

出國報告（出國類別：其他）

赴希臘哈尼亞市參加第二屆影像熱門
技術-光學影像由分子到臨床國際會議
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：希臘克利特島哈尼亞市

出國期間：106年7月8日~106年7月17日

報告日期：106年9月5日

摘要

本次出國公差目的是赴希臘克里特島哈尼亞市地中海農藝研究所，參加「第2屆影像熱門技術」夏季研討會，主題為光學成像由分子到臨床(from molecules to humans)，藉由跨領域的密集討論與交流，蒐集歐洲最新光學分子造影技術進展，出國公差自106年7月8日至7月17日止共計10天。

隨著光學影像硬體的進展，標靶分子仍是未來國際注目焦點，本所進行標靶藥物之開發，需要對國際軟硬體之發展有全面之掌握與了解，本次會議聚焦在光學成像由分子到臨床(from molecules to humans)最新技術發展，參加此一盛會有助未來標靶分子開發技術方向之擬訂或修正，因此前往參加攜回國際光學影像診療技術與發展資訊，作為計畫執行參考。

生物標記首重標靶專一性，目前應用在研究文獻出現過的生物標記超過15萬個，但實際應用在臨床的生物標記只有100個，困難在哪裡?所需的技術有哪些?正是這個研討會的重點，整個分子影像學門研究涵蓋範圍包括生化流程是否有病理變化、分子標靶性、造影模式、生物標記製備化學機制、生物標記化學標誌技術、分子或細胞體外試驗生物技術、小動物臨床前試驗、中大型動物臨床前試驗、造影技術、電腦資訊軟體運算模式、以及臨床造影等11學門，這是一門複雜的技術，因此若有成立分子影像中心之願景，實在需要物理、資訊、醫工、化學、生物、獸醫等人才共同聚集腦力激盪，本研討會正是針對生物標記的困境與挑戰集合跨領域專才進行研討。

此次參加此一盛會的學者共有67位，主要分布以歐洲學者為主，尤其以環地中海的歐洲國家法國、西班牙、義大利最多。若依地理位置統計，45%來自西歐(包括英法荷蘭比利時)，其中比利時團隊是來自著名的自由大學奈米抗體團隊，職曾於去年拜訪過這個團隊；25%來自南歐(西班牙希臘義大利等)，21%來自中歐(德國波蘭奧地利等)，4%來自北歐(挪威芬蘭等)，另外有2位來自美國，以及2位來自亞洲(包括職)。依職業類別統計教授(計畫主持人):博班:博後約為40%:40%:20%，很多是教授帶著博士班學生一起參加；就領域別由於分子影像是一門跨領域的技術學門，加上今年的主題是由分子到臨床，因此涵蓋領域很廣，據統計此次與會的專家中物理學家:生物學家:化學家約為30%:20%:15%；其中物理的學者占多數；此次會議著重在討論生物標記的挑戰，但下一階段就是如何找出合適的生物標記，就醫療願景，追求高標靶的生物標記永遠是解決臨床困境的最重要議題；在這次會議中認為找出生物標記需要仰賴大數據資料庫與運算，大數據將是未來發展趨勢與重點之一，也因此大會已經排定明年的大會將以大數據分析為主題。

分子影像技術最在乎是否有標靶分子，其次由分子到臨床的主題正是我們推動標靶分子的目標，透過物理、生物與化學跨領域的技術交流，有機會了解未來影像技術可能面對的機會與挑戰，職配合標靶分子影像造影劑研製工作之推動，奉派參加此一「由分子到臨床影像熱門技術」國際研討會，觀摩歐洲最新標靶分子開發與造影技術發展資訊，了解分子影像未來產業潛力、機會與挑戰，以作為日後計畫執行之參考依據。

此次希臘「從分子到臨床影像技術」國際研討會為期一周，今年是第二屆，在希臘克里特島哈尼亞地中海農藝研究所舉行。藉由召開夏季研討會，推動熱門科技主題創意密集討論平台，提供跨領域國際研究人員創新思維腦力激盪與交流，議程涵蓋光學成像原理、影像技術/系統、對比機制探討、數據分析與影像重建等領域。

此次國外公差效益有二：

- (一)、獲得最新國外分子影像之最新研發資訊與需求，以及蒐集有助本所分子影像新藥開發之資訊並研習西方國家分子影像教育訓練模式，作為本所分子影像平台人才培訓之範例。
- (二)、結識來自世界各國、不同領域之專家與會，建立良好合作與交流管道，激發國際創新最新技術應用發展及研發技術等資訊，作為本所發展新藥研發、分子影像及技術建立之參考。

目 次

摘 要

一. 目的.....	1
二、過程.....	2
三. 心得.....	9
四、建議事項.....	12

一. 目的

核能研究所為配合分子影像標靶診斷造影劑產業化工作之推動，奉派參加「第2屆影像熱門技術」國際研討會，觀摩與收集歐洲最新光學成像由分子到臨床造影平台技術與資訊，為期一周，公差時間自106年7月8日至7月17日止共計10天。

歐洲分子影像學會每年重要會議有三，每年3月固定針對各領域適應症舉辦一場盛大年會；另外，每年2月和7月則針對熱門技術主題舉辦研討會。其中夏季研討會固定在希臘克里特島哈尼亞市地中海農藝研究所舉行，今年是第二屆，主題是從分子到臨床。哈尼亞地中海農藝研究所(MAICH)本身非分子影像中心，但是是很好的短期訓練場所，生活上的基本需求都已考慮到，學員彼此住得很近，不僅白天大會有機會研討，晚上一起吃飯也有機會彼此認識，大會選擇在此地舉辦研討會，希望藉此提供跨域腦力激盪的環境，並讓學員能心無旁騖專心參與大會的每項活動，圖1是哈尼亞市地中海農藝研究所環境介紹。參加的學員以地中海沿岸國家最多，包括法國、西班牙、義大利等；而這三個國家也有隸屬於高等地中海農藝研究國際中心的農藝研究所，只是研究方向重點略有不同；基本上歐洲非常鼓勵國際跨域學程學習，且學分彼此承認，藉由跨域學習激發創新，正是歐洲地中海區域高等教育的主要學習模式。

本所同位素組王美惠副研究員為配合標靶分子影像造影劑研製工作之推動，奉派參加由歐洲分子影像學會舉辦之「第2屆影像熱門技術」夏季研討會，吸取國外最新歐洲光學成像由分子到臨床最新技術發展資訊，作為計畫補強之參考；同時研習西方國家分子影像教育訓練模式，作為本所分子影像平台人才培訓之範例。效益有二：

- (一) 獲得歐洲最新光學成像由分子到臨床最新技術發展資訊，以及蒐集有助本所分子影像新藥開發之資訊。
- (二) 與來自世界各國、不同領域之專家與會，建立良好合作與交流管道，激發國際創新最新技術應用發展及研發技術等資訊，作為本所發展新藥研發、分子影像及技術建立之參考。

二、過程

(一)、行程：

本次奉派參加歐洲分子影像學會舉辦之「第2屆影像熱門技術」夏季研討會，主題為光學成像由分子到臨床，藉由跨領域的密集討論與交流，蒐集歐洲最新光學分子造影技術進展，出國公差自106年7月8日至7月17日止共計10天。

- (1)7/8 晚上23:40從桃園中正機場出發，搭長榮BR61班機經曼谷飛往維也納國際機場，飛行約15小時。
- (2)7/9 早上09:50抵達維也納國際機場，17:00轉搭愛琴海航空A3881前往希臘雅典國際機場，飛行約2.25小時。
- (3)7/9 晚上20:15抵達希臘雅典國際機場，21:55轉搭愛琴海航空A37344前往希臘哈尼亞機場，飛行約50分鐘，搭計程車於24:00左右抵達地中海農藝研究所。
- (4)7/10 整理行李、報到、貼海報與熟習附近環境，20:00參加晚上歡迎會晚宴。
- (5)7/11-7/15 參加「第2屆影像熱門技術」夏季研討會並擔任一場壁報學術報告。
- (6)7/16 上午6:00搭計程車前往希臘哈尼亞機場，於9:10搭愛琴海航空A37333前往雅典國際機場轉機，14:40搭愛琴海航空A3880前往維也納國際機場轉機，於19:35搭長榮BR62經曼谷飛往台灣桃園中正機場。
- (7)7/17 17:05 抵達台灣，航班飛行約14.16小時。

職在會場最常被問到的問題是由台灣到希臘哈尼亞需要多久時間，答案是more than 24 hours. 此次行程整體過程十分平順，在機場等待轉機時，職有很多機會和當地希臘人聊天，當地人告訴我就政策面，希臘政府十分重視教育，在希臘教育是免費的，國人多有大學學歷以上，普遍都很有禮貌。人口只有台灣的一半，但1/10是公務員；就產業面，相同技術工資只有德國的1/5，有些年輕人會因此到外地工作謀生賺錢，但也有很多人願意留下來，因為那是他們的根與家庭；維生以農漁業為主，從法國、西班牙、義大利、希臘皆設有農藝研究所就可窺知地中海環海國家對農業的重視；希臘的天氣

氣候十分乾熱，政策面他們將下午2:00-6:00訂為休息時間(lunch break)，可以想見當地有多熱；寧可食無肉，不可居無水；在希臘水是最最重要的資源。為了健康，每天一定要喝3000cc以上的水；希臘的水十分乾淨，理論上水龍頭的水是可以喝的，當地人也這麼喝，但若不敢喝水龍頭的水，大會有提供table water，無限量供應。

歐洲分子影像學會舉辦的影像熱門技術研討會，一年有兩場，夏季研討會都固定在希臘克里特島哈尼亞市的地中海農藝研究所舉行，今年是第二屆。表一整理影像熱門技術夏季研討會與其他著名分子影像學會之比較，相較於其他著名分子影像國際會議，影像熱門技術夏季研討會的人數雖然不及大型國際會議人數的1/10，但幾乎人人都至少參與一項專題演講或壁報展示，而且它的參加原則是只有論文被接受者才能參與此盛會，這是因為大會希望報名參加者人人都是知識的傳遞者，雖然參加人數不及大型國際盛會的1/10，但來自各地參加的國別數很多，不亞於其他大型國際會議，但受地利之便，還是以鄰近法國、義大利、西班牙最多，事實上這三個國家都各自有自己的地中海農藝研究所，只是聚焦的項目略有差異，學生容許在這四個國家的地中海農藝研究所互相學習，資源彼此分享，學分也彼此承認，在歐洲的研究所，跨國跨域的合作研究是科學常見的學習模式且非常鼓勵。

(二)、「第2屆影像熱門技術」夏季研討會簡介：

「第2屆影像熱門技術」夏季研討會的議程請參圖2，第一天為光學分子影像概論，包括生醫影像系統與光學角色概論、光學影像對比機制概論、擴散光學斷層掃描術概論、以及光學影像生物標記定義。第二天是進階光學影像新系統介紹包括光聲、拉曼、生物冷光、化學冷光、切倫科夫輻射等。第三天是標靶影像現況討論，包括常用的螢光標誌方法介紹；第四天是影像重組、步行式壁報展示與影像重組實習；第五天繼續進行影像重組實習，並做此次研討會特別報導，最後有針對一周來的收穫做評估與交流。會議結束後，大會統一發給與會同仁一份5天教育訓練證明(圖3)。此外為增加彼此間熟識，活動期間有做兩次分組遊戲，第一次分組遊戲是針對生物標記(biomarker)、modality(模組)、technique(技術)做分類討論；第二次分組遊戲名稱是science-speed dating(圖4)，以定時跑拍的方式認識不同學員，在一定時間內依照拿到的號碼和不同的人介紹您的專長做彼此交流。

(三)、「第2屆影像熱門技術」夏季研討會重點紀要：

歐洲分子影像學會每年重要會議有三，每年3月固定針對各領域適應症舉辦一場盛大年會；另外，每年2月和7月則針對熱門技術主題舉辦研討會。其中夏季研討會固定在希臘克里特島哈尼亞市地中海農藝研究所舉行，今年是第二屆，主題是從分子到臨床。哈尼亞地中海農藝研究所(MAICH)隸屬於高等地中海農藝研究國際中心，負責碩士研究與短期生物科技訓練，有實驗室(包括組織病理顯微鏡)，圖書館藏書多偏向植物病理與生物技術，擁有希臘大學學籍但偏重農藝研究，雖然附近並沒有任何住家與商店，不過研討會期間並沒有生活上的不便。MAICH就像一個校園，校園內有學生事務中心、學生宿舍、教授宿舍、運動場(包括桌球網球籃球等)、餐廳、洗衣機、自動販賣機等，因為是農藝研究所，到處是花圃錦簇，蟲鳴鳥叫，空氣十分清新，是很好的農學研究聖地(圖1)。雖然第2屆影像熱門技術國際研討會選在哈尼亞地中海農藝研究所舉行，但哈尼亞地中海農藝研究所本身並沒有分子影像中心或平台，哈尼亞地中海農藝研究所只是提供教育訓練的場地。

受地利之便，參加的學員以地中海沿岸國家最多，包括西班牙、法國、義大利等；而這三個國家也有隸屬於高等地中海農藝研究國際中心的農藝研究所，只是研究方向重點略有不同；基本上歐洲非常鼓勵國際跨域學程學習，且學分彼此承認，藉由跨域學習激發創新，正是歐洲地中海區域高等教育的主要學習模式。

第一天是光學分子影像基礎介紹，醫師Brian W Pogue專長是放射治療，目前也是美國達特茅斯大學(Dartmouth)影像醫學中心(Center for Imaging Medicine at Dartmouth)光學醫學實驗室的負責人，美國達特茅斯大學影像醫學中心正在開發手術導引的螢光分子造影藥劑ABY-029(一種生物技術的腫瘤抗體，分子量約 6kDa)，是針對腫瘤的標靶藥物，採取先進行phase 0的策略，在兩年內完成化學製造品管(CMC)程序與文件與大鼠單劑量試驗，即可以微劑量進入phase 0；標靶分子造影藥物是下一波個人化醫療的重點，越早進入臨床試驗取得臨床安全性有效性驗證，越能縮短研發時程；這對定性的藥物開發是一個可行的方向；圖6是ABY-029的研發說明，圖7是ABY-029的研發roadmap；由ABY-029的分工可知，Affibody公司和LI-COR公司分別負責ABY-029抗體與螢光分子的產製，UAB公司負責CMC整體開發流程，有一定安定性雛形後，臨床前藥毒理試驗與臨床試驗則全交由美國Dartmouth負責；在美國為加速臨床試驗進行，是容許先執行phase 0試驗的，有關ABY-029

所需相關法規列於圖8。圖9是光學分子影像的SWOT分析，光學分子影像能偵測的深度有限因此臨床試驗仍有限制，但它仍是醫學影像系統的最大市場，根據BBC Research, IBIS World, AMA統計，醫學影像系統市場每年500億美元，其中光學佔300億美元，X光/CT 140億美元，超音波80億美元，MRI 40億美元，核醫20億美元(圖10)。核醫還是以診斷放射學及緊急醫學為主(圖11)；其他像內科、家醫科、婦產科、心血管疾病、手術醫學、眼科、肝膽科、神經科、皮膚科、泌尿科等都是以光學影像為主，尤其是內視鏡、大腸鏡、胸腔鏡、手術顯微鏡、手術機器偵檢器等應用廣泛。Brian W Pogue醫師指出我們的身體是電磁波的屏蔽，但有三段波長的電磁波，身體對它的屏蔽效應很小，所以可以這三段波長的電磁波進行造影獲得分子影像，分別是波長小於 $10E-10m$ 的X光和核醫PET/SPECT，波長 $10E-6m$ 的近紅外光，以及波長 $1m$ 左右的核磁共振電磁輻射(圖12)。近紅外光靈敏度雖不及PET, SPECT但比MRI, X光好。提高對比的方法是提高分子的標靶專一性。臨床前的每5000個藥物研究，能進入臨床的200，通過臨床試驗考驗的剩下10個，其中只有6個有成立公司；如果可以在臨床前階段多一些活體全身分子影像研究，可以及早模擬出臨床成功的可行性；因此在最近幾年小動物的造影模組像SPECT/PET、光學、MRI、X光快速進展，光學的最大優勢在便宜、解析度適中，靈敏度又比MRI、X光好，不僅在臨床影像系統市佔率最高，在手術導引螢光造影標記的開發需求也越來越高，光學影像對比受吸收和散射所影響，標靶分子的引進足以拉大光學影像在組織間分布的差異，提高對比的強度，相對提高疾病診斷專一性與靈敏度，也因此追求標靶生物標記迄今仍是國際間的研究重點。美國達特茅斯大學影像醫學中心的ABY-029透過和Affibody、LI-COR等產學協力合作，歷經ABY-029生產，12本毒理相關SOP建立，97隻大鼠試驗，完成4000瓶標籤產品生產，已於今年通過核准進行臨床試驗。

Brian W Pogue醫師另一發展重點是Cherenkov light。在美國達特茅斯大學影像醫學中心，60%癌症病患接受粒子加速器放射治療(6-18 MeV electron or photons)；1934年Cherenkov發現大於220 keV電子在水中或組織中會發藍光，因此美國達特茅斯大學影像醫學中心在原有的粒子加速器上做一些改良，增加光學影像訊息的偵測，達成first real-time radiation dose ever visualized的目的，已申請專利，並成為Dartmouth醫學中心的亮點；目前透過即時藍光影像可以幫助醫師調整粒子加速器的輻射劑量，成為下一波個人

化醫療的重要輔助科技。

英國劍橋大學的 Sarah Bohndiek教授介紹”Translation of optical imaging biomarker into biomedical research and clinical application”，帶來很多分子影像的新觀念。她定義分子影像是生物分子或生物程序的視覺表達，可以捕捉我們看不見的時間與深度軸的變化，是非侵襲性的活體影像。整個分子影像元素涵蓋生化程序病理變化、分子標靶、造影模式、化學機制、標誌技術、體外生物技術、小動物試驗、中大型動物試驗、造影、電腦運算、以及臨床造影等，這是一個涉及多參數的學門，需要物理化學生物的人共同參與。她特別提及NIH對biomarker在2001和2016年的定義略有不同，在2001年時，biomarker的定義是可以透過測量或評估得知生物程序或藥效的指標。clinical endpoint定義是可以反應病人存活的變數；surrogate endpoint的定義是可以替代臨床藥效證明的指標，例如高血壓是血管疾病的替代指標。到了2016年biomarker放寬為BEST(Biomarker, EndpointS, and other Tools)，只要是可定量得知生物程序、病理狀況或療效結果的都可以稱為biomarker。Sarah Bohndiek教授提到的第二個重點是Modalities、Techniques、Biomarkers的不同。CT, Mammography, MRI, PET, SPECT, Ultrasound, Photoacoustic這些叫做modality(造影模組或翻譯成造影系統)，這些模組需要很多技術，例如PET techniques 包括 [F18]標誌FDG, [F18]標誌FMISO/FAZA, [Zr89]標誌Bevacizumab等，這些技術產生若可被測量的就叫做biomarker。依此定義，magnetic resonance imaging是modality，Dynamic contrast enhanced MRI是技術，[F18]FDG PET CT是技術，change in [18F] FDG PET SUVmax (%)則是biomarker(因為有測量元素在裡面)，Systolic blood pressure (mm Hg)也是biomarker，至於Overall survival (months)還是稱之為clinical endpoint。目前NIH Molecular Imaging and Contrast Agent Database (2013) (MICAD)收錄5360分子，但FDA迄今只通過68個分子可於臨床使用；文獻報導的生物標記有150000個，迄今只有100個可於臨床使用，問題主要在欠缺專一性。Sarah Bohndiek教授特別指出Macleod於Lancet(2014)提及85%研究都是無法繼續往下推廣的無效產出(Sarah Bohndiek教授稱之為垃圾)，並沒有針對真正的問題解決，有些是設計不當，有些是報告品質不好。所有假說應有確效才能減低無效成果產出。且生物標記測量、樣品獲得與製備、樣品貯存、資料處理與分析都應標準化。Sarah Bohndiek教授指出透過標準化程序可以使無效研發成果降到最低，相對節省研發時間與成本。標準化包括：方法技術的確效

以及生物與臨床確效，以下是她對確效的演講內容；參考她的內容，對照本國法規，其實就是指CMC和藥毒理等臨床前試驗的驗證結果。茲摘錄她對確效的定義如下：

- 技術方法確效：技術方法確效的目的在確保方法測定的一致性。技術本身必須符合再現性，**repeatability**是同一人同一台儀器同一個操作者，在很短時間內重複進行試驗的再現性；**reproducibility**是不同人不同儀器使用假體操作的再現性。
- 生物確效：生物確效的目的在確保生物標記可以反應生物病理與療效。
- 臨床確效：臨床確效的目的在確保生物標記可以反應病人癒後。
- 成本效益：研發程序即須評估試驗本身是否有價創機會，轉譯成功率評估也是他們決定是否繼續投資的關鍵。

第二天著重在非侵入式生醫斷層影像的介紹，比如螢光斷層掃描、光聲等，光聲技術在臨床已經有**modality**，目前常用來評估血氧濃度，未來若有標靶藥物開發成功，將有利光聲技術在臨床的快速推廣與產業價值提升；**biomarker** 會帶動**modality**成長；相對地**modality**會加速**biomarker**的臨床應用；兩者相輔相成唇齒相依，所以國際上發展分子影像平台的單位，沒有不重視物理化學與生物跨領域的連結，若能同時集合這些領域在一個部門，是最有利於分子影像平台業務的推廣。另外拉曼光譜在這次會議也被提及是尋找生物標記的明日之星。當激發光照射到物質上時會產生散射現象，而有散射光的產生。在散射光中有與原激發光相同的波長的光，這是由於激發光與物質作彈性散射而產生，稱作**Rayleigh**散射。但散射光中還有比激發光波長長的和短的成分，這是由於激發光與物質作非彈性散射而產生，此即為**Raman** 散射。每一個分子有它的拉曼光譜，理論上比較疾病組和正常組，是有機會找出生物標記，但這資料庫非常大，更需要做過確效。不僅可應用在醫學，現已知台灣農委會也經將拉曼光譜術應用在農藥檢驗。整個人的細胞有10的14次方個，每個細胞有30000基因，每個基因都有10-100個後修飾機會，整體組合，這是非常大的大數據。眼光放遠才能找到正確的路，大會一致認為，大數據會是未來所需的重要熱門技術，因此大會最後預告第三屆影像熱門技術夏季研討會將以”**Big data in imaging science**”為主題。

第三天比較偏重螢光生物標記與標誌方法介紹，圖13是常見的螢光分子，圖14是常見的標誌技術；壁報展示共有兩場(圖4)，於大會第三和第四

天舉行；第四天同時有影像重組專題討論；第四天下午和第五天有實習課，主題有分顯微鏡和造影影像重組；因為時間限制，學員只能選擇參加一個主題；第五天最後還有本屆影像熱門技術夏季研討會特別回顧報導，以及問卷評估與討論。

三. 心得

- (一)、一個影像勝過千言萬語；分子影像之所以會被稱之為醫學的未來，主要是因為它可以看到生物程序與分子層次的影像，特別是時間軸和深度軸看不見的訊息，可以非侵襲性影像方式呈現。2016 年美國核醫學年會套用 Henry Wagner 名言:結構是長時間的緩慢過程，而功能是短時間的快速過程，分子影像的重要性就在它能及時看見分子層次功能上的時間與深度變化；試想人的細胞有 10^{14} 次方個，每個細胞有 30000 基因，每個基因有 10-100 轉譯後修飾，由此可以想見分子層次的變化是非常複雜的，分子影像的貢獻在此。光學影像是多學門的科技，這幾年的突破，端賴物理與影像在訊息激發與偵測的創新進展，加上標靶藥物在化學與生物技術的突破與發現，被視為是下一波個人化醫療的重點；分子影像平台在國際是很新興的趨勢，是屬於跨領域的學門，特色是必須兼具物理化學與生物，跨部會及跨領域的聯合合作，建立這樣的平台有助轉譯醫學之研究，值得本所成立一個跨部會跨領域的國家級重要研發基地。
- (二)、分子影像在診斷與療效評估是很重要的工具，可以在臨床症狀都還無法掌握的時候及早提供最好與最正確的訊息。就造影的方式，人的身體對電磁波是有衰減效應，但有三段波長的電磁波在體內衰減效應最低，包括核醫的 X 光/單光子/正子、近紅外光、與 MRI 等，特別是近紅外光、PET、SPECT 是可以看見 100nm 以下的功能訊息。就市場面，美國影像系統年產值為 500 億美元，光學影像就佔了 6 成，特別是近紅外光在體內穿透力較強，且其解析度橫跨四個級數(由 0.1-1000um)，若有好的標靶生物標記，將會有廣泛的應用。光學影像應用的生物標記可以是光敏粒子、螢光染料、螢光奈米粒子與螢光蛋白等。美國達特茅斯大學影像醫學中心一開始只有粒子加速器，在那兒 60% 以上的癌症患者需要使用粒子加速器治療，他們有手術輔助螢光造影的需求，透過與業界合作，開發僅 6kDa 大小的 ABY-029 單株抗體，已在今年要進入臨床 phase 0 試驗。實務上能通過安全性挑戰由臨床前進到臨床的藥物並不多，為了經濟考量，盡早進入臨床的確是最佳研發策略。美國達特茅斯大學影像醫學中心選擇先進入 phase 0，因為 phase 0 門檻較低，只需使用 microdose(30nmol/human)，只需有單劑量毒性試驗數據，不須鉅額投資，以一般一百萬美元的 NIH 計畫即可以做到 phase 0，這個經驗可以作為本所定性用腫瘤造影劑進入臨床試驗門檻的範例。可用以標誌的螢光分子有 polymethine dye, xanthene dye, oxazine/thiazine dye, rare earth metal chelates, tetrapyrrols, dipyrrolomethines 等。這些都是便宜且容易合成的螢光分子，所內有化學合成經驗，不難建立相關合成程序。若要以市售方式獲得，德國柏林大學已有開發 IRDye800CW NHS ester，可供抗體

標誌(例如 Antibody dye conjugate: IRDye800CW bevacizumab)；本所若有相關標誌技術其實也是可以朝向類似產品的產業化方向努力。

- (三)、1934 年 Cherenkov 教授發現能量大於 220keV 的輻射粒子在水裡和組織中，會發出可見光，他們因此在粒子加速器系統上加裝了一個可見光偵測器，成為第一台可即時監控輻射劑量的裝置。在臨床上，往往對輻射劑量是否足夠或不足，無法掌握，現利用粒子加速器中粒子會發出 Cherenkov 光的特點，就可以做個人化醫療，非常方便。再者，產生的 Cherenkov 光也可以進一步激發螢光標靶分子放出近紅外光熱治療，根據 Dartmouth 醫學中心的評估，這樣整體的輻射劑量會大幅由原本的 1-2 Sv 減低到 600uSv，這是發展 Cherenkov 光於臨床醫學應用的利基。此外，Y-90, Ga-68, F-18 標誌分子也會產生 Cherenkov 光來，使得原本無影像的 Y-90 放療，變成影像可見，這是發展 Cherenkov 光的創價機會。
- (四)、有關光學儀器的進展，有螢光分子斷層、光聲、拉曼光譜造影系統等。螢光分子斷層是利用 LED 燈照射時產生聲波，利用其反射光和穿透光量的計算，算出物體螢光產生的位置與大小，被號稱為光學 PET。光聲儀器是利用不連續的雷射光(為近紅外光所吸收)產生聲波被超音波探頭所偵測，已在臨床使用，可以應用於血管含氧量的評估，但需要有標靶生物標記的配合才能更廣泛地被使用。拉曼光譜應用於造影研究是很新的技術，由於每個分子都有其拉曼光譜，因此比較疾病組和正常組，有機會找出疾病相關生物標記，但需要建立相當大的資料庫；有關拉曼光譜的應用，其實已經被利用在農業檢驗，日前根據農委會藥檢所記者會發表，農委會已成功透過與業界合作發展出拉曼光譜檢驗晶片資料庫應用於農藥檢測，可大幅降低檢測成本；同樣的概念，拉曼光譜除可應用於生物標記搜尋外，也可應用於造影研究，但需要相當大資料庫建立，但這非常需要完善的方法確效計畫配合，如何將巨量數據轉換為診斷用參數是分子影像平台非常大的一個挑戰。分子影像是生技醫藥品開發重要研發利器，本所若有成立國家級分子影像平台的願景，觀摩國外在此方面之經驗，可作為未來決策之參考，同時由於 2018 年國際分子影像學會將於台北舉辦，透過與國際的良好互動，有機會邀請國際知名學者專家來台與會，傳授軟硬體研發經驗或建立合作管道。
- (五)、確效包括技術方法與生物藥效的確效，所謂技術方法確效，是指所用的標靶分子以及分析技術，必須具恆定品質，在製藥中必須能符合一定再現性、可重複性與準確度，且符合法規規定。生物確效則是在確認該生物標記對疾病相關的靈敏度和專一性且具轉譯成功潛力。對照臨床試驗所需指引，研討會中所稱的這些確效程序其實也是要進入一期臨床試驗的要件。
- (六)、以國家級分子影像中心成立要件，不僅需要核醫領域專長，其他領域包括化學、生物、

物理與生化等基本背景知識需確實扎根，並需掌握新生物科技，如此生醫研究方能出奇致勝。目前轉譯研究或分子影像平台在國際上都是化學、標誌、生物、物理、機電等人才密集地討論，因此將這些專長集中在同一個功能組或專案計畫管理較為務實，這在本所過去曾有迴旋加速器專案計畫編制之成功案例。

(八)、本所如果有自行開發分子影像設施之能力，有製造能力也會帶出維修能力，有維修能力也會慢慢帶出製造能力，亦即藉由做中學繼而可以做出新的改良與修飾，如此可降低維護成本並培養與維持分子影像系統的創新研發能力，職以為儀電、物理、醫工、化學、標誌、生物、獸醫、藥理等人才的培育與集中，應有其必要性。

四、建議事項

(一)、跨領域結合專長開發分子影像創新技術:

國際上分子影像最缺乏的是標靶藥物的開發，但也需要適當的分子影像系統配合，國際發展分子影像平台是將化學、物理、生物等相關人才匯集在同一單位，本所若有意朝國家級分子影像平台願景努力，宜及早規劃，可考慮重組一個分子影像分組或獨立增設一專案計畫，如此有助增加組員互動與腦力激盪的機會，也可加速提升本所分子影像軟硬體之創新研發能力。同時透過培育分子影像設備軟硬體製造維修專長，也將有助於有效降低維護成本。

(二)、創新是企業競爭力的關鍵，本所迴旋加速器也可透過創新思維擴充其應用價值

雖然不是每一個創新都會有很好的產業發展，但很難預期其特殊價值產業化時機與時程，但產業發展一定要靠創新，美國達特茅斯大學影像醫學中心僅是在粒子加速器系統加裝一個 Cherenkov 光偵測儀，即解決了個人化輻射劑量評估之需求，本所迴旋加速器中子照射也可透過創新思維擴充其應用價值，朝醫農方向願景努力。

(三)、眼光放遠，評估開發即時性微小化分子影像儀器的可能性

即時性微小化分子影像儀器具有可移動性之利基，倘若開發可偵測 Cherenkov 光的微型設備，不僅可應用於粒子加速器之輻射劑量評估，也可應用於 Y-90 核醫藥物治療之劑量評估，即時性微小化分子影像儀器形同移動式實驗室，有提升產業價值之契機。

(四)、藉由拉曼光譜影像技術與光聲技術的進展快速，順勢推出新生物標記與螢光標靶分子，以期早日進入臨床應用:

拉曼光譜影像具生物標記搜尋優勢，是很新的技術，隨著國際大數據分析能力之建立，有望加速拉曼光譜影像術之進展，值得關注後續進展；另光聲分子影像技術已開始有臨床級的光聲設備於臨床使用，因此螢光標靶分子的開發益顯重要，光聲設備之普及預期可帶動螢光標靶分子的市場推動，有助螢光分子之產值提升。雖然國際上最缺的是標靶生物標記，但臨床應用面我們也需考量是否有適用的分子影像系統。眼光放遠才能找到正確的路，既然國際上光聲技術已經有臨床級系統可用，只缺標靶生物標記，本所若有標靶良好的螢光生物標記，一旦完成相關技術與生物確效，將有希望快速推入臨床應用，本所宜加速開發以把握機會。

表一、歐洲分子影像學會影像熱門技術國際會議與其他國際會議之比較

國際會議名稱	2nd 影像熱門技術國際會議(2017)	62nd 美國核醫學年會(2015)	28th 歐洲核醫學年會(2015)	7th 世界分子影像學會(2014)	23rd 歐洲聯合消化醫學(2015)
出席人數	67	5000	6000	1200	13203
出席國數	18 餘國，歐洲為主	美國為主	歐洲為主	20 餘國	歐洲佔 65%
專家演講	30 專題,28 篇壁報	700 多篇專題, 1001 篇壁報	509 篇專題, 1372 篇壁報	241 篇專題, 746 篇壁報	475 篇專題, 2304 篇壁報



圖 1 哈尼亞市地中海農藝研究所(MAICH)之環境介紹

排一由左至右:所徽、宿舍與圖書館;排二:校園;排三由左至右:餐廳、有名的克利特島之夜(圖示是克利特島有名的一種舞蹈,類似台灣的土風舞)

	Tuesday 11 July	Wednesday 12 July	Thursday 13 July	Friday 14 July	Saturday 15 July																															
08:45 - 08:50			BREAKFAST																																	
08:50 - 09:30																																				
09:30 - 09:35																																				
09:35 - 09:40	Welcome																																			
09:40 - 09:45	Part I: Biomedical Imaging Systems and the Role of Optics Introductory talk II Brian Pogue, Dartmouth	Module 1: Imaging Technologies/Systems, and Hybrid Devices Non-linear microscopy, light sheet microscopy and micromanipulation Pablo Loza, Barcelona	Module 1: Imaging Technologies/Systems, and Hybrid Devices Optical Coherence Tomography and Endoscopy Wolfgang Drexler, Vienna	Module 3: Data analysis, Image processing, and reconstruction Image Reconstruction Methods Brian Pogue, Dartmouth	Practical Work - track I Microscopy image analysis Jordi Andilla, Barcelona																															
09:45 - 09:50		Part II: Imaging unique Contrast Mechanisms with optics Brian Pogue, Dartmouth	Module 1: Imaging Technologies/Systems, and Hybrid Devices Optoacoustic imaging of multi-scale in-vivo dynamics Daniel Razansky, Munich	Development of a clinically translatable hyperspectral endoscope using a line-scanning spectrograph configuration. Jonghee Yoon, Cambridge		Module 3: Data analysis, Image Processing, and Reconstruction Image Reconstruction Methods - Optoacoustics. Daniel Razansky, Munich																														
09:50 - 09:55			coffee break	POSTER SESSION I coffee break		Essential repressor functions of canonical NF- κ B activation during acute and chronic T cell driven delayed-type hypersensitivity reactions (DTHR). Roman Mehling, Tübingen																														
09:55 - 10:00						Introductory talk II Brian Pogue, Dartmouth	2-photon (2P) microscopic imaging of tissue oxygenation within tumors and associated lymphatic vessels to assess its impact on cancer metastasis. Steffi Lehmann, Zurich	Imaging Technologies, - Systems, and Hybrid Devices (poster # 1-12)	Practical Work - track I Microscopy image analysis Application examples of segmentation & quantification Peter Friedl																											
10:00 - 10:05										Module 1: Imaging Technologies/Systems, and Hybrid Devices Intravital microscopy Peter Friedl, Nijmegen/New York	Module 2: Contrast Mechanisms Targeted fluorescent probes and biomarker imaging. Kai Licha, Berlin	Practical Work - track II In vivo optical image analysis Athanassios Zacharopoulos, Heraklion																								
10:05 - 10:10													Tissue Optics, light propagation through complex media and biomedical imaging with diffused light Turgut Durduran, Barcelona	Hybrid photoacoustic and confocal laser scanning microscopy on the investigation of ciliary body anatomy. George Tserevelakis, Heraklion/Crete	Module 2: Contrast Mechanisms Optical imaging for targeted drug delivery. Twan Lammers, Aachen	Data Analysis, Image Processing, and Reconstruction (poster # 19-26)																				
10:10 - 10:15																	Science speed-dating ALL PARTICIPANTS	Module 2: Contrast Mechanisms Genetically encoded tools for optical imaging Konstantin Lukyanov, Moscow	HIGHLIGHTS and Looking into the Future Giannis Zacharakis, Heraklion																	
10:15 - 10:20																				Farewell & Departure	Poster Session II coffee break															
10:20 - 10:25																						Lunch BREAK	Practical Work - track I Microscopy image analysis Athanassios Zacharopoulos, Heraklion													
10:25 - 10:30																								Introductory talk III Translation of optical imaging biomarkers into biomedical research and clinics. Sarah Bohndek, Cambridge	Module 1: Imaging Technologies/Systems, and Hybrid Devices Towards clinical Raman imaging: From ex-vivo to in-vivo Applications Jürgen Popp, Jena	Breaking the diffusion limit, towards diffraction limited optical imaging deep in complex media with coherent light. Emmanuel Bossy, Grenoble	Practical Work - track I Microscopy image analysis Jordi Andilla, Barcelona									
10:30 - 10:35	Module 1: Imaging Technologies/Systems, and Hybrid Devices Seeing in the dark - low light level imaging: Bioluminescence, Chemiluminescence and Cerenkov imaging. Jan Grimm, New York				Tumor-specific Intraoperative Pancreatic Cancer Detection Using Multimodality Molecular Imaging. Willemieke Tummers, Stanford/Leiden																							Introduction of Practical Work track I & II								
10:35 - 10:40		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
10:40 - 10:45			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
10:45 - 10:50						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
10:50 - 10:55										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
10:55 - 20:00													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
20:00 - 20:15																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
20:15 - 20:20																				Dinner	Dinner															Cretan Night
20:20 - 20:25																						Dinner	Dinner													
20:25 - 20:30																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
20:30 - 20:35	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
20:35 - 20:40		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
20:40 - 20:45			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
20:45 - 20:50						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
20:50 - 20:55										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
20:55 - 21:00													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
21:00 - 21:05																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
21:05 - 21:10																				Dinner	Dinner															Cretan Night
21:10 - 21:15																						Dinner	Dinner													
21:15 - 21:20																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
21:20 - 21:25	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
21:25 - 21:30		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
21:30 - 21:35			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
21:35 - 21:40						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
21:40 - 21:45										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
21:45 - 21:50													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
21:50 - 21:55																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
21:55 - 22:00																				Dinner	Dinner															Cretan Night
22:00 - 22:05																						Dinner	Dinner													
22:05 - 22:10																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
22:10 - 22:15	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
22:15 - 22:20		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
22:20 - 22:25			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
22:25 - 22:30						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
22:30 - 22:35										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
22:35 - 22:40													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
22:40 - 22:45																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
22:45 - 22:50																				Dinner	Dinner															Cretan Night
22:50 - 22:55																						Dinner	Dinner													
22:55 - 23:00																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
23:00 - 23:05	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
23:05 - 23:10		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
23:10 - 23:15			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
23:15 - 23:20						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
23:20 - 23:25										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
23:25 - 23:30													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
23:30 - 23:35																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
23:35 - 23:40																				Dinner	Dinner															Cretan Night
23:40 - 23:45																						Dinner	Dinner													
23:45 - 23:50																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
23:50 - 23:55	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
23:55 - 24:00		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
24:00 - 24:05			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
24:05 - 24:10						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
24:10 - 24:15										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
24:15 - 24:20													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
24:20 - 24:25																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
24:25 - 24:30																				Dinner	Dinner															Cretan Night
24:30 - 24:35																						Dinner	Dinner													
24:35 - 24:40																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
24:40 - 24:45	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
24:45 - 24:50		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
24:50 - 24:55			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
24:55 - 25:00						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
25:00 - 25:05										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
25:05 - 25:10													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
25:10 - 25:15																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
25:15 - 25:20																				Dinner	Dinner															Cretan Night
25:20 - 25:25																						Dinner	Dinner													
25:25 - 25:30																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
25:30 - 25:35	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
25:35 - 25:40		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
25:40 - 25:45			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
25:45 - 25:50						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
25:50 - 25:55										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
25:55 - 26:00													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
26:00 - 26:05																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
26:05 - 26:10																				Dinner	Dinner															Cretan Night
26:10 - 26:15																						Dinner	Dinner													
26:15 - 26:20																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
26:20 - 26:25	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
26:25 - 26:30		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
26:30 - 26:35			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
26:35 - 26:40						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
26:40 - 26:45										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
26:45 - 26:50													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
26:50 - 26:55																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
26:55 - 27:00																				Dinner	Dinner															Cretan Night
27:00 - 27:05																						Dinner	Dinner													
27:05 - 27:10																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
27:10 - 27:15	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
27:15 - 27:20		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
27:20 - 27:25			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
27:25 - 27:30						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
27:30 - 27:35										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
27:35 - 27:40													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
27:40 - 27:45																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
27:45 - 27:50																				Dinner	Dinner															Cretan Night
27:50 - 27:55																						Dinner	Dinner													
27:55 - 28:00																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
28:00 - 28:05	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
28:05 - 28:10		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
28:10 - 28:15			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
28:15 - 28:20						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
28:20 - 28:25										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
28:25 - 28:30													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
28:30 - 28:35																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
28:35 - 28:40																				Dinner	Dinner															Cretan Night
28:40 - 28:45																						Dinner	Dinner													
28:45 - 28:50																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
28:50 - 28:55	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
28:55 - 29:00		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
29:00 - 29:05			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
29:05 - 29:10						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
29:10 - 29:15										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
29:15 - 29:20													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
29:20 - 29:25																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
29:25 - 29:30																				Dinner	Dinner															Cretan Night
29:30 - 29:35																						Dinner	Dinner													
29:35 - 29:40																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
29:40 - 29:45	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
29:45 - 29:50		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
29:50 - 29:55			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
29:55 - 30:00						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
30:00 - 30:05										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
30:05 - 30:10													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
30:10 - 30:15																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
30:15 - 30:20																				Dinner	Dinner															Cretan Night
30:20 - 30:25																						Dinner	Dinner													
30:25 - 30:30																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
30:30 - 30:35	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
30:35 - 30:40		Dinner																											Dinner	Cretan Night	Dinner					
30:40 - 30:45			Dinner	Dinner																												Cretan Night	Dinner			
30:45 - 30:50						Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																											
30:50 - 30:55										Dinner	Dinner	Cretan Night																						Dinner		
30:55 - 31:00													Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner																				
31:00 - 31:05																	Dinner	Dinner	Cretan Night																Dinner	
31:05 - 31:10																				Dinner	Dinner															Cretan Night
31:10 - 31:15																						Dinner	Dinner													
31:15 - 31:20																								Dinner	Dinner	Cretan Night	Dinner									
31:20 - 31:25	Dinner				Dinner																							Cretan Night								
31:25 - 31:30		Dinner																											Dinner	Cretan Night						



圖 3 「第 2 屆影像熱門技術」夏季研討會受訓證明。



圖 4 第二屆影像熱門技術夏季研討會的部分活動紀錄
左半:步行式壁報展示 右上: science-speed dating 右下: 專題演講之國際會議廳



圖 5 「第 2 屆影像熱門技術」夏季研討會團體合照

GMP DRUG PRODUCTION & TOXICITY TESTING

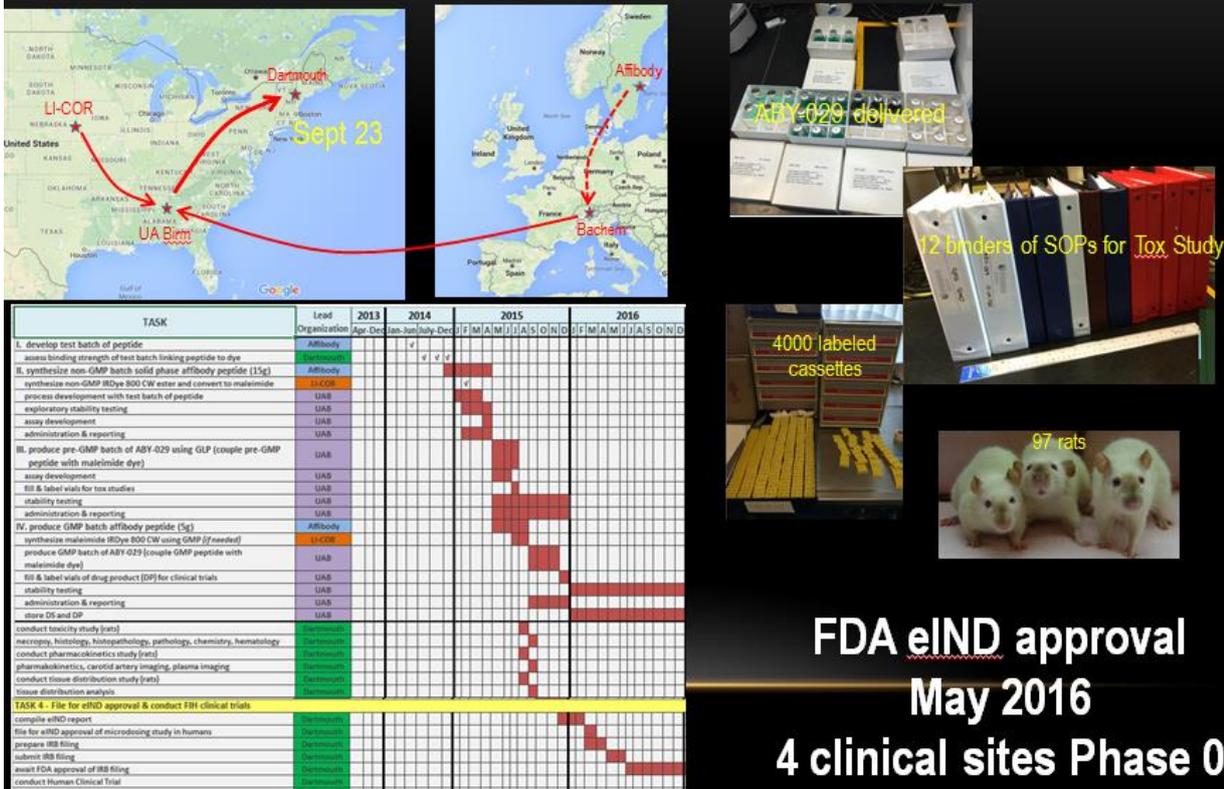


圖 6 ABY-029 研發說明

TASK	Lead Organization	2013	2014				2015					2016															
		Apr-Dec	Jan-Jun	July-Dec	J	F	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	A	M	J	J	A	S	O	N	D	
I. develop test batch of peptide	Affibody			√																							
assess binding strength of test batch linking peptide to dye	Dartmouth			√	√	√																					
II. synthesize non-GMP batch solid phase affibody peptide (15g)	Affibody																										
synthesize non-GMP IRDye 800 CW ester and convert to maleimide	LI-COR							√																			
process development with test batch of peptide	UAB																										
exploratory stability testing	UAB																										
assay development	UAB																										
administration & reporting	UAB																										
III. produce pre-GMP batch of ABY-029 using GLP (couple pre-GMP peptide with maleimide dye)	UAB																										
assay development	UAB																										
fill & label vials for tox studies	UAB																										
stability testing	UAB																										
administration & reporting	UAB																										
IV. produce GMP batch affibody peptide (5g)	Affibody																										
synthesize maleimide IRDye 800 CW using GMP (if needed)	LI-COR																										
produce GMP batch of ABY-029 (couple GMP peptide with maleimide dye)	UAB																										
fill & label vials of drug product (DP) for clinical trials	UAB																										
stability testing	UAB																										
administration & reporting	UAB																										
store DS and DP	UAB																										
conduct toxicity study (rats)	Dartmouth																										
necropsy, histology, histopathology, pathology, chemistry, hematology	Dartmouth																										
conduct pharmacokinetics study (rats)	Dartmouth																										
pharmacokinetics, carotid artery imaging, plasma imaging	Dartmouth																										
conduct tissue distribution study (rats)	Dartmouth																										
tissue distribution analysis	Dartmouth																										
TASK 4 - File for eIND approval & conduct FIH clinical trials																											
compile eIND report	Dartmouth																										
file for eIND approval of microdosing study in humans	Dartmouth																										
prepare IRB filing	Dartmouth																										
submit IRB filing	Dartmouth																										
await FDA approval of IRB filing	Dartmouth																										
conduct Human Clinical Trial	Dartmouth																										
specimen analysis	Dartmouth																										

圖 7 ABY-029 的研發 roadmap

PRACTICAL STEPS TO ADVANCE MOLECULAR GUIDED SURGERY

- Phase 0 trials – microdose goal (< 30 nmol/human)
- Single dose toxicity needed only
- Rapid FDA approval through eIND
- Production costs are modest (\$1million)
- Can be done on an NIH grant
- Not likely venture capital supported companies

圖 8 ABY-029 進入 phase 0 所需法規說明

OPTICAL IMAGING → SWOT ANALYSIS

Strengths:

- The largest single market sector
- Detector technologies in most imaging systems
- Display technologies
- Scope technologies
- Surgical imaging & minimally invasive

Weaknesses:

- Each application has specialized detector
- Deep tissue imaging is hard
- Extreme sensitivity to surface features
- Complex nature of molecular contrast agents

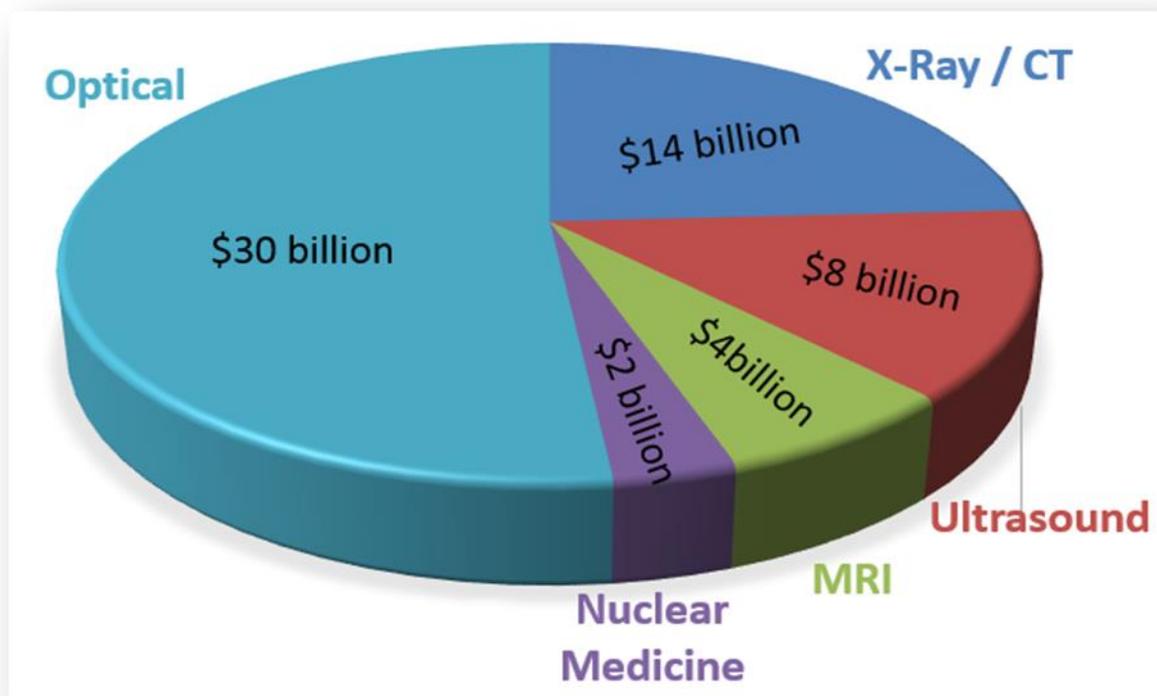
Opportunities:

- Real-time imaging
- Surface Imaging
- Molecular sensitivity in optical spectrum
- Low cost consumer technologies
- Low cost matches screening requirements
- Growth in robotic surgery, diagnostics, in vitro

Threats:

- Cost to produce a new biomedical device
- Failed clinical trials in early technologies
- Biological heterogeneity
- Information overload

圖 9 光學分子影像的 SWOT 分析

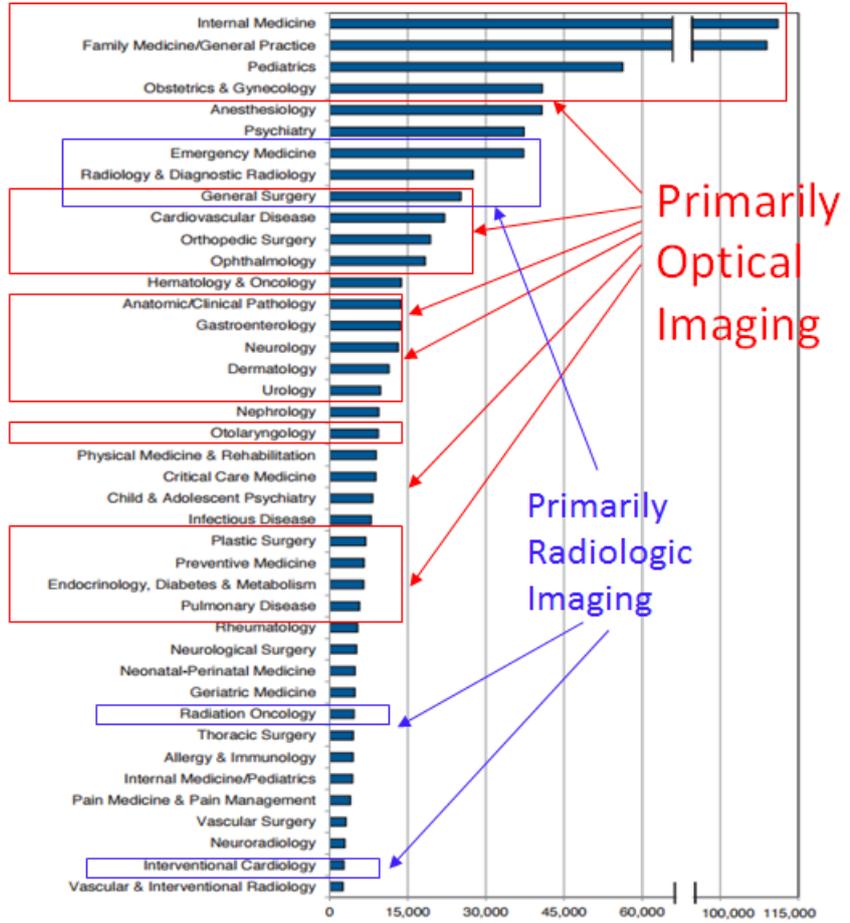


Refs: BCC Research, IBIS World, AMA

圖 10 光學影像市場產值

Figure 1.1 Specialties with the Largest Number of Active Physicians, 2013

Number of physicians



Source: AMA Physician Masterfile (December 2013)

圖 11 光學影像臨床使用現況

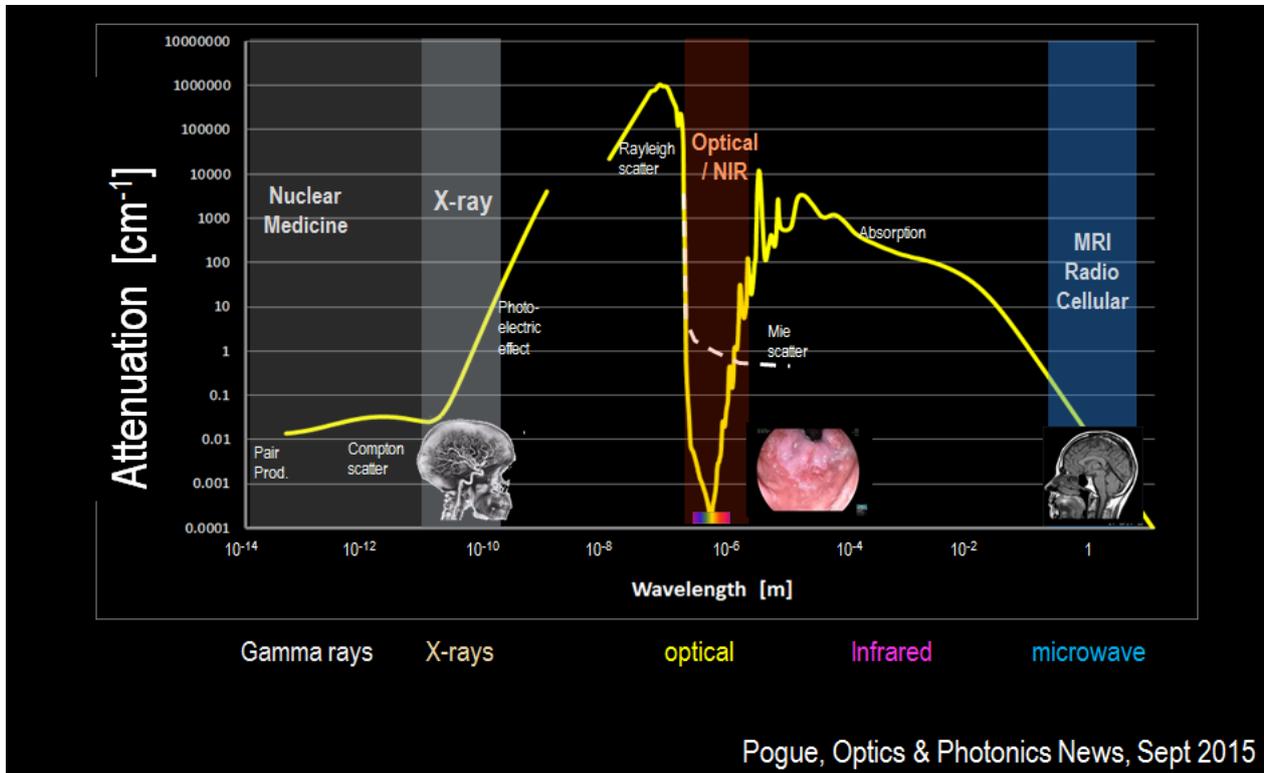
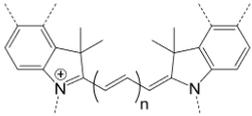


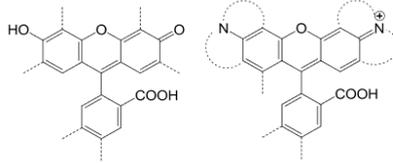
圖 12 人體有三個重要的 electromagnetic window 說明

Polymethine dyes
 carbocyanine dyes
 benzopyrrolium dyes

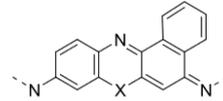


Xanthene dyes

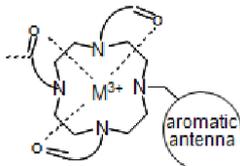
fluoresceins rhodamines



Oxazine / Thiazine dyes

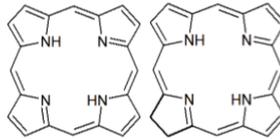


Rare earth metal chelates



Tetrapyrroils

porphyrins chlorins



Dipyrrromethines

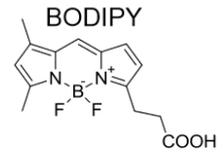
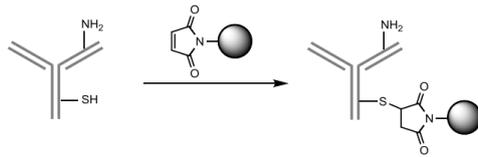
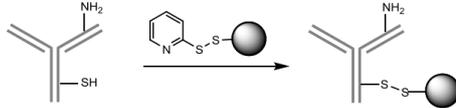


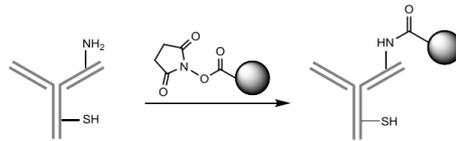
圖 13 常見的螢光分子



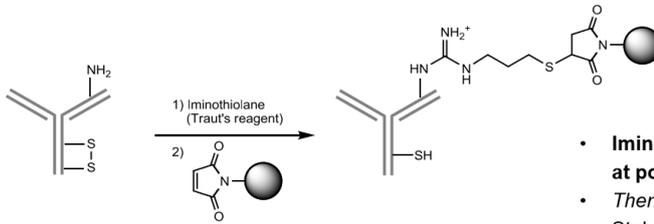
- **Maleimido group**
- *Chemoselective for thiols (SH)*
- Stable thioether connection
- Reaction condition pH 5 – 7
- Reaction time ~ 3 h



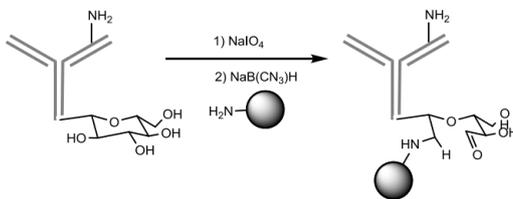
- **Pyridyldisulfide group**
- *Chemoselective for thiols (SH)*
- Cleavable disulfide connection
- Reaction condition pH 5 – 7
- Reaction time ~ 3 h



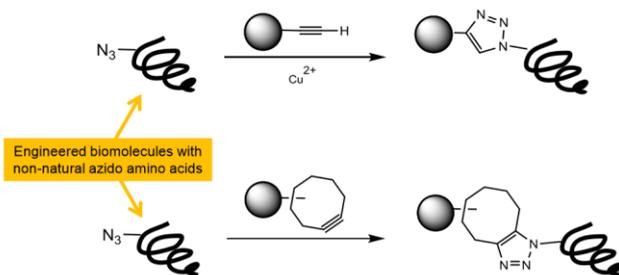
- **N-Hydroxysuccinimidyl (NHS) ester group**
- *Chemoselective for amino groups (NH₂)*
- Stable amide connection
- Reaction condition pH 7 -9
- Reaction time ~ over night



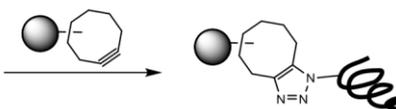
- **Iminothiolane introduces thiol „in situ“ at position of amino group**
- *Then chemoselective for thiols (SH)*
- Stable thioether connection
- Reaction condition pH 5 – 7
- Reaction time ~ 3 h



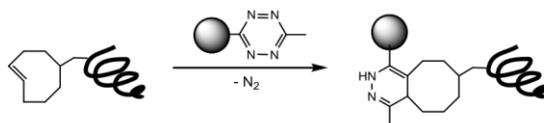
- **Periodate oxidation of sugars**
- *Reductive amination at glycans*
- Stable amine connection
- Reaction condition pH 6 – 8
- Reaction time ~ 24 h



- **Copper (I) –mediated 1,3-dipolar cycloaddition („Click“ reaction)**
- Requires alkyne dye derivative
- Stable triazole connection
- water / organic solvents
- Reaction time ~ 5 - 24 h



- **Strain-promoted 1,3-dipolar cycloaddition („copper-free Click“ reaction)**
- Requires cyclooctyne dye derivative
- Stable triazole connection
- water / organic solvents
- Reaction time ~ 10 min to 1 h



- **Tetrazine ligation**
- Requires tetrazine dye derivative
- Stable triazole connection
- water / organic solvents
- Reaction time ~ immediate (< 1 min)

圖 14 常見的標誌技術