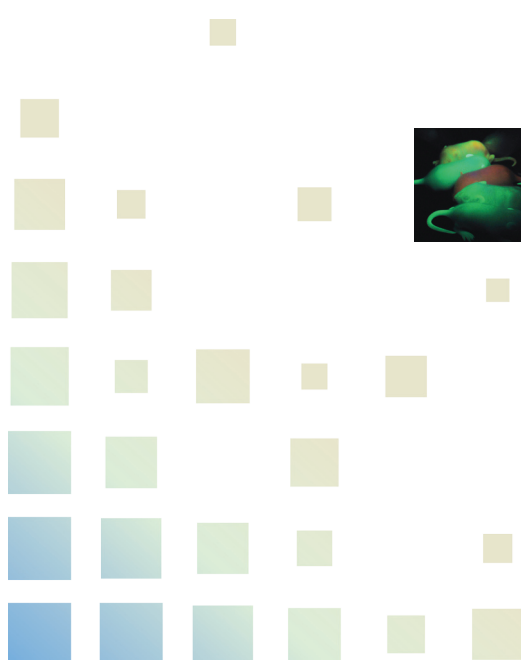
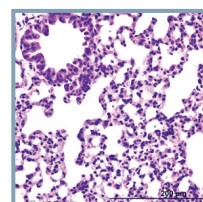
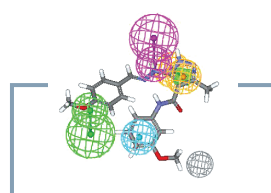
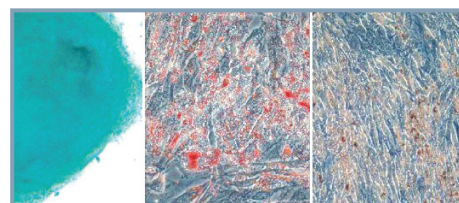
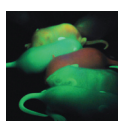
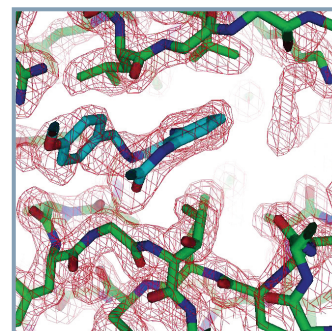
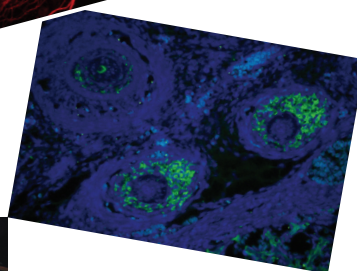
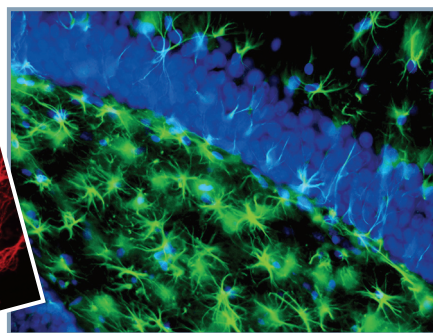
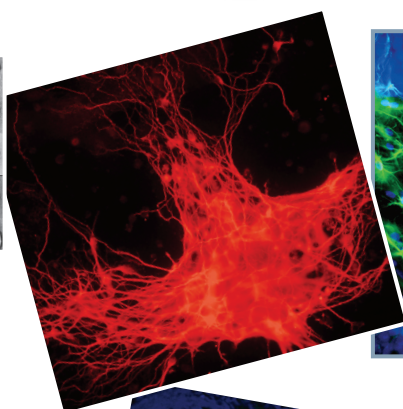
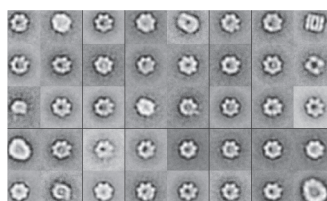
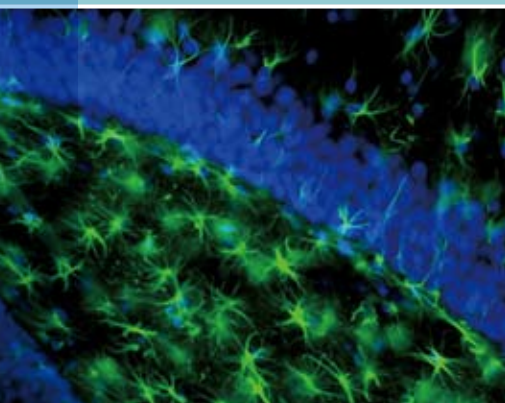


國家衛生研究院 97 年報

National Health Research Institutes

Annual Report 2008





目 錄

院長的話.....	i
-----------	---

研究所

細胞及系統醫學研究所.....	1
老化研究.....	1
心血管醫學研究.....	3
再生醫學研究.....	6
群體健康科學研究所.....	10
生物統計與生物資訊研究.....	11
老年醫學臨床研究.....	15
衛生政策研究發展.....	18
精神與成癮醫學研究.....	26
癌症研究所.....	34

研究組

分子與基因醫學研究組.....	43
生物技術與藥物研究組.....	52
臨床研究組.....	58
環境衛生與職業醫學研究組.....	65
醫學工程研究組.....	71

研究中心

奈米醫學研究中心.....	80
免疫醫學研究中心.....	87
疫苗研發中心.....	91

附錄

電話一覽表.....	102
竹南院區交通及院區圖.....	103



院長的話

國家衛生研究院自1996年元月正式設立以來，即將走入第十四個年頭。國衛院在成立之初即以任務性導向的醫藥衛生研究為執行重點，任務包括推動生物科技與藥物研發，建置醫藥衛生研究資源與服務，扮演政府之生物醫學研究智庫，培育生物醫學專業人才，促進學術合作。一路走來，滿載各界的期許與支持，辛勤耕耘的結果已轉化出多項重要成果。

國衛院的研究主要涵蓋四個領域，包括群體健康科學、分子細胞與基因醫學、臨床研究與轉譯醫學、及生物科技與藥物研究，已獲致許多新的成果與技術。這四個領域中，群體健康科學研究包括流行病學、臨床試驗體系、衛生政策、知識轉譯；分子細胞與基因醫學研究著重免疫、心血管、再生醫學、老化醫學、環境與職業病等主題；臨床研究與轉譯醫學研究針對癌症、感染症、藥癮醫學；生物科技與藥物研究則涵蓋藥物研發、技術移轉、產學研合作、醫學工程、疫苗研發、及奈米醫學研究等等。

國衛院也扮演推手的角色，支援整合性醫藥衛生科技研究計畫，辦理創新研究計畫與研究發展獎助計畫，並協助相關研究之審查指導。國衛院以核心研究設施及生物醫學資訊平台支援全國生物醫學研究，分享研究資源，以合作網絡模式促進國內外研究機構及醫學中心之密切交流，提昇台灣醫藥衛生研究水準、視野與能見度。過去國衛院已成功建立多項學術研究網絡，其中尤以台灣癌症臨床研究合作組織足供作為院際合作的典範。

「國家衛生研究院97年報」摘要國衛院過去一年多的各項研究重點及成就，以此分享醫藥衛生與生物科技研發進展與新知，並據以前瞻未來。有些研究成果已引導政策制訂者擬定國家衛生策略，有些藥物的發現及疫苗開發則對台灣新興傳染病的防疫工作注入新希望。國衛院同仁在科學上的貢獻，已逐漸產生影響力。

國衛院將進入另一個新里程，與國際醫藥衛生研究齊頭並進，全體國衛院同仁與研究團隊仍會兢兢業業，繼續努力，與產、官、學界密切合作，為台灣建立一個美好的願景。

何琨玉

細胞及系統醫學研究所

細胞及系統醫學研究所成立於2008年3月，由院內3個研究部門（幹細胞研究中心、心血管及血液醫學研究中心與老年醫學研究組的基礎研究團隊）整合而成，研究重點在於辨識重要慢性疾病與失調症狀的發生機制，從細胞、分子及系統層面研究人體多種器官/系統慢性疾病，發展新的診斷方法與細胞層次的治療策略，研發預防與治療醫療製劑。幹細胞研究部分主要進行成人幹細胞的新研發技術及治療潛力開發；心血管與血液研究部分著重血管保護機制及治療策略的探究；老年醫學基礎研究部分著重在肌肉骨骼細胞發炎反應及老化相關的細胞變化研究。此研究所還建立跨領域幹細胞研究計畫，加強心血管、肌肉骨骼及周邊神經疾病的基礎、傳統及臨床幹細胞研究，行政院並將研究所之幹細胞研究計畫選定為我國的旗艦幹細胞研究重心。

重要成果

細胞及系統醫學研究2007-2008年重要研究成果以老化相關的肌肉骨骼疾病、心血管醫學及再生醫學三個研究主軸分別加以敘述。

一、老化研究

(一) 退化性關節炎的免疫致病機轉及其治療

骨關節炎是膝蓋軟骨慢性退化的症狀，在膝蓋及髖關節等承重關節處特別容易發生。體重過重及持續性的磨損是骨關節炎的兩大重要導因。最近的臨床研究顯示，發炎反應也在骨關節炎（osteoarthritis）形成過程扮演關鍵角色，因此研究團隊採用新的研究方式，從免疫機制的角度研究發炎導致的骨關節退化，

並由此發展治療及預防的方法。研究團隊由骨關節炎病人的永生化軟骨細胞建立5-7株軟骨細胞株的備置與培養，這些病人都接受全髖關節或全膝蓋關節置換。維他命A活性產物全反式視黃酸（all-trans retinoic acid, t-RA）對第一介白質（interleukin-1, IL-1）和腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor alpha, TNF- α ）所導致軟骨細胞的活化，具有相當不錯的免疫調節作用與抑制 (Ho LJ et al., Biochemical Pharmacology 2005 15;70:200-8)。此外，t-RA透過軟骨細胞內的依賴與不依賴環氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）的訊號傳導路徑（COX-2-dependent and COX-2-independent signaling pathways），抑制IL-1與TNF- α 所誘導的趨化細胞激素（chemokines）的產生 (Hung LF et al., Immunological investigations 2008 37: 675-693)。其他研究成果還包括：(1)運用銀杏在軟骨細胞活性中可經由阻斷轉錄因子AP-1的訊息傳導效應而達到免疫調節作用；(2)將銀杏用於治療退化性關節炎患者的臨床療效評估；已完成臨床診斷與檢體血清與尿液測試；(3)以天竺鼠與大白鼠建立退化性關節炎的動物模式，順利以實驗動物進行前十字韌帶切斷手術程序，手術後大鼠恢復活力正常，並偵測術後不同時間點的關節軟骨病變情形；此動物模式將用於測試免疫調節藥物對退化性關節炎治療的體內療效；(4)探討高度糖基化終產物(AGEs)在人類軟骨細胞的效應。我們研究發現高度糖基化終產物會引發關節軟骨細胞產生COX-2-PGE2與iNOS-NO進而引發軟骨基質喪失。此可能是老化過程中引發退化性關節炎之重要機轉，可作為預防及治療上之重要標的物。

(二) 探討老化減弱心納素之信息傳導

心納素 (Atrial Natriuretic Factor, ANF) 是一種肽類賀爾蒙，能有效調節血管內容積、電解質平衡與血壓。它的作用主要透過它的受體鳥苷酸環化酶偶聯受體A (guanylyl cyclase-A, GC-A) 做為調節的媒介。研究小組發現，GC-A會因細胞質親環蛋白 (cyclophilin A, CypA) 的作用而受到抑制。此外，由cDNA新轉譯，與ANF依賴物質中的GC-A相關且可活化GC-A的背角降鈣素基因調節蛋白 (guanylate cyclase regulatory protein, GCRP) 也已被複製。因此，與ANF結合可能誘發GCRP與GC-A的關聯性，也由GC-A啟動與CypA的關聯性。這些蛋白質交互作用的變化，促使GC-A產生構造上的改變，進而啟動它的活性。

老化的特質是由高度糖基化終產物 (advanced glycation end products, AGEs) 所累積出來的AGEs會活化另一個酵素NAD(P)H oxidase而產生超氧化物 (superoxide)。此研究初步成果發現AGEs會活化HEK293人胚腎細胞的NAD(P)H oxidase氧化酶4 (Nox-4)，Nox-4的表現或是增加像是維生素K (menadi-one) 及二甲基醯胺 (diamide) 等超氧化物製造者，會抑制LLC-PK1腎小管上皮細胞由ANF激發的GC-A活性。超氧化物會與一氧化氮作用產生過氧亞硝基陰離子 (peroxynitrite)，研究小組發現peroxynitrite、menadione及diamide也會抑制GC-A的催化功能區GC-c，顯示peroxynitrite會與GC-A的催化功能區作用。

目前正積極進行：辨識參與LLC-PK1及HEK293細胞中AGEs活化NAD(P)H oxidase的蛋白質分子；特定的酪氨酸 (tyrosine) 及半胱氨酸 (cysteine) 殘基上 (residues) peroxynitrite 抑制ANF模擬GC-A (ANF-simulated GC-A) 活性的狀況；在LLC-PK1細胞上用AGEs前驅物修飾GC-A、GCRP與/或 CypA。

(三) 老化相關骨骼原細胞及組織修復缺失研究

過去的許多研究對骨骼原細胞 (osteoprogenitor cells) 缺乏及其對骨骼形成的不利影響已作了廣泛的研究。此研究先前的成果已顯示在老化過程中骨骼原細胞的減少，是因為骨骼原細胞無法對胰島素樣生長因子-I (IGF-I)、血小板衍生性生長因子 (PDGF) 及鹼性成纖維細胞生長因子 (bFGF) 等生長因子產生正常的細胞增殖反應，而IGF-I已被確認可能是調節骨骼原細胞增殖 (proliferation) 與成骨生成系統表現 (lineage expression) 最有效的生長因子。這項在IGF-I序列作用過程中的缺陷是多種面向的，研究成果顯示對老老鼠進行IGF-I局部注射可以加強骨骼形成，並有效降低因年紀增長而產生的骨骼容量 (bone volume) 缺陷。雖然IGF-I之效果顯著，但仍然無法完全反轉老化引起之缺陷，故此研究測試結合IGF-I及IGF結合蛋白3 (IGF binding protein-3) 或IGF結合蛋白5 (IGF binding protein-5) 之組合效用。結果顯示，IGF結合蛋白3或IGF結合蛋白5具有促進IGF-I效果之功能，且其血液濃度隨年齡降低，此類組合治療很可能更有效促進骨骼形成，逆轉老化影響。



二、心血管醫學研究

心血管疾病是包括台灣在內全世界名列前茅的死亡原因。瞭解心血管疾病的調節機制能夠協助提供藥物研發機制的新想法及階段目標。此部分研究主要著重在活化前列腺素（prostacyclin，PGI₂）對內皮細胞（endothelial cells）、第二型富含半胱氨酸蛋白（cysteine-rich protein 2，CRP2）對血管平滑肌細胞、以及Toll樣受體（Toll-like receptors，TLR）配體（ligands）活化免疫系統的保護機制。

（一）前列腺素與細胞存活之新機制研究

此系列研究探討環氧合酶-2（COX-2）產生之PGI₂如何活化PPAR δ ，增加14-3-3 ϵ 基因之表達，來保護細胞存活，並進而發展心血管疾病新治療方法。

1. PPAR δ 引導促進14-3-3 ϵ 蛋白質表現，啟動前列腺素（PGI₂）在內皮細胞中對抗凋亡apoptosis的保護機制

內皮細胞是製造PGI₂內皮細胞的主要細胞，而PGI₂可抑制血小板凝集（platelet aggregation）控制血管張力（vascular tone），此研究之結果支持PGI₂保護內皮細胞存活的假設。最近的研究顯示，經由機制尚不清楚的氧化物酶體增殖因子活化受體 δ （peroxisome proliferators activated receptor δ ，PPAR δ ）的作用，PGI₂可預防由過氧化氫（H₂O₂）誘導的細胞凋亡。活化後的PPAR δ 會形成帶有視黃酸X受體（RXR）的異雙體（heterodimers），進而活化或是抑制一系列基因表現，但尚不明瞭哪些基因與細胞的存活有關。研究已確認PPAR δ 是影響14-3-3 ϵ 蛋白質表現的因子，由配體活化的PPAR δ 結合位於人類14-3-3 ϵ 基因5'側翼區的PPAR反應調控子（PPAR response

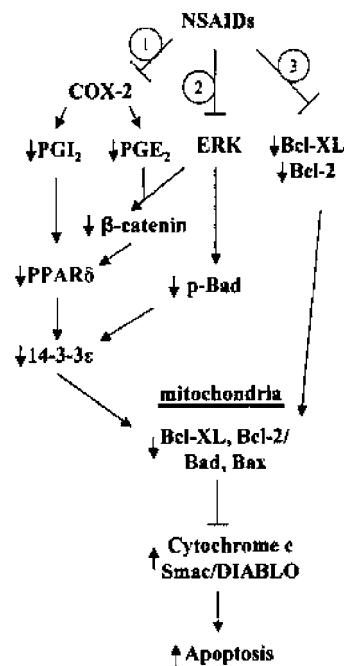
elements，PPRE），刺激14-3-3 ϵ 基因啟動子活動。將人類臍靜脈血管內皮細胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVECs）以前列碳環素（carbaprostacyclin，cPGI）或配體活化劑L-165041處理後會增加2-3倍的14-3-3 ϵ 蛋白質。增加14-3-3 ϵ 蛋白質與增強細胞質內促進細胞凋亡的Bad蛋白質隔離作用（sequestration），可減少Bad蛋白質轉移到粒線體上。PPAR δ RNA干擾作用抑制14-3-3 ϵ 基因表現，會降低HUVEC細胞存活；14-3-3 ϵ 如果表現增強的話，就會保護HUVEC細胞免於過氧化氫引起的傷害。這些研究成果顯示，COX-2衍生的PGI₂可以透過活化PPAR δ 保護內皮細胞的存活，增強14-3-3 ϵ 基因表現，擴大蛋白質隔離作用，進而減緩經由粒線體路徑所引起之細胞凋亡。因此，活化PPAR δ 是心血管疾病治療方法的一個目標。這項研究結果已在2006年發表在國際期刊Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology（26:1481-1487）。

2. 非類固醇抗發炎反應藥物（NSAIDs）由PPAR δ 到14-3-3 ϵ 基因表現路徑誘發細胞死亡

包括sulindac及indomethacin等的一系列非類固醇抗發炎反應藥物（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）可以誘發大腸直腸癌（colorectal cancer）細胞的凋亡。此研究試圖瞭解PPAR δ /14-3-3 ϵ 路徑是否涉入NSAIDs藥物對大腸直腸癌細胞H-29或DLD-1造成的凋亡現象。研究結果顯示，2種NSAIDs藥物sulindac與indomethacin都必須仰賴PPAR δ 受體誘發細胞凋亡。NSAIDs藥物會抑制PPAR δ 受體表現並進而抑制14-3-3 ϵ 基因表達，降低Bad蛋白質接合能力，而14-3-3 ϵ 基因的過度表達會阻止NSAID所誘發的細胞凋亡。使用NSAIDs藥物以及選擇性COX-2抑制劑會提高冠狀心臟疾病的致病

風險，研究也試圖瞭解NSAIDs藥物是否會誘發內皮細胞的凋亡。研究證明，sulindac與 indomethacin會誘發人類臍靜脈血管內皮細胞（HUVEC）細胞凋亡，抑制PPAR δ 蛋白質及啟動子的活性，也會抑制14-3-3 ϵ 蛋白質及啟動子的活性。14-3-3 ϵ 被抑制的現象會因PPAR δ 小分子干擾RNA（siRNA）作用而終止，PPAR δ siRNA也會阻止因NSAIDs藥物誘發的HUVEC細胞凋亡。Sulindac會抑制14-3-3 ϵ 蛋白質and 14-3-3 ϵ 啟動子活性。HUVEC細胞的腺病毒PPAR δ 受體轉導作用（adenoviral PPAR δ transduction）可增加PPAR δ 受體，但是因為sulindac抑制PPAR δ 作用，增加PPAR δ 受體也無法對14-3-3 ϵ 產生作用或是阻止細胞凋亡。施以1 mM的阿斯匹靈（Aspirin）或水楊酸鈉（sodium salicylate）對PPAR δ 受體、14-3-3 ϵ 蛋白質或是細胞凋亡反應沒有作用，施以5 mM的 Aspirin卻可以誘發細胞凋亡及類似sulindac抑制PPAR δ 及 14-3-3 ϵ 的作用。這些結果顯示，PPAR δ 到14-3-3 ϵ 的路徑是NSAIDs藥物所針對的目標，但NSAIDs可能會引起心血管併發症。因為Aspirin不會干擾這個細胞存活路徑，因此以 ≤ 1 mM的治療濃度使用Aspirin應該是安全的。

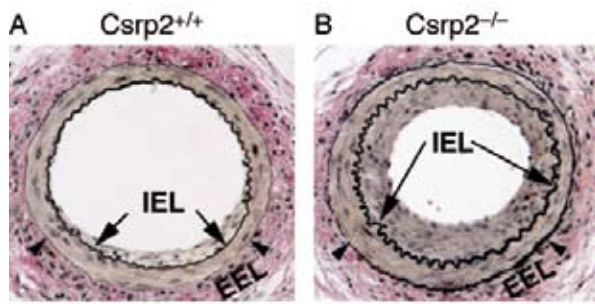
總結而言，研究發現調節細胞存活狀況的一個轉譯路徑，NSAIDs藥物透過抑制這個路徑誘發癌細胞及內皮細胞凋亡。這個研究結果一部分已在2007年發表在國際期刊Cancer Research (67:3185–3191)，另一部分並已獲另一國際期刊 Molecular Pharmacology同意刊登。



圖一、NSAIDs 藥物透過抑制14-3-3 ϵ 誘導細胞凋亡的多重生物化學流程架構圖。

（二）血管平滑肌細胞第二型富含半胱氨酸蛋白之研究

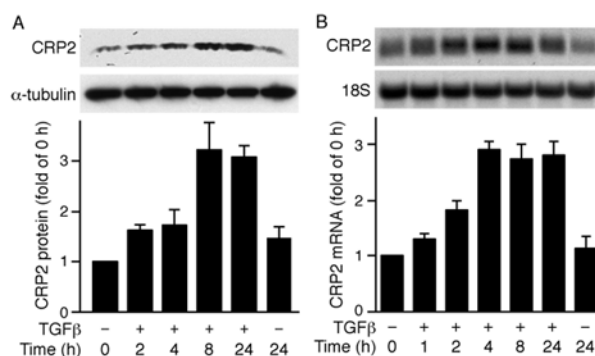
第二型富含半胱氨酸蛋白（CRP2）是表現在血管平滑肌細胞（vascular smooth muscle cells, VSMCs）中的一種 LIM-only 蛋白分子。之前利用Csrp2（小鼠的 CRP2 基因代號）基因缺陷老鼠做研究，證實在動脈受損情況下缺乏 CRP2 表現會加速 VSMC 細胞遷移並增加血管內膜增生（neointima），而導至動脈血管硬化。CRP2在VSMC細胞遷移扮演抑制者角色，血管壁損傷時所釋放的作用因子增強CRP2蛋白質活動，可能是一種適應的機制，減緩血管內膜增生。轉化生長因子- β （TGF β ）就是在血管壁損傷時在損傷處釋放的作用因子之一，並且已經知道它可以增加很多平滑肌標記基因的表現，但是它在損傷形成時的角色仍然眾說紛紜。此系列研究試圖瞭解TGF β 是否會增強CRP2表現，以及TGF β 誘導CRP2表現的機制。



圖二、Csrp2^{-/-}基因缺陷老鼠血管損傷增加內膜增厚狀況。(A)野生型老鼠 (Csrp2^{+/+})；(B) Csrp2^{-/-}基因缺陷老鼠。

1. TGF β 誘導血管平滑肌細胞之CRP2表現

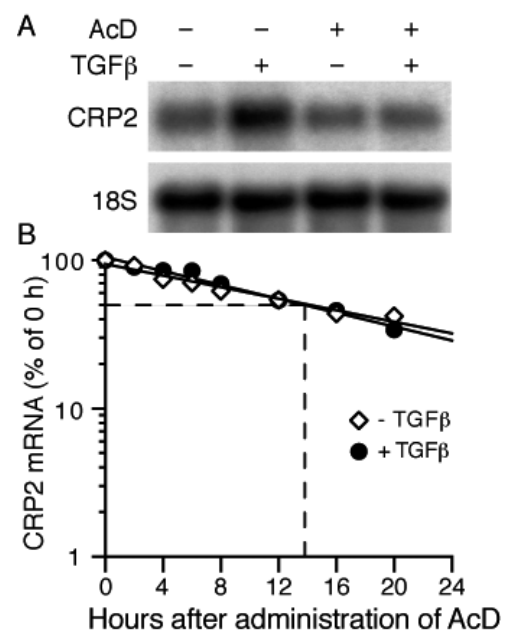
為了試驗TGF是否會調控CRP2表現，研究用TGF β (10 ng/ml) 處理原代培養的血管平滑肌細胞 (VSMCs)，CRP2蛋白質表現程度以西方墨點分析法 (Western blot analysis，亦稱蛋白質印跡分析) 進行評估。結果發現，與未處理的對照組相比較，處理2小時後，TGF β 就會誘發 CRP2 蛋白的表現量，而誘導狀況持續至第4小時，在第8小時CRP2 蛋白的表現量已達3倍之多，並維持至第24小時TGF β (圖三A)。北方墨點分析法 (Northern blot analysis) 分析結果也同樣地顯示TGF β 誘導CRP2 mRNA表現也會依時間變化而變動 (time-dependent)，最高的3倍表現量出現在第4小時，這個表現量持續至第8小時及第24小時。



圖三、TGF β 會增加血管平滑肌細胞 (VSMCs) 的 CRP2表現量。VSMCs以TGF β (10 ng/ml) 進行不同時間處理。(A)西方墨點分析法蛋白質分析結果；(B) 北方墨點分析法RNA分析結果。

2. TGF β 並未改變 CRP2 mRNA 的半衰期

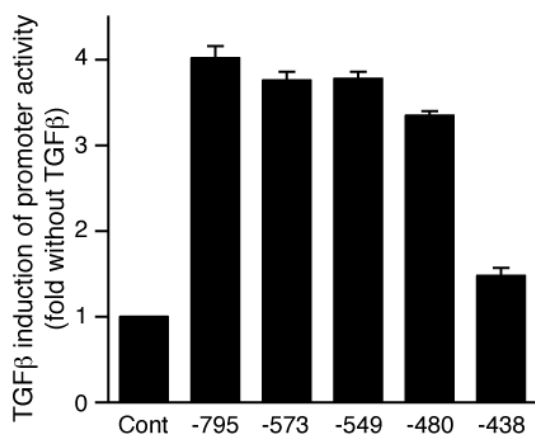
為了描述TGF β 對CRP2 mRNA的誘導機制，研究以基因轉錄抑制劑 (transcriptional inhibitor) 放線菌素D (actinomycin D, AcD) 進行試驗。血管平滑肌細胞 (VSMCs) 以載體 (vehicle，含95%乙醇對照溶液) 或 actinomycin D預培養30分鐘，然後加入或不加入TGF β 處理4小時。北方墨點分析 (Northern blot analysis) 結果顯示沒有actinomycin D的那一組，TGF β 能顯著地誘導 CRP2 mRNA 表現，反之，有actinomycin D者會阻止TGF β 誘導CRP2 mRNA表現。已知TGF β 能透過改變 mRNA穩定性及半衰期來調節很多目標基因的 mRNA 表現量，測量有或沒有TGF β 刺激的VSMCs細胞裡 CRP2 mRNA的半衰期。結果發現，沒有TGF β 者的CRP2 mRNA半衰期大約是14 小時，有加TGF β 者的CRP2 mRNA半衰期也大約是14 小時，顯示TGF β 對CRP2 mRNA半衰期沒有影響。



圖四、TGF β 並未改變 CRP2 mRNA的半衰期。(A)沒有AcD的那一組，TGF β 能顯著地誘導 CRP2 mRNA 表現，反之有AcD者會阻止TGF β 誘導CRP2 mRNA表現；(B) TGF β 並未改變 CRP2 mRNA 的半衰期，有加或沒加TGF β 者，其CRP2 mRNA半衰期都大約是14 小時。標準化的強度以相較於0 小時的百分率表示，Y軸變動量是以表現量取log值進行時間序列的比較。

3. Csrp2基因啟動子bp-480 to-438區段中含有 TGF β 反應區域

為確認造成TGF β 誘導的作用因素是否是在Csrp2基因啟動子上，研究團隊將血管平滑肌細胞（VSMCs）以含有795 bp的Csrp2啟動子冷光激酶質體（luciferase plasmid -795Csrp2-luc，500ng/well）進行短暫轉染。結果發現，TGF β 可增加-795Csrp2啟動子活性約達4倍，顯示這些與TGF β 誘導CRP2表現有關的因素是位於鄰近-795區域的進端啟動子（proximal promoter）。為確認這些因素的位置，研究透過轉殖一系列不同序列長度的5'端啟動子-冷光激酶載體（promoter-luciferase constructs）進入 VSMC細胞 中表現。結果發現，和-795載體一樣，-573載體也會呈現3.8倍的TGF β 誘導表現；去掉5'端基因序列後形成的bp-549區段依然保有TGF β 可誘導性；再進一步去掉基因序列後形成的bp-480區段對 TGF β 僅減少些許的表現量。然而再進一步去掉基因序列形成的bp-438區段就不再對TGF β 產生誘導反應，顯示Csrp2基因序列中bp-480到-438區段中含有 TGF β 反應區域來調控Csrp2基因啟動子的表現。



圖五、Csrp2啟動子的bp-480 到-438區段中含有TGF β 反應區域。VSMCs細胞以FuGENE6轉染試劑及Csrp2 promoter-luciferase 報導質體（reporter plasmids，500ng/well）進行短暫轉染。轉染後2小時加入或不加入TGF β （10ng/ml）處理24小時後進行冷光激酶的 β -galactosidase 酵素活性分析。TGF β 誘導反應是以此相對於未加TGF β 的對照組的活性量表達。

此系列研究結果顯示，在bp-480 and-438 啟動子區段TGF β 可在轉錄階段（transcriptional level）誘導CRP2蛋白表現，正進一步確認TGF β 調節Csrp2基因轉錄活性的順式作用元件（cis-acting elements）及同源轉錄因子（cognate transcription factors）。

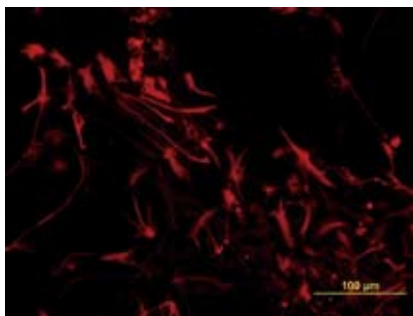
三、再生醫學研究

研究團隊所進行的研究包括幾個方向：神經幹細胞（NSC）的醫療應用、胚胎幹細胞（ESC）與胎盤幹細胞（PSC）研究、間葉系幹細胞（mesenchymal stem cells）及幹細胞毛囊形成迴圈（hair follicle cycles）研究。此研究團隊亦協助政府單位制訂幹細胞相關法律。

（一）神經幹細胞研究

1. 成體與胚胎腦神經幹細胞之研發

纖維母細胞生長因子第一型和第二型（Fibroblast growth factor，FGF1 和 FGF2）具有調節神經細胞生長、分化及自我再生的能力。FGF1因為可與所有纖維母細胞生長因子接受器（FGFRs）結合，所以在纖維母細胞家族較具獨特性。此研究先前的研究發現，具有腦部專一性的FGF1B啟動子在小鼠神經幹細胞中具有活性，調節腦部特定的FGF1表現上有重要作用的FGF1B啟動子18-bp片段也已進行特性分析。研究團隊運用F1B-GFP或F1B-DsRed（F1B-FPs）螢光蛋白質體進行蛋白質表現，而發展了一套由小鼠及人類幹細胞組織分離神經前驅細胞（neuronal progenitor cells）的新技術。藉由這些細胞分離、增殖及分化狀況試驗，此研究作成兩項重要結論：(1) FGF1在培養基中能取代FGF2用在無血清狀態分離第17.5個胚胎日（E17.5）及出生後第1天（P1）的小鼠腦部幹細胞；(2) F1B-FP質體有潛力成為用來篩選神經前驅細胞的細胞標誌。

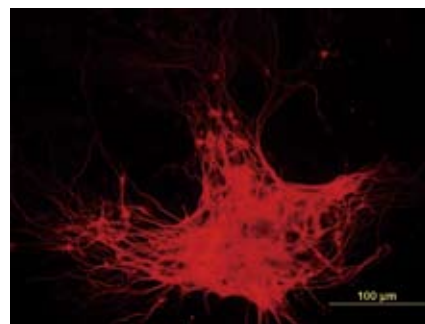


2. 腦部神經幹細胞匿居 (stem cell niche) 中細胞間的互通

神經幹細胞 (NSC) 在個體內所寄存的特殊地位，即所謂的匿居 (niche)，包含不同種類的細胞、他們所分泌的分子及細胞外間質的分子成份等因子，這些因子指引著神經再生的過程，且可能致使神經退化疾病的發生。一支由胚胎幹細胞衍生之神經幹 (前驅) 細胞 (neural stem/progenitor cells) 培養已建立，這支細胞在進入神經幹 (前驅) 細胞分化時經由Sox1啟動子活化螢光蛋白 (GFP) 可產生帶螢光的神經幹 (前驅) 細胞。神經幹 (前驅) 細胞也已自出生前鼠胚胎的腦、出生後幼鼠的腦、成鼠腦內持續性腦細胞再生區及非持續性腦細胞再生區所分離培養。這些不同來源的神經幹 (前驅) 細胞被用來與他種腦細胞培養例如腦部內皮細胞 (brain endothelial cells)、微膠細胞 (microglia) 的初級培養及星形膠質細胞 (astrocyte) 的初級培養在體外共同培養來剖解幹細胞匿居因子的相互作用及其作用機制。

其中一類分子為一第二型跨細胞膜絲氨酸蛋白酶 (type II transmembrane serine protease)。此分子在細胞分化、生長、遷移/竄流 (migration/invasion) 及新血管生成 (angiogenesis) 已證實扮演重要角色。研究團隊發現此蛋白酶表現於胚胎幹細胞、其衍生之神經幹 (前驅) 細胞及成鼠腦內分離之神經幹 (前驅) 細胞的表面，但在占腦內絕大多數的細胞—星形膠質細胞則不具表現。研究結果顯示

此蛋白酶對胚胎幹細胞衍生之神經幹 (前驅) 細胞的再生和存活不具顯著影響，但明顯參與神經幹 (前驅) 細胞的遷移力且可能促進神經幹 (前驅) 細胞的分化。在神經幹 (前驅) 細胞歸位 (NSC homing)，研究團隊已可使活腦片組織維持3週存活時間，並觀察到所植入的神經幹 (前驅) 細胞在此組織培養中的遷移活動。



3. 人類神經幹細胞之特性及醫學應用

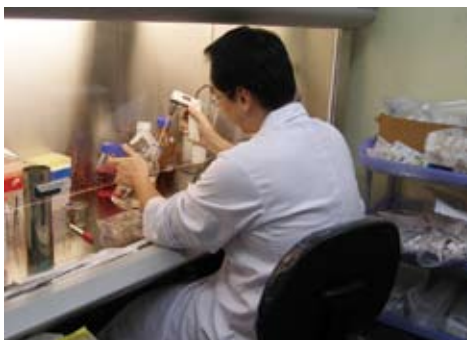
此研究使用F1B-GFP報導質體 (reporter plasmid) 轉染從人類組織衍生的細胞來辨識出這些組織裡罕見的神經幹細胞，這些組織包括胚胎、胎腦 (fetal brain)、臍帶血、骨髓、脂肪抽取物 (lipoaspirate)、頭皮、包皮、羊膜及胎盤。以綠色螢光蛋白 (GFP) 標識的成年人及胚胎神經幹細胞在臨床應用上將有極大重要性。因為位於腦部的神經幹細胞，很難以自體移植 (autologous grafting) 方式取得，研究團隊所提出的方法使得從臍帶血、骨髓及胎盤等來源組織進行神經幹細胞辨識變得更容易。這個辨識與分離神經細胞簡易便利的方法可以促成建立神經退化及創傷疾病幹細胞治療方法策略，並且也可以作為腦瘤的附屬療法。此研究含四個子研究，包括：(1)利用免疫方法鑑定人類神經幹細胞、(2)分化出人類骨髓間葉系幹細胞與人類臍帶血間葉系幹細胞之神經幹細胞、(3)利用細胞免疫染色法進行幹細胞特性分析與(4)建立一可調控表現多巴胺神經的培養系統。

從腦及脂肪組織鑑定神經幹細胞

已建立F1B-GFP基因轉殖小鼠細胞株，並從這種轉殖小鼠中辨識出可表現綠色螢光蛋白（GFP）的神經幹細胞。此外，以GFP表現而分離出來的小鼠神經幹細胞，證實可以修復被切斷的大鼠坐骨神經（sciatic nerve），並使這些大鼠在一週內可再度使用牠們癱瘓的後腿。因此，利用神經幹細胞來治療中樞神經系統疾病，例如腦血管疾病、脊椎受傷、或帕金森氏症，預期將可在不久的未來加以實現。

鑑定臍帶血及骨髓神經幹細胞

此研究以陰性免疫選擇法（negative immuno-selection）及限制稀釋法（limiting dilution）從臍帶血及人類骨髓分離出多潛能的間葉系幹細胞（multi-potent mesenchymal stem cells）。在適當誘導之下，這些幹細胞能夠分化成許多子代細胞（progeny），包括神經膠質細胞（neuroglial cell）。這些分化後的細胞神經膠質細胞會表現出微管相關蛋白-2（MAP-2）以及膠質纖維酸性蛋白（GFAP）的神經膠質細胞連鎖（neuroglial lineage）標誌基因特性。以鈣離子造影（calcium imaging）進行體外功能試驗（in vitro function assay）顯示，在分化誘導之後這些分化後的細胞都具有其功能性。



鑑定人體組織神經幹細胞

研究發現由F1B-Tag基因轉殖鼠衍生而來的KT98細胞株，在去活化之後能夠支援人

類胚胎幹細胞（hESC）體外培養。這是一項技術上的重要發現，因為人類胚胎幹細胞的功能與原代細胞培養層（primarily cultured feeders）與來自鼠類的或是人類息息相關，以KT98細胞株進行研究將有更大的運用彈性。

以脂多醣類施予產前小鼠建立帕金森氏症小鼠模式

根據已發表的大鼠模式，利用懷孕母鼠給予子宮暴露多脂醣類（lipopolysaccharide），以獲得出生後失去製造多巴胺神經（dopamine neuron）的子代，研究團隊發展一帕金森氏症的小鼠模式以探討神經幹細胞與其微環境間相互作用在神經功能衰退過程中的行為表態。此外，研究團隊也建立可於體外誘導多巴胺神經分化的細胞培養。在將胚胎幹細胞進行中腦原型細胞分化之後，經過2週在鹼性成纖維母細胞生長因子（FGF2）的培養基中培養，可看到具表現酪氨酸烴化酶（tyrosin hydroxylase）的多巴胺神經。

（二）成人毛囊幹細胞研究

TGF β 與Notch訊息傳遞在出生後毛囊週期中的角色

毛髮成長週期提供研究毛囊型態生成與幹細胞生物學的一種模式系統。毛囊幹細胞位在毛囊一個稱為隆突（bulge）的特別區域，藉由在靜止及活化狀態之間變動，維持毛髮週期間的恆定，並使受創後裸露的真皮重新上皮化。此研究應用分子生物學、細胞學及小鼠基因條件性剔除（conditional knockout）研究，以期瞭解在毛囊週期中TGF- β 3 及 Notch訊息傳遞所扮演的角色。研究發現TGF- β 訊息可以引發細胞停止生長，而Notch訊息在決定細胞分化上具有某種作用。最近幾年，研究團隊發展出的基因轉殖小鼠，可用來在TGF- β 3 表達細胞中操控基因表現，包括發育的毛囊。

此外，Stanley博士實驗室發展出來的OFUT1基因標記小鼠（floxed OFUT1 mouse）可用來進行Notch訊息傳遞功能喪失的研究。團隊目前正在分析包括毛囊在內的Notch訊號去活化導致不正常毛囊型態生成的過程，並特別著重在TGF- β 3表達區域。此研究有助於瞭解表皮創傷後的療癒過程及毛髮落失的失調狀況。



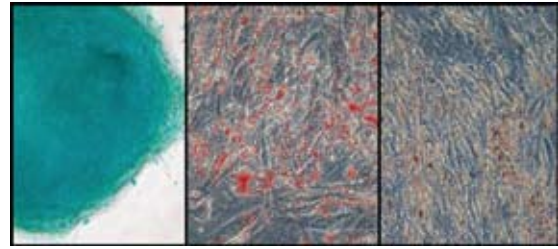
(三) 胎盤幹細胞研究

人類胎盤多分化性細胞（PDMCs）：免疫反應剖析及軟骨細胞再生之動物關節炎模式研究

傳統上，幹細胞的來源包括胚胎幹細胞（ESCs）及成體幹細胞（ASCs）。然而，胚胎幹細胞的取得涉及倫理上的考量及有腫瘤化的疑慮，且目前亦缺乏細胞株；而成體幹細胞如骨髓來的幹細胞，則在接下來分化的潛能上有較多的限制。國衛院與國泰綜合醫院合作由人類胎盤分離出一群多分化性細胞（placenta-derived multipotent cells, PDMCs），這些細胞展現很多與骨髓間葉系幹細胞及胚胎幹細胞共通的表面標記抗原（marker）。PDMCs也具有抑制多種免疫反應的現象，包括抑制T細胞增生及表現轉化生長因子- β （TGF β ），在臨床移植上非常有用。

今年，研究團隊發現PDMCs細胞亦可分化成內皮細胞，且如果把內皮細胞成長因子與高剪應力（high shear stress）合併運用會對PDMCs內皮細胞分化產生協同作用（synergistic），這些研究發現最近已發表在國際期刊Journal of Biomechanics上。有關其免

疫特性研究方面，研究發現PDMCs也對自然殺手細胞（NK）的細胞毒性具有抑制效果。此研究也開始進行PDMCs活體試驗，評估將PDMCs移植到免疫缺乏病毒的野生型動物體內的效果，以利用PDMCs建立齧齒類動物軟骨疾病模型，協助治療這種自我修復能力有限的軟骨組織疾病。



(四) 間葉系幹細胞研究

轉化生長因子- β 1（TGF- β 1）與人類間葉系幹細胞免疫調節功能之相關性研究

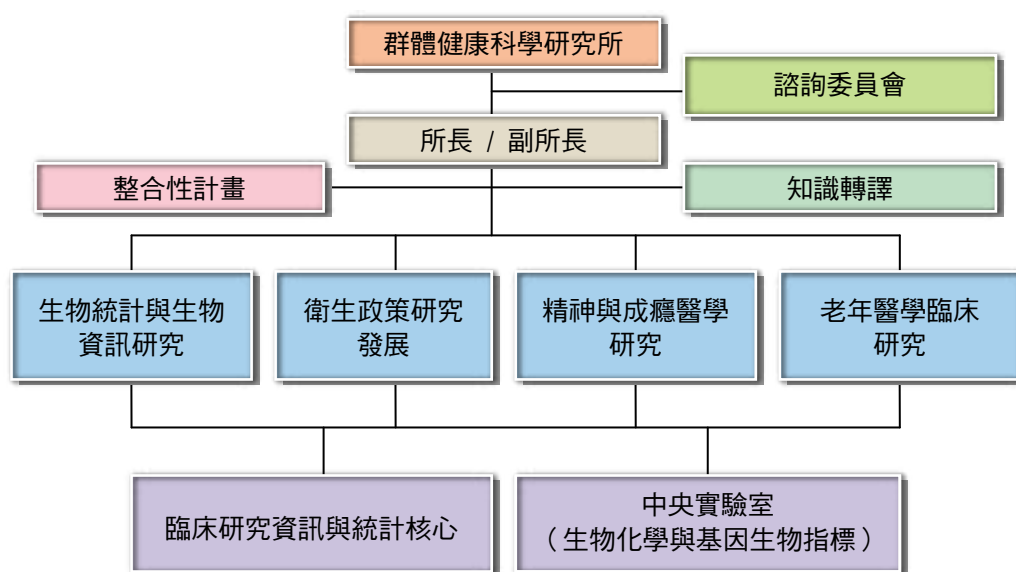
此研究旨在探討人類間葉系幹細胞（MSCs）抑制非自體淋巴球之詳細免疫調節機轉中轉化生長因子 β 1（Transforming growth factor beta-1, TGF- β 1）的角色，以作為異體間葉系幹細胞移植時應如何使用免疫抑制輔助之重要依據。研究發現，在共同培養（co-culture）狀況，由臍帶血及骨髓分離的間葉系幹細胞（uMSCs與BM-MSCs）對過敏T細胞增生的抑制作用都有細胞數相關的效能（cell number-dependent ability），其中uMSCs幹細胞比BM-MSCs幹細胞有更強的抑制反應。研究小組還發現，在與uMSCs幹細胞共同培養後，T細胞介白質-10（interleukin-10, IL-10）與TGF- β 1的產出會明顯增加。將抗體中性化為IL-10與TGF- β 1會終止它們的抑制效果。更重要的是，在與uMSCs共同培養之下，CD4+CD25+與CD8+CD25+調節性T細胞會明顯增加。綜合相關研究結果，顯示uMSCs會用分泌TGF- β 1及活化下由訊號傳遞路徑來誘導CD4+CD25+調節T細胞並調控免疫系統。這些研究成果都預期會產生重要的後續影響。

群體健康科學研究所

群體健康科學研究所（以下簡稱群健所）於2008年9月正式成立，為本院繼癌症研究所、細胞及系統醫學研究所後第三個研究所，結合既有4個研究單位而成（生物統計與生物資訊研究組、老年醫學研究組之臨床研究小組、衛生政策研發中心及精神與成癮醫學研究

組）。主要任務為：(1)確認重要群體健康問題並進行高品質研究、(2)發展創新有效之研究方法並協助研擬前瞻務實之衛生政策、(3)促進所內及國內外學術研究單位之整合性研究。

組織架構



群健所目標以高品質研究成果建立醫療健康基礎建設與資源分享平台；提供生物醫學及醫療保健研究方法並進行知識轉譯；發展有效的預防策略、介入計畫及具實證基礎的政策建言；促進國際合作並提昇台灣群體健康科學研究之國際地位；協助達成全民健康的最終目標。

群健所研究面向涵蓋流行病學、臨床試驗、統計遺傳學、系統生物學、健康經濟學、生物資訊科學、健康管理科學與衛生策略與政策規劃。研究主題囊括：國民健康監測管理、重要疾病之分子基因及環境科學方法學、疾病預防與健康促進、臨床試驗與介入研究、醫療管理與社會經濟效益、老年醫學與照護、精神健康與藥物成癮、健康教育推廣與轉譯、健康

政策研擬與評估。

此外，群健所推動之整合型計畫包括「台灣中老年人健康因子及健康老化長期研究」及「台灣社區老年人虛弱症、憂鬱症、與骨質疏鬆症篩檢與整合型照護計畫」等。研究結果預期提供衛生政策有用的資料，提倡及鼓勵老人健康生活行為，縮短老人老化、疾病、行動不便、生活品質下降的時間及減少醫療費用。

群健所設有核心設施：臨床試驗資訊管理及統計中心（Statistical Center）以支持多中心臨床試驗；中央實驗室（Central Laboratory）以提供整合型研究所需之生化檢驗、生物標記和遺傳標記之測定，並建立分析及品質管制標準作業程序。

生物統計與生物資訊研究

群健所生物統計與生物資訊研究團隊的主要研究工作，在於進行生物統計與生物資訊方法學研究、發展與應用，同時在許多臨床試驗、藥物學、遺傳學、基因體科學、流行病學等領域之研究合作計畫中扮演重要的角色。

重要成果

一、遺傳研究

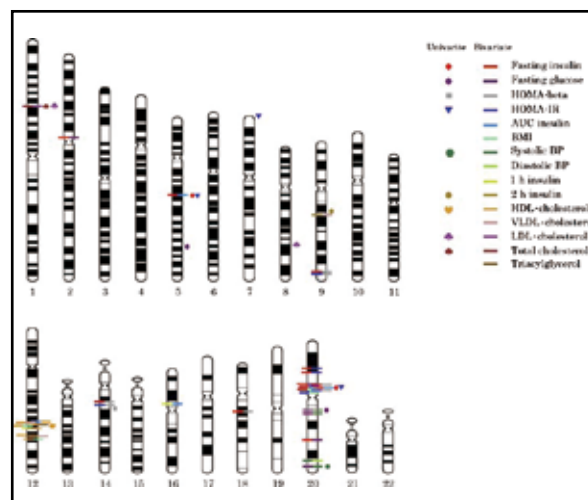
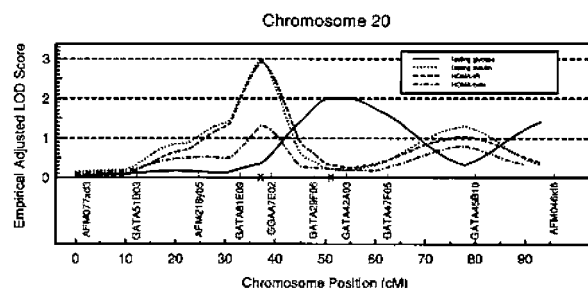
在遺傳研究部分，研究團隊持續參與國際「史丹福-亞太地區高血壓暨胰島素抗性遺傳基因研究計畫（SAPPHIRE, the Stanford Asian Pacific Program in Hypertension and Insulin Resistance）」2個階段共10年的研究工作後，2007年起繼續參與該計畫第3階段的後續追蹤研究，並延伸到心血管疾病相關因子的測量，藉由高血壓家族的長期追蹤資料來尋找可能的基因及致病機制。

至2008年上半年為止，該研究發現胰島素抗性症候群（insulin resistance syndrome, IRS）在中國人及日本人的高血壓家族都具有家族性遺傳的特性。他們也發現在不具糖尿病但有高血壓的中國人家族，用腹部直徑（sagittal abdominal diameter, SAD）與腰圍（WC）來預測胰島素敏感度，比用腰圍除以臀圍的比值（waist-to-hip ratio）來預測的可信度更高。另外，他們也發現基因IGF1在高血壓家族成員與具有胰島素抗性的特徵有關。

其他重要的遺傳研究成果還包括透過連鎖分析方法（計算重組機率及是否連鎖，以找出致病基因的位置及其遺傳特質），發現在人類第20號染色體的37cM位置上的數量性狀基因座（QTL）具有控制以下3種多重調控作用（pleiotropic effects）狀況的對偶基因，它可

調制(1)空腹胰島素（fasting insulin）及葡萄糖刺激下胰島素分泌曲線下面積（area under the curve, AUC）、(2)空腹胰島素及胰島 β 細胞功能指數（HOMA-beta）、(3)胰島素抗性指標（HOMA-IR）與胰島 β 細胞功能指數等胰島素分泌作用機轉。

此研究也算出空腹胰島素與胰島素抗性指標的對偶基因座連鎖優勢對數計分（logarithm of the odds, LOD值）上升至5.10，表示控制這兩種胰島素分泌的基因座是連鎖的（一般而言LOD值大於3即表示連鎖的可能性很高）。此外，研究團隊也在第16號染色體45cM處找到控制葡萄糖刺激1小時後胰島素分泌與胰島素分泌曲線下面積之基因座，其LOD值為4.29，顯示這個新發現的基因座上很有可能連鎖有調節這兩種胰島素分泌特性的一些共同基因。



二、臨床試驗分析

在臨床試驗研究方面，研究團隊建立了一套臨床研究資訊管理系統（CRIMS）。這是一套可以客制化的分析軟體，提供臨床資料管理、統計分析、臨床操作介面及臨床研究摘要報告自動彙整輸出。這套管理系統已協助「台灣癌症臨床研究合作組織（TCOG）」進行多項試驗的資料管理、統計方法設計及多機構臨床試驗（multi-institutional clinical trials）分析。其中，多機構臨床試驗部分已完成12項試驗，另外12項試驗仍在進行中，還有3項試驗的臨床試驗計畫書（protocols）正接受審核中。這個管理系統在2006年已獲得美國食品及藥物管理局的聯邦規則法典第11款的符合度驗證標準（FDA Part 11 Compliance accreditation）。為確保資料品質並監測多中心試驗的進展，研究團隊為TCOG成立臨床試驗稽核委員會（Audit Committee），該委員會2007年間已選取部分合作醫院進行稽核工作。

在藥物開發研究上，研究團隊接受衛生署邀請，對構築台灣臨床試驗基礎建設提供建言，並受邀參與台灣臨床試驗研究網絡（National Clinical Trial Research Network），提供非腫瘤學臨床試驗統計學上的支援。

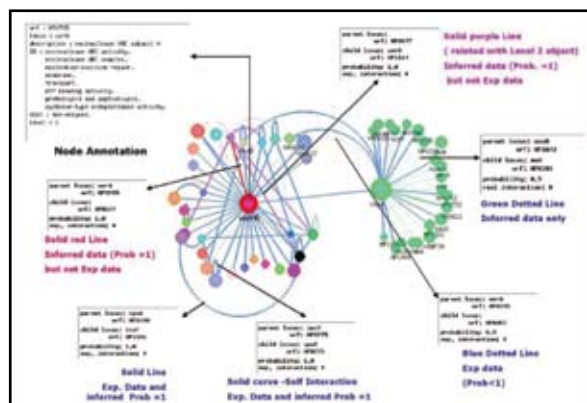


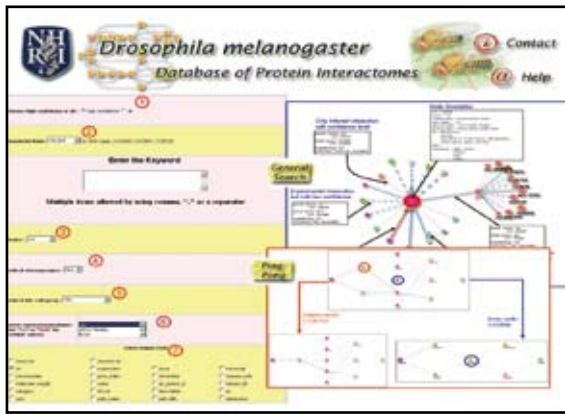
三、生物資訊研究

研究團隊為協助基因體研究進行統計方法設計及分析，成立了微陣列分析研究室（Microarray Analysis Laboratory），此外，生物資訊實驗室所建立的基因譯碼序列資料庫（Coding Sequence Database）是進行基因體比較分析研究的重要工具，目前已建立50個模式生物（model organisms）的資料。

微陣列分析部分，團隊建立一套含常態化資料校正程序（normalization procedures）的試驗追蹤系統，比較性基因體雜合陣列分析（array-CGH, comparative genomic hybridization）以貝氏回歸（Bayesian regression）分析程序進行。

蛋白質交互作用資料庫統計分析系統有多項重要進展。該組所建立驗證幽門螺旋桿菌（*Helicobacter pylori*）雙雜交試驗（two-hybrid assays）的蛋白質交互作用統計分析模式，以及利用蛋白質交互作用網絡架構來預測未知功能蛋白質的方法已進入應用階段。幽門螺旋桿菌的蛋白質交互作用資料庫（hp-DPI, *H. pylori* database of protein interactomes）是以精簡但全方位的視覺工具呈現，再連結美國基因數據庫（Genbank）、基因分類資料庫（Gene Ontology）及代謝途徑資料庫（KEGG）三大資料庫中的基因註解於此預測系統，協助進行蛋白質表現可能基因的位置篩選。目前果蠅（*Drosophila*, Fly-DPI）的蛋白質交互作用資料庫也已建置完成。





四、公共衛生與流行病學研究

國民健康訪問調查（National Health Interview Survey，NHIS）為國內一項大型合作計畫，由國衛院、國民健康局、管制藥品管理局共同執行。該計畫每4年調查一次，已於2001及2005年進行2次調查，下一次調查時間為2009年。

研究團隊負責該計畫的抽樣設計及資料管理，並已設計一套改善調查及資料品管的NHIS資訊系統（NHISIS），該計畫所設立的網站（NHISWEB，<http://nhis.nhri.org.tw/>）提供健康調查詳盡的資料及資料申請與釋出服務。此外，系統中也以建置一套空間統計軟體ArcGIS，可將調查資料分析結果以地理資訊系統方式呈現，未來還將建立一套電腦輔助的個人訪視調查系統，以簡化訪視調查的資料處理流程。

資料分析研究方面，研究團隊運用NHIS調查資料及其他來源資料進行肥胖及包括高血壓、糖尿病與高膽固醇等代謝疾病的流行病學研究，同時也已建置或正在建置環境衛生議題的一些分析方法，這些分析方法包括曝露風險評估系統，這個系統採用生物指標重複測量方式進行以生理學為基礎的毒物動力學（PBTK）模式推演，以時空分析法（spatio-temporal analysis）分析垃圾焚化爐所產生戴奧辛（dioxin）曝露狀況，以及以統計方法分析戴奧辛曝露過程的印記（fingerprint）。

五、肺腺癌遺傳流行病學研究

這個研究收集女性肺腺癌（lung cancer）多發家族以及病例對照組的研究資料，進行候選基因(candidate genes)和全基因組搜尋的關聯分析及連鎖分析。截至2007年底，這個研究已收集2,850個肺腺癌個案（含1,270位男性及1,580位女性）與2,600個健康的對照個案（含1,381位男性及1,219位女性），432個手足對照個案（含170位男性及262位女性）及138個病例雙親三元體（case-trios）。有關女性肺腺癌個案及其對照組的研究部分，在調整年齡、種族、吸菸狀況、教育程度、身體質量指數（BMI）、烹調習慣、煙香頻率、平日機車使用狀況、及家庭中女性罹癌病史的可能影響之後，研究團隊發現使用荷爾蒙替代療法（HRT，hormone replacement therapy）可以使肺腺癌相對罹癌風險降低30%；同樣地，在調整了其他因子的影響效果之後，頻繁使用排油煙機的個案罹患肺腺癌的風險明顯較低，表示排油煙機的確具有保護效果。

六、統計方法學研究

過去一年，研究團隊在遺傳學統計及存活分析（survival analysis）方法學研究上有很好的進展。

在遺傳統計部分，團隊提出將內生表現型（endophenotype）加入以家庭為單位的基因

關聯 (family-based allelic association) 研究。此研究所增加的關聯分析檢定力，不僅受研究目標內表型及其表現型 (phenotype) 的相關性所影響，也受內生表現型的均值所影響。研究人員將用在病例對照研究 (case-control study) 的多點連鎖不平衡定位法 (multipoint linkage disequilibrium mapping approach) 加以延伸，將影響主效基因 (causal genes) 效應的因素的相關資訊加入方法一起分析，可大幅增進基因定位的精確度及效益。此外，在2007年以「Non-parametric maximum-likelihood estimation in a semiparametric mixture model for competing-risks data」的標題發表於 Scandinavian Journal of Statistics，說明以半參數混合模式之存活分析法進行風險競爭的資料分析可獲得良好的效果。

其他已發表的方法學論文還包括藥品評估及微陣列資料分析的統計方法學發展成果。

七、生物統計與生物資訊研習會

研究團隊在2007年6月與基因體醫學國家型科技計畫 (NRPGM) 共同舉辦「2007生物醫學統計新發展研討會 (the Symposium on Recent Developments of Statistics in Biological

Sciences)」，促進生物統計學家與生物醫學研究者間的交流。同年10月與本院癌症研究所共同舉辦一場轉譯醫學研究方法的國際研討會「Current Advances in the Evaluation of Research & Development of Translational Medicine」，會中邀請6位國內外專家進行專題演講，共計約有250人與會參與討論與交流。



老年醫學臨床研究

群健所的老年醫學研究宗旨是協助台灣老年人改善生活品質，達成健康老化的目標。從臨床、流行病學及社會經濟等面向切入老年醫學研究，提昇台灣老年醫學研究水準，並以老年次專科醫師訓練計畫，協助醫學中心之老年醫學部門提昇老年照護服務。

研究策略

流行病學研究

- 社區健康老化調查
- 社區老化營養學研究

臨床研究

- 綜合性老化評估
- 臨床試驗計畫
(生物醫學島計畫)



重要成果

一、流行病學研究

(一) 嚼食檳榔與死亡之老年世代研究

在1989年及1996年分別有4,049位60歲（含）以上之老人及2,462位50歲到66歲的老人參加一項以族群為基礎的檳榔嚼食長期效應世代（cohort）研究。此研究擷取資料庫中有關嚼食檳榔果及一些相關的共變數作為基準點資料，再用之後的訪問調查更新個案資料，之後運用比例風險分析（proportional hazards

analysis）來估算嚼食檳榔對所有原因（all-cause）死亡及特殊原因（cause-specific）死亡的效應。在平均9.5年的個案追蹤調查期間內，有2,309名個案死亡。研究團隊發現曾經嚼食檳榔者（ever chewers，包括現在仍嚼食及曾嚼食但已戒除）僅在所有原因死亡及腦血管原因死亡的分群中呈現較高的風險，而嚼食年資越久死亡風險越高。團隊刻正研究可能的致死機制。

(二) 台灣多中心植物雌激素研究

在國內使用傳統荷爾蒙療法的考量很多，擔心副作用而不敢接受傳統荷爾蒙療法的更年期婦女人數眾多。植物性荷爾蒙（phytoestrogen）被認為可以取代傳統荷爾蒙療法。然過去研究樣本數不足、試驗時間不長，沒有明確結論。此研究結合本院、北、中、南3家教學醫院與業界，探討植物性荷爾蒙在台灣停經女性骨質減少者中對骨質密度之影響，次要研究為觀察預防腰椎、髖部、腕部骨折之效果、異黃酮（Isoflavone）對骨質代謝指標、血壓、血糖、血中胰島素、胰島素抗性、血脂肪、血管動脈硬化指標（adiponectin及hs CRP）之影響、心血管疾病發生率及死亡率之影響。

(三) 台北百歲人瑞研究 - 子女後續研究

台北百歲人瑞研究為透過一系列以長壽者及其家屬為對象的群體性觀察研究，瞭解生活型態與遺傳對人類長壽的影響，此研究於2005年至2006年進行人瑞首波研究，對175名台北縣市人瑞及配對樣本，進行家訪以收集身心健康、生活型態及活動功能等主客觀資訊。此子女後續研究係針對人瑞提供之子女樣本，於2007年進行家訪，共收集215位人瑞子女等相

關資訊，目前正進行前2波樣本資料之分析工作，並規劃第3波人瑞家族其他成員及長壽相關遺傳研究。此研究將可幫助釐清遺傳因素與環境因素對於長壽及健康老化影響，提供促進成功老化策略之參考依據。

(四) 台北市社區老人周全性營養評估

營養不良是老年人常見的健康問題，罹患慢性病更易使老人產生各種不同的營養問題，營養不良與罹病率及死亡率有關，營養不良亦與醫療費用的增加有關，此外，營養不良會使老年人的心智功能變差，因此如何早期篩檢並改善營養不良，是老人照護中極重要的一環。此研究於2007年5月至12月間選取台北地區65歲以上老年人共200人，進行完整的營養評估。評估項目包括：人體學測量（Anthropometric measurement），含身高、體重、腰圍、上臂圍、小腿圍、小腿長、身體質量指數（BMI）、體組成分析（BIA及DEXA）等；實驗室檢查，含血清白蛋白、血紅素、膽固醇、淋巴細胞計數（lymphocyte count）、維生素B12、維生素A與D、微量元素包括鋅、鐵、銅、硒與鉻、老人迷你營養評估（Mini Nutritional Assessment）等；休息代謝率（resting metabolic rate）。結果發現：(1)男性有較高的腰圍、腹高（sagittal height）、膝高、空腹血糖與尿酸值、攝取熱量等；(2)各種營養不良指標的盛行率從0-33.3%不等；(3)女性血中鉻平均值較低，其它如維生素B12、銅與硒等微量元素男女並無不同。研究團隊正以這些營養評估指標，及死亡率與罹病率進行相關分析，評估這些指標是否為國內醫療品質評估與預測老人死亡率與罹病率的重要因子。2008-2009年預計再招募40歲以上台北地區居民共400位，對受試者進行問卷資料收集，以及相關實驗室檢驗，作為此研究之長期追蹤族群（cohort），2008年初至今，已招募160名個案。

二、臨床研究

(一) 老年醫學次專科醫師訓練課程

在美國紐約市西奈山醫學中心（Mount Sinai Medical Center）老年學與成人發展部（Department of Geriatrics and Adult Development）的支援下，本院與台大醫院、台北護理學院及長庚紀念醫院合作進行「國家衛生研究院老年醫學次專科醫師訓練課程（NHRI Geriatrics Fellowship Training Program）」。「這個訓練課程在台灣是首創的，對象是台灣各大醫學中心甄選的內科和家庭醫學科醫師。在沒有前例可循，而老年醫學教師不足的狀況下，這個計畫仍舊成功地達成目標。15個老年醫學科醫師在2004-2006年間完成訓練課程，本院也在2007年2月出版台灣首冊臨床老年醫學訓練手冊，這本手冊將可協助新成立的醫學中心持續發展臨床老年醫學訓練課程，提昇台灣老人照護的品質。」



(二) 腦血管因子對老年人身體與心智功能的關聯性：頸動脈狹窄，大腦白質缺血性病變，與老年症候群

由於腦部血流受阻使得前額葉下皮質迴路（frontal-subcortical circuits）受損常常與頸動脈粥狀硬化狹窄（carotid artery atherosclerosis and stenosis）有關，而大腦白質缺血性病變（cerebral micro-angiopathic changes或稱leukoaraiosis）常常造成執行功能障礙、智能損傷、憂鬱、步態與平衡等問題。此研究於2006-2008年對台大醫院公館院區參加老人健康檢查的受測者進行2年追蹤研究，為受試者安排頸動脈超音波與大腦核磁共振來確定頸動脈的硬化狹窄及大腦白質缺血性病變，同時詳細

評估有關其智能、步態、平衡、跌倒與老年憂鬱的情形。研究團隊目前正在分析2006-2008年所收集之資料：包括完成血液收集者計251例，完成問卷訪問者246位，完成腦部核磁共振檢查者243位，完成頸動脈超音波檢查者245位，分析的項目包括心血管危險因子（例如高血壓、糖尿病、抽菸、高膽固醇、心血管疾病等），腦血管的病變（包括頸動脈的硬化狹窄及大腦白質缺血性病變）與老年人智能表現、心情、步態、平衡功能等的關係，同時也特別分析頸動脈的硬化狹窄或大腦白質缺血性病變，是否為老年人心血管危險因子與其所造成的智能或身體功能退化的重要媒介因素。

(三) 老年人同半胱胺酸濃度與大腿前側伸展強度、步伐速度及晚年行動障礙狀況的關聯性研究



體內同半胱胺酸（homocysteine）濃度的上升已知會引起氧化壓力、內皮細胞傷害、促使蛋白質分解為同半胱胺酸，造成組織損傷。同半胱胺酸濃度的上升也與多種因年紀增加而產生的問題有關，這些問題包括心血管疾病、老年癡呆、及骨質疏鬆骨折等。然而，同半胱胺酸在造成老年人肢體障礙的角色卻還不是很清楚，因此研究團隊對此進行研究，結果發現體內同半胱胺酸濃度升高的確與老年人日常生活中的活動障礙有關，這些活動包括日常行動、使用設備、休閒及社交等。同半胱胺酸濃度與老年人大腿前側伸展強度及步伐速度成反向關係，大腿前側伸展強度（quadriceps strength）似乎是造成同半胱胺酸濃度與步伐

速度呈負相關的原因。同半胱胺酸升高與多重面向的肢體障礙有關，是影響肌肉強度與步伐速度的原因之一，顯示體內同半胱胺酸濃度可以作為老年人行動能力的重要指標。

(四) 老年病人周全性評估與衰弱研究

運用本土研究來定義及測量衰弱症狀，作為華人社群的老年症候群核心特質。這些在老化過程中功能衰退的核心病理學現象裡，衰弱是許多狀況的集合體，而不是一個抽象的臨床病徵，需要給予一個更精確的科學意涵。研究團隊在不同時間序列進行收案，從2007年1月開始收案到2008年10月止，實驗組共有188人，控制組112人。個案以多種面向及跨專科的綜合性老年病學評估方式進行資料收集，以瞭解身體衰弱老人的醫療、心理社會學及功能性問題，並提出一項治療與長期追蹤的照護計畫。188位實驗組病人已進行第一年周全性評估與衰弱研究，以其生理狀況判定出36位為衰弱者、103位為前衰弱者、49位為非衰弱者。其中部分（57位）給予核磁共振影像檢查（MRI），結果發現：MRI結果所判定出的衰弱病人肌肉量和由體脂儀機器所判定出的預期肌肉量有正向的關係，其中95位病人尿液中的高度糖基化終產物（advanced glycation end products，AGEs）活性，顯示跟老化有相關，研究小組正進一步確認其蛋白分子量及胺基酸序列。

(五) 老化症候群之篩檢與整合性照護比較研究

此研究旨在建立老年人口之骨質疏鬆症、虛弱症及老年憂鬱症等老化症候群之基礎資料，同時以臨床試驗方式探討老化症候群之有效防治方法與照護模式，以提供有關單位制訂相關政策之重要參考。目前正進行老化症候群之個案基本資料收集，現已完成電話訪員、二篩初診訪員、營養師與復健師之訓練，並完成第一階段共計1,250人之電話篩檢。

衛生政策研究發展

群健所衛生政策研究發展重點在進行公共衛生、醫療系統、健康與衛生教育及醫事人力資源等重要與急迫議題的研究，並據此研擬以實證為基礎的政策建言，提供衛生政策制訂者參考，協助改善政策，進而提昇國民健康。

在拓展國際參與部分，群健所衛生政策研究發展透過國際合作與交流模式，以學術研究與非營利機構角色積極參與國際衛生事務，掌握國際衛生政策發展趨勢。

在過去一年中，衛生政策兩大研究方向如下：其一是推動重要衛生議題的長期發展計畫，包含規劃未來優先執行之研究計畫；其二是執行任務性導向的研究計畫，協助政策制訂者因應即時的衛生問題。

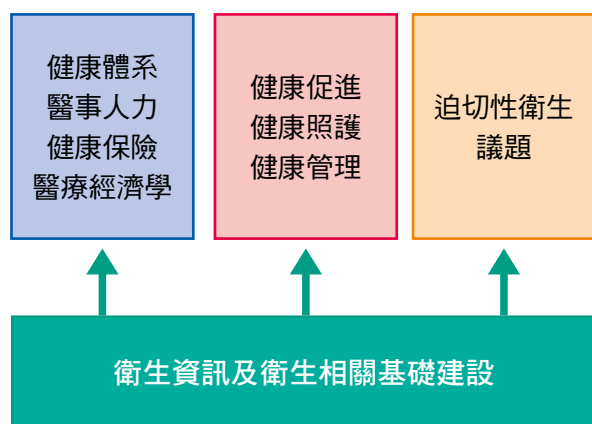
動關係，以及商業健康保險對應全民健康保險（NHI，以下簡稱全民健保）的發展狀況。於2005年開始進行問卷設計及預試調查，2006年正式對全國3,002位隨機抽樣的民眾進行問卷面訪調查，問卷內容包括經濟現況、健康狀況、商業健康保險投資情形、對健康保險的觀感以及全民健保系統使用經驗等面向的題目，調查結果已建置成資料庫，將可作為全民健康保險及商業健康保險網絡研擬發展策略之參考。2007年再以隨機抽樣方式對台北市及高雄市各1,000位都會區民眾進行一次相同問卷之調查，目前正進行兩個年度調查資料的分析工作。

(二) 精神藥物使用模式與藥事經濟評估研究

採用2002至2004年的全民健保申報資料進行縱向分析。共有200,432個隨機選取個案被納入分析，其中有1,325位使用第二代抗精神病藥物，4,354位使用新抗憂鬱症藥物。研究分析後，顯示2,807位曾使用任何一種抗憂鬱藥物的個案中有203位（約7%）在2002至2004年間被新診斷出患有高血壓。這項初步的分析結果顯示，相對於傳統的抗憂鬱藥物，新的抗憂鬱藥物citalopram、fluoxetine、fluvoxamine、paroxetine、sertraline及 venlafaxine並不會增加患高血壓的風險。

以上述資料庫與2000至2004年的精神疾病住院病患個案資料進行比較分析，結果發現17,526位使用抗精神病藥物治療之精神分裂症患者中有442位（約3%）被新診斷為糖尿病患者。與第一代精神分裂症藥物相比較，新一代的藥物clozapine及olanzapine等會明顯增加罹患糖尿病的風險，而risperidone和quetiapine等藥物並不會增加此風險。

研究架構



重要成果

一、健康體系：醫事人力、健康保險、醫療經濟學

(一) 台灣商業健康保險研究

此研究採用問卷調查方式進行資料蒐集，目標是瞭解商業健康保險供給端及需求端的互

(三) 專科醫師人力供需動態分析與預測研究

過去一年此研究以2000-2004年全民健康保險資料庫計算骨科、外科和耳鼻喉科三種專科的平均醫療利用量，並預估的2007-2021年的利用量。以利用量為基礎，用Miller公式可推估出三種專科在2021年所需的醫師需求人數分別為1,577名、6,411名與1,214名。然而，如果再加上醫師於65歲退休的假設，且預估在2007-2021年間住院醫師取得三種專科醫師執照的平均人數分別為50位、170位與66位，以Miller公式可推估出三種專科在2021年可達到的醫師人數分別為1,403名、6,054名與2,239名。也就是說，如果未來發展趨勢與假設條件相符的話，2021年時骨科及外科醫師的需求人數分別會不足174位及357位；相對地，耳鼻喉科醫師在2021年的人數則會比需求量多出1,025位。相關研究成果將可作為策略性調節各種專科醫師未來人力供需量的參考。此外，研究團隊也運用相關資料與專家小組研議方式，撰成「醫師培育暨執業環境、民眾教育、國家醫療支出研議」之政策建言，提供施政單位參考。

(四) 糖尿病社區聯合照護網絡暨長期追蹤研究

此研究從2003年開始執行，在台灣地區北、中、南5家教學醫院成立地區糖尿病共同照護（shared care）中心，每個中心與當地2-15家基層診所合作，進行糖尿病病患個案管理的聯合照護系統研究，試圖瞭解「社區健康照護個案管理措施介入」對糖尿病病人血糖控制有無影響。研究團隊從2004年開始收案，目前該研究持續與36家診所合作進行個案追蹤，收案總數為1,223人，其中617人被分派為實驗組，606人被分派為控制組，其中無法再追蹤者有238人（約佔19.5%），仍持續追蹤之有

效個案為985人，實驗組與控制組個案數約各佔一半。

參與研究的糖尿病病患被分在實驗組或控制組：控制組的病患除了按照原有之方式予以照護之外，每年還分發若干衛教教材及施以2次完整之糖尿病追蹤檢查；實驗組的病患則由健康管理師（case manager）進行每年3至4次額外的糖尿病衛教諮詢及健保共同照護服務。研究團隊為804位研究個案進行定期生化數值分析，在開始收案三年之後，血糖控制成效結果令人相當滿意，其中個案對此計畫配合度為89%，一年2次的生理指標追蹤檢查結果有改善趨勢的個案佔91%、每年眼科檢查結果有改善趨勢的個案佔96%、每年足部檢查結果有改善趨勢的個案佔94%、每年心電圖檢查結果有改善趨勢的個案佔76%。實驗組的糖化血色素（HbA1cs）平均值在半年、一年半及兩年之後都低於對照組，達統計上顯著差異。若再依初診時的糖化血色素平均值細分成小於8%（輕度糖尿病）、介於8-10%（中度糖尿病）及10%以上（重度糖尿病）三組，可發現有個案管理師介入的個案中，以中度糖尿病組的改善效果最明顯。雖然在這個研究中，個案的血壓與血脂並未達到預期的改善效果，但仍可證明有健康管理師的管理和介入，可以有效地控制或改善第二型糖尿病患的病情。

於2008年開始進行追蹤個案腎病變之流行病學研究，觀察第二型糖尿病世代之基因變異、血糖控制與併發症（特別是糖尿病腎病變）發生之相互關係，建立糖尿病與慢性腎臟病照護與防治的實證資料。

(五) 台灣兒童預防保健服務之品質

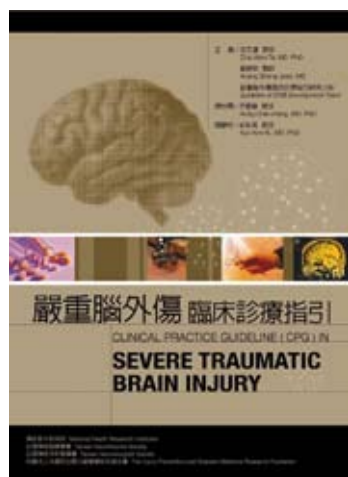
此研究的目標是透過建置兒童保健相關調查與健保資料庫並蒐集分析相關文獻，提供政策制訂參考資料。研究團隊於2007年建立一個文獻資料庫，涵括先進國家提供兒童預防保健服務之做法以及監測此類服務品質機制的資

訊。文獻資料顯示，大多數的已開發國家都強調提供國民免費兒童預防保健服務的重要性。此外，團隊也針對1997年至2005年之間出生的台灣兒童建立一個健保醫療保健服務利用的長期追蹤母體健保資料庫。過去一年，研究團隊發表2篇有關兒童健康的國際期刊論文，其中一篇為「An investigation of the smoking behaviours of parents before, during and after the birth of their children in Taiwan」（BMC Public Health，2008），分析台灣父母於母親懷孕期以及小孩嬰兒期的吸菸模式以及利用兒童預防保健監測幼兒二手菸曝露問題的重要性；另一篇是「The influences of Taiwan's national health insurance on women's choice of prenatal care facility: Investigation of differences between rural and non-rural areas」（BMC Public Health，2008），剖析健保政策對於城鄉婦女使用產前檢查服務之場所選擇與交通便利性的影響。

二、健康促進、健康照護及健康管理

（一）建立健保門、住、急診給付前十大疾病臨床指引

此研究以國內健保門診、住院及急診支出比例最高的10種疾病為初期主要發展對象。研究團隊召集國內16個主要的醫學專業學會，協力編製實證醫學（evidence-based medicine，EBM）臨床指引，以推廣實證醫學。2007年8月團隊出版腦部外傷領域的第一本臨床診療指引「嚴重腦部外傷臨床診療指引」，其他已通過審查並可在



國衛院「實證臨床指引平台（<http://ebpg.nhri.org.tw>）」下載的7種指引包括：肺炎、嚴重腦部外傷、痛風及高尿酸血症、急性缺血性腦中風、急性心肌梗塞、良性前列腺肥大、血液透析臨床診療指引。仍在審查中的3種指引包括：高血壓、糖尿病、慢性病毒性肝炎的臨床診療指引，將於審查通過後公布在平台上。相關資料的平台化，可提供臨床醫護人員及研究者加以遵循或作為參考，協助疾病診斷，還能促進國際資訊交流。

（二）兒童及青少年行為之長期發展研究（CABLE）

此研究以生態學理論為基礎，進行兒童健康行為及生活型態長期發展趨勢的追蹤調查，內容包括健康行為、精神健康、家庭互動及同儕關係等，並分析相關影響因子，作為規劃健康促進衛生政策和介入計畫之參考。該研究從2001年開始由當時為一年級及四年級的2,218及2,075位學童進行訪問調查，同時進行部分學童父母親的訪問，其後逐年進行追蹤調查，至今已進入第8年，所建立的長期資料庫（cohort 1 及 cohort 2）成為國內唯一的學童長期健康行為調查資料。自2002年起每年出版前一年的研究成果年報（CABLE Annual Report），最新一期為2007年。研究成果顯示，兒童進入國中階段時是影響健康行為最關鍵的時期，在那段時期，受訪兒童所表現的負面健康行為比正面行為多，並且依性別及受訪區域的不同，某些行為會呈現不同的軌跡，研究小組目前繼續研究這些行為演變的趨勢，並且針對重要的健康行為影響因子發展相對應的介入計畫。

（三）建構病人安全體制研究

此研究前三年的研究發現策略成功的關鍵在於機構主管的支持度，以及醫護人員態度等機構文化因素，因此2007年開始使用

Dr. Sexton發展之病人安全態度問卷（Safety Attitude Questionnaire, SAQ）中譯本，調查管理者及部門主管對於病人安全的態度，以及機構環境建立病人安全文化的條件，作為政策研擬之參考。SAQ問卷內容包括團隊合作、安全氣氛、工作滿意度、壓力的認知、管理的感受及工作狀況6個面向，前測結果顯示該問卷6個面向都達到很好的信度（Cronbach's α 值介於0.75 to 0.85之間，平均為0.8）。至2008年8月為止包含9家醫學中心，32家區域醫院，64家地區醫院及11家精神專科醫院在內，總共有116家醫療機構管理者及部門主管填寫問卷，有效問卷3,185份，資料分析結果顯示，這些醫療機構在病人安全議題的機構文化評量分數仍有一些加強的空間（3.64-3.99，分數範圍為1到5分，數值越高表示越重視病人安全）。此外，2008年所作的醫療機構管理人員焦點團體訪談顯示，工作壓力較大之單位對於病人安全的態度較正向。根據相關研究結果，研究團隊建議各醫療機構分階段設定院內病人安全之標準，未來定期評估院內推動病人安全策略之成效。

（四）台灣地區慢性腎病病患盛行率、罹病之危險因子、醫療利用與生活型態研究

此研究以「糖尿病社區聯合照護網絡暨長期追蹤研究」收案之1,223名糖尿病病患為研究對象，經3年的追蹤研究，初步結果發現：收案時糖尿病患者合併有慢性腎病盛行率（prevalence rate）為37.9%（截至2008年10月為止），3年間出現蛋白尿者有12.1%（95%CI: 9.06%-15.1%）。在危險因子方面，男性、收案時年齡較高者、教育程度較低者、罹患糖尿病時間較久者、有抽菸習慣者及血壓或血糖控制不良者發生糖尿病腎病變的危險性明顯較高。初診時血糖控制較差者（HbA1c $\geq 9\%$ ），發生腎病變蛋白尿的危險性是血糖控制較好者

（HbA1c $< 9\%$ ）的3.19倍（ $p < .0001$ ）。而男性如果一天抽一包菸（或每年大於30包菸），且累積菸齡超過30年以上，有腎病變的危險性是不抽菸者的2.48倍（ $p = 0.025$ ），且菸品的曝露量與得到糖尿病腎病變之間呈現顯著之劑量反應效應。

三、衛生資訊及衛生相關基礎建設

群健所除了提供衛生政策實證參考資料外，還提供衛生資訊服務，並進行研究發展。近年來衛生資訊的科技發展著重在資料萃取與知識採礦，群健所也積極投入衛生資訊系統的發展，建置並維護以下重要的衛生政策相關資料庫。

- 國民健康訪問調查（NHIS）（<http://nhis.nhri.org.tw>）
- 衛生資料地理資訊系統（<http://hgis.nhri.org.tw>）
- 實證臨床指引平台（<http://ebpg.nhri.org.tw/index.aspx>）
- 衛生政策數位學院（<http://ehealthpolicy.nhri.org.tw/hpea.htm>）
- 健康體系政策研究整合網絡（<http://hdata.nhri.org.tw>）
- 兒童與青少年行為之長期發展研究（CABLE）（<http://cable.nhri.org.tw/>）
- 糖尿病社區聯合照護網絡暨長期追蹤計畫（DMIDS）（<http://dmids.nhri.org.tw>）





（一）國民健康訪問調查研究（NHIS）

此研究自2001年開始每4年進行一次調查，在2005年時完成第二次訪問調查，目前2005年調查資料已於2008年7月釋出。2005年國民健康訪問調查之研究簡訊於2006年起陸續出版；2007年7月出版2冊研究報告：「2005年國民健康訪問暨藥物濫用調查結果報告-No.1 國民健康訪問調查」及「2005年國民健康訪問暨藥物濫用調查結果報告-No.2 藥物濫用調查」；研究團隊也運用2001年及2005年調查成果撰成4篇期刊論文，分別發表在2007年

及2008年出版的台灣衛誌（Journal of Taiwan Public Health）：第一篇是關於台灣老年族群的身體功能與醫療照護成本（26期第6卷）第二篇是關於國人口腔健康行為（27期第1卷）；第三篇是用1999-2005年的健保資料庫及此研究調查資料分析老年人跌倒的問題（27期第1卷）；第四篇是關於18-64歲民眾職業類型與飲酒行為的相關性。研究團隊也在新聞媒體發布部分研究成果，與社會大眾分享健康知識，提昇國人的健康。已發布的新聞內容包括：(1)健康達人福袋—快樂（健康）過新年；(2)社區中風管理服務，陪您走出中風陰霾；(3)女性較重視口腔衛生，男性睡前刷牙要加強；(4)五老有一跌，十跌有三傷，防跌保健康；(5)作好控制戰勝氣喘。此外，為準備2009年的第三次調查，團隊運用先前調查資料，分析現有的社會、經濟和政治環境對國人的健康、健康行為以及健康照護體系的影響，並將分析結果融入2009年問卷題目中，目前正在密集進行受訪者抽樣及訪問程序的準備。

（二）衛生地理資訊系統之建置與應用

近年來衛生領域研究，舉凡癌症地圖、環境衛生、醫療資源利用、疾病監測等，無不與地理資訊系統相結合，以呈現資訊變動的狀況。此研究透過地理資訊系統（GIS）來檢視國人健康狀況的地域特性及醫療服務資源的分布狀況，協助研究人員或政策制訂者更容易瞭解衛生資源與健康狀況的分布情形，更快介入醫療服務經濟面、社會面及人口學層面的研究與發展。除此之外，研究團隊也進行研究合作，過去2年與本院環境衛生與職業醫學研究組進行合作，結合健康與環境衛生風險分析於細懸浮微粒（PM2.5）之研究及重金屬污染之監測與評估，協助發展衛生與環境政策研究的評估系統等，相關成果已發表在國內外學術期刊。研究團隊與疾病管制局於這兩年合作利用地理統計之技術參與定點醫師監視疾

病地理分布與預警系統之應用研究，以地理資訊系統所建立的定點監測資料庫（Sentinel Surveillance Database）分析類流感病症的時間與空間模式，多篇相關技術研發的成果，不僅在台灣地理資訊年會及公共衛生聯合年會進行學術報告，亦在美國地理資訊年會（ESRI-GIS Conference）及風險分析學會（Society for Risk Analysis）年會上發表成果。

（三）設立實證醫學發展服務暨東亞考科藍（Cochrane）中心

群健所於2007年引進實證醫學資料庫（The Cochrane Library，考科藍資料庫）並於國內61家區域醫院推廣使用，同年除了於北、中、南區舉辦考科藍資料庫操作教育訓練課程外，也分別與醫學中心及醫策會合作舉辦實證醫學研習及競賽活動，以增進醫療專業人員對於實證醫學資料庫的知識及應用技能。2008年則持續將此實證資料庫的試辦推廣至71家教學醫院。另外，研究團隊在2007年取得Cochrane Library的Cochrane Database of Systematic Review摘要中文化授權後，已與國內17家醫學中心及特定學會合作，截至2008年4月已完成Cochrane Library電子資料庫中文化輔助平台翻譯界面與審查界面之建置，目前正陸續展開1,800多篇摘要的翻譯工作。此外，研究團隊也積極與國際實證機構及學者進行交流，於2007年11月16~18日與台灣實證醫學學會合辦「亞太實證醫學聯盟研討會」，邀請18位國外實證醫學領域頂尖學者專家來台進行專題演講及舉辦研習會，參與人數約400人次；目前正積極與日、韓、新、港等國研議共同成立東亞考科藍學術合作聯盟。

（四）衛生政策數位學院學習分享平台

群健所為加速研發成果知識之多層次分享，特於2007年著手建置衛生政策數位學院（<http://ehealthpolicy.nhri.org.tw/>），於2008年

初完成系統程式開發與硬體架設，並依研發成果之類別特性，進行數位學院平台模組設計與知識轉譯工作，包括：(1)線上演講廳：提供專家講演實錄隨選隨播功能，目前已收錄6場大型研討會實況，並有45個講次實錄提供隨選直播；(2)線上教室：於2008年7月啟用，已開設有「兒少虐待及疏忽—醫事人員關懷系列課程」，10個班次，學員大部分為醫藥衛生專業人員，會員人數持續增加中；(3)線上閱覽室：已提供互動式電子書2冊及pdf電子書14冊；(4)同步視訊教室：目前提供群健所國際學術討論之即時對談功能，促進學術之交流互動；(5)網際學習資源：收錄國內外醫藥衛生相關專業之線上學習資源。此外，平台上還有服務台功能，提供FAQ、軟體下載、技術支援及聯絡資訊。自平台正式啟用迄今10個月期間，平台各功能入口總計已突破25,000人次上線瀏覽。

四、迫切性衛生課題

（一）「2020健康國民白皮書（Healthy People 2020）」

群健所接受衛生署委託，於2006年6月開始著手規劃「2020健康國民白皮書」，期望藉由公共衛生及健康方面的專家學者與衛生行政單位共同合作，規劃台灣未來10年的健康藍圖，以利計畫性執行相關衛生政策，達到提昇全民健康及減少健康不平等的情況。2008年3月起研究團隊以3大健康影響因子：支持性社會環境、健康生活型態以及優質健康照護服務為主要面向，將白皮書細分為13項主題，6大焦點族群，組成19個工作小組，分組運用「腦力激盪」、「具名群體技巧」與「德耳非法」等共識討論方式著手設定各主題之目標、因應策略與監測指標，研擬白皮書內容。歷經97次小組會議、9次跨組會議以及2次工作小組負責人會議之後，已於2008年5月出版「2020

健康國民白皮書精要」與「2020健康國民白皮書」，並於2008年9月出版「2020健康國民白皮書技術報告」。



(二) 台灣民眾健康識能研究

研究團隊在2007年3月起積極展開此研究，期望在最短時間內建立具有公信力的評量系統，瞭解台灣民眾健康識能（health literacy）與其健康訊息的獲得與瞭解、醫病間的溝通、自我健康照護能力及醫療資源利用效率之間的關聯性。目前台灣的相關研究很少，國際上也沒有任何合適的中文版健康識能評量系統，因此研究團隊初期工作著重在發展中文版健康識能評量系統、進行評量系統預試與蒐集社會人口學特徵、修正評量系統與建立常模。截至2008年底，此研究已完成一般民眾深度訪談質性調查、中文版健康識能評量表初版及2008年面訪問卷，並陸續完成評量表的語文適讀性預試、針對一般成人及醫院部分專科病人進行問卷與評量表預試、針對全國18歲以上民眾進行抽樣面訪調查。目前正根據初步蒐集的資料，建立台灣民眾健康識能常模與評量項目之測驗合適度與信效度特質，並將據此發展未來定期監測民眾健康識能程度的正式評量系統，發展改善特定族群健康識能之介入計畫。

(三) 檳榔危害防制研議案

為了將檳榔的危害防制納入正式管道，研究團隊自2006年3月起開始規劃此研議案，探

討檳榔危害防制策略與實施檳榔健康捐的可行性，並將研議結果撰成報告「檳榔防制研議案—檳榔健康捐研議報告」，說明檳榔產業及該產業所衍生的相關問題，進行相關文獻及法規分析，彙整專家學者看法，針對未來可行之檳榔健康捐執行方案，撰成綜合建議，並函送衛生署及相關單位，作為施政之參考。

五、政策建言

群健所也於2007年提出幾份與國際學術合作有關的政策建言，包含：「我國在APEC的機會與挑戰—以衛生安全議題為例」；「我國衛生援外策略芻議」；「建立我國衛生援外



成效評估指標」；「總統府國際衛生醫療合作策略小組之組織架構」建議報告。這些建言書都已提供總統辦公室、農委會、外交部及國際合作發展基金會等政府相關衛生安全單位與智庫參考。

六、國際衛生政策學術合作

為即時掌握國際衛生資訊與政策發展趨勢，研究團隊於2006年起透過國際衛生政策學術合作網絡方式與國際衛生政策學術研究機構保持密切合作與交流。工作內容包括追蹤WHO、UN、APEC等政府間國際組織現況及其關注議題之最新趨勢，定期更新WHO、衛生安全、衛生外交等3項主題之文獻資料庫，並更新禽流感等流行性疾病之國際疫情追蹤資料庫。2008年以追蹤資料庫分析國際發展趨勢，完成2篇期刊論文：「WHO六十週年的回顧與展望：兼論台灣人民的健康衛生權」及「亞洲流行性疾病的趨勢與我國之因應策

略」，分別發表在新世紀智庫論壇及戰略安全研析月刊。此外，研究團隊還分析禽流感疫情對我國、中國、及亞洲各國的影響；協助分析2005-2006年間我國「與南島及亞太地區國家締結姊妹醫院試辦計畫」計畫書與成果報告；進行台灣偏遠地區（南投仁愛鄉、花蓮秀林鄉）醫療衛生政策與照護架構之實地調查，提供可與國外分享之台灣成功案例資料；在雙邊與多邊國際會議中，與亞太地區或歐洲區重要國際衛生政策及衛生安全智庫就國際衛生政策、國際組織的參與等議題進行交流與討論，

相關訊息與結論刊登在國衛院電子報230期。

為進行研究交流，群健所舉辦下列國際年會：2007年10月17-20日在本院竹南院區主辦第八屆亞太地區吸菸或健康研討會（8th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health），來自39國超過400位與會人數在會議中分享菸害防治成果，並進行經驗交流；同年11月16-18日與台灣實證醫學學會共同主辦2007年（第二屆）亞太實證醫學聯盟研討會（2007（Second）Asia-Pacific Evidence-Based Medicine Network Conference）。



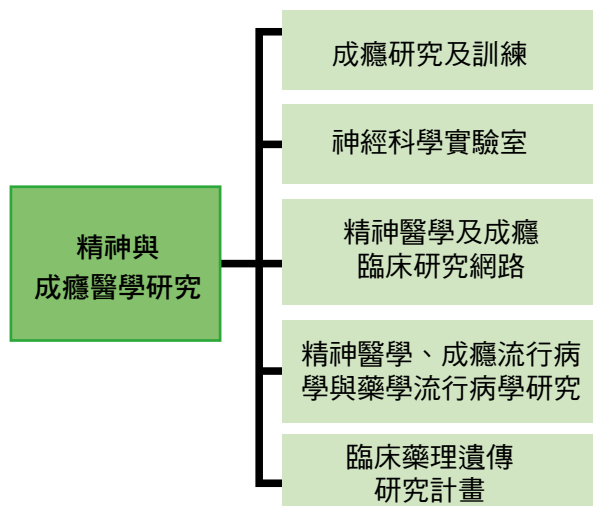
精神與成癮醫學研究

群健所精神與成癮醫學研究團隊主要任務為：(1)運用先進醫療工具、科技及研究方法尋找解決國內外所面臨的精神醫學問題；(2)透過與臨床醫師及臨床神經科學與生命科學研究人員合作推展「雙向轉譯研究（bi-directional translational research）」；(3)建立一個多專業和多階段的訓練系統以培育精神醫學及神經精神科學研究之臨床醫師及研究人員。

精神與成癮醫學研究團隊過去4年間積極建立多專業的研究團隊，包括神經科學、臨床醫學、流行病學、效果研究（outcome research）及藥物濫用研究，研究範圍涵括從神經科學到精神醫學臨床研究，並輔以流行病學等實證方法探討精神疾病與藥物濫用問題。研究架構分為五大面向：(1)精神及成癮醫學基因學研究（Psychiatric Molecular Genomics）；(2)神經精神科學基礎研究與神經內分泌免疫調節機制（Cell biology / Psychoneuroimmunology）；(3)台灣精神醫學研究網（Taiwan Psychiatric Research Network, TPRN）；(4)精神疾病之流行病學研究（Psychiatric Epidemiology）；(5)臨床藥理遺傳研究（Pharmacogenomics）。

除了基礎研究之外，研究團隊亦與合作醫院進行臨床研究，著重於臨床試驗與臨床研究實驗室之研究；與國內各主要精神醫療之學術及研究機構合作，促進臨床與基礎研究經驗交流與合作；鼓勵臨床醫師及臨床研究者從臨床經驗中研發研究主題，針對病患醫療系統及社區重要問題，與基礎研究者共同尋找合適且有效的研究方法，促進預防醫學之發展，改進精神醫學與物質成癮治療模式。

研究架構



重要成果

精神與成癮醫學研究主要研究團隊成果以6個面向加以說明：(1)基礎建設及研究平台、(2)成癮研究和訓練、(3)老年精神醫學研究計畫、(4)台灣精神醫學研究網（Taiwan Psychiatric Research Network (TPRN)）、(5)基礎研究成果、(6)國際合作與教育訓練。

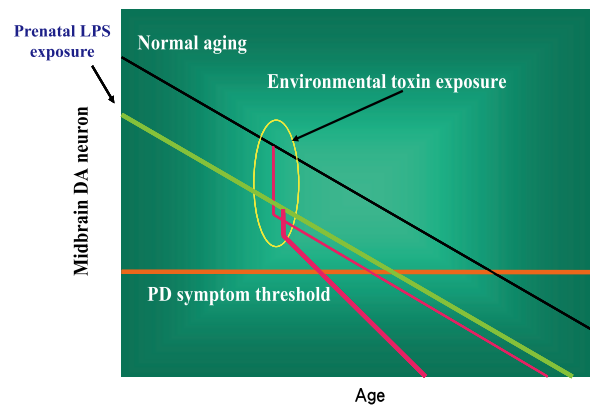
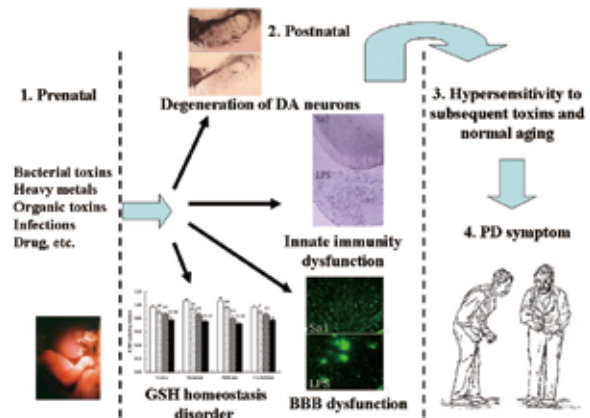
一、基礎建設及研究平台

研究團隊建立的神經科學、精神及成癮研究基礎建設包括行為學動物模型、神經生理學實驗室、組織儲存庫（DNA及細胞株庫）、治療性藥物監測系統（TDM）、P-2實驗室、台灣精神醫學研究網（TPRN）、台灣成癮研究網絡（Taiwanese Addiction Research Network）、中央化資料管理及分析系統。

研究團隊的行為學動物模型主要用在神經科學研究，這些模型所採用的標準遠高於本院中央動物設施，模式中包括光線控制、溫度控制及動物處理系統；2套配備俱全的神經生理

學實驗室可以進行神經內部電子記錄，也可進行神經生成研究；實驗室中的細胞株及DNA儲存庫，目前存有600株冷凍的EB病毒轉化細胞（Epstein-Barr virus-transformed cells），未來每年還可儲存及處理數百株細胞；治療性藥物監測系統可與儲存的細胞株搭配發展新的測量方法，同時作為例行性的臨床樣本檢測；P-2實驗室用來處理及儲存例如海洛因成癮之愛滋病患者或肝炎患者之傳染性生物樣本。

研究團隊所建立的基礎設施中，特別值得一提的是林兆東博士的團隊所發展的一個可從懷孕期間即開始檢測腦部環境危害物質累積效應的發展模式。這個特殊的模式是用來瞭解很多漸進式神經精神失調狀況（neuropsychiatric disorders）很好的模式，這些失調狀況包括帕金森氏症（Parkinson's disease, PD）、阿茲海默症（Alzheimer's disease）及精神分裂症（schizophrenia）。此團隊運用此系統證明帕金森氏症病源（etiology）之一，可能是由細菌毒素脂多醣（lipopolysaccharide, LPS）在懷孕期間透過遺傳易感性（genetic predisposition）作用活化類Toll受體（Toll-like receptor, TLR）而造成多巴胺神經元（dopaminergic (DA) neurons）的流失。這個研究以懷孕小鼠暴露在小劑量LPS的動物模式進行試驗，所產生的子代小鼠有DA神經元減少、腦內免疫功能障礙、麩氨基硫銜定狀態（glutathione homeostasis）混亂、血腦障壁（blood brain barrier, BBB）功能失調、對相關毒素高度易感、以及形成路易小體（Lewy body, LB，另一帕金森氏症特徵）。相關研究結果已經發表在數個國際期刊上，並獲國際矚目。



圖、帕金森氏症病源學新發現：早期類Toll受體（Toll-like receptor）活化為導致帕金森氏症的機制。

二、成癮研究和訓練（Addiction Research and Training）

群健所投注許多能量在2項成癮研究及訓練計畫上，一項為「多面向整合轉譯成癮研究（Multidimensional Integrated Translational Research on Addiction, MITRA）」，另一項為「台灣成癮次專科醫師培育計畫（Taiwanese Addiction Fellowship Training Program, TAFT）」

多面向整合轉譯成癮研究（MITRA）運用最近所發展的美沙冬（Methadone）方案及成癮醫學研究基礎設施，進行基礎、臨床及公共衛生研究。計畫的初步焦點包括鴉片類藥物（opioids）成癮研究與治療，運用已建立的動物與細胞模式，與美沙冬計畫一起進行臨床現象學（phenomenology）檢視、共病狀況（co-

morbidity）、醫療因果關係、成效、治療的反應、創新介入策略、及導致成癮及藥物效應的機制。

研究團隊另外在本院何英剛副院長的召集下，成立一個由成癮醫學相關專家及政策制訂與行政管理單位主管組成的國家級論壇。由論壇所產生的4個工作小組負責研議的主題分別為：(1)建立臨床照護標準操作流程（SOP）、(2)資料連結與整合、(3)政策與跨部會合作、(4)創新研究方法之發展，並透過一系列討論會議達成意見共識，建立一個臨床研究網絡，並獲致一個為臨床應用所建立各類型臨床研究的標準作業流程，包括將基因型及治療性藥物的監測系統納入各項程序的計畫。

此外，研究團隊還成立一個整合型成癮基礎研究計畫，結合7個以實驗室為基地的研究員試驗鴉片類藥物（opioids）對懷孕murine大鼠及其子代所造成不同面向的影響。研究團隊在各個面向都有重要的發現。

在臨床上，群健所與全國許多成癮研究及治療研究人員形成台灣成癮醫學研究網絡（Taiwanese Addiction Research Network），提昇臨床為導向的研究水準。參與伙伴包括：衛生署的八里療養院、嘉南療養院、桃園療養院及草屯療養院；恩主公醫院高雄分院；高雄市立凱旋醫院；國防醫學中心；台北市立療養院；慈濟醫學中心。此計畫目前著重在鴉片類藥物的成癮研究，所發展的研究模式將可用來研究包括甲基安非他命（Methamphetamine）及檳榔等非法及合法物質的成癮作用及其他成癮行為。

為協助解決成癮臨床研究專業人員不足的窘境，群健所與台灣精神醫學會及新成立的台灣成癮醫學會共同規劃一個「台灣成癮次專科醫師培育計畫（TAFT）」，來訓練新一代的成癮醫學臨床醫師研究者（醫師科學家），成為這個新領域的引航者。研究團隊期望能透過這些醫師科學家將成癮科學（addictionology）

塑造成一個被認可的醫學領域，進而提昇對逐漸增加的不同成癮問題人口的照護與研究。此計畫成立一個諮詢委員會，由此領域的台灣各界專家學者擔任委員，對此計畫進行指導，並由台灣精神醫學會對完訓的醫師科學家及專業人員授與結業證書，據以證明其專業能力。參與訓練者將接受為期一年每週進行的課堂訓練，在監督指導下進行臨床實習，並在導師指導下進行研究訓練。這些導師都是學員所進行研究主題領域的世界級專家，將對這個計畫來自台灣及其他國家參訓的各領域專家學者提供莫大的助益。2008年的開訓典禮已於10月底舉行。

未來，群健所也將使研究聚焦在介入典型成癮及其他精神失調病症的議題研究，包括對受精神失常、憂鬱或藥物濫用困擾的族群進行研究，將這些視為是雙重診斷（dual-diagnosis）及共病作用（comorbidity）的議題。這些研究預期可以對瞭解成癮問題的機制有所貢獻，形成更好的治療策略，並據以研擬更務實的成癮相關衛生政策。

三、老年精神醫學研究計畫

群健所之精神與成癮醫學團隊、衛生政策研發團隊、老年醫學研究團隊、生物統計與生物資訊研究團隊合作進行2項針對台灣老年族群所進行的大規模長期性研究計畫：「台灣中老年健康因子及健康老化長期研究計畫（Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan，HALST）」及「台灣老年人虛弱症、骨質疏鬆症、與憂鬱症篩檢與整合型照護計畫（Interventional Study of Geriatric Frailty, Osteoporosis, and Depression）」。

HALST計畫是一個長期多次的調查研究，針對社區老年人分批次調查蒐集遺傳面、環境面及生活型態風險因子等之世代資料（cohort），預期運用這些資料可以瞭解老

化、心血管功能、神經精神病學狀況（認知功能、憂鬱、藥物使用及濫用的習性）。精神與成癮醫學研究團隊負責執行此計畫4個主題的其中一項：老年人的神經精神失調症-健康風險因子及影響（Neuropsychiatric Disorders in the Elderly: Risk Factors and Impact on Health）。

第二個計畫是一個介入性研究，目的是要發展老年人常見病徵之預防、早期鑑定、及早期介入的策略，常見病徵包括骨質疏鬆症（osteoporosis）、衰弱（frailty）及憂鬱。群健所參與此計畫之一項子計畫：憂鬱之整合型照護計畫效果研究（Effectiveness of a Collaborative Care Depression Program），計畫內容包括專案管理、病患轉診、及一個為管理憂鬱架構簡短的精神社會學介入計畫（psychosocial intervention program）。目前正在苗栗地區進行先驅研究，其研究成果及經驗將用來擴大成為正式研究，照護對象將擴及其他縣市不同的社區，研究成果將協助群健所更有效地提供預防策略及高危險群的早期介入工作。

四、台灣精神醫學研究網 (TPRN)

研究團隊延循台灣癌症臨床研究合作組織（TCOG）的合作模式，建立台灣精神醫學研究網（Taiwan Psychiatric Research Network，TPRN）。這個研究網是由許多醫學中心及精神次專科中心組成，協助進行主要臨床試驗及藥物基因體學研究，協調精神醫學領域臨床研究人員，充分利用台灣精神醫療資源，使期達「事半功倍」之效。團隊也期望透過此研究網發展與製藥公司之間長期堅實的連結，推動大型試驗來宣導重要的臨床議題。

TPRN網已組織一個大型的訓練會議來協助訓練臨床試驗研究的醫師、研究護士及工作小組來建立對主要精神症狀的共識及臨床指引，這些精神症狀包括：難治型精神分裂症

（refractory schizophrenia）、精神分裂症藥物治療、精神失調疾病（bipolar disorders）、重度憂鬱症（major depressive disorder）、兒童精神病、及老年精神病等。群健所運用TPRN研究網模式發展一個並行的成癮研究網「Taiwanese Addiction Research Network」，這2個研究網會以互相支援的方式同時並進，部分參與網絡的臨床計畫也會同步進行。

除了前述老年醫學研究計畫也會參與此研究網之外，群健所的公共衛生研究也將會是此研究網的重點。

1. 青少年期前藥物濫用問題長期追蹤之世代研究（cohort）。
2. 精神藥物使用之流行病學研究群（Psychopharmaco-Epidemiological Research Group，PERG），參與的研究人員包括精神病學家、流行病學家、醫療經濟學家及生物統計學家。此研究將運用全民健保資料庫，針對benzodiazepines類安眠藥的使用形式及健康風險進行研究，並確認這類藥物潛在的濫用與誤用趨勢及髖部骨折與意外等健康風險。
3. 群健所參與「2020健康國民白皮書技術報告（Healthy People 2020）」之研議及撰寫，精神與成癮醫學研究團隊負責其中有關於藥物濫用及壓力因應與復原的2個篇章。



五、基礎研究成果

精神與成癮醫學研究團隊除了進行任務性導向之研究工作，也全力進行長期系統性的神經科學、神經精神病理學、流行病學及藥物濫用之基礎研究，重要成果如下。

(一) 台灣地區兒童青少年精神疾病之流行病學研究

此研究利用台灣地區全民健康保險資料庫，於1997-1999年出生世代中定義出3,440位自閉症個案，及33,391位以年齡與居住地區都市化程度配對之對照組兒童，評估其自閉症（autism，依其認知能力分層）與神經學、免疫學及內分泌等疾病間之共病相關性。研究結果顯示，接受治療的自閉症及其他發展障礙患者有逐年增加的趨勢，被鑑定出來的年齡也有越來越早的現象。在調整性別、居住地區、社會經濟地位與是否為多胞胎之後，與對照組個案相較，罹患自閉症之兒童有較高的比例被診斷有先天性異常（例如神經系統異常）、神經方面疾病（例如癲癇）及內分泌疾病（例如先天性甲狀腺官能不足），自閉症與這些行為及醫學失調的疾病具有共病相關性，並且在特定神經疾病中（如腦性麻痺及癲癇）亦顯示性別有交互作用的影響，在女性確診個案中其疾病間的共病（comorbidity）相關性較男性高。研究團隊也發現這些結果有顯著的城鄉差異，表示醫療服務有不平等現象，在都市有較佳的條件。早期診斷與介入對自閉症兒童很重要，醫師及政策制訂者也應對一些具有差異性的議題加以重視。

(二) 抗憂鬱藥物基因體藥理學研究

此研究的基本假設是SERT基因多態性決定escitalopram（ECIT）憂鬱症藥物的療效，CYP2C19的基因多態性決定ECIT之副作用及藥物動力學，CYP2D6的基因多態性則決定paroxetine（PAR）抗憂鬱劑之副作用及藥物動力學，目的在探討此類基因型態與抗憂鬱藥物反應的關係，並進行國際比較。

此研究與馬偕紀念醫院及亞東紀念醫院進行合作，目標為進行200名用ECIT及200名用PAR治療的DSM-IV的憂鬱症患者，目前已完

成超過半數受試者之收案工作，並已進行部分受試者之臨床量表、服藥順從性、藥物血中濃度檢體及DNA檢體等資料之統計分析。初步結果顯示，大部分的病患對此介入試驗的反應良好。此外，藥物血中濃度檢測平台建置完成，完成測試穩定度及信校度的檢驗，並完成部分病人之藥物血中濃度測試，為國內首創針對精神藥理學之分析平台。已完成數篇有關此項研究的回顧性的文章及書籍篇章。

(三) 以功能性基因體研究法探討影響精神狀態藥物的作用機轉

此研究主要目的是利用功能性基因學的知識與技術探討抗精神病藥物與誘發精神症狀藥物的作用機轉，以作為發展新藥與研究精神疾病的基礎。研究團隊已完成所有實驗ICR小鼠之MK801、methamphetamine、aripiprazole、與amisulpiride等精神疾病藥物長期注射處理，作用在中樞神經系統，並從小鼠取出大腦皮質萃取RNA，以微陣列分析（microarray analysis）進行這些大腦皮質樣本的基因表現量的分析。初步已從實驗結果找出許多受這些藥物調控的基因，並進一步分析這些基因的生物功能，結果發現一些新的生化功能參與在這些藥物的作用機轉，這些新的機轉將有助於對精神病理的瞭解，同時有助於新藥的開發。相關結果已發表在國際期刊上。

(四) 精神分裂症患者麩氨醯胺受體基因突變篩檢研究

精神分裂症（schizophrenia）的研究顯示麩氨醯胺（Glutamine）受體可能在精神分裂症個案有功能缺損。此研究2007年起實驗室研究部分的目標為系統性篩檢4種麩氨醯胺受體基因GRIN2A至GRIN2D外介子（exon）尾端（c-terminal coding regions）及3'UTR的基因突變。此研究以定序法篩檢400名精神分裂症個案以及400名正常個案，初步發現GRIN2A

至GRIN2D的末端exon及3'UTR中，共有超過30個以上的變異點，其中有7個的發生率在1%以下，胺基酸的改變有可能調控基因表現的位置。病人與對照組總共各有18人及10人發生變異。若以發生變異與否作為罹病的危險因子，則出現變異的個案同時是精神分裂症患者的相對危險性（relative risk）為正常組的2.16倍。此發現呼應了目前針對複雜疾病所提出的「基因多重變異假說」。

(五) 對Clozapine療效不佳之精神分裂症患者聯用Amisulpride治療之研究：14週之隨機分派、雙盲及對照組控制之臨床試驗

研究分二階段執行：第一階段為透過病歷回溯、臨床評估與藥物濃度檢測的方式，篩檢出符合難治型精神分裂症定義，且服用氯氮平（Clozapine）療效不佳之住院患者。第二階段為為期14週之臨床試驗，採隨機分派、雙盲及對照組控制之設計。受試者除服用氯氮平之外，將分別併用氨磺必利（Amisulpride）與安慰劑，並由專家定期評估，藉以探討Clozapine併用Amisulpride之療效與安全性，作為未來治療難治型精神分裂症之參考。

研究團隊與台灣北部及東部4家主要精神病醫院進行合作，試驗中最具挑戰性的部分是建立各合作醫院收案、資料收集及樣本運送的標準操作流程。團隊已建立的系統將作為類似研究的操作原型（prototype）。團隊也已篩檢完所有合作醫院的受試者，並將隨即開始第二階段的臨床介入試驗工作。在第一階段工作完成後，研究團隊產生幾項新的研究想法，例如樣本中clozapine的濃度顯示大部分的病患可能被給予不適當的治療方式，而此研究的治療性藥物監測（TDM）系統是否可以為這些病患產生更好的效果，將具clozapine抗藥性（clozapine resistant）的病患轉變成具clozapine反應性（clozapine responsive）。這個新想法將成

為這個研究額外發展出來的子計畫，並且可能具有臨床運用的願景。

(六) 戒菸藥物影響抗精神藥物表現之藥物基因學研究

精神分裂症患者比一般人顯著地更可能依賴尼古丁（盛行率達50-90%），這些病人因為抽菸使他們發生遲發性運動不能（tardive dyskinesia）的危險性增加，讓精神分裂症患者在面臨與菸草相關的危害時，特別容易受到傷害。抽菸會顯著改變多數抗精神病藥物的代謝與藥效，但是所造成影響的程度與臨床重要性卻很少被評估。此研究試圖運用源自於藥物遺傳學、分子生物學及臨床試驗領域的最新研究方法學來：(1)檢視如尼古丁貼片之類的標準治療方法，在精神分裂症患者中的戒治功效，與個人CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6等基因的遺傳基因多形性是否有關；(2)辨識出可能預測治療反應的各種因素；以及(3)檢視抽菸與抗精神病藥物藥效之間的交互作用，以及這種交互作用可能如何影響戒菸。

目前已經招募150位吸菸的精神分裂症自願受試者，在簽署同意書後完成臨床介入試驗，將繼續招募至少200位受試者以擴大研究樣本數。對精神分裂症患者準備戒菸的受試者所做的初步分析成果已在2007年5月發表在國際期刊American Journal of Psychiatry。

(七) 抗精神病藥物誘發X症候群與糖尿病之追蹤與回顧性藥理遺傳學研究

精神分裂症病患得到糖尿病的比例比正常人要高，而抗精神病藥物可進一步誘發糖尿病。接受非典型抗精神病藥物的精神分裂症病患得到糖尿病及酮酸血症（Ketoacidosis）的危險性比其他精神病患來得高，這種糖尿病伴隨非典型抗精神病藥物的使用而產生，停藥後即舒緩，繼續給藥則又出現。X症候群指一種會升高個人未來得到心血管疾病或糖尿病的一

種危險狀態，主要表現為對胰島素產生耐受性，並且合併中央型肥胖、三酸甘油脂過高、膽固醇過高或是高血壓中的2種以上。

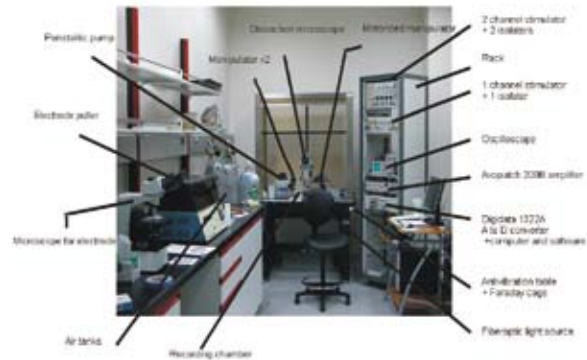
此研究同時探討典型與非典型抗精神病藥物這兩類藥物，綜合糖尿病及X症候群之表現型，探討抗精神病藥物異常代謝的病理過程，以瞭解使用抗精神病藥物的危險與經營方法。小組還著重於分析涉及胰臟beta細胞之分泌功能的候選基因，以瞭解這些基因是否在抗精神病藥物誘發糖尿病有所貢獻。

研究團隊與2家主要的精神病醫院進行合作，收集將近700位精神分裂症病患的相關臨床資料及DNA樣本。團隊採用3階段式的研究方法進行研究，從29個候選基因開始，產生168個單核苷酸多態性（SNPs）。第一階段鑑定出的5種基因，用在第二階段；第二階段鑑定出的2個基因（PPARG基因（含4個taqSNPs中的3個）及IKBKB基因（含3個taqSNPs中的1個）），在調整年齡及性別後，顯示這2個基因與葡萄糖濃度有相關性。第一階段（phase I）代謝基因的TaqSNPs 基因定序分析（genotyping）已經完成，隨即進行統計分析。目前正著重於分析身體質量指數（BMI）與ADRA1A基因之關連。根據迴歸統計58個SNPs，顯示7個SNPs與BMI有關。

(八) 海馬體神經細胞增生在憂鬱症中所扮演的角色：新舊神經細胞在電生理反應上的比較研究

此研究旨在定義新生神經在憂鬱症病理上的角色。研究團隊建立特殊的小鼠模式來研究3種帶有分化的神經免疫與神經內分泌特性的小鼠細胞模式長期輕壓的作用。團隊也建立一個功能良好的神經生理學實驗室，是首次以電生理技術研究在憂鬱行為表現時出生的新生神經細胞的電生理反應及功能。此研究所進行的新生神經與原有神經在電生理特性上與突觸功能上的比較研究，不僅促進對憂鬱症病理的認

識，並有益於瞭解海馬體的正常功能。此研究也創新的將海馬體背部與腹部的神經生理特性記錄分開處理，這樣可以幫助瞭解海馬體不同部位的神經特性與在功能上的分工。



(九) 微膠質細胞選擇表現發炎性或抗發炎性細胞激素的調節機制

此研究探討微膠質細胞（microglia）如何被調控，進而選擇性地表現發炎性細胞激素類，或是表現抗發炎細胞激素類（cytokines）的分子及細胞機制，並進一步瞭解微膠質細胞在調控先天性免疫能力及獲得性免疫能力的角色，未來可以針對微膠質細胞所調節的發炎反應，開發「抗發炎性治療法」來改善神經及精神疾病的病情。

研究初步結果顯示，不同微膠質細胞會有不同的微膠質免疫反應，並且在受免疫挑戰時，各種微膠質細胞會依順序產生促（pro-）與抗（anti-）發炎反應細胞激素。研究團隊已將相關結果撰成名為「Microglia of Inflammation-Susceptible Lewis Rats Exhibit Inherently Hyperreactive Inflammatory Responsiveness: comparison with microglia of resistant Fischer rats” is currently being revised」的論文，投稿至國際期刊，刻正接受審核中。

(十) 膠質細胞之自然免疫性在阿滋海默症的病理影響

乙型澱粉樣蛋白斑（ β -amyloid plaques，

簡稱A β plaques)是阿滋海默症(AD)的決定性病理特徵之一，它在大腦之屯積已長期被視為AD發病機制中最重要的一環。找出理想的治療標地(therapeutic target)，進而發展出有效清除這類具有神經毒害物質之方法，抑制AD病理的惡化，回復正常大腦功能，是相關科學家努力的方向。大腦具有自然免疫性(innate immunity)的微膠質細胞，可能在惡化AD的病理發展中，扮演著舉足輕重的角色。其原因可能是經由微膠質細胞釋出多項神經毒素有關。其中包括活化氧化基(reactive oxygen species)及發炎性細胞素(pro-inflammatory cytokines)。抑制微膠質細胞活化，曾被視為治療AD的一項指標。然而，全盤的抑制微膠質細胞活化會同時阻斷其吞噬作用(phagocytosis)。尋求兩者之平衡點可能才是治療之本。

研究發現，利用化合物15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 (15-d PGJ2)及它的合成物9-cis retinoic acid (RA)共同處理，會活化初級微膠質細胞(primary microglia)內擁有抗發炎性之PPAR γ 受體(peroxisome proliferator-activated receptor- γ)作用，促進A β 肽清理作用，而抑制A β 肽誘導的免疫活化，影響微膠質細胞之自然免疫能力。這個過程會受PPAR γ 多寡影響，但抗發炎效應卻不受PPAR γ 活化影響。此外，由A β 肽清理作用活化的微膠質細胞會減少分泌促神經成長因子(pro-nerve growth factor)，微膠質細胞的作用在不受PPAR γ 影響下，被化合物共同處理後回到基本層次。這些資料顯示，多重機制可能來自化合物共同處理產生的好處，並且不是僅針對PPAR γ 的活化。微膠質細胞之PPAR γ 活性可能會影響AD病理生成。除此之外，此研究建立之實驗方法已成為一測試平台並可利用於篩選可調控微膠質細胞活化之化合物。相關結果已發表4篇國際論文、1篇國際會議摘要及1件專利申請。

(十一) TLRs受體過早激活的神經精神疾病發病原理

此研究旨在證明胚胎時期神經組織受到環境毒素影響，是導致神經精神疾病的一種原因。研究團隊運用林兆東博士所發展的一個特殊模式，研究發育早期神經生成的過程，此時臨床症狀還無未出現。這個模式在模擬人類神經退化疾病的發病研究上十分有效。使用動物性設施的問題已透過用不同的設施方式加以克服。初步結果發現，細菌脂多醣體對神經系統的傷害，是通過胚胎早期「類鐸受體」(toll-like receptors)激活引起的。此研究結果解決神經精神疾病病因中，有關大腦多巴胺神經元和血清素神經元丟失的一些理論與發病原理的問題。

六、國際合作與教育訓練

群健所與國內外學術及研究機構建立國際合作關係，包括美國國家酒精濫用與酒精中毒研究所(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)、美國國家藥物濫用研究所(National Institute on Drug Abuse, NIDA)、美國國家精神衛生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)、美國加州大學聖地牙哥分校(University of California at San Diego)、加州大學洛杉磯分校(University of California at Los Angeles)、哈佛大學(Harvard University)、澳洲墨爾本大學(University of Melbourne)、澳洲阿德雷德大學(University of Adelaide)及倫敦大學精神病學研究所(University of London's Institute of Psychiatry)。

群健所也積極投入教育訓練計畫。參與臨床精神病學研究計畫的研究人員對於啟動精神與成癮醫學團體新的老年醫學及成癮研究計畫貢獻卓著，在與主要醫學中心的研究合作上亦獲得豐碩的研究進展。

癌症研究所

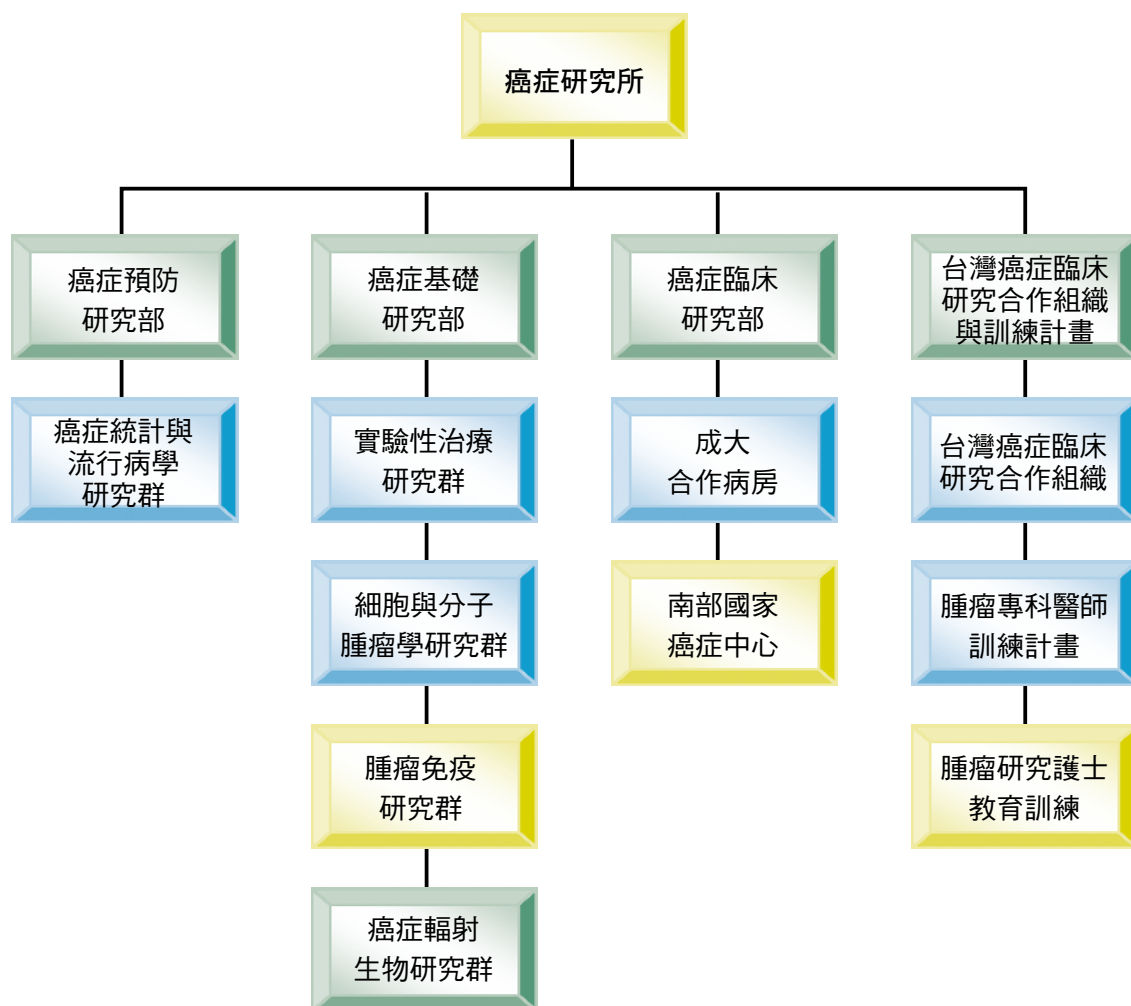
癌症研究所（以下簡稱癌研所）主要的任務為利用最新科技方法，早期預防、早期診斷，執行高品質的臨床試驗以維護病患的權益、受試者安全性及人格。針對我國高發的腫瘤，希望藉由基礎研究突破性的成果能成功轉譯至臨床，成為癌症的有效治療。並經由台灣癌症臨床研究合作組織（TCOG）集合各醫院及醫學中心的癌症專家學者討論，出版癌症共識手冊及治療指南，建立了完整的臨床試驗醫療網，共同提昇癌症治療的品質及療效，並加強年輕醫師、護士及醫務人員的專職教育及訓練。

重要成果

癌研所工作共分4部分：癌症臨床試驗、癌症基礎研究、台灣癌症臨床研究合作組織、專科人才訓練計畫。

1. 癌症臨床試驗：發展新的抗癌藥物及新療法，經由收集及分析正確的臨床資料而達到最佳的醫療品質，希望最新的治療能夠合理的供給每個需要的病人使用。
2. 癌症基礎研究：針對我國高發的腫瘤，希望能藉由基礎研究突破性的成果被成功地轉譯至臨床，成為癌症的有效治療。

組織架構





圖一、台灣癌症臨床研究合作組織參與單位與分布位置。

3. 台灣癌症臨床研究合作組織（Taiwan Cooperative Oncology Group，以下簡稱TCOG）：經由TCOG集合各醫院及醫學中心的癌症專家學者討論，出版癌症共識手冊及治療指南，建立了完整的臨床試驗醫療網，共同提昇癌症治療的品質及療效。
4. 培養及訓練腫瘤專科醫師人才：加強年輕醫師、護士及醫務人員的專職教育及訓練。



圖二、國家衛生研究院於台南成大醫院合作病房。

一、癌症臨床試驗

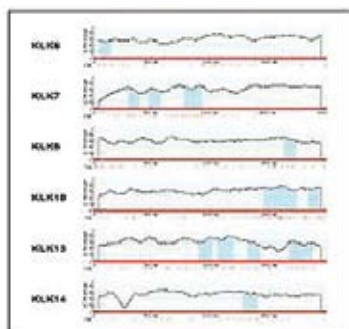
此臨床試驗計畫研究病房原分置於台北榮總、台大醫院、及三軍總醫院。2007年1月至11月份台北榮總病房總門診量共有2,509人次，每月平均人數則有228.09人；台大醫院2007年1月至11月門診量共1,346人次，每月平均人數有122.36人。2007年底已結束與台北榮總、三軍總醫院的合作關係，保留台大醫院的門診合作業務，癌研所整個臨床業務重心已南移至成大醫院，開辦合作病房，臨床試驗將以初期腸胃道消化系癌症為主。

研究病房現有25個臨床試驗正在進行中，部分新藥臨床試驗更與國際知名藥廠合作，加入全球性跨國臨床試驗網。於2006年1月至2007年5月間，完成TCOG T1297執行之第三期肝癌術後輔助性干擾素治療之多中心臨床試驗病人之收錄及治療完成後第一年治療，並持

續追蹤中。計畫主持人陳立宗醫師亦於2005年11月11-15日赴美國舊金山出席美國肝病研究學會（American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD）第56屆年會暨學術研討會，並於大會Session：Presidential Plenary II and Award Presentations發表該計畫的第一次專題報告。完成一個多中心第I期ALIMTA加上cisplatin治療晚期胃腺癌之臨床試驗及另一以Liposomal- irinotecan治療晚期實質腫瘤之第I期臨床試驗；完成隔週投予gemcitabine加上oxaliplatin及48小時灌注高劑量5FU/LV治療晚期胰臟癌之第II期臨床試驗之部分；亦開始或參與數個新穎臨床試驗，希望能對台灣常見癌症之治療有所助益。此外，癌研所仍持續進行於台大之門診業務及研究計畫。

二、癌症基礎研究

癌研所基礎研究實驗室目前已分別遷至竹南院本部、及台南統一健康大樓。基礎研究部分目前分為六個研究群，分別為實驗性治療研究群（Program of Experimental Therapeutics）、細胞與分子腫瘤學研究群（Program of Molecular and Cellular Oncology）、腫瘤免疫研究群（Program of Tumor Immunology）、癌症輻射生物研究群（Program of Radiation Biology）、癌症奈米與分子影像實驗群（Program of Cancer Nanotechnology and Molecular Imaging）及肺癌基因體醫學國家型計畫研究群（National Research Program for Lung Cancer Genomic Medicine）。



圖三、
KLK基因之潛在性DNA甲基化位置（DNA methylation sites）。

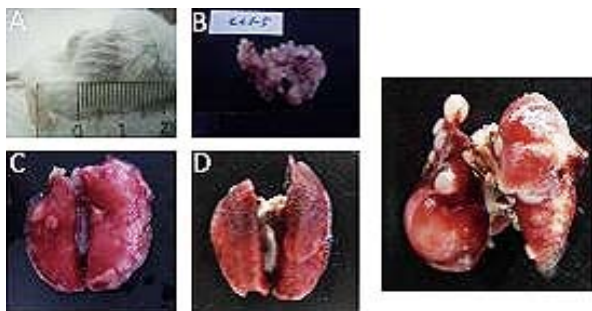
（一）實驗性治療研究

1. 利用微陣列探討人類胃癌細胞株Oxaliplatin之抗藥性機轉

此研究先前已利用一具oxaliplatin抗藥性之穩定胃癌細胞株TSGH- oxal/S3探討人類胃癌細胞對oxaliplatin及cisplatin之抗藥性機轉。研究結果顯示，在TSGH-S3細胞株中，其對oxaliplatin及cisplatin抗藥性的產生應與DNA修復能力的增加及ATP7A的大量表現有相關。然而，除了這些與DNA修復能力及藥物蓄積改變之相關機轉外，是否有其他如細胞凋亡之路徑分子或生長因子/細胞激素相關路徑之改變，仍值得進一步探討。目前針對Expression Array之結果進行更進一步之研究，利用ELISA證實具oxaliplatin抗藥性之細胞株可合成並分泌IL-6。

2. 哺乳類雷帕黴素標靶蛋白的抑制在癌症治療的角色

現今國際上利用哺乳類雷帕黴素標靶蛋白的抑制劑，在臨床上除用來作為免疫抑制劑外，治療癌症的臨床用途，僅限於乳癌、非小細胞肺癌、腎癌、血癌、腦癌、神經內分泌腫瘤等。對於國人十大癌症死亡原因中常見的肝癌和胃癌，未有著墨。因此，此研究在國際上，肝癌和胃癌方面，將有較先鋒的指標研究。目前持續進行雷帕黴素標靶蛋白的抑制劑在一般胃癌細胞株及抗藥性胃癌細胞株的哺乳類雷帕黴素標靶蛋白之下游訊號抑制測定，已初步測試出雷帕黴素標靶蛋白的抑制劑與部分常用化療藥物合用於一般胃癌細胞株之毒性濃度範圍。



圖四、建立肺炎轉移研究之小鼠模式。

3. 影響對化療用核苷類似物敏感性的因子之研究

核苷類似物是一類重要的抗癌和抗病毒藥物，由先前研究結果顯示，gemcitabine吸收降低可能是導致後天抗藥性的重要因子之一，而此現象可能導因於人類平衡型核苷轉運蛋白1（human equilibrative nucleoside transporter 1，hENT1）的減少。此研究利用調節表現的方法來探討及證實hENT1對gemcitabine抗藥性的影響，並將選殖其啟動子，以進一步研究它在細胞中的調控。目前初步結果顯示，去除細胞內的ATP有可能會影響細胞對gemcitabine的敏感性，將繼續深入研究此一因子，以瞭解gemcitabine之抗藥性。

4. 純化多分子靶點抗癌劑CDA-2之抗癌幹細胞活性成分並研究其作用之機轉

此研究以CDA-2已有之純化基礎，分離純化出相似於sunitinib與sorafenib等的多靶點癌症治療與預防藥物。目前利用FACSaria流式細胞儀已成功自癌細胞株分離出側群細胞（side population cells），初步證實側群細胞確實具有許多癌幹細胞的特性，正進行各項分析，包括側群細胞對化療藥物之抗藥性、相關基因表現量等。此外，研究團隊也以CDA-2及其部分純化的活性分層進行實驗，發現可以呈量效性地消除癌細胞株之側群細胞，並且會抑制側群細胞之生長及其群落形成能力，將進一步探討CDA-2之作用機制。

5. 胃癌分子標靶治療之研究-著重於PI3K/AKT/mTOR、血管新生及EGFR訊息傳遞路徑

最近有許多大類的分子標靶藥物已進入臨床實用階段，此研究主要針對PI3K/AKT/mTOR路徑、血管新生路徑（Angiogenesis）、與上皮生長因子接受體（EGFR）路徑等三大類分子標靶進行研究，並研究其對胃癌治療學之應用，進行深入的系統化分析。目前研究成果顯示，胃癌細胞使用低劑量RAD001（everolimus）對cisplatin與5-FU之化學治療具有增敏與細胞周期抑制等加乘性抑制效果。此研究所發表的論文是RAD001針對人類胃癌細胞可能療效探索之首篇研究報告，值得繼續進行前瞻性的胃癌臨床試驗。

(二) 細胞與分子腫瘤學研究

1. Cdc25蛋白磷酸水解酶在蛋白質損壞壓力所活化細胞週期查核點中所扮演角色之研究

目前已知在放射治療或化學療法，蛋白磷酸水解酶（protein phosphatases）細胞分裂週期（cell division cycle 25，Cdc25）在活化細胞週期查核點（G2 checkpoint）過程中扮演很重要的角色，而且其作用的機制也很清楚。由先前研究結果顯示，Cdc25可能參與熱療法所造成細胞週期查核點之活化，且作用機制不同於放射治療或化學療法。此研究希望藉由瞭解Cdc25如何參與熱療法活化細胞週期查核點，即可經由抑制此作用機制而增加熱療法的治療效果。目前研究結果顯示，熱休克蛋白（Hsc70及 Hsp70）均不會直接與Cdc25A、Cdc25B或Cdc25C結合。

2. 研究癌細胞中調控O6-甲基鳥糞嘌呤-DNA-甲基轉化酵素的機轉

此研究主要探討抗癌藥物調節O6-甲基鳥糞嘌呤-DNA-甲基轉化酵素（O6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT）的相關機

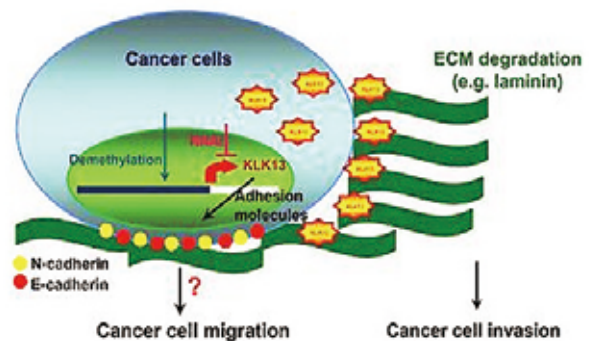
制。初期研究發現，MGMT的表現可調節第一型拓撲異構酶抑制劑對細胞的毒殺能力，其機制乃藉由影響蛋白質連結之DNA片段化形成有關；另外，荷爾蒙藥物tamoxifen可以藉由誘導MGMT泛素化作用，而調降MGMT在癌細胞中的含量。這些結果，可以作為支持傳統上「化學與荷爾蒙合併治療」的有利證據。2007年研究工作主要為探討MGMT的表達與鉑類（platinum）藥物細胞毒性之關係性以及可能參與之調節因子，初步結果顯示，三氧化二砷與BCNU合併使用，對HONE-1細胞毒性加成作用明顯。

在腫瘤醫學部分，荷爾蒙藥物tamoxifen可以藉由誘導MGMT泛素化作用，而調降MGMT在癌細胞中的含量，進而提高BCNU在化學治療上的敏感度。這項結果，可以作為支持傳統上「化學與荷爾蒙合併治療」的有利證據，此部分的研究成果，已刊登於2007年11月「International Journal of Cancer」。此外，此研究也發現CPT30與KB100兩株喜樹鹼抗性細胞對BCNU的敏感性提高，並進一步證實此兩株喜樹鹼抗性細胞之MGMT基因轉錄能力降低，其機制乃與MGMT CpG island位置有大量的methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) 蛋白存在，以及增加H3K9甲基化有關。這項研究成果，不僅提供喜樹鹼與化療藥BCNU（carmustine）臨床試驗合併使用之依據，並可作為臨床上喜樹鹼抗性衍生之病人，以BCNU進行治療之建議。研究發現，gemcitabine的吸收和累積在這些抗藥株有降低的趨勢；進一步分析顯示，hENT1基因表現的降低可能是造成快速靜脈注射（bolus）抗藥株對gemcitabine抗藥的主因，為首度有證據支持這項論點。

3. 探討人類PREPL和KLK13基因對於癌生成與惡化之角色

此研究探討絲氨酸蛋白酶基因（prolyl

endopeptidase-like，PREPL）在細胞癌化過程中所扮演的角色、以及其如何參與癌細胞的侵襲轉移，並確認其能否作為臨床分子診斷或癌症治療之標的分子，同時也探討癌轉移蛋白酵素基因（kallikrein-related peptidase 13，KLK13）參與肺癌細胞侵襲與轉移之角色。目前已選定NRF2轉錄因子並進行其基因選殖，正確認其是否參與調節PREPL及C2orf34之間的雙向啟動子。



圖五、新鑑定出的癌轉移蛋白酵素基因（KLK13）因表觀遺傳調控流失而促進肺癌細胞的癌化。

4. 利用基因體分析，探討過度甲基化基因在高度轉移性癌細胞中的角色和功能

非遺傳性（epigenetic）調控機轉的失常，不但會導致細胞不正常的發育，而且也參與了基因的調控及癌細胞轉型的過程。而基因甲基化（DNA methylation）則是癌細胞最常用來抑制基因表現的機轉。因此，如何在癌細胞的基因體中找出會經由非遺傳性甲基化的基因群是非常重要的。此研究以甲基化基因SSAT為主，建立甲基化基因SSAT的過度表現及抑制表現的癌細胞株，並探討甲基化基因SSAT在癌細胞中的功能，同時研究何種轉錄因子會調控SSAT基因的表現。目前初步結果顯示，SSAT基因會影響癌細胞的侵襲能力（invasion ability）、聚落形成（colony formation）以及生長速率（proliferation）。

5. 半胱氨酸蛋白酶（Cathepsin）與抑癌轉移SERPINB絲氨酸蛋白酶抑制劑之跨界作用機制探討

根據最新研究結果顯示，許多絲氨酸蛋白酶抑制劑B（serine proteinase inhibitor B，SERPINB）的家族成員，皆與癌症的生成與轉移有著密切的關係。此研究在探究半胱氨酸蛋白酶（cathepsins）與抑癌轉移絲氨酸蛋白酶抑制劑SERPINB家族基因間的特殊跨界作用現象，以及此作用機轉如何調控癌細胞的侵襲與轉移；此外也希望能建立癌轉移動物模式，以作為後續研究抗癌轉移SERPINB蛋白酶抑制劑基因之實驗平台。目前已收集20例肺癌細胞檢體及其鄰近之正常細胞，利用反轉錄聚合酶鏈鎖反應技術（real-time PCR）比較其TR4基因之表現量。

6. AXL啟動子及其負面回饋自我調節機制之探討

研究團隊近年來之研究重點為確定酪氨酸激酶受體（receptor tyrosine kinase）AXL啟動子之負向回饋性自我調控機制是否存在，以及探討AXL蛋白質上為自我調控機制之重要區域。研究結果顯示，過量表現AXL之肺癌細胞，AXL自我磷酸化程度與細胞生長密度成反比。

7. 巨噬細胞引起腫瘤細胞轉移分布及抗藥性之機轉探討

已知巨噬細胞對癌細胞之移動、侵入及轉移有促進的作用，此研究主要探討癌細胞/巨噬細胞共培養及巨噬細胞培養液2組系統對腫瘤細胞轉移的影響及其機轉，特別是細胞表面分子（integrins）與癌細胞的轉移有關。目前已完成將標誌螢光物質CFDA之癌細胞種入長滿內皮細胞之培養皿進行測試，經1小時培養後，即可於螢光顯微鏡下計算癌細胞對內皮細胞之貼附率，運用此螢光標誌將有利於測定巨噬細胞是否促進癌細胞對內皮細胞之吸附能力。

8. 探討TGF- β 誘導早期基因1（TIEG1）誘發細胞凋亡之調控機制

此研究先前結果顯示，細胞內會與HPV E7結合的蛋白質之一為TIEG1（TGF- β induced early gene-1），而TIEG1會結合另一細胞內稱之為Pin1的蛋白質（肽酰脯氨酰異構酶）。現已知Pin1與細胞內生長訊息及眾多疾病的發生有關，因此研究團隊繼續以不同技術驗證兩者在細胞內外皆可結合緊密，確認TIEG1/Pin1的結合對TIEG1下游基因及功能的影響，並討論此等結合及影響對HPV感染引起的癌化過程所代表的生理意義。現正利用細胞實驗分析Pin1是否影響TIEG1蛋白之穩定性及分布點。

9. EB病毒潛伏感染的再活化對鼻咽癌細胞基因體不安定性的影響

血清流行病學的研究，顯示EB病毒（EBV）潛伏感染的再活化對鼻咽癌的發生與預後復發有密切的關係。但其相關的機制則待進一步闡明。基因體不安定為鼻咽癌標記之一，此研究預定以EB病毒潛伏感染的鼻咽癌細胞株為研究模式。目前選定EB病毒特異性DNA酶（EBV DNase）測試基因不穩定性，並將其轉染至不同癌細胞株中，觀察其微小核生成現象之變化。

10. 卡波西氏瘤病毒再活化與腫瘤形成之關聯性探討

卡波西氏瘤（Kaposi's sarcoma，KSHV）的病理機轉不僅複雜神秘，且被推測是由多項病變步驟累積而成。其中尤以血管不正常增生以及大量分泌發炎激素的現象最為顯著。此研究主要是針對疱疹病毒在患者體內再活化與癌症形成兩者間的關聯性做分子機制的探討。目前已完成構築KRTA（KSHV encoded replication and transcription activator）及各O-GlcNAc糖基轉移酶突變株轉活化功能測試所需之報導

載體，將持續進行後續分析實驗。

11. 探討腫瘤轉移相關蛋白交互作用及其於癌症治療之應用

腫瘤轉移為癌症患者死亡的首要病因，先前研究發現甲基烯醇酵素（ENO1）在腫瘤轉移過程中扮演重要角色，但其機制尚待釐清。此研究旨在探討ENO1於腫瘤轉移及其於細胞表達機制。目前實驗結果顯示，高轉移之人類肺癌細胞株或老鼠黑色素細胞株也有較強之體外移動及組織侵襲能力，而調降ENO1可降低腫瘤細胞之體外組織侵襲能力。在ENO1調降之老鼠黑色素細胞株之研究發現，一個與細胞移動有關的蛋白RhoC之表現較控制組細胞株似有增加，但是另外一個相關蛋白cdc42則似有減少，但仍需再確認。

(三) 腫瘤免疫研究

ENO1癌相關抗原在癌症病患中所誘發的免疫壓制之分子學研究

此研究探討癌相關蛋白在癌免疫監控系統中所扮演的可能角色，尤其是以甲基烯醇酵素（ENO1）在腫瘤發生時所引起的免疫抑制的現象為首要的研究重點。團隊利用siRNA技術建立兩株表現不同量之ENO1細胞株，一為表現過量，另一者為表現不足。現已將其分別接種於實驗動物鼠中，並分析第一批腫瘤接種動物的血液中各類細胞素之含量及抗ENO1自體抗體之含量，目前正持續進行觀察及規劃後續實驗。

(四) 癌症輻射生物研究

以G-CSF移動骨髓細胞及癌細胞在癌症治療中的角色

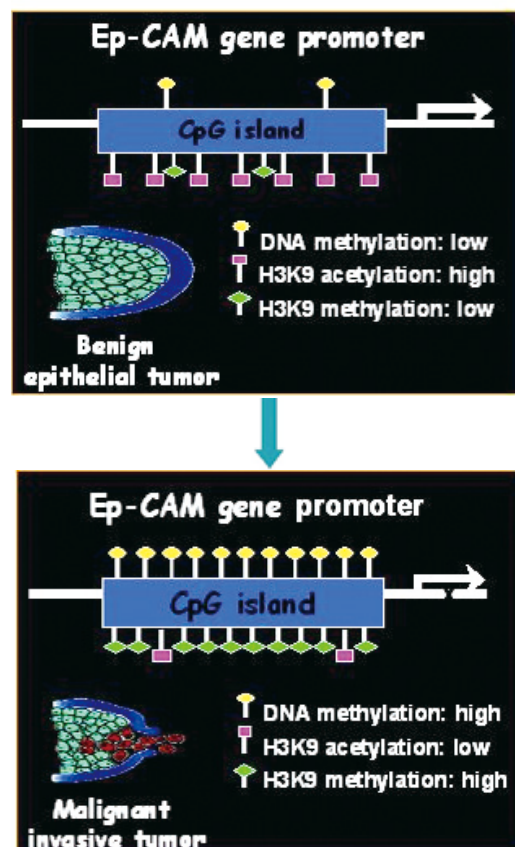
放射治療對正常組織的毒性，是以此方式治療癌症失敗的主要原因之一，而放射治療造成的晚期副作用甚至會影響生活品質及壽命。

此研究目的為評估以顆粒性白血球刺激因子（G-CSF）加速移動骨髓細胞至放射線照射後之腸道，促進腸道修復新生之可行性。2007年度已建立實驗動物模型，以DsRed標示之穩定癌細胞株從皮下植入實驗動物鼠，經2週觀察，其螢光仍清晰。

(五) 癌症統計與流行病學研究

基因微陣列合作實驗室建置與應用微陣列之比較基因體雜交實驗資料校正及分析方法之研究

此研究已在本院建構一套基因微陣列實驗及分析的技術平台。過去著重於以cDNA探針為基礎之基因表現分析及比較基因體雜合實驗之資料校正與分析研究，2007年度則建立以基因體DNA探針為基礎之比較基因體雜合試驗平台及其資料校正與分析方法。目前以肺癌細胞為研究標的，持續進行於不同肺癌細胞株中強迫表現或默化候選基因等各類功能性分析。



圖六、DNA甲基化及組蛋白修飾作用調控抑制EP-CAM基因表現。

三、台灣癌症臨床研究合作組織

台灣癌症臨床研究合作組織（Taiwan Cooperative Oncology Group，簡稱TCOG）成立於1989年，其設立乃參照美國Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 之作業程序，是國內首見以多家醫院進行同一癌症治療方法之跨院際臨床試驗合作，以有效利用病人資源及確保臨床研究計畫的安全性及醫學倫理，並建立療法及學術研究上之嚴謹審核制度，有效整合國內對各癌症之檢查及診斷技術、治療方法及療後追蹤。現在有7個進行中的臨床試驗，並有9件新的臨床試驗案預計執行。

目前合作醫院包括教學醫院及區域醫院共24家，包含90%以上全台灣的癌症病人，除了臨床研究外，定期舉辦腫瘤醫護人員教育課程、醫院查證等工作。另外，亦出版TCOG簡介及10本癌症共識手冊，共識手冊計有大腸直腸癌、乳癌、攝護腺癌、肺癌、口腔癌、子宮頸癌、鼻咽癌、腦瘤、胃癌及放射治療，並定期修正再版共識。此共識不僅可縮小目前在癌症治療上各家醫學中心與各個腫瘤醫師之間的分歧，也可提供癌症病患及其家屬遵行之道，以利與醫師密切合作，其最終目的就是提昇癌症醫療品質。

另針對台灣主要癌症編撰癌症篩檢治療指南 (practice guideline)，提供醫師作為治療病人之指引參考。目前已印製子宮頸癌、子宮內膜癌、卵巢癌之臨床指引、以及肺癌臨床指引，並寄發相關人員與單位，同時陸續完成大腸直腸癌、乳癌、攝護腺癌、胰臟癌等癌症指南草案。本組織並出版「台灣癌症臨床研究合作組織通訊」，主要刊載癌症有關發展的研究新知，計已出版51期，其中含以臨床醫學為素材之「MALToMa專刊」及「淋巴瘤專刊」，為醫學本土化留下見證。

TCOG自1997年起每年舉辦年會，邀請國內外知名學者專家，就其研究領域做一系列的

演講及癌症現況報告，並安排各委員會會議，讓所有委員們得以齊聚一堂，互相切磋討論，吸取癌症新知，2004年起並就單一癌症主題擴大舉辦亞太區域研討會。每年各委員會之臨床研究成果，亦彙整成冊印製年度報告，提供委員參考。2007年12月1-2日舉辦「亞太消化道腫瘤（非大腸直腸癌）研討會暨第十一屆TCOG年會」。當次會議提供胃淋巴瘤、胃癌、肝細胞癌、肝內膽管癌及胰臟癌治療之最新發展資訊，會中邀請各領域中具領導性地位的歐洲、美國及亞洲專家提出目前各種創新的治療策略及未來研究發展趨勢，包括美國國家癌症研究中心、美國Sloan-Kettering癌症中心、美國約翰霍普金斯癌症中心、英國劍橋大學、法國聖安東尼大學腫瘤醫學中心、日本東京大學、金澤大學、兵庫醫學院、日本國家癌症研究中心、韓國峨山中央醫院等10位國際重量級知名的腫瘤學教授，與國內台大醫院、長庚醫院、台北榮總、成功大學、高醫附設醫院及本院等相關領域的傑出學者共聚一堂，共同切磋分享研究成果，可說是亞太地區癌症研究會議難得的盛況，會場並有來自新加坡、中國大陸及巴基斯坦學者展出其相關研究之海報文章，顯示TCOG近年來以國內重大癌症為主題所舉辦之亞太地區癌症年會逐漸在亞洲各國引起注意及迴響。

癌研所與台灣癌症基金會共同執行衛生署委辦之「舉辦藥品臨床試驗及執行有關之醫事人員研習班」，2007年分別於8月4-5日及11-12日舉辦心臟科、10月19日舉辦統計人員、10月13-14日及20-21日舉辦感染症和新陳代謝科、11月3-4日舉辦護理人員、11月17-18日舉辦血液腫瘤科、12月8-9日舉辦外科腫瘤等專科研習班。此教育訓練目的在提供以實務經驗為導向，以有系統的臨床試驗課程，增加在臨床試驗計畫進行之相關專業知識，用以培養臨床試驗研究專科人才。

四、建立國家臨床試驗研究合作網路

透過此合作網路，將我國臨床試驗及研究由點而面的擴展，經由建立臨床合作研究網路，凝聚及整合我國各醫學領域專家之研發能量，建構我國生醫產業基礎環境並以爭取跨國大型製藥廠來台進行新藥臨床試驗，提昇國內在生物醫學研究方面之品質與水準。

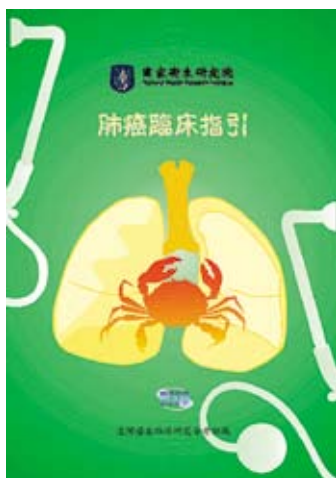
自「癌症防治法」通過後，條文中明確指出癌症研究中心需設在國衛院，負責所有癌症相關研究、診斷、治療、新藥發展及臨床試驗之協調、控管及歸化等，其最終目標為降低癌症之發生率及死亡率。

癌研所將TCOG的多中心院際合作臨床試驗的成功模式，有效推廣並成立國內其他重要疾病的臨床研究合作網路。2006年相繼有亞太臨床腫瘤期刊（Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology，APJCO）及World Scientific期刊，均向TCOG提出希望能將每年度的TCOG年會與癌症學術研討會之會議學術論文集結出刊的要求，而2007年TCOG已正式成為國際乳癌學術研究組織（Breast International Group，BIG）正式成員，顯示TCOG多年來致力於台灣本土性腫瘤的臨床試驗成果漸受國際肯定。

五、培養及訓練腫瘤專科醫師人才

癌研所持續進行內科腫瘤專科醫師、護士訓練及放射腫瘤專科醫師訓練。2006年度第一屆放射腫瘤專科醫師訓練已完訓放射腫瘤專科醫師共15名，2007年繼續進行第二屆學員訓練。

此訓練計畫名譽主持人為本院伍焜玉院長，國內召集人為癌研所所長及放腫醫學會理事長，國外召集人為Memorial Sloan-Kettering Cancer Center醫學物理部主任林震博士。2007年8月於南港台北辦事處，在彭汪院士與各院主任見證下，由伍院長頒發結業證書給15位符合資格的學員。



分子與基因醫學研究組

分子與基因醫學研究組（以下簡稱分基組）旨在瞭解台灣盛行疾病的分子及基因致病機轉，以基礎及轉譯研究成果提出臨床上的相關治療方法，改善疾病預測與預防的管理方式，進而協助促進健康與預防疾病。相關研究團隊引進最新的分子與基因體技術，進行高品質研究，循序漸進，達成短期與長期研究目標。

短期目標

著重在疾病之分子與基因機轉鑑定，內容包括：

1. 使用多種基因圖譜與掃描（genomic mapping and scanning）技術鑑定台灣盛行癌症的基因變異；
2. 使用多種分子圖譜（molecular profiling）及cDNA表達技術來鑑定疾病差異表達基因（differential expressed genes）的基礎研究；
3. 應用體外及體內分子遺傳學技術以及適當的動物模型，檢視涉及台灣盛行癌症發展與演進過程中的癌症發生與成長訊息傳遞路徑；
4. 建立分子與基因研究應用於臨床實務或生物技術發展的機制。

長期目標

著重在研發新的研究技術、進行整合性研究、建立成果推廣與技術交流中心，內容包括：

1. 發展並導入最先進的分子與基因體技術及研究活動，協助鑑定台灣盛行疾病的基因與分子機轉；
2. 參與國衛院內之整合性研究，與各組密切合作，提供院內計畫之分子與基因研究資源；

3. 快速推廣研究成果，提供醫療照護系統相關解決方法，改善疾病預測預防的疾病管理機制。
4. 建立分子基因醫學研究資源中心，促進互補加值的研究合作關係，提昇健康相關的分子與基因研究。

重要成果

分基組之研究工作主要分為三方面：臨床基因體研究、基因體功能性研究及技術發展與支援。

一、臨床基因體研究

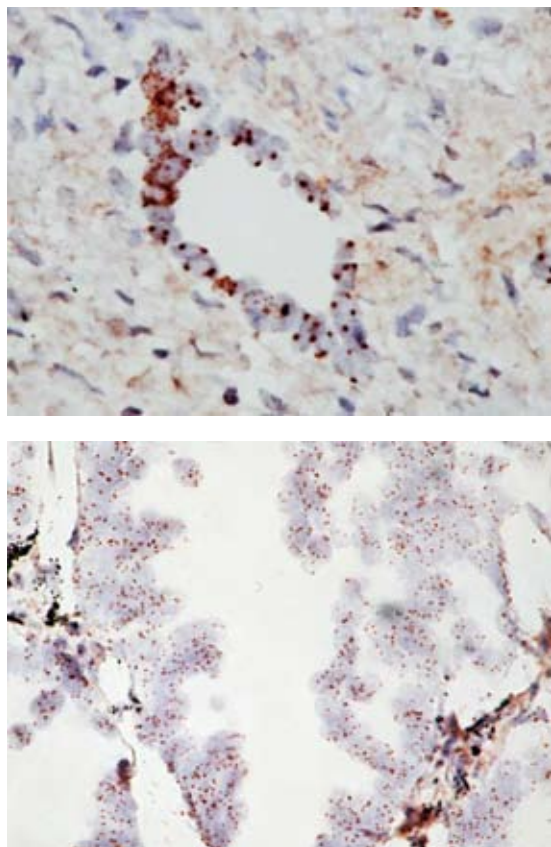
（一）非小細胞肺癌EGFR之生化學與基因體研究

此研究試圖評估上皮細胞生長因子（EGFR）基因拷貝數（gene copy number）與EGFR、Kirsten大鼠肉瘤病毒轉化基因突變（k-ras mutation）狀況及非小細胞肺腺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的酪氨酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor, TKI）敏感性。這個研究對182位病患的非小細胞肺腺癌腫瘤細胞的EGFR進行色質原位雜交法（chromogenic in situ hybridization, CISH）分析。182位病患中有176位也進行EGFR突變分析，157位也進行k-ras突變分析，有36位病患僅接受TKI單獨療法。

如果腫瘤裡有≥40%的腫瘤細胞基因拷貝數每個細胞核有≥5個訊號就視為是CISH 陽性。CISH 陽性腫瘤與腺癌（adenocarcinoma）有強烈相關（56.8%），而與鱗狀上皮細胞癌（squamous cell carcinoma, SCC）相關性較小（15.9%）（ $P < 0.0001$ ）。CISH 陽性腫瘤也與EGFR突變者有強烈相關（78%），而與野

生型的相關性較小（20.2%）（ $P<0.0001$ ）。僅有6個腫瘤樣本有k-ras突變，沒有一個腫瘤樣本有EGFR突變，僅有1個樣本為CISH陽性。在接受TKI治療法的病患中，對TKI抑制劑有反應的25個病患中有22位EGFR突變狀況，明顯佔大多數（ $P<0.0001$ ），而有CISH陽性腫瘤者僅有18個，其相關性不明顯（ $P=0.0665$ ）。

在接受TKI治療法的病患中，有EGFR突變狀況或是CISH陽性腫瘤的病患都有似乎較長的存活中位數（median survival），但是未達統計上相關之顯著性。研究結果顯示，EGFR基因拷貝數的增加與非小細胞肺腺癌（adenocarcinoma）有強烈的關聯性。儘管與EGFR突變狀況相較之下，它與TKI的反應狀況關聯性較小，EGFR基因拷貝數仍然可以成為TKI敏感反應一個很好的替代性分子預測標記，因為CISH可以在石蠟切片上進行，比DNA解序要快的多。

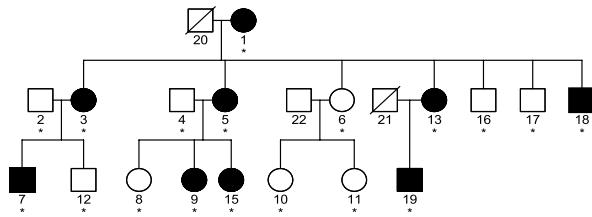


圖一、經色質原位雜交後EGFR基因拷貝數增加（ >5 copies）的肺腺癌。

（二）國家衛生研究院基因體研究中心—發展微生物病原菌比較分析所需之技術

分基組應用先進的基因體技術進行人類基因缺陷、細菌性病原體及台灣常見癌症的基因體研究。此研究與陽明大學合作，共同建立Illumina基因型鑑定系統、羅氏（Roche）454重新定序系統以及NimbleGen比較性基因體雜交（CGH）的標準作業程序，並進行疾病基因定位、微生物基因體及癌症基因體研究。所進行的人類遺傳性疾病研究包括皮膚澱粉樣變性（cutaneous amyloidosis）、缺血性壞死症（avascular necrosis）、高尿酸血症（hyperuricemia，疾病基因定位與功能研究），以及肺腺癌（lung adenocarcinoma），肝的染色體不穩定性研究（hepatocellular carcinoma，癌症基因體學研究），初步研究成果如下。

1. 46位台灣原住民的單核苷酸多型性（SNP）
探索研究：研究樣本包括23位痛風原住民病患及23位無痛風的對照樣本；研究小組已完成第四號染色體（4q）關鍵區域39個基因683個PCR反應的DNA定序工作，已發現一個高尿酸的候選基因。
2. 研究團隊已找出TP53腫瘤抑制基因的突變與第四號染色體缺失的關聯性。
3. 初步完成體染色體顯性遺傳皮膚類澱粉沉積症之染色體疾病基因座（gene loci）定位工作，並定位在第5號染色體上。
4. 完成了包括克雷白氏肺炎菌 *Klebsiella pneumonia*、鮑氏不動桿菌 *Acinetobacter baumannii* 與結核桿菌 *Mycobacterium tuberculosis* 等三個致病菌臨床分離株的全基因體定序。刻正進行鮑氏不動桿菌兩株之比較基因體分析，並探討宿主與病原菌之間的交互作用。



圖二、皮膚蕁癩粉樣變性 (cutaneous lichen amyloidosis) 體染色體顯性形式。男性病患以實體方形表示，女性以中空圓形表示。有星號標記者為提供DNA進行研究的病患。此研究發現在此系統圖中所有病患的人類第5號染色體上OSMR基因都有突變發生。

二、功能性基因體研究

分基組在此領域之研究採用自動化高速分析技術 (high-throughput technology) 來系統化分析部分人類基因體，以從基因體角度鑑定其特殊基因群組的功能或是基因表現調節機制，相關的研究如下。

- (一) 利用RNA干擾術 (RNAi-mediated knock-down) 減少Bcr-Ab1寡核苷酸在K562細胞中表現量，發現游離輻射對G2-M期停滯的影響明顯減弱。此研究也用Bcr-Ab1轉染 (transfected) 至B前細胞 (Pro-B cells) 進行表現，並發現游離輻射造成G2-M期的停滯影響會變大，顯示CML細胞在放射線刺激下所引發G2-M阻滯，可能是因為Bcr-Ab1調控所造成。
- (二) 上皮細胞生長因子 (EGFR) 是酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 的一個受體，它參與很多重要的細胞活動，包括細胞增生、分化、轉移及存活。異常的EGFR訊號會造成不同型式的惡性腫瘤，而研究發現不同的EGFR突變會經由不同的機轉活化EGFR組成性受體 (constitutive receptor)，可依此發展治療的方法。
- (三) 研究團隊發現磷酸酶NEAP介入於神經生長因子之訊息傳導並調節神經細胞之分化。

(四) 多效性細胞激素 (pleiotropic cytokine) 轉化生長因子- β (TGF β) 是一個細胞激素大家族中的原型分子，它控制胚胎生成及成熟體組織的許多基本的細胞行為，例如細胞增生、分化與凋亡。Smad蛋白家族是TGF β 信號傳導的主要媒介物，它們會在細胞癌變 (carcinogenesis) 的過程中改變分子特性。研究團隊試圖找出與Smad蛋白在脯氨酸 (proline) 引導磷酸化敏感狀態下進行交互作用的蛋白分子，並發現蛋白質異構酶Pin1會活化轉錄因子ATF-2之轉錄功能。

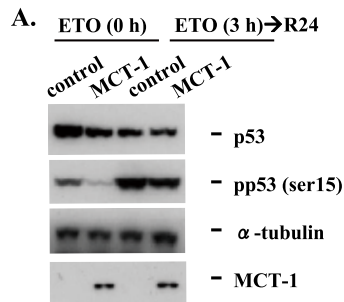
(五) 研究新致癌基因MCT-1在人類乳癌產生過程中的機轉

致癌基因MCT-1 (multiple copies in T-cell malignancy) 蛋白質在人類乳腺癌、肺腺癌、淋巴瘤癌組織細胞質中會有過度表現的狀況。MCT-1致癌蛋白是一個在細胞核與細胞質之間往返的蛋白，在癌症組織裡會有特別高的表現。MCT-1致癌蛋白參與細胞週期的調節及轉譯過程的控制。研究結果顯示，MCT-1基因的異位表現 (ectopic expression) 會使人類乳腺上皮細胞 (mammary epithelial cells) 產生致癌性地轉化，相關結果細述如下。

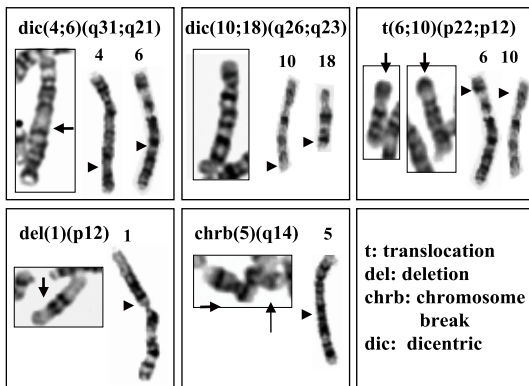
1. 此研究釐清了MCT-1 致癌機轉與細胞週期檢查點 (checkpoints) 基因體監視系統損傷而失去監控調節作用、p53蛋白的不穩定化、DNA修補錯誤、染色體異常及基因體的重複增殖與易位有關。
2. 與非腫瘤組織相較之下，MCT-1蛋白過度表達的狀況主要是發生在乳癌組織的細胞質。因此，MCT-1蛋白的活性可能與它在腫瘤生成過程中的活動有關。
3. MCT-1在人類乳腺細胞的大量表現，可觸發細胞生長酵素 (PI-3K/AKT)、分裂酵素 (Ras/MAPK)、及酪氨酸激酶

(EGFR/HER2) 之訊息傳導磷酸化活性。

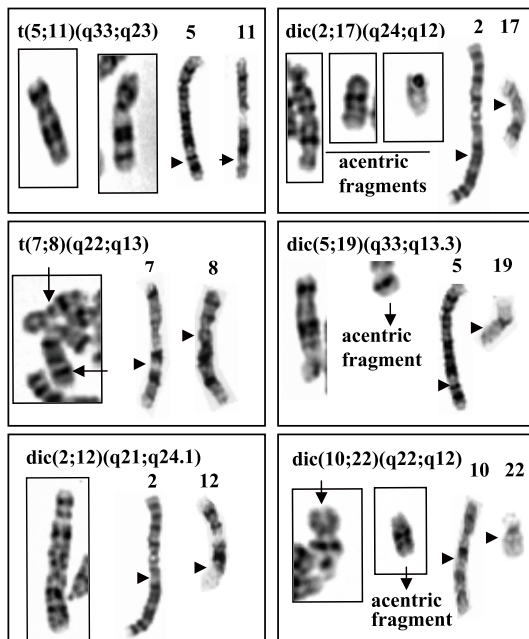
- MCT-1在非腫瘤的正常乳腺上皮細胞的過度表現不僅會將此細胞轉型病變，並且干擾正常乳腺細胞形成乳腺小管結構 (acini-like spheroid morphogenesis)。
- 高度活化細胞存活AKT與增生MAPK的訊號傳遞路徑以及基因體監視系統的失常都與非腫瘤乳腺細胞中的MCT-1過度表現有關。



B. control



C. MCT-1



D. ETO-induced chromosome aberrations

control cells		Events	Ratio
Deletion	12	1	3.3%
Breakage	2, 5, 5, 10, 17, 17, 21, 22, der(9), del(1)	10	33.3%
Translocation	t(2;?), t(6;10), t(7;11), dic(1;13), dic(2;4), dic(4;6), dic(der(9);X), dic(10;18), dic(X;16),	9	30%
MCT-1 overexpressing cells			
Deletion	1, 5, 6, der(9), 18, 2	6	20%
Breakage	dup(1), i(8), 4, 2, 1, 7, 11, X	8	26%
Translocation	t(2;?), t(5;11), t(6;22), t(6;22), t(7;8), t(7;22), t(10;22), t(18;21), t(X;13), t(X, 20), t(2;7), dic(del(1);15), dic(5;6), dic(5;19), dic(8, 14), dic(10;22), dic(2;12), dic(2;17), dic(2;X)	19	63%

圖三、MCT-1蛋白的持續表現提高染色體的不穩定性。人類正常乳腺上皮細胞MCF-10A以抗癌藥物 (ETO) 處理3小時 (圖中以ETO(3h)表示)，然後在沒有ETO的培養基另外培養24小時 (圖中以ETO(3h) 祖24)。比起對照組，P53及phosphoser15-p53蛋白整體的量在MCT-1表現細胞中有降低的狀況。A圖：ETO誘發之染色體異常細胞遺傳G顯帶分析 (Cytogenetic G-banding analyses) 結果以下列英文縮寫代表：t：translocation；del：deletion；chrb：chromosome break；和dic：dicentric。B及C圖：染色體畸變狀況 (chromosomal aberrations) 在MCT-1表現細胞及對照組細胞以數字表示。D圖：反應ETO的作用，MCT-1蛋白增多誘發越多染色體移位及遺失。

(六) 人類癌症Met與HGF誘導基因的表現與活化狀況研究：Amphiregulin (AR) 與 Sprouty (Spry) 基因在腫瘤成長及轉移的角色

此研究的功能性目標是採用肝細胞生長因子 (HGF) 與其受體 (Met) 之配體-受體對 (HGF-MET ligand-receptor pair) 作為模式系統，來剖析調節癌症轉移關鍵面向的路徑。Met是一種酪胺酸激酶 (tyrosine kinase)，它是控制細胞生長與分化等重要生物功能訊號傳遞路徑的關鍵調節者。透過微陣列分析法，已

初步鑑定AREG基因是一個EGFR受體。研究初步發現如下：

1. 研究團隊使用（RNAi approach）等研究工具進行分析，並發現抑制AREG或EGFR會造成喪失HGF誘導的生物功能，這顯示EGFR路徑在很多HGF與Met調節的生物功能上是不可或缺的；
2. 此研究證明發現DKK2可以抑制WNT訊息傳遞，扮演抑癌基因之角色。

(七) 人類Sprouty 2蛋白與Cbl蛋白結構與功能之分析

酪胺酸激酶受體（receptor tyrosine kinases, RTKs）相關的訊息傳遞途徑，廣泛的調控著諸如：增殖、分化等基本生物功能，而Sprouty 2（Spry2）蛋白則參與了RTK相關的訊息傳遞途徑的調控作用。Spry2蛋白量多寡的調控是與一磷酸化依賴性的蛋白質複合體有關，這種蛋白質複合體是由Spry2蛋白和Cbl蛋白所組成。Cbl蛋白是一種E3泛素聯結酶。Spry2蛋白的泛素化及降解作用，被認為與其調控RTK相關的訊息傳遞途徑的作用有關。因為具活性的Spry2蛋白量的多寡變化，對於其精準調控正確訊息傳遞的生理功能是不可或缺的一環。此研究運用多種不同的分子生物、生物化學、生物物理等方法來探討Spry2蛋白與Cbl蛋白交互作用的親和性，並檢測Cbl蛋白對Spry2蛋白的酵素功能，同時也嘗試解析Spry2-Cbl蛋白質複合體的三維立體結構。試圖藉由這些結果，瞭解RTK相關的訊息傳遞途徑之調控作用。研究團隊藉由*E. coli* 表現系統，分離萃取得到Spry2蛋白。而這種純化到的Spry2蛋白，呈現出不同數量型式的寡聚合體。另外，此研究也使用電子顯微鏡的EDS（Energy Dispersive Spectrum）分析方法，得知Spry2蛋白含有鐵離子和矽離子在其中。目前此研究透過Spry2、Cbl及CIN85質體之構築及其蛋白質純化，進一步分析Spry2、Cbl及

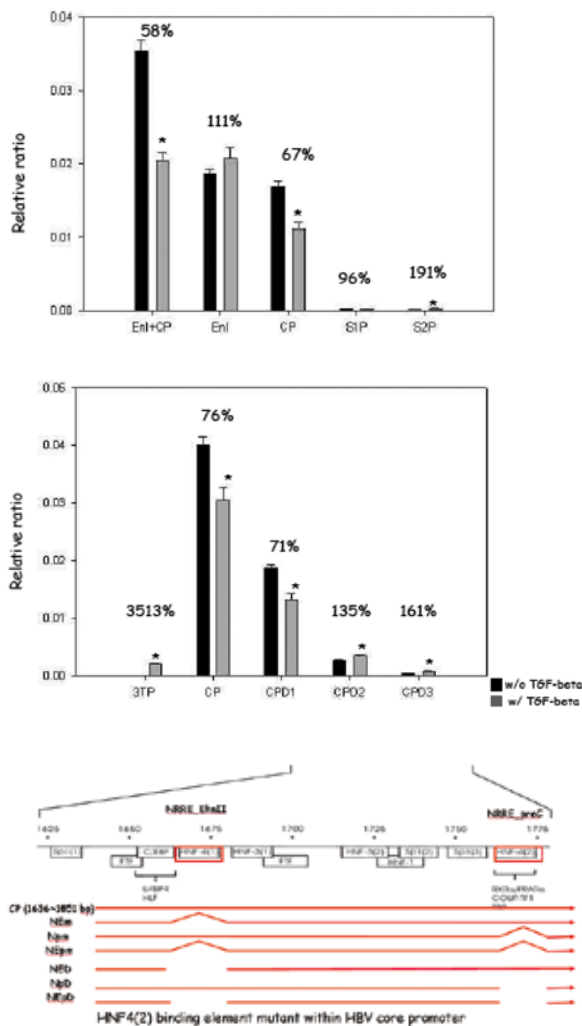
CIN85之生理生化性質後，已完成Spry和Cbl質體之構築，並從構築的Spry和Cbl質體中，挑選出可在酵母菌表現的質體，以進行Spry2和Cbl蛋白結構與功能之分析。

(八) 細胞激素抑制B型肝炎病毒複製之研究

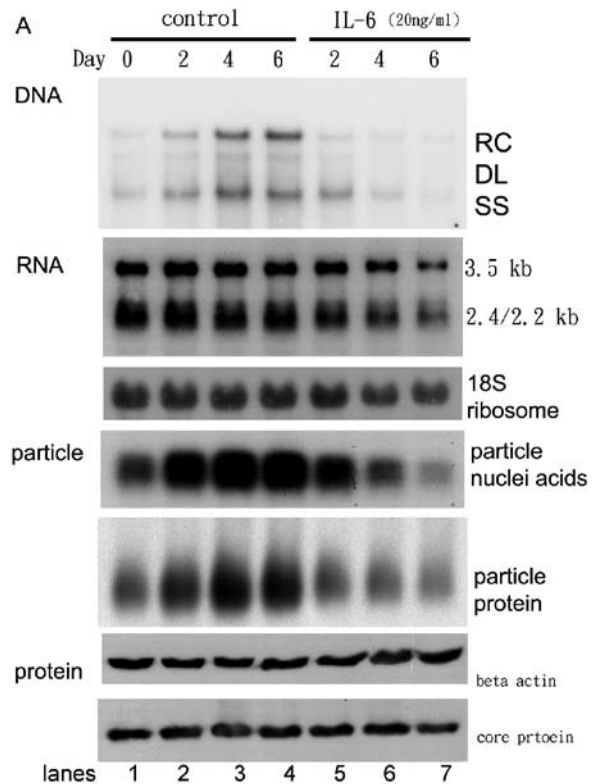
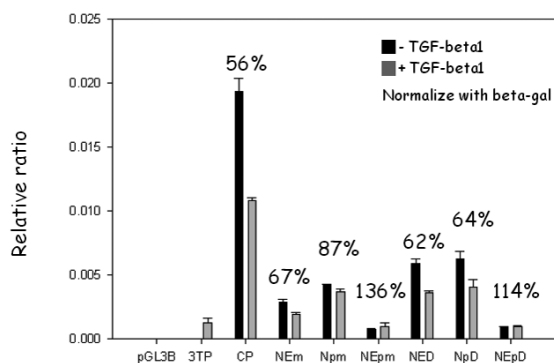
慢性B型肝炎是全世界最嚴重的人類病毒感染疾病。全球有3億5000萬人因此疾病而受苦，而B型肝炎也是肝硬化（cirrhosis）及肝細胞癌（hepatocellular carcinoma）的高致病性危險因子。鑑定在B型肝炎病毒感染期間可抑制此病毒複製的調節機轉，對B型肝炎防制工作是很重要的。以下是主要研究成果。

1. 此研究建立會產生B型肝炎病毒（HBV）的細胞株（1.3ES2），這個細胞株對於細胞激素（cytokines）的抗病毒活性具有敏感性。在篩檢幾種可引發肝炎的細胞激素後，研究發現TGF- β 1具有抑制B型肝炎病毒複製之能力，其抑制機轉是經由抑制核心蛋白之啟動子活性，降低了病毒基因體模板（pgRNA）與核心蛋白產量，終而導致抑制病毒複製。
2. 對TGF- β 1的主要反應因子是在核心蛋白啟動子的轉錄因子HNF4鍵結點（binding site）。TGF- β 1會降低轉錄因子HNF4產量，同時也降低肝細胞的分化程度。這表示TGF- β 1可藉由降低免疫反應來減少肝細胞受損情形，同時也藉由降低肝細胞分化程度而抑制了病毒複製，這對於控制感染肝炎的演進非常重要。
3. B型肝炎患者血清IL-6會經由控制病毒核心顆粒包裹（viral encapsidation）或病毒蛋白層成熟（capsid maturation）進而抑制B型肝炎病毒複製。此研究發現，IL-6抑制病毒能力必須依賴HBx蛋白之存在，並且與活化PI3K訊息傳遞路徑有密切的關係。TGF- β 1與IL-6抑制病毒複製之作用機轉

顯然大不相同。



TGF-b1 responsive elements: HNF4 binding sites



(九) B型肝炎病毒核心抗原陽性肝細胞癌之B型肝炎病毒核心基因及X基因突變研究

在人類得到慢性B型肝炎的過程中，B型肝炎病毒基因隨時有可能發生突變，其目的主要在應付宿主之免疫力之改變，才能免於被宿主消滅。以往之研究，已發現台灣之肝癌病患，其B型肝炎病毒核心基因突變和B型肝炎X基因突變很常見。因此，台灣感染B型肝炎之肝癌病患中可能還有多種尚未被發現之核心基因、X基因之突變。由於B型肝炎X蛋白已知和肝癌之發生十分相關，此研究收集300例配對之肝癌和非肝癌組織，其中有28例肝癌用免疫染色顯示為B型肝炎病毒核心抗原陽性。由於B型肝炎病毒之核苷酸中，核心基因和X基因的位置十分接近，此研究利用這些B型肝炎病毒核心抗原陽性之肝癌組織來研究嵌入肝癌細胞之核心基因、X基因之變化，並已在腫瘤組織找到多個尚未在肝癌組織被發現過

之核心基因、X基因之突變，這些和肝癌之發生可能具有相關性。研究團隊進一步對這些核心基因、X基因之突變（V131_F132insL）、（del2066-2296）、（1913C>A, 2159A>G, 2183C>A, 2233A>G）作生物功能性研究，探討可能和肝癌發生有關的機制。此研究也取26例B型肝炎病毒核心抗原陰性肝癌組織作核心基因、X基因之定序來作比較，以瞭解這兩種肝癌腫瘤發生突變的異同。此研究同時將分析這24例B型肝炎病毒核心抗原陽性肝癌病患之臨床表現，並和其他B型肝炎病毒核心抗原陰性肝癌病患作比較，以瞭解其臨床相關性。

（十）利用果蠅研究類澱粉所誘發的訊息傳遞路徑

在先前的研究已發現Abl與Cdk5兩種激酶蛋白在類澱粉沉積所引發的神經元凋亡過程中，扮演相當重要角色。研究團隊進一步研究是否有其他的訊息傳遞機制涉入，藉由微陣列及RNAi分析方法，篩選並確認其他的訊息傳遞路徑。也利用果蠅的遺傳學及發育生物學方法，測試與類澱粉沉積引發的神經退化性疾病的相關性，瞭解阿滋海默症的神經病理學研究有所助益。

（十一）Smad脯胺酸導向磷酸化在癌症中扮演的角色

TGF- β 為一多效性的細胞激素，無論在胎生成或是在成熟組織中，它主宰著細胞增長、分化、凋亡等的基本行為。早期癌生成過程中，它是一個天然的生長抑制劑。但到了後期，它卻是一個促進癌轉移的前期因子。目前對於這種矛盾角色的分子機轉，所知甚少。有些研究指出擔任TGF- β 訊息傳遞途徑媒介的Smad蛋白，在癌化過程中會改變它們的性質。譬如在序列上面，有許多絲胺酸、絲氨酸的後面會跟著脯胺酸。此研究試圖證明這些胺基酸的磷酸化，使得該蛋白的功能轉變。

先前的研究已經證明Smad3脯胺酸導向的磷酸化，能夠使原有的生長抑制功能失效，預期其在癌轉移中也應扮演同樣的角色。研究團隊正繼續研究脯胺酸導向的磷酸化藉由那種分子機制轉變了Smad蛋白的功能。

（十二）非典型雙特異性磷酸酶在上皮細胞生長因子受體訊息傳導中之調控功能

此研究主要是研究非典型雙特異性磷酸酶（VHR）對上皮細胞生長因子受體生物功能之影響及VHR內部缺失對其MAPK磷酸酶活性之影響，並透過尋找VHR之其他直接受質，研究VHR對上皮細胞生長因子受體生物功能之影響。此研究已建立細胞外之VHR受質測試系統，初步成果發現focal adhesion kinase（FAK）是VHR的受質，且VHR會影響上皮細胞生長因子受體之下游訊息傳導。

（十三）人類酒精去氫酶基因群之結構與調控

此研究為探討hepatocyte nuclear factor 1（HNF1）結合位置與第四型酒精去氫酶基因表現之間的關係，以及CTCF結合位置是否與HNF1影響單方向第一型酒精去氫酶基因表現有關，實驗利用CTCF結合位置去除之報導基因質體構築，進行細胞轉染與報導基因活性分析。此研究目前已構築CTCF結合位置剔除之報導基因質體，在質體中結合啟動子與增強子，並進一步分析CTCF可否阻斷增強子的功能。

三、基因技術發展與支援服務

以斑馬魚及小鼠模式探討基因體、蛋白質體及基因體的修飾與癌症發生的關係

發育過程是藉由基因體的程式來調控，基因之表現主要受到細胞內的訊息傳遞路徑活化

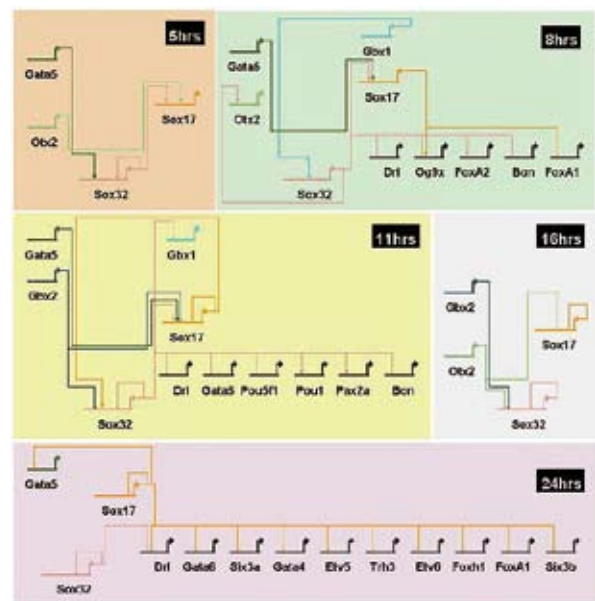
下游轉訊因子所控制，而轉訊因子必須結合至正式調控子來達到它們控制基因表現的目的，整個基因調控之輸入及輸出構成了有如電路板之網狀結構也就形成了發育過程。完整的基因調控網路建構是瞭解任何生命現象的作用機制的基礎。在此後基因體時代，必須進一步瞭解基因體如何運轉必須解讀基因調控網路。

此研究的整體目標為：以斑馬魚為模式，建立內中胚層（endomesoderm）發育之基因調控網路，並且運用結腸細胞株與Q-PCR分析法來篩選抗癌藥物。研究成果如下。

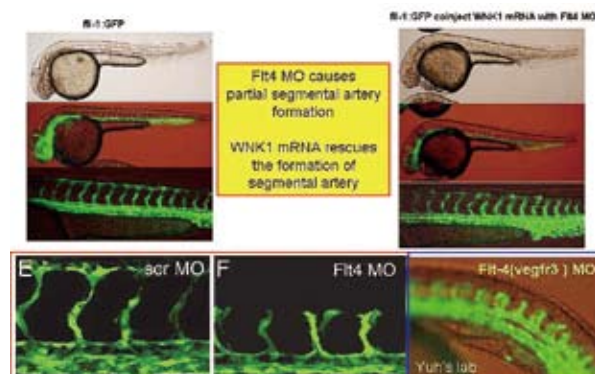
1. 運用生物資訊方法，以ZFIN資料庫找出斑馬魚大量表現在內中胚層之基因，根據這些基因表現在不同區域及時間，做出完整的資料庫。
2. 利用文獻整合系統及空間與時間表現形式資料，繪製出完整地斑馬魚中胚層轉錄因子及訊息傳導路徑的圖譜，並以BioTapestry軟體完整地劃出它們的交互作用網路，相關成果正準備以期刊論文方式發表。
3. 以基因擾動試驗（perturbation）確認上述網路圖的結構，針對其中35個轉訊因子，設計聚合酶鏈反應（Q-PCR primers），完整呈現基因調控網路，測量其他基因表現的特性改變，確認這些基因間的關係。利用反意寡核苷酸抑制（morpholino）之方式，針對特定基因作刪減表現（knock down expression），再以即時反轉錄聚合酶鏈反應（real-time RT-PCR）方法決定基因表現程度如何，作出基因調控網路。此研究做了Gata5, Gata6, FoxA2, Sox32, POU1, Otx2, FoxA1, Six3a, Six3b, Gbx1 及 Gbx2 反意寡核苷酸抑制劑（morpholino）的顯微注射，已有Gata5, Gata6, Sox32及FoxA2有清楚的結果，並建構出基因網路圖，包含200個左右的基因，大部分為轉訊因子。這些資料將進一步印證這些基因

直接或間接的作用。

4. 為了瞭解內中胚層形成與癌症形成（carcinogenesis）之間的連結，此研究從3株大腸直腸癌細胞株的人類同源基因表現圖譜中發現16個腫瘤基因及8個腫瘤抑制基因。研究樣本是由台中榮民總醫院的大腸直腸外科王輝明及蔣鋒帆醫師處取得。
5. 研究發現，在以多種抗癌藥物處理之後腫瘤抑制基因的表現增加，而腫瘤基因的表現降低。這個發現可作為尋找新抗癌藥物便利快速的體外（in vitro）篩檢系統。



圖四、在發育各階段進行過程中Sox32 及Sox17 亞迴圈網絡（subcircuit network）被劃分為不同區域。



圖五、WNK1 mRNA激酶援救以Fli4(VEGFR3)MO注射之26hpf階段胚胎的血管形成。

四、研究合作

(一) 與院內其他單位進行研究合作

分基組積極與院內其他單位進行合作，合作單位包括癌症研究所及生物技術與藥物研究組。與生技藥研組的合作重點在建立藥品研發的生物試驗及篩檢系統架構。

(二) 與新竹地區學術研究單位進行研究合作

分基組對新竹地區學術研究單位為年輕研究人員或學生提供專業訓練課程，以培養新一代研究人才。分基組正式在國立清華大學與中央大學成立一個針對醫學生物科技的培育計畫，由分基組研究人員對區域大學學生進行課程講授及實驗室研習。

(三) 參與基因體醫學國家型科技計畫

分基組在肝癌及肺癌研究、微生物基因體研究及創新技術研發上與「基因體醫學國家型科技計畫」的目標一致。透過參與這個計畫，分基組可以獲得研究經費的挹注，並且為國家型計畫盡一份心力，協助研究與台灣民眾相關的疾病。

(四) 與醫療照護系統及生物科技產業進行合作

分基組將研究重點聚焦在疾病預防，也將計畫目標鎖定在醫療照護體系的特殊議題上。分基組的研究也與生物技術的研發相連結，隨時掌握產業趨勢，進行例如預防醫學生物指標及疾病診斷技術之研發。



圖六、全自動高輸出核酸定序儀。

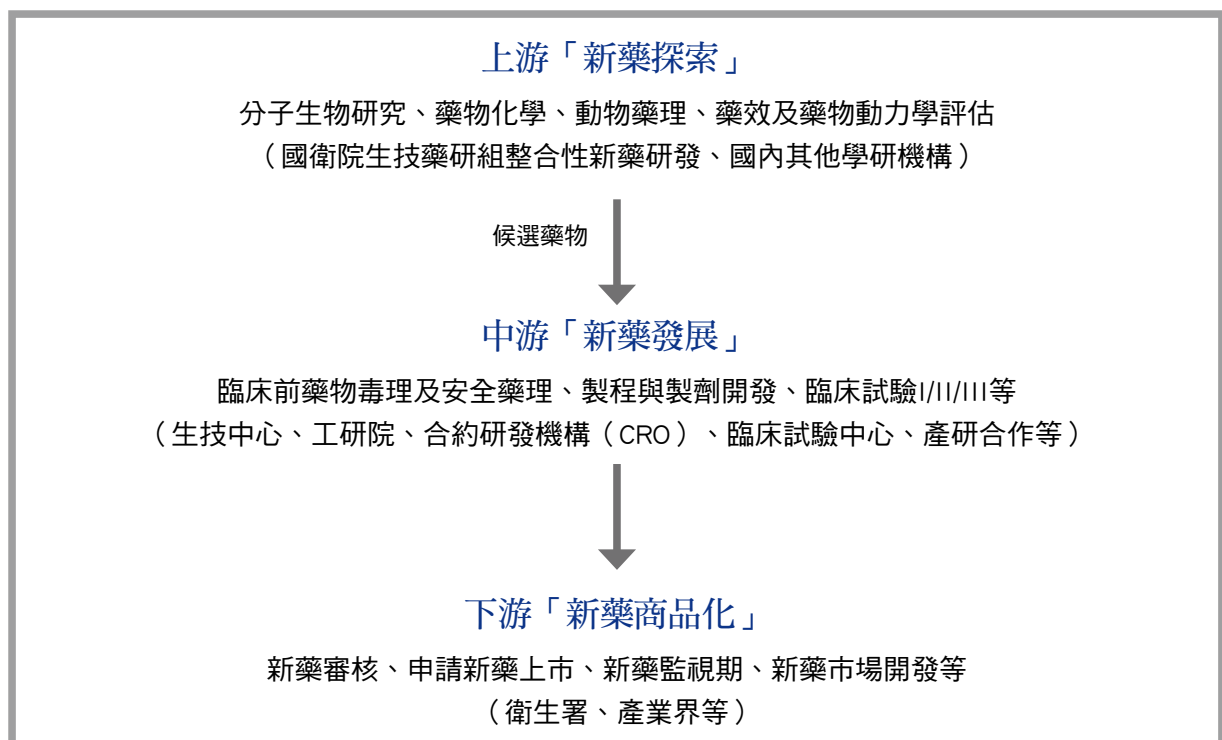


圖七、定序反應使用之PCR機器。

生物技術與藥物研究組

生物技術與藥物研究組（簡稱生技藥研組）於1998年1月設立，以進行並支援國內新藥與生物技術之研發，增進民眾健康與生活品質。生技藥研組以整合性新藥研發團隊，進行包括分子生物技術、藥物化學合成與分子結構模擬、自動化高速藥物篩選、藥物動力與藥物

代謝及動物藥理等之上游新藥研發工作，開發本土性疾病及其他重要疾病之新藥物。生技藥研組也透過產學研合作與研發成果移轉兩大策略，與國內學術、研究機構及業界合作，進行新藥研發資源分享，並推廣藥物研發成果。



重要成果

一、新藥研發核心設施

(一) 自動化高速藥物篩選核心設施

自動化高速藥物篩選核心設施結合電腦控制之自動化操作方式、高速及高效率活性分析方法及資料庫管理及分析，可在短時間內分析數萬至幾十萬個化合物的生物活性。此研究組利用此核心設施針對已有的分子標的進行活性測試，已找到數個包括抗C型肝炎病毒、抗糖尿病、抗癌症以及抗新陳代謝疾病等有效的活

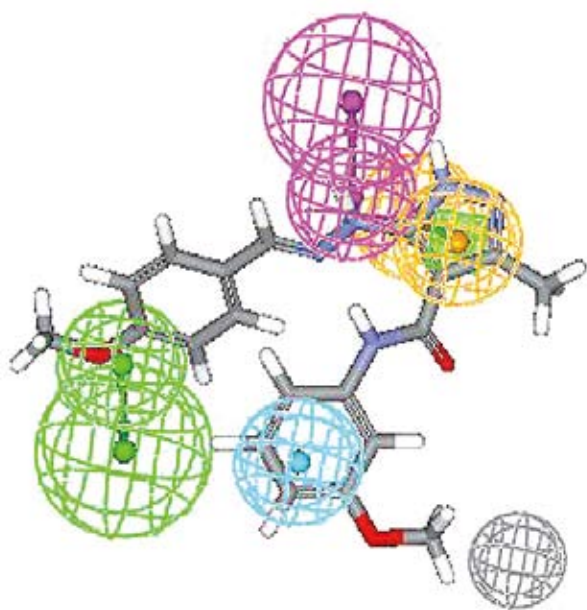
性化合物。這項核心設施同時也支援「生技製藥國家型科技計畫」，提供抗癌症與抗糖尿病化合物活性篩選服務。



圖一、自動化高速藥物篩選核心設施。

(二) 重組蛋白核心設施

重組蛋白核心實驗室以一致的技術平台，有效率地表現與純化量高質純的蛋白質，提供大規模藥物篩選以及結構生物學的研究之所需。生技藥研組已可熟練地利用大腸桿菌及昆蟲細胞表達系統，過去一年來還致力於上皮生長因子受器激化酵素（EGFR kinase）、北極光磷酸激酶A與B（Aurora-A and Aurora-B kinases），以及流感病毒神經氨酸酶（influenza neuraminidases）等重組蛋白的表現與純化。



圖二、藥效基團的模型（分子模擬/虛擬篩選）

(三) 先導藥物最佳化核心設施

先導藥物最佳化（lead optimization）核心設施以選定之活性化合物為基礎，依任務需求合成大量衍生物，以獲得最佳化先導化合物。生技藥研組多項藥物合成計畫以及本院跨組合作研究運用此先導藥物最佳化核心設施，已在抗癌（例如北極光磷酸激酶與上皮生長因子受器抑制劑）與抗流感病毒等研究中獲得數種具有良好藥理作用選擇性之最佳化先導化合物。

(四) 藥效藥理評估核心設施

藥效藥理評估核心設施已建立數個藥理作

用及疾病動物模式，用以評估生技藥研組開發中之化合物。此核心設施運用疾病動物模式進行抗癌藥物及治療糖尿病藥物之藥效及藥理試驗，並評估其毒性劑量範圍。未來將持續運用此設施建立各種疾病動物模式，篩選具生物活性之候選藥物，並支援候選藥物之臨床前試驗規劃。



圖三、液相層析質譜儀

(五) 藥物動力及藥物代謝核心設施

藥物動力與藥物代謝核心設施用於藥物動力、藥物藥效、藥物代謝及毒理動力等藥物在動物體內之特性研究。生技藥研組運用此核心設施，常規性地進行各新藥開發計畫之藥物動力與代謝等試驗，試驗的結果在藥物開發前期的先導藥物最佳化階段，提供了非常重要的評估及後續發展依據。



圖四、化合物資料庫

二、新藥研發成果

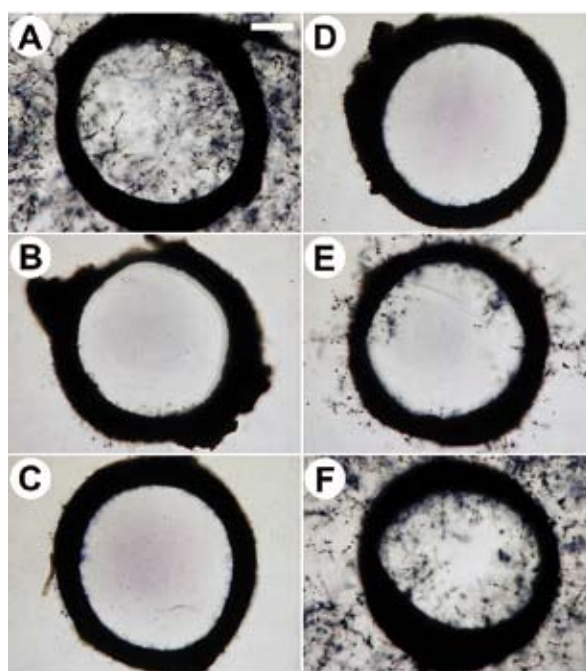
目前研究團隊已確認多項候選藥物及先導化合物，2007年1月至2008年10月，已取得12項國內外專利以及發表國際期刊論文共46篇。

(一) 抗癌症藥物之研發

生技藥研組兩類具有抗微管蛋白（anti-tubulin）活性的候選藥物DBPR104及DBPR204已獲得美國專利，其經動物實驗證明，可抑制多種腫瘤之生長（例如子宮頸癌、胃癌、血癌及大腸直腸癌細胞），目前兩項候選藥物已完成階段性臨床前試驗。同時，DBPR104與DBPR204也分別獲醫藥品查驗中心選為2007年及2008年「新醫藥品關鍵途徑（Critical Path）」法規諮詢服務指標案件之一，對於進入臨床前試驗及臨床試驗之規劃，將有實質上的助益。經公開徵求及遴選該研究成果之合作與技術移轉廠商，本院於2008年8月8日與杏輝醫藥集團簽定「新穎小分子抗癌藥研究成果專屬技術移轉合約」，杏輝成立「杏國生技股份有限公司」，將積極進行後續新藥發展、製程開發與臨床實驗等。預計未來向美國FDA及衛生署申請新藥人體臨床試驗。經由技術移轉，除能將新藥研發成果轉移至業界，也能協助提昇我國製藥與生物技術產業之新藥研發經驗，將國人自行研發之新穎藥物順利推向國際。

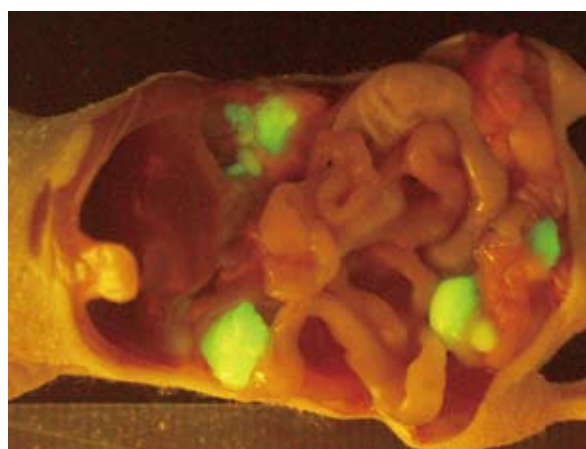
此外，由於癌症之一般化學治療（chemotherapy）並非絕對有效，且藥物的副作用對病患常造成嚴重的不適症狀。因此，研究癌症專一性治療之標靶藥物（targeted therapy）開發，為21世紀新藥開發的重要策略之一。其優勢包括：以治療標靶為目標，療效專一有效；標靶明確，縮短藥品研發時間，提早上市時程；藥品治療標靶明確，開發成功率大；安全性較高，且符合未來個人化醫療（personal medicine）趨勢等。從2007年開始，生技藥研組開始抗癌標靶藥物的研發，目前選定之標靶

（molecular target）包括北極光磷酸激酶，其在細胞進行有絲分裂時扮演極重要的角色，在許多癌症中都可觀察到北極光激酶A、B呈現過度表現；以及上皮生長因子受器激酶，其表現量的多寡與突變的型式與非小細胞肺癌（NSCLC）的形成與治療有很高的關聯性。生技藥研組針對此兩種激酶抑制劑，已找到數類具潛力之先導化合物，進行進一步的最佳化及動物試驗。



ASSAY & Drug Dev. Technol.

圖五、人類臍帶靜脈內皮細胞，血管新生時之管狀結構。



圖六、腹腔內胃部腫瘤擴散狀況（螢光部分是腫瘤細胞）。

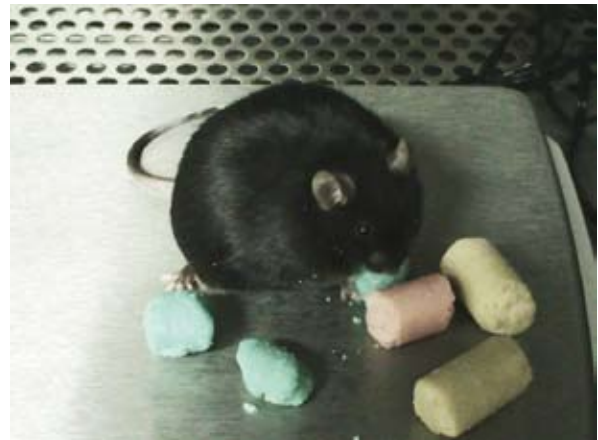
(二) 抗糖尿病藥物之研發

脯基雙肽酶 (Dipeptidyl peptidase IV: DPP-IV) 抑制劑是新型且有效的分子作用標的，可用來治療第二型糖尿病。生技藥研組的新藥研發團隊透過循理性研究及化學修飾所得，已找到一候選藥物DBPR108可有效抑制DPP-IV，並申請多國專利。與已上市之藥物比較，DBPR108在體外具有較佳抑制DPP-IV活性之能力、較好的水溶性以及較少的蛋白質結合率，以及相當好的相關蛋白酶選擇性，因此潛在的副作用低，在動物體內也具有良好的藥物動力學及口服降血糖效果，非常具有發展潛力。目前此研發成果已於2008年推動與廠商合作申請生技成功投資案例，預計將進行DBPR108的階段性臨床前試驗，包括合成與試量產、毒性及安全性評估等，期望在三年內申請IND (Investigational New Drug)，進入第一期人體臨床試驗。

(三) 抗肥胖藥物之開發

目前全球肥胖人口已超過三億，被公認為一種越來越嚴重的健康問題，是全球十大健康威脅之一。許多慢性疾病如糖尿病二型、心血管疾病、高血壓、中風及某些癌症的成因，也證明與肥胖有相當密切的關係。已有研究顯示cannabinoid receptor type 1 (CB1) 受體主要表現於中樞神經系統，在下視丘管控飽足感與進食量，其拮抗藥物能有效減少生物進食量，進而達成減重目的。此外，臨床試驗也證實CB1拮抗劑除能減重外，亦具有改善胰島素抵抗性及其相關新陳代謝症狀的極大附加效益。生技藥研組針對CB1拮抗劑進行研究，並自2007年起與國內業者進行產學合作計畫，共同發展具拮抗CB1的新穎抗肥胖藥物。研究團隊合成超過900個化合物，並挑選具高度體外活性的化合物進入短期動物模式試驗，測試抑制食慾效果，以及為期3週的抗肥胖動物實驗。目前找

到數類化合物具有很好的抗肥胖效果，已申請多國專利，未來將選出一具潛力的候選藥物推展至臨床前試驗階段。



圖七、抗肥胖藥物研發計畫之肥胖老鼠餵食狀況。

(四) 抗C型肝炎病毒藥物之開發

C型肝炎病毒 (HCV) 具有造成慢性肝臟發炎和肝臟疾病的危險性，由於目前尚未有任何的抗C型肝炎病毒新藥上市，因此開發治療C型肝炎的新藥為生技藥研組的重要任務之一。經由藥物篩選系統，已發現一類化合物對C型肝炎病毒的replicon assay有明顯的抑制效果，且在各種細胞株的細胞毒性測試中顯示無毒性作用，經由設計及合成一系列結構類似的衍生物，成功的證實大部分此類化合物都具有明顯的抗C型肝炎病毒活性，其作用機制可能與HCV NS3 protease的生物機轉有關。經由進一步的藥物動力學以及藥物代謝的實驗，目前已找到一有潛力發展為抗C型肝炎的口服先導化合物，該系列化合物具有獨創性的結構。此研發成果已於2006年8月起陸續申請了多項專利，研發工作持續進行中。

(五) 抗登革熱藥物之開發

經過4年的努力，此研究團隊已研發出數個重要篩選技術來輔助抗登革熱病毒藥物之研發。研究團隊已建立一個帶有冷光酶的報導基因 (reporter gene luciferase) 的有效登革熱複

製子 (replicon)；且此複製子可短暫地或穩定地被表現在BHK21試驗細胞裡，來偵測小分子對登革熱病毒複製的影響。因此，登革熱複製子是篩選抑制登革熱病毒複製之小分子很有用的工具；另外針對困擾了登革熱病毒領域20餘年的問題：登革熱感染性cDNA不穩定特質，發現了新穎的解決辦法，已對這項新的穩定登革熱感染性cDNA (RNA為根基的) 構建方法申請專利。此外，研究團隊也在最近成功構建完成一個以DNA為根基的登革熱感染性cDNA。這些研究結果為後續抗登革熱的治療研究 (如藥物與疫苗研發)，提供了非常重要的發展依據。

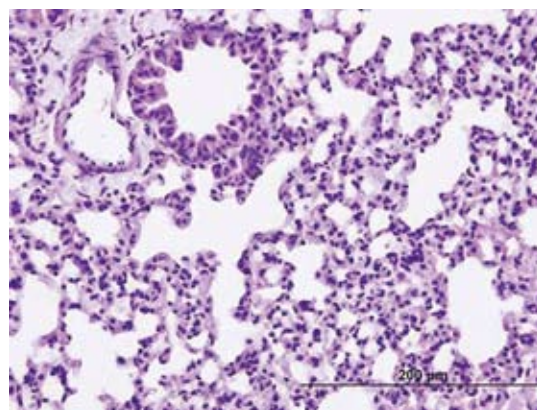


圖八、成熟登革熱病毒電顯照片 (X123,000)。

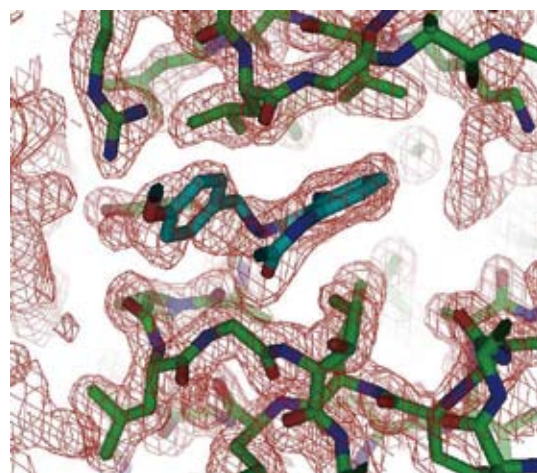
三、候選藥物臨床前開發

新藥之研發在完成上游的藥物探索階段後，必須經過臨床前試驗，才能進入人體臨床試驗。臨床前試驗即是為了確認所開發新藥之療效及安全性，並同時解決藥物製程及品質上的相關問題，以評估藥物是否可安全地使用於人體，作為後續執行人體臨床試驗之依據。特別是在推動新藥研發的技術移轉時，若此候選藥物具有良好安全性的臨床前試驗資

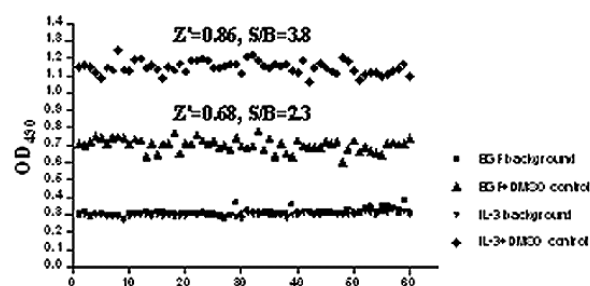
料，可大幅提昇國內外生技製藥業者承接的意願。此項研究乃針對所選定之具潛力候選藥物，規劃臨床前開發研究 (包括藥物動力與代謝研究、安全藥理、毒性試驗、配方開發與製程放大生產等)。目前已有1項抗糖尿病藥物 (DBPR108) 以及2項抗癌症候選藥物 (DBPR104與DBPR204) 進入或完成臨床前試驗開發研究。



圖九、健康老鼠的正常肺細胞切片圖。



圖十、蛋白質晶體經X-ray繞射後所得到的電子密度圖。



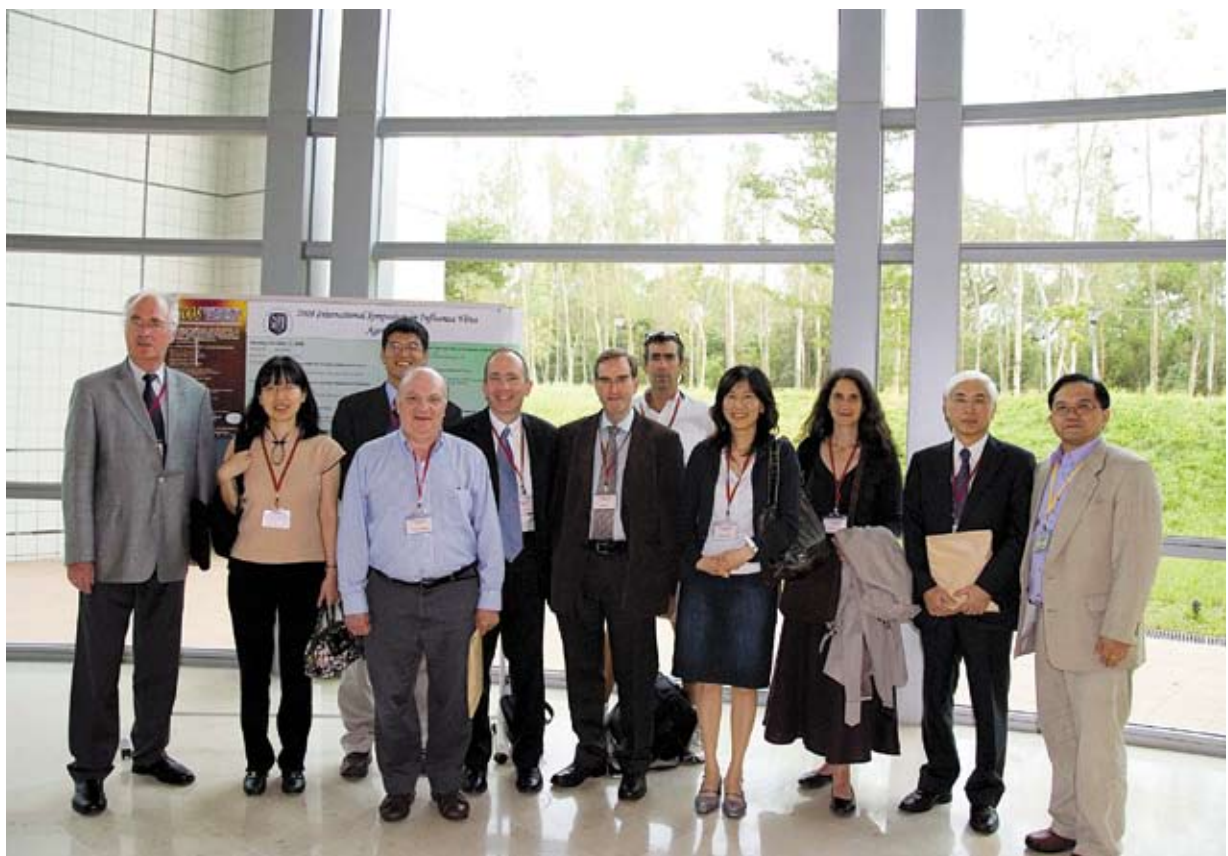
圖十一、細胞毒性測試最佳化及表現狀況 (MTS assay optimization and performance)。

四、協助解決國家重大健康衛生危機

生技藥研組於2006年8月起與長庚大學、清華大學、交通大學及中央研究院等單位之相關研究人員組成研究團隊，進行「抗流感病毒藥物研發」計畫，積極尋找可抑制流行性感胃病毒複製之新穎化合物。透過高速藥物篩選的方式，已發現一些不同類型之小分子流感病毒抑制劑，未來將持續根據結構與活性關係（Structure-Activity Relationship）合成更多的類似物，期望找出先導藥物並進一步進行抗病病毒藥物動力相關之分析。生技藥研組與長庚大學及台大醫學院分別於2007年10月及2008年10月共同舉辦「流行性感胃病毒國際研討會」，與國內外專家學者進行經驗交流與討論。

五、產研技術合作

本院於2008年7月21日與美商Genelabs Technologies, Inc., 及健亞生物科技股份有限公司三方共同簽訂合作計畫，生技藥研組將與Genelabs公司合作進行治療C型肝炎新穎藥物研發。合作計畫將以Genelabs公司現有的抗C型肝炎新藥研究成果為合作的起始點，藉由挹注入生技藥研組之新藥研發專長，雙方共同致力於後續的研發工作，以期早日發展出抗C型肝炎之新穎藥物。



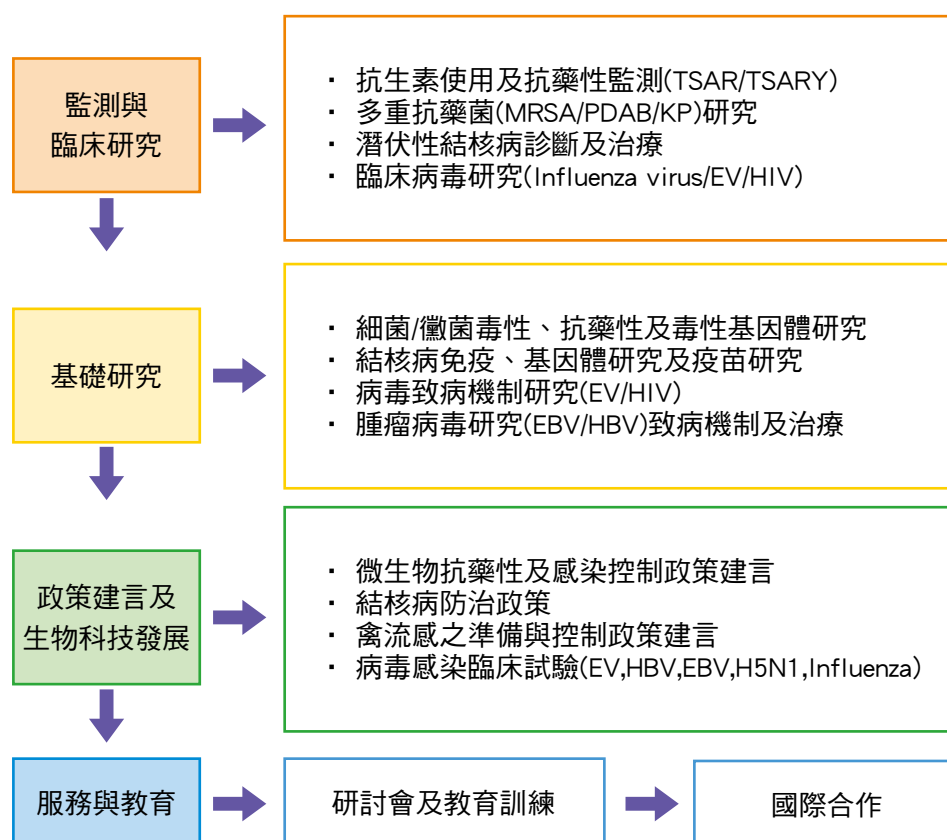
圖十二、2008流行性感胃病毒國際研討會。

臨床研究組

世界衛生組織指出，二十一世紀的國際公共衛生議題中，感染症將成為威脅人類健康的最重要疾病之一。隨著人類生活型態改變，病毒與致病性微生物不斷適應及變異，使得各種新興傳染病及再浮現的傳染病不斷發生，感染症即為各國重大的醫療衛生問題。各國因為風土各異，其他國家的資料未必能反映出台灣的情形，更無法顯示出台灣本土潛在的問題，因此，必須仰仗國人自行研究。臨床研究組（以下簡稱臨床組）鎖定國人緊急與重大的感染疾病，前瞻性地思考研究方向及重點，2008年延續組研究主題，即微生物抗生素抗藥性監測

（TSAR/TSARY）與抗藥性基礎研究，以及臨床病毒監測與臨床研究。研究成果除提供國家重要政策制定之依據外，臨床組亦持續強化微生物分子致病機轉及毒性因子等基礎研究，如腫瘤病毒EBV及HBV的研究則由基礎研究進入化學預防及治療階段。因應國家政策，臨床組亦將重點防疫項目，即結核病與HIV/AIDS的流行病學與抗藥性列為研究主題。臨床研究組藉由科學的證據，解決政府重大的公衛問題，集中研究資源，以期為國人健康把關。

研究方向及發展策略



重要成果

一、研究成果

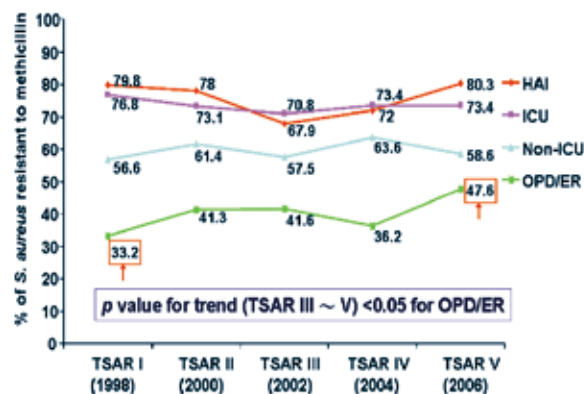
(一) 抗生素的使用政策及微生物抗藥性研究

1. 全國微生物抗藥性監測及防治策略

抗藥性監測是遏阻微生物抗藥性的第一步，而國家型監測可提供地區性的抗藥性趨勢資料及協助找出局部獨特抗藥性問題以用於制定防治策略。由楊采菱副研究員負責的台灣微生物抗藥性監測計畫（Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, TSAR）是一長期全國性的監測計畫，由台灣20多家醫院收集住院及門診病人臨床致病細菌在國衛院做統一抗藥測試。TSAR自1998年開始，每兩年進行一次。

TSAR-I~V之資料顯示，中央健康保險局於2001年限制使用抗生素治療門診病人急性上呼吸道感染政策後，抗藥性降低的有如：A型溶血鏈球菌對紅黴素（erythromycin）的抗藥性由2001年前高過50%降低至2006年之14%。但國內之多重抗藥菌仍居高，如：由門診病患分離出的金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）中對甲氧苯青黴素具抗藥性菌（Methicillin resistant *S. aureus*, MRSA）的比率，從2004年之36%增加至2006年之48%。而2006年從院內感染病患分離之菌中，具廣效性乙醯胺酶（ESBL）的菌佔大腸桿菌及克雷白氏肺炎桿菌中各為17%及34%，MRSA更佔院感金黃色葡萄球菌中80%。目前TSAR V菌株中最令人擔憂的多重抗藥性細菌是對carbapenem具抗藥性的鮑氏不動桿菌（CRAB），從2002年之低於3%，於2006年增加至32%。CRAB大多來自住院病人，但亦發現於門診病人群。CRAB中約有一半對不同種類抗生素亦都具抗性，可導致治療失敗。因

MRSA及CRAB可存活於醫院環境中，並可在病患不同部位移生或引起感染再傳給其他病患，故是醫院感控監測指標的主要對象，而這些多重抗藥菌在社區的傳播，亦需加強控制。



圖一、不同族群病人抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌（Methicillin resistant *S. aureus*, MRSA）之盛行率。

楊副研究員亦進行藉由食物感染傳播至人類的主要人畜共通細菌，包含沙門氏菌（*Salmonella* spp.）及彎曲桿菌（*Campylobacter* spp.）抗藥性監測研究。與疾病管制局合作調查國內主要*Salmonella*血清型抗藥性演變及其流行病學研究中，*Salmonella*對主要治療選擇的氟化恩崙類（fluoroquinolones, FQ）感受性降低。對FQ完全具抗藥性的沙門氏菌2004-2006年之平均約為3%，主要集中於血清型Choleraesuis，此血清型之FQ抗藥性高至81%，此血清型大多來自血液及其他無菌部位，故引起之感染較嚴重。

由羅秀容副研究員所主持的台灣黴菌抗藥性監測計畫（Taiwan Surveillance Antimicrobial Resistance of Yeasts, TSARY）係以偵測台灣地區自醫院一般病患所分離的致病性酵母菌型黴菌菌種的分布與其對抗黴菌藥物的感受性變遷為目的。第三期TSARY於2006年底進行，其中白色念珠菌（*Candida albicans*）是最常被分離的酵母菌種，其次為熱帶念珠菌（*Candida tropicalis*）和光滑念珠菌（*Candida glabrata*）。對抗黴菌劑fluconazole有抗藥性菌株，即fluconazole的最低抑制菌株濃度值為

≥ 64 μ g/ml者，有明顯變化。由佔1999年收集菌株的8.4%，降為2002年的1.9%，在2006年時，躍升為17.1%（*Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2008）。此外，對fluconazole有抗藥性熱帶念珠菌（*C. tropicalis*）親源性高，而且有兩個親源性相近抗藥性的*C. tropicalis*菌株 diploid sequence types（DST）型（DST140型與DST98型），從1999年至2006年間在全台灣傳播感染（*Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2007；*J Med Microbiol.*, 2007）。

表一、2006年台灣黴菌抗藥性監測計畫（TSARY）收集的念珠菌種（*Candida* spp.）對抗黴菌劑 fluconazole 的敏感性（susceptibility）。

MICs (μ g/ml)	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	Others	Total
≤ 8	407 (97.1) ^a	108 (43.9)	169 (80.1)	61 (98.4)	0	11 (91.7)	756 (78.4)
16-32	2 (0.5)	6 (2.4)	33 (15.6)	1 (1.6)	0	1 (8.3)	43 (4.5)
≥ 64	10 (2.4)	132 (53.7)	9 (4.3)	0	14 (100)	0	165 (17.1)
Total	419	246	211	62	14	12	964

MIC stands for minimum inhibitory concentration. ^aNumber of isolates (percentage).

2. 細菌抗藥及毒性因子之分子機制研究

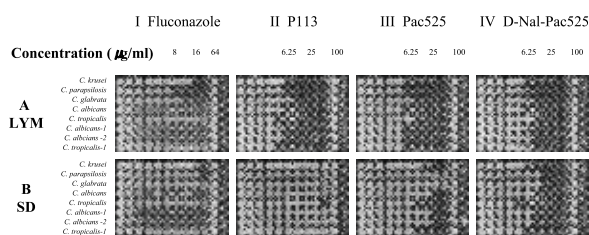
臨床組楊采菱副研究員與本院分子與基因醫學研究組合作，進行肺炎克雷白氏桿菌（*Klebsiella pneumonia*）中多重抗藥質體之基因序列分析，首次在台灣發現一個具有可造成對氟化恩韋類抗生素感受性降低（QnrS）及可製造廣效乙內醯胺酶（SHV-2 extended-spectrum β -lactamase，ESBL）抗藥基因之質體，並完成另一個具有可產生CTX-M-type ESBL及CMY-type AmpC β -lactamase抗藥基因質體的註解（*Antimicrob Agents Chemother.*, 2006及2007）。

由*K. pneumoniae*引起的化膿性肝膿瘍，於近20年內已漸成為一個新興的疾病。蕭樑基研究員研究團隊繼首次提出夾膜血清型K1及K2為造成肝膿瘍及眼內炎（endophthalmitis）的主要型別，針對TSAR收集到之ESBL KP，探討其同時對beta-lactam和aminoglycoside兩類抗生素具抗藥性的普遍性、原因及快速傳播的途徑，並發現IS element與CTX-M型的ESBL以

及造成aminoglycoside抗藥的*armA*和*rmtB*基因共存與同一質體上。一個菌株同時對兩類抗生素具有抗藥性，不僅是台灣也是全球性感控上的重要問題，醫護人員應高度的重視（*Antimicrob Agents Chemother.*, 2008）。

針對全球性抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌問題之研究，蕭研究員團隊完成研發一種既簡單又快速的多重PCR的方法來檢測出MRSA中的SCCmec基因，快速的進行其分型，臨床上對MRSA感染患者預選用藥而避免藥物的過度使用有重要意義（*Journal of Chemotherapy.*, 2008）。此外，蕭博士另發表了一篇MRSA在腎透析患者、看護和家屬之間的攜帶、感染和傳播情形的調查研究，供醫療院所參考（*Nephrol Dial Transplant.*, 2008）。有鑑於台灣醫院對carbapenem類抗生素具有抗藥性的鮑氏不動桿菌（*Acinetobacter* spp.）逐年增加，蕭研究員團隊針對一家1998年成立之醫院，建院以來*Acinetobacter* spp.抗藥菌傳播之調查研究（收菌日期自1998年11月至2005年3月）。結果顯示carbapenem的開始使用，造成抗藥性AB菌的增加，轉院的病人會造成此菌之引進，此菌在急診及呼吸照護病房亦有高比例的傳播，相關醫療單位應重視此問題（*Int J Antimicrob Agents.*, 2008）。

在黴菌抗藥性研究方面，羅秀容副研究員研究團隊提出*C. albicans*的Rep1p蛋白會負面調控藥物幫浦（efflux pump）MDR1（大量表現MDR1是白色念珠菌產生抗藥性的主要機制之一）。近期並發現非致死性cph1/cph1 efg1/efg1之*C. albicans*突變株能部分保護實驗鼠免於致死性*C. albicans*造成系統性感染（*Mycological Research*, 2008，修正中）。於抗黴菌藥劑的研究，提出克服已知肽（如P113及Pac525）的抗黴菌活性受到鹽類阻斷的限制，羅博士研究團隊改造Pac525為D-Nal-Pac525肽，其活性不再受鹽類影響，提高發展D-Nal-Pac525肽成為抗黴菌藥劑的可行性。



圖二、D-NAL-Pac525 胜肽的抗黴菌活性不受鹽類的影響。

輔助基因調節系統（accessory gene regulator, *agr*）調控金黃色葡萄球菌（*S. aureus*）毒素的產生。金黃色葡萄球菌使用自動誘發胜肽（autoinducing peptide, AIP）與*agr*組成一個訊息感應及毒性調控的系統，依據不同AIP與AgrC細胞膜受器（receptor）組合，目前可將金黃色葡萄球菌分成4種*agr*族群（group），AIP可以專一性的啟動同族群並抑制其他族群的AgrC，進而抑制其他族群毒素基因的表達。臨床組陳逢叡助研究員成功找出影響AIP活化AgrC活性的關鍵感應殘基T101A, V107S及I116S。藉由此一系統的研發，將對細菌感染提供一重要的控制機制。

（二）結核病研究

結核病仍是台灣主要的疾病與死因。臨床組杜鴻運助研究員、蘇益仁特聘研究員及曾凡真助研究員，與本院分子與基因醫學研究組合作，進行台灣地區不同族群的結核菌株分子流行病學與基因型別研究（包含一般族群、榮民及原住民）。研究顯示一般族群及榮民結核病患者主要的結核菌株為北京株（Beijing strain）（分別佔52%及72%），特別的是，荷蘭株（Haarlem strain）為原住民主要的結核菌株（佔47%）（*Infect Genet Evol.*, 2008）。此項有趣的發現可能與十七世紀台灣為荷蘭的殖民地有關。研究團隊進一步針對台北市結核菌基因型別分析及傳播之研究，發現結核菌基因型別集中在幾個特定的屬於北京株的群集（clusters），顯示台北市結核菌群聚感染嚴重，其中25歲以下的年輕族群感染Beijing

modern strain者佔了85.3%，反應目前使用的疫苗BCG施打無效的問題，此外，北京株具有較高的抗藥性，造成治療上之困擾（*BMC Infectious Diseases*, 2008）。綜整這些分析結果反應出台灣地區結核病正面臨防疫上的挑戰。

表二、以RD deletion分型之結核菌北京株次群組在一般族群、榮民及原住民族群的分布狀況。

Population	% of isolates in each RD genotype-defined subgroup strains ^a					
	group 1	group 2	group 3	group 4	group 5	unclassified
General population	0	0	12%	12%	76%	0
Veterans	0	5%	79%	14%	0	2%
Aborigines	0	31%	44%	25%	0	0

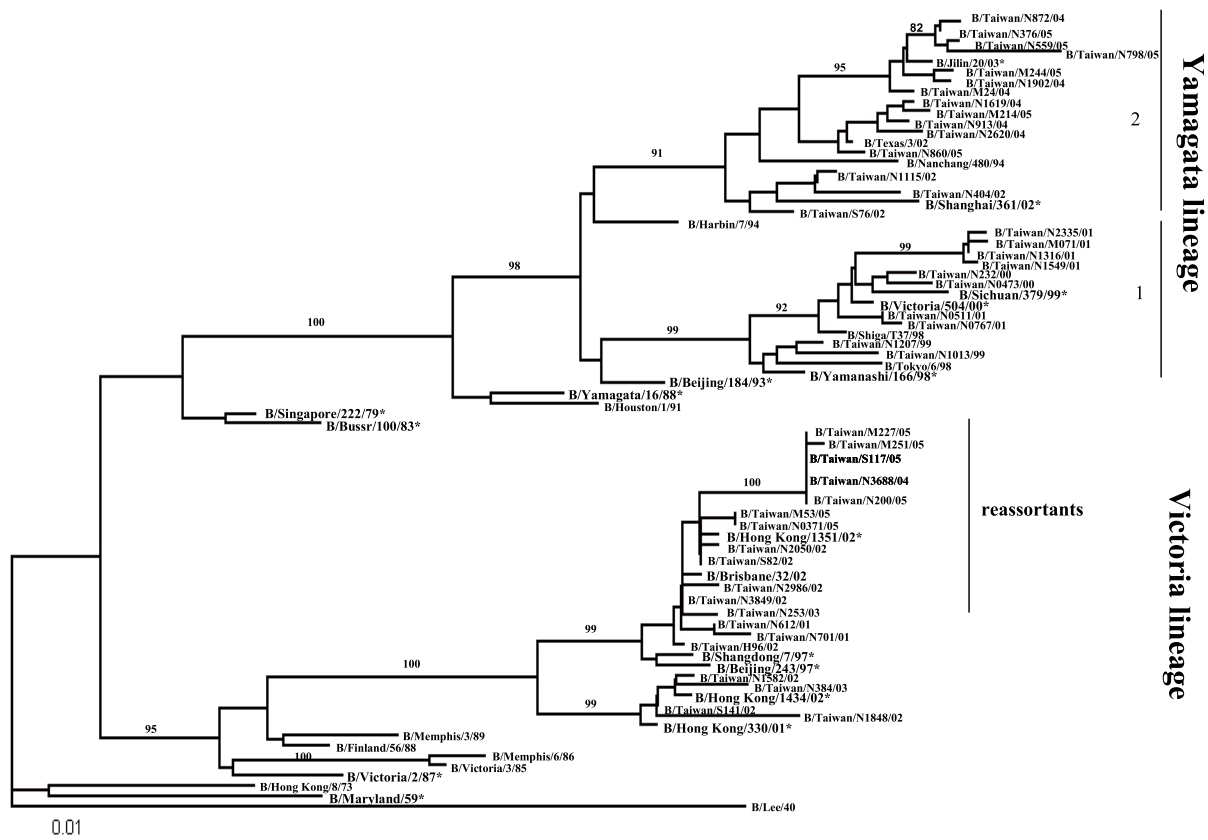
^a Subgroup 1: RD105 deletion; subgroup 2: concurrent deletion of RD105, RD207; subgroup 3: concurrent deletion of RD105, RD207, and RD181; subgroup 4: concurrent deletion of RD105, RD207, RD181 and RD150; subgroup 5: concurrent deletion of RD105, RD207, RD181, RD142

* Contain RD105, RD207, RD181, RD150, and RD142.

（三）病毒監測（流感病毒與腸病毒）及因應禽流感流行之準備

1. 流感病毒監測

臨床組蘇益仁特聘研究員於疾病管制局期間與長庚大學醫學院施信如教授共同發表台灣地區的流感病毒流行株比WHO發布的疫苗株早兩年（*J Clin Microbiol.*, 2005及2006）。爾後蘇特聘研究員與臨床組合聘研究員成功大學醫學院王貞仁教授提出此一概念，受到國際流感專家重視。世界知名的病毒學家英國劍橋大學Dr. Derek Smith於2007年6月專程來台討論此一監測資料，並就此概念於2008年*Science*雜誌發表A型流感H3亞型病毒之流行係源自亞洲的中國及台灣，再散布至世界各地，再次證實此項成果不僅提供台灣地區流感疫苗研發必要的參考資料，對流感病毒全球性監測亦具有重要意義。王教授進一步提出台灣地區2004/2005年的Influenza B流行病毒株Victoria及Yamagata亞型有基因重配現象，與WHO疫苗株不同（*J Clin Microbiol.*, 2006）。臨床組齊嘉鈺助研究員針對兒童感染Influenza A及Influenza B分離株之臨床表徵分析，亦顯示B Yamagata-like strain為毒性較強的病毒株（*Pediatr Infect Dis J.*, 2008）。這些發現對流感疫苗的研發十分重要。



圖三、台灣地區1999-2005年流感季節收集之B型流感病毒臨床分離株血球凝集素基因（haemagglutinin，HA）的親緣關係分析圖。

2. 腸病毒監測

臨床組曾凡真助研究員、合聘研究員王貞仁教授、齊嘉鈺助研究員、蘇益仁特聘研究員與疾病管制局合作，分析2000-2005年「全國定點醫師監視通報系統」中經「實驗室確認為腸病毒的陽性案例」資料，有系統地瞭解過去6年來台灣地區腸病毒的流行模式、趨勢及相關因子，對於腸病毒之感染控制具指標性意義（*J Med Virol.*, 2007）。王貞仁教授長期進行腸病毒71型（EV71）之監控，並進行基因演化分析發現EV71型於2002年起即出現C和B型基因重組的重組病毒，且此重組病毒顯著地流行於2004-2007年（*Virus Research*, 2008），對於腸病毒71型之基因分析有助於瞭解腸病毒71型之致病機轉及疫苗之研發。

3. 因應H5N1禽流感流行之準備

臨床組持續投入H5N1禽流感流行之準備

工作，2008年3月出版第三版「認識H5N1新型流感」中文書，提供醫護人員全面性的瞭解。並與荷蘭Erasmus University Professor Osterhaus合作進行以一特殊素材預防H5N1禽流感病毒之感染。



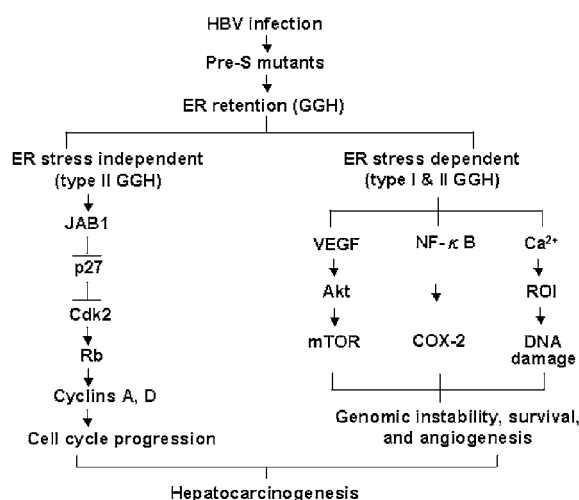
圖四、H5N1新型流感參考手冊。

(四) 腫瘤病毒研究

1. B型肝炎病毒相關之肝癌致病機制及治療

臨床組蘇益仁特聘研究員與成功大學醫學院研究團隊在2000年的發現，B型肝炎病毒pre-S突變蛋白是一種病毒致癌蛋白（viral

oncoprotein)，與肝癌的發生相關。蘇特聘研究員於慢性B型肝炎病人觀察到含有pre-S2突變株之毛玻璃肝細胞（ground glass hepatocytes, GGHs）呈現似腫瘤前期增生病變，並發現pre-S2蛋白可以誘發cyclin A的增強表現，在基因轉殖鼠中引起結節性增生及異生（dysplasia），証實pre-S2突變蛋白是一種致癌蛋白（oncoprotein）（*Hepatology*, 2005；*Cancer Science*, 2006），為B型肝炎病毒與肝癌間的致癌機制提出了一個全新且可能是最重要的致癌機制。蘇特聘研究員並且提出與生長相關的信息傳導路徑（例如VEGF/Akt/mTOR及JAB1/p27/RB/Cyclin A）之活化為引起癌化過程的一個新路徑，是為進行肝癌預防與標靶治療之可能標的（*Hepatology*, 2001及2005；*Am J Pathol.*, 2003；*J Biol Chem.*, 2004；*Carcinogenesis*, 2004；*Mol Cancer Res.*, 2007；*J Gastroenterol Hepatol.*, 2008）。

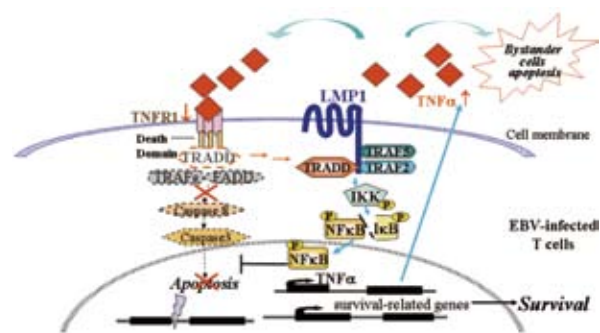


圖五、HBV pre-S突變蛋白及在毛玻璃肝細胞誘導癌化過程之可能信息傳導路徑。

2. EB病毒相關噬血症候群及腫瘤之致病機制與治療（T細胞淋巴瘤與鼻咽癌）

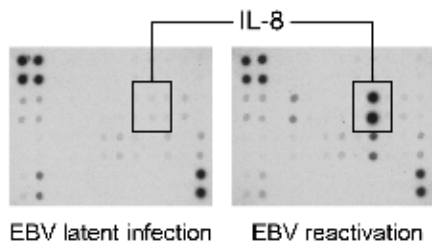
關於EB病毒（EBV）感染T細胞在小兒引起特殊的噬血症候群之研究，臨床組蘇益仁特聘研究員延續過去提出EBV LMP-1能經由T細胞中TRAF2,5及NFκB此二路徑調控TNF-α

（*Blood*, 2005；*Am J Pathol.*, 2007及2008），近期進一步提出EBV LMP-1可以經由NFκB去活化ATF5，再去抑制SAP及活化T細胞（*Am J Pathol.*, 2008）。由於NFκB在此訊息路徑中扮演一個重要角色，蘇特聘研究員提出以PPAR agonist（針對NFκB信息路徑）治療EB病毒相關噬血症候群或T細胞淋巴瘤是可行之方法（*Blood*, 2005；*Am J Pathol.*, 2007；*Cancer Science*, 2007；*J Formos Med Assoc.*, 2008），並為一嶄新的治療觀念。



圖六、EB病毒感染的T細胞表現病毒蛋白LMP1，透過TRAF/NFκB/ATF5訊息傳遞以抑制SAP基因，而引發T細胞過度活化，並大量分泌細胞激素TNF-α及interferon-γ，因此造成組織傷害與噬血症候群。

與EB病毒相關的鼻咽癌組織中可以偵測到大量白血球的浸潤，造成類似局部發炎的現象，而且有報導指出這些浸潤的免疫細胞以及發炎性細胞激素反而幫助鼻咽癌細胞的生長。張堯助研究員的研究團隊致力於探討EB病毒在鼻咽癌這個類似發炎的腫瘤組織中扮演何種角色，在2008年發表的成果（*Journal of Virology*, 2008, 82:3679-3688）中指出EB病毒再活化進入溶裂期以後，會誘發鼻咽癌細胞表現多種趨化因子（chemokine），並且進一步發現EB病毒溶裂期轉活化蛋白質Zta會誘發細胞趨化因子IL-8的表現，促進白血球的浸潤，以建立有利於腫瘤發展的類發炎環境。由於IL-8對腫瘤細胞的生長、轉移和血管新生都有所貢獻，所以此研究也提供一項線索，將EB病毒溶裂期感染與發炎相關的致癌機制連結起來。



圖七、EB病毒再活化進入溶裂期感染時，鼻咽癌細胞分泌的IL-8會顯著地增加。

二、國際合作

臨床組在2006年與疾病管制局、成大醫院及越南胡志明市第一兒童醫院共同成立「感染症研究實驗室」，針對腸病毒流行病學、腸病毒重症Milrinone臨床試驗、EB病毒相關噬血症候群進行合作研究，已有豐碩成果，包含收集腸病毒感染及噬血症候群之臨床檢體，進行分子流行病學及相關研究，研究結果將可作為相關疫苗研發之參考依據。臨床組已成功在此醫院設立合作平台，本院積極與越南胡志明市第一兒童醫院合作，希望能與國際上保持充分的合作使得台灣面臨感染症的威脅減至最低，彙整執行成果如下。

此計畫於2006年完成協助越南胡志明市第一兒童醫院建立「感染症研究實驗室」，及實驗室「分子檢驗標準操作流程」，2007年起進入第二階段，執行EV71流行病學及EV71重症Milrinone臨床試驗、EBV造成的噬血症候群之流行病學等合作項目。

(一) EV71重症Milrinone臨床試驗

針對EV71感染造成之重症兒童，進行Milrinone臨床試驗。此項研究有助於評估台灣對於腸病毒感染重新制定一正確的重症治療準則。

(二) EV71流行病學研究

藉由分析不同流行期EV71之基因演化，追蹤其他亞洲地區EV71之流行趨勢，提供疫苗研發之參考。

(三) EBV造成的噬血症候群之流行病學

與台灣相較，越南地區的噬血症候群病例多於台灣，此計畫在越南胡志明市第一兒童醫院收集小兒噬血症候群病例檢體進行研究，以進一步瞭解EB病毒相關噬血症候群致病機制與流行趨勢，並協助目前對噬血症候群研究之診斷與治療尚不發達的越南。此計畫已自越南總計收到噬血症候群檢體共33例。

2008年除持續2007年之研究項目，並著手訓練越南合作實驗室的醫師及技術人員病毒培養技術與流程，以協助病毒培養實驗室之建立。



三、學術活動

臨床組2007年共舉辦15場學術研討會、研習會與學術會議，其中包括第一屆「國家衛生研究院結核病研討會」、「台灣醫院及社區微生物抗藥性研討會（2007 MIRC Symposium: Antimicrobial Resistance in Hospitals and Community）」、「2007年致病性黴菌研討會」等學術研討會。藉由相關政府單位人員與研究人員的參與討論，建立抗生素使用與感染控制之共識。2008年舉辦了第二屆「國家衛生研究院結核病研討會」、「International Minisymposium on Reemerging of Enterovirus 71」及「2008年抗生素抗藥新知及抗藥性測試國際研習會」。

環境衛生與職業醫學研究組

環境衛生與職業醫學研究組（以下簡稱環職組）研究發展重點包括：(1)金屬毒理學研究，重點為砷的致癌作用與心血管疾病等；(2)持久性有機污染物研究，重點為內分泌失調等；(3)職業醫學相關議題；(4)台灣女性肺腺癌之環境毒理基因研究；(5)實證衛生政策研發，著重環境衛生危害分析研究。此外，環職組亦參與了院內兩項整合性研究：基因體國家型科技計畫之台灣女性肺腺癌與基因毒理及基因與環境交互作用研究；衛生署優先推動計畫之實證衛生政策研究計畫。當有即時性的重要環境衛生與健康議題，包括戴奧辛鴨及狂牛症疫區進口牛肉食用健康風險等，環職組還協助政府相關單位進行相關議題之研究與風險評估，以提供實證資料作為策略研擬之參考。

環職組為建立一流的環境衛生與職業醫學研究環境，提昇國內相關領域之研究水準，積極與國內外政府機構及學術研究單位進行研究交流與合作，建立研究合作網絡，協助人才培育與教育訓練，提供政策建言。

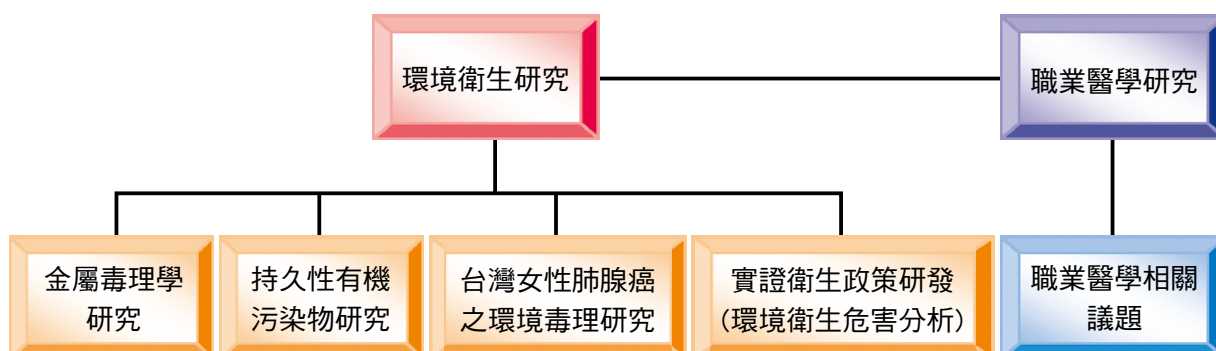
重要成果

一、砷之相關研究

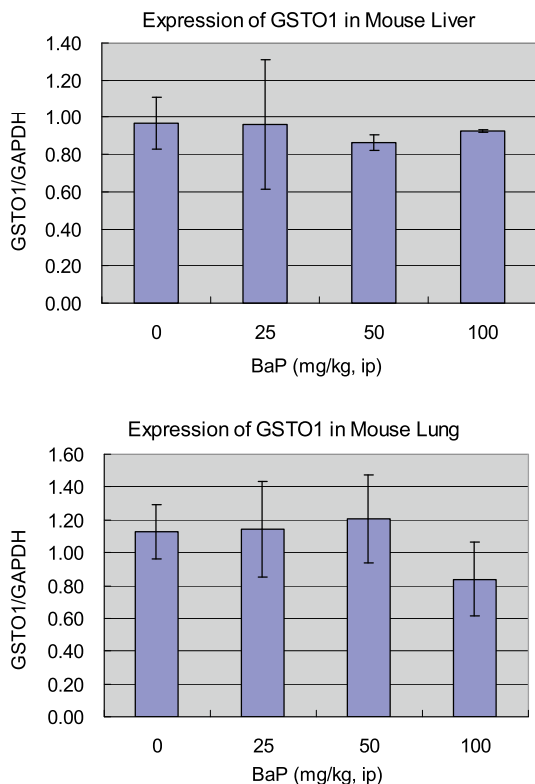
砷的研究為環職組重要研究主軸，涵蓋範圍包括砷與香菸研究、砷與心血管研究以及砷與基因的研究。長期的砷曝露可能引發多方面的健康效應，如癌症、皮膚病、糖尿病、和血管性疾病。砷的致癌性與細胞p53的狀態有密切的關係，而香菸中的化學致癌物曝露與p53基因的突變有關。吸菸者若是同時曝露砷，很可能會大幅增加砷引起的細胞中心粒不正常，而細胞中心粒的不正常又已被證實會造成細胞染色體不穩定並引起細胞癌化。藉由分析尿中的尼古丁代謝物cotinine與二手菸誘發的去氧核糖核酸加成物（DNA adducts）作為二手菸與致癌風險相關的生物指標，分析內容包括尿中的DNA危害指標物質8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OHdG）與7-Methylguanine（7-MeG）含量。

此外，砷曝露的確會加強腫瘤壞死因子（TNF- α ）所誘發之血管內皮細胞沾黏分子（VCAM-1）的表現，同時在此過程中，細胞內氧化還原狀態的變化，也扮演重要的角色。在心血管系統中，TNF- α 會造成多種不

研究架構



同的生物效應，包括誘發黏黏分子（adhesion molecules）及發炎性細胞素的表現、纖維蛋白（fibrin）沈積、調節一氧化氮的產生、增加血管通透性（permeability）、及細胞凋亡（apoptosis）等。然而，造成個體間砷代謝差異的因素可能有很多，研究團隊進行砷代謝體外（in vitro）與活體（in vivo）研究，針對砷代謝途徑中重要基因（AS3MT、GSTO1、GSTO2）進行基因相關性研究。



圖一、以鹼性磷酸酶（BaP）處理之小鼠肝臟與肺臟GSTO1蛋白表現。以腹腔內注射方式施予雄性ICR小鼠（n=3）0、25、50及100 mg/kg/day的BaP，其肝臟及肺臟RNA之GSTO1基因表現。

流行病學方面的研究結果指出，在高砷曝露區抽菸者比低砷曝露區之抽菸者有更高的肺癌發生率，此研究也發現A/J小鼠同時曝露於砷與香菸中的物質NNK，會誘發其肺部腫瘤，肺部腫瘤的發生率從10%（只施以砷或NNK其中之一）增加到50%（同時施以砷及NNK），發生率增加的倍數與國內報導之流行病學研究資料相符。

研究團隊探究金屬砷與抽菸或是砷和香

菸內含物（NNK及BaP）對癌症產生的致病機轉，結果發現砷的存在讓NNK刺激肝組織中更多的DNA adduct形成並提高癌症發生的可能性。此外，還發現砷透過增加CYP1A1和CYP2A酵素的活性增強身體對NNK或BaP（Benzo[a]pyrene）的代謝，因而增加NNK或BaP的致癌風險。此研究成果顯示在肺細胞中砷與香菸內含物（NNK/BaP）之間確實產生了交互作用，並且證實此交互作用造成NNK或BaP在代謝過程中衍生成有害的中間產物，進一步使DNA鍵結物、自由基和DNA的損害增加，同時抑制DNA修復與促進DNA突變率。對砷/香菸中物質作用機轉有了更深一層瞭解之後，將有助於進行以干預其作用為導向的後續研究。

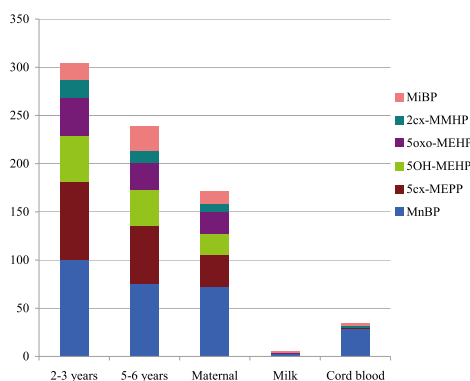
此外，有關砷曝露是否及如何影響血管內皮細胞與發炎性細胞素（inflammatory cytokines）或免疫單核球（monocytes）的交互作用，進而造成血管內皮細胞功能不良，研究結果顯示，砷曝露的確會加強腫瘤壞死因子（TNF- α ）所誘發之血管內皮細胞黏黏分子（VCAM-1）的表現，同時在此過程中，細胞內氧化還原狀態的變化，也扮演重要的角色。在研究團隊所建立的體外血管內皮細胞系統中，首先將界定TNF- α 處理的劑量和時間，使其能夠產生不同生物效應，包含：(1)單核球與血管內皮細胞的黏合、(2)血管內皮層通透性的改變、(3)誘發細胞凋亡，而這些生物效應皆與血管功能異常有關。其次，藉著調節細胞內氧化還原狀態，團隊也探討在此過程中，還原相關的訊號傳遞分子、及對氧化還原敏感的轉錄因子（如AP-1、NF- κ B）的變化及其對這些生物效應的調控機轉。

有關砷與代謝研究，飲用水中的無機砷進入人體後，會經過一連串的代謝作用，最後形成甲基化的有機砷化合物藉由尿液排出。雖然代謝途徑大致相同，但不同個體對無機砷的代謝能力卻有顯著差異，以致尿液中各種砷代謝

物的濃度和種類分布都因人而異。為找出影響個體砷代謝能力的遺傳因素，研究團隊針對砷代謝途徑中重要基因（AS3MT、GSTO1、GSTO2）進行基因相關性研究。初步結果發現，GSTO2 N142D的基因型可能與砷代謝能力有關，帶有D對偶基因的個體，其尿中無機砷的含量較低，但二甲機砷含量較高。此研究並未發現AS3MT和GSTO1基因與砷代謝有顯著相關。

二、持久性有機污染物研究

持久性有機污染物（POPs）是指難分解或蓄積性之化學物質，環境中的持久性有機污染物的研究包括戴奧辛、多氯聯苯（PCBs）與鄰苯二甲酸酯類（phthalates，聚氯乙稀穩定劑）等均為熟知的內分泌干擾物質，不僅會長期累積於環境中，亦會經由食物鏈對人體造成危害。這些化合物存留在體內的半衰期大約7至14年，且會產生副作用，例如，癌症、生殖機能障礙、內分泌失調（甲狀腺激素、生長激素、類固醇激素）以及神經認知不良。為瞭解環境的曝露與健康效應之間的關係，研究團隊已建立世代研究資料，收集孕婦其新生兒的環境內分泌干擾物質曝露資料，進一步探討曝露在這些持久性有機污染物是否會影響幼兒或學齡前兒童的生長、發育、發展等，以及和其他內分泌干擾物質有無交互作用。



圖二、母親、母親乳汁及孩童之不同樣本及年齡者的主要鄰苯二甲酸酯類（phthalates）代謝物濃度（ $\mu\text{g/L}$ ）。

為了瞭解鄰苯二甲酸酯類與生長發育之關連，研究團隊建立了一個世代研究資料，從孕婦開始建立，收集其新生兒的環境內分泌干擾物質曝露資料，以研究先前的曝露（產前、產後的，或2-3歲時的曝露）是否與學齡前（5-6歲）性別相關之行為模式有關。其次，持續對此世代進行追蹤研究，以瞭解先前曝露的劑量是否會改變類固醇類等荷爾蒙。

研究結果顯示，4-6歲學齡前兒童、2-3歲幼童都普遍受到各種鄰苯二甲酸酯類的曝露。國人的曝露量一般而言與歐美相當或略低，單酯代謝物可經由胎盤被胎兒吸收，曝露程度相對於雄性素與生長激素的交互作用呈負相關，和雄性素與甲狀腺素的交互作用成正相關，代謝物MiBP與荷爾蒙的交互作用相關性亦然。這些結果皆符合文獻上對實驗動物之研究結果，烷基短之化合物毒性顯得較強。兒童的甲狀腺功能、性腺發育以及性別取向之行為表現會因曝露鄰苯二甲酸酯類而有所影響。生長激素結合蛋白（IGFBP3）是生長激素（IGF1）的運送蛋白，而IGF1在兒童軀體生長和器官的發育扮演關鍵角色。研究發現IGFBP3與鄰苯二甲酸酯類代謝物有顯著相關，正進一步深入研究其機轉，協助防止鄰苯二甲酸酯類對兒童生長發育可能造成的干擾和破壞。此份孕婦及其孩童的追蹤研究之重要性在於協助提昇並培養更健康的下一代。

三、職業醫學研究

在職業醫學研究方面，除了職業醫學專科醫師專業訓練計畫之外，職業醫學研究重點包括：因職業引起之肺部疾病（氣喘、慢性阻塞性肺病）、異位性皮膚病、職業性癌症、以及椎間盤突出（HIVD）。

環職組先後與高雄醫學大學（2007年5月）及台灣大學（2008年5月）建立研究合作伙伴關係。與高雄醫學大學的研究合作包括職

業醫師訓練計畫與職業醫學相關研究。由於在台灣相當缺乏專職的職業醫學專科醫師，且職業病常因診斷不足而未及時發現病情。因此，國衛院積極延攬醫師加入職業醫學醫師訓練，截至目前為止，已有4位醫師加入此計畫。

在職業醫學相關研究方面，高雄醫學大學的研究團隊已收集296位成人氣喘病患，根據1995年ACCP（American College of Chest Physicians）的分類標準，其中有42例病患（15%）被診斷出其氣喘與工作相關。此外，社區調查研究的325名受訪者中，其最新診斷資料顯示，有82例為肺癌患者，105例為膀胱癌患者。目前正進一步收集詳細職業履歷以及工作曝露情形，以利瞭解與職業相關的癌症診斷並闡述職業危害因子。

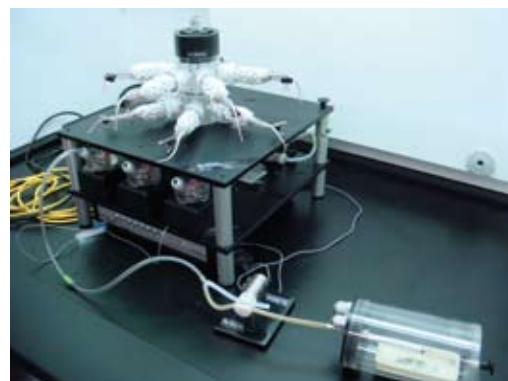
自2008年6月起，環職組亦與台灣大學合作，進行職業癌症相關以及椎間盤突出（HIVD）的研究，以台大醫院就診資料與回溯性訪談方式，進一步確認職業性的肺癌、皮膚癌、膀胱癌及血友病發生機率。皮膚癌的職業性危害因子以醫院病例進行對照研究，受試者來自台大醫院及中台灣與南台灣的數家醫院，共徵得375位HIVD患者與375位對照者參與。研究內容包括職業性危害因子、復健計畫與復工後身體狀況追蹤研究等。

四、女性肺腺癌的研究—著重於疾病預防

肺癌是台灣女性癌症死因首位，因此女性肺腺癌的研究特別引起關注。對於非吸菸女性肺癌患者，烹飪油煙（cooking oil fumes，COF）被認為是可能致癌因子之一，而機車廢氣（MEP）、二手菸煙霧（ETS）、以及持久性有機污染物（POPs）等之各種化學物質亦為可能導致女性肺腺癌之重要因子。機車排氣樣品的基因毒性較餐廳廚房樣品及香菸樣品的為高，且經S9酵素模擬體內代謝活化作用後突

變率會更高。機車廢氣中之PAH種類與含量皆不足以解釋其強烈的突變測試結果，推測機車廢氣中可能另有強烈的致突變物質存在。因機車廢氣含有強烈的致突變性、細胞毒性及增強TCDD對多環芳香烴類受器（AhR）之活化作用，它對增加女性肺癌的風險可能相對高於油煙和香菸。

此研究著重於此疾病之基因與環境的交互作用，並進行疾病預防之介入研究。研究團隊已經發現AhR的配基可能會參與肺腺癌的發生，而干擾AhR的訊息傳遞路徑可以幫助進行疾病預防介入。藉由致突變性實驗與多環芳香烴分析研究，研究團隊探討為女性肺腺癌危險因子的環境混合物。結果顯示，機車排放廢氣中細懸浮微粒（PM2.5）的部分以及抽菸都是引起女性肺腺癌的潛在因子，減少曝露於上述危險因子，有助於預防該疾病。目前亦已建立動物實驗，證明雌鼠曝露於苯並芘（benzo[a]pyrene，BaP）會誘發特定的肺腺癌細胞腫瘤生長，然而在公鼠身上並沒有發現。



利用LC/MS/MS儀器分析BaP的DNA adduct，但因曝露量低，廚師尿液中這個adduct的含量低於偵測極限，因此將研究轉向開發偵測trans,trans-2,4-Decadienal（t,t-DDE）醛類的生物指標。目前已合成出t,t-DDE的硫醇酸（mercapturic acid）作為其尿液代謝物的曝露指標，並已完成NMR、二維的H-H NMR與C-H NMR結構鑑定，確定有2個光學異構物。針對206位北台灣中式餐館之有證照廚師進行回顧式流行病學研究，結果發現有證照廚

師肺癌死亡率為一般人的2.64倍，有證照烤麵包師的肺癌死亡率為一般人的3.84倍。

研究團隊並針對餐廳廚師與員工執行健檢與收集血液與尿液檢體，配合個人採樣評估曝露劑量，透過問卷收集個人背景與生活習慣資料，分析生物指標與基因多型性。結果發現，GSTT1基因多型性與廚師肺功能異常有統計上顯著相關，也發現廚師尿液中的8-OHdG與MDA（3, 4-亞甲二氧基苯丙胺）都顯著地增加。團隊再利用回顧式流病研究廚師的肺癌死亡率，證實烹飪油煙（COF）可能為人類的致癌物質，而其對餐廳員工的肺功能影響與GSTT1多型性亦相關。

總結餐廳工作人員的採樣結果，顯示PAHs的曝露量不高，超過五分之三的人尿液中的代謝物1-OHP濃度低於偵測極限。個人採樣結果也顯示PAHs的曝露量約在 ng/m^3 的範圍，反而t,t-DDE曝露量高約在 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的範圍，同時t,t-DDE多數都出現在可吸入性的粒狀物中。t,t-DDE為一致突變物質，也會誘發氧化壓力與脂質過氧化。因此t,t-DDE應可以作為COF曝露評估的指標物質，研究團隊已領先國際，率先建立t,t-DDE代謝物的分析方法，未來將可對COF曝露進行系統性的曝露評估及基因與環境交互作用的研究。

烹飪油煙產物如BaP致癌物及t,t-DDE致突變劑，懷疑是誘導肺部細胞癌化及促進腫瘤成長的重要因子。曝露在廚房油煙中所含t,t-DDE中，可造成人類氣管上皮細胞之DNA斷裂。且此一DNA傷害可能即由t,t-DDE所帶來之氧化壓力造成。而抗氧化劑如NAC、SOD、或CAT則可減低t,t-DDE帶來之DNA傷害。女性重要的雌激素E2，在與2OHE2 / 4OHE2協同作用之下，可刺激人類氣管上皮細胞，藉由造成氧化壓力，來活化NF- κ B路徑，最後增加COX-2的表現與PGE2的合成。抗氧化劑NAC之處理，可抑制此一現象之發生。女性本身動情素之存在，可能在與環

境因子如BaP之曝露下，2OHE2 / 4OHE2之累積，產生協同作用，並增加肺癌之風險。而廚房油煙中富含之t,t-DDE則可透過產生氧化壓力，造成DNA傷害，並活化細胞週期，導致上皮細胞增生。而抗氧化劑之處理，則在細胞實驗中證明可以抑制t,t-DDE所造成傷害。動物實驗進一步證實t,t-DDE造成肺組織之發炎與第二型肺泡細胞之異常增生。這些研究結果指出，t,t-DDE之環境曝露，尤其是主婦與廚房烹飪過程中之相關曝露，確實有可能會增加肺癌發生與/或惡化之風險。

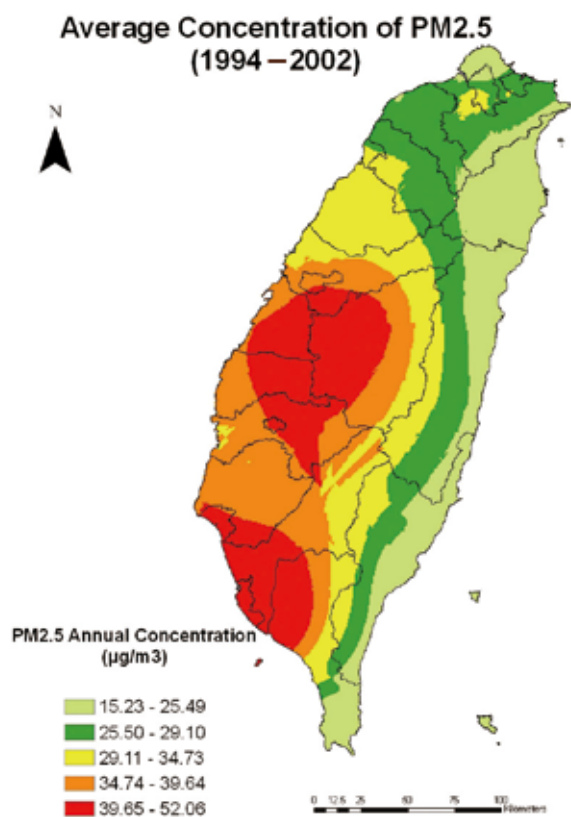
目前正收集連接汽車和機車排氣管稀釋到的空氣樣品，以瞭解添加乳滴奈米化（nano-emulsion）燃料是否有助於降低汽機車之廢氣排放。

五、實證衛生政策研發計畫—環境衛生危害分析研究

環職組於2007年開始執行衛生署優先推動計畫之環境衛生危害分析研究，探討國人關心之環境危險因子，包括農地中高劑量重金屬（鎳、鎘、鉻、砷）污染、食物於高溫油炸過程產生之丙烯醯胺以及充斥於環境中之細懸浮微粒等，並利用地理資訊系統探討上述危險因子之空間分布與健康之關係。

健康風險評估（health risk assessment）是評估曝露於環境中的污染物而引起疾病之機率。由環境污染引起的健康問題，是當今台灣面臨的重大挑戰。此研究著重環境及食品中污染物之健康風險分析及評估，包括：攝食致癌物質丙烯醯胺（acrylamide, AA）之健康風險評估、彰化居民體內重金屬濃度與健康效應之關聯性、以及空氣中粒狀污染物（particulate matter, PM）與心血管及呼吸道疾病之關係與防治等三大主題，並依據現行風險評估程序（危害認定、劑量反應分析、曝露評估、風險特徵描述）進行上述主題之研究，期能透過有

效評估風險因子，並訂定管理與溝通策略，提供政府執行相關管制工作之參考，以達風險減免之目的。



圖三、1994至2002年間PM2.5的空間分布狀況。PM2.5是由PM10轉換而來。

丙烯醯胺 (acrylamide, AA) 被歸類為可能的人類致癌物 (Group 2A)，也具神經毒性。AA被發現殘存於高溫炒炸的食物中，隨後發現可能經梅納反應 (Maillard reaction)，在溫度超過120°C以上，就自發性的開始產生AA，而且炒炸越久AA含量越高。我們收集全國具代表性的高溫炒炸食物，分析其AA的含量後發現蛋白質類的食物中AA含量範圍為7至105ng/g，米飯類的食物中AA含量範圍為6至321ng/g，遠小於馬鈴薯片的AA含量 (8,218–8,240ng/g)；另外，麵粉類食物中，油條AA含量也較高 (3,674–4,087ng/g)，這些食品的AA含量與油炸的時間長短有關，研究團隊正收集分析更多食品以作進一步確認。

在重金屬分析研究主題中，主要探討彰

化地區居民 (n=649) 血液鎘濃度與紅血球因子的相關性，發現男性 (n=313) 血中鎘平均幾何濃度為1.48 µg/L、女性 (n=336) 為1.29 µg/L。進一步分析發現5組男性：沒抽菸且無二手菸曝露、沒抽菸但有二手菸曝露、戒菸、每天抽少於20支，及多於20支者的血液鎘濃度分別是1.24、1.18、1.36、2.33、2.53 µg/L，血液鎘濃度與曝露量有趨勢上的顯著差異 (P trend <0.001)。在調控年齡、鐵蛋白、抽菸習慣、GFR、β2微球蛋白、尿素氮等變項後，女性血中鎘濃度 ≤ 1.26 µg/L 罹患貧血者危險對比值是濃度 > 1.26 µg/L 者的4.76倍 (95% CI: 1.58-14.33, p=0.006)。在女性腎功能方面，β2-microglobulin濃度 ≤ 80.1.1 µg/L 罹患貧血者的危險對比值是濃度 > 80.1 µg/L 的2.24倍 (95% CI: 0.92-5.43, p=0.076)。這些研究結果與美國及歐洲的研究結果近似。

有關空氣中粒狀污染物之健康危害研究，研究團隊利用環保署空氣品質資料庫中各測站的PM2.5與PM10的比值進行細懸浮微粒 (PM2.5) 資料的推估，時間從1994年到2002年，涵蓋全國74個測站，並採用衛生署1996年至2005年的死因資料作為計算基礎，死亡個案為30歲以上，並排除他殺與自殺等意外死亡，最後納入分析的肺癌死亡總人數有63,364人，心肺疾病死亡總人數有363,810人，並進行各縣市死亡人數的整理。應用地理統計克力金法 (Kriging) 進行污染物濃度分布估計，結果發現PM2.5最低的縣市是宜蘭縣 (年平均濃度為22.68 µg/m³)，最高的縣市為高雄市 (年平均濃度49.23 µg/m³)。若將細懸浮微粒的管制標準設定為每年15 µg/m³，則10年來共可減少12,817民眾因肺癌而死亡，同時也可以避免51,549人因心肺疾病死亡；若將標準設定成12 µg/m³，則10年來共可減少14,464民眾因肺癌而死亡，同時也可以避免58,640人因心肺疾病死亡。

醫學工程研究組

醫學工程研究組（以下簡稱醫工組）於2000年成立，主要任務為執行高品質之醫學工程研究、進行跨領域及院校之整合，並以產品導向研發為發展重點，期促進台灣之醫學工程產業發展。醫工組的研究包括四個研究領域：生物力學、生物材料與組織工程、醫學影像、及生醫光電與醫學儀器設備。醫工組之生醫力學研究成果斐然，其在生醫影像的研究也逐漸成為主要研究重點，並成立二個整合型研究計畫：介入式磁振造影技術（interventional MRI, iMRI）與多功能分子影像平台（Multi-Modality Molecular Imaging Platforms）。

醫工組在2007年初獲得行政院科發基金補助，執行「推動台灣生醫影像產業之具體計畫」，開始研發二項具有前景已屆成熟階段的生醫影像產品：磁振導引高能聚焦超音波腫瘤熱治療系統（MR Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation System）及高頻超音波系統（High Frequency Ultrasound System）。目標是將醫工組之研究成果，發展出可實際運用在動物或臨床試驗的原型機，並為產品進入市場做準備。

重要成果

醫工組目前著重在4個任務性導向的研究，近期重要研究成果分述如下。

- 生醫力學與組織工程學
- 介入磁振造影技術研究
- 多功能動物分子影像平台
- 發展台灣生物醫學影像產業

一、生醫力學與組織工程學研究

（一）動脈硬化症形成之基因體學與力學傳導研究：剪力對於血管內皮與平滑肌細胞結構、基因表現及功能的影響

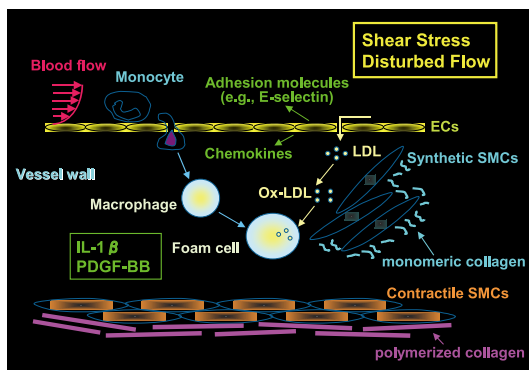
動脈硬化症（atherosclerosis）是導致突發性心臟病、心肌梗塞，及腦中風的主要病理因素。血管細胞是由內皮細胞（ECs）與平滑肌細胞（SMCs）共同組成的，與動脈硬化有關的關鍵細胞包括動脈之內皮細胞、平滑肌細胞、單核白血球（monocytes）與巨噬細胞（macrophages）。此項研究使用基因研究方法來檢視動脈硬化形成之細胞病理機制受擾流影響的分子機轉。

此研究先前的成果顯示，血流剪力（shear stress）對動脈內皮細胞中促炎性基因的表達（pro-inflammatory gene expression）扮演重要的抑制性角色，抑制由與動脈內皮細胞接近的平滑肌細胞所引起的發炎反應。這個研究也說明在因應腫瘤壞死因子- α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）時，不同血流剪力程度在調控動脈內皮細胞基因表現上的角色。這個發現支持一個假設，亦即高血流剪力在血管生物學中具有抗發炎反應及動脈保護功能。反之，低且震盪的血流剪力會引出誘導動脈內皮細胞病理性相關基因表現的因子，這些基因的產物可能具有促進發炎、凝血、細胞增生及凋亡的功能，因而促進動脈粥狀硬化。

此研究也發現，內皮細胞與平滑肌細胞在膠原蛋白膠體中共生培養，明顯增加嗜中性白血球（neutrophils）、周邊血液淋巴球（peripheral blood lymphocytes, PBLs）及單核白血球（monocytes）在擾流狀態下的黏附性及

轉移能力，特別是在重新附著的區域（reattachment flow area）。內皮細胞與平滑肌細胞的共生培養會誘發他們表現黏性分子及細胞激素，這會使白血球黏性及轉移能力增加。這些發現促進吾人對動脈粥狀硬化好發區域複雜血流環境白血球與血管細胞（由內皮細胞與平滑肌細胞組成）交互作用機制有更多瞭解。

此研究還顯示PDGF-BB生長因子及cytokine IL-1 β 參與誘導人類大動脈平滑肌細胞的基因表現調控。這些大動脈平滑肌細胞被培養在聚合膠原蛋白（polymerized collagen）中，細胞的基因表現由收縮型（contractile）轉變合成型（synthetic）。這種平滑肌細胞基因表現調控受PDGF-BB/IL-1 β 誘導，透過PDGFR- β /PI3K/Akt/mTOR/p70S6k訊息傳遞路徑，由受體交互作用進行調節。



圖一、血流剪力調節動脈硬化細胞間之交互作用。

（二）以螺旋型血管支架為模型之心血管人工臟器的血球破壞研究

心血管人工臟器（cardiovascular devices，CVD）包括人工心臟瓣膜，血管支架和心室輔助器等，在臨床上已被採用多年。新型研發的CVD必須審慎評估其機械效能及溶血指數，尤其後者將是決定CVD植入的成敗。雖然已被使用多年，絕大部分植入CVD的患者，一旦受到創傷，人工器官將會失效，並且發生的時機多半很突然，容易產生致命的結果。對於植入CVD的患者，容易發生溶血、凝血、血栓及血管再度狹窄的併發症。這些問

題，大部分是與流經器官內的血球受到機械力作用而有直接或間接的關聯。

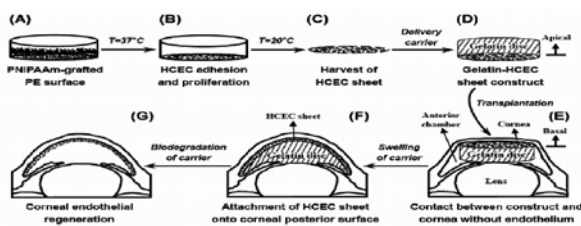
此研究以軟式螺旋型的血管支架（deformable helical stent conduit）作為研究模型，瞭解心血管輔助器材對血管細胞的損害。研究團隊對支架管壁的多方位活動進行試驗性體內觀察來瞭解血管壁同時拉扯及扭轉的狀況，並使用結構動力學方法來分析血管壁及運動中血球細胞的壓力分布狀況。研究發現，最具有挑戰性的部分是設定此研究在符合實際狀況又可操控的極限狀況（boundary conditions），並發現所有測得的可能幾何及材質非線性模擬狀況都很難被轉換成結構分析所能處理的資料型式。此研究將繼續發展可模擬流體結構交互作用更實際的模型，以便結合血流動力學及血管壁運動變動狀況。

（三）以體外培養角膜內皮細胞於生物分解性薄膜上以增強捐贈角膜品質之探討

目前台灣捐贈角膜為數甚少，並且在這些角膜中，有將近60%品質不佳，也就是內皮細胞的密度小於每毫米平方2000個細胞，這些角膜通常只能用來研究而不能用於病患，十分可惜。目前已能透過強化捐贈角膜上皮細胞（CECs）密度，並透過角膜內皮細胞體外大量培養，將培養的角膜內皮細胞植覆於捐贈角膜上，可以改善捐贈角膜的品質，增加可用來進行移植手術的角膜數量。此研究的目標在試驗生物分解性薄膜運用在移植用角膜上皮細胞的可行性，以及將其用來重建一層在結構及功能上可行的單層角膜上皮細胞，以重建人類視力。

初期研究結果顯示，用培養的人類CECs細胞層進行移植可以與去除角膜上皮細胞的實驗兔角膜整合起來；此外，此移植的角膜可以長回至幾近正常的厚度，表示這個生物工程所製造的人類CECs細胞層的確具有效能。研

究團隊因此發展出一個以生物工程製造的細胞層進行角膜上皮細胞重建的新策略，並且證實可以用溫度調節剝離（temperature-modulated detachment）的方式來收穫體外培養細胞層，製造生物工程人類角膜上皮細胞上皮層。運用此溫度調控系統的培養方式，不需要利用細胞載體進行培養，就能養出具正常型態及活性的成人CECs單細胞層。此研究也發現角膜上皮細胞中央及邊緣部分有不同的再生能力，表示在角膜上皮細胞層邊緣可能存在角膜上皮幹細胞。



圖二、運用功能性生物醫學材料進行生物工程細胞層角膜上皮層重建的新技術。

二、介入式磁振造影技術（iMRI）研究

介入式磁振造影技術（interventional Magnetic Resonance Imaging, iMRI）研究從2005年起開始進行，包含8個子計畫，由醫工組、台大醫院、台北榮民總醫院及長庚醫院的研究人員共同進行。這系列研究以臨床應用及產品開發為研發導向。研究團隊以磁振造影（MRI）導引高能聚焦超音波（High Intensity Focused Ultrasound, HIFU）腫瘤熱治療為第一個研發目標，建立初步動物試驗研究平台，更重要的是，這個整合型研究已有五項專利之揭露與申請，成為後續產品開發以及產品商品化之基礎。

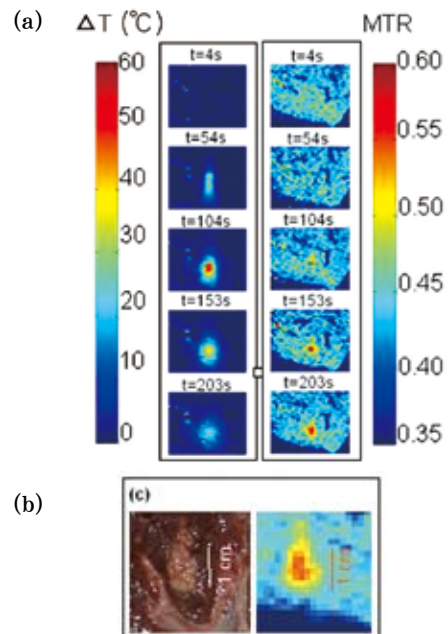
（一）通用化磁振溫度監控系統應用於不同加熱方式之腫瘤熱燒除手術

建立以個人電腦為基礎的資料處理平台，

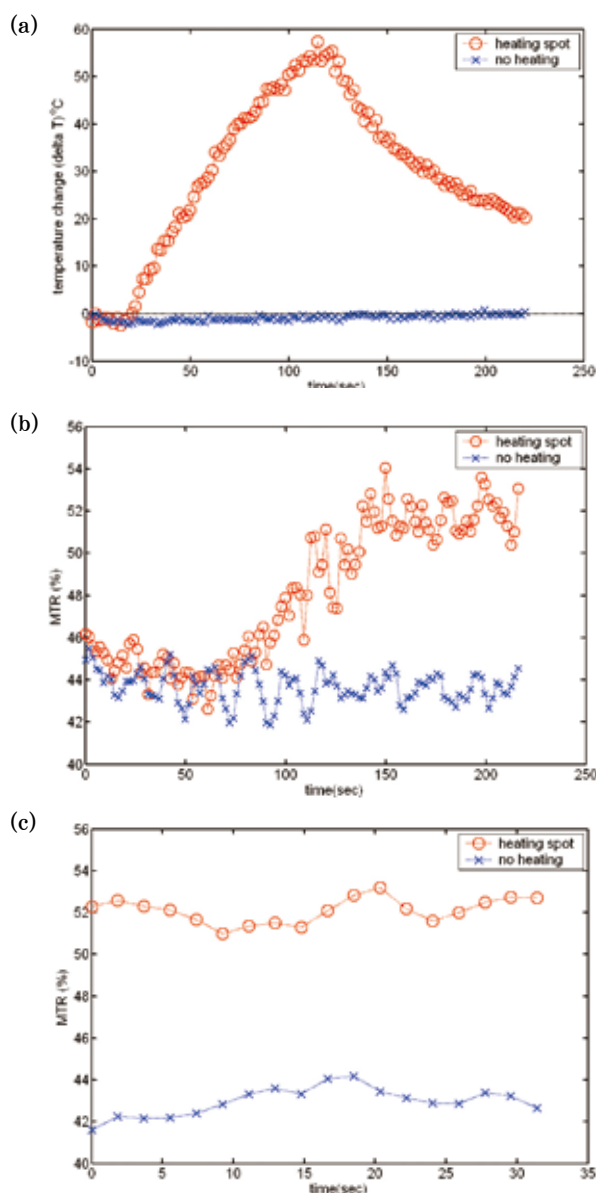
進行核磁共振導引的燒灼及高溫治療程序。這個平台具有操作簡便的圖像化介面，並可在高溫療法進行時作即時（real time）溫度圖譜顯示。研究團隊以豬肝進行高能聚焦超音波（HIFU）燒灼試驗，試驗後在豬肝片上所觀察到的燒灼尺寸及位置，與溫度影像圖上超過50°C所顯示的發熱區（hot zones）相符，驗證了聚焦超音波燒灼系統的正確度。

（二）動態顯影磁振造影於導引聚焦式超音波肝腫瘤治療之應用

研究團隊先前已開發治療肺癌的DCE-MRI技術，2007年開發另一項用來測量蛋白變性的新造影技術，並以豬肉及豬肝樣本在MRI掃描儀裡操作高能聚焦超音波（HIFU）測試這項技術。這項新技術使研究人員可以探究物理效應（熱能劑量）及生物效應（蛋白質變性程度）之間的關係，並以此技術申請一項美國專利。團隊在2007年下半年繼續建立及進行MRI導引 HIFU 的動物治療研究，以實驗兔的大腿作為熱處理的目標並且成功運用此燒灼手術方法。



圖三、溫度變化及磁化傳遞率（MT ratio, MTR）的擬色圖譜（pseudo-colored maps）。（a）每一張圖代表不同時間點，HIFU熱處理之前（t=4 s）、熱處理中（t=54 s、104 s）及熱處理後（t=153 s、203 s）。（b）熱處理後之組織切面與HIFU關閉後2分鐘之MTR圖譜的光學影像比較。



圖四、加熱區域（紅色）與未加熱區域（藍色）的溫度變化（a）與MTR（b）時間變化情形。關閉HIFU脈衝後2分鐘之MTR時間變化情形（c）。

（三）磁振造影導引聚焦式超音波肝腫瘤治療時焦斑形成及變化之研究

針對高能聚焦超音波（HIFU）焦斑形成過程作詳細的研究，並利用MRI做即時追蹤，期望對此過程有更精確地控制，以避免燒及正常組織，減少副作用。此研究利用溫度與MTR影像來描繪HIFU焦斑的邊緣，並與實際切片比較，前者可作為溫度連續追蹤，後者描繪組織凝固性壞死範圍。目前已可以在焦斑尚未形成前（MTR影像無變化），以溫度影像

呈現焦點位置，以作為定位之用。

（四）應用於腫瘤治療之高強度聚焦超音波熱治療系統之研究

高能聚焦超音波（HIFU）換能器能將聲能集中在想要治療的組織中，而其波強及升溫可達到組織壞死程度，此研究主要探討如何使用超音波換能器以外部加熱方式來做熱治療。研究發現，影像取樣頻率、系統移動狀況、影像資料處理及訊號傳送是發展追蹤燒灼及應用HIFU移除腫瘤熱療部分時影響追蹤正確性最重要的因子。初步結果顯示，具有影像追蹤功能的HIFU可以用聲能聚集（acoustic power convergent）在所需要的位置產生更好的加熱效果。研究團隊也以超音波傳導器並用顯色劑注射來定量地控制大鼠血腦障壁（Blood-Brain-Barrier, BBB）的開啟，體內試驗結果也顯示開啟是在聚焦區域。這些研究成果已經發表在國際期刊Ultrasound in Medicine and Biology。

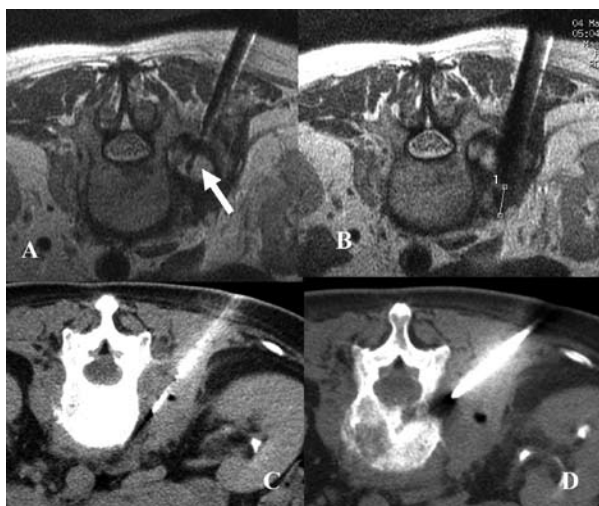
研究小組所提出的圓柱形相位陣列超音波換能器（cylindrical ultrasound phased array）已顯示能提供有效的乳房腫瘤燒灼治療，在合理的治療時間內達成且皮膚及肋骨不會被過度加熱。這些研究已經發表在國際期刊Physics in Medicine and Biology。

（五）磁振造影即時導引脊椎組織切片之先期研究

組織切片可藉著使用影像定位的方式，用細針去處理人體組織結構切片而不會造成很大的傷口。因為磁振造影有即時影像、無輻射性以及絕佳的軟組織對比度呈現等諸多優點，為脊椎及其他結構的影像定位之理想工具。

此研究旨在運用新發展的影像療法及器材來發展磁振造影即時導引脊椎組織切片的臨床及基礎試驗系統，並評估新產品的效果。在這

個研究中以此密閉式MRI對16位病人進行脊椎組織定位切片，結果顯示此MRI切片系統可以作精密的定位，找出真正需要的組織的位置，用來鑑定組織的細節差異，並有助於進行正確診斷，縮短檢驗時間。此研究也設計了初期磁共振造影導引切片假體（MR guided biopsy phantom），用來分析切片針的處理結果，已成功完成目前台灣最多磁共振造影定位切片案例並獲得良好結果，診斷率優於電腦斷層定位切片。根據假體進行定位針磁化率假影分析的測試結果，初步建立脈衝程序各參數參考值，包括頻寬（band width），視野（field of view）等。此參數為影響假影大小之關鍵，將應用於臨床切片作為驗證。



圖五、52歲婦女接受磁共振造影導引及電腦斷層（CT）導引切片術進行L1至L2位置脊椎切片並證明有椎間盤發炎（diskitis）。圖A與B顯示中軸方向在脊椎旁膿瘍（paraspinal abscess，箭頭所指處）的MR影像（TR/TE = 3529/13）導引針陰影；圖C與D顯示電腦斷層切片在軟組織窗值條件設定（soft tissue window）的軟組織影像比MR影像的對比差。

（六）功能性磁共振造影（fMRI）訊號提高在神經介入手術之應用

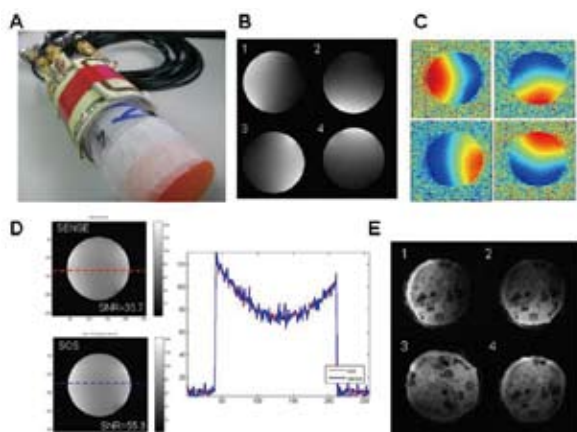
研究團隊以功能性磁共振造影效果最佳化及數據分析兩種方式加強功能性磁共振造影（functional MRI，fMRI）的血氧濃度依賴（blood-oxygenation-level-dependence，BOLD

）敏感度。2007年時，在沒有專用的介入式磁共振造影技術（iMRI）狀況下，臨床前試驗用超高磁場磁共振造影（3TMRI）檢查18個需要手術前功能性磁共振造影圖像的病人。此外，CO₂自動輸送系統及即時獨立成分分析（real-time Independent Component Analysis，ICA）處理系統已進行最佳化設定，此碳氣平台可用於術前腦圖評估、腦頸動脈支架手術之術前及術後評估、腦瘤化學放射治療及腦病變診斷特性等之臨床應用。

（七）以平行影像技術為基礎之介入式磁共振造影射頻線圈與系統

平行成像（parallel imaging）為一項新的磁共振造影技術，不僅可以減少掃描時間及電磁波能量吸收比值（specific absorption rate，SAR），也可減少傳統快速影像方法造成影像之扭曲及模糊的現象，提供介入式磁共振造影所需的高時間解析度之精確定位影像，並為病患建立一個更妥善的診斷及治療環境。

此研究旨在設計一個可與平行影像（parallel imaging scheme）相容的射頻接收線圈（RF receive coil），並且將MRI導引的肝腫瘤燒灼技術及/或切片技術進行最佳化處理。研究團隊製作去耦合的表面陣列線圈（decoupled phased array），並與平行影像方法結合，用降低k-space資料數據（k-space data numbers）的方式來減少訊號擷取時間。此研究也在任意形狀陣列線圈（the array coil with arbitrary geometry）的元件之間設計並組裝一個去耦性用的低輸入阻抗（low input-impedance）低雜訊指數的前置放大器（pre-amplifier）。透過這些成果，一個開放式人體表面陣列線圈就可以用在高能聚焦超音波（HIFU）上。



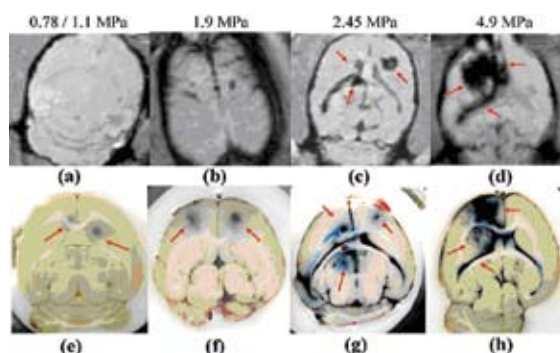
圖六、(A)用於大鼠成像系統的4頻道表面陣列線（four-channel phased array coil）；(B)假影圖像；(C)4個頻道的線圈敏感度圖譜；(D)SENSE及SOS重建的影像及相對應的切面剖析圖；(E)小鼠的腹部影像。

(八) 以核磁共振影像導引聚焦式超音波進行腦部治療—可行性探討

高能聚焦超音波（HIFU）可以局部性與可逆性地增加血腦障壁（BBB）的穿透性，BBB可用核磁共振影像進行偵測。但是這個好處卻可能伴隨一些副作用，例如微量出血（microhemorrhage）、紅血球外溢（erythrocyte extravasations）甚至大量出血（extensive hemorrhage）。雖然目前對比加強T1-加權成像核磁共振造影（contrast-enhanced T1-weighted MRI）可以用來偵測血腦障壁（BBB）的穿透性變化，它在聚焦超音波震盪後偵測組織出血的效果仍然有限。

因此，此研究以大鼠模式呈現使用核磁共振磁敏感加權成像（MR-SWI）技術鑑定及聚焦超音波引起的BBB破裂有關的可能組織出血。42隻Sprague-Dawley大鼠腦部單邊或兩邊進行以107次超音波震盪，並在有微氣泡存在的狀況下以脈衝模式聚焦超音波能量傳入腦組織來進行血腦障壁開口的定位。大鼠以T2加權及對比加強的T1加權MRI技術以及敏感加權成像技術（SWI）進行研究；組織的出血傷害用HE染色法分析，細胞凋亡以TUNEL

（terminal deoxynucleotidyl transferase biotin-dUTP nick-end labeling）染色法檢測。研究結果顯示，SWI用在偵測腦超音波震盪處理後的出血，比標準的T2加權及對比加強的T1加權MRI技術來得敏感。長期研究顯示，SWI在偵測損害後的復原過程也很敏感，因此能提供重要且可補充傳統核磁共振影像的資訊。這種技術在例如腦部藥物傳遞等的研究上具有應用潛力。



圖七、以不同聲功率作小動物腦部血腦屏障開啟時之效果。上排為活體MRI影像，下排為腦組織切片。切片中藍色區域代表腦組織經超音波照射後產生血腦屏障暫開，深紅色區域代表所伴隨的出血。(a,e) 0.78 (left) / 1.1 MPa (right); (b, f): 1.9 MPa; (c, g) 2.45 MPa; (d, h) and 4.9 MPa. 其中以0.78至1.1 MPa間之聲壓可以有效及安全產生血腦屏障暫開而不會產生出血。

三、多功能動物分子影像平台

(一) 微質體氣泡之開發與特性研究

微質體氣泡（microbubble）潛在的生物效應，對以穴蝕效應為基礎（cavitation-based）的超音波治療是很重要的，它可應用在如血栓溶解（thrombolysis）、藥物輸送及基因傳遞等。此研究主要目的在於發展微質體氣泡特性鑑定與特質分析的流程。已成功地製造以血清白蛋白為基礎內部充有丙烷（ C_3H_8 ）的微質體氣泡。比較其他種以脂質為基礎並且/或充有不同氣體微氣泡，所研發的這些氣泡至少可以在體內小鼠維持超過150秒的成像時間，可產生很強的穴蝕效應，改善B型超音波影像

(B-mode image) 的對比程度。此研究還將這些自製的微氣泡用在體內小鼠血管新生顯像及分子成像。此外，帶有血清白蛋白基礎微氣泡的高頻對比加強超音波顯像，已證明在B型肝炎病毒X基因轉殖小鼠是一種臨床前可有效用來鑑定肝細胞癌衰敗（hepatocellular carcinoma lesions）的血球動力學變化的工具，顯示這些微氣泡用在臨床前小型動物研究是具有可信度的。

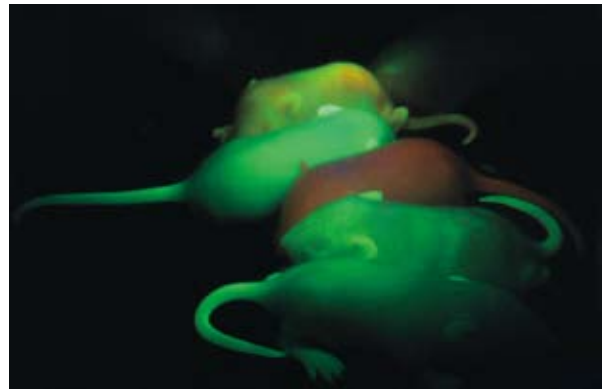
(二) 應用分子影像及條件式基因轉殖鼠於發炎反應之研究

先進的條件式基因轉殖動物技術可以在特定器官組織上進行誘發型基因轉殖或基因剔除的實驗，克服了傳統技術上無法對特定器官內之表達基因進行調控的限制，因此成為較完美的模擬人類疾病之動物實驗模型。這類的動物疾病模型已經應用於在最尖端先進的生物醫學研究，包括發炎免疫反應課題之研究裡。

此研究特別針對幾種動物模型進行轉譯醫學研究（translational medical research）。主題包括：生產新的可由RU486誘導轉換的綠紅螢光轉殖小鼠及分析牠們的組織專一性與敏感性；發明並分析可誘發的60KD熱緊迫蛋白質（Hsp60）基因螢光轉殖小鼠（conditional hsp60 transgenic mice）；發明並分析單核白血球沾粘因子（MCP-1）驅動子（promoter）活性報導影像基因轉殖小鼠（MCP-1 reporter mice）。完成此研究的關鍵點及最令人興奮的部分是探索這些轉殖小鼠模式在疾病診斷及治療的應用。結合光學、微正子發射斷層掃描儀（microPET）、SPECT/CT成像系統之多重影像技術平台（multimodality）之動物影像研究。

此外，此研究之成果亦首度提供證據證明二聚體（dimers）形式之DsRed-T1螢光蛋白能夠在轉殖基因小鼠內表現，並不嚴重損害小鼠生理功能；此研究也顯示Hsp60蛋白大量

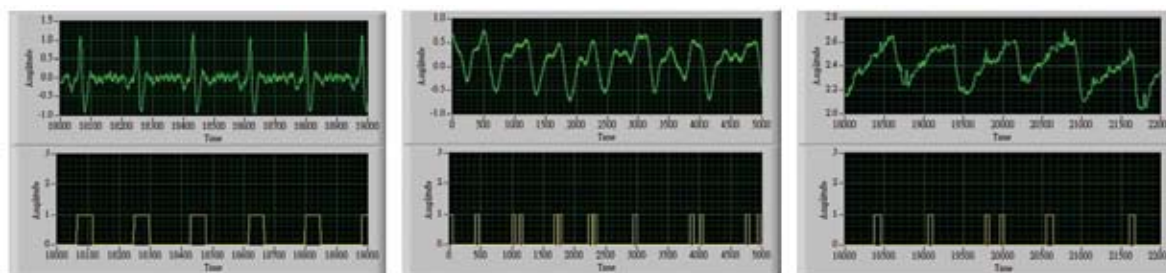
表現會導致心臟衰竭；結合條件式Hsp60轉殖小鼠及適當的螢光Cre轉殖小鼠能幫助未來針對Hsp60蛋白在啟動自體免疫反應、維持粒腺體功能平衡、調節壓力反應等之複雜角色的研究；MCP-1驅動子參與早期發炎反應並且與很多呼吸及免疫異常有關；此研究所建立的MCP-1轉殖基因鼠模式對於研究各種MCP-1相關的發炎性疾病是非常有用的工具。



圖八、醫工組實驗室產生之條件式基因轉殖小鼠在活體內因DNA重組而進行綠紅螢光變換。

(三) 微正子造影系統之影像改良—發展心搏與呼吸監視裝置

正子造影（Positron emission tomography, PET）是一種核子醫學影像技術，這種技術是將生命相關的生化物質與生命過程標記上正子放射核種，以分子及細胞層次來追蹤及測量體內重要的功能性與生理性訊息。研究小組為了小型動物試驗，發展心電圖訊號（ECG）、呼吸、體溫、血壓脈動（blood pressure waveforms）及血氧濃度（SaO₂）的監測平台，在無需使用電腦的情況下，進行資料擷取與記錄在記憶卡中，同時透過無線藍芽傳輸到個人電腦來即時顯示訊號波形與記錄之。此研究也利用血液對紅光與紅外光吸收光譜的差異性，透過微控制器擷取訊號與即時計算，達成非侵入式血氧濃度的即時監視與記錄。此研究還運用心電圖訊號、呼吸及血壓訊號觸發可以連續攝影測試過程的攝影機（CCD



圖九、上排圖組由左至右為心電圖訊號、呼吸及血壓訊號波形圖；下排圖組由左至右為心電圖訊號、呼吸及血壓脈道訊號（gating signal）整形圖。

camera) 來取得影像。這些觸發的訊號能夠幫助無位移干擾之微正子造影技術的影像重建。

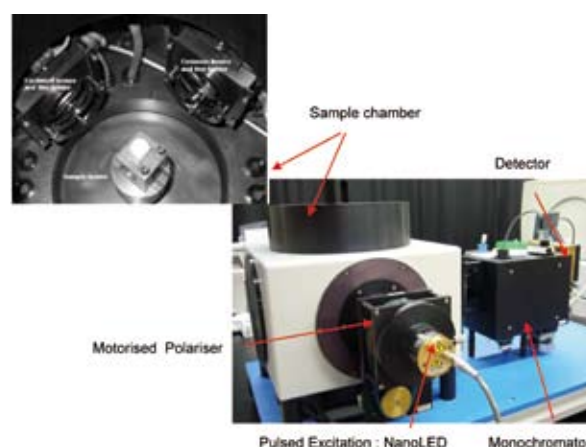
(四) 螢光共振能量轉換於脊髓挫傷後免疫調控因子變化之原位動態分析

脊髓挫傷後之免疫發炎反應所產生之各種免疫調控因子 (pro-inflammatory cytokines)，決定了受創後神經修復，尤其是功能性再生的復原程度。其中，腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 為一相當重要之免疫調控因子，是抗感染及抗腫瘤之免疫調控因子，但也會造成系統性發炎反應症狀 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。

此研究以 TNF- α 為指標性分子，研發利用螢光共振能量傳遞 (FRET) 原理的新定量方法-原位 (in situ) 動態連續偵測系統，定量分析脊髓挫傷後促發炎細胞激素 TNF- α 濃度隨時間變化的狀況，以即時掌握受創後神經修復及功能性再生的成功條件。研究團隊已成功在 AD 239 細胞系統表現 DsRed-TNF 及 ECFP-TNF Receptor 螢光融合蛋白對，將使用於 TNF- α 與 DsRed-TNF 對 ECFP-TNF Receptor 之競爭結合反應，並測量計算 ECFP-TNF Receptor 螢光生命期之變化，以期定量分析競爭之 TNF- α 濃度。在另外一組利用量子點 (Quantum Dot) 為螢光訊號分子的實驗中，其表面修飾之 TNF 抗體與 TNF 之結合導致 QD-abTNF α 螢光生命期之變化，並隨著 TNF α 濃度增加而變短，顯示螢光共振能量轉換及螢光

生命期量測具有作為「脊髓挫傷後免疫調控因子濃度即時定量分析平台」的潛力。

研究團隊還製造具有奈米孔徑的甲殼質 (chitosan) 薄膜，將此薄膜作為微透析探子 (microdialysis probe)，內徑約為 $650 \mu m$ ，外徑約為 $720 \mu m$ 。團隊將一小塊薄膜植入大鼠腦部來測試此薄膜的生物相容性，並以核子染色評估法來觀察周邊神經細胞的存活力。根據這些觀察，證明這個材料移植體內作為微透析探子具有相當程度的安全性。



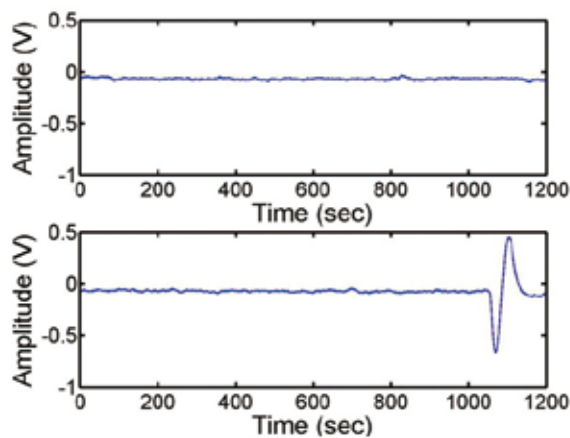
圖十、原位 (in situ) 動態連續偵測系統

(五) 在微電泳晶片上經由探測 DNA 電荷來完成 DNA 定量與定性分析

電泳分離是分析 DNA 片段特性不可或缺的基本技術，而在醫學臨床應用上，亦經常使用電泳技術來完成 DNA 的定序，進而鑑定有害微生物存在與否。電泳是以電場來分離帶電物質，這些帶電物質因為本身的帶電量、粒子

大小與凝膠的特性而決定了分離的時間。隨著半導體製程與微機電技術的進步，將電荷檢測電路、放大器電路結合毛細管電泳的分離系統整合於微流體晶片上，摒除需要外加的光學偵測系統，可在DNA片段分離上提供更迅速、經濟、普遍的結果。

此研究以直接偵測電流量的方式來評估一個有關DNA片段電泳分析的新概念。團隊製造了一個置放在壓克力材料上長 135mm寬 0.5mm深0.2mm微電泳通道的可攜式電泳晶片原型。團隊還發展出一個帶有可放大10000倍及具有0.1Hz及10Hz頻寬類比濾波器的偵測迴路。初步研究結果顯示這個電泳晶片原型可以接收到0.2 μ g未分離的DNA片段0.6V的電子訊號。微電泳通道是以準分子雷射（excimer-laser）及可放大10萬倍的低噪音放大器所製成，這個零件可以偵測非常微弱的DNA電子訊號。



圖十一、上圖為僅有Tris-硼酸緩衝溶液（Tris-Borate-EDTA，TBE）的電子訊號-時間變化曲線；下圖為含DNA標記TBE溶液者。

(六) 正電子斷層掃描小動物中的定量測量

正電子斷層掃描（positron emission tomography，PET）是一種在分子影像中最廣泛使用的形式，具有提供生理和功能資訊高精度定量測量的潛力和前途，可以從收集的影像資

料進行定量測量。這種高精確度的結果來自高品質的圖像重建和對正電子斷層掃描圖像資料形成中相關的各種物理因素進行可靠的補償。在此圖像模型中需要考慮的物理因素包括光子衰減（photon attenuation）、散射、隨機符合（random coincidence）、檢測器的解析度、停滯時間（deadtime）等。此研究已進行以下主題的系統性研究：相關光子衰減與散射的關聯性；發展將散射效應運用在PET新的能量依賴方式；選擇一些新方法運用在微正電子斷層掃描R4（microPET R4）系統提供未來常態使用。此外，團隊在2007年也開始探索PET視野範圍影像經常性不一致的空間鑑別率（spatial resolution）問題，尤其是在趨近視野周圍常發生所謂視差（parallax errors）的現象。此研究也試圖發展一些回復空間鑑別率的前處理策略，並且將這些策略方案與選用的一些影像重建系統（image reconstruction algorithms）結合運用。

研究團隊相信這些研究可以明顯提高使用microPET R4進行小動物造影定量測量的精確度。這些用在microPET R4技術未來亦可應用到人體造影或動物造影所採用的其他PET機種或系統上。

四、發展台灣生物醫學影像產業

醫工組在2007年獲得科發基金醫材研發特別經費補助，執行「推動台灣生醫影像產業之具體計畫」，開發磁振導引高能聚焦超音波腫瘤熱治療系統、及高頻超音波系統二項產品，建立一產品設計工程小組，成功地設計製作此二項產品的原型機，準備進入動物實驗階段，已為台灣推動醫療器材產業建立一個成功的模式。

奈米醫學研究中心

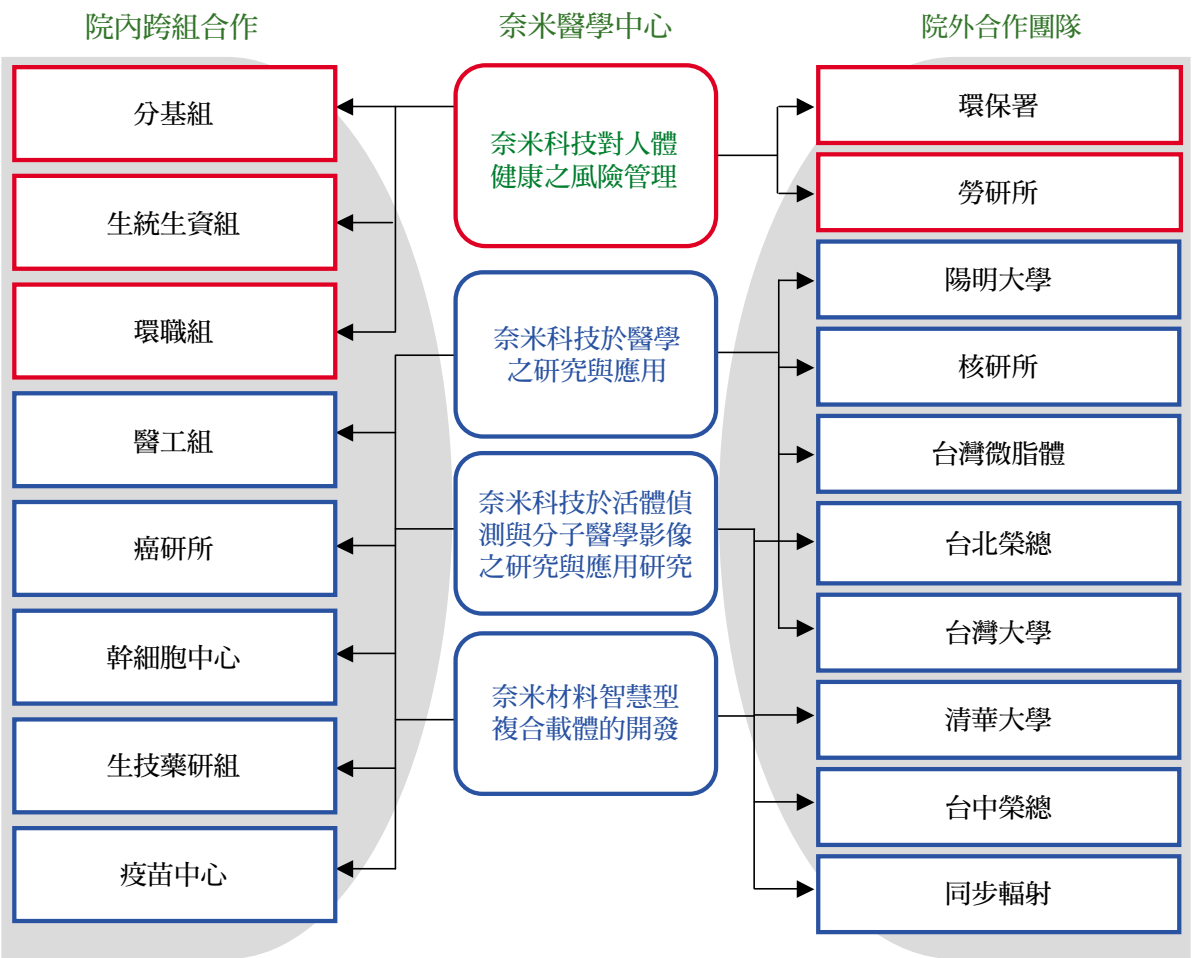
奈米醫學研究中心（以下簡稱奈米中心）於2004年成立，其目標為：(1)統籌並執行院內之跨領域奈米醫學研究；(2)協調與整合國內奈米科技相關領域在醫藥衛生之應用研究；(3)培育奈米醫學科技研究人才；(4)促進奈米醫學相關領域之學術研究交流與合作。

奈米中心執行策略規劃四大研究主題，包括：(1)奈米粒子於生物體之安全性評估（人體健康風險評估）；(2)奈米科技於醫學之研

究與應用；(3)奈米科技於活體偵測與分子醫學影像之研究與應用；(4)奈米材料智慧型複合載體的開發與在生物醫學上的應用。

奈米中心逐年推動院內跨領域研究，建置院內奈米醫學核心設施，促進院內跨組奈米醫學研究，架構整合性研究網絡，協助培育台灣奈米醫學研究人力，提供奈米醫學研究交流平台及提昇奈米科技技術及醫學應用策略。

研究發展方向



重要成果

一、奈米標靶放射成像及治療藥物之研究

奈米科技在很多生物醫學領域的應用上具有極大的潛力，這些領域包括癌症預防、診斷與治療。最近在癌症治療藥物研發的進展包括：透過被動及主動標靶方式研發奈米微脂體（nanoliposomes）及奈米免疫微脂體（nano-immunoliposomes），期望以多功能與多效價標定（multivalent targeting）腫瘤位置，進行診斷與治療雙用途的分子顯像研究。這些進展開創奈米科技應用在更高專一性、更具效力及更少毒性作用的抗腫瘤診斷及治療發展的新契機。

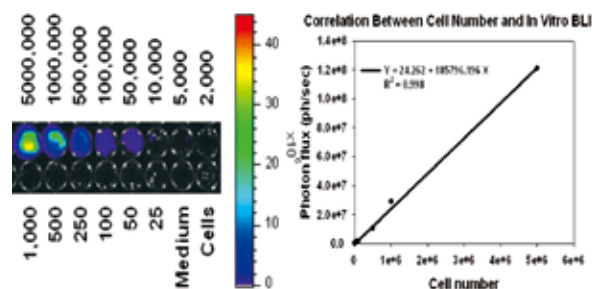
要製作具有臨床治療潛力的奈米微粒作為藥物與基因輸送的介質，必須測量奈米微粒在活體動物的分布，也必須以快速定量的方式測量奈米微粒輸送藥物或基因治療後動物的生理現象。分子影像技術本身是一個快速進步的研究領域，與許多現有的分析方法比較，分子影像技術具備非侵入式生物體觀察的特點，因此可以達成量測奈米微粒在活體內的分布，及以定量的方式評估奈米藥物的治療效果。

奈米中心2004-2008年間的整體研究主題包括：(1)新型雙功能及雙效被動及主動奈米標靶放射藥物的研究與發展；(2)臨床前生物體分布研究、藥物代謝動力學、放射劑量評估、以及治療惡性腫瘤及腹水動物模式之奈米標靶療法藥物動力學（pharmacodynamic）研究；(3)新型雙功能及雙效奈米標靶療法之腫瘤標定及療效反應的體內放射及光學分子成像研究。

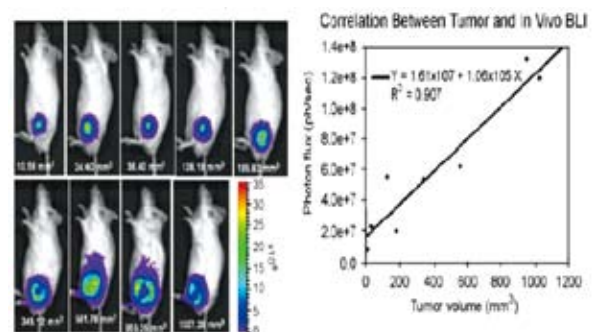
奈米中心有台灣第一個抗癌分子奈米生物標靶腫瘤及腹水療法的放射藥物整合性合作研究發展計畫。已進行奈米標靶藥物設計及調配的實驗室臨床前動物模式研究，並聚焦在以微

脂體及免疫微脂體奈米粒子來研發與備製被動及主動奈米標靶療法，以傳送化學療法及放射化學雙效組合療法來選擇性標定腫瘤及腹水，並且研究其生物體分布（biodistribution）、藥物代謝動力學、輻射劑量評估（radiation dosimetry）、療效評估及奈米標靶療法劑量評估，將體內分子成像技術運用在研究藥物標定及療效反應。這個奈米醫學研究的創舉造就台灣新型抗癌藥物研究發展、應用及跨專業的研究人才培育及合作。

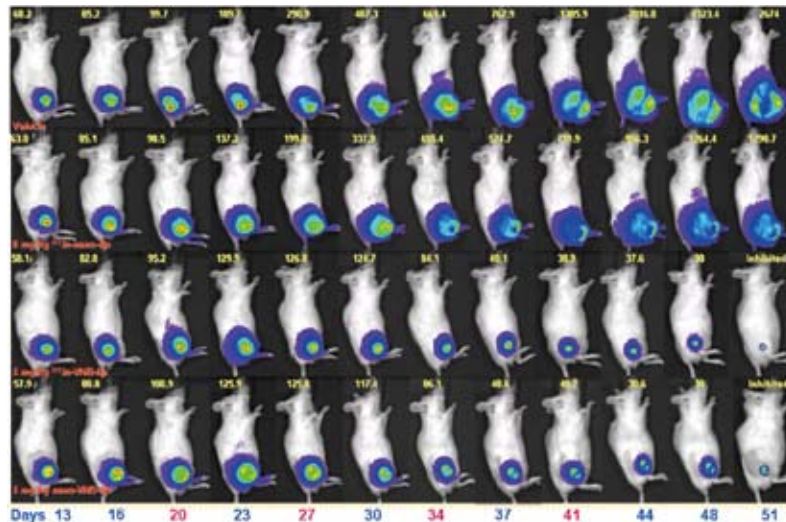
中心也進行藥物研發流程最佳化的探索及比較，並將確認惡性腹水治療之奈米標靶放射藥物從實驗室到臨床可能的轉譯方式研究。這個新的整合性平台技術不但可提昇癌症治療藥物的發展，也可加速其他疾病治療藥物的發現與發展。



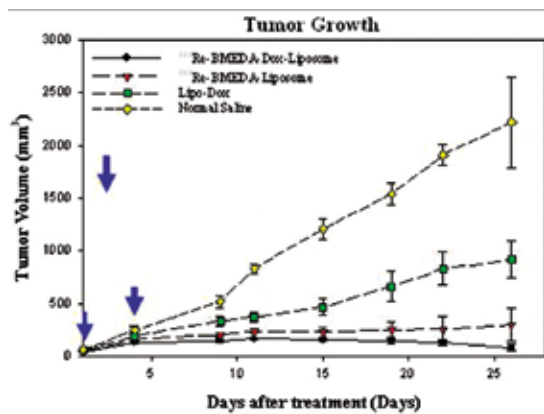
圖一、CT-26/tk-luc腫瘤細胞株表現螢光酵素（luciferase）的體內生物螢光。CT-26/tk-luc 細胞株的細胞濃度由 5×10^6 個細胞稀釋到 25 個細胞，並在加了螢光酵素受質之後以儀器進行掃描。培養槽裡含有細胞及培養液但不含螢光素（luciferin）者作為反面對照組。研究顯示細胞數及生物螢光的強度（光子數/秒/槽，photons/s/well）呈現明顯正相關（ $R^2 = 0.99$ ）。



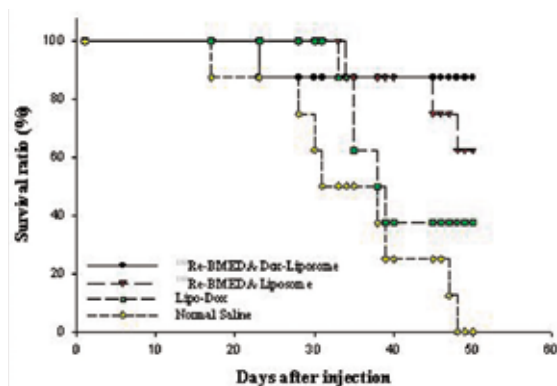
圖二、活體動物皮下腫瘤生長監測之螢光顯像。CT-26/tk-luc 細胞株以皮下注射方式打進BALB/c 小鼠（n = 4）。腫瘤的成長狀況每週以生物發光指數（BLI）及直接測量進行監測與定量。結果顯示，生物發光指數與腫瘤體積呈現明顯正相關（ $R^2 = 0.95$ ）。



圖三、帶有HT-29/luc 腫瘤SCID 小鼠之體內生物螢光顯像。HT-29/luc 腫瘤細胞 (2×10^6) 以皮下移植方式植入SCID母小鼠的大腿背部，接著以被動奈米標靶 ^{111}In -NanoX/VNB-微脂體在所顯示的日數注入此小鼠體內。結果顯示， ^{111}In -VNB-微脂體 (^{111}In $100 \mu\text{Ci} \times 4$ and VNB $5 \text{ mg/kg} \times 4$) 放射療法及NanoX-VNB-微脂體化療 (VNB $5 \text{ mg/kg} \times 4$) 兩種雙重療法組別都顯示出具體的治療效果。



圖四、Balb/c小鼠動物模式中CT-26腫瘤以 ^{188}Re -微脂體被動奈米標靶放射療法及 ^{188}Re -DXR-微脂體奈米標靶放射化學雙效處理-雙效治療、生長療效-生長療效及協同療效都顯示抑制腫瘤生長的療效。



圖五、Balb/c小鼠動物模式中CT-26實心腫瘤以 ^{188}Re -微脂體被動奈米標靶放射療法及 ^{188}Re -DXR-微脂體奈米標靶放射化學雙重療法處理後之小鼠存活曲線療效圖示。治療結果顯示奈米放療之有效性及雙效奈米放化療之協同療效，其中25%小鼠腫瘤完全消失。

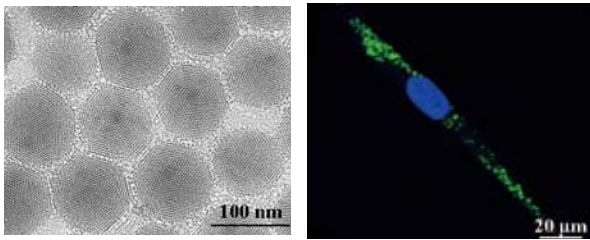
二、以奈米科技方法研究幹細胞生物學

幹細胞用在更換受損細胞族群的治療方法已受到高度重視，而要分辨細胞再生是否來自外部細胞來源，發展追蹤病患體內治療性幹細胞的技術是重要關鍵。

奈米科技可輔助生物醫學諸多技術之發展，例如成像技術、藥物傳輸、生物標記及生物感應器。在追蹤幹細胞時，最常使用含有磁共振造影 (MRI) 顯影劑 (contrast agents, 例如氧化鐵及釷 (gadolinium, Gd)) 的超順磁性奈米粒子 (superparamagnetic nanoparticles) 作為顯像分子。以這些奈米粒子進行幹細胞追蹤卻有2個限制，一個是這些奈米粒子進入細胞內部的效率很低，另一個是它們會對幹細胞生物功能造成傷害。因此，這個研究的主要目標就是發展一種具有高細胞內轉效率 (cellular internalization efficiency) 及高生物相容性的奈米粒子來標定及追蹤人類間質幹細胞 (human mesenchymal stem cells, hMSCs)。主要的研究成果如下：

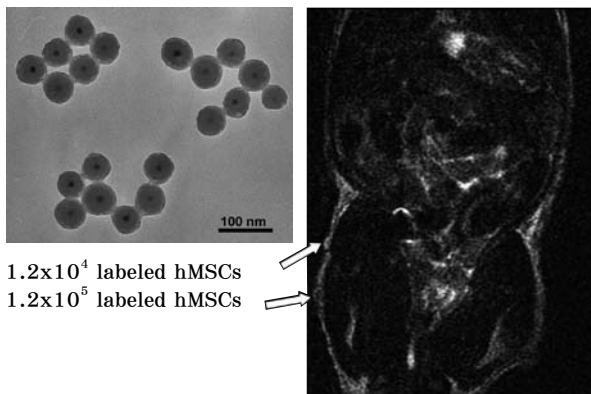
1. 合成一個由顆粒直徑110nm的中孔洞奈米

矽球（mesoporous silica nanoparticles, MSNs）組成的新介質，這個矽球展現了生物相容性、耐久及高內轉效率優點，並且具有追蹤幹細胞的應用潛力；



圖六、中孔洞奈米矽球（mesoporous silica nanoparticles, MSNs）的型態與其螢光追蹤功能。

2. 將螢光素異硫氰酸鹽（fluorescein isothiocyanate, FITC）加入以矽為外殼的粒子，製成直徑為50nm的超順磁性氧化鐵奈米粒子（superparamagnetic iron oxide nanoparticles），名為 SPIO@SiO₂(FITC)，已被發展成為一個雙功能磁性介質，可有效率地標記幹細胞，應用在磁振造影上；



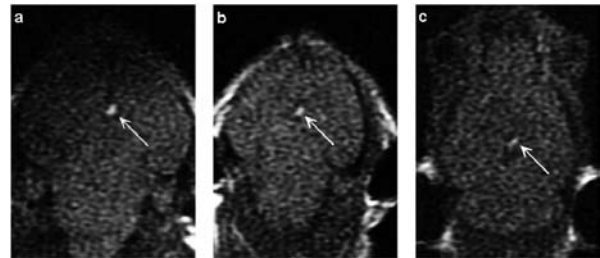
圖七、SPIO@SiO₂(FITC)（左圖）在活體內幹細胞標定之偵測（右圖）。

3. 由SPIO@SiO₂ 奈米粒子與FITC-MSNs 矽球共同壓縮合成狀似不倒翁（tumbler-like）帶磁性有FITC標記的中孔洞奈米矽球（名為Mag-Dye@MSNs），這些矽球標定幹細胞能力更好；



圖八、Mag-Dye@MSNs中孔洞奈米矽球的合成方式及其標定幹細胞的效果影像。

4. 合成雙效功能的Gd-FITC 中孔洞奈米矽球（名為Gd-Dye@MSNs），這種矽球擁有螢光及順磁，可以應用在人類間質幹細胞裡，作為有效的MRIT1效應強化追蹤子（T1-enhancing trackers）。

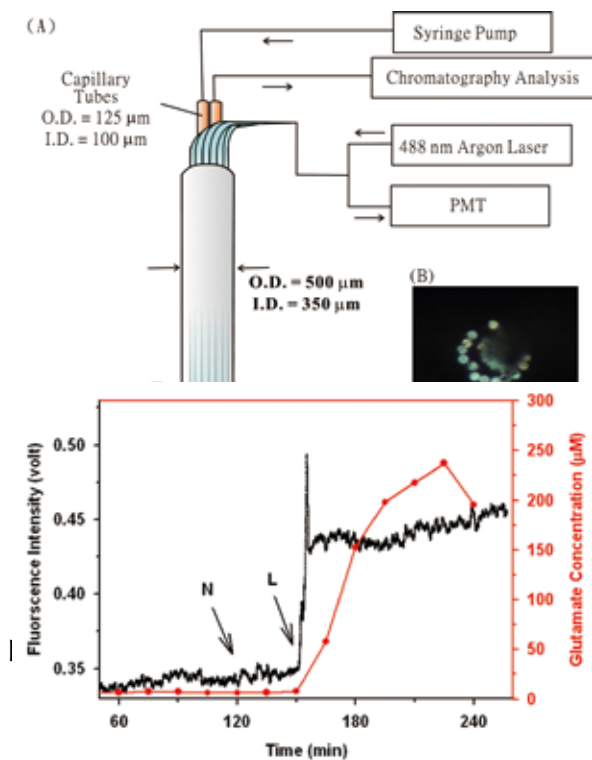


圖九、Gd-Dye@MSNs中孔洞奈米矽球在人類間質幹細胞內的移動狀況。

三、光學能量傳輸/虧損及神經化學物質傳送/分析之體內可移植性同步雙功能微設備

研究小組設計製造一個包含微透析探針（microdialysis probe）及13束光纖的可移植性雙功能針狀的微探針（microprobe, 500 μm 光密度（o.d.）），成為一個整合型微探針（combo-microprobe）。這種整合型微探針可以進行體內神經化學物質傳遞/分析及光能傳輸/虧損。可移植的微設備被密集地研發來作為活體診斷、監測及傳輸用途的工具，包括運用在中樞神經系統。

小組將這種整合型微探針移植到一個被麻醉的大鼠腦部，透過微透析（microdialysis）管注及分析來同步觀察腦部缺血誘發的細胞外麩胺酸（glutamate）濃度，並透過光纖偵測滲透出來的螢光奈米球（nanosphere）來觀察增加的血腦障壁（blood-brain barrier, BBB）通透性。這種整合型微探針可以被應用在未來的各種體內生物醫學調查，光纖探針則可以提供光能傳輸及虧損的應用管道，而微滲透可以同時被用來在生理模擬之下進行特定器官神經化學物質的傳遞及分析，這是兩種重要功能具突破性的整合。



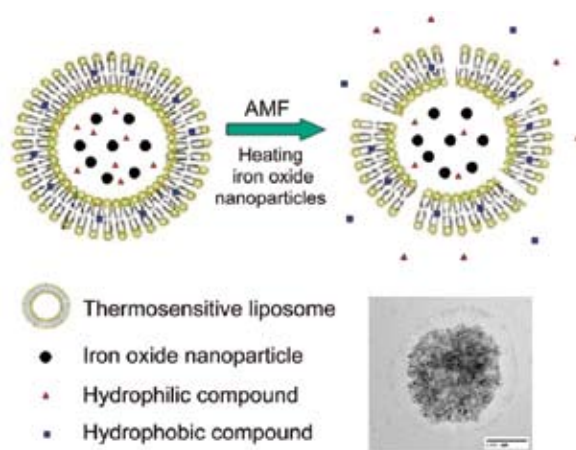
圖十一、整合型微探針移植到一個被麻醉的大鼠腦部，以在缺血性腦傷害（ischemic insults）發生時同步監測腦血管中預先處理的螢光奈米球的滲出物（連續線）及麩胺酸（glutamate）濃度（含點線）。N是注射奈米球溶液的時間，L是大腦結紮時間。

四、有機無機奈米複合載體在生物醫學包覆感熱微脂體包覆奈米氧化鐵奈米粒子在藥物控制釋放與MRI診斷上之應用

奈米中心發展一種複合的有機無機奈米載體平台來協助處理診斷、治療、標定、傳遞化學物質及控制藥物釋放。一般而言，有機奈米載體具有生物相容性、生物分解性、也容易配製，反之，無機奈米載體常有一些獨特的物理特性是很適合用來進行診斷。所發展的這種複合性載體平台結合了有機及無機材料的優點，例如有些複合性載體用感熱微脂體來包覆氧化鐵奈米粒子。這些微脂體可以很容易地依據設定目的的體內物質傳遞進行修飾，用來攜帶恐水的及親水的藥物，而氧化鐵奈米粒子則

作為診斷用途核磁共振造影（MRI）的造影劑（contrast agent）。此外，包埋的平台裡的交流電感應磁場加熱源可以控制藥物從感熱微脂體釋出的狀況。

研究發現在固定量的膽固醇（cholesterol）存在下有效經由調整二硬脂酸磷酸脂膽鹼（DSPC）與二棕櫚酸磷酸脂膽鹼（DPPC）的比例，可將感熱微脂體的熱感溫度範圍調整在37-52°C之間。研究團隊並自行合成大小均一表面有聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）分子修飾約16 nm 大小的氧化鐵奈米粒子及建立交流電（AC）感應磁場的儀器設備。



圖十二、示意圖顯示透過非侵入式交流電感應磁場（alternative magnetic field, AMF）控溫，加熱感熱微脂體包覆的氧化鐵奈米粒子而控制藥物的釋出。

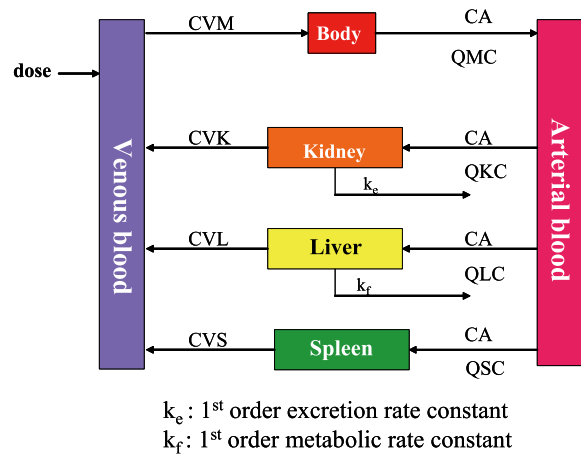
五、量子點（quantum dots）之藥物動力學及安全性評估—量子點705奈米粒子在小鼠的電腦計算及超微結構毒理學

奈米量子點（quantum dots）是現今發展現代化工業中最為常用的奈米物質，奈米毒性（nanotoxicology）的探討絕大多數都是針對奈米技術，對奈米物質的毒理學研究非常缺乏，其中多數的研究著重在體外細胞（in vitro）上的探討，只有極少數的動物體內（in

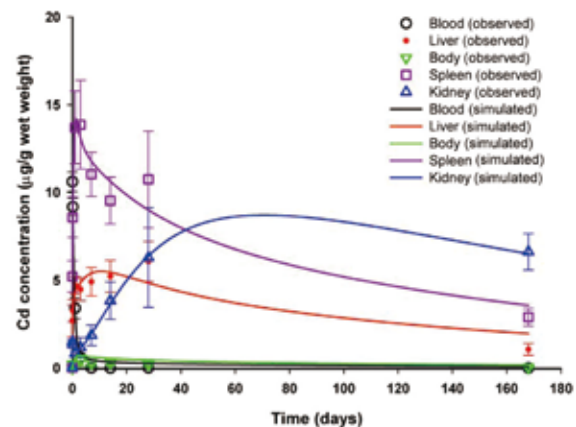
vivo) 研究。奈米中心透過實驗小鼠，針對奈米量子點進行典型藥物動力學 (pharmacokinetics) 試驗、奈米毒理學 (nanotoxicology) 與毒理基因體 (toxicogenomics) 等研究。

奈米中心給予雄性國際通用封閉群小鼠 (ICR mice) 一個靜脈劑量的量子點705奈米物質 (QD705) 後進行超過6個月的藥物動力學及毒理學研究。試驗過程中在第3、7、14、28天及第6個月的第1、4及24小時的每個時間點犧牲一組6隻小鼠，並且在第24小時、第28天及第6個月進行重量平衡模式研究 (Mass balance studies)。研究團隊使用感應耦合電漿質譜分析儀 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) 來分析小鼠的組織、尿液及糞便中鎘 (cadmium, Cd111) 的濃度，這種物質是QD705的主要成分 (佔46%)。根據這些試驗結果建立一個藥物生理代謝動力學 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 電腦模擬模型，這個模型具有優越的組織代謝活躍性及分布的時間序列變動預測能力。

QD705奈米物質在至少28天的期間內呈現持續性地累積在脾臟、肝臟及腎臟，在第6個月時此物質中的有毒元素鎘仍然殘留於腎臟。雖然在光學顯微鏡觀察下脾臟、肝臟及腎臟的組織學變化並不顯著，但是使用電子顯微鏡觀察許多腎臟樣本時，發現給予QD705後第28天及第6個月時腎小管上皮細胞 (renal tubular epithelial cells) 有明顯的粒腺體變化。研究團隊因此建議應移除QD705中的有毒元素鎘，以避免鎘長期累積於腎臟的潛在健康效應。



圖十三、小鼠體內QD705物質之藥物生理代謝動力學 (PBPK) 模型架構。CVM、CVK、CVL及CVS分別代表QD705在靜脈血液、腎臟、肝臟及脾臟的濃度。CA 是QD705在動脈血液裡的濃度。QMC、QKC、QLC及QSC分別代表血液流向身體、腎臟、肝臟及脾臟。



圖十四、藥物生理代謝動力學 (PBPK) 模型模擬狀況與一個靜脈劑量在第6個月時的QD705試驗組織濃度進行比較。

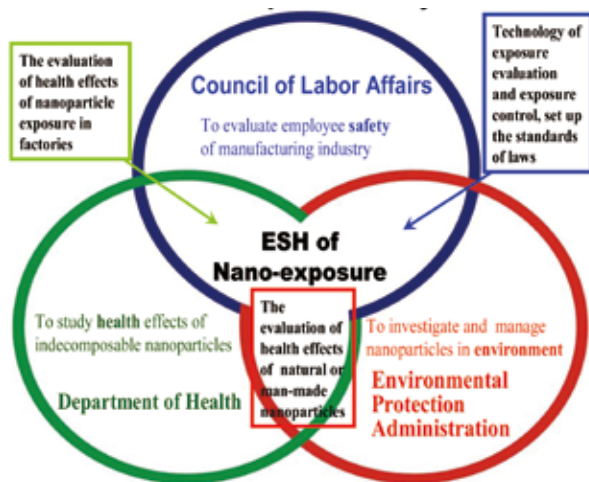
六、奈米科技與健康風險評估—奈米安全與奈米藥物之標準化評估平台

奈米中心針對奈米物質與生物系統間交互作用的研究上扮演領導者的角色。中心在2007年所建構奈米懸浮粒子 (nano-aerosols) 的健康潛在風險曝露箱系統 (exposure chamber system) 的奈米粒子曝露箱系統，可用於評估氣懸 (airborne) 奈米粒子對細胞及動物曝露的風險。

這個曝露箱系統由3個部分組成：(1)奈米粒子產生器產生均勻分佈的奈米懸浮粒子及可吸入性的奈米藥物，(2)雙重隔離裝置來避免意料之外曝露，以及(3)一個粒子篩選器及計數器來達成即時（real-time）監測粒子大小分布及濃度，其優點是實驗動物可在不需要麻醉的狀態下進行實驗。

這個奈米粒子曝露系統的建造，整合了許多專業領域的知識而成為一個全方位的研究平台，未來亦可針對使用者需求，提供客製化的新型設計。

Nano-exposure Study



圖十五、奈米物質曝露研究關係圖。



圖十六、對於動物及細胞的奈米懸浮粒子（nano-aerosols）健康潛在風險曝露箱系統（exposure chamber system）。

免疫醫學研究中心

免疫醫學研究中心（以下簡稱免疫中心）設立於2007年8月，主要任務如下：

1. 建立訊息傳導分子（例如蛋白質激酶及去磷酸酶）之基因剔除小鼠技術，用以建立免疫疾病（例如自體免疫及氣喘）、癌症免疫調控及傳染病免疫調控的動物模型；
2. 建立免疫學研究相關之基因剔除及轉殖小鼠庫；
3. 研究免疫細胞之訊息傳導及免疫系統之調控機轉；
4. 開發新型免疫技術及免疫治療方法，以促進我國生物科技及生物製藥的發展；
5. 培訓國內免疫學研究專業人才，推廣及促進我國免疫學研究；
6. 協助整合國內免疫學基礎及臨床研究，協助達到世界級免疫醫學研究水準。

免疫學在生物醫學研究上具有重要且獨特的地位，近年來，已發展為一個涵括小至基因操控，大至人體實驗的全方位研究。在基礎研究上，免疫研究已開發出如單株抗體、流式細胞分析儀等重要技術；在應用醫學上，免疫機制的知識已協助發現許多疾病的致病機轉，並進而促進傳染病疫苗與癌症免疫治療的研發。

免疫中心成立的宗旨，除了從事免疫醫學創新研究，協助將免疫技術推廣運用於各領域生物醫學研究與臨床治療，並積極與國內外研究人員進行研究合作，促成合作網絡，建立具國際水準的研究平台。

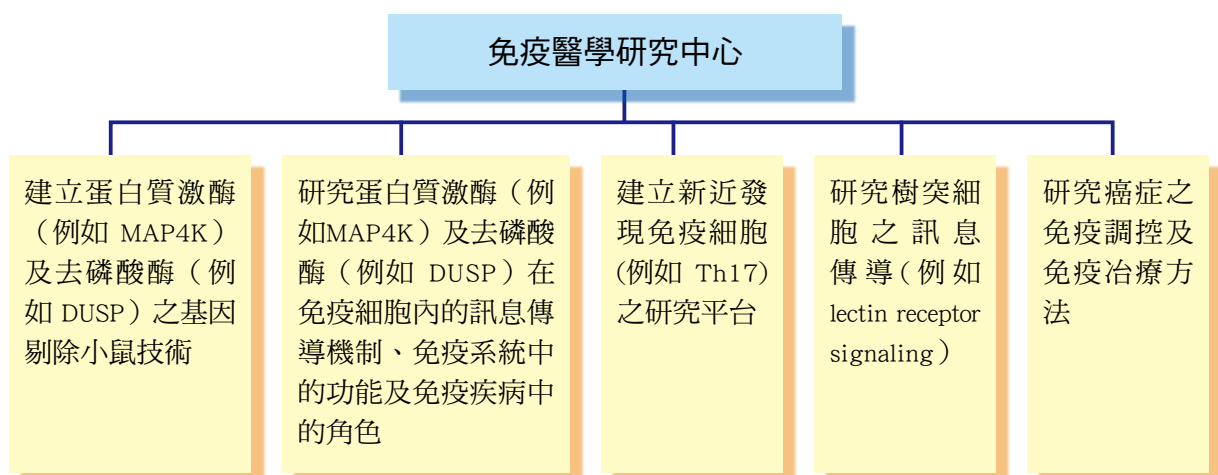
研究重點

免疫中心之研究重點為：利用基因剔除小鼠、分子生物及基因醫學方法研究免疫系統之調控機制；以微觀角度著眼於訊息傳導分子，如蛋白質激酶（kinase）及去磷酸酶（phosphatase），在免疫反應及免疫細胞分化及活化過程中的角色。

籌備進展

中心於2007年8月成立後，延聘譚澤華教授擔任特聘研究員兼中心主任，積極延攬優秀免疫研究人員，規劃實驗室及採購大型儀器，以及推動研究合作。目前已延攬3位助研究員、4位博士後研究學者、9位研究助理及1位秘書兼科管人員。

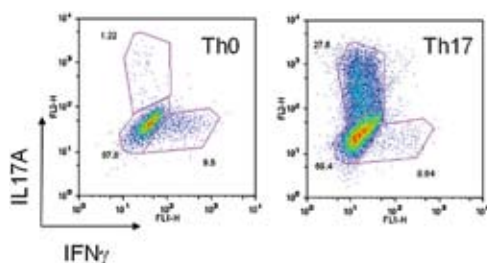
研究架構



重要成果

一、MAP kinase pathway對T細胞的發生及免疫調節之功能研究

MAP kinase pathway對T細胞的發生、存活、分裂、及Th1/Th2之分化極為重要。現存報告顯示MAP kinase的活性可被MAP4K一族之蛋白質所調控，而基因剔除小鼠實驗則進一步證明MAP4K能影響T細胞之活化及自體免疫疾病之引發。為詳細闡述MAP4K對T細胞免疫反應之調節功能，已創建多種T細胞專一之MAP4K基因剔除小鼠以完整瞭解MAP4K一族蛋白質的功能，並已成功創建MAP4K5基因剔除小鼠，同時也進行MAP4K1、MAP4K2、及MAP4K3之小鼠胚胎幹細胞之基因操作。在基因剔除小鼠創建完成後，中心將對其免疫系統做一系列之探討。現階段首先專注於研究MAP4K對一種T細胞（Th17）之分化及作用機制的調控機制（圖一）。Th17已被證明與



圖一、T細胞於Th0或Th17培養基中四天後由intracellular staining方式測量interferon γ 及IL17A之分泌來判定細胞分化之結果。

自體免疫疾病有密切的關係，其分化需要IL-6及TGF β 以及轉錄因子ROR γ 之作用，但Th17細胞訊息傳遞機制仍未被闡明。為此，中心已另創建兩系Th17報告基因轉殖小鼠以利於Th17細胞之純化及進一步之研究。為能更完整瞭解MAP kinases對T細胞免疫反應之作用，此研究亦選擇多種與MAP kinase調控相關的基因以創建條件性基因剔除小鼠。同時，亦將建立一個涵括數種組織專一性Cre基因轉殖小鼠

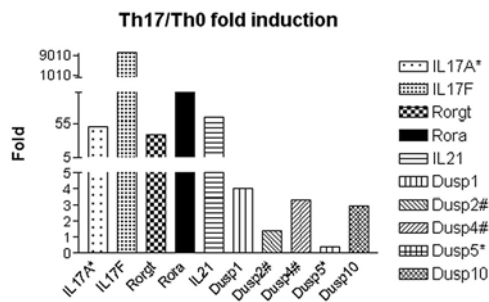
的群落。透過這兩類小鼠的交配，可望獲得多種組織專一性基因剔除小鼠以有助於對MAP kinase免疫調節功能之系統性研究。

二、蛋白質去磷酸酶（Protein Phosphatase）基因剔除小鼠模型之建立及免疫功能研究

MAP kinase的活性除可被MAP4K所調節外，同時亦受phosphatase一族之蛋白質所調控。目前研究人員認為phosphatase不但可被MAP kinase引發來進行對MAP kinase的負反饋作用，且其基本活性亦對訊息傳遞之臨界點設定有重要的指標性。Phosphatase可根據其胺基酸專一性而被分為serine/threonine、tyrosine、及dual specificity phosphatase（DUSP），其中具有MAP kinase binding（MKB）domain之DUSP被稱為典型DUSP，而其他則被稱為非典型DUSP。

為詳細闡述DUSP對regulatory T cell（Treg）及Th17的分化及調節之影響，此研究進行純化Treg及Th17細胞來進行DUSP之轉錄研究，並觀察DUSP之引發是否與Treg及Th17之分化有相關性（圖二）。為此，研究已建立Th17報告基因轉殖或殖入小鼠以利於Th17細胞之純化。其次，為能更完整瞭解DUSP訊息傳導之機轉，研究團隊挑選一已知對T細胞分化有重要功能之DUSP及DUSP5，來做進一步的研究。團隊將利用基因重組之變異DUSP5來進行受質捕捉（substrate trapping）及二維蛋白質電泳實驗，以期發現未知之DUSP5受質。同時也將利用MAPK抑制劑來研究DUSP5和MAPK之間的關聯和依賴性。最後將創建DUSP5條件性基因剔除小鼠以利DUSP5 in vivo功能及DUSP5對Treg及Th17之分化及調節的研究，並利用現存之小鼠基因剔除胚胎幹細胞資料庫來快速進行多種DUSP之基因剔除小鼠創建，以求對DUSP一族蛋白質之功能有完整地瞭解。

於進行DUSP研究同時，此研究也針對serine/threonine phosphatase一族的免疫調節功能從事進一步的研究。先前所創建protein phosphatase 4 (PP4) 條件性基因剔除小鼠，並已報導PP4在T細胞之分化及凋亡之功能。現階段正利用PP4條件性基因剔除小鼠來進行DNA修補及免疫細胞分化過程中VDJ rearrangement之訊息傳遞機制的研究，同時也正利用PP4抑制劑如okadaic acid等來進行細胞組織培養的體外實驗，以探討PP4一族phosphatase之功能。最後，此研究將創建PP4同族之PP2A條件性基因剔除小鼠及PP6基因剔除小鼠以利於PP4一族phosphatase之全方面研究。

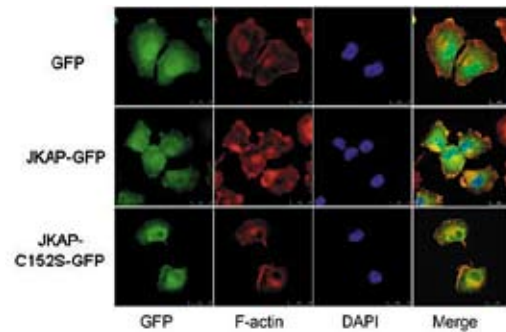


圖二、第四天培養分化之Th0或Th17細胞其RNA經過反轉錄為cDNA後，藉由即時Q-PCR方法測量已知之Th17相關基因（IL17A, IL17F, Rora, 及IL21）、或Dusp一族基因（Dusp1, -2, -4, -4, 及-10）之引發現象。

三、JKAP/DUSP22研究

JNK pathway-associated phosphatase (JKAP/DUSP22) 表現在許多不同的組織和細胞中，顯示JKAP在生物體內的重要性。由純化蛋白的實驗發現JKAP可以去除部分細胞蛋白酪胺酸（tyrosine）位置的磷酸化，由分子量大小推測focal adhesion kinase (FAK) 應該是JKAP受質之一。以免疫沉澱法純化細胞FAK作為受質，發現JKAP的確可以去除FAK酪胺酸位置的磷酸化；相反的，喪失去磷酸酶活性之突變JKAP (JKAP-CS) 則沒有此作用。已建立可調控JKAP 與JKAP-CS表現的細胞株，結果顯示JKAP會降低細胞中Src誘發之FAK的酪胺酸磷酸化程度，且降低血清與生長

因子所誘發之細胞移動；相反地，JKAP-CS則會增加這些現象。此研究顯示JKAP的功能是調節細胞移動之訊號傳導。由於細胞移動是免疫反應中很重要的環節，此研究亦已建立JKAP之基因剔除小鼠以研究此基因在免疫系統發育與免疫反應中扮演之角色。（圖三）

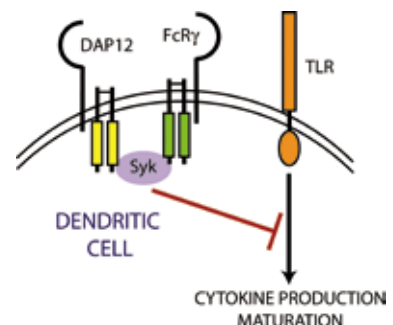


圖三、JKAP在細胞內之分布與肌動蛋白纖維聚集區相重疊，此現象與JKAP調節細胞運動之功能相吻合。

四、樹突細胞生物學之研究

(一) 樹突細胞中含有ITAM片段之DAP12與FcRβ共同缺失導致TLR反應增強

先前的研究已發現在巨噬細胞中含有ITAM片段之DAP12缺失會導致TLR反應增強，這種負向的調節顛覆了含有ITAM片段之分子皆負責正向訊號調控之傳統觀念。雖然如此，DAP12缺失的樹突細胞並未發現類似的情形。因為樹突細胞中含有ITAM片段之分子除了DAP12外還有FcRβ，所以此研究生產了DAP12與FcRβ共同缺失小鼠來研究樹突細胞，得到與DAP12缺失的巨噬細胞相似的TLR反應增強，目前正繼續研究其作用機制。此研究已發表於2008年的歐洲免疫學雜誌（*E. J. Immunol.*）。



(二) 研究Dectin-1與Dectin-2在樹突細胞中的功能

C-type lectin receptors (CLRs) 繼TLRs 之後已成為近年來相當熱門的研究方向，因為它們也能活化與調控樹突細胞的功能，而Dectin-1與Dectin-2是兩種在真菌免疫反應中扮演重要角色的CLRs。Dectin-1在樹突細胞中的研究比較清楚，其在細胞內結構中具有一個類似ITAM片段來啟動訊號傳遞，但是是否需要其他的含有ITAM片段之分子則並不瞭解。此研究利用DAP12與FcR β 缺失的樹突細胞發現DAP12與FcR β 參與了Dectin-1訊號傳遞並具有負向調節的作用，與對TLR的作用類似，目前正進一步研究其作用的機制。另一方面，Dectin-2在樹突細胞中的功能尚未被研究，此研究將建立lentivirus轉導系統直接在由小鼠骨髓培養出的樹突細胞中確認Dectin-2的功能，並瞭解其所調控的訊號傳遞。

(三) 牛樟芝成份me-Ant K活化樹突細胞並促進Th2的分化

牛樟芝為台灣特有真菌，為近年來最熱門也最有傳說功效之保健食品，對於其在疾病之治療與預防有非常多的傳說，而與中草藥所面臨的問題一樣，缺乏足夠的科學證據來支持。此研究利用實驗室發展出之樹突細胞篩選平台，對許多種由牛樟芝子實體分離出的化合物進行篩選，得到一種化合物me-Ant K（亦可由香杉芝分離而得）可活化樹突細胞，包括增強一些樹突細胞成熟指標分子的表現、誘發一些細胞激素與趨化激素的產生、以及促進T細胞生長之能力。最有趣的是，me-Ant K可促進由樹突細胞誘導之Th2的分化，與牛樟芝的抗發炎功效符合。因此，me-Ant K可經由促進樹突細胞功能來增強及調節免疫力，具有開發成為新藥的潛力。

(四) 腦膜炎雙球菌蛋白Ag473對樹突細胞的影響

腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*) 會引起腦膜炎，尤其對嬰幼兒有致命的威脅。雖然大部分的亞羣已有疫苗可使用，唯獨B亞羣至今尚未有合適的疫苗問市。最近中興大學分子生物所楊秋英副教授發現一個表面蛋白Ag473，經由重組蛋白技術生產之Ag473具有成為疫苗之潛力。此研究進一步探討其作用機制，發現重組之Ag473會有脂肪化作用而因此活化樹突細胞，誘發對抗Ag473的免疫反應。楊教授已獲得Ag473的專利，這是免疫中心與院外研究單位成功的合作與研究成果。

(五) 篩選與樹突細胞活化有關的雙活性去磷酸酶

雙活性去磷酸酶 (dual-specificity phosphatases, DUSPs) 是一羣蛋白去磷酸酶，其中許多DUSP可針對在MAPKs中的threonine與tyrosine去磷酸化，所以又稱為 MAPK phosphatases (MKPs)。在免疫細胞中DUSP具有正向與反向的調節，而利用DUSP基因缺陷小鼠研究發現其在免疫反應中扮演重要的調控者，但目前僅有幾種DUSP被研究。事實上 DUSP 在許多種免疫細胞功能中的角色尚未被清楚地建立。此研究根據所有已知的DUSP建立一套以real time PCR為基礎的篩選系統，找出在小鼠樹突細胞的活化中特別表現之DUSP，初步發現DUSP1, 2, 4, 5經由TLR刺激後會被大量誘發。由於DUSP1, 2已有較多的研究，因此，研究將針對DUSP4, 5做進一步的探討，研究其在樹突細胞功能及訊號傳遞途徑中所扮演的角色，並進一步生產基因轉殖與缺陷小鼠來研究其細胞與生物上的效應。

此外，此實驗室已由美國進口與生產條件式基因缺陷小鼠所需之數種Cre基因轉殖小鼠，並進行大量繁殖。

疫苗研發中心

疫苗研發中心（以下簡稱疫苗中心）於2003年成立，致力於開發新型疫苗及免疫治療藥物，發展生物製劑先導工廠生產能力，執行疫苗相關之國家政策，因應新興傳染疾病疫苗之緊急需求，以提昇台灣甚至亞洲地區之疾病預防與健康照護水準。

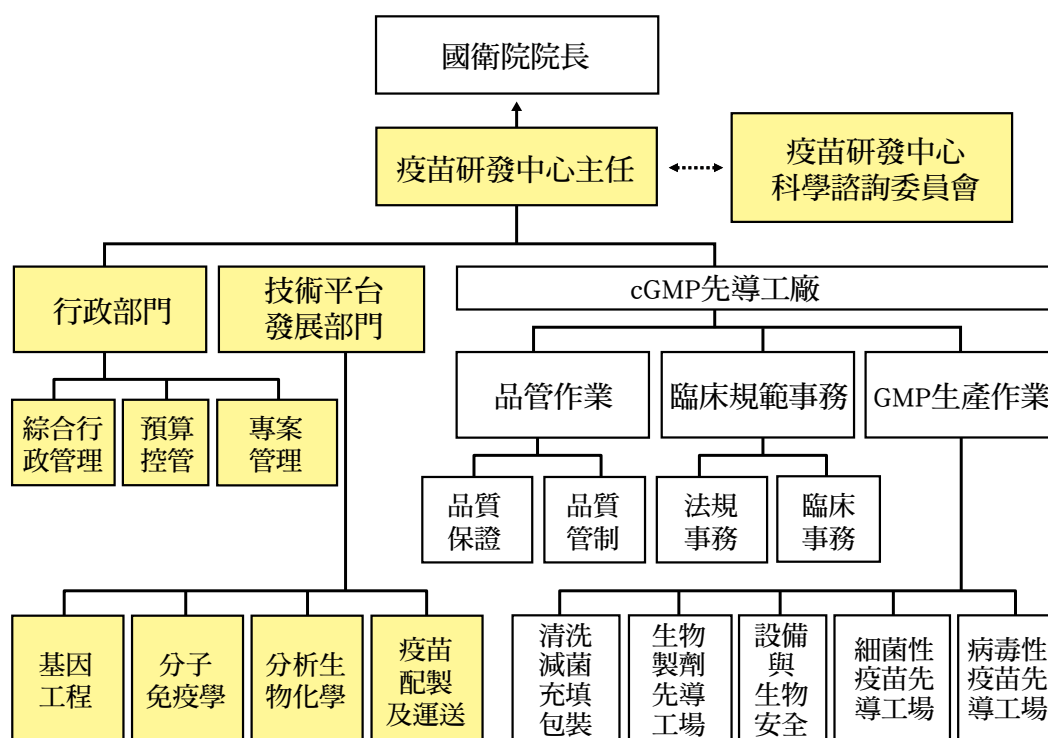
第一期研究發展

疫苗中心在2004-2007年第一期工作期程，疫苗中心著重幾項主要任務：

1. 整合cGMP疫苗研發所需專業，成立研究團隊，設置完善的基礎硬體設備，充實疫苗研發能量，進行國內重要疾病之疫苗及抗蛇毒血清製劑研發，建立多種疫苗平台技術。

2. 設立cGMP生物製劑先導工廠，並成功將行政院衛生署疾病管制局（以下簡稱疾管局）的產品及技術轉移至疫苗中心。
3. 與國際疫苗研究夥伴合作開設疫苗學、生物技術、專案管理及cGMP品質管理之訓練課程，培育新一代之疫苗研究科學家。
4. 與地區大學及小型生物技術公司進行策略聯盟與研究合作，以利於台灣或亞洲進行候選疫苗之第一期（Phase I）及第二期（Phase II）臨床試驗。
5. 在國衛院研究大樓建立一套緊急疫苗生產P2+實驗室設備，進行疫苗工場人員訓練，以具備cGMP先進工廠必備之知識與因應政府對抗例如H5N1禽流感等疾病大流行的緊急需求。

組織架構



第二期研究發展

疫苗中心第二期研究發展著重在全球策略佈局，工作主軸包括三個部分：(1)疫苗學研究創新發展、(2)cGMP先導工廠及產品研發、以及(3)策略聯盟與產業發展計畫。

1. 疫苗學研究創新發展

疫苗中心第二期的研究發展計畫以高性能矩陣式專案管理系統（high performance matrix project management systems）進行運作，每一個專案運用已被充分辯證的原則（rationale）、態勢分析（SWOT）、明確的里程碑及時間流程，以確定規劃內要執行的工作由各項技術平台稱職的同仁進行處理，並由專案管理小組進行監督。

2. 建立cGMP先導工廠成為事業單位（Business Unit）

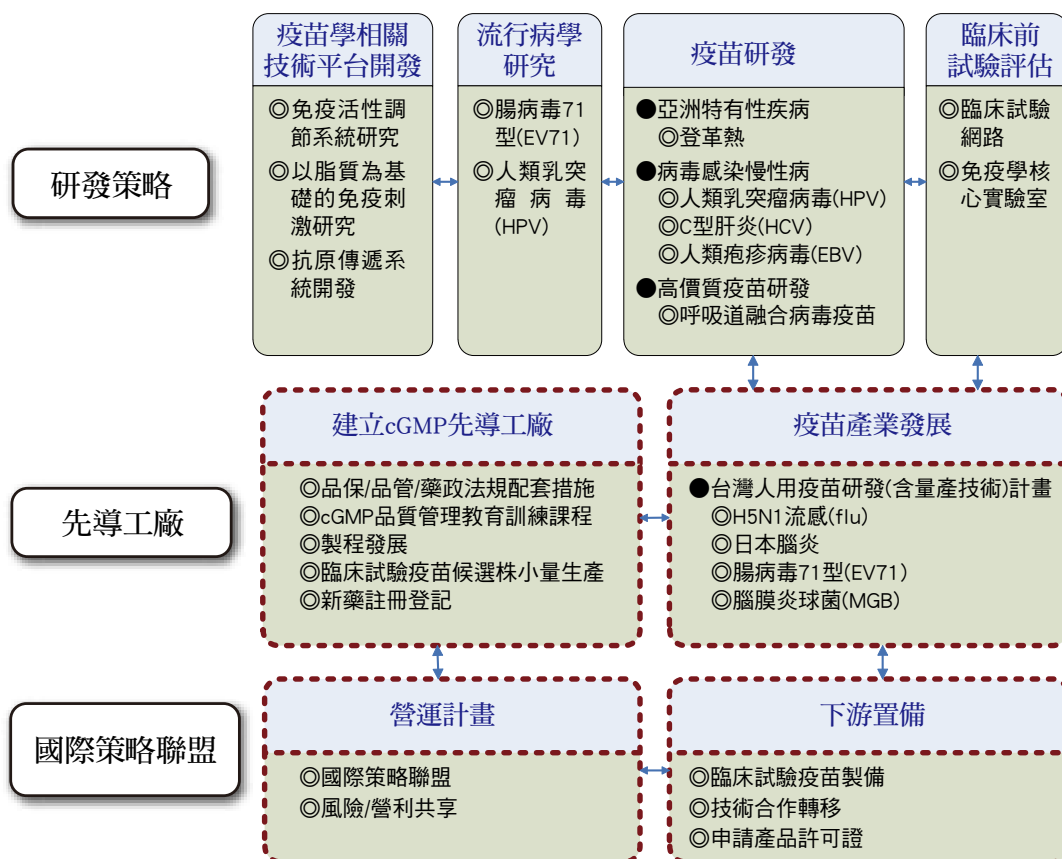
疫苗中心擁有關鍵數量經驗豐富的GMP生物製程專業人才，並且於2008年完成基礎建設及設施確效（facility validation），使中心cGMP生物製劑先導工廠成為台灣疫苗產業重要的疫苗研發引導者之一，提供上游實驗室所研發具潛力之候選疫苗的後續研發服務，協助該單位進行候選疫苗製程發展（process development）到第一期人體臨床試驗之研發工作。

國衛院疫苗研發中心之角色

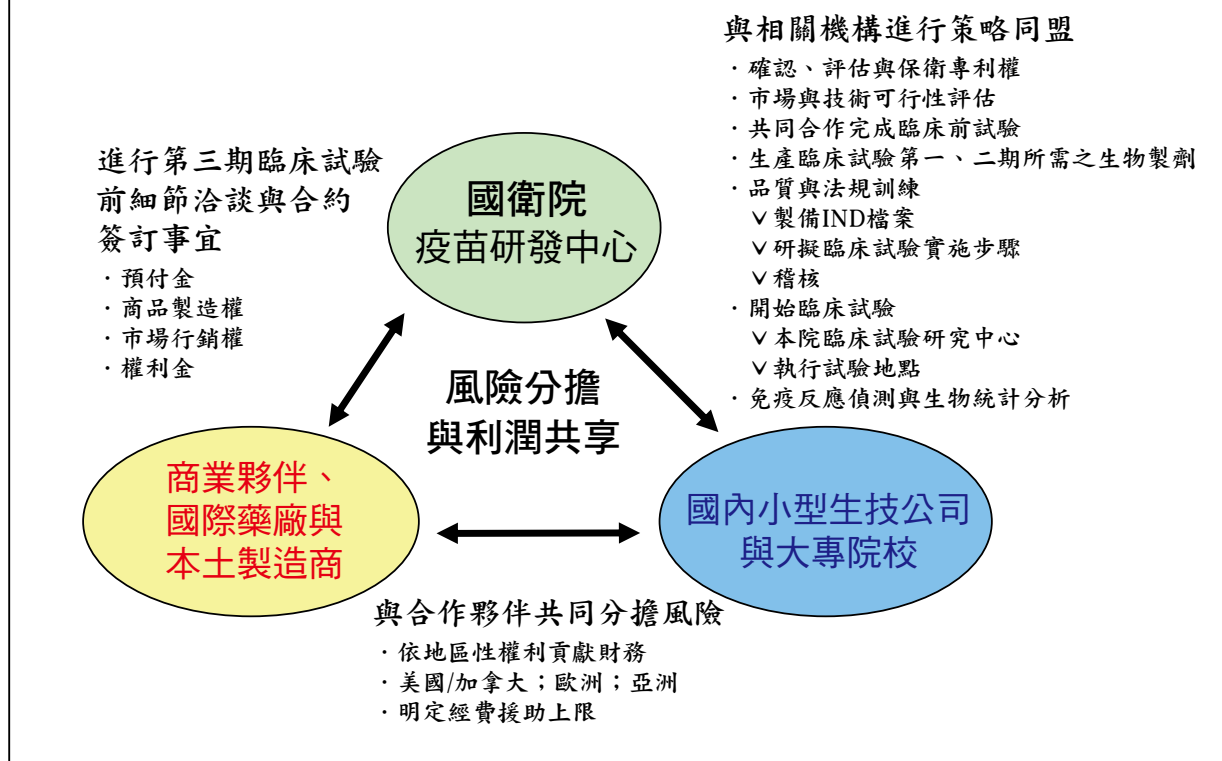


3. 建立一個風險及獲利分享的商業發展模式

為確認疫苗中心預算來源更多樣化，並持



國衛院疫苗研發中心 產業鏈共同合作模式



續獲得收益，中心建立一個風險及獲利分享的產業鏈共同發展模式。此模式中，疫苗中心首先從學術界或是小型生技公司確認具有潛力的疫苗候選者，承擔風險著手進行臨床前試驗並製作GMP疫苗候選者之第一期人體臨床試驗。此產品發展過程中，疫苗中心將透過與合作夥伴簽署產品研發合約進行之。合約中疫苗中心將支應臨床前試驗研究、試驗中新藥（investigational new drug，IND）送件列檔（dossiers）以及製造臨床試驗材料的成本；臨床試驗的主要經費將由中心與合作伙伴共同向經濟部申請；而當候選疫苗成為商業化產品時，中心將以製造權及專利授權方式進行之。

重要成果

疫苗中心主要成果分成5個部分：(1)人類疫苗研究發展與自行製造計畫、(2)疫苗研發技術平台之建置、(3)整備緊急疫苗需求以對

抗流行性疾病及生物恐怖事件、(4)疫苗學基礎研究與發展、及(5)舉辦疫苗相關生物技術教育訓練。

一、人類疫苗研究、發展與自行製造計畫

(一) 建立疫苗研究發展基礎建設及設施

1. 基礎建設

疫苗中心目前共有100多位專職員工，包括中心主任、10位研究人員（Principal Investigator，PI）、先導工廠廠長、2位副廠長、5位工廠部門主管，以及超過70位的研究助理與技術人員。此外，中心目前也有9位博士後研究學者，5位碩/博士班學生，4位計畫項下之研究助理，為疫苗中心奠定不同的專業基礎與技術平台，使疫苗中心擁有充分的能力進行多項研究。

疫苗中心目前已建立產品發展與製程部門、疫苗中心cGMP先導工廠、病毒學及生物分析實驗室、臨床與規範事務部門。未來，中心將持續徵求生物分析化學、分子病毒學、動物模式發展、發酵生物製程以及疫苗配置的專業人才，並持續完備相關基礎建設，以強化疫苗中心的研發能力。

2. 生物製劑先導工廠

疫苗中心之生物製劑先導工廠硬體設施於2008年底完成施工與驗收，並正式開幕啟用。後續之設備、器材、生產區域之試運轉與功能確認，中心同仁也密切與顧問進行各項確認工作，以期在規定時間內符合國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）藥品優良製造規範的各項要求。

疫苗中心刻正建立從材料庫到產品釋出具有6個類別的品質保證系統（Quality Assurance systems），此系統建立過程獲得非營利國際生技醫藥顧問機構Parenteral Drug Association台灣分部（Parenteral Drug Association Taiwan Chapter，TPDA）各領域專家的協助與引導，取得工廠使用執照及cGMP認證。



圖一、國衛院竹南院區生物製劑先導工廠。

3. 台灣疾病管制局傳統疫苗生產及技術轉移

為充分因應卡介苗（Bacillus Calmette-Guerin vaccine，BCG）、抗蛇毒素（antivenom）及抗血清（antisera）等傳統疫苗的本土需求，減少對健康與生活之負面衝擊，疾管局

的所有疫苗科技製造者已被遷移至國衛院竹南院區之生物製劑先導工廠。疫苗中心也積極進行人員訓練，以期圓滿完成疫苗技術及設施移轉後之各項確認流程，符合新廠cGMP標準之要求。



圖二、冷凍乾燥機。



圖三、除熱原烘箱（Depyrogenation oven）。

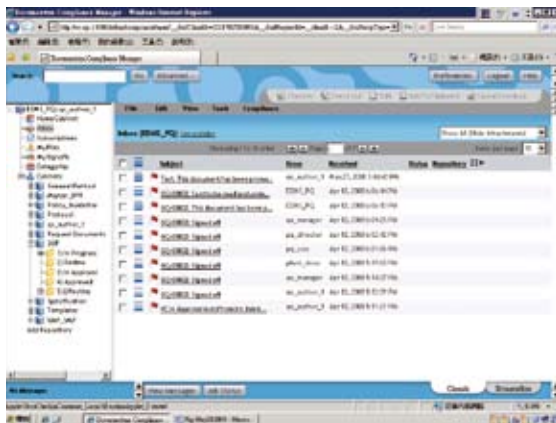
4. 電子文件管理系統計畫

為了確保產品的品質、安全性及效力，疫苗中心之疫苗及生物產品生產流程嚴格遵守國家及國際規範主管機關的規定。中心的研究、產品發展、製造流程及執照申請的管控及管理文件，均按照優良操作規範（Good Practice，

GXP) 的標準清楚地加以定義。因此，中心建立一套管控良好的文件管理系統，例如電子文件管理系統 (electronic document management system, EDMS)，此為疫苗中心品質管理系統重要的環節。中心目前採用的EDMS系統是稱為「Documentum Technology」的內容管理軟體技術，目前已完成此系統的安裝驗證 (Installation Qualification, IQ)、操作驗證 (Operational Qualification, OQ) 及性能驗證 (Performance Qualification, PQ) 3種系統品質驗證工作，並開始進行管理作業。



圖四、文件一貫性管理器 (Document Compliance Manager) 登入視窗。



圖五、電子文件管理系統 (EDMS) 視窗。

(二) 建立cGMP等級候選疫苗臨床試驗的疫苗學先進技術策略聯盟及聯合創投關係

疫苗中心目前已完成的策略聯盟伙伴包括：荷商葛蘭素史克藥廠 (GlaxoSmithKline，

GSK)、法國賽諾菲巴斯德公司 (Sanofi Pasteur)、日本國家傳染病研究所 (National Institute of Infectious Diseases, NIID)、加拿大疫苗與免疫療法網絡 (Canadian Network for Vaccines and Immunotherapeutics, CAN-VAC)、台灣榮陽基因體定序團隊 (Veterans General Hospital -National Yang Ming University, VGH-NYMU)、加拿大卑詩省疾管局 (British Columbia Centre for Disease Control, BCCDC)、韓國國際疫苗研究所 (International Vaccine Institute, IVI)、印度免疫製劑公司 (Indian Immunologicals Limited, IIL)、美國IOMAI公司 (Iomai Corporation, IOMAI)、及台灣國光生物科技股份有限公司 (ADImmune Corporation)。這些夥伴協助疫苗中心獲取先進疫苗學專業技術與知識、建立cGMP設施及啟動台灣及亞洲其他地區的臨床試驗。

GSK公司提供訓練課程協助國衛院同仁組織並進行臨床試驗；疫苗中心腸病毒71型 (enterovirus 71, EV71) 及日本腦炎病毒疫苗 (Japanese encephalitis virus, JEV) 小組前往日本國家傳染病研究所 (NIID) 參訪，並獲得日本所進行的JEV第三階段人體試驗及EV71疫苗最新發展的第一手資料；與榮陽基因體定序團隊 (VGH-NYMU) 合作進行臨床試驗疫苗效力監測研究、緊急與慢性持續病毒感染狀況的免疫調節機制研究及研議成立訓練臨床醫師轉譯研究論壇 (translational research forum) 的可行性。

二、疫苗研發技術平台之建置

疫苗中心已建置從設計到臨床試驗的疫苗研發之4個技術平台。

(一) 基因工程技術平台

1. 大腸桿菌、酵母菌、B型肝炎疫苗株

(CHO)及猴子腎細胞株(Vero cell)之表達系統；

2. 黏膜疫苗(mucosal vaccine)發展之細菌及病毒媒介技術；
3. 高病毒量產能(high virus titer production)的宿主修飾技術；
4. 以質體為基礎的嵌合病毒基因重分配株(plasmid-based chimeric reassortant)作為活疫苗及病媒之技術。

(二) 分子免疫學技術平台

1. 合成針對亞洲族群的人類組織相容性抗原試劑(HLA reagents, 合成A11與A24 四價體及其基因轉殖小鼠)；
2. 人類對疫苗免疫反應之分子監測系統；
3. 疫苗學人類樹突狀細胞(dendritic cell)技術。

(三) 疫苗製備及傳遞技術平台

1. 發展多價疫苗(multivalent vaccine)之控制釋放微粒包覆技術(controlled-release microencapsulation technology)；
2. 新型DNA疫苗傳遞系統；
3. 合成佐劑(adjuvant)之發展。

(四) 免疫技術平台(生物分析化學技術平台)

1. 先進生物分析及血清學核心設施；
2. 優良實驗室操作(GLP)及優良製造規範(GMP)品管測試系統；
3. 根據人用藥品註冊技術規範(ICH guidelines)的產品特性分析。

三、整備緊急疫苗需求以對抗流行性疾病及生物恐怖事件

配合政府所訂定具備自行製造疫苗能力的政策，強化疫苗研發基礎建設，因應任何緊急

傳染性疾病的威脅，疫苗中心邀集相關領域整合所需的資源及專業建立一個國家級疫苗研發團隊，致力於本土性研究及重要疫苗的生產。基於公共衛生、疾病預防與傳染性疾病疫情緊急應變的考量，疫苗中心已著手進行4種疫苗的研發，包括H5N1新型流感、腸病毒71型(EV71)、日本腦炎(JEV)、B群腦膜炎球菌(*Neisseria meningitidis* B, MGB)，未來將加入對登革熱與呼吸道融合病毒疫苗的研發工作，並以5年時間完成至少3種目標疫苗的第一期與第二期臨床試驗。

(一) H5N1禽流感疫苗之開發

疫苗中心近期在H5N1疫苗研發的重要進展與成果包括：

1. 確認MDCK腎細胞株種細胞庫、其最終生產細胞(end of production cells, EPC)及NIBRG-14重組流感病毒種原(master virus seed, MVS)都不具內生性或外生性的污染物；
2. MDCK細胞株最終生產細胞的腫瘤生成試驗，結果顯示此細胞株並不會生成腫瘤；
3. 以大鼠(嚙齒類)或大白兔(非嚙齒類)動物模式進行臨床前動物試驗，結果發現以疫苗原液(vaccine bulk)及磷酸鋁($AlPO_4$)佐劑處理之後並不會發展出嚴重的系統性反面效果；
4. 進行疫苗原液添加磷酸鋁($AlPO_4$)佐劑之穩定性試驗，結果顯示4℃狀況下，此疫苗混合液可以保持6個月的穩定度；
5. 建立疫苗製造設備安裝確認(IQ)及操作確認(OQ)之驗證程序。

中心預計在2009年7月完成MDCK EPC細胞的各項測試工作，隨即準備試驗中新藥(investigational new drug, IND)申請所需之相關技術文件，並於2009年啟動第一期臨床試驗。



疾管局已選取2株種原病毒，其中一株屬於基因型B4，另一株屬於基因型C4。中心目前正在評估這2個病毒株的生長效率、免疫產生力（immunogenicity）及交叉作用抗體反應（cross-reactive antibody responses），並已在2007年製造出3個容量為20L的病毒批次（batches）。這些病毒是以疾管局的轉瓶培養技術（roller bottle technology）進行培養，但是這種培養方式是勞力密集的方式，比較難以將生產規模放大，因此中心目前正在發展生物反應器製造流程。

疫苗中心也正以一項半數組織培養感染劑量（50% tissue culture infectious dose，TCID₅₀）的試驗方法，來定量存活病毒效價濃度（live virus titers）。相較於病毒斑檢驗法（plaque assay），這是一種半定量式的生物檢驗法。此外，中心也以非標準化的酵素連結免疫吸附檢驗法（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay，ELISA）來定量疫苗抗原，但這種方法會受分析內（intra-assay）與分析間（inter-assay）的變動所限制。因此，中心正在評估以病毒斑檢驗法及標準化ELISA兩種品管檢驗方式之效果。

（二）腸病毒71型（EV71）疫苗之開發

疾管局在1999年從ATCC引進猴子腎細胞（Vero cell）作為培養EV71病毒的基質，以建立一個種原細胞庫（master cell bank，MCB）及工作細胞庫（working cell bank，WCB），並於2007年將腸病毒71型（EV71）疫苗研發計畫轉移至國衛院。此計畫整體目標包括3個部分：建立以Vero細胞為基礎的EV71疫苗；製造臨床試驗之材料；進行技術轉移之第一期及第二期的臨床試驗。疫苗中心目前已完成生物製劑先導工廠Vero細胞的種原細胞庫及工作細胞庫之建置。





(三) 日本腦炎（JEV）疫苗開發

疫苗中心持續進行由疾管局移轉過來的日本腦炎疫苗研發計畫，並已運用北京株製造出3批疫苗病毒，中心同仁也已具有獨立操作日本腦炎疫苗製造流程的能力。

自疾管局移轉的2株種原病毒，中心正著手建立一組新的JEV病毒種原。研究人員用北京株JEV種原進行重新複製，並選出其中生長快速者，繼續以Vero細胞在含血清的培養基中培養成100小瓶（vial）北京株JEV新病毒種原，此病毒種原的效價濃度（titer）是 5×10^8 TCID₅₀/mL。

此外，本院也在2007年5月與印度Indian Immunologicals Ltd.公司簽訂合作備忘錄（memorandum of understanding，MOU），以進行日本腦炎疫苗開發合作。中心已於本院之先導工廠完成JEV病毒培養用之種原細胞庫及工作細胞庫之建製。

(四) B群腦膜炎球菌（MGB）疫苗之開發

疫苗中心已成功運用大腸桿菌（*E. coli*）進行rAg473重組疫苗抗原的大量生產，生產過程是運用5L容量規模的發酵槽承裝不含動物成分的培養液進行培養，估計可產出500 mg純化的rAg473重組疫苗抗原，作為臨床前試驗研究。

研究團隊發展出幾種改善疫苗品質的新流程，這些新流程包括從細菌菌膜萃取rAg473抗原的化學狀態調配及高度表現的抗原株的篩選流程。經由質譜儀分析胰蛋白酶消化物（trypsin-digests）得知rAg473抗原是含有脂質的，並且附著在細菌的菌膜外，脂多醣（lipopolysaccharide，LPS）污染成為非常嚴

重的安全性問題。因此，研究團隊使用超微過濾技術（ultra-filtration technology）成功地去除脂多醣。使用rAg473抗原研究批次 (lot)來使小鼠產生免疫反應，結果顯示即使在沒有含鋁佐劑的狀況下，仍可誘發很強的免疫反應，其抗體效價濃度很高。以未脂化的rAg473抗原作為對照，檢測不同型的rAg473抗原，研究rAg473的脂化狀況（lipidation）對強化免疫生成的作用，結果顯示rAg473脂蛋白是具有潛力的疫苗候選者。研究團隊也完成此抗原之免疫原性實驗及疫苗原液安定性試驗，並進行疫苗佐劑及劑量之動物實驗，完成脂化rAg473之細胞毒性與小鼠急毒測試。中心已成功建構了符合cGMP規範之重組次單元疫苗研發技術平台，並已提出專利申請。



四、疫苗學基礎研究與發展

（一）登革疫苗之發展

登革病毒（dengue virus）依其抗原性不同共可分為4種血清型（serotype），有效的登革疫苗必須能同時引發免疫反應對抗4種不同血清型之登革病毒。由於登革病毒的結構膜套蛋白區塊III（envelope protein domain III, ED III）是病毒感染細胞之重要結合區域，也是許多中和性抗體（neutralizing antibody）的辨識區域，因此選定登革病毒ED III作為登革病毒次單位疫苗（subunit vaccine）研發之標的。

研究團隊進行4種登革病毒ED III的系列分析，以獲得其共有胺基酸的序列（consensus amino acid sequences），並將推演的共有胜肽（deduced consensus peptides）作為以胜肽為基礎的目標疫苗。研究團隊發現篩選後的疫苗候選者至少能夠誘發出對抗2種血清型登革病毒的交叉中和抗體反應，這些疫苗也能在大腸桿菌系統表現出共有ED III（consensus ED III, CED III），並且重組CED III也能夠誘發抗體反應，經生物測試後證實可同時中和4種血清型登革病毒。

（二）發展黏膜基因疫苗以對抗呼吸道感染疾病

人類呼吸道融合細胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）是公認的兒童下呼吸道感染主要原因，並且也有逐漸增加的證據顯示其為老年人之間的重要病原體。研究試圖透過一個腺病毒傳遞載體（adenoviral delivery vector）表現此病毒之結構蛋白質，來發展對抗此病毒之疫苗，以保護老年人免於受RSV感染。在進行10次感染試驗之後，B6小鼠的脾臟細胞（splenocytes）經由rAd-LacZ、rAd-F0、rAd5-F0 Δ TM、活的RSV、或是不活化的RSV作用誘發免疫反應。研究團隊將這些

細胞進行分離與抗體染色，以進行作用型記憶T細胞（effector memory T cells）之族群分析。

初步結果顯示，以rAd-F0誘發免疫的小鼠脾臟中CD4+/CCR5+/CD62L+ 記憶T細胞的數量增加，而在對照組或是其他病毒誘導的小鼠中的數量沒有增加。相反地，以rAd-F0免疫脾細胞呈現反向免疫調節者（negative immunoregulator）及CD25+/FoxP3+調節性T細胞（Treg）數量增加。這些試驗顯示，運用rAd-F基因疫苗注射可以達到細胞性免疫性及抗F蛋白抗體反應增強的效果。此外，可長期維持的免疫力也可被誘發出來預防自然發生的RSV感染。

（三）免疫調節平台及其在疫苗研發上之應用

1. 樹突狀細胞（dendritic cells, DCs）是一羣特化的造血細胞，在啟動及調節免疫反應上扮演核心角色。DCs現已應用於疫苗研發上，並用在癌症、器官移植、傳染性疾病及自體免疫疾病的治療上。研究初步建立了DCs來源系統及其生物試驗系統。DCs來源系統包括骨髓衍生樹突細胞（BMDC）之培養及2組DCs細胞株的擴充；生物試驗系統則涵蓋先進的分子與細胞生物學技術。
2. 此系列研究期望釐清轉化生長因子- β 與介白質-10（TGF- β /IL-10）在調控人類骨髓間葉幹細胞（hMSCs）免疫抑制活性的角色。研究發現臍帶血間葉幹細胞（uMSCs）可以促進CD4+CD25+調節性T細胞的生成，活化Smad2蛋白，正向調節細胞週期控制因子p15、p19、p21及p27，進而改變細胞週期蛋白（cyclins）及細胞週期依賴性蛋白激酶（CDKs）的關聯性狀況。uMSCs對T細胞的作用與TGF- β 的調控作用非常相似，特別是由TGF- β 1媒介的抑制作用。由uMSCs誘發的反應會因

為在共同培養系統裡加入中和TGF- β 1 抗體而受到干擾。研究結果顯示uMSCs會誘導CD4+CD25+調節T細胞，透過分泌TGF- β 1蛋白調控免疫系統，並活化接下來後段的訊息傳送路徑。

3. 生殖器濕疣或子宮頸癌與人類乳突病毒（HPV）感染有很高的關聯性，此研究試圖研發一個針對亞洲人常有的HPV基因型疫苗（子宮頸癌疫苗）。疫苗中心與台灣大學臨床醫師合作，運用MHC四聚體染色技術（MHC tetramer staining）進行HPV52型及HPV58型病毒專一性T細胞之染色，並鑑定E6 and E7 腫瘤蛋白（oncoprotein）上的HLA-A2、HLA-A11及HLA-A24毒殺性T淋巴細胞表位抗原（CTL epitopes）。

（四）利用以脂質為基礎的免疫增強劑（immunopotentiator）刺激與抗原傳遞系統開發新型疫苗

1. 脂溶性胜肽（lipopeptide）可成功地誘導出專一性細胞毒殺T淋巴球（cytotoxic T lymphocyte, CTL）反應，進而攻擊被HIV感染的細胞以及黑色素腫瘤細胞。此研究運用人類組織相容性抗原（HLA）基因轉殖小鼠之動物模式模擬人體狀況，來試驗脂溶性胜肽疫苗在人體的有效性。此研究建立了HLA-A2、HLA-A11及HLA-A24型3種基因轉殖小鼠，並用HPV相關的子宮頸癌病人的人類周邊血液單核細胞（peripheral blood mononuclear cells, PBMC）發現一種新型的HLA-A11表位抗原位於HPV18型E6胜肽上。
2. 此研究還著手發展亞洲人專用的HPV基因型疫苗，建立CTL表位抗原為基礎的疫苗的主要研發平台。疫苗中心以此研究取得美國一微脂體生技公司（PDS Biotechnology Corp.）的研究服務合約與經費挹注，此公司對此平台技術深感興趣，

並委請疫苗中心運用HLA基因轉殖鼠進行HPV候選疫苗之篩選。

(五) 流行病學研究平台與疫苗開發臨床試驗網絡

1. 為設計新疫苗的臨床試驗，具有年齡特殊性的疾病負荷及流行病學特性必須先徹底瞭解。以腸病毒71型（EV71）的感染為例，它的臨床表現範圍可從輕度手足口症（hand-foot-mouth disease）到涉及中樞神經系統及心肺功能的嚴重案例。在疾管局的協助下，中心已建立一套測量對抗腸病毒71型中和抗體效價定量（neutralizing antibody titers）的血清學檢測方法，進行腸病毒71型母體抗體的消退速度研究。將樣本數簡化來看，從4個家庭分別採集母親、新生兒及6個月大的嬰幼兒的血清樣本（sera）共12個，並測量其中和抗體效價濃度，結果發現在母親、新生兒及6個月大的嬰幼兒血清出現陽性率（ $\geq 1:8$ ）者的比例分別為75% (3/4)、75% (3/4)及0% (0/4)，表示6個月大嬰兒的腸病毒71型母體抗體皆已消失，而1歲以下嬰兒是腸病毒71型重症的高危險群，因此疫苗研發應針對6月大以下嬰兒。
2. 疫苗中心邀請國際知名疫苗研發專家 Michel Klein教授於2007年4-7月進行名為「Vaccinology: all you want to know about vaccines」的疫苗研發教育訓練系列課程，提供竹苗地區及本院年輕科學家疫苗概念及科技新知。Michel Klein教授目前是疫苗中心科學諮詢委員（Scientific Advisory Board，SAB），曾任國際知名疫苗公司 Aventis-pasteur的副總裁及加拿大疫苗與免疫療法網絡（CANVAC）首席行政主管。

五、舉辦疫苗相關生物技術教育訓練

(一) cGMP 一貫性作業與管理訓練課程

為增進國內疫苗生物科技產業及學術界對cGMP疫苗生產系統的瞭解，疫苗中心在 PharmEng Technology Inc.公司的協助下，與本院育成中心共同組織cGMP一貫性作業與管理訓練課程模組。2006年的課程受到廣大迴響，約有50位來自行政院衛生署藥物食品檢驗局（Bureau of Food and Drug Analysis，BFDA）、疾管局及製藥產業的各界相關人員接受課程。完成全部課程者即頒發結業證書以資證明。

(二) 疫苗學及疫苗製造技術訓練課程

疫苗中心與台北科技大學及PharmEng顧問公司（PharmEng Consultant Inc.）合作舉辦名為「Quality Management for Biologics and Bioengineering」的科學碩士學分課程，期望透過此課程作為教育訓練地區之疫苗相關生物科技年輕科學家。此外，中心也在2007年5月與奇異醫療設備公司（GE Healthcare Life Science）合作舉辦疫苗製造流程及技術訓練課程。

疫苗中心提供教育訓練之外，也邀請院外專業人士舉辦訓練課程，分享疫苗學上的專業知識與經驗。

電話一覽表

竹南院區總機 / 傳真：

037-246-166 / 037-586-402

台北辦公室總機 / 傳真：

02-2653-4401 / 02-2655-8009

院長室

☎: 31003 / ㊚: 037-586-092

副院長室

☎: 31011 / ㊚: 037-582-946

主任秘書室

☎: 31021 / ㊚: 037-581-891

研究所

細胞及系統醫學研究所

☎: 37503 / ㊚: 037-587-408

群體健康科學研究所

☎: 36101 / ㊚: 037-586-467

・ 生物統計與生物資訊研究

☎: 36101 / ㊚: 037-586-467

・ 老年醫學臨床研究

☎: 37323 / ㊚: 037-587-409

・ 衛生政策研究發展

☎: 36301 / ㊚: 037-586-261

・ 精神與成癮醫學研究

☎: 36725 / ㊚: 037-586-453

癌症研究所

☎: 31701 / ㊚: 037-586-463

・ 南部國家癌症中心

☎: 65101 / ㊚: 06-208-3427

研究組

分子與基因醫學研究組

☎: 35301 / ㊚: 037-586-459

生物技術與藥物研究組

☎: 35701 / ㊚: 037-586-456

臨床研究組

☎: 35501 / ㊚: 037-586-457

・ 南部臨床研究中心

☎: 65201 / ㊚: 06-208-3466

環境衛生與職業醫學研究組

☎: 36501 / ㊚: 037-587-406

醫學工程研究組

☎: 37101 / ㊚: 037-586-440

研究中心

奈米醫學研究中心

☎: 38101 / ㊚: 037-586-447

免疫醫學研究中心

☎: 37601 / ㊚: 037-586-642

疫苗研發中心

☎: 37801 / ㊚: 037-583-009

支援單位

學術發展處

☎: 33001 / ㊚: 037-580-784

總辦事處

☎: 32001 / ㊚: 037-587-411

・ 資訊中心

☎: 33666 / ㊚: 037-583-198

・ 圖書館

☎: 33649 / ㊚: 037-583-153

・ 環境暨職業安全衛生室

☎: 33020 / ㊚: 037-582-646

生醫資料庫中心

☎: 33603 / ㊚: 037-586-410

實驗動物中心

☎: 32912 / ㊚: 037-583-024

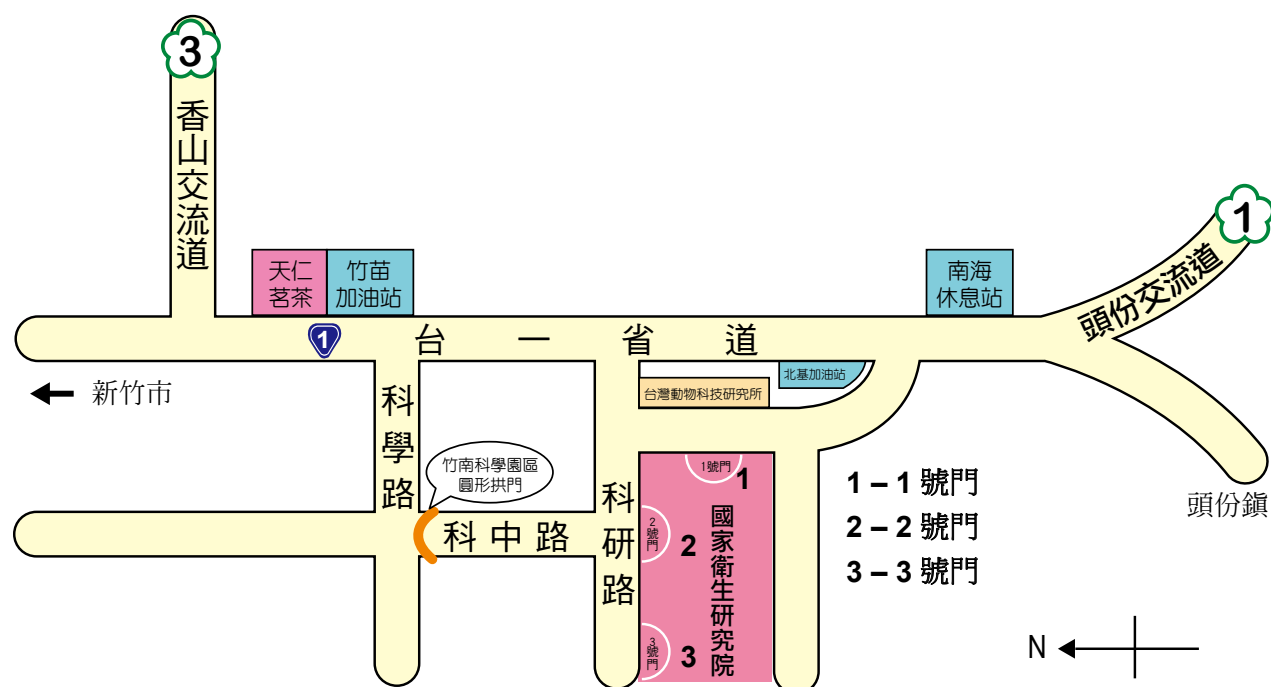
醫學研究倫理委員會

☎: 38603 / ㊚: 037-583-109

技轉及育成中心

☎: 33201 / ㊚: 037-581-891

竹南院區交通及院區圖



1 - 行政大樓及研究大樓

- 群體健康科學研究所

2 - 會議中心

- 中餐廳
- 國際會議廳

3 - 圖書資訊大樓

- 圖書館
- 資訊中心

4 - 研究大樓(一)

- 生物技術與藥物研究組
- 育成中心
- 免疫醫學研究中心
- 奈米醫學研究中心
- 疫苗研發中心
- 環境衛生與職業醫學研究組
- 臨床研究組
- 醫學工程研究組

5 - 研究大樓(二)

- 分子與基因醫學研究組
- 生物技術與藥物研究組
- 細胞與系統醫學研究所
- 癌症研究所

6 - 生物製劑先導工廠

國家圖書館出版品預行編目資料

國家衛生研究院97年報 / 國家衛生研究院編著.

-- 第一版. - 苗栗縣竹南鎮：國家衛生研究院

民 97.12

面； 公分

ISBN：978-986-01-6557-9（平裝）

1.國家衛生研究院 2.公共衛生 3.機關團體

412.06

97023494



國家衛生研究院97年報

**NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES
ANNUAL REPORT 2008**

發行人：伍焜玉

發行所：財團法人國家衛生研究院

總編輯：陳麗秋

執行編輯：吳萃慧

編輯群：張喬苑、陳筱蕾、劉盈秀、趙孝茜

竹南院址：苗栗縣35053竹南鎮科研路35號

電話：037-246-166；傳真：037-586-401

台北辦事處：台北市11503南港區園區街3號10樓

電話：02-2653-4401；傳真：02-2651-3723

電子郵件：publication@nhri.org.tw

出版日期：中華民國97年12月

工本費：新台幣350元

版次：第1版 第1刷

ISBN：978-986-01-6557-9

GPN：1009703607



國家衛生研究院
National Health Research Institutes

35053苗栗縣竹南鎮科研路35號
Tel: 037-246-166 ; Fax: 037-586-401

台北辦事處
NHRI Taipei Office

11503台北市南港區園區街3號10樓
(南港軟體工業園區F棟)
Tel: 02-2653-4401 ; Fax: 02-2651-3723

nhri.org.tw

GPN 1009703607

ISBN 978-986-01-6557-9



9 789860 165579