

出國報告（出國類別：實習）

赴美國德州大學 M.D. Anderson Cancer
Center 研究機構 實習腫瘤缺氧造影劑
之研製

服務機關：核能研究所

姓名職稱：葉士緯 助理研究員

派赴國家：美國

出國期間：100年10月2日~100年11月4日

報告日期：101年1月2日

摘要

缺氧現象在腫瘤的發展與治療一直是腫瘤研究的主題之一。本次公差主要目的是前往美國德州大學 M.D. Anderson Cancer Center 實驗診斷造影部門 (Department of Experimental Diagnostic Imaging) Dr. David J Yang (楊敬文教授) 實驗室學習腫瘤缺氧造影劑 N4-Nitroimidazole (簡稱 N4NIM) 之化學合成與放射性同位素標誌、洽談未來研究方向及合作等相關事宜，並觀察該實驗室運作模式，期能增進本所基礎研究能力、厚植核醫藥物研發能量，以對本所未來研究發展及推廣有所助益，期程自 100 年 10 月 2 日至 100 年 11 月 4 日，共計 34 天。

本次公差，收穫頗豐，腫瘤缺氧造影藥物是目前核醫界發展重點之一，與 Dr. Yang 實驗室合作開發腫瘤缺氧造影藥物 N4NIM，配合所內現有資源，可標誌包括鎝-99m、銥-111、鎘-68，或是銻-188、鎰-177 等多種放射性核種。本所化學組亦已合成新型缺氧組織造影劑標幟前驅物 DANI 及 BANI，未來可同時進行評估，篩選出最具潛力的核醫藥物。此外，Dr. Yang 實驗室的運作模式，在所內預算逐年遞減的情形下，亦值得參考。

目 次

(頁碼)

一、目的	1
二、過程	2
三、心得	3
四、建議事項	21

一、目的

缺氧現象在腫瘤的發展與治療一直是腫瘤研究的主題之一。過去十五年來，腫瘤缺氧造影技術已逐漸發展成熟，並應用於缺氧現象的基礎研究，及以缺氧為導向的腫瘤治療策略等，此技術在 2011 年美國核醫學年會中亦被列為發展重點之一，因此中央「分子標的核醫藥物之研製與應用」計畫擬於未來發展腫瘤缺氧造影核醫藥物，以促進國人健康福祉。

適逢美國德州大學 M.D. Anderson Cancer Center 實驗診斷造影部門 (Department of Experimental Diagnostic Imaging) Dr. David J Yang (楊敬文教授) 擬與核能研究所共同進行腫瘤缺氧造影核醫藥物之標誌研究，因此本次公差主要目的是前往 Dr. Yang 實驗室學習腫瘤缺氧造影劑 N4-Nitroimidazole (簡稱 N4NIM) 之化學合成與放射性同位素標誌、洽談未來研究方向及合作等相關事宜，並觀察該實驗室運作模式，期能增進本所基礎研究能力、厚植核醫藥物研發能量，以對本所未來研究發展及推廣有所助益。

二、過程

本次實習行程如下：

月	日	星期	地點	工作紀要
10	2	日	休士頓	去程：台北經東京抵達美國德州休士頓。
	3	一	休士頓	1. 至德州大學 M.D. Anderson Cancer Center 與 Dr. Yang 見面，並至人事單位辦理報到及製作識別證等相關事宜。 2. 與 Dr. Yang 討論實習內容與方式，並認識實驗室位置、設施與成員。
	4-7	二~五	休士頓	由 Dr. Yang 實驗室成員 Dr. Mohammad S Ali 指導腫瘤缺氧造影劑 N4NIM 之化學合成，並進行中間產物之純化與結構鑑定。
	10-15	一~六	休士頓	1. 進行 N4NIM 之化學合成，包括中間產物之純化與結構鑑定。 2. 與 Dr. Yang 就實驗進度及結果進行討論。
	17-20	一~四	休士頓	進行 N4NIM 之化學合成，包括中間產物之純化與結構鑑定。
	21	五	休士頓	1. 進行 N4NIM 中間產物之純化。 2. 列席旁聽 Dr. Yang 博士班學生 Dr. Fan-Lin Kong 博士論文口試。
	24-28	一~五	休士頓	1. 與 Dr. Yang 就實驗進度及結果進行討論。 2. 進行 N4NIM 之化學合成，包括中間產物、最終產物之純化。
	31	一	休士頓	進行 N4NIM 最終產物之結構鑑定($^1\text{H-NMR}$)。
11	1	二	休士頓	1. 與 Dr. Yang 就實驗結果及未來合作事宜進行討論 2. 整理實驗數據。
	2	三	休士頓	進行 N4NIM 純度分析及鎔-99m 標誌試驗。
	3-4	四~五	台北	返程：休士頓經東京至台北。

三、心得

(一) 腫瘤缺氧造影劑 N4-Nitroimidazole (簡稱 N4NIM) 之化學合成與放射性同位素標誌研究

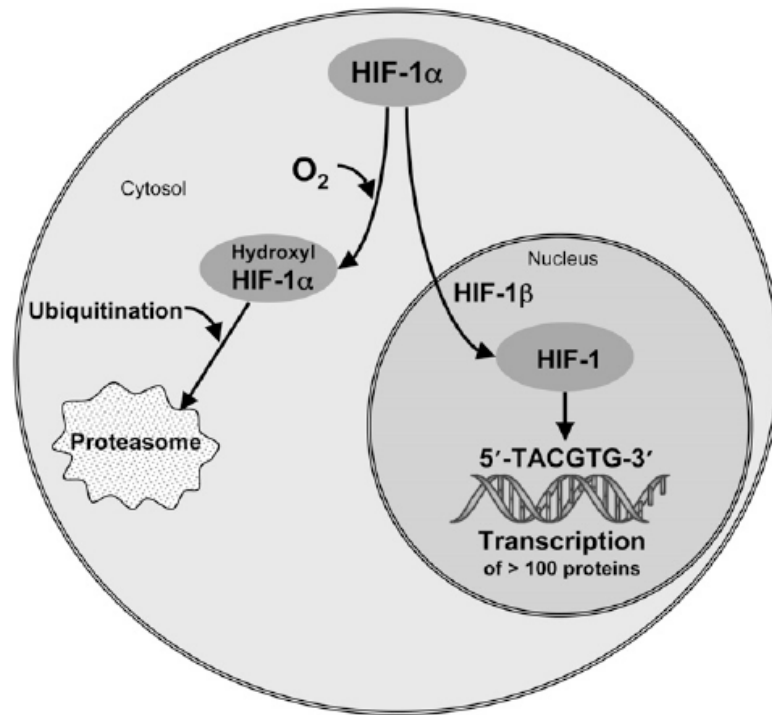
1. 缺氧現象(Hypoxia)對腫瘤的影響

氧氣在呼吸鏈的氧化磷酸化反應中扮演終端電子接收者的角色，因此是哺乳動物細胞賴以生存不可或缺的養分，通常細胞內部僅需 3~5mmHg 的氧氣分壓即足供代謝之用，一旦氧氣供應不足，細胞代謝能力便隨之減弱。當維持細胞正常代謝運作所需的氧氣被剝奪時，原本正常健康的細胞會呈現壞死 (necrosis) 或進入細胞凋亡 (apoptosis) 模式而死亡，這個現象就稱為缺氧 (hypoxia)，常見於中風、心肌梗塞、或是糖尿病人末梢循環不良的病肢或關節炎的病灶等。

腫瘤細胞分裂增殖快速，血管增生趕不上細胞成長速度，因此較大的固體腫瘤 (solid tumor) 內部常因血液及氧氣供應不足，而呈現不同程度的缺氧狀態。血液灌流不足，使得藉由血液輸送的化學治療藥物無法接觸到每個腫瘤細胞，而腫瘤細胞也會藉由減緩生長速率來適應缺氧環境，由於傳統的化學治療藥物對於腫瘤細胞的毒性係針對快速增生的細胞，因此當細胞進入週期的休息狀態 (resting phase) 時會降低腫瘤細胞對於細胞毒殺劑的敏感性，降低化學治療的效果。

放射線治療不受血液灌流影響，並且可以均勻照射暴露在輻射線範圍內的腫瘤細胞，是腫瘤治療的另一種策略。然而過去的研究指出，缺氧狀態的細胞對於游離輻射的耐受性約為正常細胞的三倍，因此缺氧現象也會使得放射線治療腫瘤的效果不彰。

此外，缺氧現象還會促進腫瘤細胞的生長與轉移，導致腫瘤治療預後不佳，其機轉被認為是與細胞內的缺氧誘導因子(Hypoxia Inducible Factor 1，簡稱 HIF-1) 有關。如圖一所示，缺氧誘導因子由兩個受氧氣調控的次



圖一、缺氧誘導因子調控途徑

單元 (subunit) 所組成，分別是 HIF-1 α 及 HIF-1 β ，在氧氣充足時，細胞中的 HIF-1 α 會被羥基化 (hydroxylation)，並且經由泛素－蛋白酶體 (ubiquitin-proteasome) 途徑分解，在有氧狀態之下，HIF-1 α 的半衰期不到 5 分鐘；然而當細胞中沒有充分的氧氣供應時，HIF-1 α 會移轉到細胞核中，並且與 HIF-1 β 結合而形成一個完整的 HIF-1 複合體，HIF-1 可以辨識基因體上缺氧反應元 (Hypoxia Response Elements，簡稱 HRE) 之 DNA 序列，當 HIF-1 與 HRE 結合後，會促進血管內皮細胞生長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor，簡稱 VEGF) 等基因的表達，而這些基因的表現產物可以改變細胞的微環境，如增加血氧的供給甚至促進新的血管新生，以保護細胞抵抗缺氧所造成的損害；但是在惡性腫瘤中，這些基因被

HIF-1 誘發後，可以轉譯成超過 100 種以上的蛋白（圖一、表一），這些蛋白可以藉由減緩腫瘤細胞生長速率、轉換粒腺體進行糖解反應、促進腫瘤細胞的血管新生行爲、抑制細胞凋亡等作用，使腫瘤細胞獲得氧氣及養分來源，進而促進其惡化及轉移，導致患者的腫瘤在缺氧影響下，治療預後不佳。

表一、可被缺氧誘導因子活化轉譯的基因

Category	Gene(s)
Glucose metabolism	GLUT1, GLUT3
	HK1, HK2
	GPI
	PFK1, PFK2
	Aldose-A
	TPI
	GAPDH
	PGK1
	PGM
	Enolase-1
	PK-M
	LDHA
	CA9
Metastasis	CATHD
	Collagen V
	MMP2
	UPAR
	PAI1
	LRP1
	AMF/GPI
MIC2	
Cell proliferation	Cyclin G2
	IGF2
	IGF-BP
	TGF- α
Cell survival/angiogenesis	TGF- β
	ADM
	EPO
	NOS2
	VEGF
	LEP
Iron metabolism	LRP1
	Transferrin
	Tf receptor
Drug resistance	Ceruloplasmin
	MDR1

2. 腫瘤缺氧造影的重要性

研究指出，當腫瘤細胞在氧氣濃度低於 1% 時，仍然具有代謝活性，而且對於放射線治療及化學治療的效應具有抗性。臨床上也有證據顯示，子宮頸癌病患腫瘤中若有缺氧細胞，與接受手術或放射線治療後較高的局部復發率有關聯性。缺氧環境會引發更惡性的腫瘤形態，當腫瘤的氧氣運輸被阻斷時，會減少細胞凋亡的發生並且增加腫瘤細胞對化學或放射性治療的抗性；而改善腫瘤的氧氣運輸，則可以增加腫瘤對前述治療的感受性。基於預後及治療上的意義，發展非侵入性方法評估腫瘤缺氧狀態，將有助於醫師為病人選擇更適當的治療方式，以避免或克服腫瘤缺氧所帶來的衝擊，改善對疾病的控制。若能測定癌症患者腫瘤內的細胞缺氧狀態，並提高其對輻射或化學治療的敏感性，將是癌症治療能否成功的關鍵因素。

3. 組織中氧氣狀態的測量方法

目前用於評估腫瘤組織氧氣狀態的測量方法中，部分因為技術上的限制而未被廣泛接受，這些方法可以歸納為四個類別：

(1) 評估組織中的氧氣輸送能力

藉由測量微血管中的血氧 (HbO_2) 飽和度被認為可以代表腫瘤中的氧氣狀態，然而在比較不同的腫瘤模式後，發現二者之間並無關聯性。

(2) 測量細胞間與細胞內的氧氣張力

由於氧氣探針的改良與發展，可直接測量腫瘤中的氧氣張力，然而由於這種侵入性的測量方式需要高度技術，並且只能用於探針可達的腫瘤，同時用探針測量腫瘤氧氣分壓無法區分存活的缺氧腫瘤組織與壞死的腫瘤組織，因此在臨床上的應用仍然有所限制。另外一種侵入性的測量方法是在進行手術切片前注射缺氧標記物質 *pimonidazole* 或是 *EF5* (*2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)acetamide*)，再

將取出的切片以免疫組織染色或是生物螢光等方式來進行分析，然而每個病人取得的檢品只有少數能被染色，因此可能會發生取樣上的誤差。

(3) 測定腫瘤代謝情形

氧氣會影響細胞代謝，因此腫瘤的代謝活性被認為可用來監測腫瘤中的氧氣狀態，利用非侵入性的方法，如 NMR 圖譜、FDG 正子造影等方式來測定腫瘤代謝情形，然而氧氣並不是影響細胞代謝的唯一因子，因此這個方法本身似乎無法做為專一且可信的氧氣狀態指標。

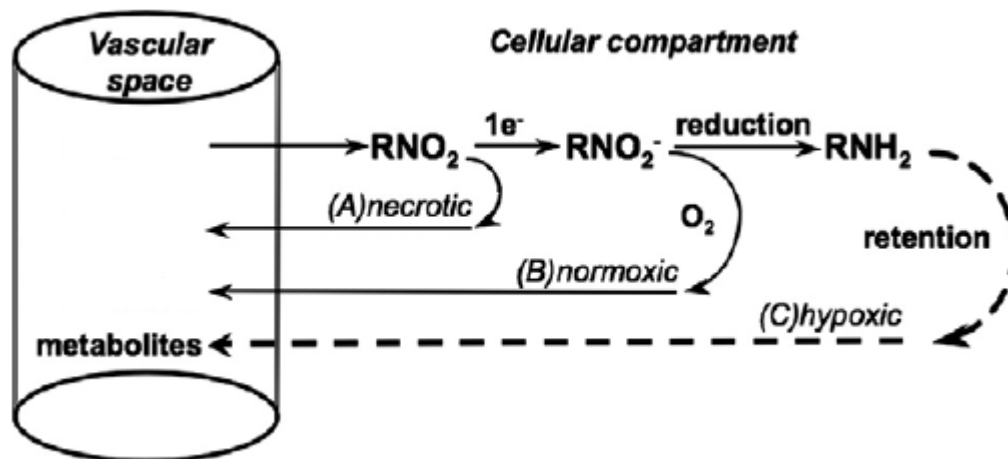
(4) 使用標記辨別腫瘤細胞缺氧狀態

已有研究指出內生性分子標記與腫瘤細胞缺氧狀態的相關性，例如 HIF-1 可能可做為子宮頸癌病人腫瘤缺氧狀態與預後的內生性標記；GLUT-1 (Glucose Transporter-1) 可做為口腔鱗狀細胞癌與直腸癌的內生性標記；CA-9 (Carbonic Anhydrase-9) 可做為子宮頸癌的預後指標，但是沒有一項指標可通用於各種腫瘤形態。

4. 利用核醫藥物進行腫瘤缺氧造影

在發展非侵入性組織缺氧造影技術的過程中，正子造影 (PET) 與單光子電腦斷層掃描 (SPECT) 技術被應用在腫瘤缺氧造影上。目前研究中的核醫藥物，以原本被用來當作放射線增敏劑的 nitroimidazole 類化合物為主，其作用機轉主要是模擬氧氣在細胞呼吸鏈中的角色，與細胞中的氧氣競爭，如圖二所示，當化合物進入細胞時，其所帶的硝基 ($R-NO_2$) 會被細胞中的硝基還原酶 (例如 xanthine oxidase、lipoxygenases 以及 NADPH oxidases) 還原而成為帶電基 ($R-NO_2^-$)，在細胞內氧氣充足的情況下，氧氣會接收硝基上多餘的電子而氧化為原來的化合物，使其可以繼續自由進出細胞，但是在細胞缺氧的情況下，硝基會持續接受電子而逐步被還原成胺基，進而與細胞內分子形成共價鍵而留滯在細胞中。藉由此原理，在 nitroimidazole 類化合物上標誌放射性同位素 (例如標誌氟-18、碘-124、碘

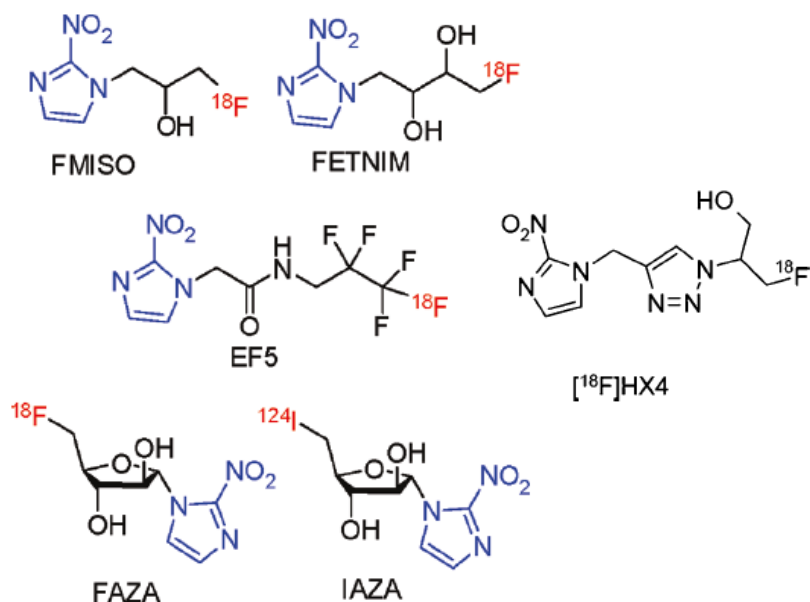
-123、鎇-99m 等)，便可利用 PET 或 SPECT 技術進行腫瘤缺氧造影，也由於只有活細胞才有還原酶作用，這種造影方式可區分腫瘤內缺氧與壞死的情形。



圖二、Nitroimidazole 類化合物滯留細胞的機轉

以氟-18 標誌 fluoromisonidazole (簡稱 ^{18}F -FMISO, 結構式見圖三) 是目前最廣為人知的腫瘤缺氧造影劑，動物試驗及臨床研究證實 ^{18}F -FMISO 在腫瘤缺氧造影的可行性，然而由於損傷組織對於 ^{18}F -FMISO 的細胞攝取較正常組織低，因此兩者的對比有限，且 ^{18}F -FMISO 在充氧組織清除緩慢，注射藥物後須等待兩個小時，以降低非標的組織的干擾，這些缺點限制了 ^{18}F -FMISO 的臨床應用。因應 ^{18}F -FMISO 的缺點，其他 nitroimidazole 類化合物衍生物，例如 ^{18}F -FETNIM、 ^{18}F -EF5、 ^{18}F -FAZA、 ^{18}F -HX4 以及 ^{124}I -IAZA 等 (結構式見圖三)，企圖藉由增加化合物的親水性加速在充氧組織的排除率，以改善造影時標的組織與非標的組織的比值。除了 nitroimidazole 類化合物之外，發展中的腫瘤缺氧造影劑尚有標誌放射性同位素銅之 ATSM (diacetyl-bis-(N^4 -methylthiosemicarbazone), 簡稱 Cu-ATSM)、鎇-99m 標誌 butyleneamine oxime (^{99m}Tc -HL91) 等，

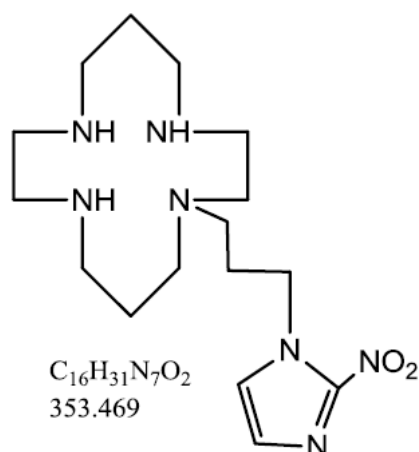
^{18}F -FMISO、 ^{18}F -EF5、 ^{18}F -FAZA、 ^{18}F -HX4 目前皆有第一期或第二期人體臨床試驗進行中，以評估其安全性及造影的再現性，但是還沒有一個核醫藥物被正式核准用於臨床診斷或治療。



圖三、發展中的 nitroimidazole 類腫瘤造影劑

5. N4NIM 之化學合成與放射性同位素標誌研究

由於目前尚無公認理想的腫瘤缺氧診斷藥物，且造影藥物的發展仍以 nitroimidazole 類化合物的衍生物為主，美國德州大學 M.D. Anderson Cancer Center 實驗診斷造影部門 Dr. David Yang 利用 1,4,8,11-tetraaza-bicyclohexadecane (簡稱 cyclam 或 N4) 可與金屬類放射性同位素穩定螯合的特性，發展出 2-nitroimidazole 的衍生物 cyclam-2-nitroimidazole (簡稱 N4NIM)，其結構式如圖四所示，以研究其做為腫瘤缺氧造影劑的可行性。本所廖美秀博士在今年利用參加第 58 屆美國核醫學年會研討會之便，於會後拜訪 Dr. Yang，並討論可能與本所合作的研究題目，Dr. Yang 即提出開發 N4NIM 做為腫瘤缺氧造影劑的合作案，並歡迎本所派員赴該實驗室實習受訓，因此本次公差主要目的即為前往 Dr. Yang 實驗室以缺氧造影劑研製為主題，學習相關研製技術，並討論未來合作方向。

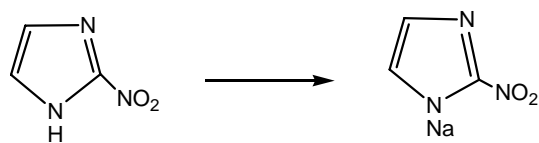


圖四、N4NIM 化學結構

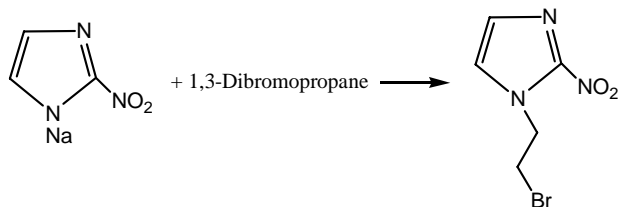
本次實習主要內容為學習 N4NIM 化學合成，從起始物 2-nitroimidazole 開始合成到最終產物 N4NIM 一共五個步驟，各步驟反應流程及其產物結構式如圖五所示，由於大部份步驟需要加熱隔夜反應，並且以薄層層析（TLC）法監測反應是否完成，反應產物經再結晶或管柱層析純化後，再以 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR、LC-MS 鑑定與確認結構，因此從開始合成到最終產物結構確認大約需至少一個月至一個半月的時間。由於本次實習期間僅一個月，因此工作內容主要是在 Dr. Yang 實驗室成員 Dr. Ali 的指導下進行 N4NIM 之化學合成，順利完成每一個反應步驟，並攜回合成之各反應產物，以做為未來自行合成時的對照品。受限於實習時間，本次反應產物的結構確認以 $^1\text{H-NMR}$ 為主，部份輔以 LC-MS 分析，以確認分子量，結果與 Dr. Ali 過去合成的化合物圖譜相符。檢附相關實驗照片及圖譜供參，如圖六～圖十三所示。

除了 N4NIM 的合成之外，本次實習內容也包括學習以放射性同位素鎇-99m 標誌 N4NIM：在進行標誌前先以 HPLC 進行 N4NIM 純度分析，然後取 SnCl_2 水溶液加入預先配置的 N4NIM 水溶液中，其中 N4NIM 與 SnCl_2 水溶液的 pH 值大約是 6~7 之間，再加入鎇-99m 水溶液，混合均勻後即完成標誌，最後以 HPLC 及 ITLC 確認標誌後的放射化學純度。

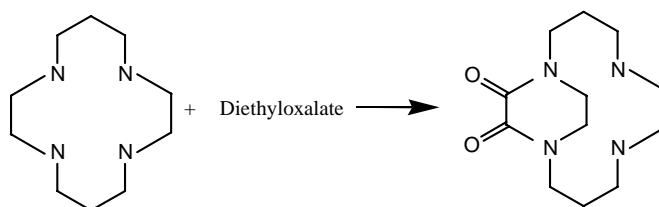
(1) 合成 Sodium salt of 2-Nitroimidazole (NIMNa)



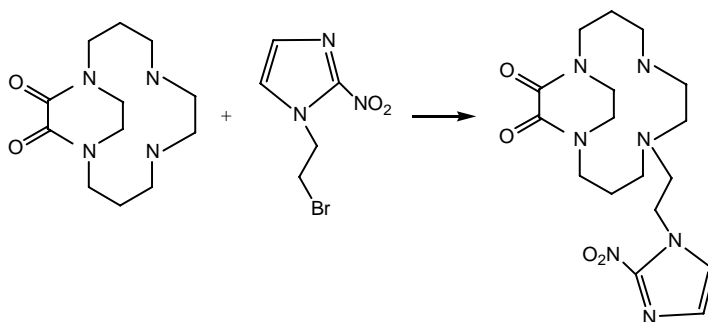
(2) 合成 Nitroimidazole bromopropane (NIMBr)



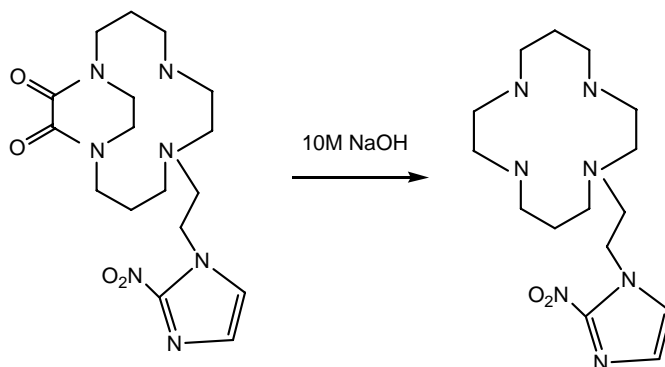
(3) 合成 N,N-dioxylyl-1,4,8,11-tetraazabicyclotetradecane (N4Oxa)



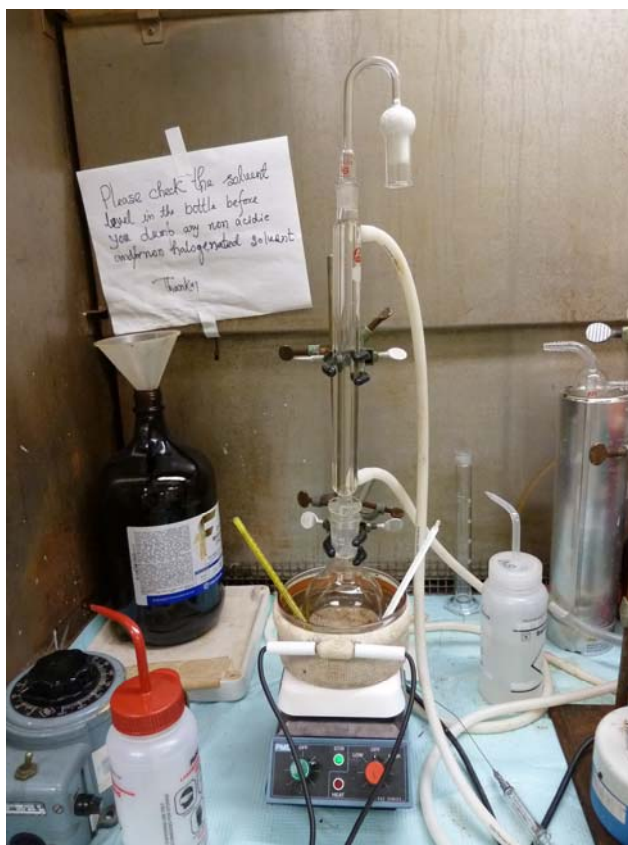
(4) 合成 N-oxy-nitroimidazole (N4OxaNIM)



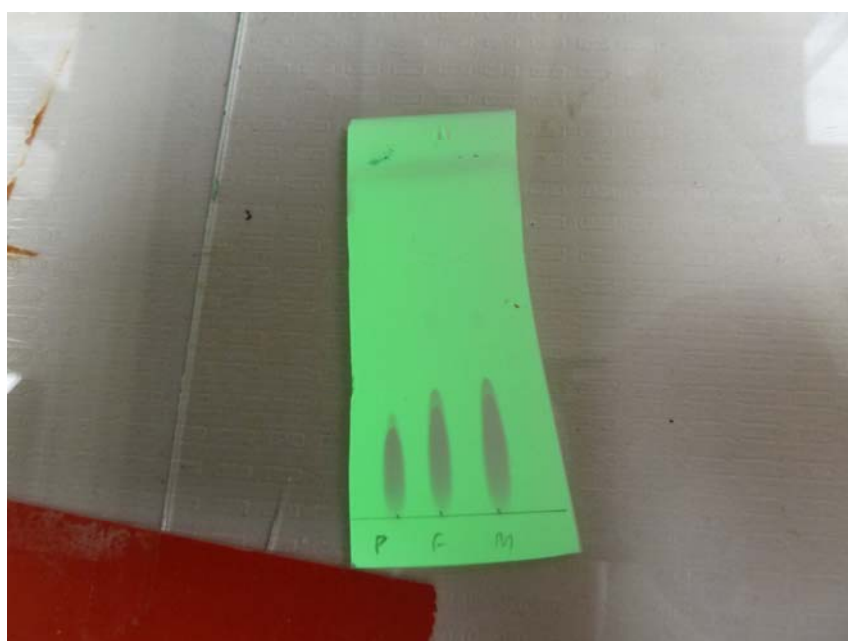
(5) 合成 1-[3(2-Nitroimidazole-1-yl)propyl]-1,4,8,11-tetraazacyclo-tetradecane (N4NIM)



圖五、N4NIM 合成流程及各步驟反應產物結構式



圖六、合成反應裝置圖



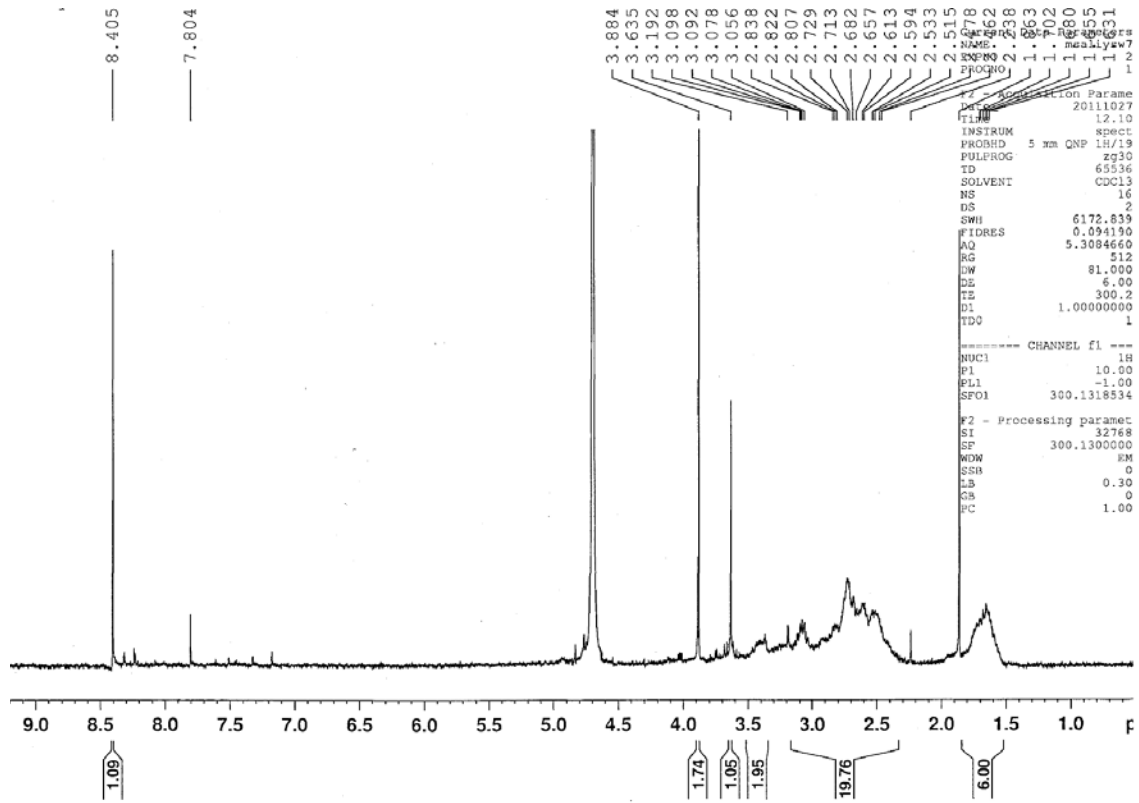
圖七、以薄層層析法確認反應是否完成



圖八、以管柱層析法進行純化

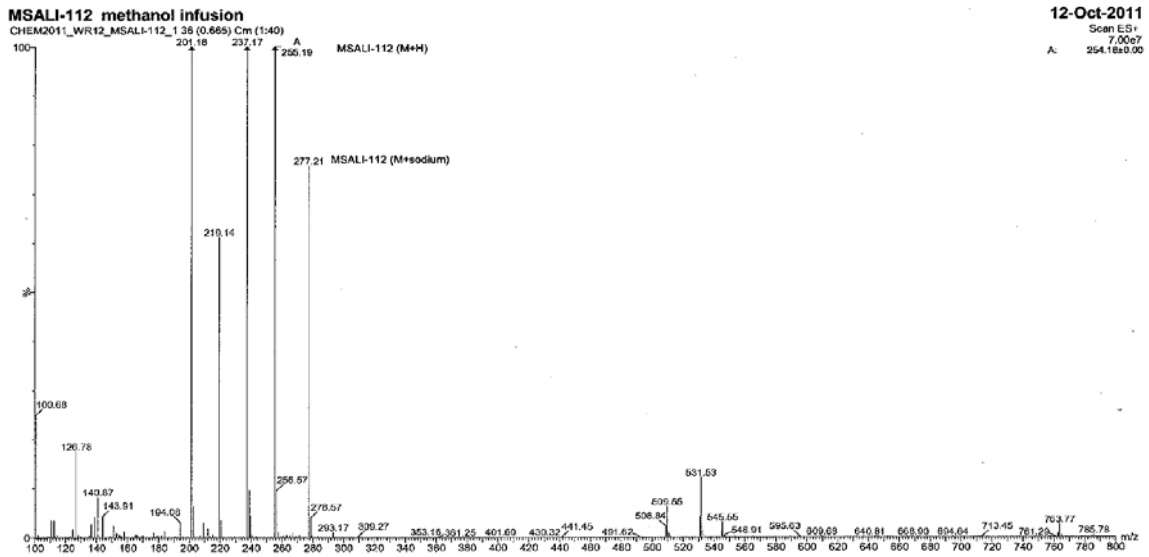


圖九、以 $^1\text{H-NMR}$ 確認反應物結構

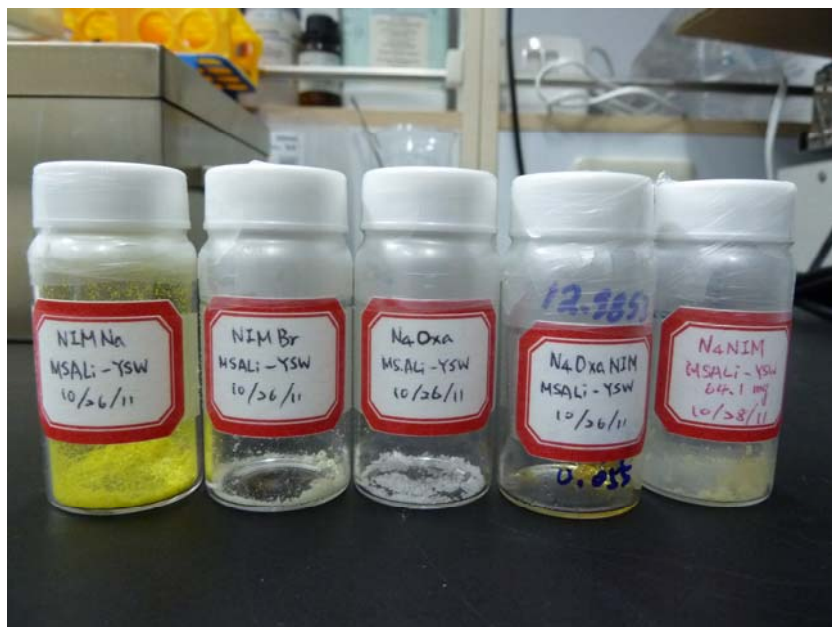


圖十、反應產物 N4NIM 的 $^1\text{H-NMR}$ 測定圖譜

detected MW = 254.18



圖十一、反應產物 N4Oxa 的 LC-MS 測定結果，與預期相符(分子量 254)

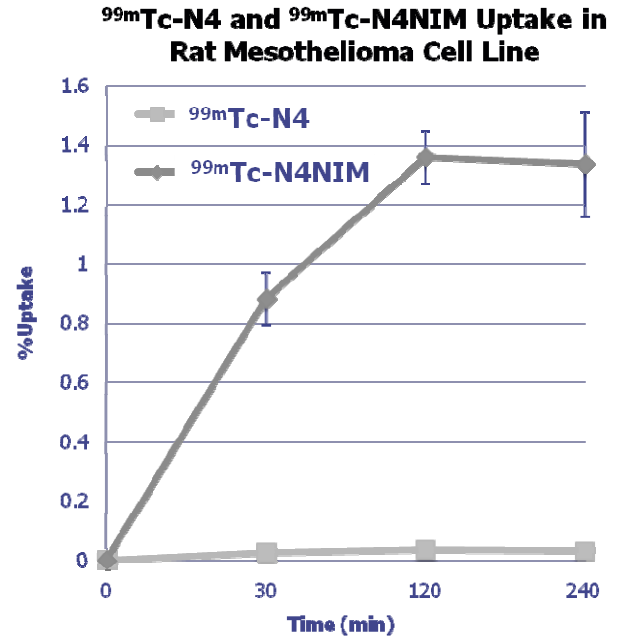
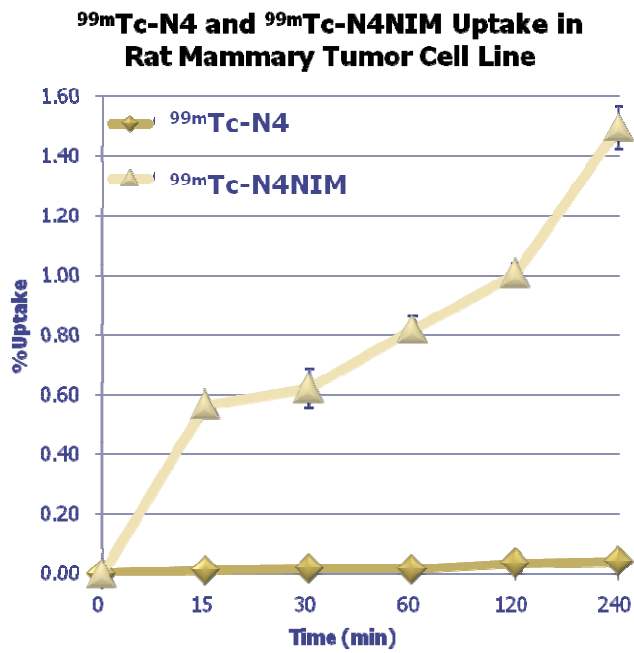


圖十二、各反應步驟產物

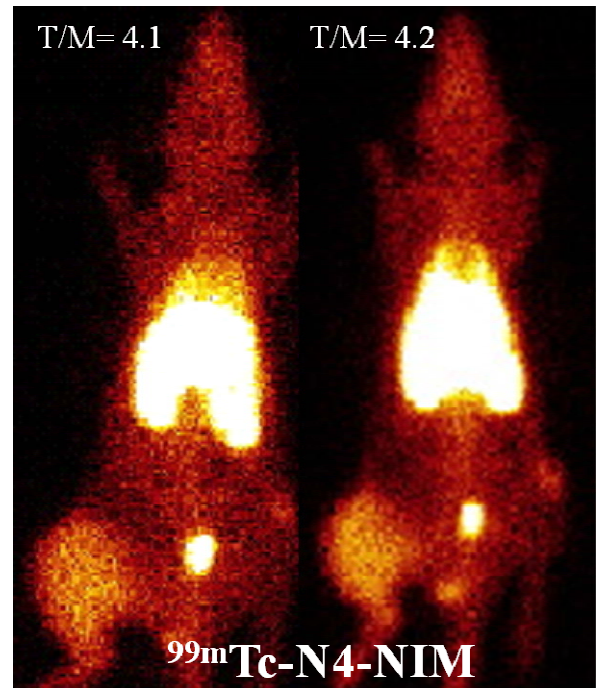
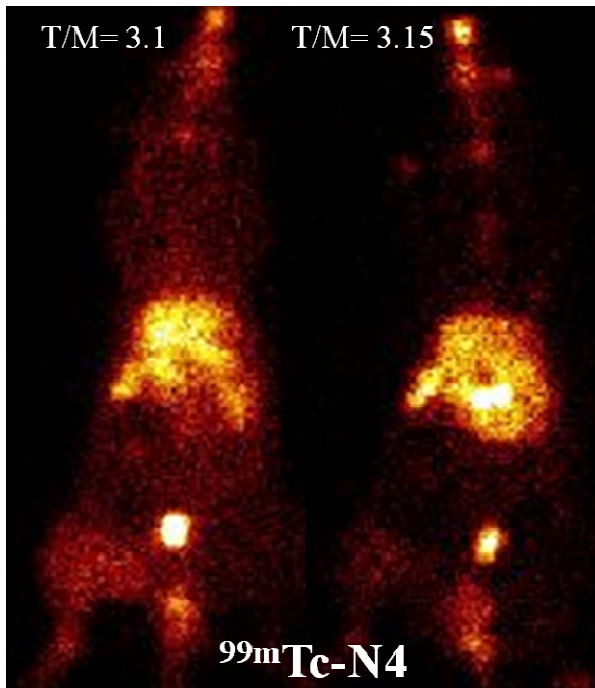


圖十三、與指導 N4NIM 化學合成的 Dr. Mohammad S Ali 合影

腫瘤缺氧造影劑的發展可以有以下應用：（1）腫瘤對放射線的增敏劑（tumor radio-sensitizer）；（2）腫瘤放射線核種治療；（3）化學治療的療效追蹤。Dr. Yang 研究腫瘤缺氧研究的最終目的是要用於放射治療，其實驗室先前已就鎇-99m-N4NIM 做過初步細胞及動物試驗（圖十四～圖十五），認為 N4NIM 具有成為腫瘤缺氧造影劑的潛力，由於 N4 可藉由結構上的氮與金屬穩定螯合，因此除了可以標誌鎇-99m 或銥-111 進行 SPECT 造影之外，也可標誌鎵-68 進行正子造影，或是標誌釷-90、銻-188 或鐳-177 等治療性核種，針對缺氧性腫瘤進行治療，本所未來將與 Dr. Yang 實驗室合作，共同開發 N4NIM 做為缺氧性腫瘤造影劑或治療用核醫藥物。



圖十四、比較鎇-99m-N4 及鎇-99m-N4NIM 細胞攝取初步實驗結果



圖十五、比較鎇-99m-N4 及鎇-99m-N4NIM 在乳癌大鼠模式平面造影初步實驗結果

(二) Dr. Yang 實驗室運作模式觀察

本次公差實習內容尚包括 Dr. Yang 的實驗室運作模式觀察，以期做為本所研發計畫運作發展之參考。

Dr. Yang 的實驗室共有 12 位成員，Dr. Yang 為實驗室主持人，負責實驗室運作管理、研究選題、尋求研究經費來源與合作對象開發等；其餘成員包括四名博士級化學家，負責化合物與核醫藥物的合成；三名研究人員分別具有醫師、藥師與碩士等資歷，負責放射性同位素標誌與動物實驗；另外有三名博士班學生兼任研究助理，除了進行本身論文相關的研究外，並協助研究人員進行實驗。此外，還有一位行政助理負責實驗室所有行政事務，例如試藥訂購事宜等（圖十六）。

Dr. Yang 實驗室規模並不大（圖十七），但是研究成果與專利發表豐碩，並不斷開發出具有商業價值的核醫藥物。觀察其實驗室的運作模式，可以發現其充分利用資源、團隊合作與積極進取的態度，值得令人學習。藥物研發首重選題，Dr. Yang 就其所觀察到的核醫藥物發展趨勢與實驗室同仁討論發展可行性，並從中選出具潛力的化合物，由實驗室的化學家負責合成並持續穩定地供應後續實驗所需要的化合物，合成出來的化合物交由負責放射性同位素標誌的人員進行標誌及放射化學相關研究、cell uptake、biodistribution 及動物造影等 *in vitro*、*in vivo* 實驗，待累積相當的初步實驗數據時，Dr. Yang 便會尋找有興趣的廠商洽談合作事宜，藉由廠商投資的經費做為實驗室持續運作的主要經濟來源。當藥物發展至臨床試驗階段，由於美國 FDA 規定人體臨床試驗用藥品必須符合 GMP 相關規範，以該實驗室目前發展中的 EC-DG 為例，其製造部份即委託符合 GMP 規範的藥廠進行生產，以符合法規要求。

Dr. Yang 實驗室致力於藥物前期研發，之後授權給廠商以進行後續臨床試驗的做法，可做為參考。



圖十六、與 Dr. Yang 實驗室部份成員合影



圖十七、Dr. Yang 實驗室規模

Dr. Yang 實驗室進行研發的藥物，主要可以分為兩個類別，一類是以 Kit 為主，另一類則是配合自動合成盒進行研發。Kit 類的藥物本身不具放射性，於臨床使用前再進行標誌即可，例如正在進行臨床實驗中的 EC-DG，就是標誌鎇-99m 後再用 SPECT 進行造影，藥品的開發著重其使用的便利性。對於無法製成 Kit 的核醫藥物，Dr. Yang 則是藉由自動合成盒的設計，與藥物共同行銷，以達到推廣藥物使用的目的。Dr. Yang 的研發模式，亦值得參考。

本次公差，收穫頗豐，除了學習腫瘤缺氧造影劑 N4NIM 的化學合成，以建立雙方的合作關係之外，並藉由觀察 Dr. David Yang 的實驗室運作模式，希冀有助本所未來研究發展及推廣之參考。在本次實驗室實習之後，該部門並頒發一份受訓證明（圖十八）。



圖十八、美國德州大學 M.D. Anderson Cancer Center 實驗診斷造影部門受訓證明

四、建議事項

本次公差赴德州大學 MD Anderson Cancer Center 研究機構實習，對於計畫未來研究方向及國際合作研究，以及實驗室運作模式皆有豐富收穫，依此次公差結果，對本所未來核醫發展有如下之建議：

- (一) 腫瘤缺氧造影藥物是目前核醫界發展重點之一，與 Dr. Yang 實驗室合作開發腫瘤缺氧造影藥物 N4NIM，配合所內現有資源，可標誌包括鎘-99m、銻-111、鎘-68，或是銻-188、鎘-177 等放射性核種。本所化學組亦已合成新型缺氧組織造影劑標幟前驅物 DANI 及 BANI，未來可同時進行評估，篩選出最具潛力的核醫藥物。
- (二) 藥品研發工作首重選題，未來應鼓勵所內同仁踴躍參加國內外研討會，與專家學者交流，以了解核醫藥物發展趨勢，或是與國內核醫界及產業界密切合作，探索其需求，以做為本所未來核醫藥物研發之參考。
- (三) 觀察 Dr. Yang 實驗室運作模式，主要是聚焦藥物前期開發，待累積初步實驗數據後，再與有興趣的廠商洽談投資或技轉事宜，由廠商挹注的經費維持實驗室運作。面對所內預算逐年遞減，Dr. Yang 的運作模式或許可以做為借鏡。
- (四) 由 Dr. Yang 實驗室化學家所佔比例，可知道化學合成在藥品研發過程的重要性，本所已有化學專業人力，希望未來在核醫藥物研發上可以有更密切的合作，以發揮最大效益。