

閱彩圖，顯示學界相當重視院藏明清輿圖的學術價值，且研究需求正與日俱增。而當代文藝作品的典藏，也提供寶貴的研究與教育參考資料。例如：雲門舞集舞作資產數位典藏計畫III，除可作為台灣舞蹈論述研究時一個基本結構完整的查詢工具，並提供各級中小學藝術教育課程優質的當代舞蹈教學材料，強化藝術教育的實質內容與概念，貫徹藝術、文化教育的目標。

除了有形的文化資產外，無形的文化資產如語言，亦得以透過數位化加以保存。例如台灣長久以來一直被視為南島語研究非常重要的地區，因為本島的南島語言相當的豐富，它們之間的差異也相當的大。台灣南島語言也被歸為將要消失的語言，為時間緊迫，必須立刻積極蒐集大量的語料，以進行深度的研究。

2. 提供線上知識服務網，消弭社會之數位落差

透過本計畫項下各計畫所建置的網站，使用者只要透過網路連線，即可得知數位典藏相關訊息、觀賞典藏網路特展、學習典藏知識，促進社會大眾參與。尤其結合正確而嚴謹的後設資料以及豐富的數位典藏內容，可提供社會大眾更能輕易獲得有系統的正确知識，提供各界人士對台灣相關研究或是生物自然類有興趣的人上網查詢，並發揮數位化博物館（圖書館）功能。藉此逐步實現影像數位化、資料整合共享的「虛擬博物館」、「遠距教學」，達到推動終身學習理念。

本計畫亦已完成數位落差實況的問卷調查，在獅子鄉數位機會中心完成了伐楚古木雕展以及獅頭社戰役研討會的內容徵

集作業。在數位典藏內容建置過程中，增加合作部落居民接觸數位科技的機會，例如清流部落希望運用典藏內容於部落觀光；佳興部落培訓了數位典藏志工，並且實際舉辦活動並記錄；獅子鄉則於舉辦活動時運用數位科技加以記錄，並且作為保存歷史事蹟的主要方式。同時，若3個部落的網站可以上線使用，將可使在地部落居民隨時可以上線了解部落的文化歷史面向的內容，在這個動機之下，也將有助於部落居民學習使用網路去了解部落的發展歷程，消弭數位落差。

第五節 基因體醫學國家型科技計畫

一、計畫概況

基因體醫學國家型科技計畫 (<http://nrpgm.sinica.edu.tw/>) 主要目標為運用人類基因體序列中所隱含的知識，以發展台灣在醫學研究的競爭優勢，並使國內生醫產業可以生根，永續經營，躋身基因世紀的科技島。研究計畫範疇涵蓋基因體醫學 (genomic medicine)、生物資訊學 (bioinformatics)、蛋白體與結構基因體學 (proteomics and structural genomics)、基因體科技之倫理、法律與社會影響 (ELSI) 等。此外，亦建置包括基礎基因體分析、高速基因型分析、生物影像、臨床樣品、突變及基因轉殖鼠模式、疾病表現型分析、干擾性核糖核酸基因篩選分析、蛋白體分析、蛋白質結構分析及生物資訊分析等共 18 個核心設施。

本計畫第 1 期已建立良好的基礎研究建設，特別是本計畫引進干擾性核糖核酸

RNAi技術（諾貝爾醫學獎即頒給此技術的發明者），已讓國內科學水準達到國際水準。研究成果不論在質與量已經呈幾何速率成長，部分研究成果現在正值可以轉移產業的時機，對於先前投入建立的基礎環境也已對國內生命科學研究水準有相當助益，眾多的研究成果也能與亞洲地區，如中國、韓國、新加坡等國家競爭。

為集中資源，加速研發成果導入醫療生技產業，第2期的規劃（自94年起）以特定疾病為研究導向：國科會補助上游的基礎研究計畫，並建置維運核心設施，以提供必需的基礎建設與技術支援；研究範疇包括肝癌組（liver cancer）、肺癌組（lung cancer）、感染症組（infectious diseases）、高遺傳性疾病組（highly heritable disease）、創新研發組（innovative research projects）、ELSI組（Ethical, Legal and Social Implications）、產學合作組及國際合作組。衛生署則配合推動「肺癌之基因體研究及臨床應用」、「建立我國病原體基因資料庫」、「中醫藥之基因體相關整合性研究」及「建立嚴謹之基因體醫學臨床試驗與相關產品之評估與審核機制」等四大研究項目，希望由法規及公共衛生層面，解決我國重要的衛生醫藥問題。另外，經濟部科專計畫鎖定開發具有產業發展潛力之技術、建立產業發展所需之重要環境建構，並同時以業界科專機制補助生技醫藥業者投入基因體相關研發與應用，以研發帶動週邊產業發展，創造生醫產業經濟效益。

93至97年度基因體醫學國家型科技計畫投入經費與人力如圖3-1-5-1。

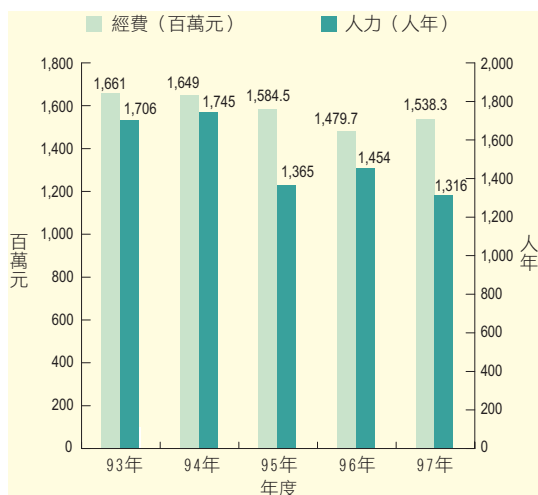


圖 3-1-5-1 基因體醫學國家型科技計畫投入經費與人力

資料來源：基因體醫學國家型科技計畫辦公室。
註：經費為預算數。

二、重要成果

97年度共發表期刊論文及研究報告313篇（其中SCI>5有67篇），培育博碩士生407人，專利申請13件，專利獲得9件，技術移轉11件，技術轉移授權金1.3百萬元，促成廠商投資9.9百萬元。另建構完成先進之國家級基因體研究核心設施18個，並已全部開放對外服務，大大提升國內基因體研究之水準。（表3-1-5-1）重要成果簡述如下：

表 3-1-5-1 基因體醫學國家型科技計畫研究成果

年度	期刊論文	專利申請	專利獲得	技術移轉	人才培育
91	86	3	3	0	299
92	222	21	7	2	376
93	354	48	9	5	419
94	531	11	6	1	338
95	634	7	10	10	600
96	402	14	11	15	340
97	313	13	9	11	407

資料來源：基因體醫學國家型科技計畫辦公室。

(一) 國科會

1. 研究計畫 (含肝癌、肺癌、感染症、高遺傳疾病、創新研發、ELSI 共 6 組)

(1) 發現一個的巨嗜細胞上的受體 CLEC5A，可與登革熱病毒直接結合。在動物模型藉由 CLEC5A 的拮抗抗體可阻斷登革出血熱與登革休克症候群的發生；計畫成果已發表於《Nature》，為重要的成就，將來能以 CLEC5A 為目標，發展治療登革出血熱與登革休克症候群的藥物。(圖 3-1-5-2)

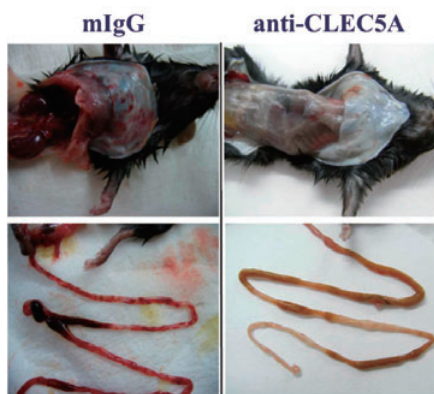


圖 3-1-5-2 被登革熱病毒感染的老鼠體內，皮下及腸內的出血情形 (mIgG)；施以 Anti-CLEC5A 抗體，則能抑制出血 (anti-CLEC5A)。

資料來源：Nature, 453, 672-676(2008)。

(2) 建立 B 型肝炎病毒及 X 基因之轉殖小鼠，並可產生肝癌，作為研究肝癌致癌機轉之良好動物模式，包括雄性荷爾蒙受體等性別差異。B 型肝炎病毒之 HBx 基因參與活化男性荷爾蒙之訊息傳遞路徑，經由活化基因之表現，可能增加肝細胞之癌化能力。未來將有可能就此訊息傳遞路徑，發現肝癌之重要標靶分子，

而應用於臨床預防或治療上。目前轉殖基因之肝癌小鼠，已被用來做為抗癌藥物篩選使用 (PNAS, 2007; Hepatology, 2009; Gastroenterology, 2009)。

(3) HE-145 是由台灣杉 (*Taiwania cryptomerioides Hayata*) 的心材中萃取而來的一種木質素。研究證實以人類肝癌細胞模式，HE-145 具有很好的抗 B 型肝炎病毒的活性：它能抑制肝癌細胞中 HBV DNA 之複製，並抑制 HBV RNA 及其核心蛋白之合成，HE-145 是第 1 個小分子天然物，結構不同於其他抗 HBV 的藥物，有一個獨特的作用機制，將有潛力發展成新類型抗 B 型肝炎之新藥物 (Antiviral Research, 2008)。

(4) 發現腫瘤細胞間缺氧時，可能引發缺氧基因 HIF-1 表現，並進而誘發癌症轉移之發生。且其作用機制係經由活化 TWIST 與 Snail 等基因路徑而達成。進一步研究發現，過度表現 HIF-1、TWIST 與 Snail 基因，發生癌症轉移的機率是常人的 9 倍 (Nature Cell Biology, 2008)。(由衛生署執行並委託本計畫共同管考)

(5) 克雷白氏肺炎桿菌莢膜中的岩藻糖在此菌的致病力上扮演重要角色。此菌引起肝膿瘍的菌株中，大多數含岩藻糖合成基因，而引起尿道感染之菌株則無此糖合成基因。含岩藻糖莢膜的菌株不易與吞噬細胞作用，且在小鼠致死率高，顯示岩藻糖可能使此菌較易逃避免疫細胞的作用，造成宿主疾病 (Exp. Biol. Med.,

2008)。

- (6) 克雷伯氏肺炎桿菌引起的社區性肝膿瘍是全球重要的新興感染症，研究發現基因體多樣性和克雷伯氏肺炎桿菌引起肝膿瘍有密切關係 (J. Bacteriol., 2008)。
- (7) 複雜疾病 (complex disorders) 遺傳流行病學之研究技術：個案病理評估、家族疾病史之研究、家族高危險群遺傳流行病學之分析，是高遺傳組重要之研究技術發展。對此基因之探討已在本年度有重大突破。
- (8) 針對後基因體時代的基因藥物學研究、台灣生物資料庫的建置計畫、幹細胞研究等方面的 ELSI 議題，舉辦通俗演講並與社會大眾溝通；並透過發表論文，讓國際學界得知台灣在 ELSI 研究和相關制度建立等方面的努力，以提升台灣基因科技倫理與法律規範的可見度。

2. 國際合作

- (1) 承接第 1 期干擾性核醣核酸技術聯盟國際合作計畫 (TRC I, The RNAi Consortium)，TRC II 將完成 3 項目標：a. 擴增 RNAi 庫至 30 萬株；b. 針對使用者需求，設計 2 萬株誘導式 RNAi 庫；c. 發展最有效的平台，以篩選 RNAi 庫。至目前為止，已針對 1,956 Genes 完成了 11,466 shRNAs。值得重視的是，參與 TRC II 後，台灣除可取得最新、最完整的 RNAi 技術與材料，並提升台灣在基因醫學 / 生物科技上的國際能見度外，TRC II 的合作試驗室並將幫助台灣研究界

成為亞洲發展 / 研究 / 利用 RNAi 的「旗艦中心」。

- (2) SARS 聯合研究協會 (SARS-DTV)，針對 SARS 病毒，研發有效之檢驗平台、疫苗、以及治療方法。目前發現，SARS 冠狀病毒核鞘蛋白質的磷酸化可能參與調控病毒的複製及產生，而細胞中調控此磷酸化的磷酸激酶為 GSK-3；進一步的質譜儀 (mass spectrophotometry) 分析，並定出其磷酸化位點。未來將與 SARS 歐盟合作伙伴 Dr. Volker Thiel 及 Dr. Eric Snijder 繼續合作，利用疫苗載體 (Vaccine Vector) 所建立之反向遺傳學 (reverse genetics) 系統，探討磷酸化對病毒生活史之確實影響 (J. Biol. Chem., 2008)。
- (3) 97 年度有 3 件台德合作計畫進行中；我方的構想書均已通過，進入計畫書審查階段；德國方面的計畫則已通過審查，並於 98 年 1 月開始執行。另 1 件台美合作計畫構想書亦通過審查，計畫書準備中。

3. 產學合作計畫

- (1) 97 年度推動執行 2 件產學合作計畫，取得廠商配合款 3.4 百萬元。
 - a. 「利用 HLA-B*1502 基因型檢測預防 Carbamazepine 藥物誘發史蒂芬強生症候群的前瞻性研究」，為基因體醫學計畫導入產學之成功案例。此研究針對服用 Carbamazepine 藥物之病患進行 HLA-B*1502 基因型鑑定，篩檢出因服用 CBZ 相關藥物可能導致嚴重藥物不良反應的病人，提供臨床醫

師作為治療給藥之參考依據，降低因藥物副作用所造成的個人傷害及家庭悲劇，並減少醫療資源的浪費。

b. 「解析肝癌化過程中細胞分裂相關之磷酸化蛋白質體學：自 1,001 個磷酸激酶 / 去磷酸酶 / 磷酸化蛋白質抗體之製備合併 shRNA 之篩選以鑑定肝癌治療標的」產學合作計畫，將解析肝癌化過程中磷酸激酶參與的訊息網絡，對系統生物學及後續癌症之磷酸化蛋白質體學提供莫大助益及寶貴的資源，未來將可用以生產磷酸激酶和磷酸化蛋白質抗體。

(2) 為促進產學早期合作及技術轉移，本計畫與生技製藥國家型計畫合辦產學聯合招商說明會，向產業界介紹計畫可承接或共同研發的成果，會中吸引多家廠商與計畫主持人進行合作洽談，盼促成產學之合作，以加速上游研發成果產業化之目標。

4. 核心設施

核心設施建置之構想，乃將個別研究計畫原需購置之高速、貴重儀器做「整合資源」與「統一管理」，可免除重複購置、人員與管理等之問題。目前，計畫下建置之 18 個核心設施皆已設置完成並開放服務，截至 97 年度，核心設施服務案共計 3,080 筆，服務金額總計 585.3 百萬元，使用者來自國內 74 個機關及 100 個以上產、學、研單位之研究學者，97 年度核心設施使用者發表於期刊論文及研究報告 165 篇（其中 SCI > 5 有 45 篇）。97 年度各核心設施重要研發、執行成果分述如下：

(1) 「蛋白生產及 X 光結構分析核心設

施」發現金黃色葡萄球菌合成金黃色色素之第一關鍵酵素的三維立體結構，和人體負責膽固醇合成的鯊鯊烯合酶（squalene synthase）結構相似，進一步研究發現降低膽固醇藥物可與金黃色葡萄球菌酵素結合，阻擾金黃色葡萄球菌色素的形成，進而降低金黃色葡萄球菌毒性，以達治療的效果（Science, 2008）。

(2) 「整合性功能基因體學核心實驗室」發現微核醣核酸印記以預測肺癌病患之存活與復發率。利用反轉錄聚合酶連鎖反應方法測量 112 個肺癌病患檢體的微核醣核酸表現，以 Cox 回歸分析與風險分數分析法建立一個包括 5 個微核醣核酸的預測印記，可獨立預測肺癌病人的存活與復發率（Cancer Cell, 2008）。

(3) 「國家基因型鑑定核心設施」、「國家基因醫藥臨床中心」合作研究發現導致「史蒂文生強生症候群」及「毒性表皮溶解症」表皮細胞死亡的致命毒性蛋白 - 「顆粒溶解素」（Granulysin）之關鍵性作用（Nature Medicine, 2008），且此成果國內、外專利申請中。

(4) 「光學分子影像顯微術核心設施」研發多光子顯微術，可即時觀測，不傷害組織，不需染色固定，可以在活體動物上檢測皮膚老化、皮膚癌、眼角膜結構、傷口及直接觀測肝功能與肝臟疾病。近期研究於除毛膏中乙硫醇對皮膚角質層結構的影響，發現，除毛膏對於使用親水性及親油性的兩種模擬藥物經皮膚

- 之藥物傳遞，均有加強其穿透角質層深度的效果，此成果發表於《Journal of Investigative Dermatology》當期刊封面（2008）。
- (5) 「蛋白生產及 X 光結構分析核心設施」利用 X 光繞射晶體學並結合生物物理與生化實驗進行研究，發現 IcaR 蛋白質本身會形成同源雙體（homodimer），且兩個 IcaR 的同源雙體會以協同作用模式結合到 ica 操作子（operator）上一個特定的 28 個鹼基對（28base-pairs）序列，進而阻斷一些參與生物膜形成相關之蛋白質的表現（Nucleic Acids Research, 2008）。
- (6) 「基因體醫學及生技研發之生物資訊核心設施」發表第 1 個蛋白質的環形序列重組資料庫 CPDB（Circular Permutation DataBase）。協助使用者偵測、分析、比對與檢視蛋白質間的 CP 關係，並能預測合適的 CP 切位以減少人為合成時的嘗試錯誤。將為蛋白質折疊與演化之研究提供許多新材料，有助發現新穎的蛋白質結構或功能關係，並加速 CP 於生技產業上的應用（Nucleic Acids Research, 2008）。
- (7) 「國家基因醫藥臨床中心」發現 2 個 LPL 單套型與三酸甘油酯過高、高血壓合併三酸甘油酯過高有顯著相關，並隨著高風險單套型（risk haplotypes）的數目增加，罹患高血壓次表型的風險亦隨之增加（Human Mutation, 2008）。
- (8) 「國家基因型鑑定中心」發現家族性鎖骨顛骨成骨不全症（Cleidocranial dysplasia, CCD）是 RUNX2 基因之大片段缺失所造成，可開發出快速檢測的方法，做產前檢查（Genomic Medicine, 2008）。
- (9) 「功能性微米磁振造影核心實驗室」以磁振造影技術研究大鼠因暫時性中風造成腦血管功能及結構的改變，發現早期（1~3 天）的血量增加是由於血管擴張，晚期（5~21 天）血量增加則是由於血管增生（J. Cereb. Blood Flow Metab., 2008）。
- (10) 「國家基因型鑑定核心設施」、「國家基因醫藥臨床中心」與國內五大醫學中心進行合作研究計畫，找到位於 VKORC1 啟動子（promoter）、造成 warfarin 敏感的遺傳因子；並發現該遺傳基因的關聯性具有個體特異性及種族特異性（漢人對 warfarin 的抗凝血作用較敏感，平均用量只需要西方人劑量的一半）。此發現增進國內對此藥物的瞭解，建立適合國人的用藥原則，減少合併症的發生（Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2008），其成果已獲得國內專利 TW94145510，國外專利申請中。近期核心設施更參與全球 9 個國家 21 組研究團隊組成之鉅型研究計畫，全球同步發表重要研究成果於 N. Engl. J. Med., 2009（IF: 52.589），成功以 VKORC1 及 CYP2C9 基因型，再加上身高、體重等因素，發展出精確的藥劑用量預測公式。這個可依個別病患差異所設計的嶄新公式將大幅提升許多種疾病治療的

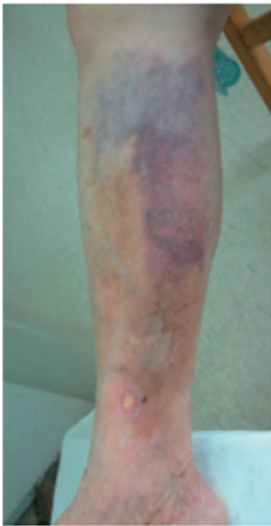
品質，造福無數人群，且為台灣個人化醫療 (personalized medicine) 和轉譯醫學 (translational medicine) 新進程的最佳範例。(圖 3-1-5-3)

- (11) 核心設施服務吸引國際知名單位參訪，並提出未來可能之核心技術交流或合作研究之建議，藉此提高核心設施之國際知名度，並提升核心設施之研究技術，例如：禮來 (Lilly) 製藥研發實驗室、The RNAi consortium (TRC) Program (干擾性核醣核酸技術聯盟計畫) 派員至核心參訪並與國內使用者進行學術交流。
- (12) 舉行「年度核心設施巡迴說明會」至北中南東各大院校辦理 10 場核心設施服務說明，展示核心研發及服務技術，期能讓更多國內基因體相

關研究使用者更了解核心設施並申請核心設施服務。目前多個核心設施服務已達國際水準，已有國立新加坡大學及美國 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 之研究人員申請核心設施之服務。

(二) 衛生署

1. 建立了一個以細胞為基礎之高產出篩選系統，以尋找抑制上皮生長因子受器 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 活化或抑制 EGFR 訊息傳導之藥物 (此方法已於 97 年 11 月申請美國暫時專利，並將於 98 年申請專利)。完成初期與二級篩選後，在 20,000 個藥物中找到 9 個化合物可抑制 EGF 誘發之細胞生長。後續分析發現有 3 個藥物直接抑制 EGFR 激酶活性，同時抑制 EGFR



Warfarin pharmacogenetic dosing algorithm			
		5.6044	
-		0.2614 x	Age in decades
+		0.0087 x	Height in cm
+		0.0128 x	Weight in kg
-		0.8677 x	<i>VKORC1</i> A/G
-		1.6974 x	<i>VKORC1</i> A/A
-		0.4854 x	<i>VKORC1</i> genotype unknown
-		0.5211 x	<i>CYP2C9</i> *1/*2
-		0.9357 x	<i>CYP2C9</i> *1/*3
-		1.0616 x	<i>CYP2C9</i> *2/*2
-		1.9206 x	<i>CYP2C9</i> *2/*3
-		2.3312 x	<i>CYP2C9</i> *3/*3
-		0.2188 x	<i>CYP2C9</i> genotype unknown
-		0.1092 x	Asian race
-		0.2760 x	Black or African American
-		0.1032 x	Missing or Mixed race
+		1.1816 x	Enzyme inducer status
-		0.5503 x	Amiodarone status
=		Square root of weekly warfarin dose**	

**The output of this algorithm must be squared to compute weekly dose in mg.

圖 3-1-5-3 Warfarin 所造成之出血症狀圖及研究出之藥物劑量計算公式，可依患者之基因型及身高、體重的差異計算出適當 warfarin 劑量。

資料來源：New England Journal of Medicine, 2009。

在細胞中之磷酸化。因此，此細胞篩選系統可提供一有效系統來尋找新的抑制 EGFR 訊息傳導和癌症治療藥物 (Oncogene, 2008)。

2. 基因晶片檢測系統的建立：本計畫已建立病原體微陣列檢測方法，可同時檢測包含病毒 55 科 (family) 214 屬、細菌 20 科 31 屬及寄生蟲 6 科 6 屬，檢測的敏感度可達 2×10^4 copies。已實際證實可檢驗多種病毒及細菌。
3. 從 61 種中藥中發現小柴胡湯汁、大建中湯、小建中湯、黃連解毒湯、柴胡舒肝湯、黃連、紫蘇葉、鴨膽子、苦參、黃芩、箭葉鳳尾草等萃取物具有抗肝癌作用，其作用機轉已部分了解，並萃取出部分藥材的活性成分，研究成果已有廠商有意合作。
4. 基因體計畫法規輔導個案 PG-1502 檢驗試劑 (可篩檢使用 carbamazepine 的病患，是否帶有 HLA-B*1502 allele，以減少病患使用 carbamazepine 所產生的嚴重副作用，如 Stevens-Johnson Syndrome) 於 97 年 7 月通過查驗登記，獲得衛生署之醫療器材許可證，成為全球第 1 個通過此產品之國家。

(三) 經濟部

1. 建置診療用生物標記開發之臨床應用研究合作環境

結合台灣頂尖臨床醫學研發中心合作成立肝及腎生物標記開發聯盟，除了落實研發與臨床醫療應用相結合的目標外，更可集中研發資源，大幅提升研發效率。目前已建置符合國際法規之高通量臨床樣品儲存及處理中心，該中心於 96 年 10 月取

得 ISO/IEC 17025: 2005 認證，並於 97 年 11 月通過授證單位監督評鑑，取得新增 2 項試驗能力認證，達到美國藥物食品管理局 GLP Like 規範。同時，符合品質系統規範 (Quality System Registration)，QSR 是以生物標記為基礎之體外診斷 (IVD) 產品開發所必備的環境，因此，無論是從硬體的生物安全性環境、e 化的臨床檢體暨醫病資訊管理系統、臨床樣品管理到試驗操作品質，均符合法規要求、能迅速與國際市場接軌，除確保蒐集不易之臨床樣品品質及合法性，大幅縮短生物標記臨床驗證及認證審查時程，並藉此輔導國內廠商開發臨床用分子診斷產品，提升台灣生技公司在全球產業鏈中的競爭力及地位。

2. 從血液臨床檢體中，成功開發出第 1 組肝纖維化之生物標記套組之原型

本原型之 AUROC 值達 0.98 (該值達 0.95 即具市場競爭力)，並具有分期 (staging) 效果，未來有極大的潛力可取代肝穿刺做為第 1 線肝纖維化篩選及監控工具。本新穎性生物標記套組目前已完成約 500 例驗證，除可用於診斷 C 型肝炎病毒所引起之肝纖維化，在鑑定 B 型肝炎病毒及酒精所引起之肝纖維化上也有同樣的效果。根據 WHO 在 2003 年的統計，全球 B 型及 C 型病毒引起之慢性肝炎病人高達 5 億人以上，這些人皆是肝纖維化 - 肝硬化 - 肝癌三部曲之高危險群。目前診斷肝纖維化皆須配合肝穿刺病理切片檢查。因此所開發之以血液檢測肝纖維化生物標記套組不但可免去侵入式的診斷風險，並可持續監控病程發展，同時也創造具經濟效益的分子診斷產業。現已完成專利申請並

著手推動技轉。

3. 從尿液臨床檢體中，完成腎病變相關診斷套組

- (1) 糖尿病腎病變候選生物標記波峰鑑定及驗證，開始組合糖尿病腎病變套組原型。此套組可區分出糖尿病腎病變 (DN) 與尚未發生腎病變的健康對照組及第二型糖尿病 (DM) 之差異，AUROC 值可達 0.92 以上。台灣末期腎臟病病患人數與世界各國相較，不論盛行率或發生率，皆高居第 1 位 (USRDS 2007 Annual Data Report)。另外，台灣洗腎病人已高達四萬三千多人，每年健保所需負擔在洗腎上的花費更超過 250 億元，其中四到五成來自於糖尿病腎病變。因此糖尿病腎病變以及腎病通用之候選生物標記，進一步開發成新穎性生物標記套組後，除可做為腎病早期診斷的依據外，更能大幅減輕政府的財政負擔。已申請「利用生物標記診斷糖尿病腎病變」專利。
- (2) 腎病變通用候選生物標記波峰鑑定及驗證。於尿液檢體中篩選出 4 支與一般腎病變相關候選生物標記波峰，推測可能為腎臟損壞的通用標記 (腎病通用生物標記套組)，尤其是在沒有蛋白尿現象的病變 (CHN) 中草藥腎病變病人也可偵測到，這些通用腎病變相關的候選生物標記波峰應該有機會比尿蛋白現象更早期反應腎病變，已完成腎病變通用候選生物標記波峰鑑定及驗證。準備設計診斷用生物標記套組之原型開發。

目前已申請「利用生物標記診斷腎病變及藥物腎毒性」專利。

三、潛在影響與展望

(一) 學術技術面

1. 97 年產出 313 篇國際知名的研究論文及報告，漸漸引導國內專家從事合作，產生優良研究團隊，人才的培育也是首要重點，整體提升國內在基因體醫學研究方面的水準。
2. 完成國人肝癌及肺癌之共同研究資源 (包括病歷資料、組織、基因體研究資料庫、肝肺癌病人研究合作網路等) 的建置，提供相關研究學者及社群未來研究之重要資源及發展平台。肝癌病患之臨床資料及組織樣本合成網目前約有 3,000 例，可提供肝癌研究之共同資源庫。
3. 建立 B 型肝炎病毒及 X 基因及 GNMT 基因剔除之轉殖小鼠，可作為研究肝癌致癌機轉之良好動物模式，包括雄性荷爾蒙受體等性別差異；並可用來做為抗癌藥物篩選使用，提供學、產業界合作。
4. 結合臨床肝癌之新藥，探討作用機制及生物標記。肝癌臨床治療，目前以 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (RTKI) 發展最快，並進入病人使用，將加強該領域之轉譯研究，以協助病人之診斷，及分析對新治療的反應，研發更有效的藥物。
5. 核心設施帶動國內基因體研究者使用尖端且新穎之實驗設施與技術的風氣，並對國內基因體研究品質及整體學術研究水準具提升作用。

6. 參與多項生技展覽，包括美國聖地牙哥舉行之「Bio 2008」、「第六屆台灣生技月」及「2008 台北國際發明展暨技術交易展覽會」、「2008 Bio Korea」等，呈現計畫成果、展示核心服務及技術。
 7. 早期發現癌症是防治肺癌的新方向。EGFR 與女性肺腺癌的發生有顯著相關，顯示遺傳的基因易感受性是值得鑽研的主題；近年來有關基因多形性與癌症相關的研究也有一致的證據顯示此趨勢。隨著基因標記的大量增加，以及基因晶片的廣泛使用，使得研究設計上，逐漸由單一基因單位點的分析到多基因多位點的交互作用分析；疾病候選基因的相關研究結果與基因晶片的結合是一個有潛力的篩檢工具，值得進一步探討。目前已找到數個生物標記，將進一步做為篩檢診斷的工具。如果發展出肺癌早期診斷方法，將可節省可觀的醫療支出。另一方面，對於抗癌藥物的發展，也會有相當大的助益。（由衛生署執行並委託本計畫共同管考）
 8. 以基因體暨蛋白質體技術建立高通量平行化之生物標記開發暨驗證技術，並鎖定國人／亞洲常見之肝、腎及癌症等疾病為研發重點，發展分子診斷計畫所需的技術平台及疾病領域，開發具全球市場之高靈敏度及高專一性之高附加價值之以生物標記為基礎的分子診斷套組，希望以具專利保護之新穎性診療用生物標記為基礎，帶領台灣預計進入並開創高附加價值的分子診斷產業。（由經濟部執行並管考）
1. 97 年技術移轉數共計 11 個，取得授權金額 1.3 百萬元；促成廠商投資金額共 9.9 百萬元。產學（研）合作計畫 2 件，取得廠商配合款 3.4 百萬元。
 2. 研究著重本土疾病，並以國際或東南亞市場為考量（如腸病毒、登革熱及肝肺癌等），開創以生物標記為基礎之高附加價值分子診斷產業。除可改善國民健康、降低疾病死亡率及減少可觀的醫療支出，也可使開發出來的產品在種族較近的亞洲擁有龐大市場。
 3. 克雷伯氏肺炎桿菌與 EB 鼻咽癌過濾性病毒之重要發現，可望減少並預防某些本土重要的感染症（如克雷伯氏肺炎桿菌引起的肝膿瘍與 EB 病毒引起的鼻咽癌），改善國民健康及減少可觀的醫療支出，將對國內經濟有重大貢獻。此外，登革出血熱之動物模式與抗體治療有直接應用於治療之可能性，可降低此病之死亡率。
 4. 核心設施除持續進行尖端技術開發與服務，未來可與業界合作，或規劃技術移轉業界，提高國內業界之生技水準。
 5. 藉由基因晶片等多種研究方法，探討中醫藥調控基因資訊，繼以進行許多應用，如中草藥方劑改良、中藥新藥開發，甚至進一步協助中醫藥理論科學化，共同創造更多的商機。人類基因圖譜定序的完成，對醫藥產業的重大影響，就在於可望針對每個人的基因差異，出現個人化的藥物與治療，中醫藥的特質即在此展現。（由衛生署執行並委託本計畫共同管考）
 6. 根據 D&MD 公司的國際市場投資趨勢分析報告指出，全球體外診斷試劑市場

（二）經濟面效益

(IVD) 預估將由 2003 年的 90 億美元成長到 2009 年的 153 億美元。根據 R&D TAKEDA PACIFIC 公司的國際市場投資趨勢分析報告指出，一般診斷試驗平均為 15~25 美元，而以生物標記為基礎之體外分子診斷試驗則為 300~500 美元，遠遠相差 20 倍。本計畫鎖定國人 / 亞洲常見之肝、腎及癌症等疾病為研發重點，以新穎性診療用生物標記，切入高附加價值之體外分子診斷試劑領域，除可借重台灣在此領域之醫療優勢，也使本計畫之產品在種族較近之亞洲擁有龐大市場。同時，強化本計畫所產出之技術與產品之全球智慧財產權佈局與保護，以提升技術門檻，增加國際競爭力；並適時導入國際相關法規，透過國際合作的方式與國際接軌。此新穎性診療用生物標記套組會先進行全方位肝病診斷套組、腎病早期診斷套組，及癌症預後評估套組，三大專利組合，並以非專屬授權方式，聯合移轉給國內廠商。

(由經濟部執行並管考)

(三) 社會面效益

1. 成功推動三大整合型計畫：「建構基因科技的制度典範：整合的制度條件 / 動態的決策機制與論辯的規範基礎」、「遺傳教育、資訊提供、醫病關係與社會衝擊之研究」、「後基因時代智慧財產法制應有之理性思維」，有助於研究成果之傳播、相關學術資源之整合，以及後續議題之推展。
2. 透過學術論壇及社會教育，使民眾了解基因體研究及生物資訊的重要性，提高民眾對基因體研究及其應用的接受度，
3. 達到政府推廣基因體醫學之目標。
3. 新興或再發 (emerging and re-emerging) 感染症中，不少對社會人心衝擊巨大；登革出血熱之動物模式與抗體治療；以滅毒日本腦炎病毒為骨架，攜帶黃熱病毒科之疫苗；抗肝炎病毒與幽門桿菌之天然物的發現等，有助於未來新興感染症之防治，長遠來看，也奠定了未來技術轉移至生醫產業的基礎。克雷伯氏肺炎桿菌疫苗，不但能達到對本土疾病防治之目標，也有助於安定人心，促進社會健康。
4. 強化國內遺傳諮詢人員的專業能力，以提高臨床遺傳醫學服務品質，使社會大眾瞭解所謂「遺傳致病性」之概念，積極建立健康生活型態，以避免高遺傳疾病之發生，而不是一味因無知而恐懼，而不知所措。未來趨勢則要掌握基因病理，創新有效治療與預防方法，並化解深刻之社會烙印。
5. 針對國內產官學界所遭遇之法規瓶頸與整體現況需求，與先進國家的法規環境作研究分析比較，並配合政策及研究人員的需要及 ELSI 的倫理議題，提出相關法規及準則的修訂或增訂建議案。一方面協助衛生署持續針對新醫療技術領域相關法規進行研究，提供法規架構或制定建議，另一方面，亦逐步針對基因體醫學相關的臨床試驗及產品研發審核之申請案件，建立高品質之審查作業流程及基準，可為國民的醫療安全把關，達到提升社會生活品質的目的。(由衛生署執行並委託本計畫共同管考)
6. 建置之病原體基因資料庫，不但可用於國內疫情資料的分析，迅速追蹤病原體

的來源及流行趨勢，亦可以結合各國的資料庫來建立跨國分享平台，作為國際交流合作之用。病原體基因序列資訊亦開放專家學者、學術機關等申請使用，目前已有十餘位學者順利申請使用資料庫，總計分享超過 25,000 筆資料。此外，疾管局已於 97 年 12 月建立對外開放之基因資料庫網站，提供資料庫比對查詢等功能，達到資源共享的目的。

（由衛生署執行並委託本計畫共同管考）

7. 肝病在亞洲的好發率遠高與歐美國家，在台灣甚至已被稱為國病。根據衛生署的統計，國人十大死亡原因中，慢性肝病、肝硬化為第 6 位，而肝癌更是國內十大癌症死亡原因的第 2 位。如開發出分子診斷套組，便可免去侵入式的診斷的危險。用臨床基因體暨蛋白質體技術，鎖定國人常見之肝、腎及癌症等疾病為研發重點，開創以生物標記為基礎的高附加價值分子診斷套組，除了能早期偵測、確診疾病，同時成為預後評估和最佳化醫療效果之重要工具。（由經濟部執行並管考）

8. 台灣末期腎臟病患者人數與世界各國相比，不論盛行率或發生率皆名列世界前茅，僅次於日本與美國（遠高於歐洲各國、澳洲、及日本以外的亞洲各國）。同時，根據 USRDS 2005 年報指出，台灣血液透析（洗腎）病人已經高居世界第一，每年健保所需負擔在照顧尿毒症病人血液透析（洗腎）上的花費更超過 250 億元。生物標記除了提供醫學上的重大影響，更能減輕政府的財政負擔。

（由經濟部執行並管考）

第六節 晶片系統國家型科技計畫

一、計畫概況

晶片系統國家型科技計畫（National Science and Technology Program for System-on-Chip）（<http://www.twnsoc.org>）97 年已進入第 2 期計畫之第 3 年，以「創造優質生活之兆級多元整合技術」（Heterogeneous Giga-Scale Integration for Better Life）為執行主軸，目的在以推動半導體產業升級為手段，達成建立優質生活家園的目標。本計畫希望利用我國半導體在製造上的優勢，開創以知識經濟為基礎的設計創新行業，並建置嵌入式運算核心及異質整合晶片設計環境，提升系統整合能力並掌握核心價值，以使我國持續在全球半導體、資訊產業扮演舉足輕重的角色。

第 2 期計畫主要目標在於創新產品的開發、前瞻技術的整合、與人才環境的全球化，居於「矽晶圓製造為根，晶片系統設計為幹，創造優質生活為果」的基本精神，因而規劃 3 個分項，作為長期努力的目標，另規劃 3 個專案作為橫向整合，以滿足短期技術的需求。分項及專案之敘述如下：

（一）分項一：以創新產品為導向之系統整合技術

1. 多元網路整合技術（Heterogeneous Network Integration）：異質網路整合與上層應用整合，作到無縫隙應用（Seamless Applications）、網路位址行動能力（IP Mobility），與無所不在網路社會（Ubiquitous Networking）。
2. 數位生活數位家庭（e-Life and Digital