

出國報告（出國類別：其他）

出席第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病  
及肝硬化國際研討會與第 19 屆日本消  
化醫學週國際會議出國報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：王美惠 副研究員

派赴國家：日本

出國期間：100 年 10 月 19 日~100 年 10 月 23 日

報告日期：100 年 12 月 12 日

## 摘要

本次出國公差的目的是參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，發表論文與收集肝病變研究分子機制的最新發展；並希望藉此獲得最新國內外肝臟疾病標靶診療最新技術資訊，激發新研究方向與題目。

第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，由美國南加大肝炎中心、日本肝臟學會與日本消化系醫學會所聯合舉辦，邀請38個講員(來自12個國家)，本年度與日本消化醫學週同時同地舉辦，參加此一盛會得以知道酒精性與脂肪肝炎肝臟醫學的最新發展。主題為「酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化的治療與預防」，議題包括：

1. 酒精性脂肪肝、肝胰癌症幹細胞研究
2. 酒精性脂肪肝與酒精性胰臟炎的細胞死亡調控
3. 肝胰纖維化的最新頓悟
4. 酒精性脂肪肝與肝硬化的治療標誌
5. 煙酒與肥胖對全球健康的衝擊與影響

透過國際會議學習新知新技術，可以快速取得市場新資訊與關鍵技術建立之能力，對計畫推動與執行有莫大助益，並能縮短研發時程。

本次國外公差目的有三：

1. 藉由參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，蒐集肝硬化科技領域與肝病變研究分子機制的最新發展，以利及早訂定未來研究方向與主題。
2. 積極參與國際學術活動與發表論文，提升國際能見度。
3. 接受國際會議繼續教育與新知識之腦力激盪，獲得最新國內外肝臟疾病標靶診療最新技術資訊，並藉由對臨床需求與背景知識的了解，激發產生新研發構想。

# 目 次

## 摘 要

(頁碼)

一、目的	1
二、過程	3
三、心得	9
四、建議事項	12

## 一. 目的

2011日本消化系醫學週於10月20-23日於日本福岡國際會議中心舉辦，每年吸引日本肝臟學會、日本胃腸學會、日本胃腸內視鏡學會、日本胃腸外科學會、日本消化吸收學會與日本胃腸癌篩檢學會等會員至少2萬人前往參加，每日更換poster約300張，是日本境內很大的消化性醫學會議；酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會是少數專攻並鼓勵酒精性肝胰疾病研究的團體，由美國南加大酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化研究中心主辦，每年定期與國際研究酒精性疾病的學者，聯合於美、日、歐與中國等各國巡迴舉辦國際研討會，藉此彼此切磋琢磨討論未來研究方向，彼此提攜並避免研究資源重覆投入。今年是第6屆，會議議程設定於2011日本消化系醫學週會議中，意即它亦隸屬2011日本消化系醫學週會議的一部份，但其註冊、報到與論文發表等流程係為獨立辦理，參加者來自歐美日中臺等超過12個國家，講員邀請38位，壁報論文報告挑選56位，約1000學者與會，於10月20-21日於日本福岡國際會議中心(與2011日本消化系醫學週JDDW同時同地)舉辦，由美國南加大肝炎中心、日本肝臟學會、日本胃腸學會、酒精中毒國家研究中心與日本消化醫學週所共同辦理，參加此一盛會得以知道酒精性與脂肪肝炎肝臟醫學的最新發展。今年已是第二度回到日本舉辦，主題為「酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化的治療與預防」，議題包括：酒精性脂肪肝、肝胰癌症幹細胞研究、酒精性脂肪肝與酒精性胰臟炎的細胞死亡調控、肝胰纖維化的最新頓悟、酒精性脂肪肝與肝硬化的治療標誌、與煙酒與肥胖對全球健康的衝擊與影響。

酒精性肝硬化或肥胖性肝炎(俗稱脂肪肝)，無論在美國或其它開發中國家都是很嚴重的疾病，若同時又有 C 型肝炎感染，發展為肝癌的可能性十分高。本國預防肝癌的策略一直是以降低病毒量為目標，且成效獨步全球，但很少投入經費去探討酒精性肝硬化或肥胖性肝炎對本國健康的影響與衝擊。基於此，南加大肝炎中心主任 **Professor Tsukamoto** 很早就注意到此一未來可能對全球健康的衝擊，因此號召發起定期舉辦酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，並認為這是最有效率的方法來刺激新穎並整合科學研究與全球合作，此外南加大肝炎中心並有研發經費與出國開會旅費提供給年輕學子(博士後 7 年)，以鼓勵從事酒精性肝硬化或肥胖性肝炎研究之風潮。日本人非常尊師重道，在這個研討會的開幕特別提及此研討會的成立係與記念已故 **Professor Hiromasa Ishii** 有關，大會十分感念他於酒精性脂肪肝研究的貢獻，包括發現肝臟微粒體 rGTP、酒精去氫酶酒精與酒精誘發肝細胞凋亡現象等，隨後酒精中毒國家研究中心執行長 **Kenneth Warren** 在開幕典禮致詞，他相信在未來 40 年一定會研發出可以評估並監測酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化的有效生物標記。第 6 屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會也指出預防酒精、肥胖及糖尿病協同加乘導致肝炎肝癌的重要性。

透過國際會議學習新知新技術，可以快速取得市場新資訊與關鍵技術建立之能力，對計畫推動與執行有莫大助益，並能縮短研發時程。

本次國外公差目的有三：

1. 藉由參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，蒐集肝硬化科技領域與肝病變研究分子機制的最新發展，以利及早訂定未來研究方向與主題。
2. 積極參與國際學術活動與發表論文，提升國際能見度。
3. 接受國際會議繼續教育與新知識之腦力激盪，獲得最新國內外肝臟疾病標靶診療最新技術資訊，並藉由對臨床需求與背景知識的了解，激發產生新研發構想。

## 二、過程

### 2.1 行程：

行程			公差地點		工作內容
日期(星期)	出發	抵達	國名	地名	
1019(三)	桃園	福岡	日本	福岡	旅程
1020(四)	福岡	福岡	日本	福岡	參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會
1021(五)	福岡	福岡	日本	福岡	1. 參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會 2. 擔任壁報論文報告(poster walk)
1022(六)	福岡	福岡	日本	福岡	參加 2011 日本消化系醫學週
1023(日)	福岡	桃園	日本	福岡	回程

第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會在日本福岡市與2011日本消化醫學週(JDDW)合併舉行，報名第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會可以同時參加2011 JDDW的會議，但可能因為它是國際性會議，所以報名費用比單獨報名2011 JDDW高一些，可以使用JDDW所有會場資源，包括旅館到會場的穿梭巴士。

日本福岡市國際會議中心很大，但還不夠容納所有議程與poster張貼，部份會議還需使用到臨近旅館Fukuoka Sunplace及Fukuoka Kokusai Center，它的poster相當多且每日更換，共計超過1200篇，是集中於國際會議中心後的一棟大建築Marinemesse Fukuoka，總之整個JDDW會議包含國際會議中心共計用到四個大建築，因此很難在短時間內於彼此會場間穿梭，必需有所取捨。臨近海港，因此週邊可用餐的地方還蠻多的。

第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會議程十分緊湊，於10/20-10/21職只能全程參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，10/22才抽空走訪穿梭就幾個日本消化醫學週有興趣的議題擇要參加，10/23上午略做休息與整理行李後，於10:00前往機場check-in返國。

職是在參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會前幾

天才被通知要做7分鐘步行式論文報告，由於職在出發前一週曾於臺灣消化醫學週有過類似英文口頭報告經驗，因此準備起來還算得心應手。會場的口頭報告是不准攝影拍照，且有很多是講員未發表的數據與圖表，無法藉查閱文獻獲得，這種第一手的資料真的只能靠積極參與國際會議獲得，所以參加者不僅化學、生化與生物等背景要強，英文聽說能力一定要加強，才能在這麼短的時間達到好的吸收。此外臨場反應也要有所磨鍊，參與步行式壁報論文報告才能有好的表現。這次第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會的壁報論文，有別於其它JDDW的海報，是獨立張貼於第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會會場旁，除於固定時段有步行式口頭壁報論文報告，其它時間仍是以壁報論文張貼共兩天，以達彼此觀摩之成效。

至於JDDW肝臟壁報論文的部份，張貼地點離職參與第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會十分遠，路程有10分鐘以上，且第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會的肝臟議題時間與JDDW肝臟壁報論文展示時間衝突，雖然2011日本消化醫學週肝臟壁報論文展示超過600篇，也十分精采，但職還是無法就地緣之便前往參觀。

## 2.2 第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會簡介

酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會主要是由美國南加州大學肝炎中心所推動主辦，該中心由Hidekazu Tsukamoto教授領導，他是一位日本人，有獸醫專長。在日本，酒精性脂肪肝發生率僅次於C肝感染，在美國，其發生率也十分高（雖然在中國與臺灣還沒有顯著被重視），由於酒精造成肝胰纖維化的機制十分雷同，因此南加大肝炎中心以研究酒精性脂肪肝肝硬化為主，他已發展出酒精性脂肪肝動物模式(Tsukamoto French Model)，發表於Nature protocol (IF>8.0)，並有肥胖鼠動物模式在建立。No scientist is an island thus, the relationships that a researcher develops are critical for a successful career. 基於這個理念，Tsukamoto教授自始就選擇與臨近UCLA、UCSD合作研究，他不局限在自己單位內做研究，而是儘可能與其它單位合作討論，以刺激腦力激盪，在臺灣他是與臺灣深浦公司養肝丸藥物合作，據了解深浦公司在美國有GMP工廠，但總公司是在臺灣桃園。由於地緣之便，第一屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會是在美國舉辦，但於會議中開始勾勒國際合作與每年定期會議構想與策略，並達成共識，從此奠定每年定期集合肝胰纖維化學者，舉辦國際研討會就研究現況做討論的藍圖，第貳屆在日本，第三屆在西班牙，第四屆在埃及，第五屆在德國，第六屆又在日本，

迄今每年已有超過千人與會，下一次受美國 Bin Gao 學者主動邀請，將在 Bin Gao 學者的祖國大陸北京舉辦（雖然中國大陸迄今沒有經費投入酒精性與肥胖性肝胰病變之研究，但 Bin Gao 認為這是一個趨勢，是不久的未來必需正視的健康問題）。

由於這樣的會議只有兩天，因此大會通常會與當地肝臟學會年會聯合舉辦，如此資源共享，既節省行政資源，也方便與會者同時可多一些其它議題的選擇。

第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會主題為「酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化的治療與預防」，議題包括：酒精性脂肪肝、肝胰癌症幹細胞研究；酒精性脂肪肝與酒精性胰臟炎的細胞死亡調控；肝胰纖維化的最新頓悟；酒精性脂肪肝與肝硬化的治療標誌；煙酒與肥胖對全球健康的衝擊與影響與步行式壁報論文報告。

酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會為美國南加大研究中心所主辦，邀請的講員與議題也多與當年度與未來有興趣的主題為主，因此研究美國南加大研究中心的計畫與方向，相對掌握未來酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會的研究趨勢。

美國南加大肝炎中心為鼓勵年輕學者投入肝胰纖維化的研究，刺激更多好的計畫產出，願意每年提供經費供國際年輕學者申請計畫，如此既擴張美國南加大研究中心研究視野，也相對加速美國南加大研究中心研發效能。

### 2.3 酒精性脂肪肝、脂肪肝、肝胰癌症幹細胞研究的進展

根據美國的研究統計，肥胖會增加癌症的發生，特別是肝癌 HCC。肥胖亦被認為是 HCC 的起動子，肥胖會提升 3 倍發生 HCC 的機率，若併發有 HCV 則加增到 49 倍的機率足以產生 HCC。

癌症化療常常發生復發，特別是 HCV 併有酒精性發炎，原因是因為癌症幹細胞容易產生抗藥性，現已知肥胖或酒精性發炎使肝細胞容易感染革藍氏陰性菌，誘發 TLR4 訊息傳導，因而誘導轉譯蛋白 NANOG 誘發癌症幹細胞的增生。TLR4 是如何調控肝癌幹細胞的增生在這個會場有諸多的實驗數據。根據最新的實驗發現，有無 TLR4 與細菌感染力無關，但酒精、肥胖與致癌物會誘導活化 TLR4 路徑。

### 2.4 酒精性脂肪肝與酒精性胰臟炎的細胞死亡調控

當細胞發生環境壓力的時候（例如，紫外線或熱暴露），粒腺體等胞器易受到活性氧的傷害，這可能會導致細胞結構的重大損害。因此細胞為了救自己避免癌化，有時候就乾脆把這些有活性氧胞器吞噬分解。細胞自體吞噬(autophage)現象，早在 1960



年代就已經首次被發現；而所謂的自體吞噬指細胞能夠藉由自己 lysosome (溶酶體)將自身的胞器(organelle)或其他物質進行分解，被認為是調控細胞生長、分化、體內平衡(homeostasis)重要機轉，特別是體內平衡。細胞可藉由自體吞噬將老化或功能喪失的胞器、結構表現異常蛋白、酵素等包覆進 autophagosome 接著再與 lysosome 膜融合形成 autolysosome，由於 lysosome 內含有大量的分解酵素，所以可快速將其分解回收再利用。自體吞噬作用一般被認為是細胞維持體內平衡一個簡單機制，直到近幾年研究發現許多疾病與自體吞噬(autophagy)有密切關係，才漸漸被人們所重視。自體吞噬作用的方式分 Macroautophagy、Microautophagy、Chaperone-mediated autophagy (CMA)三類。Macroautophagy 是當細胞胞器發生壞死時可將細胞胞器、長效蛋白質等包覆進 vacuole(最後形成 autophagosome)，最終將與 lysosome 結合將其內胞器、蛋白加以分解。相反的，Microautophagy 則是 lysosome 就由自身捕捉細胞質中物質進入細胞體內進行分解。最後一種顧名思義，Chaperone-mediated autophagy (CMA)就是藉由 chaperone 蛋白所達成的自體吞噬機制；chaperone 普遍存在於細胞質中，主要功能是幫助進行轉譯出(translation)的蛋白質進行 folding，當蛋白質 folding 錯誤時 chaperone 便會將蛋白質帶至 lysosome 膜上，最後這些蛋白會 translocate 至 lysosome 中進行分解回收。此外在許多臨床中發現研究指出自體吞噬作用可能尚具有抑制神經退化(neurodegeneration)、癌症(cancer)、甚至扮演抵抗病菌感染細胞的重要機轉；不過相反的也有越來越多證據顯示自體吞噬作用也參與了特定疾病產生。臨床生理或病理研究發現：starvation(飢餓)、liver surgery (肝臟手術)時細胞都本能性提高 autophagy 能力。

另一個新的發現是體內 lipid 的堆積會嚴重阻礙肝臟細胞 autophagy 蛋白水解工作的進行，在肥胖鼠中證實 mitochondrial 的 autophagy 數量明顯較正常鼠來的低。

## 2.5 肝胰纖維化的最新頓悟

Myofibroblast 會造成肝纖維化的纖維痙，在 CCl<sub>4</sub> 誘發的肝纖維鼠靜態肝臟星狀細胞會被活化成 myofibroblast，停止餵 CCl<sub>4</sub>，myofibroblast 大量減少，過去認為是 myofibroblast 發生細胞凋亡，但後來發現在肝臟再生時至少有一半 myofibroblast 不是走凋亡路線，而是發生星狀細胞的去活化，更發現星狀細胞去活化會正調控抗凋亡基因 Hspa1a/b 的表現，甚且當再次發生肝損傷，這些去活化的肝臟狀細胞會比靜態肝臟星狀細胞更有效率變為 myofibroblast。肝臟星狀細胞既是肝纖維化的主因，抑制肝臟星狀細胞活化已被視為肝纖維化與肝硬化的治療策略。若能找到肝臟星狀細胞的前驅細胞(progenitor cell)，研究星狀細胞的世代發育過程將會有助肝纖維化的治療。以 MesP1 cre/Rosa26 報導基因追蹤得知，肝臟星狀細胞是來自中胚層 mesothelium cell，未來 mesothelium cell 將可作為 liver fibrosis therapeutic target。

## 2.6 酒精性脂肪肝與肝硬化的治療標誌

科學的研究終極目標多是治療與預防。根據統計幾乎所有酗酒都會有脂肪肝但只有 30% 會發展為酒精性脂肪肝。這是因為肝有保護機制(比如 TNF- $\alpha$  , IL-6, IL-10 酒精會誘導抗發炎因子 IL-6, IL-10 的增生)防止它繼續發炎，實驗證實拿掉 IL-6 的確會導致酒精性發炎，IL-10 缺乏鼠遇酒精刺激更容易引起 IL-6 增加，STAT 3(signal transducer and activator transcription 3)活化，但慶幸不會引起酒精性脂肪肝，把 IL-6 和 STAT3 基因拿掉，酒精性脂肪肝就發生了。而且拿掉 STAT3 基因後，若將 IL-10 缺乏鼠部份肝切除，並不會有肝臟再生發生。總之 IL-6/STAT3 不但可有效改善酒精性脂肪肝與肝損傷，且有助 IL-10 缺乏鼠的肝臟再生。這些研究結果顯示酒精會伴隨很多肝臟保護與再生機制的活化，阻止發展成嚴重的肝損傷，這樣的發現提供合理說明為何只有 30% 會發展為酒精性脂肪肝。自體骨髓移植已被證實可進行肝硬化治療，正在日本進行人體臨床試驗中，適用於沒有肝癌的肝硬化患者。骨髓抽出後還要作細胞分離，骨髓幹細胞由週邊靜脈打回病患血液，經 24 週觀察，血清 albumin 和 Child-Pugh score 可有效改善，迄今沒有聽說有副作用，切片也顯示肝臟 progenitor cell 有顯著增加，這似乎是一個安全又有效治療嚴重肝硬化的好方法。另外也有人用臍帶血實質幹細胞灌注術做治療，經一年追蹤沒有明顯副作用與併發症，肝功能明顯恢復(albumin 上升,bilirubin 下降,MELD-Na 值下降)，腹水明顯減少。細胞實驗顯示，臍帶血實質幹細胞會抑制肝臟星狀細胞的活化，增加肝臟星狀細胞的凋亡，很適合用來治療失償性肝硬化。

## 2.7 煙酒與肥胖對全球健康的衝擊與影響

酒精性脂肪肝還是普遍存在 15 歲以上的人，尤其日本婦女還是明顯增加。在日本超過 10% HCC 患者沒有 HBV, HCV 帶原，多是與糖尿、肥胖與酒精有關，尤其是酒精，Non-B, Non-C 的 HCC，近 60% 與酒精相關。

全球每年消化道癌症近三百百萬人，佔所有癌症 26.8%。找到標靶因子是治療之鑰。

值得一提的是日本酒後駕車意外明顯減少，這可能和 2002 年以來的重罰制度有關。這是職第一次到日本，日本的確是非常守法的單位，車子開得並不快，尤其下雨天，提早出門是一定要的，因為車程通常要費兩倍時間抵達。

## 2.8JDDW 會議記要

如前所述，第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會議程十分緊湊，因此職於 10/20-10/21 是全程參加第六屆酒精性脂肪肝和胰腺疾病及肝硬化國際研討會，只有 10/22 才抽空走訪擇要參加幾個日本消化醫學週的

議題。根據日本資料顯示，日本在 MRI 與 CT 數量皆為全球之冠，而且這些影像儀器進步神速，現皆以 3D 為主。日本 SPECT 使用不若 PET 來得頻繁，核醫藥物還是以 FDG 為主，用得最多，在日本幾乎所有的癌症都用它來做療效評估。肝受體造影劑 Tc-99m GSA 雖然是日本首先上市，但在日本只有像大阪這樣的大醫院才有，且是用在急症肝衰竭的病患，因此做成凍晶型式並考量射源取得方便性必需列入本所研發參考。

## 2.8 步行式口頭壁報論文報告

本所參與的步行式口頭壁報論文題目為『**Translational Research of a Novel ASGPR Image Biomarker**』，兩名陪審團都不是醫師沒有聽過 ASGPR，因此都認為這是非常新穎的題目。所提問題是如何應用這個藥物於臨床？準確度？安全性？據了解，目前日本例行使用肝受體造影劑 Tc-99m GSA 只有用於殘餘肝功能的檢測，且是用於急性肝衰竭待換肝的病患；相較於大陸北京協和醫院，則是廣泛用於待切肝病患。正常肝臟有巨大的儲備功能和再生能力，多數人可耐受 70% 的肝切除，部分患者被確診為肝癌時腫瘤已發展到中晚期，腫瘤體積通常較大，這使得臨床外科醫師在手術前對患者的肝臟儲備功能進行準確的評估顯得尤為重要。有時剩餘肝功能不夠的患者在評估不良的狀態下進行了切除手術，容易造成高死亡率和高併發症發生率；而另一些還有機會切除的巨大肝臟佔位，由于評估系統不夠完善，手術醫師沒有把握而放棄了手術治療。根據北京協和醫院毛一雷大夫從事超過 40 名切肝患者的經驗，ASGPR 的三維肝臟功能顯像技術可能是一個有前途的方式，目前尚未完全成熟。隨著人們對於 ASGPR 研究的逐漸深入，新的更加符合肝臟代謝特點的藥物動力學模型將會被開發出來，成為肝臟切除手術提供有價值的參考依據。

### 三. 心得

1. 今年日本發生相當嚴重的大地震與福島事件，因此在 JDDW 會議中有一個議題是在提如何振興日本經濟。日本希望引進幾個高通量的儀器以提升效能。其中竟是以臺灣 NRPB 為師，打出的 slide 為中研院高通量的藥物篩選平台，另也提及 NRPB 核心設施設置與跨部會整合的重要性。另外日本 JDDW 也提及 3D MRI 的進步神速，將是診斷的利器，應予引進。本所今年為 NRPB 資源中心的一員，負責輻射應用與分子影像平臺，全臺灣與本所有相雷同影像設施的尚有臺大、榮總、中研院、國衛院。但上述其它三個單位都有 MRI，本所在執行上實在需要一臺 nanoSPECT/MRI 或 nanoPET/MRI，不同於其它單位，本所希望設置 MRI 的主要目的是用於準確定量，剛剛提及北京協和醫院認為 ASGPR 的三維肝臟功能顯像技術可能是一個有前途的方式，目前尚未完全成熟的原因就在不易準確圈選肝臟實際輪廓，這在軟組織的 nanoSPECT 造影是普遍存在的問題。過去本所 MRI 設備採購之所以作罷，是因為它所需要的空間很大且有磁場限定，但儀器進步很快，現在 nanoMRI 解析度好很多，維護方便很多，這可由今年美國核醫學會盡是 SPECT/MRI, PET/MRI 的介紹可見一斑。由於肝肺腦等組織皆為軟組織，不易以 PET/CT 與 SPECT/CT 作定量，本所如欲在醫學影像領導國際，有絕對必要必需添購 MRI，作為發展定量影像技術的輔助工具。

2. 本所添購 nanoMRI 的好處與必要性說明如下

- 使本所成為台灣地區第一個國家級分子影像研究中心或核心設施。
- 從體內的定性觀測直接可以變成定量量測，從二維平面也變成三維立體的定量研究。
- 從模糊性的影像變成解析度高的影像，從簡單的攝影觀察變成功能性與結構性共同結合的精密診斷之利器。
- 協助大專校院與各生技醫藥研究中心之研究計劃，以爭取台灣成為頂尖生技醫藥研究重鎮。
- 提供校際之間的研究合作計畫；提供藥廠及生物科技產業的服務平台；提供國內外各研究單位、醫界及產業界的互惠。
- 加速本所研究人員能有更快、更好的文獻發表（大量縮短實驗研究的時程，避免不必要的時間與金錢的浪費）。
- 使本所可以和世界知名大學與生技藥廠一樣擁有最先進的分子影像設施。
- 符合全國性使用原則。

- 引進世界上最先進的研究設備，讓本所的研發能力不僅可以提昇，且更具有國際競爭性。
- 邁向世界頂尖研究中心而更跨前一大步。
- 從體外之實驗研究直接跳到活體內非侵入性研究，真正進入轉譯醫學之研究。
- 結合已有的基礎成果，建立活體動物之研究及診斷之模式，使醫學研究的資料庫更為堅實。
- 突破傳統和有限度的技術領域，變成先進寬廣及潛力極大的應用領域。讓研究結果的精確度、解析度、靈敏度及活體之深度、位置有更進一步的判斷。
- 本模式之成立，可避免犧牲許多小型實驗動物，而可達到長期追蹤之成果，將可節省許多資源。
- 以轉譯醫學的新概念，讓臨床前的研究成果可以直接轉譯到臨床上應用，以加速新藥對疾病治療的開發。

功能 MRI (fMRI)為極佳的腦部影像工具，可做很好的術前評估計畫，因其能取得腦的功能性資訊,對阿茲海默症、癲癇症等尤其有價值。特別是灌注加權成像 Perfusion Weighted Imaging (PWI)及擴散加權成像 Diffusion Weighted Imaging (DWI)： PWI 可識別血管高度灌注的區域—腫瘤的共同特徵，而 DWI 對於液體的移動及擴散方向的偵測非常有幫助，偵測早期中風十分有用。其他功能性的 MRI 模式包括： MR 波譜學 The MR spectroscopy (MRS)，可識別特定生物分子的異常含量，例如心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、心肌存活性等的指標； 3D CSI (Chemical Shift Imaging)可提高代謝改變部位的空間定位準確度，為病理切片或放療做更好的計畫。藉由上述方法，我們可在開刀前對疾病的程度有更進一步的了解。

在腫瘤學的應用上， MRI 脫離不了影像 Fusion 的範疇，雖然 MRI 打顯影劑後可看到影像有無血流的顯影，但是未來可結合正子斷層掃描(PET)成爲 PET/MR。目前 PET/CT 已在臨床應用，但是 CT 輻射線較高，不適合作篩檢用，若改成 PET/MR，可減低暴露在大量輻射下的風險。

根據統計，小動物影像系統的市場年成長率正以每年 20%的速度快速成長。其中尤以 PET，SPECT 與 MRI 成長的速度最爲快速，分別以 25%、11%與 22% 年成長率成長中。

3.非常感謝所內長官給我這次參加國際會議的機會，使我得以掌握 liver disease target 與國際 MRI 最新進展，得以爲未來肝標靶與 NRPB 輻射應用與分子影像平台計畫做最佳佈局。往往在國際會議上的內容，要廣爲人知可能已是 2, 3 年後的事情，因此雖然參加此等會議必須放下手邊工作，但短短 2,3 天的腦力激盪，絕對對計畫進

展有加乘的效益。對於計劃之開發，定期參與此等國際會議，實屬必要，然名額一直都相當有限，為求本所計畫開發之最大利益，多開放一些出國名額應該是有其必要性。

## 四、建議事項

1. 工欲善其事，必先利其器，以 PET/CT/MRI 多重影像系統發展分子影像定量技術有其必要性：

近年來，分子生物與醫學分子影像（Molecular Imaging）的結合，已經成為最熱門的生物醫學新興研究領域與研究利器。所謂分子影像就是研究與利用各種醫學影像系統，觀察生物活體內在分子層次的各種功能現象。傳統疾病診斷，是藉由生物體器官解剖結構的變化，但是很多時候，遠在解剖結構產生變化之前，在分子層次的變化就已經開始。因此如果能儘早診斷出這種疾病早期分子生物化學上的變化，就可以掌握先機，早期處理。另外，一個分子影像的應用是新藥的研發，分子影像技術，可以將生物病理與藥物的相關研究，藉由活體生物分子功能影像分析，快速而有效的去評估新藥的療效。

傳統臨床核醫影像的解析度，PET 大約是 5~10 mm，SPECT 則是約 8~15 mm。如果要應用在小動物分子影像的研究，這樣的解析度並不適合。隨著科技進步，偵測材料的相關設備與軟體影像處理之研究發展，目前專門作為小動物造影研究的 PET 掃描系統的解析度已經可達到 1 mm 左右，而小動物 SPECT 影像系統則是利用高解析度的針孔式準直儀，其解析度已達到小於 0.5 mm 的程度。也因為高解析度影像系統的研發，再加上其原有影像系統的優點，使得利用放射性同位素標誌當分子功能追蹤劑的核醫影像系統，成為利用活體小動物影像來研究分子醫學的最佳工具之一。若再加上解剖結構影像如 CT 或 MRI，則更可增加診療準確定量效果。目前臨床使用的 PET 加 CT 雙重影像系統，已被證明其功能與結構結合的優勢，也已廣泛應用於各種臨床診療。SPECT 與 CT 系統已有商業系統推出，而 MRI 或其他影像系統與核醫影像系統的結合也已研發出來。這種多重影像系統趨勢，正是小動物影像系統發展很重要的方向，例如美國 UCLA 分子影像研究團隊，正在研發結合 PET 與光學影像的雙重影像系統，這兩年已經有初步成果發表。

2. 儀器研發應與藥劑相配合或與醫院系統相整合，相輔相成，相得益彰：

綜觀醫院的經營，儀器採購多與藥劑有關，或是與醫院管理整體系統性做考量。以檢驗部門常見廠商免費提供儀器給醫院，以掌握醫院必需向廠商購買適合該儀器的藥劑。或者是廠商協助醫院做全面性系統電腦化管理，廠商為醫院服務與設想越周到，推出市場的可行性就越高。就核醫藥物而言，若本所能提供多重定量影像與方便使用的整合系統(包括藥劑)將使本所地位與眾不同。目前本所的行政制度，若能將所有生醫人才集中在一個大組下來領導，才有可能達到整合目標，理由是某些目標對下游製藥或許很急迫，但其它周邊計畫可

能另有其它要事很難體會其急迫性，也是因此下游製藥往往也要對自己周邊所需配備略有涉獵，才容易對外找到合適配合設計的廠商或專家。

3. 標靶基因沉默平臺具發展潛力，值得投入開發：

這次研討會討論到很多肝硬化分子調控的機制，全拜分子生物科技技術的快速進展，尤其是分子標靶技術，可以是一個與 **target** 結合的聚合物，或是會 **turn off** 基因表達的干擾性 **RNA**，這些技術都已慢慢成熟中，若能輔以導彈藥物來傳輸，當能以小量劑量發揮最大藥效，而這也正是本所目前所企望開發追求的目標，標靶基因沉默平臺具發展潛力且技術純熟中，值得投入開發。

4. 不僅核醫領域，化學、生物與生化等基本背景知識需確實扎根，並需掌握新生物科技，生醫研究方能出奇致勝：

參加研討會，要能達到好的吸收及與人有好的溝通，平日除核醫領域宜多接觸新生物科技，此外化學、生物與生化等基本背景知識，尤其是 **DNA**、**RNA**、蛋白質理論要十分扎實，如此才能與國際競爭，參加研討會才能很快聯想到未來可行應用方向。