

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 16 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。

94 至 98 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。

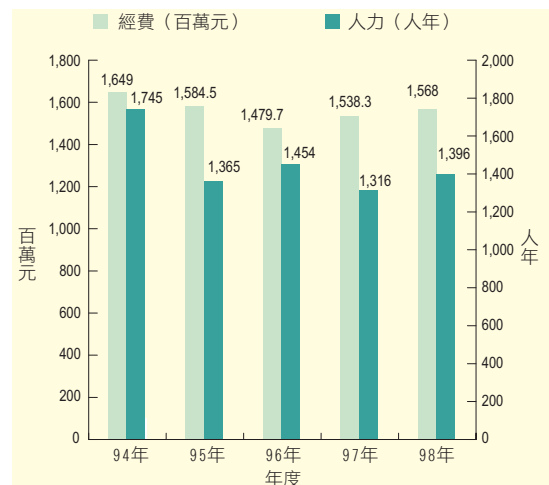


圖 3-1-5-1 基因體醫學國家型科技計畫投入經費與人力

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

98 年度共發表期刊論文及研究報告 331 篇（其中 IF > 5 者有 80 篇），培育博碩士生 373 人，專利申請 13 件，專利獲得 13 件，技術移轉 5 件，技術轉移授權金 545,998 元，促成廠商投資 11,850 仟元。另補助先進之國家級基因體研究核心設施 16 個，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	679	19	21	15	600
96	403	26	16	17	340
97	323	8	22	13	407
98	331	13	13	5	373

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 六組）

（1）微核糖核酸（microRNAs）廣泛地涉

及人類的癌症。研究發現，人類具肝臟特異性的 *miR-122*，其表現在肝內轉移的肝癌中明顯地下降；經由實驗證明，*miR-122* 及其關鍵下游基因 *ADAM17* 會經由改變肌動蛋白（actin）的結構及抑制新血管形成而降低腫瘤的產生，證實 *miR122* 具有功能性抑癌（functional tumor suppressor）的效用（Hepatology, 2009）。（圖 3-1-5-2）

（2）B 型肝炎病毒之 HBx 基因參與活化雄性激素之訊息傳遞路徑，因此增加 B 型肝炎男性病患肝細胞之癌化能力；此外，雄性激素訊息傳遞路徑會促進 HBV 病毒基因表現及病毒複製增加，可能導致男性病患體內有較高的 HBV 病毒含量，成為肝癌形成的危險因子之一。此研究為男性 B 型肝炎有較高罹患肝癌的風險提供一可能之解釋（Hepatology, 2009；Gastroenterology, 2009）。

（3）Sorafenib 為一多種蛋白激酶抑制劑，且是目前臨床唯一肝癌核准用藥。經由細胞及動物實驗，證實 Sorafenib 併用 CI-1040 可有效抑制 ERK 活化，阻斷 Raf/MEK/ERK 細胞增生訊息傳

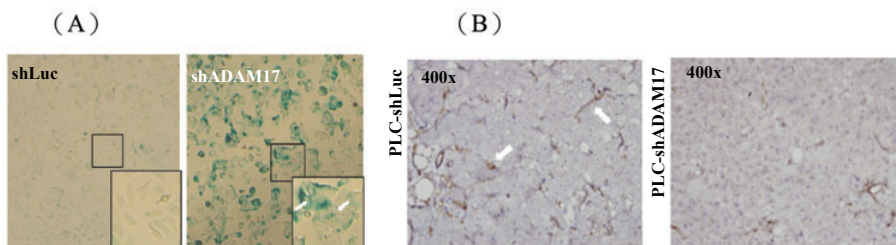


圖 3-1-5-2 (A) *miR-122* RNAi 抑制 *ADAM17* 表現，促使肝癌細胞的老化及 (B) 阻止血管新生。

資料來源：Hepatology, 49(5), 1571-1582(2009)。

遞。此加乘作用與細胞凋亡因子Bim之活化有關，並可加速肝癌細胞死亡。Sorafenib併用 bortezomib 亦可經由抑制 PI3K/Akt 訊息傳遞，達到腫瘤生長抑制作用。此研究證實，利用多管道抑制細胞增生訊息，可有效提升Sorafenib於肝癌之療效（*Clin. Cancer Res.*, 2009 ; *J. Hepatol.*, 2010）。

- (4) 利用全基因體系統性方法尋找鼻咽癌易感基因，以第1階段 286 位癌症病人以及年紀及性別相配之 296 位正常人之血清 DNA 檢體作分析，找到可能的「標的」；再以兩獨立組共 635 位病人及 1640 位正常人之 DNA 檢體進行確認。研究發現染色體 6p21.3 之 3 個基因（5 個 SNPs）為鼻咽癌易感基因組（*Am. J. Hum. Genet.*, 2009）。
- (5) 採用染色體分析（karyotyping analysis）以及微陣列晶片式比較基因體雜交技術（array CGH technology），發現 2 位自閉症病患分別在 4q35.1-35.2 接近染色體端點之片段缺失約 6.8 Mb，以及 8p 染色體 23.2-pter 區域端點片段缺失約 2.4 Mb。此兩段染色體片段缺失可能與自閉症類疾患之致病機轉有關（*Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2009）。
- (6) 以 EV71 的 RNA 當作探針，鑑定出宿主蛋白質 FBP2 為一新的 IRES 調控因子。FBP2 會負調控 EV71 IRES 的活性，並且抑制病毒蛋白質的合成，而進一步降低病毒的生長，所以 FBP2 似乎為宿主細胞用來對抗 EV71 的重要防禦因子。但 EV71 卻

會發展出一個方式去對抗這個防禦因子；病毒複製時，會將FBP2降解而使其失去活性，無法再抑制病毒蛋白質的合成。研發防止FBP2降解的方式將可以有效地對抗腸病毒 71 型（*Nucleic Acids Res.*, 2009 ; *PLoS Pathogens*, 2009）。

- (7) 研究發現Notch訊號傳遞路徑相關基因之表現與人類胃癌癌化、病人的低存活率有關。Notch1 受體的活化可經由提升 COX-2 蛋白的表現量，增加SC-M1 胃癌細胞的群落形成能力、在 nude mice 的腫瘤生長、migration 以及 invasion 能力。此研究將有助於胃癌的診斷、預後及治療標的的研發（*Cancer Res.*, 2009）。
- (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 (International Collaborative Projects)

- (1) 台灣為加入 TRC (The RNAi Consortium) 國際聯盟學術會員中，唯一的亞太國家，對台灣在基因醫藥研究上，將有極大的助益。承接 TRC I，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 庫及 c. 發展最有效的平台，以篩選 RNAi

庫。值得我們重視的是，參與 TRC II 後，台灣除可取得最新、最完整的 RNAi 技術與材料，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) 辦理國際性學術會議：於 98 年 9 月 30 日至 10 月 7 日 A-IMBN (Asia-Pacific International Molecular Biology Network) 聯合 AMBO (Asian Molecular Biology Organization)，由「蛋白生產及 X 光結構分析核心設施」及「同步輻射蛋白質結晶學設施」，共同籌辦「第 32 屆 A-IMBN/AMBO 國際性研習會」(The 32nd A-IMBN/AMBO International Training Course)，有來自 14 個 AMBO 亞太區會員國的 14 位學員及國內 55 位學員與會。透過國內蛋白結晶學專家指導及使用國家級設施，此活動為國內外年輕學者提供了蛋白結晶學最新技術的教育訓練，幫助各國學員應用相關知識及技術於其生命科學研究上；同時，也成功地推廣本計畫下核心設施技術及國際能見度。
- (3) 98 年度有 3 件台德合作計畫通過審查並於 98 年 8 月開始執行。另有 1 件台法合作計畫於 99 年 1 月開始執行。

3. 產學合作計畫 (Industrial/Academic Collaborative Projects)

- (1) 98 年度推動執行 2 件產學合作計畫，取得廠商配合款 866 仟元。

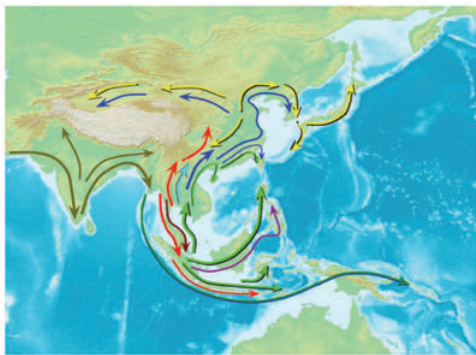
- a. 「利用 HLA-B*1502 基因型檢測預防 Carbamazepine 藥物誘發史蒂芬強生症候群的前瞻性研究」，為基因體醫學計畫導入產學之成功案例。此研究針對服用 Carbamazepine 藥物之病患進行 HLA-B*1502 基因型鑑定，篩檢出因服用 CBZ 相關藥物可能導致嚴重藥物不良反應的病人，提供臨床醫師作為治療給藥之參考依據，降低因藥物副作用所造成的個人傷害及家庭悲劇，並減少醫療資源的浪費。
 - b. 「解析肝癌化過程中細胞分裂相關之磷酸化蛋白質體學：自 1,001 個磷酸激酶／去磷酸酶／磷酸化蛋白質抗體之製備合併 shRNA 之篩選以鑑定肝癌治療標的」產學合作計畫，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於 98 年 6 月 16 日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及核心設施發展出之專利及技術，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 (Core Facilities)

核心設施以「整合資源」與「統一管理」的原則成立，可免除重複購置、人員與管理之問題。計畫下建置之核心設施皆

已設置完成並開放服務，截至 98 年底止，核心設施收費性服務案共計 5,452 筆，服務收入 681 百萬元（此包含實際繳費服務金額 533 百萬元及計畫項下核點 147,983,317 點，其中 1 點代表 1 元），核心設施不收費服務案 1,186 筆。使用者發表期刊論文及研究報告共計 836 篇（IF>5 有 232 篇）。顯示核心設施之建置已大大提升國內基因體研究之水準。98 年度重要執行成果分述如下：

(1) 「國家基因醫藥臨床中心」、「國家基因型鑑定中心」進行由 90 位亞洲科學家針對 73 個東南亞及東亞族群聯合完成基因體變異鑑定的研究，證實亞洲族群不論在傳統認定的族群分類或語言分群，皆和遺傳特徵高度相關。發現，亞洲陸塊的南方族群人類亦較北方族群人類之基因呈現多樣性。此說明，當初人類是從東南亞出發，由南向北往亞洲各地遷徙；特別是現今居住於東亞和北亞的族群，明顯地是由東南亞遷徙到達當地（Science, 2009）。（圖 3-1-5-3）



- (2) 「國家基因型鑑定中心」發現對抗凝血劑可邁丁（Warfarin）敏感的遺傳因子：證實漢人比西方人對 Warfarin 的平均抗凝血作用來得敏感，且漢人的 Warfarin 平均用量只需西方人劑量的一半（Clin. Pharmacol. Ther., 2008）。其成果已獲得國內專利 TW94145510，國外專利申請中。核心設施參與全球 9 個國家 21 組研究團隊組成之鉅型研究計畫，以 VKORC1 及 CYP2C9 基因型，發展出精確的藥劑用量預測公式，可大幅提升許多種疾病治療的品質，為台灣個人化醫療（personalized medicine）和轉譯醫學（translational medicine）成就的最佳範例（New Engl. J. Med., 2009）。
- (3) 「蛋白生產及 X 光結構分析核心設施」解出數個科沙奇病毒之 3C 蛋白酶、人類感冒病毒及 SARS 之 3CL 蛋白酶與抑制劑結合晶體結構，此成果可作為抗病毒藥物結構設計之基礎（J. Biol. Chem., 2009）。
- (4) 「國家基因型鑑定中心」進行第 1 個

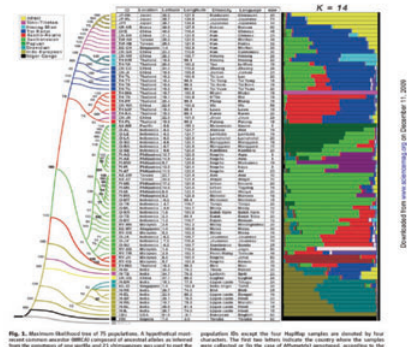


圖 3-1-5-3 數據顯示，當初人類是從東南亞出發，由南向北往亞洲各地遷徙。

資料來源：Science, 326, 1470(2009)。

- 以漢人爲研究對象的年輕型高血壓疾病相關性致病基因定位研究，成功地在染色體 2p 和 6q 找到 2 個年輕型高血壓的易感基因 (PLoS ONE, 2009)。
- (5) 「國家基因醫藥臨床中心」利用高解析度晶片及大量樣本數進行台灣族群大規模的全基因體染色體拷貝數變異分析，找到了 365 個基因體位點具有拷貝數變異，其中 67 個變異尚未在國際上被報導過，此結果說明人類基因體拷貝數變異資料庫仍不夠齊全，且不同族群間具有相當程度的變異、分佈與頻率的差異 (Genomics, 2009)。
- (6) 「基因體醫學及生技研發之生物資訊核心設施」發展一套監控流感病毒的網路分析工具，分析血清學數據以及利用流感病毒的表面抗原－紅血球凝集素 (Hemagglutinin, HA) 預測病毒的抗原性並觀察病毒的變異情形，產生易於使用者判讀的圖表，方便瞭解疫苗的保護力以及專一性 (Nucleic Acids Res., 2009)。
- (7) 「進階生物資訊核心設施」找到 71 個腸炎弧菌致病株中新型質體性噬菌體基因並且比對所有可能基因功能，發現 VP882 與 HAP-1 噬菌體具有非常相似的特性，因此 VP882 是 1 個新型質體性噬菌體，可以感染腸炎弧菌致病株。(Appl. Environ. Microb., 2009)。
- (8) 「分子暨基因影像核心設施」評估 ^{111}In -標記之聚乙二醇脂質體對小鼠結腸癌療效，顯示使用 6 mol% PEG ^{111}In -VNB-脂質體於被動性之腫瘤標靶治療效果相較於綜合治療，可延長被吞噬作用所造成的速率減少，且可提高腫瘤的吸收率。(J. Nucl. Med., 2009)。
- (9) 「蛋白生產及 X 光結構分析核心設施」發現新左旋 RadA 螺旋結構，且顯示此蛋白質藉由 N 端構型交錯作用影響 RadA 的重組酶 (recombinase) 活性 (PLoS ONE, 2009)。另，解出第 1 個致病菌克雷白氏桿菌之 6PGDH (Kp6PGDH) 及大腸桿菌 6PGDH (Ec6PGDH) 與其基質及基質與葡萄糖之共結晶結構 (J. Struct. Biol., 2010)。
- (10) 「功能性微米磁振造影核心實驗室」發現了一個在紋狀體出現的負向 fMRI 訊號與此區域的神經活化共存；此外，此反應是由內生性的多巴胺神經傳導所引發。此成果賦予負向的 fMRI 訊號一個新的詮釋，意即，fMRI 訊號的解釋應該囊闊神經傳導的角色。(J. Neurosci., 2009)。
- (11) 「基因體醫學及生技研發之生物資訊核心設施」發展生物巨分子親緣關係高速自動分析平台：透過平行運算的技術，改善原計算瓶頸，簡化分子親緣分析，並提高親緣樹建構的拓樸正確率，推論出更接近事實的演化關係 (PLoS ONE, 2009)。
- (12) 「光學分子影像顯微術核心設施」發展可即時觀測，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。

近期利用油酸、乙醇的化學處理改變奈米粒子 (ZnO)，提高於老鼠真皮層的穿透效果 (Biomaterials, 2009)。

- (13) 「國家基因型鑑定中心」取自 10 個第一型肝醣儲存症病患與 7 個一般族群的良性肝腫瘤組織進行全基因體 SNP 掃描與特定基因突變分析。結果顯示第 6 號染色體的變異為早期肝腫瘤形成的主要變化之一，且可能是良性腫瘤發展至惡性腫瘤的危險因子 (Hum. Mol. Genet., 2009)。

(二) 衛生署

1. 發現抑癌基因 p53 影響癌細胞轉移的新機制，發現正常的細胞中，p53 及其下游分子 MDM2 可以調控促癌轉移分子 Slug，透過形成 p53-MDM2-Slug 的複合體而改變 Slug 蛋白質的穩定性，因而抑制癌細胞之侵襲、轉移能力。然而，一旦 p53 基因發生變異，突變的 p53 即喪失控制 Slug 蛋白質穩定性的功能，細胞內就會不斷地累積 Slug 蛋白質而使得癌細胞獲得強大的侵襲、轉移的能力，最終導致腫瘤轉移至身體各處。除了細胞生物學的基礎研究之外，此 p53-MDM2-Slug 調控路徑同時也在臨床的肺癌檢體中獲得驗證，證實這項新發現極可能是肺癌化及轉移之主要機制，並可作為治療肺癌的重要標的。(Nat. Cell. Biol., 2009)。
2. 建立一個以細胞為基礎之高產出篩選系統來尋找抑制上皮生長因子受器 (EGFR) 活化或抑制 EGFR 訊息傳導之藥物。針對其中一類藥物，已發展出行

生藥物可以達到與臨床使用藥物相當的 EGFR 激酶抑制活性。相關專利已於 98 年提出申請。

3. 配合機場發燒篩檢主動監視系統及醫院通報系統，已分離出 300 株以上的登革病毒，並建立了亞洲地區最大的登革病毒庫與基因資料庫。登革病毒庫與基因資料庫之建立可應用於預防性疫苗、藥物性治療及檢驗試劑的開發，為發展生物技術與醫藥產業的重要基礎，也是建立具國際水準之參考實驗室的一個優勢。
4. 在建立抗肺腺癌中藥篩選平台方面，利用 A549 以及 H1299 細胞，已發現有 3 種中藥可以抑制 EGFR 的蛋白表現，因為 EGFR 與肺腺癌的癌化有很強的關聯性，未來可透過動物實驗評估這 3 種藥物治療肺腺癌藥物之療效。

(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，已建置符合國際法規之高通量臨床樣品儲存及處理中心，於 96 年取得 ISO/IEC 17025: 2005 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，乃以生物標記為基礎之體外診斷 (IVD) 產品開發所必備的環境。
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。其肝纖維化疾病診斷率 (Area Under a Receiver Operating Characteristic Curve, 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。現已完成專利申請並於99年4月簽約技轉給廠商，在6月份舉行記者會正式宣佈。

3. 從尿液臨床檢體中，完成腎病變相關診斷套組

(1) 完成第1組糖尿病腎病變相關之生物標記套組之原型開發。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可達0.9以上，甚至高達1。進一步根據尿液微蛋白(Albumin to Creatinine Ratio, ACR)及腎絲球過濾率(GFR)程度，發現此診斷套組同時具有疾病分期(Staging)效果，未來將有利於病程與治療監控。同時，並可區分出早期糖尿病腎病變(DN)發生之差異，AUROC可達0.95，有潛力發展應用於早期診斷，提高疾病逆轉的機會。目前已完成第1代糖尿病腎病變診斷套組原型開發及「利用生物標記診斷糖尿病腎病變」等3件專利合作條約(PCT)全球專利申請。且陸續進行其他抗體與試劑製備、測試及最適化，朝向第2代套組開發。其它結果並顯示這一組生物標記未來將有潛力應用於藥物標的(Drug target)及新世代分子影像診斷開發。

(2) 完成第2組一般腎病變相關候選生物

標記驗證。初步分析健康人與中草藥腎病變(CHN)病人，結果顯示2個完成身份鑑定的生物標記在CHN病人的尿液檢體有顯著表現。這些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中草藥腎病變病人也可偵測到，且與腎功能指標GFR呈現高度負相關，將有機會比尿蛋白現象更早期反應出腎功能損傷變化。未來將可開發為非侵入式的藥毒性腎病變診斷方法。目前已完成「利用生物標記診斷腎病變及藥物腎毒性」等3件PCT全球專利申請，並準備設計診斷用生物標記套組之原型開發。

三、潛在影響與展望

(一) 學術技術面

1. 98年產出331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研究，屢屢產出國重大成果，並培育基因體相關領域人才，提升國內整體基因體醫學研究水準。
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3,800例，可提供肝癌研究之共同資源庫。
3. 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。
4. 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。
 5. 參與生技相關研討會展覽及舉辦核心設施巡迴說明會，包括美國亞特蘭大舉行之「BIO2009」、「第七屆台灣生技月」、「2009 南部生技月」、「2009 台北國際發明展暨技術交易展覽會」以及「2009 Bio Korea」等，期能研商合作機會，提升國際能見度。目前已有美國研究中心、新加坡大學及多項核心設施之服務申請。
 6. 早期發現癌症也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，在研究設計上，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，在節省可觀醫療支出上有實質的效益。另一方面，對於抗癌藥物的發展，也會有相當大的幫助。（由衛生署執行並委託本計畫共同管考）

7. 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，同時搭配通過 ISO/IEC 17025: 2005 認證之診療用生物標記開發之臨床應用研究合作環境及符合國際法規之高通量臨床樣品儲存及處理中心，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疾病診斷及治療預後評估用生物標記套組，希望以具專利保護之新穎性診療用生物標記為基礎，帶領台灣由目前普遍體外診斷試劑 (me-too-diagnostics)，進入創新 (innovative) 及高附加價值 (high value added) 之體外分子診斷試劑產業。（由經濟部執行並管考）

（二）經濟面效益

1. 98 年技術移轉數共計 5 個，取得授權金額 546 仟元；促成廠商投資金額共 11,850 仟元。產學（研）合作計畫 2 件，取得廠商配合款 866 仟元。
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. 基因體醫學研究之核心設施已建置完備，可提供國內研究群使用高速貴重儀器、特殊設施之分析、服務、諮詢以及技術指導；對國內基因體研究已經形成

相當重要及正面影響，提升研究環境及能量。除了協助進行更高深之科技研究外，核心設施及服務未來可與業界合作，提高國內業界之生技水準，並可移轉技術至業界。

4. 為降低國內產學研單位採購國外廠商產品之價格，核心設施計畫辦公室繼續與美國 Affymetrix 生物晶片公司進行「Affymetrix 生物晶片聯合採購案」，統一調降國內採購其晶片及試劑價格 12~60%，並適用於國內所有產、學、研單位，提高國內研究者使運用高價高品質晶片之可行性。每年並舉行多次「新型生物晶片技術應用與生物資訊分析研討會」，邀請 Affymetrix 原廠專家來台演講，提升核心設施服務技術及分析品質，並將其推廣予使用者，此採購備忘錄現仍進行中。
5. 根據世界衛生組織統計，目前全世界有 40 億人使用中醫藥醫療，該組織並預測，10 年內中醫藥的開發將會全面興起，因此，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，甚至進一步可以協助中醫藥理論科學化，共同創造更多的商機。而人類基因圖譜完成定序，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，發展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. 從血液臨床檢體中，成功開發出肝纖維化生物標記檢測套組之原型，現已完成「利用生物標記診斷肝纖維化」重要專利之 PCT 全球專利佈局申請。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，並可持續性監控病程發展，同時也創造具經濟效益的分子診斷產業。而從尿液臨床檢體中，完成糖尿病腎病變，及腎病通用診斷套組之候選生物標記之身份鑑定，現正進一步發展成生物標記檢測套組。也同步進行「利用生物標記診斷早期腎病變」重要專利之 PCT 全球專利佈局申請。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，我國皆高居第 1 位。另外，台灣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。（由經濟部執行並管考）

（三）社會面效益

1. 歐盟基於消費者利益、食品安全、公平競爭、市場效率、環境與生態保護等考量，對於基改食品採取強制標示。歐盟消費者權利的保障已規定於歐體條約第 153 條。基改食品強制標示顯示歐盟針對消費者權利，已非形式上法律規定，而是藉由資訊揭露與大眾參與基改食品決策，具體落實消費者權利保障。歐盟模式對於發展以消費者權利保障為導向的基改食品國際規範以及建構歐盟公民社會，提供了新的啓示與新的願景（收錄於 ELSI 組計畫主持人洪德欽教授主編的專書《歐盟人權政策》）。
2. 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；以減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。

3. 致病性基因與相關生理病理之發現可以破解種種複雜疾病之社會偏見，可以化解社會上沒有實證依據，且浪費資源或個人財產之種種治療秘方或養生秘方。此外，可以強化致病性基因相關之環境因素之調整，開創複雜疾病有效之新措施，供公共衛生措施之應用。
4. 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，協助衛生署，配合政策及研究人員的需要、國家型計畫辦公室徵求重點、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。故執行本計畫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）
5. 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，疾管局業於 98 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）

6. 經濟部工研院計畫

- (1) 透過與跨國廠商進行技術合作與指導，產出的技術已可與世界其他先進國家接軌，除了展現台灣生技研發已具備的能力，使國際廠商了解工研院的研發能力外，進而促成大型國際合作案。如：97、98 年與日本東京大學尖端科技研究中心及相關生技公司（特殊免疫研究所）進行高品質之臨床分子診斷級抗體暨蛋白質試劑開發國際合作。（由經濟部執行並管考）
- (2) 除了在直接技術轉移本計畫的研發產出之外，由於台灣生物技術相關產業普遍缺乏研發的奧援，經由本計畫所開發出來的高階基因體以及蛋白質體相關技術平台亦提供所多廠商在技術研發上的輔助，省去生物技術或醫藥研發公司必須自己進行耗時繁重的研發，進而加速整個產業產品的時程，快速提升台灣的生技公司在整個產業中的競爭力以及地位。（由經濟部執行並管考）