未來衛生福利科技政策之執行方向及策略規劃提出建議，供政府相關單位作為施政之參考，衛福部將據以規劃執行相關之科技政策發展。

註 4：105 年度本院申請獲得 33 件專利，技術轉移 12 件。重要專利、技術移轉成果如下：

1. 本院所開發之「多功能生物反應系統」為利用封閉式生物式生物反應系統及三維多孔鈣交聯褐藻酸生物支架，可客製化生成三維類骨組織團塊，用以取代高濃度自體血小板血漿療法，治療退化性關節炎。已於 105 年 10 月完成技術移轉。
2. 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—「胞鉑」(NHRI-CPN，英文為 bubble-platin)，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嚥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。已於 105 年 6 月完成技術移轉。
3. 本院開發創新具塑形能力填充生醫材料「骨水泥」，具備含縮短骨水泥硬化時間、具可供注射及高塑形能力、成分和自然骨相似、高孔隙率、具骨引導修復效果、無毒、不刺激周邊組織及高度生物相容性等優勢。未來將可應用於牙科修補、齒槽骨修復、骨科填

補修復、脊椎椎體修復、整形外科應用及藥物載體釋放等。已於 105 年 4 月完成技術移轉。

4. 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」。
5. 造成腺體癌症惡化有關的關鍵基因 ASPM 與癌幹細胞的研究部分成果，已於 105 年 9 月 10 日獲得中華民國專利 (No.103117411)，美國、日本與歐洲各國專利局目前審核中。此發明提供第一個具有生物學學理意義的胰臟癌預後分子指標，可同時連結腫瘤分化程度及病人臨床預後；是目前已知準確性、可信度及強韌度最高的胰臟癌預後指標，並可針對 ASPM-Wnt 訊息傳導—癌幹細胞的關聯開發為治療進展性及轉移性胰臟癌或其他種類腺體癌症的標靶治療。

註 5：本院 105 年度合計指導 164 名博士班學生及 113 名碩士班學生，共 277 名。另與國內大專院校合作 13 項系所/學程，105 年度另新增 2 項新增合作學程，共計合作規劃 15 項學程，共招募 115 名研究生。合作規劃之學程如下：

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		精準醫療博士學位學程	107
10	臺灣大學	分子與細胞生物學研究所	100
11	東海大學	生命科學系研究所	100
12	政治大學	神經科學研究所	104
13	交通大學	生物科技研究所	104
14	聯合大學	理工科技轉譯醫學學程	105
15	慈濟大學	前瞻生醫科學合作學程	106

註 6：國際合作研究 5 件

1. 國衛院推動國內老年醫學研究之發展，以「促進中老年人健康老化」及「老化與神經退化疾病」為主軸，進行老年症候群世代追蹤、老化相關疾病機制、預防及治療方法，以及再生醫學研究與應用等相關計畫，並與臺北榮民總醫院、國立陽明大學之榮陽團隊共同成立「高齡與健康整合研究中心」，藉由結合基礎生物學、臨床醫學、轉譯醫學與公共衛生等跨領域研究，建立人口高齡化的全方位解決方案，以面對我國人口結構劇變的深切挑戰。此外，為能與國際接軌，增加國際合作機會，該中心更與日本國立長壽醫療研究中心（National Center for Geriatrics and Gerontology, NCGG）進行學術合作，期藉由「高齡與健康整合研究中心」與日本「國立長壽醫療研究中心」的雙邊合作與交流，共同發展我國成功老化的照護模式，以因應人口老化的衝擊，減少社會負擔並增進國民健康福祉。
2. 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 NorthShore University HealthSystem, (Evanston, IL, USA)合作，以「Precision medicine:

genomic research, informatics, and healthcare」為主題，進行癌症（乳癌、攝護腺癌、肺癌、胰臟癌等）之臨床與生物資訊分析。預定於 106 年起，共同開發亞洲人癌症風險評估套組，並且推動藥物基因體學在醫院之應用。目前雙方已建立定期會議與互訪機制，持續進行合作研究。此項國際計畫對臺灣精準醫療及生技產業發展均有極大助益。

3. 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，並於 105 年與越南胡志明市的巴斯德研究所(HCMC-PI)簽屬 MOU，未來將推動一系列合作計畫，HCMC-PI 是南越的防疫及疫苗開發主管機關，與 HCMC-PI 建立良好夥伴關係，將有助於國內生技製藥廠拓展越南及東南亞市場。
4. 「臺灣精神醫學研究網絡」參與多國 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)類抗憂鬱劑藥理基因體學合作研究計畫(The International SSRI Pharmacogenomics Consortium, ISPC)。該合作計畫共有美國、日本、芬蘭、韓國、德國及臺灣等國家參與。此外，成癮研究團隊持續與耶魯大學精神科 Joel Gelernter 教授及其成癮研究團隊進行「半結構式物質依賴與酒癮評估」Semi-structured Assessment of Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA) 中文版診斷工具之翻譯。其中，因應「愷他命濫用」在國內盛行，且為亞洲國家獨有，本工具特別開發「愷他命濫用」章節。將於 106 年起參與 SSADDA 中文版之信效度檢驗。
5. 國衛院自 102 年起，與美國 NIH 的 National Institute on Drug Abuse (NIDA)已建立長期友好研究合作關係，組成跨國性研究團隊合作，並聘邀 NIDA NIH Emeritus Scientist Barry Hoffer 教授擔任學術指導顧問(advisor)。另 National Institute on Aging (NIA)已提供經費合作開發治療巴金森氏症藥物。與美國 NIDA 及 NIA 合作研究開發以小分子藥物及基因治療「物質成癮」及「神經退化」議案。此外，105 年 NIDA 提供 NIH 自行研發的 DAT-CRE 基因轉殖大鼠給國衛院並成功移地繁殖，將有助應用於「物質成癮」及「神經退化」研究議題。雙方亦合作辦理國際學術活動，已邀請 NIH Senior Scientists 至國衛院參訪，並主、合辦國際性學術會議。雙方長期學術合作有助於引進新國際性研發概念及技術，培育年輕研究人才，將有裨益「物質成癮」及「神經退化」新穎研發治療策略，促進我國醫藥衛生的研發，和強化我國在國際間之公信力和客觀性。

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 EMOSS(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流式細胞儀核心實驗室
8. 基因微陣列核心實驗室
9. 活細胞影像系統核心實驗室
10. 蛋白質化學核心設施
11. 病理核心實驗室
12. 實驗動物中心
13. 動物行為核心設施
14. 基因轉殖鼠核心實驗室
15. 斑馬魚核心實驗室

註 8：成立「國家蚊媒傳染病研究中心」

為協助強化中央與地方防疫工作，降低蚊媒傳染病疫情，本院於 105 年銜命以跨研究單位、任務導向的研究團隊編組，成立此一獨立的「國家蚊媒傳染病防治研究中心」，並於 105 年 4 月分別於臺南及高雄兩地舉行揭牌儀式並進駐臺南市及高雄市，與臺南、高雄、屏東攜手合作，共同對抗登革熱疫情挑戰。中心之運作模式為由國衛院進行任務編組，以計畫形式整合國內外具有登革熱研究實務經驗的專家共同參與，從「蚊媒防治技術」、「流行病學調查」、「建立 GIS 之預警與決策系統」等三大方向切入，尋求更好更有效的蚊蟲監控與蚊媒傳染病防治對策，並培育具有田間實務問題解決能力之專業防治團隊。

本院於 106 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【10%】	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【15%】	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【15%】	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【15%】	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
		國內外生醫技術移轉件數	5 件
培訓醫藥衛生研究人才【10%】	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
		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
促進國際醫藥衛生研究之合作與交流【10%】	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
發展其他相關醫藥衛生之研發事宜【10%】	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	13 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【15%】	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

以下將摘錄近五年本院由各項成果所帶來的社會及學術效益。

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。

2. **住院醫師納入勞基法之衝擊影響評估：**本院研究顯示，在現行醫院及醫師提供之醫療服務量、住院醫師招收數、訓練時間不變的情況，若住院醫師每週工時上限為 88 小時，住院醫師每週缺少的臨床工作時間合計約為 1 萬 3,574 小時至 3 萬 3,071 小時，如果以住院醫師補足缺少之臨床工時，約需增加 350 位至 806 位住院醫師；如果以主治醫師補足缺少之臨床工時，則需增加 224 位至 550 位主治醫師。若住院醫師工時上限為 40 小時，每週缺少的臨床工時約為 19 萬 1,930 小時至 22 萬 7,688 小時，本研究發現共有 12 科的住院醫師每週訓練時間大於 40 小時，在不影響住院醫師訓練時間的假設前提下，無法估算尚需多少人力來補足缺少的工時；如果以主治醫師補足缺少之臨床工時，則約需增加 3,153 位至 3,748 位主治醫師。未來若住院醫師工時縮減，外科體系之影響較大，建議各專科醫學會應提升訓練效率，訂定不同的學習評核項目 (milestone)，若需調整住院醫師的訓練時間，也需有完整的配套措施。另外，建議主管機關應以整體為考量，盡早公布相關時程，以便醫院可提早因應與人力調度之準備。
3. **研擬「避免腎損傷用藥安全手冊」：**本院參與衛福部「慢性腎臟病防治與照護品質 5 年提升計畫」，自 104 年起，邀集各相關領域之專家學者及相關機關代表籌組指導委員會及工作小組，參考各國用藥指引及現況，並參考國內相關文獻及慢性腎臟病之現況，研擬「避免腎損傷用藥安全手冊」。由於慢性腎臟病高發生率、高盛行率、高醫療花費且影響國人健康及生活甚鉅的重大疾病，為了提供醫療專業人員用藥參考，並傳達、教育民眾正確用藥觀念及重要性，本院 105 年底辦理「避免腎損傷用藥安全手冊—相關權益人會議」，邀請 50 個相關醫學會/基金會/協會/製藥產業/公會、政府單位等共計有近百位專家共同討論，以廣納建議、凝聚共識，以使手冊內容更臻完善。手冊預計於 106 年上旬出版。
4. **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。
5. **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。

6. **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。
7. **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，本項研究成果已於 104 年 6 月召開記者會，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。
8. **發現肌肉量低的老人死亡風險增加 1 倍：**本院針對民國 88 至 89 年間國民營養與健康調查所訪談的 1,512 位老人進行 9 年的追蹤，分別探討身體質量指數(BMI)與身體肌肉量(skeletal muscle mass)與老人死亡風險的關係，發現「肌肉量」是影響老人死亡風險的重要關鍵之一。肌肉量較低的(最低的 25%)老人會增加 1 倍的死亡風險。建議老人應該重視增加肌肉的營養與食物，並保持動態生活的習慣與嗜好，以維持足夠的肌肉量，確保身體健康與生活品質。
9. **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。
10. **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。
11. **尿中鉛濃度對骨骼健康的影響：**研究團隊利用臺灣 2005-2008 年全國營養調查(NAHSIT)資料，評估成人尿中鉛濃度與骨骼健康的關係。依據骨密度(BMD)，將 398 位成人分為正常、骨質減少及骨質疏鬆三組，利用邏輯式回歸分析結果顯示，成人女性若有較高的尿鉛濃度則會增加骨質減少及骨質疏鬆的可能性。本項發現已發表於 J Expo Sci Environ Epidemiol (Nature Publish Group) 上。
12. 本院臺灣肌少症轉譯研究團隊 103 年度建立國內老人肌少症臨床診斷標準，發

現肌少症肥胖老人的身體功能表現較差，有助於研發防治策略。此研究結果建議身體組成分析與身體功能評估應可考慮納入老年人衰弱高危險群之健康篩檢項目。

13. 針對「臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究(HALST)」追蹤資料中，約 5,000 位 55 歲以上的社區中老年人，發現攝取較高膳食纖維量的中老年人在步行速度、六分鐘步行距離、起坐行走測驗、體能表現分數等項目之體能表現結果皆顯著較佳，顯示膳食纖維攝取量與身體的體能表現有高度正相關，在造成各項體能表現低下的危險性上有 2-5 倍的差距。建議老年人平日應多注意膳食纖維的攝取以防止體力的衰退。本研究將可作為未來發展老人衰弱的預防及治療策略(PLOS ONE 2014)。
14. 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。
15. 受邀錄製疾病管制署數位學習課程：本計畫團隊楊采菱研究員受疾病管制署邀請，配合醫策會之「抗生素使用管理計畫」，錄製「臺灣微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; TSAR)」及「Impact of recent CLSI breakpoint changes on antimicrobial susceptibility」，作為疾病管制署之數位學習課程，有效使本院研究成果喚起社會對微生物抗藥性議題之重視，並於 104 年 12 月 3 日與郭書辰醫師接受大愛電視臺節目專訪。
16. 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 Infect 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。
17. 提出社區感染個案經驗性治療準則需修定的建議：分析過去幾期臺灣微生物抗藥性監測計畫(TSAR)門診病人的大腸桿菌抗藥性，發現此最常引起社區感染的細菌，對後線抗生素，如：第三代頭孢子素及氟喹諾酮類(fluoroquinolone)藥物的抗藥性逐年增加至超過 20%，除增加對社區抗藥菌嚴重性的警惕，亦提出社區感染的經驗性治療準則需修定的建議(PLoS One 2015)。
18. 發現臺灣第一株帶 NDM-1 抗藥性之鮑氏桿菌(M131)偵測到 NDM-1，此菌分離自高齡病人的痰液，此病人無任何與 NDM-1 相關之流行病學暴露因子。此結果即時呈報給疾病管制署，提高了其他鮑氏桿菌可能被誤判為鮑氏不動桿菌混合體之警覺，更協助了解 NDM-1 基因可能之起源。
19. 本院邀集亞洲主要國家之消化系內外科及腫瘤內科與流行病學專家，共同完成亞洲胃癌資源分層診療指引(Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines)。在指引中針對胃癌早期之篩檢、診斷、期別分類；內視鏡、外科手術及化療與分子標靶治療等相關的議題制訂最優化的管理策略(Lancet Oncology)。此分層式的胃癌醫療照護指引將提供亞洲具有不同可利用醫療資源層級的國家與地區，在其可應用的資源限制內，幫助醫師及患者獲得最具效益之胃腺癌診斷與治療之建議。為瞭解標靶藥物引進對國內胃腸道基質瘤流行病學之影響，研究團

隊利用自 1998 至 2008 年臺灣癌症登記資料，完成亞洲首篇胃腸道基質瘤流行病學研究報告。

20. 本院在塑化劑事件發生後，率先針對申訴族群（高暴露族群）及易感受族群進行健康影響評估，並協助政府進行事件發生後之暴露追蹤調查。藉由流行病學研究設計分析，瞭解不同族群在塑化劑等環境毒物的暴露影響，可作為政策擬定參考。由於孩童 DEHP 每日平均暴露量 $>20\mu\text{g/kg_bw day}$ 時已經可以看到許多健康效應，需要考慮下修孩童 DEHP 每日平均暴露量標準。
21. 本院集結中國醫、成大、高醫等多位專家學者共同執行「工業區空氣污染及健康危害研究」，結合環境調查、流行病學、毒理學、健康風險評估和資訊管理等研究領域，共同針對臺中、彰化、雲林與高雄等地之工業區周遭環境、居民進行長期性的環境監測與健康風險評估。調查顯示，工業區周遭粒狀污染物(PM_{2.5})與揮發性有機污染物(VOCs)暴露，對當地民眾健康風險有影響。而透過健康風險評估的技術，瞭解 PM_{2.5} 與 VOCs 主要排放源，藉以提出降低污染物排放的管制策略。
22. 腎臟病影響國人健康甚鉅，國衛院自 102 年起邀集國內 150 餘位專家共組編審團隊，透過嚴謹實證方法及周延討論逐步形成共識，於 104 年 10 月出版「臺灣慢性腎臟病臨床診療指引」，提供醫護人員採取更有效益方式提供高品質的照護與處置。本指引之全文電子書可於國衛院網站下載，並以精簡版付梓發行。
23. 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。

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

產業效益

1. 開發新穎性創傷性腦損傷治療水膠：美國創傷性腦損傷的總醫療支出每年高達 560 億美金，本院開發含抗氧化劑的氧化甲基纖維素/己二酸二鹽肼水膠，可供目前創傷性腦損傷臨床上另一種新型的創傷性損傷治療方式，具備產業利用性及經濟價值，提供患者於第一時間在受傷部位做立即性治療，以減緩創傷性損傷之次級自由基損傷，此治療方法有助於患者提早恢復正常，以降低國人在創傷性損傷症狀上所受的身心摧殘，以提升其生活品質，可降低藥物之使用，並可降低醫療成本，節省臺灣全民健康保險支出。
2. 成功地開發首套以子宮肌瘤熱治療為應用之 MR-HIFU 產品：MRI 研究團隊前期成果所建立之 MR-HIFU 技術平臺，已完成技術移轉振聲科技股份有限公司，進入臨床試驗階段，開啟與產業界共同研發具創新價值高階醫療系統產品的合作機制與平臺。後續如能成功上市，預估於 2020 年產值將可達新臺幣 50 億以上，由於本系統所有零組件包含控制系統、使用者介面及超音波探頭的複雜性系統，整套系統都由研究團隊自行開發設計，且也由臺灣上游廠商進行組裝製作，將可帶動電子機械產業提升轉型。
3. 開發於腫瘤細胞活化的鉑金藥物：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—「胞鉑」（NHRI-CPN，英文為 bubble-platin），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。目前已於 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。

4. **全陶瓷醫用骨水泥之備製**：本院開發創新具塑形能力填充生醫材料「骨水泥」，具備含縮短骨水泥硬化時間、具可供注射及高塑形能力、成分和自然骨相似、高孔隙率、具骨引導修復效果、無毒、不刺激周邊組織及高度生物相容性等優勢。未來將可應用於牙科修補、齒槽骨修復、骨科填補修復、脊椎椎體修復、整形外科應用及藥物載體釋放等。目前已於 105 年 4 月獲衛福部核准通過技術移轉予臺灣微創醫療器材股份有限公司。
5. **H7N9 人用疫苗開發**：因應 2013 年 H7N9 禽流感疫情，本院於該年承接衛生福利部流感 H7N9 人用疫苗開發計畫，迅速於 1 年內完成臨床前疫苗研發，並成功技轉予基亞疫苗生物製劑股份有限公司(簡稱基亞疫苗)，由基亞疫苗進行後續臨床試驗。藉由本院「研發-技轉-廠商承接」之合作模式可加速產品開發與上市，適用於具有高度時效要求的新興傳染病疫苗研發，不僅帶動國內生技產業在新型流感疫苗的發展，更有助於提升國家防疫能量，成果榮獲 2016 臺北生技獎「技轉合作獎」銅獎。
6. **開發「多功能生物反應系統」**：本院所開發之「多功能生物反應系統」為利用封閉式生物式生物反應系統及三維多孔鈣交聯褐藻酸生物支架，可客製化生成三維類骨組織團塊，用以取代高濃度自體血小板血漿療法，治療退化性關節炎。目前已於 105 年 10 月獲衛福部核准通過技術移轉予國璽幹細胞應用技術股份有限公司。
7. **微包覆控制釋放技術於口服疫苗之應用**：本院透過調配新型複合佐劑系統，改善新型流感、腸病毒、日本腦炎三合一疫苗當中的抗原競爭現象，可讓原本顆粒大小不一，產生保護力時間、強弱不一的 3 種疫苗均勻發揮效果，期望藉以同時預防此三種傳染病，尤其可讓原本需打 4 劑的日本腦炎，減少為一針搞定 (臺灣、中國專利授權，領證中)。
8. **新世代流感疫苗生產 MDCK 懸浮細胞與全化學合成培養基技術開發平臺**：與產學合作廠商共同合作進行全化學合成無動物來源的培養基的研發，讓原貼覆型 MDCK 細胞成功適應於全化學合成無動物來源培養基下懸浮培養，本技術產生的高病毒效價與低培養基使用量均優於貼附型 MDCK 培養技術，目前初步評估上游製造成本已接近雞胚蛋流感疫苗製造方法。此技術平臺可以用於流感疫苗製造，包含 pandemic and seasonal influenza vaccines，對於超過 30 億美金全球流感疫苗市場提供另一個選擇。相關研究成果已展開專利佈局。
9. **擬人化小鼠-可模擬人類免疫系統的動物模型**：本院團隊在實驗動物發展平臺中已成功地利用人類 CD34⁺、CD133⁺血球幹細胞體外擴增系統，建立能表達人類 T 細胞、B 細胞與其他血球細胞的擬人化小鼠模型。此一模式的建立，除可從事特定人類疾病新型藥物的篩檢與新式治療方式的評估工具之外，研究團隊也將更著重於以擬人化小鼠進行建立人類抗體製造的平臺來發展人類抗體。
10. **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。

11. **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。
12. **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。
13. **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。
14. **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。
15. **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」。(經濟部科專計畫)
16. **幹細胞驅動劑候選藥物 DBPR215：**本院於 104 年產出幹細胞驅動劑候選藥物

DBPR215，以 CXCR4 受體為分子標的，利用幹細胞驅動劑將幹細胞驅動到周邊血液來收集，使能更快速累積骨髓資料庫資料，大幅提高找到合適捐幹細胞者的機率，可用於治療各種頑固性自體免疫疾病及基因治療等。目前已研發出較上市藥 Mozobil 具更好療效，且較完成臨床試驗二期的 Burixafor 更具安全性的潛力化合物，在驅動幹細胞 CD34+能力也明顯超越 Mozobil 而與 Burixafor 相仿。

17. **鴉片受體變構調節劑候選藥物 DBPR116:** 本項研究成果藉由改變 μ 鴉片受體的結構，使其能被鴉片拮抗劑 (例如 naloxone 或 naltrexone) 活化，作為新型態的低副作用強效止痛藥。目前已研發具潛力的化合物，於與 naltrexone 之混合物在動物閃尾測試中，顯示具備活體止痛效果。於癌症痛及神經痛兩種疼痛動物模式中，亦展現與嗎啡相似的止痛效果，未產生耐受性，且副作用相較於嗎啡低。已於 104 年申請美國暫時性專利申請，於 105 年獲得「第 13 屆國家新創獎-學研新創獎」。
18. 根據 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 於 2008 年所公告之規定規定，勞工暴露於氧化鋅煙霧的許可濃度限值為 $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ ，本院氧化鋅奈米粒子吸入性暴露評估研究指出，經由吸入途徑暴露氧化鋅奈米粒子可能有潛在的健康衝擊，10 nm 氧化鋅暴露濃度為 $0.43\text{mg}/\text{m}^3$ 時會誘發細胞激素(Cytokines) 分泌明顯增加，暴露濃度達 $0.86\text{mg}/\text{m}^3$ 時會造成肺部急性發炎(Acute inflammation)，建議應持續研究關注奈米物質暴露與安全的議題，因應奈米物質暴露標準更趨嚴格的世界潮流。研究成果可提供國內主管機關訂定奈米相關標準值時的科學性參考依據，同時敦促國內主管機關投入資源以關切市面上日益增加的防曬噴霧產品中是否含有奈米物質並進行相關的安全評估。
19. 與閎康科技及國立清華大學進行「奈米醫藥劑型物理化學特性分析平臺建置- 穿透式電子顯微鏡檢測平臺技術開發」三方合作，所研發技術可進行最終產品的物理化學特性分析之奈米粒子粒徑分布、形態、團聚狀況及粒子濃度等檢測要項，克服目前檢測技術之不足，未來將提供奈米技術產品符合法規趨勢之檢測分析服務，協助國內奈米產業發展。於 103 年度促成閎康科技股份有限公司投資成立閎康生物科技股份有限公司，該公司依循 TR13014(奈米生物安全技術報告) 的建議，建構完整的物理化學特性分析服務，可提供全方位的生物電顯樣品製備與影像觀察分析服務。
20. **發現 GLK 蛋白激酶為預測肺癌復發轉移之嶄新生物標記：**本院與臺中榮民總醫院合作發現 GLK/MAP4K3 蛋白激酶 (protein kinase) 於肺癌細胞中過量表現，乃是早期偵測肺癌復發轉移之嶄新的生物標記。相關研究已發表於《癌症標靶 (Oncotarget) 》學術期刊。GLK/MAP4K3 相關研究成果將可望為治療 NSCLC 及追蹤癌症轉移的醫療策略帶來新的契機，研究團隊持續研究以 GLK/MAP4K3 為治療癌症之新穎標靶分子，目前已開發藥物篩選平臺，並且「MAP kinase kinase kinase 3 (MAP4K3) as a biomarker and therapeutic target for autoimmune disease, cancer, inflammation, and IL-17-associated disease」案已獲中華民國專利、美國專利以及韓國專利；其他多國專利正審查中。此專利家族可保護本院發展出嶄新的抗癌症藥物標靶分子 GLK/MAP4K3，極具生技產業發展潛力。

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. **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。
2. **發現第四號染色體肝癌相關基因，為癌症遺傳學新見解，精準醫療新方向**：本院與國立陽明大學、中央研究院、高雄醫學大學、和信治癌中心醫院等機構研究人員組成肝癌研究團隊，以榮陽團隊第四號染色體基因體定序為基礎，找到與肝癌有關的抑癌基因，並且發現一個新的癌症遺傳機制，將有助於未來發展肝癌風險預測、篩檢與個人化精準醫療新策略。研究成果已刊登於國際期刊(PLOS Genetics)。
3. **飲酒、口腔衛生較差和酒精代謝基因之間的交互作用對於頭頸癌風險的影響**：本研究是第一個證明酒精代謝基因(ADH1B 及 ALDH2)基因多態性與口腔衛生間交互作用具有調控飲酒和頭頸癌之間的關聯性，此成果已於 104 年 3 月 30 日「104 年第 1 次癌症防治政策委員會議」中，獲得主席、與會專家學者與病友團體一致認同，主席請國健署考慮將「喝酒」(及已戒菸者)納入口腔癌篩檢的對象。另，因我國民眾飲酒型態特殊，後續將把飲酒相關問卷題目納入「國民健康訪問調查(NHIS)」及「國民營養調查」中。期可藉由本院研究團隊之努力，解決口腔癌對國人(特別是中壯年男性)健康威脅，降低國家經濟損失。
4. **發現含糖皮質激素「迪皮質醇」藥品有潛力開發為抑制腫瘤轉移藥物**：本院揭露糖皮質激素(glucocorticoids)可有效抑制卵巢癌細胞的轉移，miRNA-708 則可做為卵巢癌病人存活率預後的分子指標。此一前瞻的研究成果獲得國際高度青睞，刊登於 104 年 1 月的國際頂尖科學期刊「自然通訊」(Nature Communications)上。
5. **「代謝機制」將成為癌症療法與新藥開發新的出發點**：本院發現新的細胞死亡機制，並佐證新的癌症療法概念，研究成果已發表於國際排名第四的頂尖期刊「美國國家科學院刊」上，當期期刊並對此新發現提出特別評論(Szlosarek, Proc Natl Acad Sci U S A. 2014, 111: 14015-14016)。本院發現精氨酸的喪失導致細胞內產生過多自由基，並造成脫氧核糖酸的斷裂與外洩，被自噬體捕獲，形成前所未見的巨大自噬體，進而造成癌細胞死亡(Autophagy, 2015;11(2):419-21)。
6. **「抗 ENO-1 單株抗體藥物開發」技術轉移授權金創新高**：研究團隊先前發現腫瘤相關抗原甲型烯醇酶(ENO1)在許多非小細胞肺癌病患之腫瘤中有高量之表達，

相關結果指出或許可用腫瘤中甲型烯醇酶之含量或是血中抗甲型烯醇酶抗體之高低，作為病患治療預後評估之指標。本開發案共計已提出 12 項專利申請。105 年分別獲得 2 項美國專利，1 項中華民國專利，為日後的開發與應用更添助益。104 年 9 月本院已獲衛福部同意將「抗 ENO-1 單株抗體藥物開發」技術專屬授權於本國生技公司。這項「人類化甲型烯醇酶特異性抗體於癌症、多發性硬化症、類風濕性關節炎及敗血症治療之應用」相關授權費用(權利金及衍生利益)，也將創下我國最高金額。

7. **篩檢 B 型肝炎病毒 Pre-S 突變之基因晶片與蛋白質臨床應用：**本院與成大合作團隊證實 Pre-S 突變蛋白是一種病毒致癌蛋白，並研發「寡核苷酸基因晶片」、「酵素結合免疫吸附分析套組」，已於 104 年 5 月與普生股份有限公司完成技術移轉簽約。普生公司已於 104 年下半年開始提供「Pre-S 核酸片段缺失突變檢測服務」，初期將布局臺灣健檢中心、檢驗所、各醫療診所等，提供 B 肝帶原民眾做自費檢驗服務。
8. **SORBS1 的遺傳變異確實與是否罹患高血壓及高血壓的發病年齡有相關性：**本研究以 1,136 位來自“史丹福—亞太地區高血壓抗胰島素基因研究”研究計畫的中國人針對 SORBS1 的 9 個常見已標記基因位點進行基因鑑定，並探討 SORBS1 基因變異與血壓、年齡及有高血壓的中國人群是否有關聯。結果發現 rs2281939 和 rs2274490 與收縮壓和舒張壓具有顯著相關，rs2274490 也顯著與是否有高血壓有關，在調整性別、BMI 及抗高血壓用藥之後則發現 rs2281939 和 rs2274490 與高血壓的發病年齡有關聯。後續將進一步探討血壓調節相關遺傳變異的生理機制，此研究成果已發表於國際期刊(*Medicine (Baltimore)*. 2016)。
9. **找到亞洲族群胰島素敏感性、糖化血色素等的新位點：**本院與國際研究團隊合作，以全基因組關聯研究(GWAS)資料分別探索與胰島素敏感性、身體質量指數(BMI)及糖化血色素(HbA1c)的位點，找到亞洲族群胰島素敏感性、糖化血色素等的新位點。結果顯示：(1)胰島素敏感性會受到 NAT2(rs1208)的影響；(2)分別在 KCNQ1、ALDH2/MYL2、ITIH4 及 NT5C2 這 4 個基因的附近發現了與亞洲血統人群的 BMI 有關聯性的新位點，且證實了有 8 個位點在亞洲血統及歐洲血統的人群都與 BMI 相關；(3)發現有 9 個變異位點與 HbA1c 有相關性，其中 4 個為新的變異位點：TMEM79、HBS1L/MYB、MYO9B 及 CYBA，並證明了那些已知的變異位點對於不同種族群體的影響會有很程度的轉移。研究成果已分別發表於 *Human Molecular Genetics* (2014)、*Diabetes* (2014)及 *The Journal of Clinical Investigation* (2015)。
10. **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)。
11. **發現非肥胖型第二型糖尿病致病機轉，發炎性 T 淋巴細胞有潛力開發為生物偵測標記：**本院研究團隊與臺中榮民總醫院研究團隊聯手合作，結合基礎醫學及臨

床醫療研究，成功揭示 MAP4K4 激酶缺失造成之「發炎性 IL-6+IL-17+ T 淋巴細胞」過度增加與活化，正是非肥胖型第二型糖尿病的致病關鍵。相關研究已發表於國際知名期刊《自然通訊》(Nature Communications)及《Oncotarget》；不同以往研究著重肥胖才會誘發此症的觀念，研究發現其與免疫發炎反應有密切關連，為防治亞洲地區常見之非肥胖型第二型糖尿病的醫療策略帶來嶄新的醫療方向。

12. 發現去磷酸酶 DUSP22(又稱 JKAP)為診斷自體免疫紅斑狼瘡腎炎之嶄新生物標記。

本院研究團隊發現全身性紅斑狼瘡病患的 T 淋巴細胞中，DUSP22 下降的程度與全身性紅斑狼瘡腎炎的嚴重度高度相關，特別的是，其診斷力敏感度與專一性皆高於現行臨床上使用的其他血液測量指標，更值得注意的是，在 T 淋巴細胞中 DUSP22 去磷酸酶蛋白量之下降程度更可預測全身性紅斑狼瘡腎炎病人二年後之療效。相關研究已發表於國際知名期刊《自然通訊》(Nature Communications)及《Oncotarget》；此研究成果提供全身性紅斑狼瘡腎炎非侵入性的嶄新診斷方式，可開發為極具應用價值的非侵入性血液檢測套組。

13. 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，朝政府對肥胖與其相關疾病所導致的健保支出減少又更邁進一步。

14. miR 提供臨床醫學作為治療心血管疾病的新方向：本院團隊發現血液動力學具有調控血管內皮細胞內的 miRNA-10a 表現的能力，進而影響 miRNA-10a 的直接標的 GATA-6，以調節發炎訊息的啟動與抑制，此有助於釐清血液動力學調控血管動脈硬化的詳細致病機轉。另外，外在送入 pre-miRNA-10a 可以藉由抵銷震盪型剪力區域的 miRNA-10a 抑制行為，進而抑制震盪型剪力所誘導的 GATA6/VCAM-1 發炎訊息。此結果顯示 miRNA-10a/GATA-6/VCAM-1 此訊息途徑可以作為治療動脈硬化的重要標的，未來希望可以藉由維甲酸受體活化劑或 pre-miRNA-10a 誘導 miRNA-10a 大量表現，將有潛力可以發展為治療動脈硬化的新興藥物。研究成果已發表於 Circ. Res. 2015。

15. 發現腦中風的神經修補與治療藥物：本院團隊發現移植胎盤幹細胞(PDMC)到腦中風動物，會改善中風引發的神經損傷，減緩神經學症狀，抑制微膠質細胞的活化。以核磁共振技術發現腦發炎反應減少，以組織及免疫化學技術發現，移植細胞能存活於宿主腦中，並抑制了中風所造成的發炎作用。本研究已獲刊於 Cell Transplantation 期刊 (2015)。另外，以小分子藥物治療腦中風，發現 Pioglitazone 藥物可以抑制腦中風後微膠質細胞表現，改善運動行為及腦栓塞面積，抑制發炎反應。本研究已獲 Plos One 期刊接受刊登。

16. 發現不動桿菌屬可能是攜帶及傳播新興重要抗藥基因 NDM-1 的重要菌種：研究團隊找到一株攜帶新興抗藥基因 NDM-1 的不動桿菌菌種(*Acinetobacter soli*)，而後經疾管署回溯篩選同一醫院之菌株中，找到另一攜帶 NDM-1 基因的不動桿菌株

- (*Acinetobacter pittii*)。經序列相互比對，此二菌株間只有一個攜帶 NDM-1 基因的 47-kb 質體完全一致，證實此質體可在許多不動桿菌菌種間傳播，意味著此 NDM-1 質體可以被留存於不動桿菌屬內。此研究成果發現不動桿菌屬可能是攜帶及傳播新興重要抗藥基因 NDM-1 的重要菌種 (J Antimicrob Chemother, 2015)。
17. 發現規則使用 **clozapine** 治療可減少住院天數與急診使用次數：本院團隊發現規則使用可致律錠(**clozapine**)治療者，住院天數與急診使用次數均顯著低於使用 clozapine 治療前(Bipolar Disord., 2015)。本研究成果可提供臨床治療難治型雙極症患者採用 clozapine 治療，以促進療效之實證基礎。另外，也發現服用 clozapine 藥物有顯著較高之癲癇併發(J. Clin. Psychiatry., 2015, Accepted)。研究結果將可應用在臨床實務，避用該類藥物於有潛在癲癇風險之患者，以減少其併發。
 18. 本院癌症研究所研究團隊發現微核糖核酸 329 型及 410 型 (miR-329 and miR-410) 是負調控 Wnt/ β -catenin 訊號傳遞的關鍵分子。並且首度證實檳榔萃取物 Arecoline 的暴露，可以導致口腔細胞 14 號染色體 32.2 區域產生 DNA 甲基化(DNA methylation)，是造成微核糖核酸 329 型及 410 型表現量降低的主要機制。此研究成果已發表於國際頂尖期刊 Cancer Res. 2014 Dec, 74(24):7560-72. (IF=9.284)。
 19. 對於過去曾感染過 B 型肝炎病毒，但現在已非帶原者的患者的淋巴瘤病人中，過去的研究指出會發生致命的 B 型肝炎病毒再活化(HBV reactivation)，但其發生率及嚴重性仍然不明確。本院團隊與臺大醫院合作研究結果顯示，過去曾經感染 B 型肝炎的淋巴瘤患者，在接受 rituximab-CHOP 化療時而導致 B 型肝炎病毒再活化並不罕見，但可以 HBVDNA 的規律監測和迅速的抗病毒治療。(Hepatology)
 20. 本院發現蛋白激酶 MAP4K4 是負調控發炎性 T 淋巴細胞活化的關鍵分子，證實發炎性 T 淋巴細胞活化與脂肪細胞之間相互調控的作用，為第二型糖尿病致病機制。研究結果顯示免疫系統失調為代謝疾病發生之重要關鍵，MAP4K4 將可成為第二型糖尿病的潛力生物標記或治療標靶。(Nature Communications)
 21. 研究團隊發現發育早期之間葉幹細胞可有效地分化為骨骼肌，並有效地修復小鼠的骨骼肌損傷。骨骼肌退化/肌少症為老化引起之現象，可進而導至失能。臺灣老化人口逐年增加，如能及時修復骨骼肌將能避免其引起之失能與後續引發的疾病和社會成本。(Stem Cells and Development)
 22. 開發自動化次世代定序分析軟體：此軟體結合了各種外部資料，如從公用資料庫 1000 Genomes Project 所估算出的基因突變頻率、從 SeattleSeq 所取得的基因功能註解及從 Rutgers Map 所下載的基因位點等，依使用者的資料型態，若家族數不多，可執行染色體同源性分析，找出得病親屬間高度共享的染色體片段，再來可假設疾病模型(顯性或隱性)更進一步的找出致病位點，若家族數夠多，則可執行統計上的連鎖分析及關聯分析，找出統計上顯著的突變位點。此自動化次世代定序分析軟體已上線(<http://fampipe.sourceforge.net>)供研究人員免費下載，此研究論文已發表於 PLOS Computational Biology。
 23. 與疾病管制署、東海大學之合作研究，針對多重抗藥的基因 NDM (New Delhi metallo- β -lactamase 1) 發展感測機制，利用生物資訊方法分析與藥物作用之活性座結構，設計並製作出具有感測效果的元件。此項研究對於評估菌株的抗藥特性很有幫助，此篇文章被 Chem Commun 期刊選為封面文章。可以提供臨床檢體快

速篩檢細菌抗藥特性的測試，以避免不必要的醫療資源濫用與誤用。

24. 成功地建立了斑馬魚藥物篩選平臺，以減低內質網壓力及抑制 src 和 edn1 等方法來控制腫瘤的生長，可發展成預防肝癌的方法。證實了斑馬魚肝癌成魚或血管螢光斑馬魚胚胎、斑馬魚異種移植模式都可成為篩選抗肝癌藥物的平臺，並可利用肝臟紅螢光的轉基因斑馬魚胚胎檢查其肝毒性。相對於其他動物模型，斑馬魚可更快速地幫我們尋找新的抗癌藥物。
25. 溫度變化之健康效應：本院與日本及韓國合作團隊發現每日之間的溫度變化 (temperature variability) 增加會顯著升高死亡風險，且當天與前一天的溫度變化之增加對“較熱 ($>22.9^{\circ}\text{C}$) 地區”的影響性大於“較冷 ($\leq 11.7^{\circ}\text{C}$) 地區”。而單日之溫度變化 (日溫差) 每上升 1°C ，分別會增加東亞地區的全死因、循環系統疾病、呼吸道疾病死亡 0.58、0.81 和 0.90%。除了溫差外，日均溫亦為重要之影響因子，每增加 2.3°C 會使臺灣的自殺風險增加 7.8%。
26. 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，105 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 470 篇，平均影響係數為 4.912，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
99	443	3.893	1	87	17	65	170	113
100	478	3.94	3	84	18	59	187	107
101	532	4.335	5	105	23	70	240	147
102	538	4.203	7	121	23	75	247	145
103	517	4.135	8	130	18	64	220	137
104	468	4.239	2	132	22	56	242	153
105	470	4.912	6	187	22	57	262	165

27. 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	99 年	100 年	101 年	102 年	103 年	104 年	105 年
申請專利件數	55	52	50	45	26	54	34
獲得專利件數	18	24	34	46	41	37	33
合作件數	12	16	17	16	23	37	28
合作金額(千元)	24,998	32,743	188,094	40,232	51,015	92,779	35,254
授權件數	2	6	2	7	5	5	12
授權金(千元)	37,200	43,850	1,208	169,175	43,180	278,679	267,332

28. 國衛院提供醫藥衛生研究學者多元的研究經費申請管道。以嚴選通過率、多年期穩定補助，對於年輕學者，建立自己的研究特色；對於資深學者，提升其國際能見度。近年雖然提供之補助經費減少，但整體論文發表篇數及平均 Impact Factor 仍能維持穩定且成果優異，例如發表國內外論文平均之 Impact Factor 多維持在 4.75 以上。此外，於 105 年起開啟院、內外合作機制，以結合雙方研究人員專長、提升研發動能。為更整合聚焦研究主題、使資源能妥善利用，107 年起持續參酌

科技部審查委員建議，配合衛生福利部施政需求及國衛院發展任務，調整規劃各項徵求重點，整合國內重大疾病及衛生政策議題，共同推動臺灣醫藥衛生研究。

105 年度迄今本院推動十六大項研究計畫及業務成果如下：

1. 醫衛生命科技研究計畫

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

本計畫 105 年重大突破及效益列舉如下：

社會效益

- (1) **住院醫師納入勞基法之衝擊影響評估**：本院研究顯示，在現行醫院及醫師提供之醫療服務量、住院醫師招收數、訓練時間不變的情況，若住院醫師每週工時上限為 88 小時，住院醫師每週缺少的臨床工作時間合計約為 1 萬 3,574 小時至 3 萬 3,071 小時，如果以住院醫師補足缺少之臨床工時，約需增加 350 位至 806 位住院醫師；如果以主治醫師補足缺少之臨床工時，則需增加 224 位至 550 位主治醫師。若住院醫師工時上限為 40 小時，每週缺少的臨床工時約為 19 萬 1,930 小時至 22 萬 7,688 小時，本研究發現共有 12 科的住院醫師每週訓練時間大於 40 小時，在不影響住院醫師訓練時間的假設前提下，無法估算尚需多少人力來補足缺少的工時；如果以主治醫師補足缺少之臨床工時，則約需增加 3,153 位至 3,748 位主治醫師。未來若住院醫師工時縮減，外科體系之影響較大，建議各專科醫學會應提升訓練效率，訂定不同的學習評核項目(milestone)，若需調整住院醫師的訓練時間，也需有完整的配套措施。另外，建議主管機關應以整體為考量，盡早公布相關時程，以便醫院可提早因應與人力調度之準備。
- (2) **研擬「避免腎損傷用藥安全手冊」**：本院參與衛福部「慢性腎臟病防治與照護品質 5 年提升計畫」，自 104 年起，邀集各相關領域之專家學者及相關機關代表籌組指導委員會及工作小組，參考各國用藥指引及現況，並參考國內相關文獻及慢性腎臟病之現況，研擬「避免腎損傷用藥安全手冊」。由於慢性腎臟病高發生率、高盛行率、高醫療花費且影響國人健康及生活甚鉅的重大疾病，為了提供醫療專業人員用藥參考，並傳達、教育民眾正確用藥觀念及重要性，本院 105 年底辦理「避免腎損傷用藥安全手冊—相關權益人會議」，邀請 50 個相關醫學會/基金會/協會/製藥產業/公會、政府單位等共計有近百位專家共同討論，以廣納建議、凝聚共識，以使手冊內容更臻完善。手冊預計於 106 年上旬出版。
- (3) **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，壠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。
- (4) **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。

- (5) **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。
- (6) **慢性腎臟病防制之衛生政策成效評估**：為評估腎臟病防治成效，本院研究發現有 9 成以上的醫學中心和區域醫院有加入 early CKD 和 pre-ESRD 計畫，比例顯著高於地區醫院，此現象可能與醫療資源分布不均、地區醫院通常位於郊區及民眾對小醫院的信任度較低有關。此外，本院進行醫療院所慢性腎臟病防治問卷調查，政府提供的收案獎勵金僅有 3 成是給第一線醫護人員，多數獎勵金用於院方其他用途，即使有拿到獎勵金，其金額也不高。期望政府機關、醫療單位、學術研究單位，共同研商，完善配套措施，以促使照護獎勵金能真正分配到第一線工作人員，增進照護品質之效益。

產業效益

- (1) **多靶點激酶抗癌藥物 DBPR114 研發**：本院生藥所謝興邦研究員代表多靶點激酶抗癌藥物 DBPR114 研究團隊榮獲「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。單一靶點藥物對作用靶點位置的基因發生突變的癌細胞無法有良好的抑制效果，造成癌細胞無法完全被毒殺。因此必須要藉由同時抑制多個關鍵靶點，有效地阻斷其下游的訊息傳遞路徑才會產生更好的抗癌效果。本院研發的多靶點激酶抗癌藥物 DBPR114 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。同時也完成相關系列化合物全球專利布局，已獲准中華民國、美國、歐盟與中國大陸專利。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。
- (2) **EV71vac 防腸毒(去活化腸病毒 71 型疫苗)研發**：疾管署疫苗中心團隊自 2002 年開始腸病毒疫苗量產純化與檢驗系統之研究，開發出原型疫苗株與產製相關技術，並於 2007 年由本院疫苗中心承接疾管署的研發成果，於本院疫苗中心建構 cGMP 生物製劑廠與後續研究至量產臨床試驗用成品，開發出以無血清 Vero 細胞培養腸病毒 71 型病毒，經去活化後製備全病毒粒子之死毒疫苗，執行臺灣人用疫苗研發計畫。去活化腸病毒 71 型疫苗為臺灣第一個完全自行從實驗室研發至進入人體臨床試驗之自製兒童疫苗，且此產品為我國在生物科技上，官方、學術、醫界與產業多方合作之典範。我國現能研發符合 PIC/s cGMP 規格疫苗量產製程與生產設施，並建立新型病毒疫苗研發之法規諮詢及輔導機制，有助於扶植本土生技產業來開發新型疫苗。本院未來將持續相關研發工作，以協助國內廠商加速腸病毒 71 型疫苗的上市，以預防孩童因感染腸病毒 71 型病毒所造成的手足口症，期望降低引發重症發生率來保障孩童健康。
- (3) **開發「多功能生物反應系統」**：本院所開發之「多功能生物反應系統」為利用封閉

式生物式生物反應系統及三維多孔鈣交聯褐藻酸生物支架，可客製化生成三維類骨組織團塊，用以取代高濃度自體血小板血漿療法，治療退化性關節炎。目前已於 105 年 10 月獲衛福部核准通過技術移轉予國璽幹細胞應用技術股份有限公司。

- (4) **新穎小分子 C 型肝炎病毒抑制劑 DBPR110 之藥物探索與發展**：本院抗 C 型肝炎病毒研究團隊以「新穎小分子 C 型肝炎病毒抑制劑 DBPR110 之藥物探索與發展」獲選 2016 臺北生技獎「技轉合作獎」銀獎。這是國衛院繼去年「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。研究團隊以 C 型肝炎病毒蛋白 NS5A 為分子標靶，透過循理性藥物設計以及化學修飾方法，從數百個新型的「脯胺酸衍生物」中成功的發展出一個臨床候選藥物 DBPR110。其對不同基因型之 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，非常適合以低劑量、每天口服給藥一次的方式進行治療，增加使用的便利性。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。
- (5) **H7N9 人用疫苗開發**：因應 2013 年 H7N9 禽流感疫情，本院於該年承接衛生福利部流感 H7N9 人用疫苗開發計畫，迅速於 1 年內完成臨床前疫苗研發，並成功技轉予基亞疫苗生物製劑股份有限公司(簡稱基亞疫苗)，由基亞疫苗進行後續臨床試驗。藉由本院「研發-技轉-廠商承接」之合作模式可加速產品開發與上市，適用於具有高度時效要求的新興傳染病疫苗研發，不僅帶動國內生技產業在新型流感疫苗的發展，更有助於提升國家防疫能量，成果榮獲今年 2016 臺北生技獎「技轉合作獎」銅獎。
- (6) **開發於腫瘤細胞活化的鉑金藥物**：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—「胞鉑」(NHRI-CPN，英文為 bubble-platin)，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。目前已於 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。
- (7) **全陶瓷醫用骨水泥之備製**：本院開發創新具塑形能力填充生醫材料「骨水泥」，具備含縮短骨水泥硬化時間、具可供注射及高塑形能力、成分和自然骨相似、高孔隙率、具骨引導修復效果、無毒、不刺激周邊組織及高度生物相容性等優勢。未來將可應用於牙科修補、齒槽骨修復、骨科填補修復、脊椎椎體修復、整形外科應用及藥物載體釋放等。目前已於 105 年 4 月獲衛福部核准通過技術移轉予臺灣微創醫療器材股份有限公司。
- (8) **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」。
- (9) **發展抗癌候選藥物**：本院選定 DBPR114 為多激酶靶點抗癌候選發展藥物，能有效抑制數個與癌症相關激酶，對於多種人類癌症細胞株亦具有絕佳抑制生長的效果，本候選藥物已於 103 年 8 月開始進入臨床前試驗發展階段，並於 105 年 4 月完成臨床前毒理試驗，試驗報告陸續取得中，其他相關試驗陸續規劃與進行中。另 DBPR104(具有抗微管蛋白(anti-tubulin)活性的抗癌候選藥物)的發展方面，杏國新藥股份有限公司

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 月再獲臺灣 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。

- (10)發展抗糖尿病候選藥物：本院有關抗糖尿病候選藥物 DBPR211 的發展，已完成各項臨床前試驗與規劃第一期人體臨床試驗，也於今年 4 月 20 日向美國 FDA 提出 IND 申請，順利於 5 月 20 日獲核准，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具體成功案例。
- (11)發現 GLK 蛋白激酶為預測肺癌復發轉移之嶄新生物標記：本院與臺中榮民總醫院合作發現 GLK/MAP4K3 蛋白激酶(protein kinase)於肺癌細胞中過量表現，乃是早期偵測肺癌復發轉移之嶄新的生物標記。相關研究已發表於《癌症標靶(Oncotarget)》學術期刊。GLK/MAP4K3 相關研究成果將可望為治療 NSCLC 及追蹤癌症轉移的醫療策略帶來新的契機，研究團隊持續研究以 GLK/MAP4K3 為治療癌症之新穎標靶分子，目前已開發藥物篩選平臺，並且「MAP kinase kinase kinase 3(MAP4K3)as a biomarker and therapeutic target for autoimmune disease, cancer, inflammation, and IL-17-associated disease」案已獲中華民國專利、美國專利以及韓國專利；其他多國專利正審查中。此專利家族可保護本院發展出嶄新的抗癌藥物標靶分子 GLK/MAP4K3，極具生技產業發展潛力。

科學效益

- (1)SORBS1 的遺傳變異確實與是否罹患高血壓及高血壓的發病年齡有相關性：本研究以 1,136 位來自「史丹福—亞太地區高血壓抗胰島素基因研究」研究計畫的中國人針對 SORBS1 的 9 個常見已標記基因位點進行基因鑑定，並探討 SORBS1 基因變異與血壓、年齡及有高血壓的中國人群是否有關聯。結果發現 rs2281939 和 rs2274490 與收縮壓和舒張壓具有顯著相關，rs2274490 也顯著與是否有高血壓有關，在調整性別、BMI 及抗高血壓用藥之後則發現 rs2281939 和 rs2274490 與高血壓的發病年齡有關聯。後續將進一步探討血壓調節相關遺傳變異的生理機制，此研究成果已發表於國際期刊(Medicine (Baltimore). 2016)。
- (2)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)
- (3)發現非肥胖型第二型糖尿病致病機轉，發炎性 T 淋巴細胞有潛力開發為生物偵測標記：本院研究團隊與臺中榮民總醫院研究團隊聯手合作，結合基礎醫學及臨床醫療研究，成功揭示 MAP4K4 激酶缺失造成之「發炎性 IL-6+IL-17+ T 淋巴細胞」過度增加與活化，正是非肥胖型第二型糖尿病的致病關鍵。相關研究已發表於國際知名期刊《自然通訊》(Nature Communications)及《Oncotarget》；不同以往研究著重肥胖才會誘發此症的觀念，研究發現其與免疫發炎反應有密切關連，為防治亞洲地區常見之非肥胖型第二型糖尿病的醫療策略帶來嶄新的醫療方向。
- (4)發現宿主調控腸道菌叢生態平衡相關基因，肥胖與相關代謝症候群之細菌療法展曙光：研究發現 dusp6 基因剔除小鼠能抵抗高油脂飼料造成之肥胖，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 基因穩定有益於宿主代謝之腸道裡的菌叢生態，證明特定腸道菌相能有效增加宿主能量消耗而達到抑制飲食所引起肥胖的效果。此研究成果證實遺傳基因和飲食因素對腸道微生物組的平衡皆有關鍵作用，肥胖與相關代謝症候群

之細菌療法展曙光。

- (5) **發現第四號染色體肝癌相關基因，為癌症遺傳學新見解，精準醫療新方向：**本院與國立陽明大學、中央研究院、高雄醫學大學、和信治癌中心醫院等機構研究人員組成肝癌研究團隊，以榮陽團隊第四號染色體基因體定序為基礎，找到與肝癌有關的抑癌基因，並且發現一個新的癌症遺傳機制，將有助於未來發展肝癌風險預測、篩檢與個人化精準醫療新策略。研究成果已刊登於國際期刊《PLOS Genetics》
- (6) **開發了一套自動化次世代定序分析軟體：**此軟體結合了各種外部資料，如從公用資料庫 1000 Genomes Project 所估算出的基因突變頻率、從 SeattleSeq 所取得的基因功能註解及從 Rutgers Map 所下載的基因位點等，依使用者的資料型態，若家族數不多，可執行染色體同源性分析，找出得病親屬間高度共享的染色體片段，再來可假設疾病模型(顯性或隱性)更進一步的找出致病位點，若家族數夠多，則可執行統計上的連鎖分析及關聯分析，找出統計上顯著的突變位點。此自動化次世代定序分析軟體已上線(<http://fampipe.sourceforge.net>)供研究人員免費下載，此研究論文已發表於 PLOS Computational Biology。

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 106 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	持續探討各族群健康促進及健康不平等議題，檢討健康照護體系及資源配置，建置衛生資訊及衛生研究基礎建設，並將研究成果進行實證轉譯，作為政府政策制訂及健康促進策略之參考。105 年度之研究重點包括醫事人力推估、實證衛生轉譯研究、照護體系及醫療資源配置探討，以及公共衛生研究基礎建設建置及研發等。。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 醫事人力推估方面，已大致完成物理治療師、醫事放射師、眼科醫師供給面之推估，需求面正進行健保資料庫分析，後續將進行未來需求推估。 2. 提供 NHIS 歷次調查中 22 項健康指標之比較分析結果，供健康署至衛福部報告。 3. 職場健康方面，已與北中南健康職場推動中心召開四中心聯合會議，針對久坐職場、周全性職場健康促進推動模式、示範職場篩選方式交換意見。 4. 環境公平性探討方面，刻正利用全死因死亡率(all-cause mortality)與地區剝奪指數(Area Deprivation Index, ADI)進行 Lorenz Curve 及 gini coefficient 之分析，以評估 ADI 是否可替代社經地位作為健康友善環境指標。
促進中老年人健康老化	蒐集中老年人訪談、身體檢查、血液及尿液樣本採集等，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，以及老化功能衰弱對慢性疾病及後續不良預後之相關性。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臺灣中老年人健康因子及健康老化長期研究-第二期計畫正進行桃園地區第 2 期收案，另規劃今年度於花蓮地區之第 2 期收案工作。 2. 在老年功能衰退方面，已完成 2,836 位中老年人四年追蹤期間身體功能資料的除錯及遺漏資料補正，目前針對初步橫斷面研究結果進行論文撰寫及發表。
兒童醫學與健康研究	進行兒童及青少年長期健康行為追蹤研究，進行兒少身	<ol style="list-style-type: none"> 1. 兒童及青少年行為長期發展研究已完成第 16 波問卷調查，施測對象為第一個世代學生(2001 年就讀國小 1 年級)，應訪人數為

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	心發展趨勢分析，探討行為及健康之影響因素；籌組臺灣兒童及青少年健康福祉研究團隊；探討心臟病病童父母的親職壓力問題。	2,126 人，共回收 1,838 案，完訪率為 86.5%。 2. 已參考各國先天性心臟病病童家庭問題相關文獻，歸納先天性心臟病童父母親職壓力以及兒童發展問題研究之測量工具將分為：(1)個人背景資料；(2)父母親職壓力-短版 (Parenting Stress Index: Short Form)；(3)兒童行為量表等三個面向。
臺灣微生物抗藥性監測	本研究將持續執行進行臺灣細菌及黴菌抗藥性監測，並參考監測結果，配合臨床醫師，分析其臨床抗生素的使用狀況，並比較不同抗生素治療的預後是否有所不同。	1. 研究團隊調查 TSAR 計畫中來自各種檢體的 400 株克雷白氏肺炎菌的 pks 盛行率及其相關因子。其中有 67 株(16.7%)檢測到 pks 基因簇，此陽性率比國外之菌高。多變量分析顯示，K1、K2、K20 和 K62 荚膜型及低抗藥性為 pks 陽性菌的相關獨立因子($p < 0.001$)。此外，幾乎所有的 pks 陽性菌(95.5%)皆同時帶有 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民眾的菌群中 pks 菌盛行率及這些菌跟不同疾病的關聯之必要性(Sci Rep, 2017)。 2. 針對社區人畜共通抗藥細菌之研究，研究團隊完成 120 多株市場肉品分離出的大腸桿菌抗多粘菌素(colistin)的基因(mcr-1)的測試，初步結果顯示其陽性率為 7.3%，比臨床菌株的盛行率高。 3. 2017 Taiwan-ISHAM Symposium for Medical Mycology 於 3 月 10 日假臺大醫學院圓滿完成。
代謝及免疫發炎疾病	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「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。	1. 心血管及代謝症候群之相關流病及臨床研究 (1)基因與環境對於新陳代謝及心血管相關性狀的影響及風險評估方面，團隊將第一及第二批 Taiwan Biobank 的資料合併，針對空腹血糖表現型分析的結果，利用 metabochip 進行 replication 分析，成功驗證顯著 SNPs 與空腹血糖的相關性，並發現有些基因上有新發現的與空腹血糖相關的變異，投稿至 BMC Genomics 的文稿修改中。 (2)社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究方面，延續前一年度的結果，關於血壓變化與診斷失智症的關係，團隊發現收縮血壓與舒張血壓的變異愈高，則失智症發生的風險愈高，進一步分析，舒張壓的高變異(variability)與失智症的發生有獨立於年齡的顯著關係，這樣的關係可能來自於舒張壓(Diastolic BP)快速的下降，團隊發現，舒張壓下降速率較快的這一群人，有較高的舒張壓變異情況。因此，提早檢測出舒張壓高變異(visit-to-visit variability) 可以發現潛在的失智症高

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>風險族群。</p> <p>(3)控制血壓以降低第 2 型糖尿病腎臟病變風險之研究方面，持續收案並進行問卷資料鍵入與生化檢體收集與檢驗，且定期追蹤問卷鍵入資料之完整性及追蹤病人回診情形與監控其血壓控制。截至目前為止，符合收案條件者累計 1,236 人，在實驗組與對照組的微量或巨量蛋白尿發生率方面，觀察至 106 年 3 月，實驗組與對照組的發生率分別為 4.75 /每千人月及 4.67 /每千人月，兩組並無統計顯著差異，由於目前觀察時間尚短，因此應持續追蹤觀察後再進行比較。</p> <p>2. 動脈粥狀硬化機制與治療研究</p> <p>(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為探討血液動力學對血管內皮細胞發炎訊息調控機轉的影響，進而從中尋找治療標的，最終希望可以以血液動力學為基礎發展新的抗血管粥狀動脈硬化的藥物。團隊將內皮細胞給予不同剪力刺激，進而以 RT-qPCR 比較細胞內部 miRNA-10a 與其他已發表受到流體調控之 miRNA (shear-sensitive miRNAs)的表現量差異。結果發現在內皮細胞受到震盪型剪力刺激時，miRNA-10a 為眾多 miRNA 中表現量最低的；而當內皮細胞受到脈衝型剪力刺激時，miRNA-10a 的表現量則為較高表現量的 miRNA 其中之一。</p> <p>(2)探討與血管堵塞之相關因子方面，團隊已成功分離並培養小鼠血管平滑肌細胞，並給予血管平滑肌細胞發炎激素的刺激後初步發現，平滑肌細胞會大量釋放單核球趨化蛋白-5 (MCP-5)、胸腺活化調節趨化因子 (TARC)、組織因子 (tissue factor)、纖維母細胞生長因子-21 (FGF-21)、肝細胞生長因子 (HGF)、胰島素生長因子結合蛋白-6 (IGFBP-6)、金屬蛋白酶-2 (MMP-2)、五聚蛋白-3 (pentraxin-3)等發炎激素的分泌。</p> <p>(3)植體動脈硬化的診斷及治療部分，為利用豬隻動物模型研究代謝症候群對植體動脈硬化及骨髓間葉幹細胞免疫調控效應之影響，以觀察植體動脈硬化發展過程中促發炎因子的變化並找出造成骨髓間葉幹細胞免疫調節功能因代謝症候群而受損的因子。團隊已開始餵食李宋迷你豬正常飲食或高脂肪飲食。預計於 5 個月後，測量體重、體脂肪含量、血壓，以及血漿三酸甘油酯、葡萄糖和胰島素濃度並進行靜脈葡萄糖耐受性測試，評</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>估代謝症候群誘發情形。</p> <p>3. 血管病變機制探討</p> <p>(1) 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，團隊延續前一年度研究，以蟲草素處理血管平滑肌細胞，並以西方點墨式分析法檢驗其對 JNK 與 ERK 磷酸化之影響，結果發現蟲草素之處理顯著地減少 JNK 及 ERK 之磷酸化。證實蟲草素可抑制血管平滑肌細胞中 JNK 及 MEK/ERK 訊息傳遞途徑之活化。</p> <p>(2) 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方面，團隊擬以化學藥劑 cisplatin 誘導老鼠急性腎衰竭，以及由單側輸尿管阻塞 (Unilateral ureteral obstruction, UUO) 誘導老鼠腎衰竭。初步成果顯示，經血液，尿液及腎組織切片染色指出團隊可以 cisplatin 誘導老鼠急性腎衰竭；經血液，尿液，水腎及腎組織切片染色指出團隊亦可 UUO 誘導老鼠腎衰竭。</p> <p>4. 免疫發炎疾病</p> <p>(1) T 細胞免疫反應及相關疾病之細胞訊息傳遞方面，團隊運用 T 淋巴球專一性 MAP4K3 (GLK) 基因轉殖小鼠之 T 細胞中，分析除了 RORgt 轉錄因子之外，其他 IL-17A 轉錄因子與 IL-17A 基因啟動區的結合能力，並開始建立並分析 T 淋巴球專一性 MAP4K3 (GLK) 基因轉殖暨 IL-17A 基因剔除小鼠。初步結果顯示 T 淋巴球專一性 MAP4K3 (GLK) 基因轉殖小鼠之 T 細胞中，轉錄因子 BATF 與 IL-17 基因啟動區的結合能力沒有改變。</p> <p>(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方面，巨噬細胞為腫瘤微環境內主要的發炎性細胞，對腫瘤微環境內的發炎反應，以及腫瘤的成長有重大的影響。為了研究巨噬細胞在腫瘤微環境內的功能，在第一季中，團隊已建立起了 THP-1, RAW264.7，以及由小鼠骨髓衍生的巨噬細胞等，三個巨噬細胞偏極化的研究模式。</p> <p>(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方面，本季團隊主要工作為建立脂肪組織浸潤之 B 細胞的純化方法。分別取一般小鼠及高脂飼料飼養的肥胖小鼠之小鼠皮下與附睪的脂肪組織，純化脂肪組織浸潤之免疫細胞，並分析免疫細胞組成。初步發現皮下脂肪組織浸潤之 B 細胞約占所有浸潤的免</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>疫細胞的 30%，附睪脂肪組織浸潤之 B 細胞約占 5%。團隊將純化小鼠皮下脂肪組織浸潤之 B 細胞繼續測試體外培養條件。</p> <p>(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，團隊預計持續深入探討特異性去磷酸酶基因在高脂飼糧誘導代謝症候群模式中可能扮演的角色。之前結果顯示 dusp6 基因剔除鼠在高脂飼糧誘導代謝症候群模式下有不易發胖並不易得第二型糖尿病的趨勢。延續之前已完成從 dusp6 基因剔除鼠進行糞便菌群移植到野生型的研究結果，本季開始進一步探討 dusp6 基因剔除鼠與野生型小鼠間相異的腸道菌群。已以這些 dusp6 基因剔除鼠糞便分離可能的減肥益生菌種，目前正嘗試進一步鑑定與培養。</p> <p>(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，團隊於第一季的執行重點為建立同源腫瘤(肺癌與攝護腺癌)內腫瘤入侵免疫細胞的分離平臺。團隊以 FACS 分析方法了解同源腫瘤內不同入侵免疫細胞的分布，同時也測試入侵免疫細胞的分離方法。經多次調整後，已成功建立腫瘤分離與 FACS 篩選腫瘤入侵免疫細胞的實驗步驟。</p>
癌症預防與治療	<p>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>	<p>1. 上呼吸消化道癌研究：</p> <p>(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：研究團隊進行臨床研究訪談個案收案業務，截至 3 月下旬已完成 869 位研究個案及 1,031 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。</p> <p>(2) 探討環境因子誘導及表觀遺傳調控之微核糖核酸在口腔癌發炎反應中扮演的角色：研究團隊利用 pyrosequence 技術，目前已完成 3 株正常口腔上皮細胞株及 12 株口腔癌細胞株的甲基化圖譜及甲基化熱點分析。分析長度為 666bp，共 45 個 CpG 位點。經由甲基化熱點分析，變異區域集中在前 11 個 CpG 位點。</p> <p>2. 胰臟癌整合性研究：</p> <p>(1) 分泌性 HSP90 誘導人類胰管表皮細胞的細胞幹性之機轉探討：研究團隊將分別表達 Bmi1、EZH2、Oct-4、Nanog、Sox2 及 KLF4 之 shRNA 的質體送入 HPDE 細胞株內並以抗生素篩選出穩定表現株，然後利用 chromatin immunoprecipitation assay</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>分析 Bmi1、EZH2、Oct-4、Nanog、Sox2 或 KLF4 之表現與否對 rHSP90 α 誘導 TCF12 結合到 E-cadherin、CD133、CD326 及 CD44 的 promoter 區域之影響。初步觀察到 Bmi1、EZH2、Oct-4、Nanog、Sox2 及 KLF4 對 rHSP90 α 誘導 TCF12 結合到 E-cadherin、CD133、CD326 及 CD44 的 promoter 區域之影響，將進一步分析確認。</p> <p>(2)胰臟癌淋巴轉移機制研究與治療策略研發：本團隊透過基因微陣列分析發現數種化學激素及其受體在高淋巴轉移胰臟癌細胞的表現會顯著上升，進一步以定量聚合酶鏈反應印證這些化學激素及其受體的增加，顯示它們可能在淋巴轉移扮演重要的角色。</p> <p>(3)尋找新穎胰臟癌幹細胞相關治療標靶：研究團隊成功利用 lentivirus-mediated shRNA 在胰臟癌幹細胞表達，並抑制約百分之七十的 ASPM 蛋白表現。初步證明抑制 ASPM 表現後可以有效抑制其中 Wnt reporter 活性，並抑制其生長為腫瘤團塊的能力，證明 ASPM 的確是調控胰臟癌幹細胞幹原性的重要因子。目前正測試以微脂體包覆 ASPM siRNA 在體外環境中 transduce ASPM siRNA 至胰臟癌幹細胞的能力，以及其抑制 ASPM 表現的效果。</p> <p>3. 其它癌症研究：</p> <p>(1)發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法：利用胰臟癌細胞株 MIA PaCA-2 建立具 oxaliplatin 抗藥性之細胞株，並利用 10ug/ml 濃度的 oxaliplatin 篩選出一抗藥性細胞株。經初步確認與原 parental cell line 相較，其對 oxaliplatin 之抗藥性提高約 20 倍 (0.78 v.s. 18.07ug/ml)。</p> <p>(2)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：研究團隊使用肝特异性過度表達 MAN1A1 斑馬魚模型，在早期觀察到脂肪變性和炎症以及晚期觀察到肝癌形成，伴隨著未折疊的蛋白質反應途徑-BiP 的表達增加。這些數據顯示 MAN1A1 的過度表達激活未折疊的蛋白質反應途徑，並可能啟動肝癌轉移。本研究結果手稿已被 Hepatology Communications 雜誌接受。</p> <p>4. 臨床試驗研究：106 年執行之癌症臨床研究計畫計有 T3212、T2312、T2212、T1214、T1Z14、T3214、T1914 等七項計畫，本年度第一季新進案 59 例，總計收案 1,079 例。另外，參與 BIG 乳癌國際臨床試驗 OlympiA</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		新計畫，截至 106 年 3 月底止臺灣共計 11 家醫院參與進案，已篩選 215 例，進案 5 例；全球總進案 827 例。
老化與神經退化疾病	以「骨關節系統老化研究」、「神經退化疾病」、「神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究」、「幹細胞之再生醫學應用」及「攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的開發」等 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>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，團隊利用腸道細菌(Ecc15)感染阿茲海默症果蠅分析果蠅的存活率，初步顯示發現阿茲海默症果蠅對腸道細菌感染的抵抗力下降，存活率比對照組果蠅低。</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，團隊以西方點墨法進行 FUS 蛋白在突變菌株中含量分析，初步顯示 FUS 蛋白在所分離出之突變菌株中相對的不穩定。</p> <p>(3) 以果蠅模式生物探討神經元修剪與神經退化疾病之關聯性，延續前一年度研究，團隊初步發現過度表達 Babo-a 拯救了 miR-34 誘導的 MB 軸突修剪缺陷，全基因組預測算法，TargetScan 和 PicTar，Babo 被預測為 miR-34 的潛在靶標和其表達水平的 Babo mRNA 在 S2 細胞中輕度下調。</p> <p>(4) 以斑馬魚研究 nicastrin 的發育功能及其與阿茲海默症的關聯，延續前一年度的工作，研究 nicastrin 基因在色素減退上的機制，以及探索斑馬魚 nicastrin 變異種是否有阿茲海默症有關的病理症狀。初步結果顯示，未成熟的黑素體(melanosome)可能導致黑色素細胞(melanocyte)壞死(necrosis)在 nicastrin 變異種中。使用 γ-分泌酶活性抑制劑 DAPT 造成胚胎黑色素細胞脫色。</p> <p>(5) 探討 Cisd2 及其促進劑 PZ-19 在阿茲海默症之神經保護功能，團隊已經成功建立可以定量分析 Cisd2 結合蛋白 Calpain2 在小鼠的海馬迴神經細胞內的表現量的方法。另外，團隊已利用 HEK293 細胞篩選平臺，確認 PZ-19 可以提升 Cisd2 基因表現。</p> <p>2. 幹細胞之再生醫學應用</p> <p>(1) 神經幹細胞衍生之神經生長因子及抗發炎因子於神經再生的機轉，延續前一年度研究，團隊為了比較 F1B-GFP 與 F1B-Cre 這兩種不同報導基因在轉植基因鼠內的表現模式的相同及相異之處。目前已成功培育出 ROSA 26/ F1B-Cre 基因轉植鼠並開始採集組織探討 β-galactosidase 的報導基因表現於腦組織之分布情形。比較 F1A-CreERT2 轉植基因鼠的不同組織的 CreERT2 報導基因的</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>表現結果，證實 F1A-CreERT2 的表現專一在小鼠的心臟部位並且隨著 Tamoxifen 處理濃度的增加其表現量增加。</p> <p>(2)研究組織間葉幹細胞對於應用上的策略，團隊成功分離出胰臟組織間葉幹細胞，以及驗證此幹細胞 Sca-1+, PGDFR+, CD45-, CD11b-及 nestin 之表現，以及分化為硬骨、軟骨、及脂肪的能力。</p> <p>(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，延續前一年度研究，利用流式細胞分析儀，團隊已建立可區分腦內具有強度自我更新且分化能力的神經幹細胞、與具有快速增生能力的神經前驅細胞的平臺。此平臺正用於分選出這些不同分化層級的細胞，已進行腦血管匿居培養的實驗。</p> <p>(4)研究操控 Notch 和 TGF-beta 訊息來應用於毛囊再生和表皮修復，團隊以 HEK293T 細胞運用 liposome liposome-based 轉染試劑暫時轉染重組蛋白表現質體，目前在 10 CM 培養盤轉染 2.5 μg 表現質體，可以在 8 ml conditional medium 回收重組蛋白游離配子 8 μg；四次暫時轉染及純化結果約獲得 280 μg 重組蛋白游離配子。</p> <p>(5)研發應用間質幹細胞 exosomes 於腦損傷之治療，本季主要為建立建立腦損傷海馬迴萎縮小鼠模式。團隊將 Camk2a-tTA 及 tetO-DTA mice 配種。若將其所產生之子代之飼料中的 doxycycline 移除，會造成海馬迴 CA1 區域神經細胞的凋亡。</p> <p>3. 神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究</p> <p>(1)腦中風與神經發炎研究方面，團隊將探討腦中風三小時後所產生的發炎及神經退化泛應。研究將有助於未來發展三小時窗期以外的治療腦中風策略。團隊以胚胎培養神經細胞及微膠質細胞完成建立腦中風細胞模型。將可應用於探討神經發炎反應與腦損傷的關係。並建立腦中風動物模型，探討神經發炎反應。將以實驗動物分析腦中風後神經發炎反應與腦損傷的關係。建立神經影像探討神經發炎對中風後腦損傷影響參數。</p> <p>(2)嗎啡 mu 受體藥物對腦中風的治療，團隊延續前一年度研究，在腦中風後小鼠於早期時給予 Naltrexone (NTX)。Mu KO 組和 WT 小鼠在第 0 天 (D0) 接受 2 小時永久性 MCAo 手術，二品系小鼠隨機分成 vehicle 組或 NTX 組。在中風後第 3 至 5 天施打 NTX。第 5 天利用 Nissl 染色</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>法檢查腦切片 (25 μm) 中的壞死面積。初步發現在腦中風小鼠於早時期給予 Naltrexone (NTX) 可降低腦壞死區域。</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，主要為探討可溶性環氧化物水解酶如何經由調控星形膠質細胞，進而影響阿茲海默氏症的病理生成。團隊首先利用乙型類澱粉蛋白的促炎性特點，建立阿茲海默氏症星形膠質細胞過度活化之研究模型。初步的研究結果顯示，乙型類澱粉蛋白會導致星形膠質細胞產生更多的 VEGFA，以及增加 STAT3 的過磷酸化。這些現象都會引起星形膠質細胞的過度活化。而過多表達可溶性環氧化物水解酶，則會抑制乙型類澱粉蛋白引起的這些反應。染色質免疫沉澱法(CHIP assay)的結果也指出，VEGFA 的上升可能是可溶性環氧化物水解酶調控其特定 promoter 區域活性的結果。</p> <p>(4) 開發 Lipocalin-2 抑制劑成為腦中風治療藥物之研究，團隊延續前一年度研究，建立可以產生人類 Lipocalin-2 蛋白的表現系統，並已經成功地產生並且純化人類 Lipocalin-2 蛋白。這些蛋白不但可以用來製造和篩選 Lipocalin-2 單克隆抗體，也用於研究 Lipocalin-2 蛋白在體內的直接功能。</p> <p>4. 攝護腺癌創新致病機轉與檢測標的開發：探討攝護腺癌轉移新穎治療及預後方法方面，團隊發現 Oncomine 與 PubMed GEO profile 中的 datasets，均顯示相較於 primary prostate tumors，轉移的 metastatic prostate tumors ROR2 基因的表現量較低。而購買的 tissue array，經過 IHC staining 並兩位病理醫師檢視，也顯示轉移的攝護腺腫瘤的 ROR2 蛋白質表現量較低。顯示 ROR2 在攝護腺癌中可能扮演 tumors suppressor 的角色。</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，團隊延續前期研究，已成功建立"點式"西方點墨法偵測 MMP13 表現，可作為後續大量藥物篩選平臺。並成功於 lentivirus 載體上接入 NFkB reporter 並經定序確認。</p>
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，探討環境因子對國人肺部、心血管及呼吸道疾病之影響。106 年度持續探討環境荷爾蒙對國人及未來世代健康	1. 在空污對健康影響方面，本季執行(1)人類肺動脈平滑肌細胞暴露高雄冬季 PM2.5-10 及花蓮春季 PM2.5-10 懸浮微粒之細胞毒性試驗；(2)建置臺灣空氣 PM2.5 懸浮微粒萃取步驟之標準流程；(3)執行小鼠暴露高雄冬季 PM2.5-10 及花蓮春季 PM2.5-10 懸浮微粒 2 週及 4 週之動物實驗。

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	之衝擊，以及空氣污染對國人健康之衝擊 2 大主題研究。	2. 在環境荷爾蒙對健康影響方面，完成順鉑抗癌藥的細胞毒性劑量反應關係，發現雌激素會弱化順鉑對雌激素受器陽性癌細胞的殺傷力。
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」，藉由結合本院各項已建置之分子免疫學、疫苗製備等技術，持續從感染症致病原之監測、致病機制進行基礎的免疫學、病理學、分子機制，到臨床資料分析，以作為疫苗研發與製造之基礎，供本土感染症之需。	<p>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，團隊在所收集的 1,181 支臨床菌株中，皆完成了 SCCmec 分型，其中帶有 mecA 基因的有 684 支，占約 58%，隨後以 MLST 分型方法分析了其中 78 支菌株。國內常見的 CA-MRSA ST59:SCCmec type V 有 26 支(33%)，HA-MRSA ST239:SCCmec type III 有 4 支(5.1%)，ST5:SCCmec type II 有 1 支(1.3%)，ST45:SCCmec type IV 有 3 支(3.8%)。此外，我們也從醫護人員鼻腔帶菌調查中發現畜產相關型抗藥性金黃色葡萄球菌 ST398:SCCmec type V 有 1 支(1.3%)。因此在未來計畫中將會針對此五種型別的金黃色葡萄球菌特性做進一步的毒性基因分析以及對細胞感染能力的探討。</p> <p>2. 針對臺灣麴菌症分子流行病學及抗藥性監測，此期收集自全國 9 間醫院的 49 株 <i>A. terreus</i> 臨床菌株中，所有菌株 amphotericinB MIC 均\leq2 mg/L，也未發現 azole 抗藥性菌株。此初步研究結果顯示，於治療 <i>A. terreus</i> aspergillosis 時，抗黴菌藥物抗藥性可能不是優先考慮議題。</p> <p>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，以結核桿菌菌株感染小鼠巨噬細胞(Raw 264.7 cell)，將上清液分別進行 TNF-alpha、IFN-gamma、IL-2、IL-5、IL-17、IL-10 等細胞激素濃度的測定，結果顯示小鼠巨噬細胞(Raw 264.7 cell)感染 MTB 後，除了 TNF-alpha 濃度有顯著上升外其他的激素濃度並無明顯變化。而後以不同株的結核桿菌(Ancient Beijing, modern Beijing, Haarlem, EAI)感染小鼠巨噬細胞後發現均會造成 TNF-alpha 濃度的上升。</p> <p>4. 有關國家衛生研究院臺南病毒檢驗與研究實驗室，監測結果顯示 2017 年年初流感趨勢下降，主要偵測到型別以 H3N2 為主，屬於 clade 3C.2a1。HA 胺基酸序列分析則發現新變異位點包含 N121K，K160T 和 N171K。偵測到零星 H1N1 個案，分析 HA 序列屬於 clade 6B.1。</p> <p>5. 有關針對 EB 病毒相關癌症發展調控細胞代謝的新型療法，已建立了 EB 病毒影響 B 淋巴瘤和鼻咽癌細胞代謝途徑的 2 種細胞模式，並且已利用 LC-MASS 生化分析平臺成功測量細胞內各種代謝物質的含量。</p>
研究平臺及疾病模	持續擴充或建立生物資訊平	1. 基因體醫學研究：微生物基因體學之醫療應用發展：進行一株造成醫學中心院內群

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
式發展建立	臺及資料庫，開發基因體醫學與技術平臺，研發遺傳流病相關統計方法，發展新的臨床試驗設計方法。	<p>聚感染的 <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> 的全基因體定序。另預計七月可以完成開發克雷白氏肺炎菌 K62 型的分子標記 PCR 偵測法。</p> <p>2. 建立研究平臺及發展疾病模式:</p> <p>(1) 基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之研究：研究團隊已針對全基因組關聯研究(GWAS)資料進行品質控制(QC)及相關分析，目前正在研究次世代定序(NGS)資料之轉檔與 QC，以利後續基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之分析。另外研究團隊也正發展方法，針對長期追蹤家族資料，偵測影響多元重複觀測表現型(包含疾病或連續測量值)之罕見變異，並將方法應用在收縮壓與舒張壓的基因搜尋上。</p> <p>(2) 細胞轉錄與轉錄後調控與人類疾病的關聯研究：目前已完成 5 種癌症(頭頸癌、肝癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、胃腺癌)共 2,351 個樣本的轉錄體已經完成人類基因體比對與表現量之計算。</p> <p>(3) 以演化觀點來重建與解析特定物種之蛋白質交互網路：完成人類與小鼠之交互作用網路的資料前處理與圖像呈現網頁介面的調校，目前已可與網頁介面上即時進行兩層以上的節點分析，同時能選擇節點，轉換成基因表列儲存，與網站中其他 OMICS 分析所得之基因表列進行邏輯運算，以交集聯集的方式，找出特定的基因群，並能進行後續的生物意義分析。此外，研究團隊也完成大型複雜網路拓撲分析新一代程式碼的撰寫，已將此一新版本上傳至 cytoscape APP Store，可應用於新一代的 cytoscape 3.X 平臺，參考網址如下： http://apps.cytoscape.org/apps/cytohubba，自一月初上傳，已有來自全球近 400 次的下載。</p> <p>(4) 完成菌叢生態網絡建構之方法學評估，並採用 Weighted Correlation Network Analysis 建構以 16s 及 shotgun 定序所得之菌種生態網絡。另完成菌種生態網絡內模組(ecological modules)的偵測，並根據現有的菌種基因註解(gene annotation)來詮釋每個生態模組的功能。</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	<p>1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究:</p> <p>(1) 持續維護 9 個核心技術平臺、</p> <p>(2) 選殖建立 2 株穩定細胞株</p> <p>(3) 完成 40 個化合物篩選</p> <p>(4) 完成 20 個活性衍生物活性測試及數據分析</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	之早期臨床前評估等核心技術，支援各項藥物研發。	2. 自動化高速藥物篩選研究：表現脂聯素接受器之細胞株正進行選殖。 3. 循環化藥物設計與結構生物學研究 (1) 目前已經合成 >300 個衍生物,並且有 20 個化合物進行 PK 實驗 (2) 有 10 個化合物進行動物試驗 (3) 建立 10 個系列 核心結構 (4) 製程開發與放大 20 個化合物 (5) 目前已經分析與評估 10 份小分子專利 (6) 完成 20 個化合物與標的蛋白的分子結構模擬 (7) 表達與純化 >10mg 標的蛋白 (8) 完成 150 個養晶條件及方法的研發實驗 4. 疾病動物模式建立與動物藥理研究 (1) 針對候選藥物 DBPR216，正在進行中低劑量分別對 Kasumi-1 和 PC-3 腫瘤抑制生長效果評估。 (2) 針對 Aurora 抑制劑，目前已經完成 4 個 BPR1K 系列化合物對 MIA PaCa-2 腫瘤抑制生長效果評估。 (3) 已經完成 2 個 BPRDP 系列化合物對 MIA PaCa-2 腫瘤抑制生長效果評估。 (4) 針對 CXCR4 系列化合物,目前已經完成 4 個新穎化合物對 C57BL/6 小鼠之幹細胞驅動實驗評估 (5) 建立人類非小細胞肺癌 NCI-H2030 腫瘤異種移植動物模型。 5. 藥物動力學與代謝研究 (1) 持續配合新藥研發計畫針對有潛力的化合物，進行先期溶解度、通透度及動物用處方穩定度分析方法開發及藥物動力學試驗。 (2) 持續配合新藥研發計畫，針對先導藥物進行大鼠或小鼠藥物動力學試驗評估。 (3) 配合新藥研發計畫對成為候選發展藥物進行藥物動力學試驗，於小鼠、大鼠或狗進行不同處方劑量在動物體內藥物動力學的研究，並評估其毒理藥動學。用以新設計處方評估藥動與藥效相關性。 6. 藥物毒性劑量範圍預試驗研究：持續配合新藥研發計畫，進行數項活性化合物與先導化合物之小鼠口服或注射單一劑量 (single dose) 或劑量範圍的急性毒性試驗 (Non-GLP acute toxicological study)
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	1. 生醫材料及再生醫學： (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：已將白芨多醣萃取最佳化，建立標準化萃取流程。粗萃物有蛋白質殘留情形，現階段所得到之粗萃物開始進行分離及純化，將就此問題進行優化實驗。

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	合系統等關鍵技術研究。	<p>(2)利用動物模式探討心臟與骨骼肌疾病的粒線體病變：利用海馬生物能量代謝測定儀發現 HSP60 基因表現量增加的小鼠骨骼肌與肌肉細胞具有較好的呼吸作用與產生 ATP 能力。另將小鼠肺癌細胞株 (Lewis lung carcinoma, LLC1) 植於小鼠皮下，建立腫瘤誘導惡病體質之小鼠動物模式，明顯的症狀為體重減輕與肌肉組織的減損，後續將收取血清與肌肉組織進行後續分析。</p> <p>(3)利用新奈米微粒來加強超音波基因轉殖研究：本季發現高分子載體 TMA 隨著 N/P ratio 越大與 DNA 結合能力越高，N/P=3 時結合能力已趨近 100%。另於細胞毒性測試發現 N/P=0.5,1,3,5 並不會導致細胞死亡，而 N/P=10 細胞數量才會顯著減少。TMA 載體與 DNA 之複合物可以有效經由胞吞作用進入細胞，N/P= 5 時趨近 100%細胞均有 TMA 存在。</p> <p>(4)探討培養於生物分解性薄膜上之角膜內皮前軀細胞治療角膜相關病變：完成透明質酸與膠原蛋白複合海綿支架的文獻資料整理與相關實驗主要耗材採購並開始製備並測試不同的透明質酸與膠原蛋白比例組合。預計製成複合海綿支架，最後再加入含有胰島素生長因子的聚乳酸微球體，觀察角膜內皮細胞生長狀況。</p> <p>(5)開發表面電漿共振生物晶片系統於生物醫學之應用：gelatin coating chip 之 BMP-2/BMPRs SPR 結果發現，選用的 Recombinant Human BMP-2 於 gelatin 的環境下，仍具有促進與 BMPRs 作用，進而可以有促進細胞骨分化的能力。</p> <p>2. 奈米醫學：</p> <p>(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：1. 合成之 GNDs(gold nanodandelions, 高表面積奈米粒子)可透過四氯化金與明膠比值、還原劑濃度以及金種濃度等參數分別調整 GNDs 的構型、表面積以及粒徑大小等特性。於此三參數的交互應用下能針對 GNDs 的應用目的做有系統的調整。</p> <p>2. GNDs 合成原理乃藉由四氯化金於反應初期先形成穩定錯合物後再藉由還原劑進行催化，此速率決定步驟為錯合物的生成，因而後續還原劑作用下可快速生成 GNDs，透過穿透式電子顯微鏡分析，以此技術合成之 GNDs 粒徑分布相當均勻，且於任何其他構型之奈米金粒子副產物生成，初步評估其 GNDs 之產率達 >99%。</p> <p>3. 透過四氯化金所形成之</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>穩定錯合物以減緩後續還原劑作用的速率，而得 GNDs 於放大反應中能可保有高產率及良好的粒徑分布特性。於本研究中已嘗試將其反應體積放大 250 倍來獲得 100 mg 之 GNDs，觀察到於此條件下，所獲得之 GNDs 能受三參數之調控。</p> <p>4. 明膠藉由靜電吸附方式與合成 GNDs 粒子，使得 GNDs 能穩定懸浮於水及 PBS 等溶液中長達半年之久(實驗仍持續進行中)。其次，作用之靜電吸附可透過硫醇鍵之鍵結進行取代，並不影響 GNDs 之後續使用。</p> <p>(2)新穎性奈米粒子的研發與奈米醫學應用策略的發展: 裝載 Doxorubicin 的紅血球微囊奈米粒子與自由態 (free) 的 Doxorubicin 對癌細胞的毒殺效果並無差別。目前已朝向其他抗癌藥物與治療其他疾病的藥物進行裝載測試。</p> <p>(3)發展可對抗「具順鉑抗藥性癌細胞」的「鉑金」藥物: 以極少劑量的「奈米鉑」，持續地餵食卵巢癌細胞(A2780)兩個月後，比較兩者有故意和無特意餵食的卵巢癌細胞被「奈米鉑」毒殺的曲線，發現兩條曲線幾乎重疊，而且兩者的一半致死劑量，也就是 IC50 值相當，換句話說，卵巢癌細胞並沒有對新藥「奈米鉑」產生抗藥性，這個結果對於持續開發此新藥是一大鼓舞，因為舊藥順鉑會使卵巢癌細胞產生抗藥性，代表「奈米鉑」可以有機會成為一線用藥。</p> <p>3. 生醫影像：研發應用於磁振造影聚焦超音波監控癌腫瘤治療之雙功能奈米顆粒及標靶微氣泡:(1) 開發出具有溫度與酸鹼敏感性，並標有 iRGD 配體，具有順磁性，攜帶抗癌藥物 doxorubicin 之奈米膠體粒子。(2) 開發出多功能之奈米液滴微氣泡，外接配體可選擇性標附在腦血管之血管壁上，且內部包覆有強化血管壁通透性之 TGF 抑制劑。性質測試顯示此奈米液滴在體溫下可自行形成微氣泡，形成後具有相當高之穩定性。</p>
建立生物經濟鏈結的技術平臺	本研究將進行製程技術開發，包含有推動脂質化蛋白生物製劑進入臨床試驗、建立 HEK293A 細胞大量化培養製程、開發猴腎細胞懸浮培養技術，也將利用動物模式驗證萬用型肺炎鏈球菌疫苗的效價、發展對 HA 廣效性抗原反應的 VLP 流感疫苗、	<p>1. 有關發展新型細胞製程用於克沙奇疫苗生產，為培養克沙奇病毒 CV-A6、CV-A10 與 CV-A16 病毒，篩選適合培養之細胞株。以 RD 細胞株培養可達 10^6 至 10^8 TCID₅₀/mL 病毒效價，以 HEK293A 細胞株培養也可達 10^6 至 10^8 TCID₅₀/mL 病毒效價。腸病毒 EV-A71 亦可在 RD 與 HEK293A 細胞株大量培養。為改良疫苗製程，利用腸病毒 EV-A71 為基礎發展灌注式培養，目前一篇相關論文發表於國際期刊 Vaccine(2017)。</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
	開發新型乳化遞送系統，以發展新型疫苗技術。	<p>2. 在疫苗醣質體分析與免疫性改善的研究方面，團隊發現雞胚蛋繼代生產出的病毒基因沒有發生變化，然而相同的序列在動物細胞中，繼帶後的病毒，可以在 HA 基因序列分析中發現差異，使得動物細胞生產出的 H7N9 HA 蛋白頂端(Head)中的胺基酸由 Ala 突變成 Ser.，此胺基酸變異相當關鍵，會在動物細胞病毒 HA 的序列中產生一 NXS 的序列，亦是是醣基化鍵結位點。已有文獻醣基化的差異在誘發紅血球破裂上會有顯著的差異。將進一步利用質譜分析，確認不同系統表達的 HA 是否醣基化會有差異，並確認該胺基酸是否變異。</p> <p>3. 針對開發微奈米遞送系統評估最佳化疫苗接種途徑，團隊利用 PEG-b-PLA、PEG-b-PCL、PEG-b-PLACL 高分子乳化劑基材與選用的核心油脂角鯊烷(squalane)形成乳化製劑配方，監控其在模擬體內環境(37°C)之穩定性；同時進行水解實驗，評估三種生物可吸收式高分子於乳液當中之降解性質。另外，專利申請『Emulsion at nanoscale (奈米級乳液)，國衛院案號 1050019』獲本院智管會推薦，擬將申請美國、臺灣及中國專利。</p> <p>4. 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，團隊分析白色念珠菌腸道感染免疫缺損或免疫正常小鼠的腸道菌落變化，發現腸道感染的免疫缺損小鼠糞便持續有白色念珠菌存在，而免疫正常小鼠腸道白色念珠菌只有初期可測到相似菌量，但第 7 天後就測不到。顯示免疫正常小鼠可有效清除腸道念珠菌感染。</p>
生醫研究資源服務與核心設施	<p>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>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. 本季生醫研究資源及生醫研究核心設施皆維持穩定研究服務。</p> <p>2. 生醫研究資源</p> <p>(1)維持衛生福利資料科學中心國衛院研究分中心之運作，本季共 16 件申請案，已使用共 86 個時段(每時段為 4 小時)。</p> <p>(2)細胞庫核心設施本季完成 11 株細胞株之增殖與保存，以及 11 株細胞株之品管檢測，對外提供 286 批次之細胞株，服務實驗室累積至 3 月中共計有 197 間。</p> <p>(3)舉辦生物資訊之教育訓練 3 場，分別於 1 月 12 日於交通大學舉辦「MicroRNA 生物資訊分析研習會」，共有 28 位學員參加；「生醫文獻探勘技術應用研習會」，共有 16 位學員參加。於 1 月 17 日於本院舉辦「癌症基因體高通量數據分析研習會-以基因表現資料為主題」，共有 33 位學員參加。</p> <p>(4)生物資訊服務網站服務量之統計，本季</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>平均每月瀏覽人次:13 萬 929 人次。發行 1 期電子報，主題為「CircNet: circular RNA-miRNA 調控網路資料庫」。</p> <p>3. 生醫研究核心設施</p> <p>(1)貴重儀器與病理核心實驗室本季辦理 5 場貴重儀器教育訓練課程以及 1 場軟體/儀器新知推廣暨教育訓練。</p> <p>(2)實驗動物服務方面，本季竹南院區完成 4 批新進動物檢疫後，動物轉入一般飼養房；臺南院區 有 1 批新進動物檢疫中。滅菌鍋確效結果，固體與液體滅菌均合格。此外，已舉辦 5 場動物保護與動物福祉/動物中心使用說明會、25 場動物實驗技術與儀器訓練以及 1 場學術演講。</p> <p>(3)基因轉殖鼠核心實驗室本季新增小鼠淨化服務 3 件及小鼠胚胎保存 3 件，並提供基因轉殖相關諮詢、小鼠配種及超排等協助。</p>
推動國內醫藥衛生研究	推動醫藥衛生研究及醫衛人才培育(含人才獎助與學程)	<p>1. 推動醫藥衛生研究</p> <p>(1)辦理 105 年度整合性醫藥衛生科技研究計畫成果審查：共 133 件計畫成果報告皆通過審查以及完成期末核銷事宜，並已完成 GRB 系統之年度成果報告審核作業。</p> <p>(2)辦理 106 年度整合性醫藥衛生科技研究計畫管考：本年度行政業務執行說明會於 2 月 15 日舉行，共有 112 人與會，藉此協助計畫主持人、研究助理及相關人員瞭解本項研究之業務作業流程及資源與服務。106 年度總計執行新增計畫 33 件、延續計畫 89 件，合計共 122 件計畫，已陸續完成各計畫簽約及第一期款撥款相關事宜。</p> <p>(3)辦理 107 年度整合性醫藥衛生科技研究計畫徵求：分別於 1 月 16 日、17 日、18 日假臺灣大學、高雄醫學大學及本院舉辦計畫徵求說明會，相關訊息及系統申請操作說明資料皆已公告至本院網站。107 年度計畫申請書已於 3 月 20 日截止收件，共收到 154 件，隨後已整理申請案基本資料並辦理審查分組作業。</p> <p>2. 醫衛人才培育</p> <p>(1)研究生合作學程業務：與聯合大學之理工科技轉譯醫學學程，預計申請變更為國際生學程，同時招收國際生與國內生；本季已完成 106 學年合作學程師資調查資料彙整；刻正籌辦 6 月底召開之中央生科年度學術研討會。</p> <p>(2)辦理學生團體參訪本院活動，包括 1 月 20 日內壠高中高二數理科技國際教育班</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>師生 30 人來訪；3 月 6 日新北丹鳳高中高三數理實驗班師生 38 人來訪。</p> <p>(3)辦理大專生暑期研習相關作業、105 學年度下學期研究生獎助申請作業，以及於 3 月 16 日參加「2017 臺灣科技探索—候鳥計畫系統說明會」，並協助辦理缺額登錄、複審作業。</p> <p>(4)辦理研究生講座「乘著夢想起飛：在大數據的時代，我們如何從學術研究出發，攻克留學考試乃至於個人國際競爭力之提昇」，邀請托福/留學顧問陳賢容女士分享，計有約 70 位師生與同仁參與。</p> <p>(5)辦理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，本季有 2 位研究學者離職、辦理第 1 梯次徵求。此外，已公告院外「整合性計畫優秀資深研究助理獎助徵求」，預計於 4 月 18 日截止收件。</p>
建立醫藥衛生合作網絡	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。	<ol style="list-style-type: none"> 106 年第 1 季於國際合作「延續多國 SSRI 類抗憂鬱劑藥理基因體學合作研究計畫」持續進行資料分析。 成癮研究網絡，本季執行「美沙冬跨區給藥成效評估」資料網絡建置，第一階段計有 33 家機構同意參與。規劃舉辦南、中、北區專家說明會，時間預定為於 3/30, 4/11, 4/6 日。此外，已建立協調中心（於臺北市立聯醫昆明院區）與跨區給藥之標準作業程序。 106 年第 1 季持續招募「創新精神疾病診斷與治療工具之臨床研究」已完成 6 名個案資料收集。 協助本院 TCOG 與癌症研究共 22 個臨床試驗研究計畫推行，包括統計分析、報告撰寫等。 協助 2 項新臨床試驗之臨床試驗資料管理系統(CTIMEs)建置及相關使用設定、1 項新穎醫材之臨床試驗相關工作，以及與國內廠商簽訂 2 件產學合作案合約。

2. 維持符合我國 PIC/S GMP 之生物製劑廠基本營運規模

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：

- (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。

疾管署之「卡介苗及純化抗蛇毒血清委託製造」公開招標案，本院基於生物製劑廠既有營運基礎及專業人力(經費由本計畫支應)，於101年11月正式取得此計畫，此計畫經費不包含本院生物製劑廠基本營運費用。本院生物製劑廠為配合承接此製造計畫，須進行廠房及設施改善以符合政府醫藥政策，於104年國內藥廠全面通過PIC/S GMP之認證。卡介苗與抗蛇毒血清為本國必備之生物製劑，但因市場不大，國內未有廠商願意承製，本院肩負起此重責，確立我國卡介苗及抗蛇毒血清之製造、供應及開發政策，自104年起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。本院卡介苗已完成前期產品試製、三批產品試製確效及多項製程、廠務、品質管制等稽核改善作業，並已於104年通過食藥署之PIC/S GMP查核、協助疾管署完成卡介苗委託製造藥證變更並交貨予疾管署。抗蛇毒血清於完成大部分廠區修改及製程所需所有機、儀器設備購建及I/O PQ確效作業(從無到有)後，已完成二類產品製程三批確效(純化及充填凍乾製程)，經歷製程及軟硬體改善，亦於104年通過食藥署之PIC/S GMP查核，並於105年協助疾管署完成三類抗蛇毒血清委託製造藥證變更，及完成交付三類抗蛇毒血清9批次共5,400瓶，並已廣泛於醫療系統使用中，至此本院生物製劑廠已正式成為上市藥品委託製造廠。

本計畫團隊積極建構流感疫苗應變機制，開發之H5N1流感疫苗已於99年技轉廠商，並於100年完成第一期臨床試驗。其後以量產合作開發合約協助廠商完成生物反應器製程開發及疫苗產製，廠商現已完成此新製程之第一期臨床試驗。本院持續進行流感疫苗大型反應器之製程改良，應用於「無血清細胞培養H7N9人用疫苗緊急開發」。於102年H7N9流感緊急疫情爆發之際承接衛福部之緊急疫苗開發計畫，積極動員重新調度生物製劑廠二產線及人員，並整合國內外資源(如國防醫學院預醫所、臨床試驗中心、國內外病毒疫苗專家)完成整體規劃及準備；3組實驗室同時以3組疫苗株、2組細胞株及2組培養基進行疫苗株馴化，並與預醫所合作完成雪貂攻毒試驗，充分顯現本院動員能力、學術力及團隊能力。本院已完成上下游製程開發及所有臨床前試驗，並於103年4月將臨床前開發成果非專屬授權給國內廠商。後續依委託製造合約已製備完成第一/二期臨床試驗所需疫苗，疫苗規格符合法規單位要求之標準；本院另已協助技轉廠商取得第一/二期臨床試驗之IND核可，廠商已完成所有受試者之收案，正進行檢體之分析。本院生物製劑廠製造之無血清細胞培養H7N9人用疫苗經食藥署實地查核後於104年獲得PIC/S GMP核可。

本院因應本國及東南亞特有之腸病毒疫情，進行EV71疫苗之開發，已完成EV71疫苗第一期臨床試驗，並於102年收到食藥署第一期臨床試驗結果核備函。此疫苗以Vero細胞株培養，經去活化後製作之全病毒死毒疫苗，具高純度及高免疫原性，DNA殘留量及宿主細胞蛋白質的含量極少；經第一期臨床試驗結果顯示，本院開發之疫苗兼具

安全性與免疫原性，且對於B1、B4、B5、C2及C4a等基因型，均有顯著的中和反應，此候選疫苗具有非常大發展潛力。本院於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)，並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。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共9項合約，已順利完成疫苗生產及相關檢測。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。105年持續執行與廠商之委託服務合約，協助其開發生物反應器製程並於105年5月通過食藥署之PIC/S GMP查核。國內未尚有腸病毒71型疫苗上市藥，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。

本院生物製劑廠於執行國家任務之餘，亦盡力開發新型疫苗與新製程技術。MGB重組次單元疫苗建構了穩定之重組疫苗抗原表現系統—即大腸桿菌康黴素 (kanamycin) 抗藥性之載體於BL32 (DE3) 菌株，開發之純化製程具有高產量與放大能力，品質也已經多項新開發的檢驗方法證明，並進行安定性試驗，顯示抗原蛋白質品質十分穩定。本院以脂化型疫苗抗原執行細胞毒性與小鼠急毒性測試，證明純化之重組抗原合於生物安全性之標準；另開發免疫保護力測試，證明本疫苗在動物模式對該疾病產生之保護效力；並進行臨床前動物毒理及心血管安全藥理試驗證實此疫苗之安全性。此疫苗已通過食藥署之第一期臨床試驗IND，並技術移轉廠商。此疫苗為由大腸桿菌生產之重組純化抗原，成品中不包含任何腦膜炎球菌來源之物質，且不需添加任何佐劑或防腐劑，是目前最安全及最先進之疫苗製造技術。此外，本院生物製劑廠亦協助研發部門之科技部計畫進行呼吸道融合病毒疫苗製程開發，並完成疫苗病毒庫及細胞庫，及輸出至國外進行安全性檢測確效。

106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	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 5.提供核心設施服務平臺 6.協助研發部門開發新型疫苗	1. 卡介苗生產供應計畫：依疾管署要求進行卡介苗凍乾參數調整及製程確效，於不影響藥證前提下積極進行多次條件測試及試製製程，已初步尋得優化條件，正進行製程3批確效及後續產品安定性試驗。 2. 抗蛇毒血清生產供應計畫：於106(今)年度2月16日取得疾管署抗蛇毒血清採購新約。並已於106年3月9日提前交付第1期驗收項目1,000盒及第2期驗收項目之第1次部分交貨393盒。 3. 維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術：依法規持續進行生產廠房、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)及儀器/設備校驗(含年度校正、維護等)；亦完成人員定期教育訓練(含製造、QC檢測及QA品保等)，使產線符合GMP規格並維持基本製備能量及技術。 4. 提供核心設施服務平臺：此服務平臺今年度至今已執行6項服務案，持續開放服務中。

3. 新穎標靶之創新藥物研究與開發

本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。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。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 先導化合物最適化及/或選定候選藥物(IDO)研究方面：(1) 已合成六十多個化合物，其中有三個化合物的抑制活性已達到 $EC_{50} < 100nM$ (Hela cell)。(2) 結晶出 1 個 drug target 與抑制劑的 x-ray 的晶體，並到同步輻射中心收 x-ray diffraction 的數據，刻正進行結構分析。(3) 針對 6 個自行合成的化合物進行 UV shift 實驗。 2. Type II PIP Kinase 抑制劑研究：完成 55 個 PIP4K 抑制劑之合成與活性評估。 3. MOR(mu-opioid receptor)化合物研究：建立 Mu-opioid endocytosis 細胞株(OPRM1-FAP β 1-CHOK1 Cell Line)，以利建構後續的分析平臺及建立制式化分析流程。 4. 抗 MTB(M. tuberculosis)化合物研究：(1) 進行活性化合物的結構修飾與優化，並測試所合成的化合物之抑菌活性。(2) 刻正建立 Virulent Mtb 之 MIC 與 MBC 測定平臺。 5. 抗 MRSA(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)化合物研究：持續針對活性化合物 CSV0A25529 進行結構的修飾與優化，並測試所合成的化合物對抗藥性金黃色葡萄球菌之最小抑制濃度。 6. Cisd2 化合物研究：已順利完成 HEK293-Cisd2 及 MEF 細胞株活性篩選方法建立，目前正進行方法優化，準備接下來利用 HTS 進行高速篩選。 7. PDX(patient-derived xenograft)模型建立及人員培訓工作：(1) 目前已完成第一階段的技術平臺與品質分析平臺的建立工作。(2) 人員技術已初步培訓完成。

4. 銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥

本計畫著重在建置優質的奈米生醫產品法規管理、保障消費者安全。根據98年度9月14日指導小組會議記錄，提及「奈米科技在生醫領域的產業化過程中，需輔以健全的法規與管理條例，請衛生福利部、環保署及勞委會儘速合作研擬奈米科技相關之法規」，各相關單位持續配合部會署間EHS（Environment、Health、Safety）資料庫進行強化與合作，並持續參與臺灣奈米標準技術諮議會(TNSC)與國際標準組織(International Standard Organization, ISO)所籌畫的相關會議，以蒐集國內外資訊並研擬與奈米科技相關之標準規範。

因應我國奈米國家型計畫於103年底退場，國際間對於奈米科技產品的法規與各項國際標準才準備啟動，透過自104年起為期3年退場計畫以為研究成果衍續，執行迄今，重要成果列舉如下：

- (1)發展拉曼光譜應用分析技術，可比傳統分析方法更快速評估奈米物質可能的穿透能力，以便協助判定是否啟動全套完整的生物安全評估程序。
- (2)確保紅血球微囊奈米粒子在生物醫學應用時未知的安全性疑慮。活體外細胞實驗與動物研究皆顯示：紅血球微囊奈米粒子並不會增加或抑制癌症生成，且不會引發體內凝血或發炎反應，證實紅血球微囊奈米粒子作為奈米傳遞粒子的安全性。
- (3)成功發展活體動物分子影像技術平臺用以評估生物材料或追蹤環境毒物、藥品等於特定器官之分布與可能發生之毒性，將可取代測量血中濃度、病理切片等傳統檢驗方式，達到即時監測、加速診斷並減少成本的多重效益。
- (4)成功建立以二種實驗方式搭配拉曼光譜影像分析法觀察MBBT於豬皮上縱深分布的分析方法。證明拉曼光譜儀在分析奈米等級的MBBT時擁有較佳的空間解析度、省時及對環境友善等優點。
- (5)過去共同開發之新型電子顯微鏡樣品槽k-kits已商品化且持續改良其影像品質，可望直接於影像上對奈米醫藥載體進行尺寸、形貌、團聚狀態之分析，可補足其他間接測量技術之不確定性，作為國際分析標準之技術參考。
- (6)紅血球微囊為獨特之奈米粒子，其裝載功能性分子的方法更需匠心獨具，研究團隊研發不僅在技術上獨創，在學術上也極具創新。預期新穎性紅血球微囊奈米粒子的技術與應用範圍能更趨成熟，並建立及拓展多元的應用模式。本所黃東明副研究員於奈米醫學科技研究成就曾榮獲第十屆永信李天德青年醫藥科技獎肯定。
- (7)研究團隊利用物化方式調控藥物釋放的傳遞系統，有效控制藥物作用的時間及地點。利用細胞實驗找出最佳的奈米粒子濃度及處理時間並利用皮下腫瘤動物模式進行療效實驗驗證，再擴大利用原位肝癌動物模式搭配生物醫學影像系統進行更進一步之療效評估，期能更精準且有效的應用在癌症治療，為癌症治療盡一份心力，從基礎研究擴大至實際應用，促使促進我國醫藥再往前邁進。
- (8)提供奈米劑型載體之完整物理化學特性分析服務，協助生技產業開發符合國際標準且具有足夠競爭力之奈米劑型藥物成品。同時培養一個奈米劑型開發的團隊與有相關需求的研究單位或廠商進行深入的合作，尋求實質可行且具有明確臨床價值的奈米劑型藥物並深入參與研究開發工作。

106年度執行情形說明如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
推動奈米在生醫之應用與研究	銜接及建立國際準則於奈米生技醫藥相關產品之規範管理及檢驗項目方法	1. 奈米生技醫藥產業產品物化特性檢驗方法建立於奈米醫藥開發之應用，挑選 UA (uranyl acetate) 與 PTA (phosphotungstic acid) 測試 100 nm 之標準奈米粒子於通道高度 2

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>µm k-kit 中之 TEM 電子顯微鏡負染色成像品質，並已完成不同濃度 (48%, 24%, 10%, 6%) 負染劑之測試與最佳化步驟。</p> <p>2. 奈米劑型藥物的藥物動力學特性評估，TMZ 是目前臨床治療惡性腦瘤最有效的藥物之一，而為了提高 TMZ 的有效利用率，本季嘗試以 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) 為藥物載體，利用單次乳化法 (single emulsification) 搭配不同的配方將 TMZ 包覆其中。結果顯示當使用 50:50 的 PLGA 及 1% PVA 時，可將 drug content 提升至 3.1%，有利於原位腦瘤實驗動物模式的治療效果研究。</p>

5. 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。執行迄今重要成果如下：

- (1) K 他命等俱樂部濫用藥物引起的成癮的患者逐漸增多，迫切需要發展針對這些濫用藥物成癮以及所引發相關精神疾病的治療策略及治療藥物。利用 K 他命靜脈自我給藥行為模式，初步成果發現甜菜鹼可以有效抑制 K 他命靜脈自我給藥，明顯減少 K 他命的行為增強作用，並降低線索和藥物引發的覓藥行為。
- (2) 針對 3210 位參與美沙冬計畫者之 2004-2009 年出生之後代死亡率分析發現，參與美沙冬計畫者之出生後代中，分別有僅父親（2,216 位）、母親（1,262 位）或雙親（268 位）皆為計劃參加者，在調整性別年齡後發現，6 歲前一般族群兒童死亡率為 0.5%，而美沙冬計畫參加者所生兒童之死亡率為 1.3%。此外根據本研究發現，在美沙冬計畫參與者之後代中，父親加入美沙冬計畫第一個月的最大劑量 >60 mg 會增加 160% 後代死亡風險；而在母親為美沙冬計畫參與者之後代中，爸爸如果也是美沙冬的參與者則為增加 325% 之後代的死亡風險。
- (3) 臺灣愷他命濫用者臨床特徵，85% 為多重用藥者，其中以並用甲基安非他命及酒最為常見。相較於對照組，愷他命濫用族群也有較多泌尿問題的陳述，顯示例行泌尿功能檢查在此一族群的重要性。
- (4) 發現在 (rs17180299) 和位於 SPON1, GSG1L 和 CYP2B6 基因的 17 個單體型(haplotype) 基因區域找到與美沙冬鏡像異構物的血漿濃度有顯著相關調控基因與路徑。此發現提供海洛因替代療藥物新的代謝機制，為海洛因成癮患者提供個體化治療的基礎。美沙冬維持治療可能引發心臟 QT 間期延長的副作用。以 344 位患者進行全基因組基因分型數據庫的路徑關聯性分析。我們發現緊密連接基因 CLDN8 與血漿中的 IP-10 有顯著關聯性
- (5) 甲基安非他命為國人常見濫用藥物之一，目前仍沒有有效的藥物治療模式。國衛院研究團隊進行系列研究，尋找以小分子藥物或以基因治療甲基安非他命成癮，發現區域性的調控嗎啡 μ 受體，可減少甲基安非他命致敏作用。
- (6) 第七屆課室課程訓練招收 16 位醫師與 34 位非醫師類成癮專業人員。安排 22 場專業演講，5 場學員討論會，2 場成癮新知選修課程。4 場與藥物濫用專家專題討論。完成學員於草屯療養院茄荖山莊、法務部矯政署、臺中戒治所花蓮主愛之家、花蓮慈濟大學藥檢所、法務部調查局法務部矯政署、桃園女子監獄見習。持續與成癮科學學會合辦成癮專科醫師訓練。維持與更新臺灣成癮醫療網站平臺。

106 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	1. 執行成癮衛生政策研究 2. 臨床研究評估與實證轉譯醫學研究 3. 專業人才培訓	1. 執行成癮衛生政策研究：針對美沙冬治療計畫對其後代發展遲緩之影響及相關因素探討，初步分析結果發現，參與美沙冬計畫者之子女於 2004-2008 年出生共有 2,813 人，此世代中出現發展遲緩者為 226 人 (8.03%); 對照組於 2004-2008 年出生共有 102 萬 5,077 人，刪除了母親、父親有藥酒癮及相關用藥記錄者之子女，最後以 95 萬 8,982

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>位小孩與參與美沙冬計畫之後代進行 1:10 的比例配對，在 2 萬 8,130 人中出现發展遲緩者為 1,645 人(5.85%)。後續分析持續進行中，以進一步釐清其影響性。</p> <p>2. 臨床研究評估與實證轉譯醫學研究：</p> <p>(1)戒癮藥物研發方面，動物模式發現甜菜鹼對甲基安非他命場地制約反應不產生影響，且甜菜鹼可加快甲基安非他命場地制約記憶消除。</p> <p>(2)探討成癮藥物劑量生物調控機制，根據 344 位美沙冬維持治療個案之藥物基因體學分析結果，發展了系統相關性分析方法，可辨認出可能參與 HIV 感染及影響美沙冬維持治療結果的基因變異及其轉譯蛋白質。CDH2 即為透過全基因組關聯分析找出的決定性基因。研究我們發現 HIV 感染狀態、血漿中 CDH2 含量、細胞因子 IL-7、ADAM10 及美沙冬治療反應之間有顯著關連。此結果發現了一個新的 HIV 感染與美沙冬維持治療結果之間的網絡。成果論文已獲國際期刊 PLoS One 接受。</p> <p>3. 專業人才培訓</p> <p>(1)辦理進階「臺灣成癮醫學研究訓練」課程，與臺灣成癮科科學學會合作，透過「2017 亞太成癮國際年會」之專題演講與學術課程進行。時間為 5 月 31 日至 6 月 3 日於三軍總醫院會議中心，刻正接受網路報名。</p> <p>(2)規劃 106 年度「臺灣成癮醫學研究訓練」學員招生與見習及實習等相關事宜。</p>

6. 藥品使用風險評估暨流行病學研究

因不當併用中西藥而引發心血管疾病或其他疾病已引發對中西藥併用的關注，為進一步對藥品安全把關，須嚴格管控藥品來源與流向，在法規上須提升對藥品品質的要求，加強並整合中、西藥品品質暨安全風險管理，已全面確保民眾用藥品質與安全。本計畫推動策略分為三個面向：(1) 藥品品質暨安全風險管理建構 (安全升級)；(3) 政府能量建構 (品質提升)；及(3) 產業能量建構 (產業躍升)，由建立中、西藥安全監視通報系統品質，以及臨床警示系統與宣導平臺，提供藥品使用風險評估暨流行病學實證研究成果，同時配合政府提升法規環境與國際接軌，輔導中、西藥產業轉型，並以法規輔導創新藥品進入國際市場，整合國內輔導單位之能量，培育產業所需之高階專業法規人才，加強與國際法規協和單位合作等，達到提升用藥安全及品質，並創造產值之目的。本計畫目前執行成果如下：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
藥品使用風險評估暨流行病學研究	探討患有高血壓的民眾之中西藥併用流行病學及風險評估。以腦血管疾病為例，著手探討民眾使用特定種類西藥（例如：抗精神病藥物）與腦血管疾病的關聯性以及風險之評估	<ol style="list-style-type: none"> 1. 針對特定之心血管疾病 (例如:心律不整), 分析探討 79 萬 3,460 個罹患憂鬱症在過去 10 年間使用抗憂鬱劑藥物(antidepressants)與心律不整 (或 sudden cardiac death) 的關聯性以及風險之評估。 2. 將民眾服用抗憂鬱劑藥物 (antidepressants) 與心律不整或 sudden cardiac death 的關聯性之相關研究結果進行歸納整理，準備相關的圖表製作，將成果撰寫並發表於 Journal Clinical Psychopharmacology 國際期刊。 3. 針對「民眾服用抗憂鬱劑藥物 (antidepressants)與心律不整或 sudden cardiac death 的關聯性」此研究課題中，所找出的 793,460 個罹患憂鬱症又同時發生心律不整或 sudden cardiac death 的病患，關於其中藥使用的明細資料進行整理，結果發現研究個案又以服用“夜交藤濃縮顆粒”之中藥最多(其用來處理血虛、周身痠痛、失眠多汗)，其次為“合歡皮濃縮顆粒”，其用來處理筋骨損傷、消腫、止痛，此研究結果將有助於臨床執業中醫師給高血壓病患投藥時之重要參考。

7. 細懸浮微粒(PM_{2.5})特徵對民眾健康影響之研究

我國現行空氣懸浮微粒管制標準，皆參考歐美國家之規範，而目前氣懸浮微粒管制策略則是以污染源排放量多寡做為管制依據，此種方法雖然可以對主要排放源進行減量，卻無法真正對與健康危害有關之污染來源給予有效削減。由於空氣懸浮微粒管制與預防措施牽涉層面廣泛，加上懸浮微粒組成及來源複雜，為建構健康安全環境，避免空氣污染衝擊國民健康，其根本解決之道應從懸浮微粒的來源、成分、時空變化、人體暴露量、生理反應至健康症狀上給予一系列細緻且完整之研究，方可全盤瞭解懸浮微粒對國人的健康衝擊。本計畫於 104 年度開始，由環保署與衛生福利部跨部會合作，將逐步針對臺灣地區不同區域、型態之懸浮微粒特徵對心肺或其他疾病的健康危害進行評估，並期望將最後的研究成果轉譯作為空氣品質管制及國人健康防護策略，除了增強民眾的自我防護能力之外，亦協助民眾、政府進行風險溝通，並提出全面性的環境健康政策建言，以同步提高 PM_{2.5} 管制效益並增進國民健康。本計畫的創新性在於利用暴露評估方法學(如微環境監測及個人問卷)連結環境監測與個人健康狀態，獲得個人真實 PM_{2.5} 暴露濃度與成分，以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 _{2.5})特徵對民眾健康影響之研究	評估微環境 PM _{2.5} 暴露決定因子，調查臺灣微環境 PM _{2.5} 時空間分布特徵，並建立個人 PM _{2.5} 暴露時態與監測站資料相關性，以建立臺灣微環境 PM _{2.5} 暴露評估模式。另結合環保署測站 PM _{2.5} 資料及全民健保資料庫心肺血管疾病資料，探討臺灣 PM _{2.5} 化學組成對心肺血管疾病之影響，並以細胞和動物模式探討 PM _{2.5} 組成與心血管疾病之相關性。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「應用地理資訊系統與衛星遙測技術以建立臺灣中南部空品區之細懸浮微粒土地利用迴歸模式」已完成 2006-2011 年高屏空品區之年、月解析度的土地利用迴歸模式，並推估其 PM_{2.5} 分布狀況。 2. 「研究族群微環境與個人 PM_{2.5} 暴露特徵調查」已完成臺北、嘉義、高雄、花蓮地區四季老人族群住家微環境與個人 PM_{2.5} 調查、個人時間活動模式問卷調查及其他空氣污染物監測。 3. 「老年人案例族群的細懸浮微粒暴露歷程及時序變化探討」已完成建置夏季通勤型態暴露增量子模組，目前刻正進行臺灣北、中、南三區冬季通勤型態細微粒暴露特性分析，並更新環保署空氣品質資料及中央氣象局氣象資料至 2017 年 2 月。 4. 「國家健康次級資料庫分析」已完成申請「健保資料庫」及「出生通報檔」之健康相關資料庫。 5. 「評估臺灣地區長期細懸浮微粒暴露與心血管風險之關係」利用 REVEAL-HBV 資料庫完成瞭解長期 PM_{2.5} 暴露對於心血管疾病死亡之相關性研究，並已完成建置 PM_{2.5} 暴露資料與健康資料，經初步相關性之分析，結果發現 PM_{2.5} 暴露與心血管疾病死亡具有正相關。 6. 「PM_{2.5} 前瞻性老人世代追蹤研究」之五醫院中收案工作於 2016 年度共收案 1,401 人(達成率 93.4%)，1,814 人次(達成率 90.7%)。目前已完成 2016 年度之橫斷性分析，包含：

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>血壓、心跳、肺功能、體組成與神經認知功能，並積極聯絡受試者能於 2017 年度接受重覆量測，以臺北中興醫院為例，共有 263 位受試者願意接受持續追蹤研究(追蹤率達 87.7%)，其餘不足數將再補以新個案，以達至年度收案目標 300 人。</p> <p>7. 「評估空氣中細懸浮微粒影響臺灣民眾健康風險之研究」已開始著手蒐集國際組織(IARC、WHO、USEPA.....等)相關資料，針對 PM2.5 進行健康風險相關的評估。</p> <p>8. 「細懸浮微粒與冠狀動脈疾病早期生物標記之研究」於小港醫院針對冠狀動脈疾病之患者進行收案工作，目前已完成疾病組收案 100 位，並於 106 年 3 月份開始針對對照組收案，目前已收案 5 位。採集之血液檢體已回到實驗室進行 RNA 及 miRNA 之萃取，並轉為 cDNA 保存。未來將進行心血管相關之 miRNA 表現量分析。</p> <p>9. 「開發新式品質空氣指標」已利用 2006-2011 年每 3 小時空氣污染物狀況與當日老年人口死亡之資料，完成「不分區不分季」與「不分區分冷暖季」兩種情境之指標試算，並且進行 AQI 及 AQHI 之比較。另，本年度第一次專家會議與部會商討會議將於 6 月與總計畫進度會議共同辦理。</p>

8. 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。由於臺灣目前缺少一組經長期追蹤的『輕度認知障礙』（mild cognitive impairment, MCI）或『失智症』的世代資料，國內研究者很難從事本土性相關世代研究，深入探討失智症的發生率、致病機轉、惡化因素、甚或早期偵測的流行病學模型，為了提升國內與失智症相關的研究能量，並研擬失智症的社區篩檢與防治策略，本計畫於 104 年開始，期望以 4 年的時間，透過整合流行病學方法，配合功能性磁共振造影的評估，建立一個本土性輕度認知障礙與失智症的世代族群，透過問卷訪問收集各種相關之生理與心理指標及疾病、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共振造影，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。本計畫工作重點為強化合作醫院網絡、確認標準化收案流程、功能性磁共振造影影像平臺技術之標準化，設計數個可行方案以進行社區及臨床驗證；預計收案目標約 400 人進行後續研究。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
建立失智症監測與預測模型，規劃推動社區化失智症預防策略	收集國內外文獻，並瞭解國內失智症相關研究及監測計畫內容，延攬一至兩家大型醫療院所參與病患收案工作，整合為研究團隊，並建立標準化收案流程，開始收案並研擬社區介入策略。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本計畫執行迄今已組成 3 個研究團隊，包括：非藥物性介入預防臨床前期阿茲海默症者研究團隊(國家衛生研究院、臺大醫院);輕度認知障礙世代研究團隊(國家衛生研究院、高醫附設醫院中和分院)，以及失智症社區防治與發展照顧模式研究團隊(國家衛生研究院、大林慈濟醫院)。初步成果包括： <ol style="list-style-type: none"> (1)臺大醫院的認知與運動訓練介入對字詞流暢性有顯著改善效果。 (2)大林慈濟針對早期失智症發展體適能運動介入，介入組後測之 MMSE 分數有明顯增加。 2. 106 年度迄今執行情形： <ol style="list-style-type: none"> (1)臺大醫院已完成第四梯次收案，第一至第四梯次共收案 50 人，目前正在進行第五梯次收案，預計 4 月底能完成第五梯次約 20 人收案，臨床收案累積共 70 人。 (2)高醫附設醫院中和分院調查旗津地區老年人認知功能的世代研究，目前已完成問卷訪視共 1,380 人，由 MMSE 測量結果顯示得分低於認知功能異常臨界值加 2 分之篩選閾值者共有 285 人將進入第二階段評估，目前完成第二階段評

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>估有 46 人，其中輕度認知障礙者 27 人，早期失智症患者 4 人，認知功能正常者 5 人，有意願參與養生氣功運動介入的受試者為 12 人，包含輕度認知障礙者 10 人，早期失智症患者 2 人。</p> <p>(3)大林慈濟醫院在 106 年第一季主要執行第三階段的心適能課程來規劃推動社區化失智症預防策略，參與課程之長者共 18 位，陪伴參與課程之志工共 15 位。</p>

9. 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。本計畫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。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 食品中危害物質排序之研析：已於 2 月 15 日召開專家諮詢會議，匯整專家意見及共識，並蒐集我國食品中殘留動物用藥之相關資料。 2. 以動物毒性試驗驗證蔬果高殘留農藥之毒理資料庫預測的可行性：農藥內分泌干擾作用試驗已初步完成青春期雌、雄大鼠發身與甲狀腺功能等動物試驗準備工作。 3. 開發以機制為基礎之化學致癌性預測系統：已完成 Halifax 計畫相關資料蒐集作業，並進行資料標準化作業。 4. 國人體內雙酚 A 及金屬濃度與飲食相關性之研析：計畫已通過國衛院醫學倫理委員會的審查，並完成建立尿液中 BPA 和金屬分析方法。 5. 肉品與油脂於加工及烹調過程之危害因子控制：已於 106 年 2 月 22 日召開第一場進度會議，刻正進行加工肉品中的醱化終產物、雜環胺、膽固醇氧化物以及食用油脂中脫水甘油酯、單氯丙二醇酯之分析樣品前處理、樣品製備、分析方法建立(包含條件優化及方法確校)。 6. 建置水產品危害金屬濃度背景資料庫：彙整國際間水產品金屬危害相關文獻，研擬甲基汞代表性水產品採買清單初稿及危害金屬代表性水產品採買清單初稿，以及規劃各項代表性水產品之採買與檢驗方式。 7. 提升管理者對食品危害性資料之分析能力：於 106 年 1 月 21 日完成第一場毒理學家認證課程系列。 8. 引進國際接軌之食品原料安全管理規範：完成蒐集各國際組織和代表性國家食品安全監測管理之法規架構，並規劃後續監測

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>管理探討的內容。</p> <p>9. 中學毒理學和健康危害概念相關課程深耕計畫：於 106 年 3 月 28 日假臺北市立成功高中舉辦「中學教師跨科策略聯盟研習」，其參加人數預計達 300 人。</p> <p>10. 食品安全資訊網之知識傳播與轉譯：食品安全資訊網新增[食品著色劑：果汁及蔬菜汁]、[食品危害物質資料庫：OpenFoodTox]及[刺槐豆膠]之國外食品安全資訊 3 則；[去水醋酸]、[氟滅菌]及[莧菜紅]之國內食品化學物質解讀 3 則；食品相關政策宣導 2 則；食安解析技術報告 2 篇。</p>

10.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經濟效益如下：

(1)分項計畫產品上市：

「研發老人肌少症之創新臨床診斷與營養補充品介入模式」為陽明大學和友華生技合作開發針對老人肌少症之口服營養補充品，以減少因為老化所造成的肌肉流失與肌少症。產品已開發完成，並於 105 年 3 月推行上市。後續正規畫進行產品上市後臨床測試(post-marketing clinical study)證明療效，以利之後向食品藥物管理署申請健康食品認證，俾利後續行銷並擴大產品價值。

(2)促進產業合作：

「新穎之延緩衰老醫藥組合物：長壽基因 C1SD2 活化劑之研發」成功建立了以 C1SD2 為靶點之報導細胞平臺和帶有 C1SD2 報導基因之轉殖小鼠。此測試平臺除作為該分項計畫之藥物篩選平臺外，亦受到廠商『那米亞發酵股份有限公司』之委託，為其產品進行測試，看是否有促進 C1SD2 基因表現之物質存在。本計畫所建立之各種篩選/測試平臺，除為本計畫執行所用外，亦可為產業界提供技術服務，加速其產品開發，促進產業發展。

「開發以 C1SD2 為靶點，促進美容及防止皮膚老化之保健食品或藥妝保養品」是以 C1SD2 為分子標的，利用所建立之篩選平臺針對《神農本草經》上品藥進行篩選，已篩選到最有效之成分。友華生技已表示要共同開發含此有效成分之藥妝保養品，並已和工業技術研究院生醫與醫材研究所諮詢接續產品開發事宜。

本計畫執行情形說明如下：

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：於 Adiponectin 受體小分子活化劑合成部分，除了持續依據初步構效關係進行活化劑的優化外，亦開始針對自高速藥物篩選所得到的活性化合物進行結構修飾，並測試化合物在不同分析平臺活化 AMPK 磷酸化的效果，再自其中挑選具良好活性的化合物進行代謝安定性(metabolic stability)的評估。 2. 進行新一代抗癌蛋白激酶抑制劑之研發：基於過去在第 I 系列 furanopyrimidine 發展 Aurora A kinase 抑制劑的基礎，進行藥效性質的調整與結構的修飾，並利用 enzyme 以

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>及 cell-based assay 作為篩選平臺，來篩選具選擇性 Aurora A kinase 抑制劑，此外亦依據藥物性質參數(如: clogP 和 tPSA)設計新穎化合物，來進行化合物結構最佳化修飾以及藥物性質改善。</p>

11.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，可推動第一棒研發成果無縫銜接進入第二棒之先導藥物最佳化修飾及候選藥物選定，最後再運用本院過去所累積的小分子藥物研發經驗，與委託研究機構合作，將候選藥物推動至臨床前發展與 IND 等，藉由橫向連結與縱向串聯的緊密合作，建立機動調整與回饋機制。此一條鏈的研發模式從第一棒串聯至第三棒，並導入個人化醫療(personalized medicine)於新穎標的之創新生物藥研發，將能大幅提升研發效率，創造新的價值，更能夠提升國人前述重大疾病的醫療水準，增進人民福祉，以符合國家資源運用之目標。本計畫選定獨特且深具發展潛力之新穎標的，並運用新穎生物技術，將研發能量集中聚焦於 First-in-Class 及 Best-in-Class 之新一代生物藥的研發上。

(2)創新醫療科技發展－結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規

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。

(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。

以下為 106 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 生物組織列印系統與法規；個人化基因體醫療產業發展	<p>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> <p>(1)發展人類化 VEGFR-2 抗體藥物以治療癌腫瘤和血管生成不正常之疾病：以不同的 PCR 引子設計，已完成 R2C7-1 及 R2C9-11 抗體之 Ig-domain 輕鏈變異區基因，並完成序列的定序及其 CDR 的確認。目前正在進行將抗體之 IgG 輕重鏈變異區基因建構於人類化抗體表達載體中。</p> <p>(2)開發針對 NTSR1 的治療性單株抗體：經過抗體篩選後，一共找出 5 個具有高親和力的 scFv phage。透過定序 phagemid 確認了抗體的重鏈變異區與輕鏈變異區序列，並分析重鏈變異區與輕鏈變異區的互補性決定區序列(CDR3)。為了確認這 5 個抗體的活性，將抗體序列構築於人類抗體表達質體，目前正在用 293F 細</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>胞株表達這些全長的人類抗體。</p> <p>(3)開發新穎的β類澱粉蛋白抗體防治阿茲海默症：利用 13 株小鼠單株融合瘤細胞的 variable regions 胺基酸序列和人類 IgG1 抗體骨架，建構成新的人鼠 chimeric 抗體。目前可以在 expiCHO 系統裡成功生產 chimeric 抗體，並以 protein G 達到純化 13 株 chimeric 抗體的目的。ELISA 的測試結果顯示，這些經過純化後的 chimeric 抗體，對於β類澱粉蛋白寡聚物，都具有很高的結合能力。</p> <p>(4)發展 IL12 生物藥以促進神經之再生：在 SHuffle T7 Express competent E. coli 及 CHO-S 細胞表達含有 6x Histidine 標誌序列的人類 IL12p40 融合蛋白並利用親和層析法加以純化。以人類 IL12p40 蛋白專一性抗體進行西方點墨法確認純化結果發現，多數蛋白為人類 IL12p40-His 融合蛋白單體，目前進行純化條件的最佳化。同時，規劃以 in vitro 方式，利用蛋白質二硫鍵異構酶 (protein disulfide isomerase)使人類 IL12p40-His 融合蛋白單體以雙硫鍵鍵結形成同二聚體。</p> <p>(5)開發 R-Spondin3 單株抗體：進行 RSPO3 Fusion PDX model 小鼠實驗腫瘤樣品基因表現分析，有處理抗體與未處理抗體組別之腫瘤樣品以 Q-PCR 分析 Intestinal stem cell markers 與 differentiation markers 之表現變化。</p> <p>(6)利用擬人化小鼠 (Humanized mice) 建立生產人類抗體之技術平臺：利用血球幹細胞於免疫缺陷小鼠重建人類免疫系統，已證實該擬人化小鼠具有功能性的人類 T 以及 B 淋巴球細胞。為了進一步建立能大量生產人類抗體的技術平臺，我們利用 EBV 病毒感染取自擬人化小鼠之骨髓與脾臟內的人類 B 細胞，已成功的建立可以在體外繼代培養並且大量產生人類抗體之 B lymphoblastoid cell lines (BLCLs)。</p> <p>2. 結合幹細胞之高階 3D 生物組織列印系統與法規</p> <p>(1) 著手開發一新的混和型生物墨水配方，並測試其可列印性，已能大量合成用。</p> <p>(2)利用表面電漿共振 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 及 contact angle 表面疏</p>

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>水性實驗分析，以建立 3D 列印適用之骨蛋白質固定技術。</p> <p>(3)測試不同的培養環境用以提升分化成不同細胞(如:血管內皮細胞,平滑肌細胞等等),並藉由專一性蛋白表現與功能測定加以證實分化細胞之功能與效能。</p> <p>3. 個人化基因體醫療產業發展</p> <p>(1)感染症免疫總譜：發現登革熱出血與 IgA 有關，並發現特異之 IgA 調控機制。</p> <p>(2)利用斑馬魚胚胎模式，處理小分子褐藻醣膠檢驗褐藻醣膠輻射防護效果。</p> <p>(3)與罕見疾病基金會討論全基因體定序在臨床基因體學之應用。</p> <p>(4)產生轉殖魚的質體及注射，飼養 F1 的轉殖魚。</p> <p>(5)目前乳癌病人檢體已收案 19 例，並且全數進行 whole genome sequencing (WGS)，初步藉由其內在分子分類法 (Intrinsic Molecular Classification of Breast Cancer)將其分類成 luminal A/B 型及 3 陰性型。</p> <p>(6)利用 HBx,src(p53-)三重轉基因斑馬魚過量餵食誘發肝癌之模式，在照輻射之前 4 週&照輻射之後餵食小分子褐藻醣膠，檢驗褐藻醣膠輻射防護效果。</p> <p>(7)為確保取得 cisd2 敲除種，現正使用 CRISPR/Cas9 系統建立第二株 cisd2 敲除種。</p> <p>(8)「精準醫療博士學位學程」計畫書陳送教育部，教育部初審意見三個問題，進一步回復。</p>

12.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。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	<ol style="list-style-type: none"> 臺灣氣候變遷健康衝擊調適決策方法 <ol style="list-style-type: none"> (1)完成 1994-2012 氣象資料整理、1994-2008 死亡資料整理、2000-2011 之 100 萬歸人檔就醫門診、急診資料彙整及每日統計結果。 (2)完成全臺 25 縣市 1994-2012 年每年度極端事件溫度定義(1 百分位、5 百分位、10 百分位、95 百分位、98 百分位及 99 百分位)及發生天數統計。 (3)依照各個百分位溫度值與氣候敏感疾病（死亡、急診、門診）去分析極端高低溫下全臺 22 縣市氣候敏感疾病就醫的相對風險。 強降雨下桿菌性痢疾發生之脆弱因子鑑別：下水道與自來水資料申請與彙整：已取得自來水普及率、自來水漏水率、污水下水道普及率等資料，並完成了資料整併。 建立氣候變遷對健康衝擊之調適策略優先順序 <ol style="list-style-type: none"> (1)死亡資料申請與彙整：已取得（至 2008 年）全死因及特定死因（如心血管疾病、呼吸道疾病）之資料，2009 年後之資料需進健康資料加值應用研究中心分析，將於完成 IRB 申請後繼續完成此部分工作。 (2)臺灣地區調適報告搜尋：目前整理了 11 份的國內相關調適報告，將逐步修正搜尋方法與完成此項目。 氣候變遷所致之健康及社會支出評析：以心血管疾病為例 <ol style="list-style-type: none"> (1)氣候變遷與心血管疾病相關文獻搜尋與整理：這部分包含極端溫度與整體健康之間的關係，以及探討氣候與環境因子對心血管疾病之影響，另外亦有整理文獻討論面對高溫之健康調適方式。

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>(2)依過去文獻分析氣候與環境對心血管疾病影響之因素(氣溫、濕度、空氣污染)，並綜合社經因子(如 GDP 等)，初步建立健康損害模型之門檻迴歸式，以估計各項因子對心血管疾病就診率及死亡率之影響。後續可以此估計結果，與 GEMTEE 之人口模組橫向聯結。</p> <p>(3)已蒐集全臺之歷年氣候資料、歷年心血管疾病死亡人數、歷年心血管疾病就診人數、歷年測站之空氣品質之每月不良日數。</p> <p>5. 氣候變遷對婦幼健康之衝擊</p> <p>(1)完成利用出生世代研究探討氣候變遷與婦幼健康之規劃。</p> <p>(2)提出相關研究資料申請。</p> <p>(3)為分析環境暴露與婦幼健康相關性，目前完成資料庫「全民健康保險資料庫」及「出生通報檔」之申請。</p>

13.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增值應用服務」及策略三「擴大智慧載具應用，推動整合性健康生活典範服務環境」，以營運模式建立為主，結合跨領域研發資源、能量和業界資源，整合運用科技產業優勢延伸至智慧健康應用，研提「智慧臺灣 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增值」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增值

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增值應用。

本院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"> 1. 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案 2. 居家智能科技強化居民健康管理與建構理想社區生活環境計畫 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 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 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 6. 感染症監控之巨量資訊分析系統 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 利用整合性智慧載具發展適合銀髮族之健康促進方案，本季收集國內外文獻探討中高齡族群身心周全性評估相關文獻，並邀請國內相關領域專家學者，籌組專家團隊。另已開始召開小組工作會議及專家會議以提供建立銀髮族身心周全性評估工具及追蹤平臺之實務建議（如登錄系統之變項），規劃平臺之架構及管理、維護資料安全性等。 2. 居家智能科技強化居民健康管理與建構理想社區生活環境，有關 Client 端控制晶片與感測器硬體建置，已將設計、規格定案期計畫中所必需的多樣數位感測器，如溫濕度、空氣品質 PM2.5、煙霧瓦斯、紅外線光敏電阻等，完成詢價比價與採購，收到後並已確認物件效能皆符合所需規格，並且完成初步的安裝與效能測試。 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：(1)已邀請陽明大學陳娟瑜教授、中醫大黃介良醫師加入成癮巨量資料庫研究團隊。(2)已洽請衛生福利部心理及口腔健康司協辦取得「毒藥品防治議題資料庫」相關部會使用同意函。 4. 建立巨量資料技術於慢性病監測及醫療利用以支援決策計畫：(1)各項子計畫正辦理 IRB 審查作業。(2)有關建立跨部會資料合作平臺及支援決策系統，目前已規劃兩臺伺服器，建立 hadoop 環境及資料合作平臺，

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>並透過 10G 交換器(Switch)串接伺服器，以建立巨量資料叢集(Cluster)電腦。</p> <p>5. 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：(1)已向衛生福利資料科學中心申請健保相關資料庫、疾管署臺灣院內感染監視系統資料庫(TNIS)、疾管署愛滋病資料庫，並召開專家會議探討後續研究事宜。(2)整理分析所需要之相關資料，如藥品相關代碼、手術代碼等。</p> <p>6. 有關感染症監控之巨量資料分析研究，與臺北榮總醫院合作，取得 104 年 1 月 134 株分離菌株、3 月 117 株與 5 月 163 株。經由菌種鑑定、且表觀驗證為 CRAB (carbapenem resistant Acinetobacter baumannii)進行 DNA 萃取與全基因體定序。</p>

14.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「藥物化學增值創新研發中心 (Value-Added MedChem Innovation Center, VMIC)」，提供跨領域整合之核心技術平臺服務，協助提高候選發展藥物產出之效率與品質。VMIC 以支援國家生技園區小分子藥物發展為主，採取「產業問題導向」之合作模式，為提供收費服務性質。VMIC 規劃初期主要將提供廠商新藥研發技術平臺之委託服務為主，提供學、研界為輔，未來會擴大服務對象範疇並視服務需求情況考量納入其他技術平臺。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	建置過渡時期暫時性實驗室。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	1. 持續積極建置暫時性過渡時期實驗室中，預計 5 月 30 日可完成實驗室之建立。貴重儀器採購已於 3 月陸續開始進行詢價，另外耗材及小型儀器之採購刻正規劃中。 2. 已完成委託服務作業程序之前置準備工作，包含報價單格式、接案流程、收費計算、審查方式、制式合約訂定及核銷流程等。 3. 已培育 5 位具藥物開發實務經驗之人才。

15.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，本計畫將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。本計畫前期作業規劃出可能用於治療腦中風、失智症、及外傷性腦損傷藥物，並以細胞、動物疾病模型分析臨床前期治療效果，再以行為學、基因學、生物化學、組織病理研究等多重管道驗證這些新開發用途藥物作用機轉。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。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
臺灣常見腦退化性疾病的新穎 "drug repositioning" 治療	利用細胞來篩選能有效提升第一型血基質氧化酶、調控細胞黏著蛋白、乙醯膽鹼、抗發炎因子的藥物，進行藥物對腦神經幹細胞增生、分化、及與腦中風後神經功能恢復關係。評估腦中風、失智症或外傷性腦損傷等腦退化性疾病動物模式之腦部結構或功能變異。探討血液動力學對於血管內皮細胞生長，觀察改變血液動力因子後對於血管內皮生長與動脈新生作用的影響，並找尋潛在性的擾流誘發訊息因子，從中篩選出治療標記，最終運用相關血液動力學為基礎的臨床藥物，發展新的治療腦中風藥物。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 已建立微膠質細胞對 β 類澱粉蛋白之神經發炎反應與吞噬作用的測試平臺。進行二肽基肽-4(DPP-4)抑制劑，包括 vildagliptin 和 sitagliptin，對微膠質細胞功能的作用研究。 2. 測試治療糖尿病藥物 metformin、sitagliptins 對於 PDMCs 的神經分化功能的影響(驗證 AP2, GFAP, NCAM 等相關分子的表現及細胞形態的變化)。 3. 施打肝生長激素可減輕腦血栓中風造成的急性腦組織梗死，減輕腦內發炎反應並對腦神經功能產生保護作用。 4. 利用體外流體細胞培養系統與高通量質體學方法，已找出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-YY1 或 phospho-NOS 等，以及微小核糖核酸改變，如 microRNA-21 或 microRNA-10a 等，這些分子都將成為未來的候選藥物標靶。 5. 以用於治療第二型糖尿病的一線用藥-Metformin 刺激腦部血管內皮細胞。在給予不同劑量的 Metformin 後，發現在 2、5、10、20、50mM Metformin 皆可以顯著增加腦部血管內皮細胞的第一型血氧基質氧化酶表現。 6. 建立發炎介質引起神經退化細胞學模式上，運用 LPS 刺激模擬受發炎介質刺激後的發炎反應。發現 TNF-α 在高濃度 LPS 刺激後 24 小時有 2-4 倍升高，低濃度 LPS 刺激後 48 小時則無反應。IL-6 在高濃度 LPS 刺激後 24 小時有 10-20 倍升高，低濃度 LPS 刺激後 48 小時也有 15-20 倍升高，IL-1β 受發炎介質 LPS 刺激後的反應效果不佳。

16.蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系

104 年臺灣登革熱疫情，累計有超過 4 萬例感染病例，造成 218 人死亡。其死亡率高於鄰近國家，依據我國病例臨床經驗發現，感染後的死亡案例多數為老年人，且大多有慢性病史。此點與其他同為登革熱流行國家的特徵大不相同。臺灣病患特殊的危險因子亟待釐清。病媒蚊在臺灣過去使用的偵測指數如布氏指數，建立年代老舊，無法即時預警，亟待研發出一套新型有效且準確的偵測模式。我國登革血清流行病學目前仍有以下關鍵防疫缺口，包含疫區隱性感染者所造問題，早期偵測感染的技術瓶頸，缺乏全面性的血清流行病學調查相關資料，臺灣高風險族群中特有之老年重症死亡病例偏多現象等。加上氣候變遷，登革是否會隨病媒蚊北移中北部，造成更大疫情，有待學研究調查予以釐清。針對如何預先掌控傳染疾病的趨勢，需要統合臺灣特別是南部縣市的預警監測系統，以預測疫情的流行動態。如何配合空間資訊技術，建構一個結合動態傳播之風險預測模式之即時疫情地理資訊系統，提供防疫決策單位運用，實為整體防治工作需要強化的要項。登革熱防治工作需要全民動員，在衛生教育與風險溝通需要研究如何建立社區民眾對防疫具有自主意識，同時將防疫相關的科學知識與方法融入民眾的日常生活，以利推動防疫工作。

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、有效降地病媒蚊指數、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。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
蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系	規劃 4 大研究策略：「病媒密度及生態調查與防治」、「整合偵測、流行病學、與疾病防治」、「衛生教育及社區溝通」及「建立蚊媒傳染病空間地理資訊與預警系統」，以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。	1. 病媒密度及生態調查與防治：計畫團隊已於大高雄地區（北高雄與南高雄）佈點並開始進行長期監測作業，在臺南與高雄，也使用糖硼酸餌進行埃及斑蚊成蟲的控制實驗。 2. 整合偵測、流行病學與疾病防治：目前已成功找出可能具有預測登革熱重症的臨床指標，並透過疾病管制署所建置的實驗室診斷方式，協助南高屏三縣市進行血清流行病學的監測。 3. 衛生教育與社區溝通：正與高雄科學工藝博物館合作，建立登革熱防治教育專區，以多元的方式進行相關防治教育的扎根推廣教育。 4. 建立蚊媒傳染病空間地理資訊與預警系統：計畫團隊已經利用社經、環境、健康

業務及工作計畫	實施概況	實施成果
		<p>綜合脆弱度分析建構社區登革熱風險地圖，也試著將氣象雷達資料加入已經建置的系統中，用於監測都市中易積水地區的環境特徵。並已建立 QC rule 建構標準化編碼方式，並完成地理資訊系統編碼 coding book 一式，用於後續資料庫持續建立使用。</p>

二、截至 106 年 6 月 30 日止預算執行情形

- (一) 政府補助收入執行數 8 億 4,244 萬 6 千元，較預計數 11 億 2,053 萬 4 千元，減少 2 億 7,808 萬 8 千元，約 24.82%，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 3 億 2,513 萬 2 千元，較預計數 3 億 2,703 萬 3 千元，減少 190 萬 1 千元，約 0.58%。
- (三) 其他業務收入執行數 5,038 萬 1 千元，較預計數 6,234 萬 6 千元，減少 1,196 萬 5 千元，約 19.19%，主要係專案計畫管理費收入及授權金收入減少所致。
- (四) 業務外收入執行數 919 萬 3 千元，較預計數 1,148 萬 6 千元、減少 229 萬 3 千，約 19.96%，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 8 億 9,258 萬 1 千元，較預計數 11 億 8,787 萬 1 千元，減少 2 億 9,529 萬元，約 24.86%，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 8,995 萬 6 千元，致實際核銷數較預計數減少所致。
- (六) 勞務成本執行數 3 億 2,477 萬元，較預計數 3 億 2,676 萬 9 千元，減少 199 萬 9 千元，約 0.61%。
- (七) 其他業務支出執行數 2,238 萬 9 千元，較預計數 2,770 萬 4 千元，減少 531 萬 5 千元，約 19.18%，主要係專案計畫管理費尚未列計所致。
- (八) 業務外支出執行數 812 萬 2 千元，較預計數 1,004 萬 4 千元，減少 192 萬 2 千元，約 19.14%，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 2,071 萬元，較預計數 3,098 萬 9 千元，減少 1,027 萬 9 千元，約 33.17%，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 107 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	%	
3,364,472	100.00%	收入	3,345,004	100.00%	3,306,120	100.00%	38,884	1.18%	
3,323,887	98.79%	業務收入	3,306,991	98.86%	3,264,853	98.75%	42,138	1.29%	
2,322,506	69.03%	政府補助收入	2,822,297	84.37%	2,503,890	75.74%	318,407	12.72%	詳200頁
780,967	23.21%	勞務收入	445,742	13.33%	622,417	18.83%	(176,675)	-28.39%	詳201頁
220,414	6.55%	其他業務收入	38,952	1.16%	138,546	4.19%	(99,594)	-71.89%	詳202頁
40,585	1.21%	業務外收入	38,013	1.14%	41,267	1.25%	(3,254)	-7.89%	
40,585	1.21%	業務外收入	38,013	1.14%	41,267	1.25%	(3,254)	-7.89%	詳203頁
3,469,566	103.12%	支出	3,502,990	104.72%	3,464,525	104.79%	38,465	1.11%	
3,405,462	101.22%	業務支出	3,469,609	103.73%	3,420,936	103.47%	48,673	1.42%	
2,482,846	73.80%	政府補助支出	2,979,906	89.09%	2,653,977	80.27%	325,929	12.28%	詳204頁
763,386	22.69%	勞務成本	445,742	13.33%	622,417	18.83%	(176,675)	-28.39%	詳206頁
159,230	4.73%	其他業務支出	43,961	1.31%	144,542	4.37%	(100,581)	-69.59%	詳207頁
64,104	1.90%	業務外支出	33,381	0.99%	43,589	1.32%	(10,208)	-23.42%	
64,104	1.90%	業務外支出	33,381	0.99%	43,589	1.32%	(10,208)	-23.42%	詳208頁
(105,094)	-3.12%	本期賸餘(短絀)	(157,986)	-4.72%	(158,405)	-4.79%	419	-0.26%	扣除轉列基金之建築設備折舊費用166,420千元，實際並無短絀。

財團法人國家衛生研究院

現金流量預計表

中華民國 107 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)	(157,986)	
利息股利之調整	(8,626)	
未計利息股利之稅前賸餘(短絀)	(166,612)	
收取利息	8,552	
收取股利	74	
調整非現金項目		
折舊及攤銷	332,197	
報廢固定資產損失	8,811	
遞延收入增加(減少)	(35,210)	
業務活動之淨現金流入(流出)	147,812	
投資活動之現金流量		
購置固定資產減少(增加)	(112,327)	
購置無形資產減少(增加)	(17,000)	
投資活動之淨現金流入(流出)	(129,327)	
現金及約當現金淨增(淨減)	18,485	
期初現金及約當現金	1,450,522	
期末現金及約當現金	1,469,007	

財團法人國家衛生研究院

淨值變動預計表

中華民國 107 年度

單位：新臺幣千元

科 目	上年度 餘 額	本年度 增(減-)數	截至本年度 餘額	說 明
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	
收入及捐贈公積	3,679	-	3,679	
累積餘絀	(923,624)	(157,986)	(1,081,610)	
累積短絀	(923,624)	(157,986)	(1,081,610)	
合 計	7,527,952	(157,986)	7,369,966	

明 細 表

財團法人國家衛生研究院

政府補助收入明細表

中華民國 107 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
2,173,326	政府補助收入	2,667,323	2,345,747	詳10頁至50頁及216頁。
149,180	政府補助收入 設備轉列	154,974	158,143	本項係政府補助資本門一分年轉列 數146,163千元及減損資產轉列數 8,811千元。
2,322,506	總 計	2,822,297	2,503,890	

財團法人國家衛生研究院

勞務收入明細表

中華民國 107 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
717,601	政府專案計畫收入	420,185	578,277	詳51頁至116頁。
421,313	科技部專案計畫	365,732	450,948	
225,535	衛福部及所屬專案計畫	-	65,958	
61,092	其他政府機關專案計畫	44,890	52,835	
9,661	專案計畫-設備轉列收入	9,563	8,536	專案計畫資本門--分 年轉列數。
63,366	民間專案計畫收入	25,557	44,140	詳117頁至120頁。
63,366	民間機構專案計畫	25,557	44,140	
780,967	總 計	445,742	622,417	

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

其他業務收入明細表

中華民國 107 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
220,414	其他業務收入	38,952	138,546	編列38,952千元分別為權利金收入9,936千元及技術材料服務等收入29,016千元。較上年度減列99,594千元，主要係專案計畫管理費收入、權利金收入因期程關係減列所致。
220,414	總 計	38,952	138,546	

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 107 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
11,213	利息收入	8,552	10,146	主要為基金定存及公債利息收入。 (詳215頁利息收入分析表)
29,372	其他業務外收入	29,461	31,121	主要為附設托兒所收入、宿舍使用費 收入。
40,585	總 計	38,013	41,267	

財團法人國家衛生研究院

政府補助支出明細表

中華民國 107 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
950,472	用人費用	1,033,586	1,032,000	
689,086	薪資	748,639	748,078	依照本院員工薪給待遇標準編列。
683	加班費	1,060	866	依實際需要按勞基法規定編列。
125,067	獎金	135,687	136,520	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）。
65,312	退職金	69,577	69,896	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。
65,847	職工保險費	73,525	71,542	包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。
4,477	職工福利費	5,098	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。
555,455	服務費用	681,885	571,081	
58,151	水電費	85,282	61,300	依實際需要編列水電及瓦斯費。
5,159	郵電費	6,244	7,410	依實際需要編列郵遞費及電話費。
25,856	旅運費	33,530	29,650	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。
4,333	印刷裝訂與廣告費	4,866	3,500	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。
93,148	修理保養及保固費	110,656	86,337	依實際需要編列研究室及辦公室修繕、各項儀器設備維修、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。
962	保險費	1,041	1,000	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。
322,057	一般服務費	387,434	337,334	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。
45,457	專業服務費	52,356	44,200	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。
332	公共關係費	476	350	依實際需要編列致禮花籃等費用。
309,164	材料及用品消耗	509,616	368,845	
24,942	文具用品	31,944	26,800	依實際需要編列圖書期刊、文具紙張及辦公用品等費用。

財團法人國家衛生研究院

政府補助支出明細表

中華民國 107 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
401	燃料油脂	471	400	依實際需要編列汽車燃料費用。
235,813	設備零件及耗材	416,841	280,645	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。
18,298	環境美化	18,268	17,500	依實際需要編列環境美化及清潔費用。
29,710	其他用品	42,092	43,500	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。
12,972	租金費用	14,315	14,700	
12,972	租金	14,315	14,700	依實際需要編列影印機租金、舉辦研習會等會議之場租、車租及臺北辦事處租金等。
1,615	稅捐、規費及會費	1,845	1,100	
251	稅捐	303	250	依實際需要編列各項使用牌照稅及汽車燃料使用費等。
241	規費	289	50	依實際需要編列各項規費。
1,123	會費	1,253	800	依實際需要編列各項會費。
306,090	捐(補)助費	376,899	311,521	
306,090	補助費	376,899	311,521	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。
33,897	獎勵及慰問費	36,506	43,000	
33,897	獎勵及慰問費	36,506	43,000	依實際需要編列人才培育費用。
3,499	訓練費用	12,671	3,500	
3,499	訓練費用	12,671	3,500	依實際需要編列各項訓練費用。
309,682	折舊及攤銷	312,583	308,230	
309,682	折舊及攤銷	312,583	308,230	詳214頁折舊及攤銷費用預計表。
2,482,846	總計	2,979,906	2,653,977	

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

勞務成本明細表

中華民國 107 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
711,920	政府專案計畫支出	420,185	578,277	
421,313	科技部專案計畫	365,732	450,948	編列科技部專案計畫支出。
221,549	衛福部及所屬專案計畫	-	65,958	編列衛福部等機關專案計畫。
59,416	其他政府機關專案計畫	44,890	52,835	編列經濟部等其他政府機關專案計畫支出。
9,642	專案計畫-其他費用	9,563	8,536	專案計畫折舊及攤銷，詳214頁折舊及攤銷費用預計表。
51,466	民間專案計畫支出	25,557	44,140	
51,466	民間機構專案計畫	25,557	44,140	編列民間機構專案計畫支出。
763,386	總 計	445,742	622,417	

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

其他業務支出明細表

中華民國 107 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
145,710	其他業務支出	33,910	132,941	編列33,910千元為核酸定序、細胞株及動物飼養等技術材料費用等及權利金收益分配支出等。 較上年度減列99,031千元，主要係專案計畫管理費減列所致。
13,520	折舊及攤銷	10,051	11,601	基金孳息等購置之設備及無形資產所產生折舊及攤銷，詳214頁折舊及攤銷費用預計表。
159,230	總 計	43,961	144,542	

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 107 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
27,524	金融資產評價損失	-	-	
5,238	兌換損失	-	-	
6,292	處分不動產、廠房 及設備損失	8,811	16,333	設備不堪使用報廢損失。
25,050	其他業務外支出	24,570	27,256	附設托兒所支出(收支併列)、 宿舍維護管理費等。
64,104	總 計	33,381	43,589	

財團法人國家衛生研究院
固定資產投資明細表
 中華民國 107 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	80,327	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	112,327	

中華民國 107 年度

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

參 考 表

財團法人國家衛生研究院

資產負債預計表

中華民國 107 年 12 月 31 日

單位：新臺幣千元

105年12月31日實 際數	科 目	107年12月31日 預 計 數	106年12月31日 預 計 數	比較增(減-)數
資 產				
1,479,401	流動資產	1,537,503	1,519,018	18,485
1,410,905	現金	1,469,007	1,450,522	18,485
52,897	應收款項	52,897	52,897	-
465	存貨	465	465	-
2,148	預付款項	2,148	2,148	-
12,986	其他流動資產	12,986	12,986	-
758,753	基金及投資	758,753	758,753	-
498,422	基金	498,422	498,422	-
59,343	透過損益按公允價值衡量之金融資產-非流動	59,343	59,343	-
200,307	持有至到期日金融資產-非流動	200,307	200,307	-
681	以成本衡量之金融資產-非流動	681	681	-
6,876,277	不動產、廠房及設備	6,409,025	6,628,848	(219,823)
1,186,985	土地	1,186,985	1,186,985	-
5,077	土地改良物	5,077	5,077	-
(2,623)	累積折舊	(3,299)	(2,961)	(338)
6,547,066	房屋及建築物	6,547,066	6,547,066	-
(1,658,431)	累積折舊	(2,000,720)	(1,829,888)	(170,832)
2,850,260	機械及設備	2,927,414	2,874,021	53,393
(2,181,145)	累積折舊	(2,370,213)	(2,268,769)	(101,444)
323,084	辦公設備	323,050	314,080	8,970
(235,758)	累積折舊	(250,965)	(238,462)	(12,503)
58,414	交通及運輸設備	65,653	61,674	3,979
(37,931)	累積折舊	(41,997)	(40,693)	(1,304)
68,067	什項設備	72,331	70,399	1,932
(46,788)	累積折舊	(51,357)	(49,681)	(1,676)
37,066	無形資產	37,648	29,506	8,142
13,310	專利權	17,110	15,110	2,000
(3,728)	累計攤銷	(5,336)	(4,480)	(856)
101,105	電腦軟體資產	114,119	104,045	10,074
(73,621)	累計攤銷	(88,245)	(85,169)	(3,076)
2,777	其他資產	2,777	2,777	-
2,777	存出保證金	2,777	2,777	-
9,154,274	資產合計	8,745,706	8,938,902	(193,196)
負 債				
637,931	流動負債	637,931	637,931	-
339,586	應付款項	339,586	339,586	-
293,442	預收款項	293,442	293,442	-
4,903	其他流動負債	4,903	4,903	-
829,986	其他負債	737,809	773,019	(35,210)
20,814	存入保證金	20,814	20,814	-
809,172	遞延收入	716,995	752,205	(35,210)
1,467,917	負債合計	1,375,740	1,410,950	(35,210)
淨 值				
8,447,897	基金	8,447,897	8,447,897	-
2,000,000	創立基金	2,000,000	2,000,000	-
6,187,093	捐贈基金	6,187,093	6,187,093	-
260,804	其他基金	260,804	260,804	-
3,679	公積	3,679	3,679	-
3,679	公積	3,679	3,679	-
(765,219)	累積餘絀	(1,081,610)	(923,624)	(157,986)
(765,219)	累積短絀	(1,081,610)	(923,624)	(157,986)
7,686,357	淨值合計	7,369,966	7,527,952	(157,986)
9,154,274	負債及淨值合計	8,745,706	8,938,902	(193,196)

註：105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 107 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 107 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	67,761	-	8,889	4,606	2,662	92	84,010
博士級以上研究人員	240,047	-	42,611	22,470	18,302	1,155	324,585
醫護人員	33,082	-	5,754	2,862	3,243	241	45,182
研究助理	185,236	-	35,398	18,191	22,801	1,850	263,476
疫苗cGMP技術人員	43,722	667	8,182	4,245	5,748	436	63,000
技術人員	36,423	-	7,348	3,566	4,233	272	51,842
科管人員	46,670	-	8,891	4,459	5,372	318	65,710
行政人員	95,698	393	18,614	9,178	11,164	734	135,781
總計	748,639	1,060	135,687	69,577	73,525	5,098	1,033,586

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 107 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	電腦軟體 資產	總計
上年度資產原值	5,077	6,547,066	2,874,021	314,080	61,674	70,399	15,110	104,045	9,991,472
本年度新增資產	-	-	80,327	20,000	7,000	5,000	2,000	15,000	129,327
本年度估計報廢資產	-	-	26,934	11,030	3,021	3,068	-	4,926	48,979
本年度資產總計	5,077	6,547,066	2,927,414	323,050	65,653	72,331	17,110	114,119	10,071,820
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	170,832	122,991	21,327	3,721	4,130	856	8,002	332,197
(1)捐補助計畫折舊及 分年攤銷費用	-	-	113,063	17,618	3,623	3,670	856	7,333	146,163
(2)轉列基金之建築設 備折舊	-	166,420	-	-	-	-	-	-	166,420
(3)專案計畫折舊及分 年攤銷費用	-	-	8,285	1,193	11	70	-	4	9,563
(4)其他經費購置設備 折舊及攤銷費用	338	4,412	1,643	2,516	87	390	-	665	10,051

財團法人國家衛生研究院

利息收入分析表

中華民國 107 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	711,717	0.4579%	1年	3,259	
外幣定存	205,857	1.638%	1年	3,371	
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	1,117,574			8,552	

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 107 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	737,899	58,379	467,089	1,263,367	306,033	1,569,400	25,000	1,594,400
2.	符合PIC/S GMP生物製劑廠營運規模	63,000	6,000	1,985	70,985	19,500	90,485	-	90,485
3.	新穎標靶之創新藥物研究與開發	20,287	45,000	8,731	74,018	17,930	91,948	10,000	101,948
4.	物質成癮研究計畫	5,444	2,200	4,026	11,670	2,827	14,497	-	14,497
5.	細懸浮微粒(PM2.5)特徵對民眾健康影響之研究	3,080	4,125	16,542	23,747	5,753	29,500	500	30,000
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	2,200	643	5,620	8,463	2,050	10,513	-	10,513
7.	整合性食品健康風險評估機制建立	3,521	3,000	19,467	25,988	6,295	32,283	1,500	33,783
8.	促進健康老化及產業升級：新藥及保健食品之研發	14,556	19,685	13,516	47,757	11,568	59,325	2,000	61,325
9.	尖端醫藥生技研發計畫	14,434	53,000	30,442	97,876	23,709	121,585	16,380	137,965
10.	提升國人氣候變遷之健康識能及調適策略研究	3,656	1,570	4,325	9,551	2,313	11,864	800	12,664
11.	智慧載具及巨量資料於健康管理之應用	6,601	8,177	9,300	24,078	5,832	29,910	5,957	35,867
12.	整合性藥物化學核心實驗室	8,713	12,280	26,771	47,764	11,570	59,334	5,000	64,334
13.	臺灣常見腦退化性疾病的新穎"drug repositioning"治療	3,080	8,000	5,308	16,388	3,970	20,358	2,000	22,358
14.	蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系	3,080	67,769	40,548	111,397	26,984	138,381	9,000	147,381
15.	銀髮智慧健康照護及科技服務創新模式開發計畫	3,080	9,083	30,349	42,512	10,298	52,810	17,190	70,000
16.	亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫	3,521	55,680	68,887	128,088	31,027	159,115	7,500	166,615
17.	建立亞太疫苗及血清研發中心計畫	3,521	40,050	16,804	60,375	14,625	75,000	20,000	95,000
18.	再生醫學科技發展計畫	2,745	4,200	5,734	12,679	3,071	15,750	-	15,750
19.	強化早期臨床試驗能量	7,270	18,000	43,368	68,638	16,627	85,265	6,500	91,765
總 計		909,688	416,841	818,812	2,145,341	521,982	2,667,323	129,327	2,796,650