

系友通訊

ALUMNI COMMUNICATION

國立清華大學

原子科學院

生醫工程與環境科學系



主題：羅建苗老師訪談



一、分子影像是如何來判斷生物體基因或細胞的細微變化？

Ans:

在最近十年間，分子醫學研究有著相當顯著的進步。醫學影像隨著造影技術及顯影劑或核醫藥物的發展，改善了成像的解析度，達到非侵入性，高精密度之功能性及動態性之造影。從傳統之解剖結構及生理參數成像，延伸到針對細胞及基因層次之生物程序或表現之造影。重要的造影技術包括有MRI(磁振造影)、PET(正子斷層造影)、SPECT(單光子斷層造影)、CT(電腦斷層造影)、X-ray、Ultrasound(超音波)等。依

不同的造影技術配合的顯影劑，如含順磁性Fe，Gd化合物或奈米粒子用於MRT， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{124}I 等標誌藥物用於PET， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In 等標誌藥物用於SPECT，對比劑用於CT，特殊氣泡用於Ultrasound等。此等新發展生醫影像或分子影像之藥物之設計乃醫學上疾病或癌症是否可早期診斷進而達到早期治療之關鍵，為當今國際上十分熱門的研究課題。對於臨床試驗前之動物試驗，近年來Micro-PET、micro-SPECT、nano-SPECT日新月異，尤以空間解析度之改進有大幅度的進展，此外，多模式生醫影像融合技術，例如PET-CT，SPECT-CT、MRI-CT、X-ray-TEM，甚至PET-MRI-CT、SPECT-MRI-CT等為新發展的趨勢，此方面除了硬體儀器之開發，軟體電腦程式之設計亦十分重要，具有推向產業的價值。綜上所述，生醫影像為現代分子醫學在疾病早期發現、早期治療之關鍵所在，進而在最新醫學治療上所謂的image guided therapy(影像導引治療)亦發揮其功用。目前應用在臨床醫學主要以利用 γ 射線的PET/CT及SPECT/CT為主，主要原因是 γ 射線具有足夠的穿透性，可達非侵入性人體器官或組織疾病病變的造影。

二、分子影像加馬射線造影，請舉出醫學可應用的例子？

Ans:

主要是藥物間的差異來判斷的，每種藥物都有他的特性。例如有些特殊的單株抗體會或胜肽與腫瘤細胞特殊受器做結合，例如放射性核種標誌的Herceptin可對有HER-2 表現的乳癌作檢查。而常見的利用 ^{18}F 標誌葡萄糖所做的FDG，可用在標定腫瘤位置以及腦部葡萄糖代謝的應用，這是最具代表性的一個例子，目前國內健保也有這項的檢查項目。

三、請說明分子影像藥物與疾病之關聯？

Ans:

腦神經相關疾病可以利用分子影像做診斷，像是巴金森氏症，對於這方面的檢查所使用的藥物需具穿過血腦屏蔽(BBB)的特性，另外如心肌方面的疾病最常使用的藥物 Tc-99m MIBI 則具有停留在心肌細胞粒線體的特性，由傳統巨觀上之造影技術看到的變化到目前分子影像甚至可以看到基因上的變化，主要目的是希望做到早期發現早期治療，例如有許多疾病在遺傳自父母的基因有關，藉由觀察基因變化之分子影像可做早期進一步判斷檢查。一個特殊疾病組織或器官

的細胞上的細胞膜上可具有特殊的受器，有些藥物可以接近這些受器並且具備特異性，例如目前研究上甚至臨床上確實找到一些胜肽(peptide)可與特殊受器結合。分子影像的概念是看到目前巨觀造影技術沒辦法看的事情，像是細胞的變化及基因的變化，能藉由細胞及基因變化的觀察而達到早期判斷疾病的發生。

四、分子影像在臨床上的檢查是否會造成病患的傷害？

Ans:

分子影像是屬於非侵入式檢查造影，不需要切片，只需要讓藥物進入人體內，趨向某種特定基因位置。舉例，像是在 PET 造影上是給患者注入 F18-FDG 藥物，藥物進入人體會漸漸趨向腫瘤位置經由造影即可判斷做有效檢查，全身各種腫瘤疾病大概只有 1~2 種無法用 FDG 檢查出。要使用於人體的藥物都要經過 FDA(美國藥物食品管理局)的通過才能用於人體，所以在危險性方面是有做更謹慎的評估。近年來 FDA 核准了幾種放射性標誌的標靶藥物，對胰臟癌患者或者是乳癌患者做診斷。而在造影上所需的劑量是足夠穿透所觀察的部位即可，所以是不會用太高的劑量，在人體上的劑量是合

理抑低的。

五、分子影像在動物試驗之臨床前的研究?

Ans:

分子影像在臨床前的研究上，可利用小動物植入腫瘤基因或者是腫瘤細胞來做研究，目前可造影的儀器有 MicroPET/CT、MicroSPECT/CT，其影像解析度可達 0.5mm，現在這方面的儀器每年都在更新，一台 microPET/CT 儀器也要 2000 多萬元，目前清大並無此新穎的設備，在實驗的部份可與核研所或長庚醫院合作並使用他們的儀器，現在長庚大學有最新型的 microSPECT 儀器。清大原科院是國內原子科學的發源地，分子影像為目前生命科學非常重要的一環，具備這些重要關鍵性的研究設備，應該是有其急迫性。

六、在研究上的看法與目前發展?

Ans :

近一、二年兩次到史丹佛大學參觀當地在分子影像上的儀器與技術，看到更頂尖的技術與造影，有 MicroPET、MicroSPECT 當然也有 MRI 這方面的造影技術，除了觀看解剖上組織上的變異外，現在更能看到細胞層面基因層面的造

影，由於細胞膜上有特殊的接受器(receptor)，讓製成的藥物與這受器結合(binding)，甚至藥物可以穿透細胞膜與基因結合(binding)更進一步可做這方面造影。目前國際上公認最有實力的分子影像的專家 Gambhir 從 UCLA 被挖角到史丹佛大學，他主要的貢獻是看基因上的表現。在史丹佛大學有對於 peptide 更進一步的技術，目前我們和 Gambhir 研究群、陳小元副教授也有這方面的研究合作。在影像上他們是有成功的表現，現在是走向治療的部份。會有這樣的結果是現在會使用的一種藥物 RGD，它是一種 peptide，原本主要是會趨向腦瘤位置與細胞膜細胞質結合做造影時即可看腦瘤，如果讓它接上硼再由中子束照射讓硼發生核反應產生 α 粒子，由於這種粒子殺傷力很強(游離能力很強)可殺死腫瘤細胞，因而達到硼中子捕獲治療的效果，這是由影像的部分走向治療的進步。史丹佛大學目前對於此機制已經可以做到將 10 個硼與 RGD 做結合，反應時將有更多 α 粒子釋出，這在治療上的效果是會有更明顯的效益，與史丹佛大學有此方面合作，目前這是我們研究上的主打。另外一個研究主題是看細胞凋亡，細胞最後都會走向凋亡，看細胞凋亡在很多方面是很重要的，像是看心肌細胞、血管的凋亡可觀察一些心臟疾病。

現在是會設計出一種蛋白質 Histidine tagged ANNEXIN-V，這是利用分生技術製造出來的，這是我一個學生去製造來的非常難得，涉及大腸桿菌培養及 PCR 的技術。ANNEXIN-V 接有 6 個組胺酸，藉由組胺酸與 Tc-99m(會放出加馬射線)結合，在細胞凋亡時其細胞膜會有些改變產生磷酯絲胺酸的物質，ANNEXIN-V 則會與此物質結合，再經由與 Tc-99m 的結合做造影，即可找出凋亡細胞。這方面目前有與長庚大學醫生及醫院合作。

以上的研究題目目前正由學校支援的增能計畫「分子影像與生醫應用」，在系上也組成關於這方面的研究團隊。我個人是覺得這團隊很好的，每個老師發揮其專長，像是許靖涵老師提供影像處理部份的技術，江啟勳及莊淳宇老師提供生物上細胞及動物的實驗，而我是專長於化學製藥部分，對於這樣的結合，成果是令人期待的。目前初步的一些成果像是看乳癌影像、胰臟癌影像有不錯的成果，胰臟癌這項研究是長期有與核能研究所合作，在醫院方面主要是過去與台中榮總及目前長庚醫院的醫師合作。

尋人：

系友通訊將以電子郵件方式發送至系友。陸續放上無(e-mail)聯絡之校友，煩請系友們，有系友聯絡方式(e-mail)請來信。

柯富祥(博 D97)、黃傳捷 (博 D97)、楊廣苓(博 D97)、陳艷程(博 D97)
葉 琨(碩 G64)、周仁章(碩 G65)、施思明(碩 G65)、石輝然(碩 G65)
陳志豪(大學部 98)、黃蕙庭(大學部 98)、崔祥辰(大學部 98)、
柯順祥(大學部 98)、王南欣(大學部 98)、黃心泓(大學部 98)、

第 5 期(雙月刊)民國 96 年 10 月 31 日出刊 原科院醫環系
E-mail:BMES@alumni.nthu.edu.tw

發行人：洪益夫主任

編輯：莊克士教授

聯絡：郭瓊蓮