

出國報告（出國類別：實習）

赴美國安德生癌症研究中心實習迴旋
加速器研製銩-89 放射性同位素之製備
技術

服務機關：核能研究所

姓名職稱：陳振宗 副研究員

派赴國家：美國

出國期間：104年5月2日~104年5月15日

報告日期：104年6月3日

摘要

核能研究所同位素應用組副研究員陳振宗本次奉派前往美國安德生癌症研究中心實習，主要目的是學習安德生研究中心之迴旋加速器產製放射性核種鉛-89的放射性同位素與穩定同位素的分離單元製備方法，以及鉛-89和釷-89的分離方法，以學習新一代正子放射之放射性同位素國際上鉛-89的最新製程技術，做為後續應用於相關的研究計畫中發展新的正子造影核醫示蹤劑的放射核種。

鉛-89放射性同位素是近年來在國際上快速發展的正子放射核種，可由中小型迴旋加速器製造，鉛-89具有3天左右的半衰期，對於抗體類藥物的活體內分布性研究，可獲得更完整的訊息，有助於深入研究免疫系統，並作為人工製造的免疫性藥物評估其效果的探針，此類放射分子除本身可作為正子免疫示蹤劑外，也有機會發展成免疫正子藥物。此外在驗證了這些抗體類藥物的作用後，也可成為持續新的發現、擴大其應用的科學依據。

本次實習過程中，安德生中心安排了一系列的訓練課程，從鉛-89分離單元之準備，釷-89靶物質製作，靶物質、靶背與靶體之組合，加速器照射，鉛-89分離操作與鉛-89自動化分離模組之測試進行完整的訓練。訓練的內容是以該中心開發出的鉛-89分離單元製備方法為主，採用分離匣柱的單元，替代傳統分離管柱單元，並以該中心所開發成功的分離匣柱預活化與鉗合基化的方法為實習訓練內容，釷-89靶物質、靶背與靶體經過迴旋加速器高能質子束照射後的靶物質分解、分離鉗合與固相萃提鉛-89放射性同位素之操作訓練，成功製造出毫居里級鉛-89。

陳員在安德生研究中心的實習過程中，除了在該中心的放射化學家的安排下，實地進行訓練課程中所排定的鉛-89放射性同位素相關課程的訓練過程外，也參與該中心供應給相關之研究單位研究所需的鉛-89放射性同位素的例行性製備工作。以及由該中心所發展中的鉛-89自動化放射化學分離模組的系統測試，讓該模組在全自動化電腦無線網路操控控制下，由靶體中取出靶物質放入

自動化分離模組的鈹-89 照射靶物待處理單元後，順利完成自動化的銦-89 分離操作。

銦-89 放射性同位素主要應用於抗體類的標誌，抗體標誌銦-89 可以藉由其正子放射的特性，觀測出抗原或其所對應的受體的分布狀態，用途廣泛。銦-89 放射性同位素是繼氟-18 放射性同位素標誌二元抗體的造影研究預示了免疫正子造影時代的來臨之後，全世界核子醫學研究中心正快速發展的正子示蹤劑的放射性同位素。正子示蹤劑以銦-89 為放射核種，不論是在核子物理特性或生化現象表現上，都是最接近生體免疫系統真實所表現出的訊息的造影用放射性同位素之一。

目 次

(頁碼)

摘 要	i
一、目 的	1
二、過 程	4
三、心 得	11
四、建 議 事 項	23
五、附 錄	25

附錄頁次

頁次

附錄一：安德生研究中心的鉛-89 放射性同位素分離方法流程圖.....	27
附錄二：安德生癌症研究中心之小型迴旋加速器與鉛室內的放射性同位素分離單元.....	28
附錄三：安德生癌症研究中心實習過程之靶體質子束照射參數.....	29
附錄四：安德生癌症研究中心實習之鉛-89 分離單元製備方法.....	30
附錄五：安德生癌症研究中心之實習課程的鉛-89 放射性同位素操作數據.....	31
附錄六：鉛-89 放射性核種的能譜與能階.....	32
附錄七：鉛-89 草酸鉛以及鉛-89 與螯合基鍵結後之放射薄層層析圖.....	33
附錄八：鉛-89 草酸鉛以不同的緩衝液展開後，在不同的展開片中的放射薄層分析圖.....	34
附錄九：鉛-89 草酸鉛與新一代螯合物結合後的放射薄層分析圖.....	35
附錄十：鉛-89 草酸鉛與螯合物 DFO 的滴定標誌產率與濃度關係圖.....	36
附錄十一：鉛-89 草酸鉛在有無新一代螯合物的情形下標誌白蛋白的放射薄層分析圖.....	37
附錄十二：美國安德生癌症研究中心之迴旋加速器中心與質子治療中心.....	38
附錄十三：安德生癌症研究中心各部門名稱.....	39
附錄十四：Diagnostic Imaging 部門架構.....	41
附錄十五：安德生癌症中心診斷醫學影像中心成立目的與主要研究方向.....	42
附錄十六：斷醫學影像中心提供的訓練課程.....	43
附錄十七：安德生研究中心參考德州政府的統計圖.....	44
附錄十八：美國德州政府預期州內人口年齡層分佈圖.....	45
附錄十九：安德生癌症研究中心研究德州居民因癌症造成的損失.....	46
附錄二十：安德生研究中心近五年來的經濟影響.....	47
附錄二十一：帶電粒子穿過帶電孔洞之微流體粒子能量分布.....	48
附錄二十二：微流體粒子穿過帶電孔洞的電力場 F_E 與流體力場 F_H	49
附錄二十三：鉛-89 放射性同位素與鉕-89 穩定同位素的微電流體分離技術.....	50
附錄二十四：微電流體力場作用下之帶電粒子的濃度分布.....	51

一、目的

核能研究所(以下簡稱本所)同位素應用組副研究員陳振宗奉派前往美國安德生癌症研究中心實習迴旋加速器產製放射性同位素銦-89 相關技術，目的為學習正子放射之放射性同位素的最新發展，以做為後續於研究計畫中發展新的正子造影核醫藥物的放射核種，並在實習國外迴旋加速器中心製造放射性同位素的同時，比較國內研製技術與國外技術的差異，引進國外已發展成熟的技術，與了解國外技術發展的缺口，評估這些技術性的差異在計畫中發展的可行性，作為計畫中後續將發展的國內新技術與自國外引進的技術整合，加速成功開發出迴旋加速器產製之放射性同位素銦-89 的製程方法。

免疫正子造影在全球核子醫學的發展，由正子造影藥物之父，也是第一個做出葡萄糖正子造影藥物的黃金標準碳-11 去氧葡萄糖化合物藥物，現為核研所講座教授的薛晴彥教授，率先發展成功。後來再由美國國家衛生研究院主任，原美國史丹福大學教授陳小元副教授，率先成功完成二元抗體之氟-18 標誌，因而並被學界評為預示了免疫正子造影時代的來臨。氟-18 之半衰期約為兩個小時，對於一個完整的抗體約需 3-4 天的藥物動力代謝半生期而言，氟-18 的半衰期過短，較不適用於理想狀態的抗體分佈研究。銦-89 放射性同位素則是目前被國際上核子醫學界一致認為不論在物性或化性上，均是最具理想核醫特性的免疫正子造影的核種之一。美國安德生癌症研究中心，屬於德州大學的一部份單位，排名在美國前三大，且多居首位，主要研究是以惡性腫瘤為主，該中心集合了基礎醫學研究、臨床上的診斷解讀研究與綜合性的治療方法開發應用為發展目標，近期成功開發出尚無療癒方法的被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)的治療方法，為療癒被套細胞淋巴瘤的研究進展，向前邁進一大步。被套細胞淋巴瘤雖是小細胞，但臨床上卻是屬於較具侵襲性的腫瘤，安德生癌症研究中心發現新的標靶治療的方法，大幅度提高被套細胞淋巴瘤存活率。抗體是標靶性藥物的一種，安德生研究中心的迴旋加速器中心，成功開發出接近理想的抗體標誌用的正子放射同位素銦-89，使核子醫學能更精確地與標

靶治療結合，陳員本次前往實習，在銻-89 之靶物質釷-89 穩定同位素製備技術、銻-89 照射靶之溶解方法、銻-89 與釷-89 同位素之分離方法上實習，並了解銻-89 在抗體上之應用，作為相關計畫中進行抗體造影研究核種之技術發展基礎與應用參考。

銻-89 的 78 小時半衰期，使它可能是最有希望發展成免疫正子造影類核醫藥物所使用的核種之一。銻-89 的衰退模式有正子放射和加馬射線兩種，正子放射的最大能量約 89 萬 7 千電子伏特，在這樣的正電子能量所造成與負電子產生互毀作用前，正子的能量要先衰減到互毀的能量，互毀的能量是 511keV，因此，正子的能量越高，其在互毀前的位移也越大，位移越大就較不精確，銻-89 位移所產生的 1.18 毫米平均距離，相較於釷-86 的 2.46 毫米、鎂-66 的 8 毫米、鈷-55 的 5.7 毫米、碘-124 的 3.3 毫米低，受到的干擾較小，可獲得較清晰的呈相效果；相較於銅-64 的 0.7 毫米與氟-18 的 0.69 毫米高，大致上與它們各自具備的正子能量的大小相關。銻-89 1.18 毫米的正子平均位移範圍，會造成 1 毫米的固有空間解析度損失距離，位移範圍愈大，損失也越大，但少數也有例外，如錳-57 只形成 0.6 毫米的固有空間解析度損失距離，因為其正電子能量僅 58 萬電子伏特，且正電子放射率僅 29%，兩者均小於目前最理想的正子核種氟-18，這樣的核物理特性，使錳-57 具有比氟-18 0.7 毫米小的固有空間解析度損失距離。整體而言，銻-89 具有相較於大多數正子核種低的轉化能量，這樣的核物理特性使得銻-89 具有高解析度的正子造影影像品質的特性，此特性接近到可與氟-18 與銅-64 相較的程度。美國安德生研究中心的銻-89 正子放射同位素之製備技術，已發展成熟到幾乎每週例行製造，用於作為免疫系統之抗體的標誌研究用之目的。安德生癌症研究中心的銻-89 放射性同位素製程，在使用釷-89 穩定同位素為原料，與銻-89 與釷-89 之放射性同位素分離純化方法上，可做為計畫內開發釷-89 放射性同位素之研製程序的基本化學分離純化方法之基礎。

在大多數的情形下，正子造影的效果比單光子造影好，因為正子造影中所採用的正子放射核種，其所釋放出的正電子，會很快的與原子核外的負電電子

結合互毀，其能量轉變成電磁輻射，產生一對 511keV，呈 180 度放射的加馬射線，因而經由多頻道能譜分析儀，在對角的位置上定位，依學理可獲得較單一方向的定位更理想的效果。然而，由於此時的光子速度接近光速，所以在光子偵測與訊號轉換與演算上，需要精準的計算，也因此特性經過演算與定位後所產生的立體影像的空間解析度高，而且在定量分析的呈相技術上可獲得較為精確的影像，所以使用正子放射的核種作為免疫系統造影，研究特定抗體的分佈狀態，評估治療效果，是當今最理想的醫學影像檢測、免疫系統分析與療效評估技術。銦-89 的正負電子互毀前的 1.18 毫米平均位移距離，相對多數正子放射核種短，使正子放射的三度空間對角之中心點定位誤差率低，精確性相較於大多數核種高。加馬射線能量 909keV，低於氟-18 的加馬射線能量 1656keV，干擾也較少，因此就核物理特性而言，銦-89 是相當理想的正子放射核種。

金屬類的正子放射性同位素中，正子轉化能特性優於銦-89 的主要只有銅-64，銅-64 特性與非金屬類有機性元素氟-18 接近，平均自由位移僅差距 0.01 毫米。但是因為銅-64 的半衰期過短，僅 12.7 小時，所以對於抗體類以天到十天為單位的半生期而言相對小，因此銅-64 過為短的半衰期，應用於抗體於生體內的分布性研究，限制較多，可發展的邊界涵蓋的範圍也較窄。銦-89 的半衰期可達到三天，正子平均位移與轉化能均低於絕大多數的正子放射核種，應用於抗體的活體內造影研究是最適用的核種之一。安德生癌症研究中心所開發成功的銦-89 分離方法，純化所得的成品，可成功與數種抗體結合，與一般型計畫中目前正在研究的 HER2 受體的抗體造影方向一致，本次實習，預計將學習與實地參與該中心所開發的銦-89 放射性同位素的加速器照射後分離純化的製程，進行實習並取回相關同位素分離純化製程技術，引進純化製程方法，以開發由本所中型迴旋加速器所研製的放射性同位素銦-89。

銦-89 應用於活體內的研究則因為放射性同位素之分離純化方法開發一直都不太成功，所以發展得很慢。放射性的銦同位素與鈮穩定同位素之分離純化方法，1970 年代在日本曾以三辛基氧膦(TriOctyl Phosphine Oxide, TOPO)於鹽酸

的分布性研究中，將兩種同位素的特性差異做了比較與實驗，發現在低濃度的三辛基氧磷存在的狀態，可大量將鉛同位素分離開來。然而，後續並未見到應用於抗體標誌的成功研究與臨床應用，可能的原因一方面是能穩定將鉛-89 與抗體做鍵結的螯合分子開發不易，另一方面同位素的品質要達到抗體標誌級也相當困難，以及同位素本身的特性便會造成很大的影響。所以本次前往安德生癌症研究中心學習，主要在實地參與將鉛-89 放射性同位素自穩定同位素釷-89 的照射靶中分離純化出來的研發與製作過程，了解如何自迴旋加速器質子束照射後的照射靶上獲得我們想要的成品鉛-89，並設法引進安德生研究中心的鉛-89 放射性同位素分離方法與程序，如附錄一，應用在本所之中型迴旋加速器研製放射性同位素鉛-89 之製作程序中。

二、過 程

本次陳員赴美國實習之行程為：

日期	工作內容	備註
104.5.2-5.3	去程	
104.5.4-5.12	實習過程： 1.鉛-89 分離匣柱製備 2.加速器照射 3.放射性同位素鉛-89 與穩定同位素釷-89 匣柱化學分離 4.鉛-89 自動化分離系統試車 5.問題與討論	*於德州休士頓全美排名第一之安德生癌症研究中心實習。 *實習期間恰逢全球石油會議於休士頓召開。
104.5.12-5.15	返程	

赴美實習的班機在 5 月 3 日之凌晨抵達美國休士頓，當日熟悉了安德生研究中心在休士頓的地理位置與當地之環境後，次日在該研究中心之進階生醫造影中心(Center for Advanced Biomedical Imaging)與相關的研究人員進行迴旋加速器研製放射性同位素之相關訓練研究工作，當日該中心安排的實習內容是釷

-89 穩定同位素的溶解試驗與穩定同位素待照靶由鉛室傳送至加速器，以及靶體由加速器傳送到放射性同位素與穩定同位素分離的分離系統測試，完成系統測試後的成品再送到加熱單元以利進一步處理的程序。

除了銻-89 以外，其它安德生癌症研究中心例行製造的比較主要的正子放射性同位素是使用市售的同位素分離系統來做的，部分程序則是改自獨立的分離系統，採用其特定單元。由於同位素分離系統的全自動化系統雖然已經有商品化的產品，但是因為這些商品化的產品中，能讓其穩定製造出放射性同位素的單位幾乎沒有，一直到近年，安德生研究中心完成了製程技術上的突破，穩定的以放射性同位素分離系統進行全自動化製造放射性同位素的製造程序，提供美國德州以抗體研究為主所需的放射性同位素，滿足了研究的需求，完成解決人類癌症現階段問題的階段性任務。但是由於現階段研究與商品化放射性同位素自動化分離系統所產製的放射性同位素的半衰期過短，導致半衰期較長，更適於應用於研究單株抗體在癌症或其他領域的需求也逐步浮現出來，銻-89 放射性同位素的重要性也因此提升。

5 月 5 日到 12 日實地實習的實習內容是銻-89 放射性同位素和鈹-89 穩定同位素的分離單元製備。由於銻-89 放射性同位素的研製製程是在迴旋加速器中心進行，如附錄二，該中心已獲得美國藥品檢驗主管單位的認證，程序相當保密，所以不允許拍照、攝影與錄音，因此本次實習並沒有同位素製造現場相關之照片。

安德生研究中心所開發的分離單元所使用的核心是 CM 分離匣柱 (Cartridge)，此匣柱是以矽膠為基質的陽離子交換匣柱，其被設計成可以在溶液態或非溶液態下進行離子交換，在銻-89 與鈹-89 的分離環境下是在溶液態下進行。分離單元的準備方式是需要先以適當的溶液做調節，使匣柱上與矽膠結合的官能基活化，活化匣柱官能基的主要化學成分是 TFP 和 EDC。匣柱活化的過程中 TFP 會先預活化矽膠上的官能基，EDC 在完成終活化，兩種活性成分之競爭活化作用並不明顯，所以活性成分可以混合在一起後同時進行。

TFP(2,3,5,6-Tetrafluorophenol)的芳香環上含有四個氟，因為這四個含氟原子的作用，使匣柱上的碳根轉換成羥根。EDC (N-Ethyl-N-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)的加入則是運用其碳氮雙鍵在這個化合物上的自身環化作用來使離去基作用在匣柱填充物中矽膠末端的官能基上。由於 EDC 的自身環化作用和 TFP 的陰電性作用，使得離去基得以作用在以矽膠為底的放射性同位素分離匣柱上，TFP 分子結構上，芳香環的四個氟原子，陰電性強，對分離匣柱上的離去基作用影響較 EDC 的環化作用穩定，兩個活化分子的加成作用結果，使得具有銻-89 和鉍-89 的放射性同位素的分離作用的匣柱具備了後續接上具有銻-89 螯合力的官能基的功能。

陳員當日於安德生研究中心與該中心之放射化學師共同進行了 TFP 與 EDC 混合溶液之配製。其配製過程是取先取過量的 TFP 以離心管承裝後，加入水使之溶解，然後取出相當於 26 毫克之 TFP 溶液，再加入體積 3 微升濃度是 3 個當量的鹽酸溶液，最後從這些總體積中取出 8 毫升做為將銻-89 分離純化匣柱初步活化的溶液。備妥以蠕動泵浦驅動之回流單元，以每分鐘 1 毫升的流速，將同位素分離匣柱重複回流以使匣柱中矽氧樹脂之末端官能基接近全數活化成具有離去基之匣柱，回流時間約 120 分鐘。綜合此離去基活化銻-89 分離匣柱的程序的作法，是以 8 毫升含 26 毫克的 TFD、50 毫克 EDL 和 10 微升鹽酸(3 莫耳/升)的調節液，以蠕動泵浦進行 1 毫升/分鐘的流速回流調節兩個小時，這樣的實驗程序，陳員與安德生研究中心的研究人員共同完成了完成離去基的作用製備。

銻-89 螯合基是以氨基為根的官能基，多重胺基的作用可使帶正電的銻-89 離子因電性再加上陰陽離子的作用而吸附在匣柱上，然後在不同的化性下脫附出管柱，達到與穩定同位素鉍-89 分離的效果，此為因為化學性質的差異而完成分離程序而不是物性差異，所以是屬於化學分離的範疇。銻-89 與其它正子放射同位素不一樣的地方是它傾向於形成 8 個軸心的錯合物，這 8 個軸心主要是由 6 個平面態的氮氧鍵上的氧原子和另外兩個同樣來自氮氧鍵上，但是卻不在同一個平面上的氧原子的未結合電子的螯合作用而形成，因此在與有機物螯合的結

構設計上，具有 8 個氮氧鍵的分子設計是形成穩定的多軸錯合物的基礎。但是在原子，也就是同位素層面上的變化，則是以考慮到鈾原子和鉛原子在質子性溶劑中的化學行為的作用為主，此時的氮氧鍵以較短鍵的羥胺作用，約會有 1-4 個氧原子的未鍵結的電子與之進行作用，然後在不同酸物與不同的酸度下，影響到其與羥胺的作用效果，因羥胺在不同的環境下對不同同位素的作用力關係，而達到將鉛-89 和鈾-89 兩種不同同位素分離的分離效果。

最終完成活化匣柱的作法是用鉗合的官能基取代已經作用在分離匣柱內的離去基，鉗合的官能基是羥胺分子組成的氮氧化物。製備的方法是以活化劑以蠕動泵浦，在每分鐘 1 毫升的流速下活化匣柱到次日。活化劑是由 90 毫克的羥胺、1 毫升水、130 毫升氫氧化鈉以及 2 毫升乙醇混合而得，此時的酸鹼值以酸鹼試紙量測約為 6。

羥胺是由一端是胺基另一端是氮氧基形成的分子。氮氧基就是羥基，反應性較強，易與已經作用在鉛-89 分離匣柱上的離去基起作用，但是為了讓匣柱上的離去基取代位置接近完全被鉗合基取代，需要較長時間的反應以達到接近理想的效果，匣柱內有非常微小的孔洞，所以在反應時，穩定的控制其流速可以使反應順利進行，也可以讓孔洞間的氣泡逐漸飽和。流體流經細孔間的流動模式是微流體到奈流體等級，孔徑小於最小單位之毫米，密度和黏度接近水的值，其雷諾數小於一。分離匣柱的孔洞間進行流動和鉗合基取代離去基的反應，含有鉗合基的羥胺分子在分離管柱內以擴散微流體運動模式流動並同時進行反應，最終達到接近將全部在分離管柱之矽氧樹脂的高分子末端的離去基以鉗合基羥胺之氮氧端反應而被取代，轉變成胺基為末端官能基作為鉗合基鉗合鉛-89 放射性同位素的目的。

安德生研究中心的放射化學師強調鉛-89 分離匣柱的鉗合反應需要連續進行 8 個小時以上，因此一般是在隔夜下完成，完成了鉛-89 分離匣柱的離去基反應與鉗合反應後，分離匣柱會呈現紅棕色的狀態，表示以羥胺為鉗合基的官能基成功的與分離管柱鍵結在一起。此時管柱保存的方法會影響到其保存期限，

乾燥和在真空狀態下保存，是相當必要的，理想的真空環境下保存，可讓分離管柱具備鉈合鉛-89 的活性，時間最長可維持到 1 年。由於該中心全館設的煙儲均提供氮氣和負壓，負壓的真空度約為-19mmHg，所以陳員與安德生研究中心的放射化學師便以實驗室所提供之氮氣，完成了鉛-89 分離管柱之氣吹乾燥，再以負壓維持管柱的活性。後續要用到時則是參考 GMP 倉儲管理的精神先進先出的原則。在安德生研究中心，鉛-89 以外的放射性同位素製程，多數已經隨同相關藥物的研究應用到臨床而獲得美國 GMP 認證，現場以 GMP 管控，所以研發中的鉛-89 放射性同位素的技術細節，也儘量朝 GMP 精神執行，可縮短製程自動化後，符合 GMP 所需的時間。

安德生癌症研究中心的放射性同位素鉛-89 製程中，監控制程動態變化的方法是以輻射劑量偵測器量測鉛室中放射量的變化。鉕-89 靶物質照射後生成的鉛-89 導致輻射劑量增高，將照射後的靶物質鉕-89 以兩個莫爾濃度的鹽酸溶解成溶液態，並不會造成鉛室的輻射劑量顯示值有明顯的變化。溶液態的鉛-89/鉕-89 液體經過轉動泵浦流經分離匣柱時，因鉛-89 受到分離匣柱的鉈合作用而停留在匣柱中，導致輻射劑量計讀值降低，異動的幅度可由顯示表觀測出來。

鉕-89 靶物質在安德生癌症研究中心經過奇異的迴旋加速器之高能質子射束照射後，一千四百五十萬電子伏特的負電質子束，自迴旋加速器主磁鐵的接近末端處射出，經過碳剝離膜將電子移除後，一個高能質子束撞擊出鉕-89 原子核內的一個中子，使一個非放射性的鉕-89 變成放射性的鉛-89 後，產生 1 貝克的鉛-89 放射性同位素，如附錄三。活性的鉕-89 靶物質已包含了毫居里級的鉛-89，藉由特製的工具經過手動的操作，取出照射過的鉕-89 靶物質金屬膜後，將之置於照射靶溶解管中。含有鉛-89 放射性同位素的照射靶在溶解管中，加入兩個莫爾濃度、八毫升的鹽酸，此時會產生大量的氣泡，此氣泡為氮氣，不能有火源在附近，逐漸溶解後，仍會有部分氧化物不會溶解，此氧化物在後續的分離過程會被濾除，可經由目視觀察出其產生的量，此量應越少越好，以增加放射性同位素鉛-89 的活度總量。經過鹽酸溶解後的靶物質溶解液再以半手動的

方式，在設計好的銦-89 分離程序單元硬體中，如附錄四，使液體流經預活化試劑，濃度為 95%的乙腈 10 毫升和 15 毫升。再以每分鐘一毫升的流速，將濃度為兩個莫爾濃度的靶物質溶解液運用分離程序單元中的轉動泵浦，使之流經銦-89 分離匣柱，完成銦合作用。再以同樣的流速，每分鐘一毫升，使十毫升的水，流經分離管匣，達到一定程度的清洗作用。成品放射性同位素銦-89 同樣以每分鐘一毫升的流速，用一個莫爾濃度的草酸將銦-89 固相萃取而得。放射性的草酸銦-89 分三個收集管收集，每管收集 0.5 毫升，第一個收集管我們收集到 0.74 毫居里活度的銦-89、第二管收集到 4.87 毫居里活度、第三管收集到 3.36 毫居里，如附錄五。成品主要活度集中在第二管中，活度濃度最高，最適於應用於抗體標誌。最後量測分離匣柱殘留活度是 1.88 毫居里，約佔兩成；濾膜殘留 1.63 毫居里，待回收液的活度是 68 微居里，兩者也約佔兩成，但待回收液的活度含量比例小於一個百分點，可直接進行回收使用，但在安德生研究中心並不回收穩定同位素，因附加價值高。因此，在整個分離程序中，共測得 12.5 毫居里的銦-89 放射性同位素，其能譜如附錄六，其中約可得到四成高活度濃度的銦-89 放射性同位素、三成次高活度濃度的成品與六個百分比的低活度濃度固相萃取預提液，參見附錄五。

完成了在安德生癌症研究中心的主要實習訓練課程與內容後，陳員繼續參與該中心實際供應銦-89 放射性同位素的部分製造過程。除此以外，該中心正在建立全自動化的銦-89 放射性同位素的分離模組，陳員也參與模組的測試過程。該自動化的銦-89 放射性同位素分離系統是從鈹-89 照射靶溶解後形成溶液態的鈹-89 氯化鈹溶液為起始物，經氣動傳送鈹-89/銦-89 程序液體，藉由轉動泵浦的驅動，和耐酸鹼電磁作動閥門的開關控制流體流動的行進與停止後，鈹-89/銦-89 程序液體流經分離匣柱，在匣柱中以微流體流動作用現象發生的同時，再於分離匣柱中被活化的銦合基於微流體流動現象的作用下，同步以含多個胺的官能基銦合下銦合銦-89。被分離匣柱中銦合基銦合住的銦-89，再藉由電磁作動閥門的流動控制下，使十毫升的水流經分離匣柱，讓穩定同位素鈹-89 同樣在微流體

現象的作用下，與水一同離開分離匣柱，水的流速與體積兩者均會影響到鈹-89 穩定同位素的清洗效率與鉛-89 放射性同位素的持續鉗合保存比例。以水當清洗液的這種條件下，水的流速越快，鉛-89 放射性同位素的持續鉗合保存比例降低，但是較節省時間；水的體積越大，殘存留在鉛-89 分離匣柱中的鈹-89 穩定同位素越低，成品中含量也自然會降低，但是在待回收液中，鈹-89 穩定同位素可回收的量增高，節省成本，也增加鈹-89 穩定同位素回收再製與應用於其他領域的效益。鈹-89 溶解液(即兩個莫爾濃度的鹽酸)、清洗用的水以及鉛-89 萃提液(即一個莫爾濃度的草酸)，三種程序液體在進行自動化分離程序前，預先注入分離模組的儲放管柱中，自動化分離模組完成了鈹-89 照射靶溶解與分離匣柱鉗合住鉛-89 放射性同位素的程序作用，以及水洗分離鉗柱中的殘存鈹-89 穩定同位素作用後，接這是要用一個莫爾濃度的草酸，將放射性同位素鉛-89 萃提成草酸鉛-89 成品，萃提的流速同樣是每分鐘一毫升，以微觀的角度計算其雷諾數遠小於一，所以是同樣在微流體現象的環境下，以草酸的酸化還原特性，將已經被分離管匣上以胺基鉗合著的鉛-89 放射性同位素，酸化還原成草酸鉛-89 後，隨著微流體的流動離開分離管柱的微流體孔洞後，進入成品收集管中，成為我們需要的鉛-89 草酸化的成品。完成自動化分離鉛-89 放射性同位素後，再以清洗程序以水進行所有管線、接頭以及閥門進行清洗，清洗同樣是採用全自動化的程序完成，清洗測試模組在該中心主任所開發的硬體下，由放射化學的科學家開發的流程控制中，一氣呵成的完成整個清洗製程。

安德生研究中心所開發的鉛-89 放射性同位素分離方法是以史隆凱特琳研究中心所開發的方法為基礎，再自行開發的方法，採相近的化學分離方法，不同的分離單元。依照安德生研究中心的鉛-89 放射性同位素分離匣柱與分離方法，所產製出的鉛-89 放射性同位素的能階與能譜如附錄六，能譜圖可明確的看到 511keV 的能量，這是由豐度是 22.6%，能量是 897keV 的正電子能量而來，除此以外，在能譜圖上也不難發現 909keV、1.657MeV、1.713MeV 和 1.744MeV 的能量峰，這些是屬於加馬射線的能量峰，豐度最高的是 909keV 的能量，有

99.9%，其餘的能量均小於 1 個百分比。安德生癌症研究中心的銻-89 放射性同位素的分離方法與程序是參考史隆凱特林癌症研究中心所率先開發成功的方法，本方法所製備出的銻-89 放射性同位素經過放射薄層分析法驗證，如附錄七、八、九，發現草酸銻-89 分別與螯合劑 DTPA 或 DFO 作用後，銻-89-DFO(參見附錄九)較銻-89-DTPA(參見附錄七)所呈現的曲線更接近波茲曼分布曲線，經展開劑展開後銻-89-DFO 分布曲線的波峰平滑，而展開後的銻-89-DTPA 波峰呈現鋸齒狀，銻-89 草酸銻與螯合物 DFO 的滴定標誌產率與濃度關係圖如附錄十。安德生癌症研究中心也發現，傳統的放射膜層分析法在驗證草酸銻-89 的展開條件如展開劑 DTPA 與玻璃纖維固定相，並不能理想的表現出草酸銻-89 的放射化學純度；新發展的展開方式，以檸檬酸為展開劑，檸檬酸纖維為固定相，可精確的表現出未與螯合劑結合的草酸銻-89 的分布狀態。因此，以檸檬酸為展開劑，檸檬酸纖維為固定相，是驗證草酸銻-89 較理想的分析方法，銻-89 草酸銻在有無新一代螯合物的情形下標誌白蛋白的放射薄層分析圖如附錄十一。除此以外，該中心也驗證在這樣的展開狀態中，有螯合劑 DFO 的存在與沒有螯合劑的存在，對於白蛋白標誌後，標誌效果的明顯差異，如附錄十一。因此，本所在後續開發銻-89 標誌單株抗體的應用研究，可參考安德生研究中心驗證的方法，來驗證放射性同位素標誌單株抗體的效果。

三、心得

陳員本次很榮幸能奉派在美國首屈一指的癌症研究中心實習，學習到新的方法與技術，收穫很多，其迴旋加速器中心是近三年新建造成立的建築，位於質子治療中心後方，外觀之照片如附錄十二，該中心共有約 80 個部門，各部門名稱參見附錄十三，迴旋加速器所屬的部門是影像診斷組(Division of Diagnostic Imaging)，位於附錄十三的第 16 個部門，屬於該部門以下的核醫藥物中心，參見附錄十四。安德生研究中心的診斷影像中心的教員幹部約有將近兩百人，但其成立的主要目的如附錄十五，宗旨是發展磁共振造影(Magnetic Resonance

Imaging, MRI)、電腦斷層掃描(CT Scans)、乳房攝影(Mammography)、核醫藥物(Nuclear medicine)、正子造影(Positron Emission Tomography,PET)、電腦輻射數位診斷技術(Computerized radiology and digital diagnostics)、超音波(Ultrasound)、血管攝影(Vascular/Interventional radiology),其中迴旋加速器所產製的正子造影示蹤劑,屬於核醫藥物的研發設施與正子造影所用的示蹤劑,占了相當的比重,該中心提供的訓練課程如附錄十六。安德生研究中心參考德州政府的統計與預測德州居民數將逐年成長,預估到 2040 年將達到三千五百萬人口以上如附錄十七。安德生癌症研究中心屬於德州政府之德州大學的單位,有鑑於該州人口也逐漸呈現老化現象,也開始了與研究老化現象有關之 TAU 蛋白造影正子放射分子,並進一步探究 TAU 蛋白變異與癌症之關聯性,美國德州政府預期州內人口年齡層分佈圖如附錄十八。安德生癌症研究中心研究德州居民因癌症造成的損失。統計研究後發現德州居民若不因罹患癌症相關的支出如附錄十九,可增加所得 4.5 百分比。附錄二十則說明了安德生研究中心近五年來的經濟影響狀態。

該中心的訓練課程含全身的影像造影(Body Imaging Fellowship),提供電腦斷層、核磁共振、正子造影和超音波掃描的訓練、乳房造影(Breast Imaging)、骨骼肌肉放射訓練(Musculoskeletal Radiology)、腫瘤與中樞放射線訓練(Oncologic Neuroradiology)、胸椎腫瘤影像訓練(Thoracic Oncologic Imaging)、血管與治療性放射訓練(Vascular & Interventional Radiology),這些訓練中並未包含到加速器產製正子造影用之放射性同位素,因此陳員本次訓練能順利成行,是因為國內學研界與安德生研究中心平時就保持的良好友誼,該中心才會同意陳員前往訓練,並且安排了 10 天的訓練課程,提供訓練所需之物料與材料,不收取訓練費用。實習心得主要是在放射性同位素操作的技術面上學習到的收穫,這些收穫對於本所既有的同位素製程在製造上很有幫助,所學習到的安德生研究中心放射性同位素分離操作的細節,以下詳加說明。

在安德生癌症研究中心,進行加速器照射鈹-89 靶物質前,所需完成的化學

分離藥品和相關之用品的準備工作，除了分離純化管柱的製備外，還需準備照射靶的溶解液和分離管柱的清洗液以及脫附劑並進行配製。照射靶的溶解液是採用每公升含有兩莫爾，即兩個莫爾濃度的鹽酸來溶解照射完成的鈹-89 靶物質。兩莫爾濃度的鹽酸是鉛-89 製程中使用到的濃度最高的酸，強酸的使用會對設備和操作環境造成影響，需要確實的維護，才能讓分離設備維持在穩定狀態，操作環境的影響則主要是易對鉛室的不鏽鋼表面產生酸化銹蝕的作用。鉛室的設計若是直接以鉛面作為表面，仍要注意鉛會溶於濃度較強的鹽酸，除此以外，仍需要注意的是在單體間交接或接點的組件或是元件的材質，整體上是否會受到酸化影響。在安德生研究中心所操作產製的放射性同位素中，化學分離程序操作上使用到酸度最強的酸是 6 個莫爾濃度的鹽酸，所以與這樣製程相關的放射性同位素的製備，已經優先完成全自動化的製程，製程自動化與最佳化的速度早於另一個放射性同位素的研製單位聖路易華盛頓大學，這也可能是美國最早完成製程全自動化穩定製備該放射性同位素的單位。

反觀所內所產製的放射性同位素如鉍-201、鎵-67 和銻-111 等，製程中採用的酸液也都是強酸，碘-123 則是採用微弱的鹼性溶液，氟-18 與穩定同位素分離的溶液接近中性。鉍-201、鎵-67 和銻-111 放射性同位素所使用酸性溶液的酸度強過安德生研究中心的酸度很多，使用強酸種類也很多，除了濃度極高的鹽酸以外，還有用到高濃度的濃硫酸、硝酸、溴酸等等。這些強酸的使用是不可避免的，所採用的分離管線與元件的材質自然很重要，會影響到製程的穩定性，除了管線的柔軟度考量外，原則上需要優先使用的是耐酸鹼度高的鐵氟龍材質。鐵氟龍是極優良的耐酸鹼材質，結構是以碳原子為主鏈外，其他在碳鏈上的氫原子皆是以氟原子取代原來氫原子在碳鏈上的位置的高分子聚合物，鐵氟龍應用在放射性同位素的製程的主要缺點是較不能耐輻射，因此在耐酸鹼度和抗輻射性間，需要做一個平衡性的考量。與鐵氟龍相關的碳氟類高分子，有些仍保留了氟碳類高分子耐強酸鹼的特性，且具有較佳的抗輻射性，是替代性的選擇。就材質的結構面而言，這些材質在最接近傳統鐵弗龍以四氟化乙烯為單

體的聚合物是以不同數量的氟取代在乙烯上而得的單體的聚合物。分別有含一個氟到三個氟為單體的聚合物，屬於不同的品項，這些材質的抗輻射性優於傳統以四氟化碳為單體的鐵弗龍材質，銦-89 放射性同位素分離元件的選擇，若能直接購得此類材質，是較理想的做法。

安德生研究中心的銦-89 放射性同位素分離製程中，兩個莫爾濃度的鹽酸是應用在照射靶鈹-89 的溶解。陳員在本次實習過程中，該中心的放射化學師特別安排了訓練性的加速器照射與銦-89 的分離操作作為訓練性的課程之一，除此以外，陳員也參與了實際生產供應銦-89 放射性同位素的製作過程，目前安德生研究中心的小型迴旋加速器中心產製銦-89 放射性同位素是提供德州大學相關之抗體研究中心研究用，並外送到該州或美國其它州的抗體研究用應用，該中心所產製的放射性同位素與放射性氟化物，提供給相關的研究中心進行應用研究，成立之初是處於賠錢的狀態，但這兩年已經轉虧為盈，這與台灣的經營之神王永慶多年前因為不能在台灣設煉油廠，所以在美國德州投資經營煉油廠，一開始也是賠錢，後來逐漸開始賺錢的狀態是相似的，營運經費於國際上流動的過程，背後所展現的意義是技術的實地交流。煉油廠是如此，放射性同位素產製的深層意義也在此。

除此以外，安德生研究中心的銦-89 照射靶的靶物質是直接鈹-89 金屬片製作而成，與本所靶物質的製備以電鍍方式製備而成多所不同，可作為後續研發設計的參考。該中心將鈹-89 金屬片切割成適合於靶體的形狀，靶體是由加速器中心總計畫主持人 Prof. Carlos 所設計製作。從靶系統的傳送到目前正在測試的銦-89 自動化分離系統的硬體與軟體的設計也是由該位總計畫主持人完成，該中心在銦-89 放射性同位素產製的手動、半自動化或全自動化的製程開發上，全是基於這些自動化控制或分離單元建立。照射靶的設計是以純鋁作為材質，靶背的材質是純鉑金屬，體積小於靶體很多以減低被質子束活化的情形，質子束活化靶背的情形越嚴重，研究人員接受到的輻射劑量就越高，所以小體積的純鉑金屬可以以其金屬鉑低活化率的特性以及小體積的特點，而減少被質子束照

射活化的機會，在靶的設計時考量到這兩個層面性要件，操作人員的手部與全身劑量可降到最低。靶背與靶體的螺紋式固定，將直徑為 11.54mm、厚度是 0.64mm 的鈹-89 薄膜，直接固定在靶背和靶體間。實驗時的加速器照射條件是將氫氣以 GE PET TRACE 迴旋加速器以高壓電場游離成帶負電的氫離子後，再施以高強度磁場，使負氫離子繞著迴旋運動的路徑加速行進，增加其能量，當能量達到 14.5MeV 以上的能量後再以碳剝離膜移去原子核外圍的電子，得到相近的質子能量，再穿過以氫氣冷卻的雙層薄膜，質子束的能量略為降低，最終照射在靶物質上。此高能質子束會將靶物質鈹-89 之原子核中的質子和中子的粒子群中撞擊一個中子出原子核，使鈹-89 的原子核中的三十九個質子增加一個，即原子序增加一號，成為銻元素，原子核中增加一個質子同時減少一個中子的結果是總粒子數不變，就是表示生成了銻元素的放射性同位素之一的銻-89。

陳員在安德生研究中心的實習過程中，該中心的小型迴旋加速器計畫的科學家與陳員共同完成了放射性同位素銻-89 與穩定同位素鈹-89 的分離純化管柱的製備後。該中心之科學家特別為此訓練課程先安排了迴旋加速器的照射，並請陳員參與，此次訓練性的照射劑量是 35 微安培，採用的質子能量是 14.5 百萬電子伏特，照射時間共 15 分鐘，換算成本所常用之總質子照射劑量是 8.75 微安培小時。

安德生研究中心的靶系統應用於研究銻-89 放射性同位素是獨立於奇異公司所製造的小型迴旋加速器與其既有的液體靶系統，靶物質以金屬膜直接切割得，所以需要設計能直接固定靶物質鈹-89 金屬膜的靶體，這樣並不一定適用於本所目前採用的 Nordion 靶系統上。該系統較適於電鍍或電沉積靶物質的應用，此類技術所研製的放射性同位素，應用於鉍-201，鎘-67 和銻-111 製程，可穩定產製，但若將之應用於銻-89 放射性同位素製造，鈹金屬之電沉積技術需要先開發。2014 年德國曾開發鈹鋁合金的電沉積方法，做為精密陶瓷材料之格林體亦即後續製作成精密陶瓷原材料的製備技術，以此相關的成分燒結後形成的材質，有潛力應用於戰車裝甲。因此，計畫中後續之研究工作，是在靶技術之發

展上，分別在鈹-89 金屬膜靶和電沉積靶兩方面，開發適用於現行放射性同位素製程上研發與產製鉛-89 的靶物質製作與製備技術。

本所中型迴旋加速器之應用研究相關計畫曾於數十年前成功開發出液體靶系統，並將其所產製之放射性同位素氟-18 離子應用於正子造影藥物之每日供應與放射性氟化新分子之研製，先後建立液體靶單元，氦氣與水冷式循環單元以及液態同位素傳送系統，獲得多國專利，證實計畫之機械設計能力。鈹-89 之靶物質如果是以金屬膜直接切製來做為迴旋加速器高能質子束照射之標的物，則需要相較於液體靶更為精巧的機械式設計與製作技術。反之，若欲以電沉積的方法來將鈹-89 固著在固體靶表面，則需要化學性研製之單元與方法開發。兩種技術研發的方向，一則以機械設計與製作方向來主導，另一則以化學物性的研發應用為主導學門。兩個發展方向均有需要克服被突破的瓶頸，才能讓鉛-89 放射性同位素的製程既不用直接以手接觸操作，亦具備將製程發展成自動化程序的潛能。

完成加速器照射的高活性照射靶靶體是運用氣動傳送的模式來將靶體自加速器照射點傳送到鉛室，設計的學理與本所加速器固體靶系統之作動原理相同，主要差異在本所固體靶站是獨立的照射站，高能質子束經射束抽取單元將負氫離子導入後由碳剝離膜脫去原子核外的電子，還會再進入四條射束線中的任一條或是兩條射束，但是安德生中心的迴旋加速器則直接照射在靶上，這是主要差異處，表示高能質子束在本所的迴旋加速器是會離開加速器本體，但在安德生研究中心的加速器則是安裝在加速器本體邊。這樣設計的優點是可減少加速器與靶介面整合的複雜度，但也增加加速器檢修維護時的輻射曝露率，同時在照射調機時也較單純，需要調整的系統參數較少，較易做到全自動化調機照射的程度。安德生研究中心的研究人員考慮到輻射劑量管控，所以靶體經過高能質子束照射完成再以氣動傳送的模式傳到鉛室後，從靶物質與靶背分解完成後的鉛-89 與鈹-89 之化學分離程序已朝自動化製程發展，且已經正在系統測試。然而由於現階段該中心是以機械式的靶體設計為製程發展之基礎，所以我

們仍需要以手動的方法來將靶物質與靶背分開，再取出照射完成的靶物質，才能接著進行後續的化學分離程序。靶物質與靶背的分離因設計上的限制，所以在加速器照射完成後，須以特製的工具，以手操作此特殊的工具將靶物質與靶背分解，這是機械式的靶技術要做到全自動化生產放射性同位素需要被突破的技術瓶頸。本所所使用之固體靶系統，因為冷卻單元設計上的限制以及其與安德生研究中心的靶冷卻單元差異性甚大，所以並不直接適用安德生研究中心的固體靶靶體單元設計。後續在所內發展此類機械式固體靶的靶技術單元作為鈹-89 金屬膜的靶背，須配合國內專業人員的技術來設計與製作適用的靶背單元，才有可能成功的以機械式的鈹-89 靶物質製作技術研製出放射性同位素銻-89。此外，關於化學性的穩定同位素鈹-89 靶物質製備技術的發展，安德生研究中心的科學家則表示，此類以電沉積技術來發展的瓶頸是在製程中產生的氧化物會造成銻-89 放射性同位素分離生成的活度、放射化學純度不佳或影響到後續應用於抗體標誌的產率與放射化學純度，因此，後續在計畫中發展化學性的鈹-89 靶物質製備單元與方法或製程，將需要在製程設計上，加入降低氧化物生成的單元程序。

鈹-89 靶物質經過高能質子束照射完成與傳送至熱鉛室再將之與靶背等分離後，陳員記錄了熱鉛室內輻射劑量計的量測值變化情形，數值顯示其劑量的變化從背景值增加到每小時八千格雷。根據科學界的研究指出，此時因為加速器質子束的照射剛完成，生成的核種除了銻-89 以外，還會有介穩態的銻-89m，半衰期只有幾分鐘，屬於極短半衰期的核種，所以鉛室內的輻射劑量計的讀值會快速下降。此外，安德生研究中心的靶系統設計是靶體與射束的照射角度呈 90 度角，而本所的靶系統則是呈 7 度角，因此在相同質與量的靶物質照射狀態下，鉛室所呈現的劑量變化仍會略有不同。

靶物質以鹽酸溶解使固態的鈹-89 轉變成液態氯化鈹-89 溶液，然後再以針筒經由抗輻射與耐酸性的樹脂管將氯化鈹-89 溶液抽取到針筒中，轉動三向閥門後，向針筒施加壓力，使溶於鹽酸的鈹-89 溶液經由手動的三向閥門流經銻-89

與鈹-89 之分離匣柱，此時在匣柱上鉗合劑的作用下，鉛-89 放射性同位素會被匣柱上的胺基活性官能基鉗合在匣柱中，經過水洗後，再以草酸將鉛-89 放射性同位素流洗出成為成品草酸鉛-89 溶液。以上的動作，目前安德生研究中心是以全手動的方式在操作，目前是小活度範圍的製造，該中心的鉛室則是已經商業化的製品，鉛室的設計採用三節式的滑動設計，操作時將中間的滑動式鉛門置於工作點前做為屏蔽，滑動兩側之鉛屏產生縫隙，再將雙手伸入鉛室中操作，這樣的產製方式，若欲操作大活度範圍的核種，手部接受到的輻射劑量會過高，因此，該中心正在發展自動化的分離系統，以分離高活度鉛-89 操作時的需要。

安德生研究中心的鉛-89 放射性同位素的分離方法，是參考同樣也是全美排名前三大的紐約斯隆-凱特琳研究中心所開發的方法，再加以改進發展而成。斯隆-凱特琳研究中心所開發的分離方法，是以管柱充填特定的樹脂，再以化學方法將鉗合基鍵結在樹脂上，以此製備好具備特定鉗合基的樹脂充填妥的管柱作為分離單元。此種放射性同位素與穩定同位素分離製程的單元與主要的分離純化邏輯設計，與本所之鎂-67 和銻-111 分離製程相似，在此製程中採用自然流動的分離機制來進行化學分離，輔以機械手臂操作，製程穩定，鉛-89 製程是否適用此類管柱分離法，可深入研究。管柱分離法的優點是有可能可以做到在自然流動的分離狀態下，達到分離的效果，安德生研究中心的匣柱分離法，則需要轉動式泵浦調控適當的流速，在微流體 (Microfluidic) 或更小的奈流體 (Nanofluidic) 流動環境下，完成鉛-89 的鉗合作用與酸化螯合作用，使穩定同位素鈹-89 在放射性同位素鉛-89 被分離匣柱鉗合時，會藉由清洗的液體流經分離管柱，達到降低穩定同位素於成品中含量的目的。

此類微流體同位素分離單元的定義與雷諾數有關，雷諾數與流體之流速和密度成正比，與流體之黏度呈反比，此外，流體流經的途徑的直徑愈大，雷諾數也越大。數值是遠低於擾流和層流的速度，在此類化學或生化系統中的微流體一般並不明確定義其雷諾數的上限，但在化學工程界則因較少碰到，很少有工程系統的單元程序中的單元是使用微流體技術，所以一般在學理性的研究

中，化學工程界是將之定義在雷諾數小於 1 的狀態，在幾種特殊的流動狀態下，探討其流動關係，並以解析方式或計算方法，描繪出流體的分布現象。流體流動時在穩定狀態時的分布現象研究與本次陳員出國實習，目的在產製銦-89 放射性同位素，以造影出特定的抗體在人體的分布狀態。同位素的微流體流動態分布現象研究與同位素的抗體動態分布現象研究，目的相同，都是要先了解其在特定的狀態下的穩定分布狀態後，在努力找出新的發現，以預先為可能碰到的問題找到可以解決的方法。

帶電粒子穿過帶電孔洞之微流體粒子能量分布如附錄二十一，流體之流動所具備的黏滯力變化與擴散作用力的變化以及電場所造成的流動現象的影響，三種作用力在平衡狀態時。經計算後帶電粒子在穿過孔洞時的穿透率與位置之關係如右下方之分布，呈現指數分布的曲線。放射性同位素銦-89 帶正電與穩定同位素釷-89 同樣帶正電，是金屬元素，在微流體分離的孔洞中並不會如同圖中 DNA 的結構，造成粒子之穿透率與外徑有關，而是會以濃度極低，奈克級以下的銦-89 核種形成單一層的電雙層，依 Hamaker 常數推算，毫克級的穩定同位素形成電雙層梯度分布的現象。微流體粒子穿過帶電孔洞的電力場與流體力場如附錄二十二。電場電位在徑向和軸向兩個方向在微流體孔洞間的的總面積下所形成作用在粒子上的力場如上式，銦-89 放射性同位素屬於基本粒子的一種，其電滲透率接近一致，但其所標誌之單株抗體，如銦-89-DFO-HER2 等等，或本所與清華大學合作開發的新分子示蹤劑氟-18FBuEA-GS，表面均帶電，適於微電流體分離，降低不純物含量。銦-89 標誌之單株抗體，表面帶電且電滲透率並不完全一致，在電力場作用模式進行微流體同位素分離。此方程式可描繪標誌產物如銦-89-DFO-HER2 在兩種不同電滲透率下的電力場分布。流體力場則包含了壓力差、剪力與黏滯力的作用。總力場主要是在電場作用力與流場作用力平衡下，描繪出帶電粒子即銦-89-DFO-HER2 與 DFO-HER2 以及 HER2 於微流體流經孔洞之分布現象，被應用於雲科大和台大所開發的微電流體同位素分離的力場模型中。銦-89 放射性同位素與釷-89 穩定同位素的微電流體分離技術之學理可

參考雲科大與台大合作開發之理論模型描繪其現象如附錄二十三，圖中電雙層之厚度如黃色虛線所示，放射性的鉛-89 核種含量非常稀少，大約只有奈克級的化學量，因此僅會吸附在孔洞表面，若是沒有其它帶正電的粒子存在，僅會形成電雙層的第一層厚度。在含有如鉍-89 穩定同位素之帶電粒子時，兩者會同時形成濃度分布梯度性存在的電雙層，不帶電性的分子則會隨著流體之流動離開帶電粒子的電雙層表面，達到與帶電的同位素分離的效果。微電流體力場作用下之帶電粒子的濃度分布如附錄二十四，描繪出作用於薄膜狀微流體通道在電場作用下，整體帶電粒子濃度的分布曲線，實線表示鉛-89 和鉍-89 陽離子的濃度分布曲線，受到電雙層的作用，穿過微流體薄膜通道的濃度明顯增高許多。虛線表示陰離子的濃度分布曲線，則較不受到電雙層作用的影響。不帶電的分子不受到電場作用的影響，穿過微流體通道，達到與鉛-89 與鉍-89 同位素分離的結果。

微流體單元在其它系統的單元中的雷諾數很多是小於 100，更多是小於 1，微流體單元的應用，多以生化反應的應用為主，鉛-89 放射性同位素的分離屬於鉗和反應，屬於與生物無關的化學反應，也是反應的一種，此類反應的微流體分離技術研究，已廣泛應用於多種放射性同位素的分離，本所產製之放射性同位素鉍-201、鎂-67、銥-111、氟-18 以及目前正要發展的鉛-89 放射性同位素，均是屬於此類技術之應用。這類以化學反應微流體為學理基礎的研究，存在著有機不純物影響到後續應用反應的問題，因此，以電化學微流體為學理依據所發展出來的技術，率先在德國 KFA 研究中心被發展成功，分離所得的成品，有機物含量低，對於反應性低、活化能高的化學反應，有明顯助益，由此獲得之高品質低有機不純物含量之放射性同位素成品，可在高難度的放射化學反應上，提高反應的產率，獲得放射性化合物供醫學研究用。在微流體的流動現象研究上，根據國內學者依微流體平衡狀態的學理研究發現，在適當的電場作用下，同位素微流體與帶電表面形成的電雙層濃度分布，與流動現象和電場作用相關，流速接近零的點，與電雙層的厚度非常接近，這也表示此時是流體與固

相交接的邊界是不滑移狀態，若固相邊界是會移動的，此時的速度約等於固相邊界的速度。在濃度很低的情形下，即濃度趨近於零時，與無載體存在的放射性同位素溶液的狀態非常接近，可以從粒子的角度研究，此部分之粒子性質，可以 Hamaker 常數表示，相關單元技術的開發，目前是德國的國家實驗室領先全球。德國國家實驗室所開發出的微流體同位素電分離技術，完成了技術創新研發，相關技術可供本所同位素分離技術開發的參考標準。

放射性同位素鉛-89 的活度量測，因為射線的速度是以接近光速在行進，透過感光元件、光電倍增管以及數位與類比訊號等轉換器等作用，會有相當的誤差，且這一類的誤差，再以不同的活度量測儀記錄與轉換讀值都會再略顯差異。這一類的活度量測儀器，不似天平、尺等重量或長度等量具的誤差，所以針對不同的核種，會因為核種所放射出來的能量差異，而需要做適度的微調，以接近真實值。工作討論會的測試結果是若以安德生研究中心所使用的 Capintec CRC-25R 活度量測儀來量測鉛-89 放射核種，一般原來的設定建議是設在第 465 頻道，新的建議設定是在 517 頻道。陳員在安德生研究中心與該中心的科學家所共同進行的訓練性製造鉛-89 的課程中，在數十微居里級的活度時，第 517 頻道的量測值略低於第 465 頻道所量測得的活度值約八個百分比。

安德生研究中心的鉛-89 分離匣柱完成預製備後的最後型態是具有以氨基為鉗合基的單元，此單元經過氮氣乾燥後，在半真空容器中保存約可維持其活性半年到一年。胺類的分子是屬於極性高的分子，易溶於水。妥善製備完成的分離匣柱，在使用前為了要降低匣柱中低極性分子在分離管住儲存了一段時間後，其低極性分子的含量可能因為長時間的儲存而分解、斷裂，影響到鉗合鉛-89 放射性同位素的鉗合效率，所以在使用前須先以低極性的溶劑乙腈將這些低極性的分子溶出，每次約以 10 到 15 毫升的乙腈來清洗，共兩次清洗可將低極性分子接近完全溶出，再以兩個莫爾濃度的鹽酸調節，使分離匣柱的化學狀態與加速器照射的鈾-89 靶物質的溶解液狀態相接近，調節使用的兩個莫爾濃度的鹽酸也是十毫升的體積。

極性的化學物質易溶於極性溶劑，低極性成份之溶解特性與低極性溶劑相近，這是分子同者合的溶液特性，此類特性被廣泛的被應用於化合物的分離，放射分子也不例外。親脂性的分離管柱以親水性的溶劑做其流洗液，這類的分離機制稱為逆向分離，疏水性的分離管柱以親脂性的溶劑流洗，進行分離純化，則稱為順向分離。放射性同位素則因屬於離子態，所以一般並未以其極性特性來分離，而是以其離子特性來將之與穩定同位素分離，這是對於溶液態的放射性同位素的物理或化學特性的應用，氣態的放射性同位素則多直接進行化學作用，使其轉變成放射性化合物，生成後再繼續反應得到成品，再進行分離或純化。在安德生研究中心的實習課程中，鉛-89 放射性同位素經過分離匣柱後，得到草酸鉛-89，後續提供各研究計畫抗體標誌，在此之前，並未再進一步純化應該是沒有這個必要性。抗體標誌完成後，是否需要純化或高效率層析純化，則是端看研究計畫的設計而定。安德生研究中心所研中的抗體，並不直接提供給迴旋加速器中心研究，雖然迴旋加速器中心有能力進行抗體標誌，不過只能得到抗體的大約大小與用途，並不直接做抗體標誌，但因安德生研究中心的抗體研究能力強，需求多，所以該中心在四年前成立時是虧損狀態，但在近年來，已轉虧為盈，收入全數來自各研究計畫或其它研究中心使用的放射性同位素或氟-18FDG，由此可見，美國在醫學研究的尖端領域，對放射性同位素的需求非常高，放射性同位素在先進國家的研究與發展領域，伴演著非常重要的角色，如同研發方向的探針，可預示新發展面，領航研究重心。

於安德生研究中心的實習課程中操作鉛-89 放射性同位素分離的活度分布數據中，不難發現在待回收液中的放射活度劑量低，表示待回收液中主要的成分是穩定同位素。此穩定同位素是靶物質鈹-89，在安德生研究中心，此待回收液並不回收，但在本所的放射性同位素製程中，穩定同位素是回收，重複使用，以減低成本。本所回收的穩定同位素是以鈹-203 為主，其主要用途是再被應用在放射性同位素鈹-201 製程製備上。鉛-89 放射性同位素製程所產生的待回收液穩定同位素則是鈹-89，德國最新的研究是被應用於製作成精密陶瓷，本所專業

人員研究，有潛力發展成戰車主要鋼板的新一代材質。

草酸固相萃取鉛-89 放射性同位素之濃度、流速是影響萃提的重要因素，此外，溫度和背壓也可能造成影響。草酸濃度的高低影響到鉛-89 放射性同位素自分離匣柱中提出的時間點，此時間點是取得高活度濃度的鉛-89 的取樣管號。濃度增高則不僅是最高濃度的時間點提前，同時濃度分布的曲線也較陡峭；取樣的體積與間距時間需要減小或縮短，取得高活度濃度的成品樣本難度較高；除此以外，流速越高，最高活度濃度時間點的取樣管號的號數也越前面，固相萃提的流速是影響最高活度濃度的重要因素，活度濃度與流速呈現波茲曼分布的曲線關係，流速愈快，最高活度濃度與時間的座標點向左移，取樣的時間間距需要縮短，以獲得相同的活度濃度的成品，技術難度提高，流速降低，技術難度減低，但須耗費比較長的時間，以完成萃提的操作。萃提液的濃度和時間會影響到鉛-89 分離純化的成品性質，對放射性的同位素是如此，對於穩定同位素的影響也是如此，但放射性同位素靈敏，可做製程開發的探針，穩定同位素則用途廣泛。

四、建議事項

(一)發展迴旋加速器製備鉛-89 放射性同位素相關技術

八年前史丹福大學參考了本所講座教授薛晴彥教授，也是被已故的聖路易華盛頓大學 Welch 教授，在臨終前於全球性的大會中，公開宣告薛教授是正子造影藥物氟-18FDG 之父的研究，該研究是薛教授完成了世紀分子氟-18 去氧葡萄糖的黃金標準碳-11 去氧葡萄糖的開發後，繼續進行的正子同位素標誌抗體作為示蹤劑的探索性研究。史丹福大學正子中心受到啟發，而成功地開發出氟-18 標誌二元抗體示蹤劑並完成動物造影。此研究成果立即被全球核子醫學界評為，預示了免疫正子造影時代的來臨。經過幾年下來，抗體類藥物的發展，輔以傳統的單光子免疫

造影，新發展的氟-18 正子造影等等，已經快速的應用到臨床研究，成為探索發現新抗體或人造加工成多元抗體驗證其效果，發現新知與擴大應用層面的主要探針技術。

然而，由於氟-18 的半衰期小於兩個小時，對免疫正子造影的抗體分布研究與應用而言，研究人員的探索與發展能量已經讓氟-18 標誌的抗體的研究成果在短短幾年內快速的將抗體類分子能夠藉由此類短半衰期同位素所能發現的作用，發展到一定的程度。在單光子免疫造影的研究上，則受限於單光子放射在成像學理上的限制，使三度空間的成像效果的發展較正子造影弱勢。因為上述兩種原因，以至於在人體免疫系統的研究上，需要半衰期約在三天左右的正子放射同位素，來研究探索抗體在人體內的中效到長效作用，尖端研究的科學家們在週期表中探索了所有放射性同位素的核物理特性之後發現，鉛-89 是最有潛力被發展成免疫正子造影的放射性同位素之一，因為鉛-89 具有三天多的半衰期，與其是最接近氟-18 和銅-64 的轉化能。因此，本所相關計畫應積極發展此鉛-89 放射性同位素，以與國際發展同步。

(二)發展穩定同位素鈮-89 之應用與靶物質製備技術

鈮-89 穩定同位素是所有鈮元素中唯一的一個穩定同位素，根據先進國家的研究，鈮-89 單獨存在的元素或是和其它金屬元素共同存在的合金元素，經過電沉積法製作成格林體後，在上千度的溫度高溫下燒結，可以得到強硬的精密陶瓷金屬，被應用在新一代戰車裝甲鋼板上，與製作成新一代能源設備所需的材質。迴旋加速器產製的鉛-89 放射性同位素，在安德生研究中心經過質子照射分離出鉛-89 之後，並未發展穩定同位素回收的技術，這是因為該中心以醫學研究為主。本所未來之發展將以能源研究為主，且計畫中已經有發展鈾-203、鋅-68 的技術能力，並已被實際運用在放射性同位素鈾-201 的製程中，每年節省很多成本。因

此，計畫在後續發展中，可在原來計畫所發展之穩定同位素回收的技術基礎下，發展在鉛-89 放射性同位素製造過程中，經迴旋加速器高能質子照射後，未被質子束活化的穩定同位素鉍-89 的回收技術，並將此回收的鉍-89 穩定同位素製作成格林體，研究此格林體與將此格林體燒結成精密陶瓷的特性，與國際上新發展的精密陶瓷材料的發展接軌，為同位素的研究開展新的應用發展領域。

製作放射性同位素鉛-89 的靶物質穩定同位素鉍-89 的製備方法在安德生癌症研究中心是採機械法製作，將靶物質固定在靶背與靶體上的方法則是以機械法車製螺紋將之穩定的固著在靶體上。可惜的是，此法並不適用於本所 TR30/15 型迴旋加速器的靶系統上，因此，計畫須重新設計與製作適用於本所靶系統之機械性照射靶靶體，以與機械性製作的鉍-89 穩定同位素結合，目前已經完成概念設計的十字、日字與目字靶靶體，即將進行製作，並在製作完成後，自行車製機械性的鉍-89 靶物質，在獲得原能會的加速器照射鉛-89 放射性同位素物質執照與輻射安全評估後，進行熱試車。

化學法製備鉍-89 穩定同位素的方法是以小型或中型迴旋加速器產製鉛-89 的終極製程方法，因為可以讓放射性同位素鉛-89 的產製製程達到全自動化的目的。在加速器產製放射性同位素的正子放射同位素的國際發展現況，安德生癌症研究中心已經率先成功開發了別種正子放射同位素的全自動化製程，發展的速度早於聖路易華盛頓大學與史隆凱特琳研究中心，其靶物質的製備方法正是採用化學法製作。因此，計畫中在發展鉛-89 放射性同位素的製程，除了應發展機械法製作鉍-89 靶物質製作技術外，化學法的鉍-89 靶物質製備技術也應同步發展，發展的方式是一方面注意國際上最新的進展，另一方面參考純鉍金屬材料科學的發展，將這兩方面國際上技術結合，應用研究於本計畫之鉍-89 化學法製備靶物質製作技術之單元方法中。

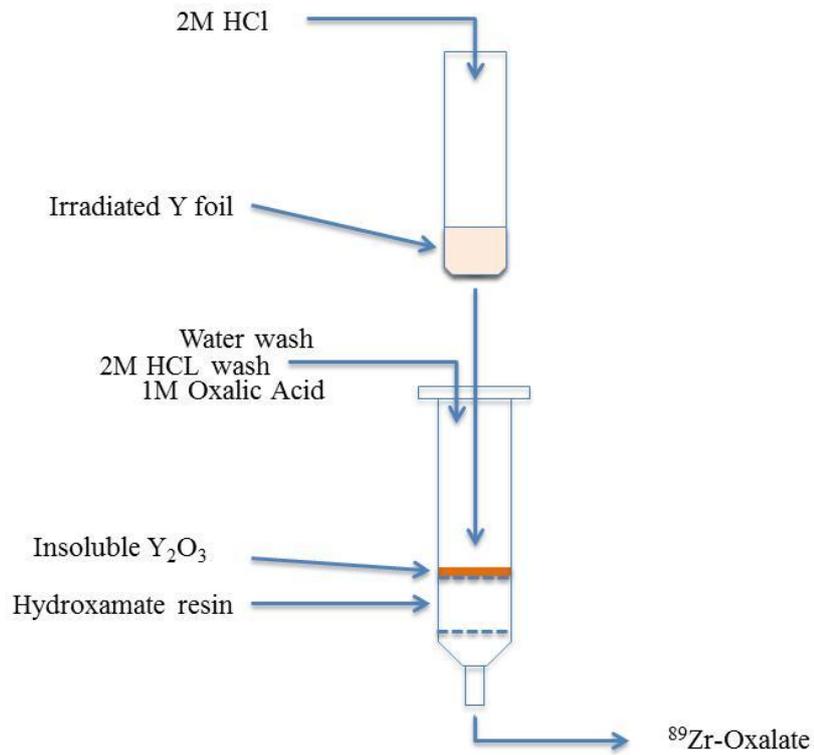
(三)發展銈-89 標誌單株抗體之正子免疫造影示蹤劑

銈-89 正子放射同位素是所有放射性同位素中，具有三天左右的半衰期，且轉化能最接近氟-18 與銅-64 正子核種。這樣的核子物理特性使得銈-89 成為非常有潛力被應用在免疫正子造影的主要標誌核種之一，免疫正子造影是以單株抗體為主，藉由螯合劑的作用將放射性同位素接在單株抗體上，達到造影的效果。由於抗體在體內的代謝是以天為單位，所以使用三天左右的正子放射同位素會較以氟-18 為正子核種的抗體造影，可以解讀出更完整的免疫訊息，發現更多的醫學現象與臨床應用價值，因此，在本所開發銈-89 正子放射同位素的同時，單株抗體造影的研究可同步發展，如本所已經例行性製造的單光子放射同位素銻-111 的單株抗體標誌研究與造影技術，可為以銈-89 為核種的免疫正子造影預做準備。

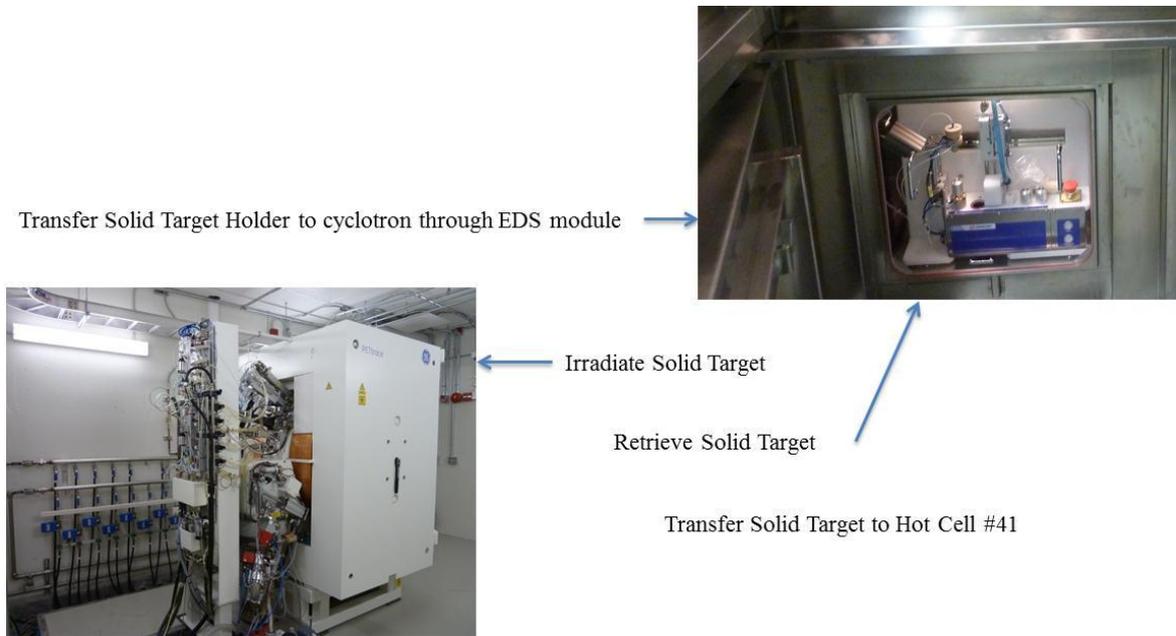
銈-89 放射性同位素標誌抗體類示蹤劑，傳統使用的螯合劑標誌效果並不理想，近年來國際上因史隆凱特琳研究中心成功發展了適用於銈-89 的螯合分子 DFO，使得抗體標誌銈-89 的技術較以往成熟許多。以第二型人類表皮生長因子受體 HER2 所發展的單株抗體是目前被應用在臨床上的主要單株抗體之一，主要作用在乳癌，本所也有相關的計畫正在發展以 HER2 受體為標的的抗體的放射性示蹤劑。這一類的示蹤劑結合了抗體的標靶特性與放射性同位素高靈敏度的特性，成為下一代具標靶特性的核醫藥物的先驅示蹤劑。然而，將放射性示蹤劑發展成核醫藥物需耗費可觀的經費與動員龐大的資源以及建立符合國際上最新的法規，因此，發展以銈-89 為放射核種標誌的 HER2 受體的抗體示蹤劑，或是與 TAU 蛋白過度磷酸化在特定的胺基酸的位置的相關抗體的銈-89 標誌與造影研究，可做為本所發展完成銈-89 放射性同位素之製程開發後，下一個發展的目標。

五、附 錄

附錄一：安德生研究中心的銻-89 放射性同位素分離方法流程圖。分離匣柱置於中間，上方為靶物質溶解液體單元，洗液與成品由下方流出。



附錄二：安德生癌症研究中心之小型迴旋加速器(左下圖)與鉛室內的放射性同位素分離單元(右上圖)。照射靶位於迴旋加速器的右上角，靶體經過加速器照射完成，傳送至鉛室後，再進行照射分離。鉛室內的放射性同位素分離系統，已經應用於例行性供應研究用途的放射性同位素。



附錄三：安德生癌症研究中心實習過程之靶體質子束照射參數

單元	靶體	靶物質	加速器 照射	氦氣冷卻 溫度	水冷卻 溫度與流速
方法	機械式 靶體	穩定同位素 釷-89 金屬膜	14.5MeV 35 微安培 照射 20 分鐘	進： 攝氏 10.9 度 出： 攝氏 17.9 度	進： 攝氏 8.9 度 2.43 升/分鐘 出： 攝氏 12.9 度 2.40 升/分鐘
備註	Director Carlos 設 計。 90 度角照 射。	螺紋式固定 穩定同位素。 鉑靶背金屬。 鋁靶體金屬	共 10.5 微安培小時	--	未照射時溫度 變化 進： 攝氏 8.9 度 出： 攝氏 10.4 度

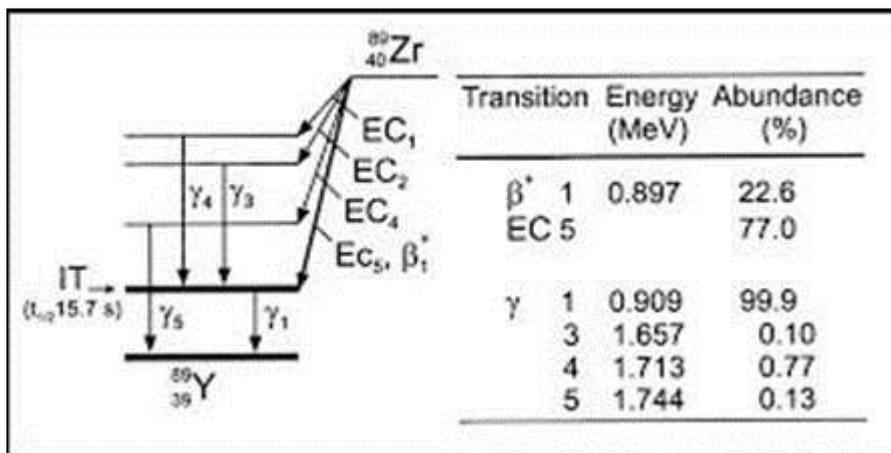
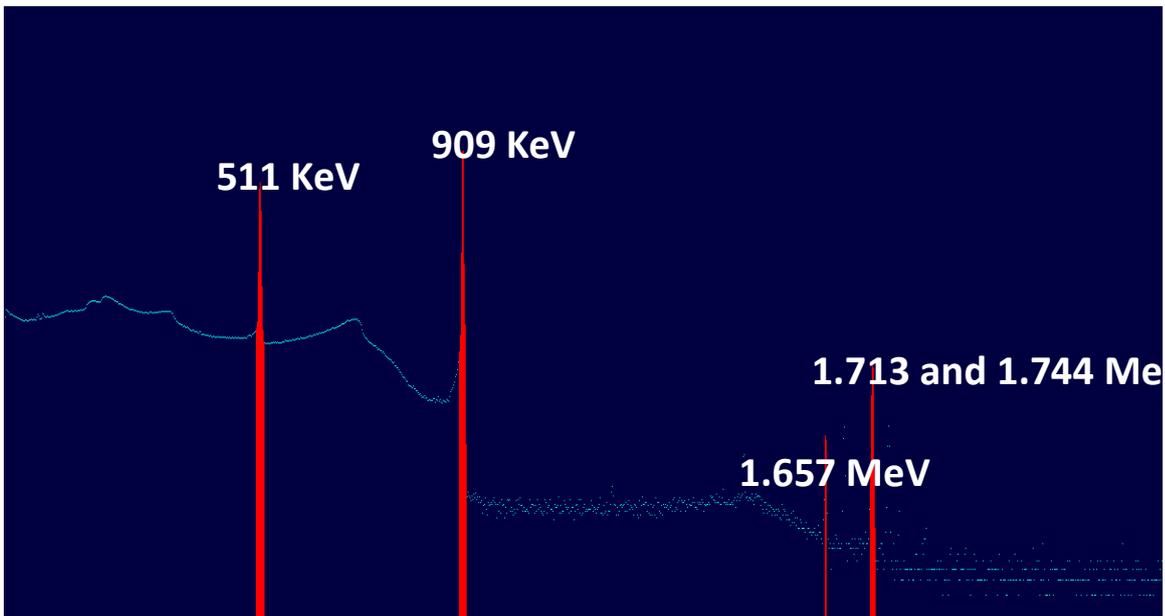
附錄四：安德生癌症研究中心實習之銦-89 分離單元製備方法

單元	分離匣柱預活化	分離匣柱 鉗合基化	鉗合試劑	成品試劑
方法	<p>*以轉動泵浦循環預活化試劑兩小時。</p> <p>預活化試劑： TFP(26 毫克)+水(8 毫升)+EDC(50 毫升)+鹽酸(3M 10 微升)</p>	<p>*以轉動泵浦循環鉗合基化試劑隔夜。</p> <p>鉗合化試劑： 鹽酸羥胺 + 水 (1 毫升) + 氫氧化鈉 (1N 130 毫升)+乙醇(2 毫升) 此試劑酸鹼值約為 6</p>	<p>1.預活化試劑 乙腈(95%) 10+15 毫升</p> <p>2.靶物質溶解液 鹽酸(2N)</p> <p>3.水 10 毫升 (1 毫升/分鐘)</p>	<p>草酸(1N) 1.5 毫升 (1 毫升/分鐘)</p>
備註	<p>1.匣柱代號：Waters CM</p> <p>2.TFP： (2,3,5,6-Tetrafluorophenol)，CAS Number 769-39-1， HC₆F₄OH</p> <p>3.EDC： N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride， CAS Number: 25952-53-8， C₈H₁₇N₃ · HCl</p>	<p>鹽酸羥胺 CAS Number 5470-11-1，NH₂OH · HCl</p>		

附錄五：安德生癌症研究中心之實習課程的鉛-89 放射性同位素操作數據

	成品收集 管柱 1	成品收集 管柱 2	成品收集 管柱 3	分離匣柱	濾膜 (PTFE)	穩定 同位素 待回收液
體積/ 數量	0.5 毫升	0.5 毫升	0.5 毫升	1 個 *Waters CM	1 個 * 以 鐵 氟 龍 材 質 替 代 不 耐 酸 纖 維 材 質	10 毫升 水洗液
鉛-89 活度	0.74 毫居里	4.87 毫居里	3.36 毫居里	1.88 毫居里	1.63 毫居里	68 微居里
活度比例	5.9%	39.0%	26.9%	15.1%	13.1%	--

附錄六：鋯-89 放射性核種的能譜與能階

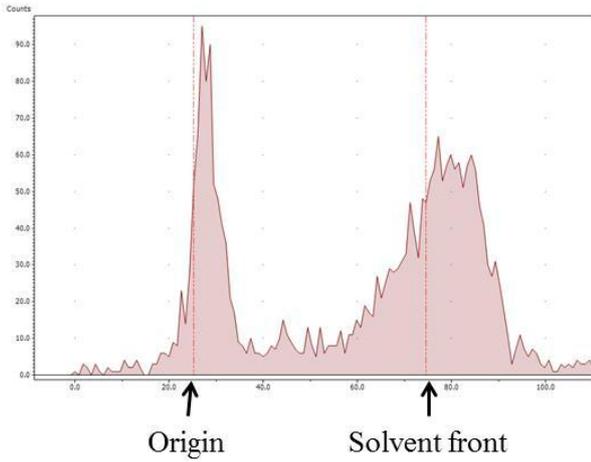


Verel et al., J Nucl Med. 2003 Oct;44(10):1663-70

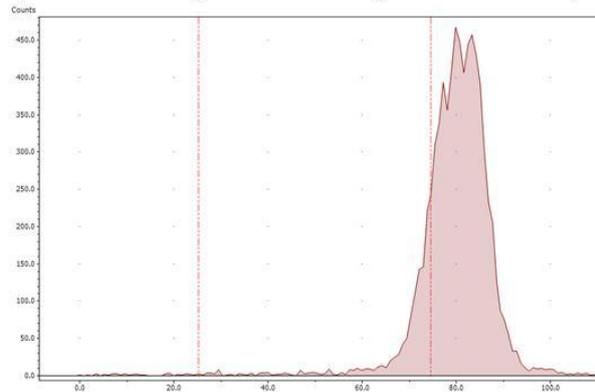
附錄七：銦-89 草酸銦以及銦-89 與螯合基鍵結後之放射薄層層析圖

^{89}Zr -Oxalate and ^{89}Zr -DTPA in Agilent iTLC-SG

^{89}Zr -Oxalate



^{89}Zr -DTPA
(DTPA = diethylene triamine pentaacetic acid)



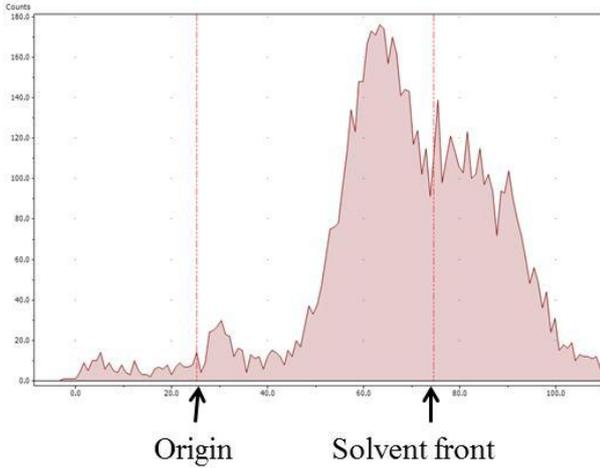
TLC plate: Agilent iTLC-SG
Mobile phase: 50 mM DTPA

^{89}Zr -DTPA was prepared by incubating ^{89}Zr -oxalate with 50 mM DTPA at room temperature for 20 min

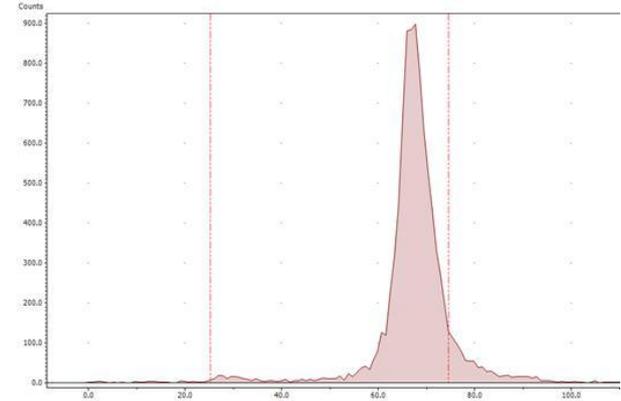
附錄八：銻-89 草酸銻以不同的緩衝液展開後，在不同的展開片中的放射薄層分析圖

TLC of ^{89}Zr -Oxalate with Citric Buffer

^{89}Zr -Oxalate on iTLC-SG



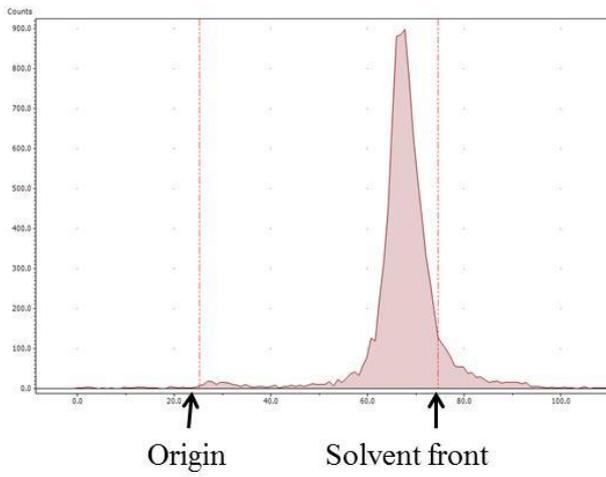
^{89}Zr -Oxalate on iTLC-SA



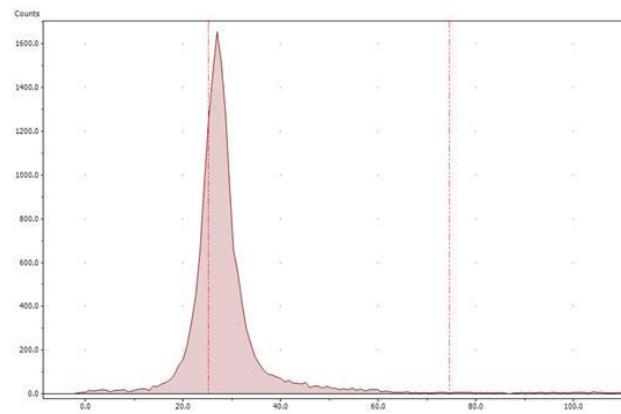
TLC plate: Agilent iTLC-SG and iTLC-SA
Mobile phase: Citric buffer

附錄九：銨-89 草酸銨與新一代螯合物結合後的放射薄層分析圖

^{89}Zr -Oxalate



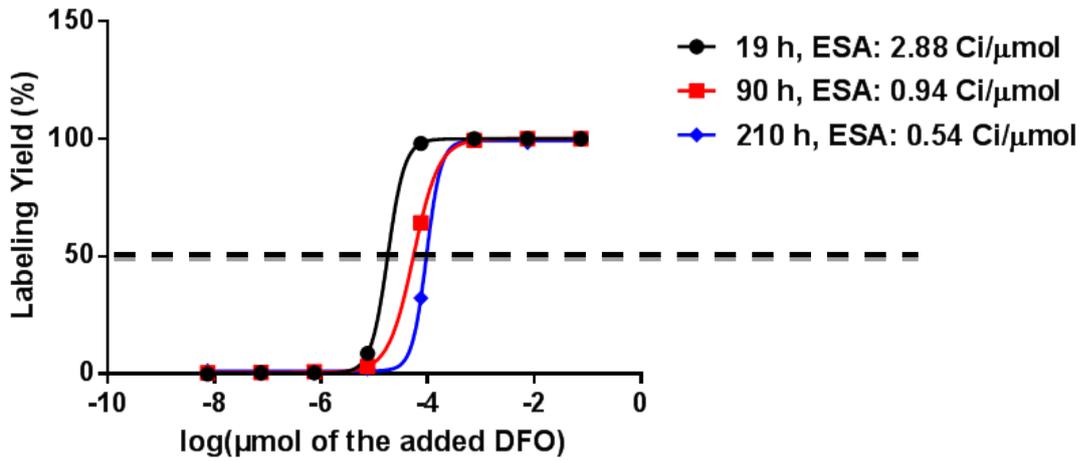
^{89}Zr -DFO



TLC plate:
Mobile phase:

Agilent iTLC-SA
Citric buffer

附錄十：銻-89 草酸銻與螯合物 DFO 的滴定標誌產率與濃度關係圖

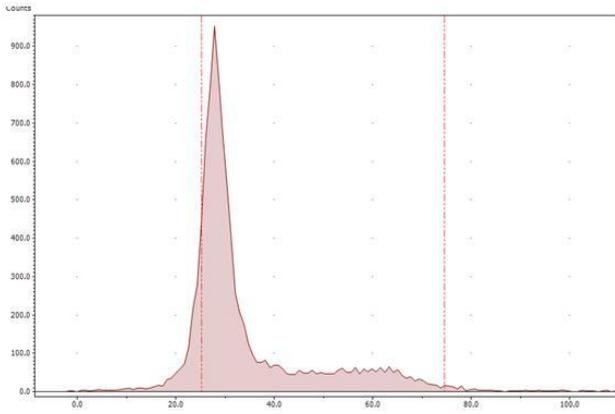


Obtained ESA: **3.7 Ci/ μmol**

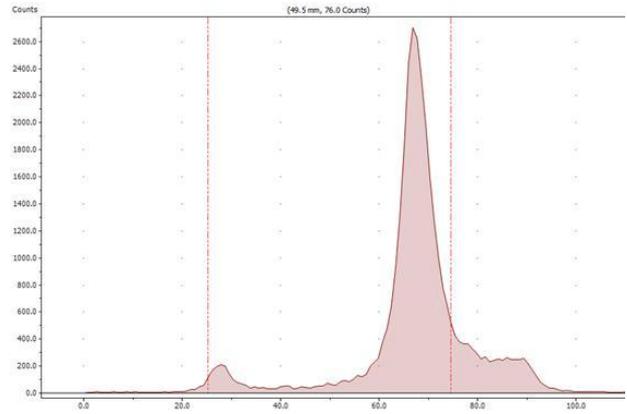
Published ESA from MSKCC: 0.89-1.2 Ci/ μmol

附錄十一：銨-89 草酸銨在有無新一代螯合物的情形下標誌白蛋白的放射薄層分析圖

Albumin-DFO + ^{89}Zr -Oxalate



Albumin + ^{89}Zr -Oxalate



TLC plate: Agilent iTLC-SA
Mobile phase: Citric buffer

Estimated ESA (decay corrected EOS): $\sim 25 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ ($\sim 1.63 \text{ Ci}/\mu\text{mol}$)

附錄十二：美國安德生癌症研究中心之迴旋加速器中心(上圖)與質子治療中心(下圖)



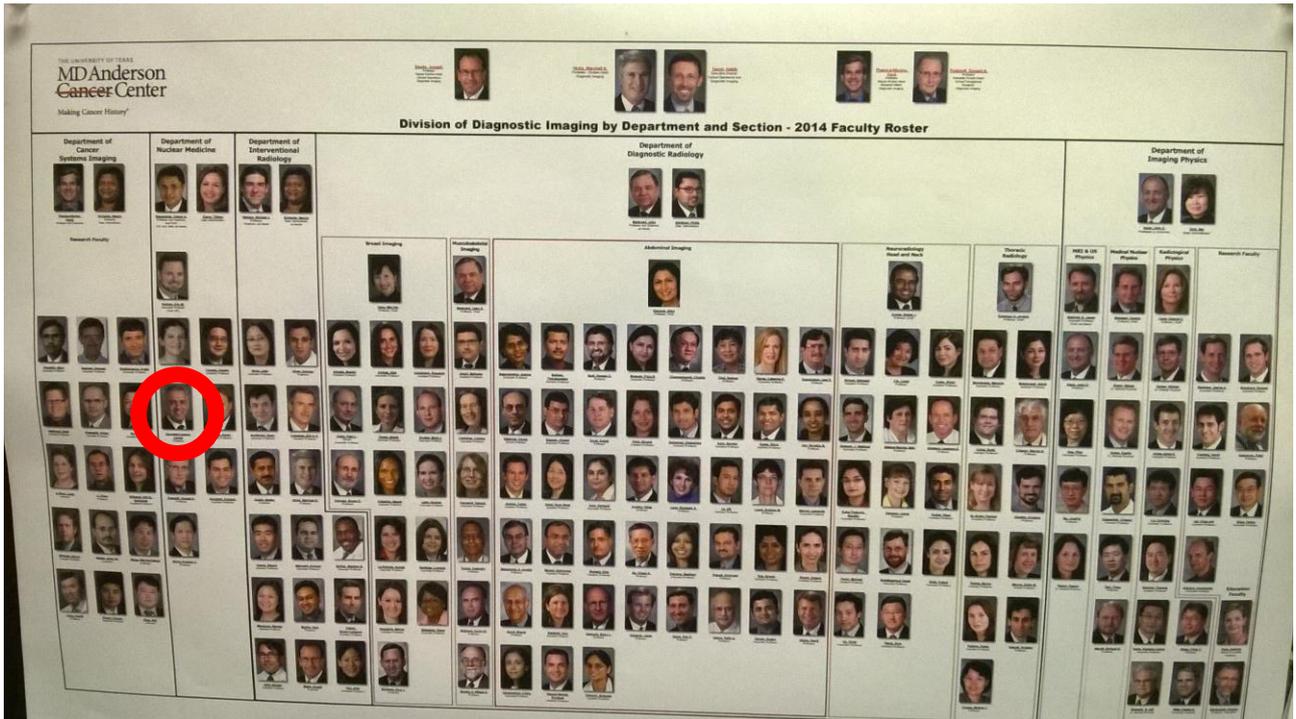
附錄十三：安德生癌症研究中心各部門名稱

list of MD Anderson departments and divisions:

Anesthesiology and Critical Care, Division of
Anesthesiology and Perioperative Medicine
Behavioral Science
Bioinformatics and Computational Biology
Biostatistics
Breast Medical Oncology
Cancer Biology
Cancer Medicine, Division of
Cancer Prevention and Population Sciences, Division of
Cancer Systems Imaging
Cardiology
Clinical Cancer Prevention
Clinical Nutrition
Critical Care Medicine
Dermatology
Diagnostic Imaging
Diagnostic Radiology
Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders
Emergency Medicine
Epidemiology
Epigenetics and Molecular Carcinogenesis
Experimental Diagnostic Imaging
Experimental Radiation Oncology
Experimental Therapeutics
Faculty and Academic Development
Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
Gastrointestinal Medical Oncology
General Internal Medicine
General Oncology
Genetics
Genitourinary Medical Oncology
Genomic Medicine
Gynecologic Oncology
Head and Neck Surgery
Health Disparities Research
Health Services Research
Hematopathology
Imaging Physics
Immunology
Infectious Diseases, Infection Control & Employee Health
Institutional Research
Integrated Ethics in Cancer Care
Internal Medicine, Division of
Interventional Radiology
Investigational Cancer Therapeutics (Phase I Clinical Trials Program)
Laboratory Medicine
Leukemia
Lymphoma Myeloma
Medical Education, Department of
Melanoma Medical Oncology
Molecular and Cellular Oncology
Molecular Hematology and Therapy
Neuro-Oncology
Neurosurgery
Nursing (academic department)

Nursing at MD Anderson
Orthopaedic Oncology
Pain Medicine
Palliative Care and Rehabilitation Medicine
Pathology
Pathology and Laboratory Medicine
Pharmacy, Division of
Physician Assistants
Physician Relations
Plastic Surgery
Psychiatry
Pulmonary Medicine
Quantitative Sciences, Division of
Radiation Oncology, Division of
Radiation Physics
Respiratory Care
Sarcoma Medical Oncology
Science Park - Smithville
Scientific Publications
Social Work
Spiritual Care and Education
Stem Cell Transplantation
Symptom Research
Systems Biology
Thoracic Cardiovascular Surgery
Thoracic Head Neck Medical Oncology
Translational Molecular Pathology
Urology
UT Police Department
UT Television
Veterinary Medicine and Surgery

附錄十四：Diagnostic Imaging 部門架構



Division of Diagnostic Imaging

The ability to see cancer inside a patient's body is crucial for accurate diagnosis and treatment. MD Anderson's Division of Diagnostic Imaging has more than a dozen technologies available for radiologists to visualize tumors in both bone and soft tissue. From standard radiology to advanced techniques that can view the tiniest blood vessels, our radiologists take diagnosis, tumor staging and treatment planning to a whole new level. Our dedicated radiologists provide diagnostic services at the forefront of new advances in diagnostic imaging.

The Division of Diagnostic Imaging provides a full range of diagnostic imaging and therapeutic services:

- Magnetic Resonance Imaging (MRI)
- CT Scans
- Mammography
- Nuclear medicine
- Positron Emission Tomography (PET)
- Computerized radiology and digital diagnostics
- Ultrasound
- Vascular/Interventional radiology

For cancer patients, it means the most accurate diagnosis and treatment available anywhere, increasing the chances for success.

The Vascular & Interventional Radiology group, along with other team members, performs minimally invasive procedures to fix cancer-weakened bones, deliver chemotherapy drugs directly to the tumor, and to treat some cancers without surgery. Our nuclear medicine specialists are creating new radioactive agents that are helping improve diagnostic test results.

The Division of Diagnostic Imaging administers fellowship programs and is operated in conjunction with The University of Texas Medical School Branch. The Division integrates each of its department's major educational patient care responsibilities with the Division's research goals.

Discover what MD Anderson's Division of Diagnostic Imaging has to offer for cancer patients, health professionals and students.

附錄十六：斷醫學影像中心提供的訓練課程

Division of Diagnostic Imaging

The Division of Diagnostic Imaging offers six specialized fellowship programs. Fellows are provided 20% academic time. Fellows also actively participate in multidisciplinary tumor board conferences.

Read more about Diagnostic Imaging fellowships

Body Imaging Fellowship: Provides training in cross-sectional oncologic imaging, including CT, MRI, PET and ultrasound.

Breast Imaging Fellowship: Clinical experience in screening and diagnostic mammography, breast ultrasound, breast MRI, breast pathology and interventional procedures. Applications accepted beginning in July of each year.

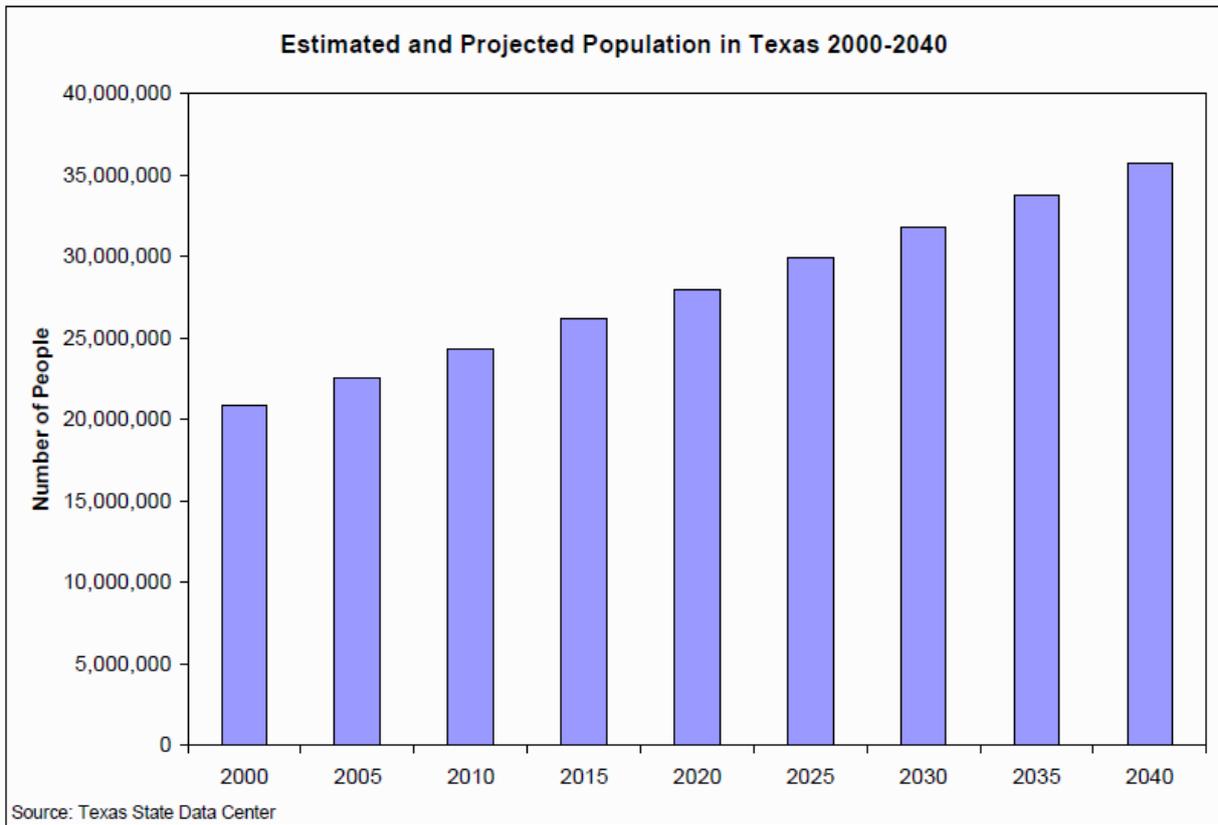
Musculoskeletal Radiology Fellowship: MD Anderson Cancer Center, Memorial Hermann Hospital and St. Lukes Episcopal Hospital accepts two individuals for a one-year fellowship that offers extensive clinical and academic research experience in an integrated program.

Oncologic Neuroradiology Fellowship: This educational program is for the 2nd-year neuroradiology fellow interested in a dedicated year at MD Anderson for a comprehensive educational and research program of imaging for brain, spine, and head and neck tumors, including advanced imaging techniques.

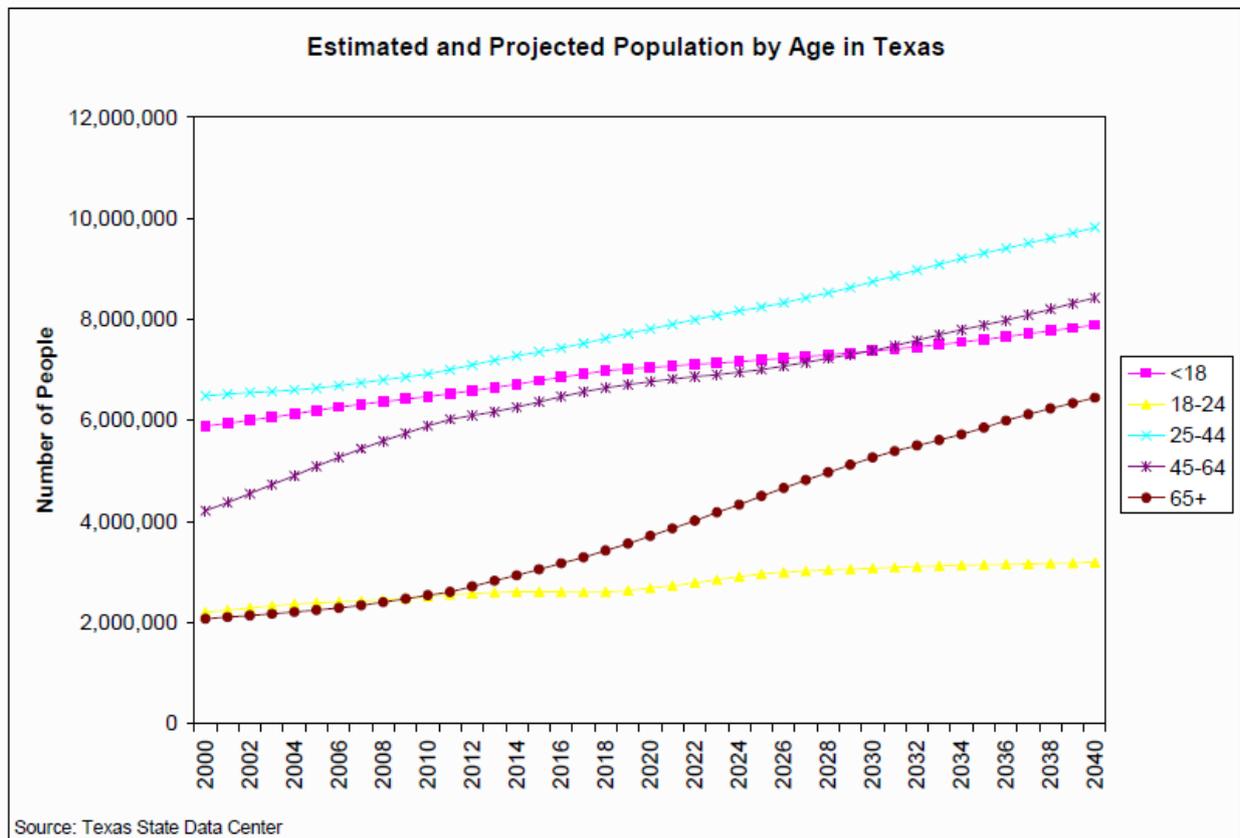
Thoracic Oncologic Imaging Fellowship: One individual per year is chosen for a one-year fellowship with extensive clinical experience in thoracic radiography, CT, MRI, and PET/CT, as well as an optional month of CT and US guided biopsies.

Vascular & Interventional Radiology Fellowship: A one-year program with rotations through three Texas Medical Center hospitals. Trainees gain experience in several interventional applications, including angioplasty/stent, arteriograms, drainages, uterine artery embolization, chemoembolization, radiofrequency ablation, biopsies and brachytherapy.

附錄十七：安德生研究中心參考德州政府的統計與預測德州居民數將逐年成長，預估到 2040 年將達到三千五百萬人口以上。

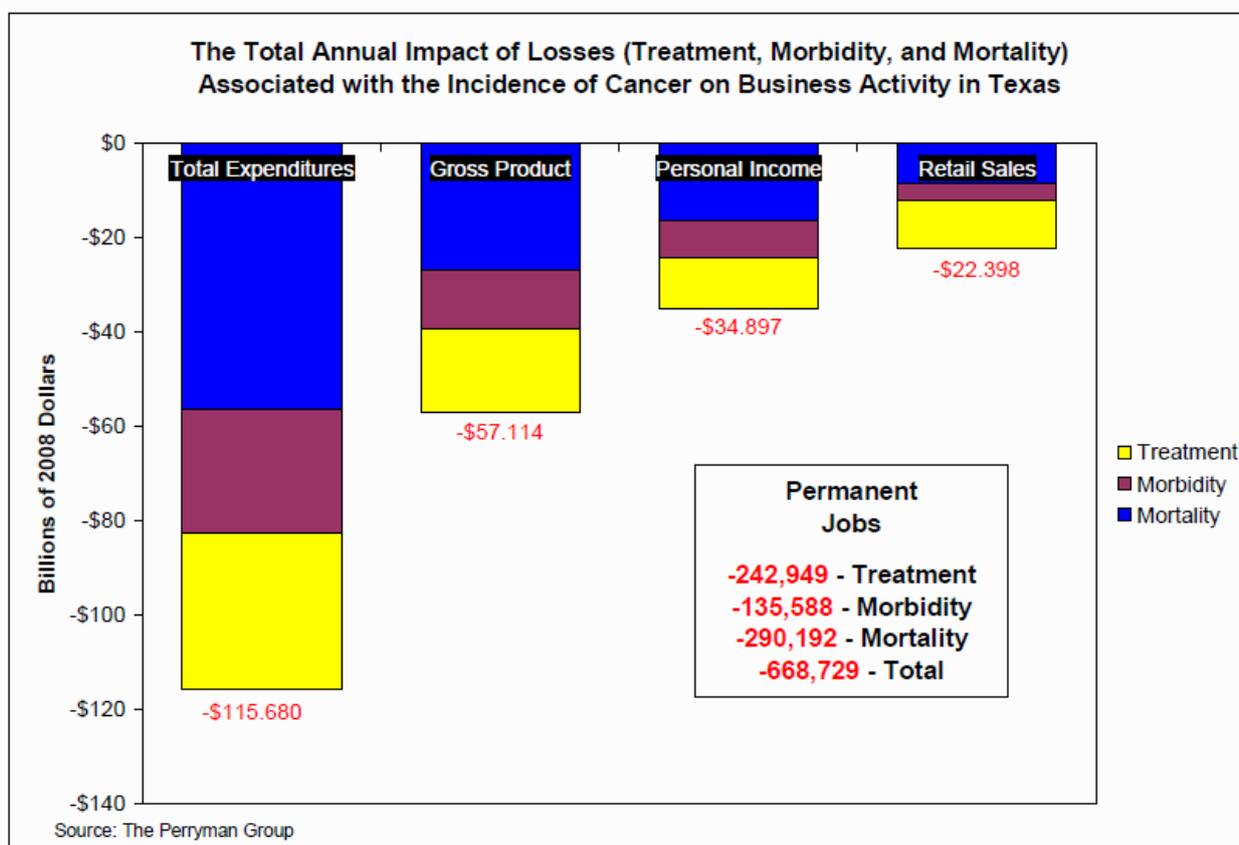


附錄十八：美國德州政府預期州內人口年齡層分佈圖。安德生癌症研究中心屬於德州政府之德州大學的單位，有鑑於該州人口也逐漸呈現老化現象，也開始了與研究老化現象有關之 TAU 蛋白造影正子放射分子，並進一步探究 TAU 蛋白變異與癌症之關聯性。



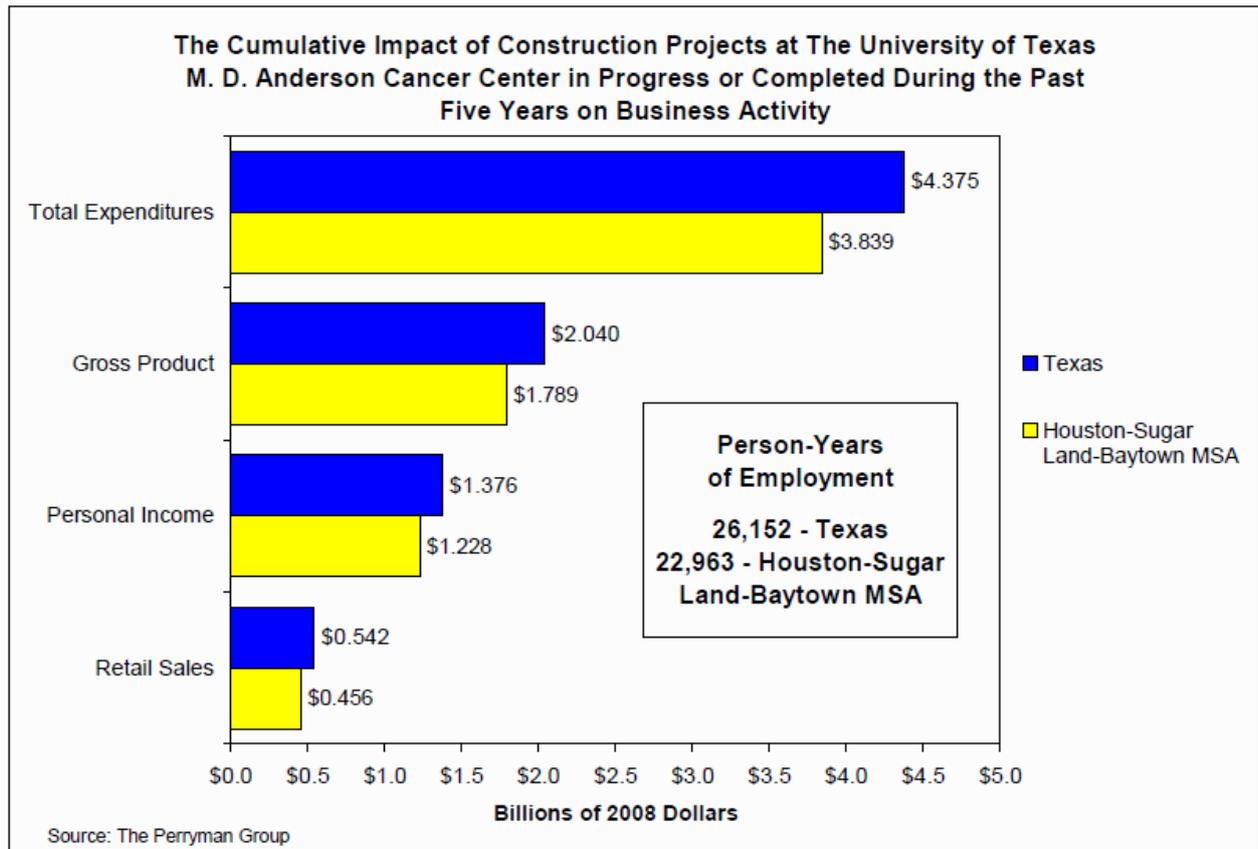
<http://www.mdanderson.org/>

附錄十九：安德生癌症研究中心研究德州居民因癌症造成的損失。統計研究後發現德州居民若不因罹患癌症相關的支出，可增加所得 4.5 百分比。



<http://www.mdanderson.org/>

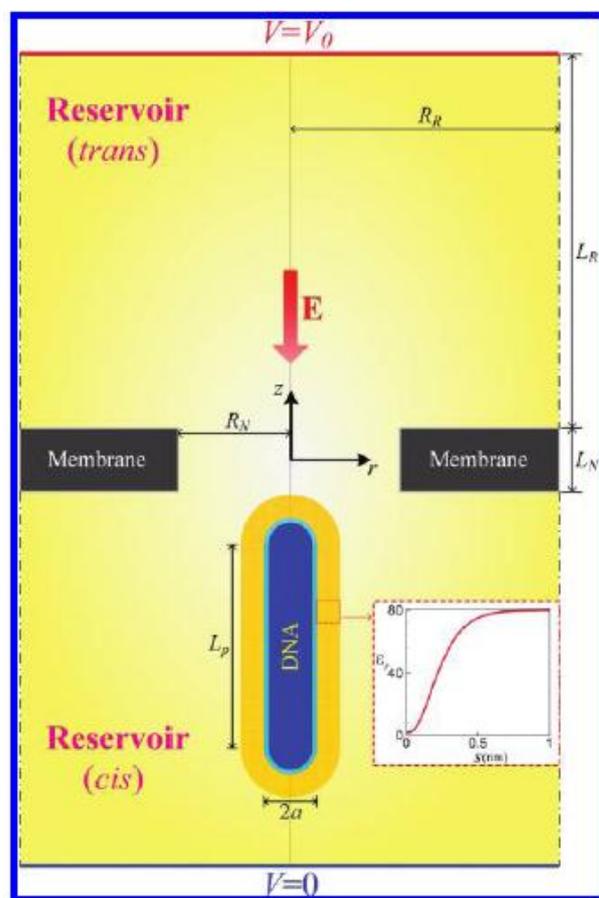
附錄二十：安德生研究中心近五年來的經濟影響。



<http://www.mdanderson.org/>

附錄二十一：帶電粒子穿過帶電孔洞之微流體粒子能量分布。流體之流動所具備的黏滯力變化與擴散作用力的變化以及電場所造成的流動現象的影響，三種作用力在平衡狀態時。經計算後帶電粒子在穿過孔洞時的穿透率與位置之關係如右下方之分布，呈現指數分布的曲線。放射性同位素鉛-89 帶正電與穩定同位素鉍-89 同樣帶正電，是金屬元素，在微流體分離的孔洞中並不會如同圖中 DNA 的結構，造成粒子之穿透率與外徑有關，而是會以濃度極低，奈克級以下的鉛-89 核種形成單一層的電雙層，依 Hamaker 常數推算，毫克級的穩定同位素形成電雙層梯度分布的現象。

$$\nabla \cdot \mathbf{N}_j = \nabla \cdot \left(\mathbf{u}c_j - D_j \nabla c_j - z_j \frac{D_j}{RT} F c_j \nabla V \right) = 0, \quad j = 1 \text{ and } 2$$



J. Phys. Chem. C 2012, 116, 4793–4801

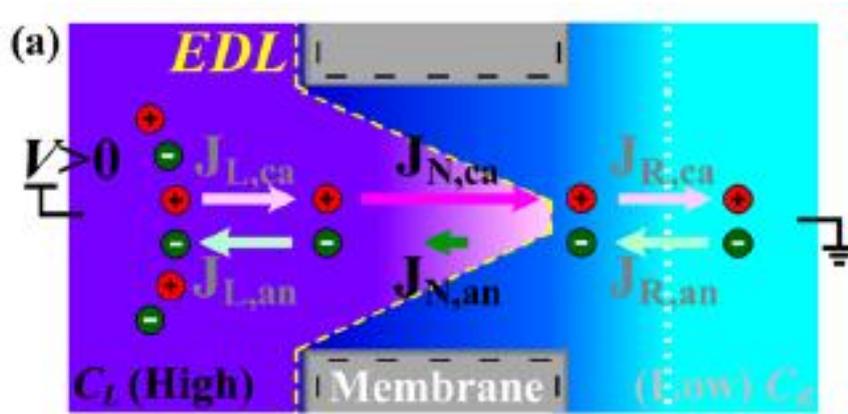
附錄二十二：微流體粒子穿過帶電孔洞的電力場 F_E 與流體力場 F_H 。電場電位在徑向和軸向兩個方向在微流體孔洞間的總面積下所形成作用在粒子上的力場 F_E 如上式，鉛-89 放射性同位素屬於基本粒子的一種，其電滲透率接近一致，但其所標誌之單株抗體，如鉛-89-DFO-HER2 等等，或本所與清華大學合作開發的新分子示蹤劑氟-18FBuEA-GS，表面均帶電，適於微電流體分離，降低不純物含量。鉛-89 標誌之單株抗體，表面帶電且電滲透率並不完全一致，在電力場作用模式進行微流體同位素分離。此 F_E 方程式可描繪標誌產物如鉛-89-DFO-HER2 在兩種不同電滲透率下的電力場分布。流體力場則包含了壓力差、剪力與黏滯力的作用。總力場主要是在電場作用力與流場作用力平衡下，描繪出帶電粒子即鉛-89-DFO-HER2 與 DFO-HER2 以及 HER2 於微流體流經孔洞之分布現象，被應用於雲科大和台大所開發的微電流體同位素分離的力場模型中。

$$F_E = \int_{\Omega_p} \epsilon_0 \epsilon_{f,0} \left[\frac{\partial V}{\partial r} \frac{\partial V}{\partial z} n_r - \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial V}{\partial r} \right)^2 + \left(\frac{\partial V}{\partial z} \right)^2 \right) n_z \right] d\Omega_p$$

$$F_H = \int_{\Omega_p} \left[\mu \left(\frac{\partial u_r}{\partial z} + \frac{\partial u_z}{\partial r} \right) n_r + n_z \left(-p + 2\mu \frac{\partial u_z}{\partial z} \right) \right] d\Omega_p$$

J. Phys. Chem. C 2012, 116, 4793–4801

附錄二十三：鉛-89 放射性同位素與鈷-89 穩定同位素的微電流體分離技術。此技術之學理可參考雲科大與台大合作開發之理論模型描繪其現象，圖中電雙層之厚度如黃色虛線所示，放射性的鉛-89 核種含量非常稀少，大約只有奈克級的化學量，因此僅會吸附在孔洞表面，若是沒有其它帶正電的粒子存在，僅會形成電雙層的第一層厚度。在含有如鈷-89 穩定同位素之帶電粒子時，兩者會同時形成濃度分布梯度性存在的電雙層，不帶電性的分子則會隨著流體之流動離開帶電粒子的電雙層表面，達到與帶電的同位素分離的效果。



Anal. Chem. 2014, 86, 2681–2686

附錄二十四：微電流體力場作用下之帶電粒子的濃度分布。作用於薄膜狀微流體通道在電場作用下，整體帶電粒子濃度的分布曲線，實線表示鉛-89 和釷-89 陽離子的濃度分布曲線，受到電雙層的作用，穿過微流體薄膜通道的濃度明顯增高許多。虛線表示陰離子的濃度分布曲線，則較不受到電雙層作用的影響。不帶電的分子不受到電場作用的影響，穿過微流體通道，達到與鉛-89 與釷-89 同位素分離的結果。

