

出國報告（出國類別：其他）

赴韓國出席 2014 世界分子影像大會出國報告

服務機關：核能研究所

姓名職稱：李德偉 研究員

翁茂琦 助理工程師

派赴國家：韓國

出國期間：103 年 9 月 16 日~103 年 9 月 21 日

報告日期：103 年 10 月 21 日

摘要

本次公差主要是赴韓國首爾參加 103 年 9 月 17~20 日召開之 2014 世界分子影像大會(2014 World Molecular Imaging Congress, 簡稱 WMIC), 張貼及解說本所發表之壁報論文共 5 篇, 並參加研討會各項主題課程, 作為提昇核能研究所(以下簡稱本所)相關研發計畫成果及未來申請計畫方向之參考。出差期程自今年 9 月 16 日至 9 月 21 日, 共計 6 日。

世界分子影像大會(WMIC)為全球知名之分子影像研發相關年會之一, 每年皆有來自各國之研究人員參與本項分子影像年會盛會, 探討之主題從分子影像相關基礎研究、臨床研究到藥物開發轉譯研究, 而會議內容包括臨床試驗、臨床前試驗、代謝和分子影像探針、技術和軟體開發等議題; 參加此會議有助於了解活體影像之生物反應之進行, 及最新核醫分子影像技術發展趨勢, 對目前執行之研發計畫有很大助益。今年 WMIC 除了主辦國韓國之外, 來自世界各地 20 餘國從事分子影像相關之基礎及臨床研究人員與會, 論文發表總共約 987 篇, 其中口頭報告有 241 篇, 共分成 52 個口頭報告場次; 海報發表有 746 篇, 本所於本次會議總共發表 8 篇。

本次公差, 收穫頗豐, 在 2014 世界分子影像大會獲得世界分子影像發展之最新資訊及方向, 並與國內外與會人員有良好的交流, 盼能建立未來合作契機。

目 次

(頁碼)

一、目 的	1
二、過 程	2
三、心 得	3
(一) 基礎領域	
(二) 臨床領域	
四、建 議 事 項	36
五、附 錄	37

附錄一、2014 世界分子影像大會 (2014 World Molecular Imaging Congress) 議程。

附錄二、光聲造影新知：Visualsonics • FUJIFILM 公司 Vevo® LAZR 產品相關介紹。

附錄三、光聲造影新知：iTheraMedical 公司 MSOT 產品相關介紹。

附錄四、Mediso 公司 LFER 150 PET/CT 產品相關介紹。

一、目的

本次公差主要目的為赴韓國首爾參加 103 年 9 月 17~20 日召開之 2014 世界分子影像大會 (2014 World Molecular Imaging Congress, 簡稱 WMIC), 會議主題從分子影像相關基礎研究、臨床研究到藥物開發轉譯研究, 而會議內容包括臨床試驗、臨床前試驗、代謝和分子影像探針、技術和軟體開發等議題; 此會議對奈米癌症藥物研發、核醫診療、分子影像及腦中樞神經病變診斷技術、相關診療研究應用有許多最新研發成果發表。

核能研究所 (以下簡稱本所) 目前正積極開發腦神經診斷用核醫藥物、治療用核醫藥物及奈米載體藥物等研發, 為瞭解先進國家在此些方面技術開發現況與未來市場拓展之規劃, 本所同位素應用組李德偉博士及翁茂琦先生奉派參加 WMIC, 張貼及解說本所發表之壁報論文共 5 篇, 將我國在核醫方向之努力與研發成果向國際社會介紹, 並參加研討會各項主題課程, 作為提昇本所相關研發計畫成果及未來申請計畫方向之參考。出差期程自今年 9 月 16 日至 9 月 21 日, 共計 6 日。

二、過 程

參加 2014 世界分子影像大會 (2014 World Molecular Imaging Congress)，代表本所張貼及解說壁報論文。

月	日	星期	地點	工作紀要
9	16	二	首爾	去程：台北至韓國首爾
	17	三	首爾	參加 2014 世界分子影像大會(2014 World Molecular Imaging Congress)，代表本所張貼及解說壁報論文。
	18	四	首爾	
	19	五	首爾	
	20	六	首爾	
	21	日	台北	旅途：韓國首爾至台北

三、心得

2014 世界分子影像大會（2014 World Molecular Imaging Congress，簡稱 WMIC）由世界分子影像協會（World Molecular Imaging Society，簡稱 WMIS）、歐洲分子影像協會（European Society for Molecular Imaging，簡稱 ESMI）以及亞洲分子影像聯盟（Federation of Asian Societies for Molecular Imaging，簡稱 FASMI）聯合主辦，於今年 9 月 17-20 號在韓國首爾舉行，會議議程及主題如附錄一。今年的世界分子影像大會，除了介紹核醫領域的創新發展之外，也包含各種分子影像技術之開發與成果，彰顯分子影像技術在核子醫學重要時代的來臨。

今年會議除了主辦國韓國之外，來自全世界各地 20 餘國從事分子影像領域相關之基礎科學及臨床研究人員超過 1,200 人與會、交流，論文發表總共約 987 篇，其中口頭報告有 241 篇，共分成 52 個口頭報告場次（包括教育報告、亮點報告及科學報告）；海報發表有 746 篇。台灣共發表 48 篇，其中口頭論文為 4 篇，壁報論文為 44 篇。本所於本次會議發表總共 8 篇，如表一。國內產、學、研單位發表情形（如表二）：陽明大學有 17 篇，臺灣大學/醫院有 16 篇，長庚大學/醫院 2 篇，國衛院 2 篇，其他單位 6 篇。鄰近國家發表情形：韓國有 150 篇（口頭 14 壁報 136），中國有 115 篇（口頭 19 壁報 96），日本有 56 篇（口頭 9 壁報 47）。

台灣各產、學、研單位皆指派多人參加，本所與會人員有同位素應用組李德偉博士及翁茂琦先生，所外與會人員包括：台北榮總劉仁賢醫師/教授、陽明大學張正院長、陳志成教授、王信二教授、黃正仲教授、陳傳霖教授、李易展教授、吳東信教授、葉信顯教授等、長庚大學魏孝萍教授、臺灣大學李百祺教授、陳志宏教授等、清華大學曾文毅教授、臺大醫院顏若芳醫師/教授、國防大學馬國興教授、中山醫學大學高潘福教授等，此外陽明大學及台北榮總亦有多位學生及助理參與盛會。

表一、核能研究所發表論文明細

序號	作者	論著名稱	口頭或海報
1	張雅珍、張志賢、李德偉	Combined therapeutic efficacy of 188Re-liposome and Capecitabine in an experimental colorectal cancer liver metastases model by intrasplenic injection of the C26-luc murine colon cancer cell line.	海報
2	翁茂琦、林昆諒、夏建忠、林武智等	Preclinical evaluation of a human cancer-targeting nanoparticle for non-invasive detection and thermal therapeutic uses	海報
3	朱漢祥、謝昕翰、李銘忻	PET Diagnosis Application of Gallium-68-HDACi (SC027) Nuclear Medicine in Early Alzheimer's Disease	海報
4	黃益書、徐維荃、李德偉等	Preparation and Bioactivity Evaluation of Radio-nano-targeted Novel Drug of Re-188-liposome-Fcy-hEGF	海報
5	朱漢祥、謝昕翰、李銘忻	The filter risk and integrity test for PET/SPECT clinical use	海報
6	林亮廷、張志賢、李德偉等	Tumor Suppressive Molecular Profiling of Rhenium-188 Liposomal Drug Treated Head and Neck Squamous Cell Cancer	海報
7	顏若芳、王美惠、林武智等	Hepatic asialoglycoprotein receptor binding demonstrated by In-111 DTPA-hexa lactoside and Tc-99m TriGalNAc scintigraphies: A woodchuck model	海報
8	陳傳霖、羅彩月等	Synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazone-Cu complexes for Topoisomerase II inhibition	海報

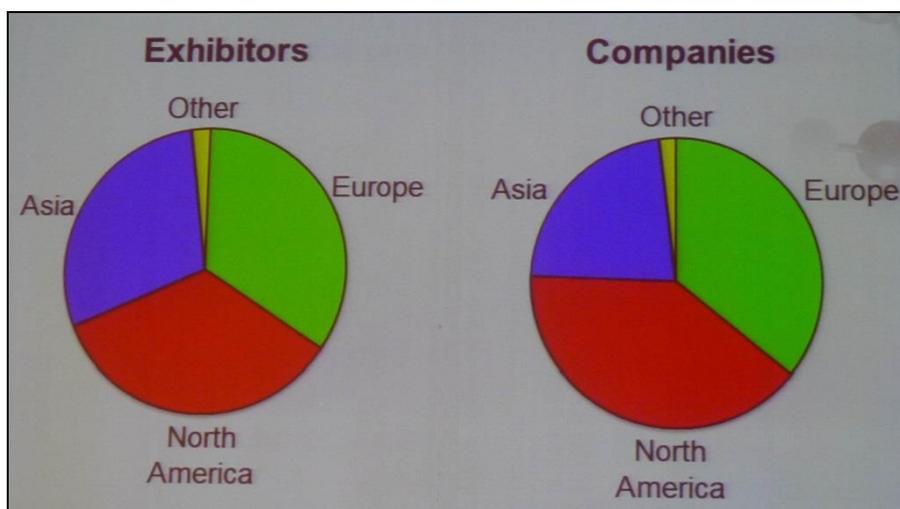
表二、國內產、學、研單位參與發表情形

發表單位	篇數*	發表單位	篇數	發表單位	篇數
核能研究所	8 (5)	陽明大學	19 (17)	臺灣大學/醫院	17 (16)
國衛院	2 (2)	台北科技大學	3 (2)	台北榮總	9 (0)
中研院	2 (0)	中山醫學大學	3 (1)	台中榮總	1 (1)
清華大學	1 (0)	長庚大學/醫院	2 (2)	振興醫院	1 (0)
國防大學	1 (0)	臺灣師範大學	2 (0)	市立聯合醫院	1 (0)
成功大學	1 (0)	馬偕醫院	2 (0)	工研院	1 (1)
中國醫藥大學	1 (0)	新光醫院	1 (0)	思銳生技公司	1 (1)
高雄醫學大學	1 (0)	耕莘醫院	1 (0)	博信生物科技	1 (0)

*註：篇數欄位表示方式為：總發表篇數（第一作者篇數），含口頭與海報發表。

本次年會議程包含Plenary Sessions、Spotlight Sessions、Educational Sessions、Scientific Sessions、Poster Sessions、Panel Discussion及Highlight Lecture等，此外亦有多家廠商提供Industry Workshop。議程內容涵蓋各式主題，提供來自各國分子影像領域研究人員相互交流的機會，同時可在此搜集各國在核子醫學及分子影像領域研究之最新進度及趨勢。

會場展示區參與展示廠商總共有43家，共272位展示人員（地緣分布如圖一），產品主要涵蓋臨床用醫療儀器、動物用PET、SPECT、CT等造影儀器、光學影像儀器（含光聲顯影儀器）、小鼠放射治療設備、HPLC Radiodetector、Dose Calibrator及檢測試劑等。包括BIOSCAN、Mediso、Bruker等大廠及MR Solutions、PerkinElmer、MILabs、aspectimaging、raytest、Cubresa等公司皆在會場展示最新型核醫造影儀器；光學影像儀器公司如：Spectral Instrument、Biospace、iTheraMedical（光聲）、Visualsonics•FUJIFILM（光聲）等；軟體公司如PMOD、INVICRO（iPACS）等；來自台灣的公司如：貝克西弗（BqSv）、思銳生技公司（S-Sharp）、合昇發生技公司（AMA）、士宣生技公司等。本次年會中，多家廠商皆推出光聲顯影儀器，一種近年蓬勃發展的造影技術，結合雷射光源激發組織產生超音波，已知特定組織對特定波長光源之選擇性吸收，該組織吸收雷射所提供之能量後可產生光聲訊號；此技術並不具放射性，其對體內組織及奈米藥物分布提供高解析度、高靈敏度、專一及即時性的顯影，未來可能與國內核醫造影市場有所競爭，極具研究及發展潛力。已於會場取得Visualsonics•FUJIFILM公司Vevo® LAZR產品及iTheraMedical公司MSOT（Multispectral Optoacoustic Tomography）產品相關介紹如附錄二、三。



圖一 2014 WMIC展示人員及廠商地緣分布。左圖為展示人員，右圖為展示廠商。其數量比例以圓餅圖所占面積表示。

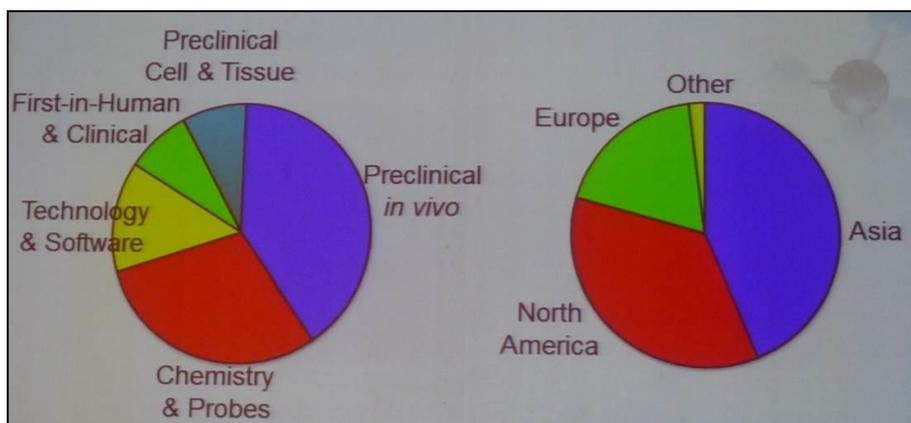
亞洲分子影像聯盟（FASMI）由台灣分子影像協會（TSMI）、日本分子影像協會（JSMI）及韓國分子影像協會（KSMI）等組成，FASMI與WMIS等7個組織於2008年共同組成第1屆WMIC（於法國尼斯舉辦），台灣亦為創會會員國之一。現任FASMI暨TSMI主席劉仁賢教授於本次大會前即宣布，將代表台灣積極爭取2018年WMIC在台北舉辦，並於會場租借攤位宣傳（如圖二），希望有機會邀請全世界的專家學者前來台灣，屆時本所亦將有機會邀請各國專家學者蒞所演講、參觀分子影像設施、並了解本所最新研發成果及創新技術。



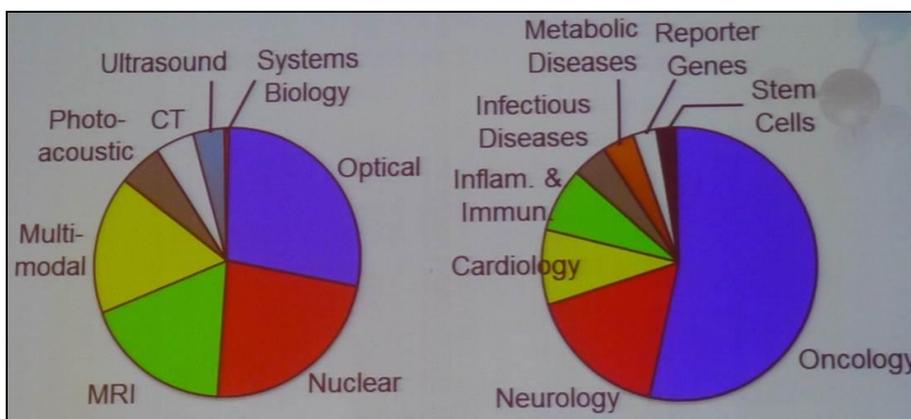
圖二 TSMI將爭取2018年WMIC在台北舉辦，此為會場攤位照。

今年WMIC共邀請到369位專家擔任論文摘要評審，大會期間總共有259位演講者、630位海報演講者及117位主持人。在全部約900篇論文中，可大致分成Preclinical in vivo、Chemistry & Probes、Technology & Software、Preclinical Cell & Tissue及First-in-Human & Clinical等研發相關主題，如圖三，投稿地點以亞洲的論文最多，其次是美國及歐洲。如圖四，論文中使用相關儀器，前三名分別為：光學造影（Optical）、核醫造影（Nuclear）及磁振造影（MRI）；論文於生物醫學分類的前三名分別為：癌症研究（Oncology）、神經學研究（Neurology）及心臟學研究（Cardiology）。2014 WMIC的黃金獎章（Gold Medal Award），大會為表揚動態核極化引發過極化磁振造影（dynamic nuclear polarization (DNP) induced hyperpolarized MRI）領域的前驅研究、具生物顯著性的新型過極化探針的介紹、以及這些探針在人類診斷上的應用，三個突出的研究團隊同時獲頒此榮譽，分別為：University of California San Francisco（Nelson、Kurhanewicz及Vigneron等3位教授）、GE-Amersham（Golman及Ardenkjær-Larsen

等2位教授)及University of Cambridge (Brindle教授及同仁),大會並邀請獲黃金獎章的傑出學者: Ardenkjær-Larsen、Brindle及Kurhanewicz等3位教授,於Gold Medal Winners Plenary Session給予演講。此外,2014 WMIC為了鼓勵論文發表,提供獎勵如下:包括年輕學者獎章(Young Investigator Award)及海報獎章(Poster Award)。年輕學者獎章獎金高達2,000美元,大會先初選6篇分數較高的摘要,再挑出3位競爭者向所有與會來賓簡報,就簡報內容之科學品質、簡報清楚程度及回答問題的能力等條件篩選,最後脫穎而出的僅有1位;另外兩位競爭者獎金為500美元。本次海報獎章共有9位獲得,獎金各得250美元。



圖三 2014 WMIC論文主題及投稿人員地緣分布。左圖為論文主題,右圖為投稿地點。其數量比例以圓餅圖所占面積表示。



圖四 2014 WMIC論文技術分類及生物醫學分類。左圖為研發使用儀器,右圖為研發主題。其數量比例以圓餅圖所占面積表示。

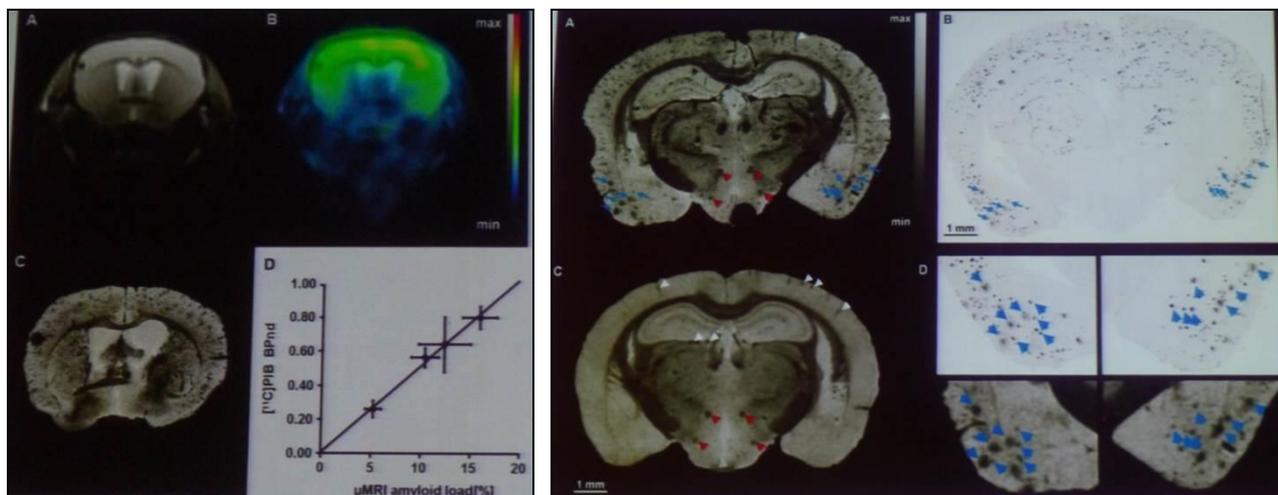
2014 WMIC亮點演說(Highlight Lecture),大會請到以色列Weizmann研究所生物學院長,同時也是Clore中心生物物理學以及Kreter研究所影像及基因學專家: Michal Neeman教授,挑選以下主題進行演說:新穎技術、腦、幹細胞(stem cell)、癌症、心血管及感染疾病等,帶領大家回顧本次會議最新及最重要的發現。

參加本次會議見聞，將按研究對象分成基礎領域 (Basic Field) 及臨床領域 (Clinical Field) 進行介紹。基礎領域按研究主題分成以下 7 個次領域：核醫學研究 (Nuclear Imaging)、磁振造影研究 (MRI)、光學造影研究 (Optical Imaging)、光聲顯影研究 (Photoacoustic Imaging)、神經學領域 (Neuroscience)、癌症領域 (Oncology) 及奈米粒子研究 (Nanoparticle) 等；臨床領域將詳細介紹 7 篇重要的論文，提供本所參與及投入臨床試驗之研究團隊重要之參考。

(一) 基礎領域 (Basic Field)

1. 核醫學研究 (Nuclear Imaging)

2014 WMIC 的年輕學者獎章 (Young Investigator Award)，由來自德國 Tübingen 大學的 Florian C. Maier 先生獲得，其研究主題為利用 PET/7T MRI 及 16.4T 的高解析度 MRI 觀察 APP23 小鼠大腦 β -amyloidosis 以及 rCBF 的定量。過去阿茲海默症研究中，可用來量化 β -amyloid burden 的藥物如 ^{11}C -PIB PET，但未有文獻利用高解析度 μMRI 觀察 β -amyloid plaque 的交叉係數。此研究進行 PET/7T MRI 全鼠造影、16.4T MRI 腦組織體外造影、IHC 組織染色等方式驗證，可看到 μMRI 、 ^{11}C -PIB PET 和 β -amyloid plaque 有良好相關 (如圖五)，透過 μMRI 可清楚看到 β -amyloid plaque 影像，與 IHC 染色結果相符 (如圖六)；此外， ^{11}C -PIB PET 和 rCBF 具有負相關。

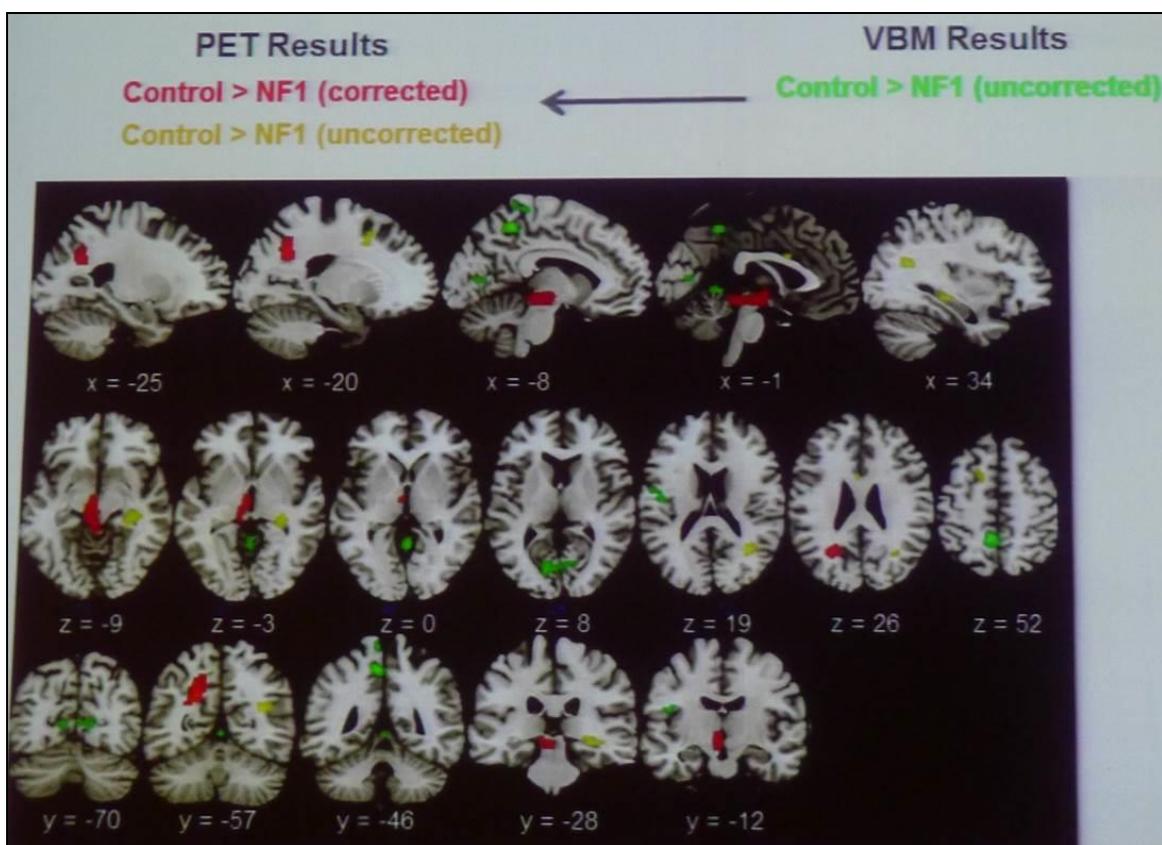


←圖五 μMRI (A 圖) 及 ^{11}C -PIB PET (B 圖) 就 β -amyloid plaque 造影結果，D 圖顯示有良好正相關。

→圖六 16.4 T MRI 腦組織造影 (A 圖) 及 IHC 組織染色結果 (B 圖)，可看到影像放大後 (D 圖)，兩種方式皆具有明顯 β -amyloid plaque (如藍色箭頭處)，且有高度相關性。

年輕學者獎章的其他兩位競爭者，其中一位是來自葡萄牙 Coimbra 大學的 Inês R. Violante 小姐，研究主題為利用 ^{11}C -Flumazenil PET (^{11}C -FMZ) 及 MRS 觀察患第一型神經性纖維瘤

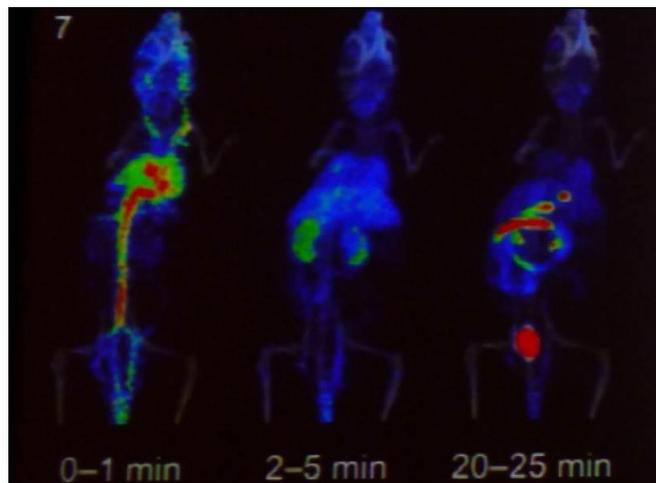
(Neurofibromatosis, NF1) 病人的 GABA 改變量。過去在小鼠研究中，使用增強的 GABA 抑制小鼠模式，透過減低突觸前 Ras 活性、減低 GABA 神經物質傳遞等方法減緩病症，探討 GABA 轉變在人體中是否出現，了解 GABA 轉變是否造成學習能力缺乏，將能作為治療藥物發展的參考。本研究挑選 14 位 NF1 病人及 13 位控制組病人，透過 MRI/MRS 及 ^{11}C -FMZ PET (作為 GABA_A 受體造影劑) 觀察變化，並測試病患行為 (如 WAIS 等)，結果觀察到 NF1 病人枕葉皮質及額葉眼區 (FEF) 的 GABA 濃度皆減低， ^{11}C -FMZ PET 可看到 NF1 病人 GABA_A 受體的密度下降 (如圖七)，在控制組病人上，GABA 濃度與 GABA_A 受體的密度並無相關。其中突觸前 GABA 轉變是散佈的，而突觸後的 GABA 轉變則是局部的。



圖七 比較 ^{11}C -FMZ PET 與 MRI VBM (voxel-based morphometry)，可看到控制組病人與 NF1 病人具有差異。在腦部各區域的結果並不一致。

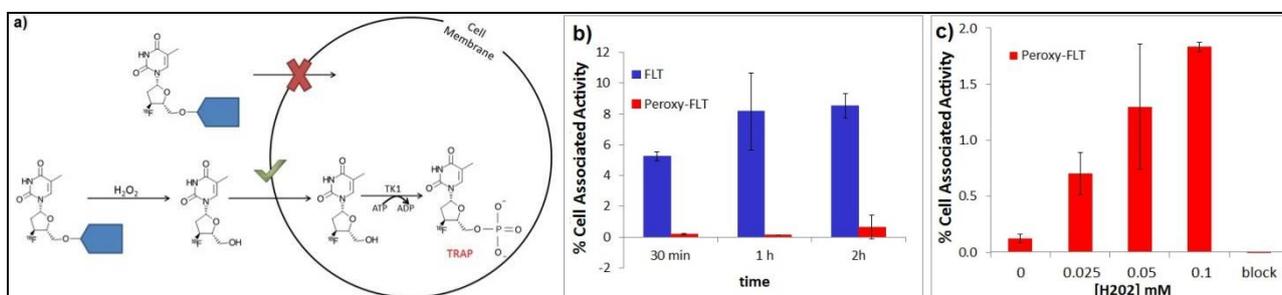
來自德國的 Kerstin Sander，他的研究題目是：正子示蹤藥物型小分子直接芳香基 F-18 氟化研究。小分子的放射性 F-18 標誌實驗中，利用直接芳香基的氟化將能提供較佳代謝穩定度，與側基氟化反應相比較佳；此研究利用三芳基硫鹽類 (triarylsulfonium salts) 的 F-18 標誌來測試，將能提供具基礎結構、提供氫鍵者的小分子如胺或醇類可行的標誌方法，這些小分子通常具有廣泛標靶應用。結果顯示，在環境中存在許多功能基如提供氫鍵者時，進行幾

種藥物的 F-18 標誌測試，並利用 HPLC 觀察，可看到具有相當好的放射化學純度，同時進行小鼠體內血液動力學量測（如圖八）。此研究建立了未來能提供 PET 小分子藥物設計的方法。



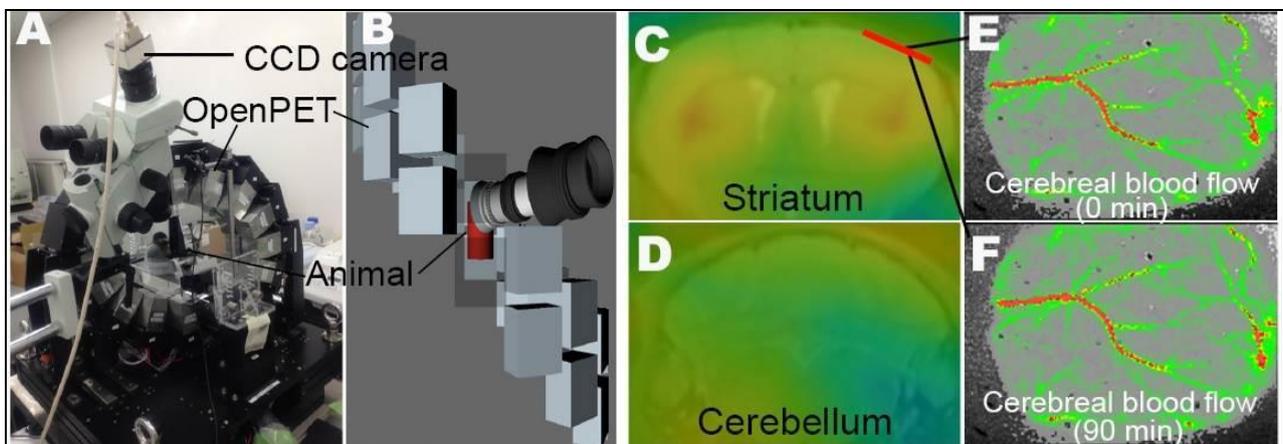
圖八 經直接芳香基 F-18 氟化之候選藥物 (Nav 1.7 ligand) 於小鼠體內早期血液動力學影像。

來自美國的 Valerie Carroll，研究題目是：過氧化氫不穩定 ^{18}F -FLT 前驅物於 UOK262 荷腎癌小鼠偵測 ROS 研究。活性氧化物 (Reactive Oxygen Species, ROS) 如過氧化氫 (H_2O_2) 在癌症發展及侵犯上扮演重要角色，此研究嘗試發展 PET 藥物用來偵測腫瘤微環境 (microenvironment) 中 H_2O_2 的含量，開發過氧化氫不穩定 ^{18}F -FLT 前驅物 ^{18}F -Peroxy-FLT 用來偵測細胞外 H_2O_2 的含量；如圖九(a)， ^{18}F -Peroxy-FLT 可和 H_2O_2 反應變成 ^{18}F -FLT 最後被增生的細胞所吸收，而細胞攝取實驗中若無加入 H_2O_2 ，則細胞攝取量很低，若於培養基加入 H_2O_2 後則細胞攝取提高，若使用其他 ROS (如 O_2^- 、 $\bullet\text{HO}$ 、 OCl^- 、 $\bullet\text{NO}$ 、 ONOO^- 、 tBuOOH 、 $\text{tBuO}\bullet$) 進行選擇性測試，可發現 ^{18}F -Peroxy-FLT 只和 H_2O_2 反應，具有高專一性，將能用於偵測體內 ROS。



圖九 過氧化氫不穩定 ^{18}F -FLT 前驅物 ^{18}F -Peroxy-FLT 開發。(A) H_2O_2 專一性細胞攝取機制，(B) 前驅物若無加入 H_2O_2 則 UOK262 細胞對 ^{18}F -Peroxy-FLT 的攝取偏低，(C) 加入 H_2O_2 後則 UOK262 細胞對 ^{18}F -Peroxy-FLT 的攝取隨濃度增加不斷有明顯攝取。

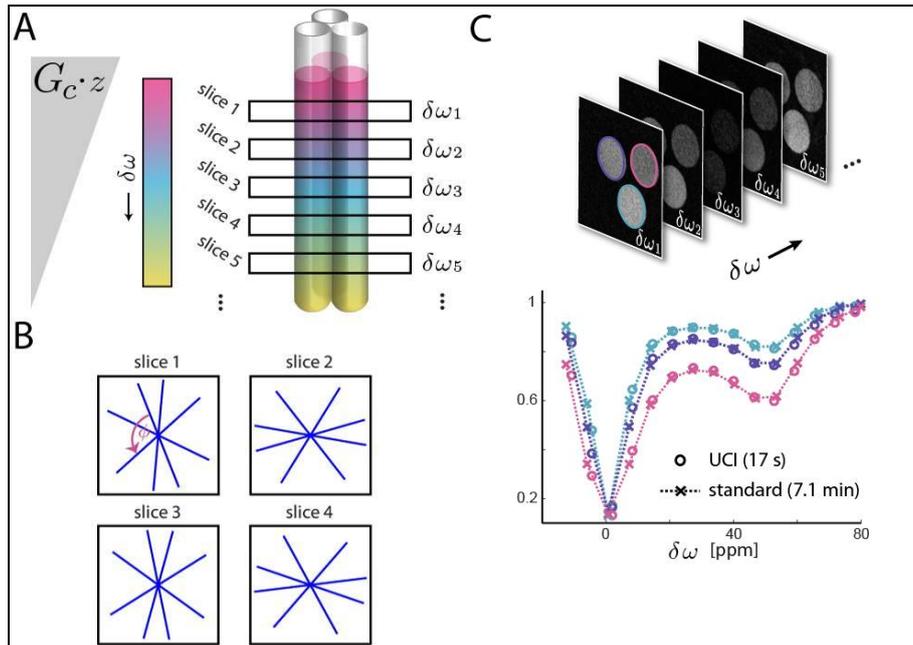
來自日本的 Hiroyuki Takuwa，研究題目為：發展清醒小鼠之顯微鏡/正子掃描同時測量系統。PET 藥物通常會藉由大腦血管流 (CBF) 進入腦中，因此有必要了解藥物進入 CBF 在 PET 測量時的影響；此外大腦神經傳導系統 (如多巴胺系統、血清素受體系統) 及糖代謝等也有可能受到神經活化、氧代謝及 CBF 的影響。此研究使用 single-ring OpenPET (SROP) 的概念 (開放的 PET 系統，如圖十)，其中光學顯影透過 CCD 收集 CBF 影像 (利用雷射斑點顯影 (LSI)) 並結合 PET 偵測多巴胺 D2 受體藥物 ^{11}C -Raclopride 之動態影像。結果可看到紋狀體 (Striatum) 有藥物積聚 (D2 受體)，小腦 (Cerebellum) 中則無積聚；此外 90 分鐘內 LSI 可連續觀察 CBF 影像。此清醒小鼠之影像系統未來將可應用於腦疾病機制之研究。



圖十 顯微鏡/正子掃描同時測量系統之構成及影像。(A) single-ring OpenPET(SROP)，包含 CCD 照相機及 PET，清醒小鼠則置於造影儀中心，(B) 元件的 3D 影像，(C)(D) 是紋狀體及小腦的 PET 影像，(E)(F) CBF 於 0 分鐘及 90 分鐘的 LSI 影像，顏色紅色為 CBF 訊號較高處。

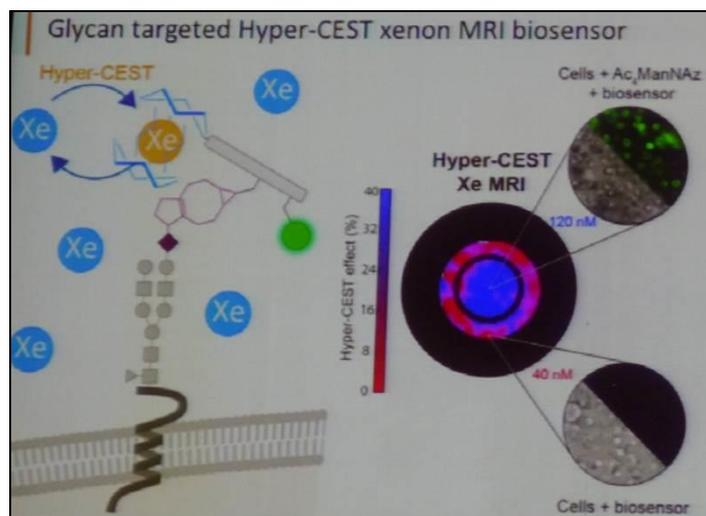
2. 磁振造影研究 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

2014 WMIC 海報獎章得獎的其中一位得獎者是來自德國的 Jörg Döpfert，研究主題為：研究 Ultrafast CEST 造影 (UCI) 用來快速篩選 CEST 對比劑。化學交換飽和轉移 (Chemical exchange saturation transfer, CEST) 是一種產生交換型 MRI 對比的技術，具有分子影像潛力。UCI 除了獲得光譜資訊外，也獲得空間資訊，因此多個樣品管能同時測量，且能加速收集效率，其原理如圖十一所示。此研究中使用 PARACEST 對比劑，並比較 UCI 和傳統 CEST 的光譜是一致的，但收集時間一個為 17 秒，一個則為 7.1 分鐘，大約相差 25 倍。故此種方法將可用於對比劑篩選。



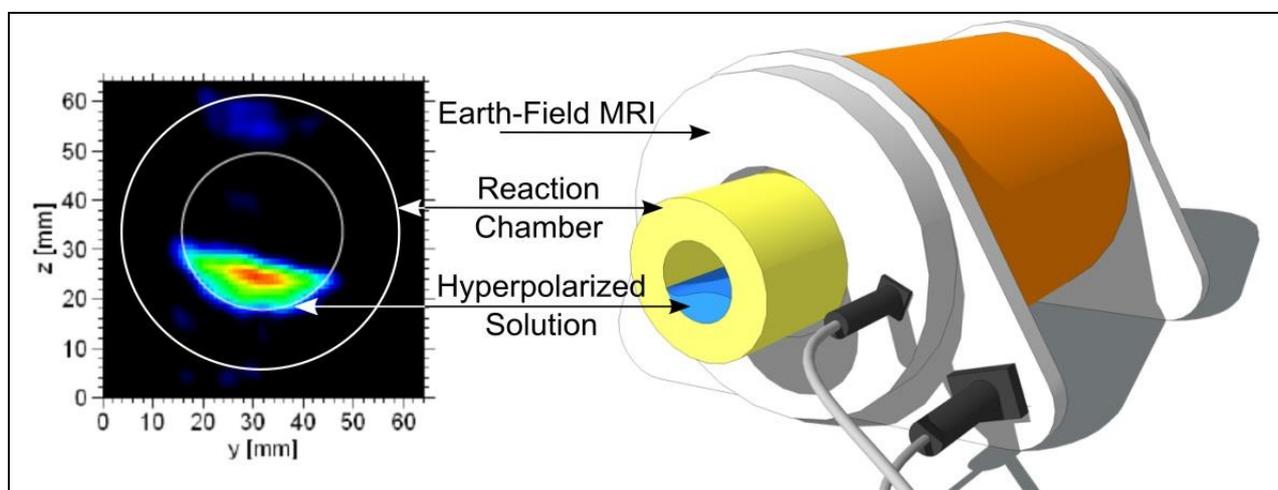
圖十一 (A) UCI 的原理及假體設計，(B) 徑像 k-space 讀值使用一黃金角度增量 $\phi = 111.25^\circ$ ，在每一個切面 (slice) 產生一獨特的軌跡，(C) 假體的 UCI 結果包含三管內含不同濃度的 PARACEST 對比劑 (淺藍線：7.5 μM 、紫色線：15 μM 、粉紅線：30 μM)。

來自德國的 Christopher Witte，研究題目為：使用 Hyper-CEST xenon (氙) 生物感應物質標靶細胞表面醣化 (glycosylation) 的 MRI 研究。CEST 的全名是化學交換飽和轉移，而醣化是正常或不正常細胞皆具有的常見修飾功能，故許多科學家相當重視醣化學，包括中研院翁啟惠院長在國際發表的重要研究。Hyper-CEST xenon 並不像傳統利用氫原子鬆弛現象，故可以使用於較低氫原子的一種替代 MRI 造影方法。此研究發展了具螢光/MRI 雙重顯影效果的生物感應物質，並且可標靶細胞表面的醣化作用，如圖十二。



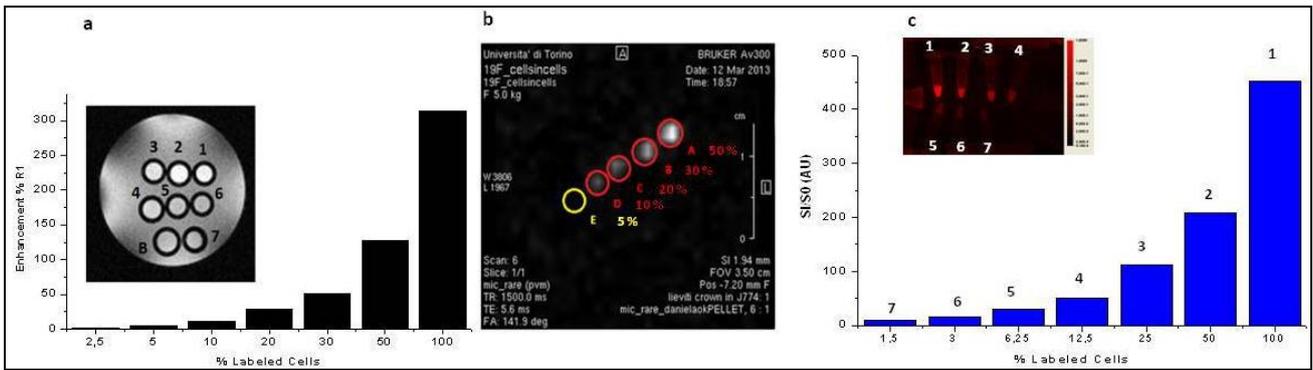
圖十二 Hyper-CEST xenon 之 MRI 生物感應物質並用於細胞表面醣 (Glycan) 標靶，其中 Ac4ManNAz 作為醣標靶物質。

來自德國的 Jan-Bernd Hövener，研究題目是：連續式原子核自旋過極化(hyperpolarization, HP) 是否可當作一種分子造影工具？MRI 的靈敏度較差於光學造影及核醫造影，原子核自旋過極化方法也許可以解決此種問題，並可用於代謝造影，但目前造影尚無法達成，可能原因有以下：(1) HP 分子壽命太短~10 秒，(2) 偵測本身會破壞 HP，一次性使用，無法用於多次訊號平衡，(3) 體外製造，有點像是對比劑。由於 HP 的訊號只來自 HP 分子，此研究探討連續式過極化 HP，並使用 paraHydrogen (pH_2) 作為體內對比劑，比其他 HP 分子壽命較長，搭配使用 SABRE (Signal Amplification by Reversible Exchange) 方法收集信號。結果顯示收集到的磁場訊號強度相當於使用 100 T 磁場得到的訊號，但實際上只需要給予 5 mT 的磁場。因此本研究能快速收集影像，如圖十三，且在低磁場下具有高靈敏度。



圖十三 MRI 使用連續式過極化造成強加速能力。此圖為連續式過極化 MRI 的 2D 投影，低濃度試劑如甲醇需要 4.6 分鐘會有 1 mm^2 的解析度 (3 mL, 80 mM)，至於具有較高 ^1H 濃度的水則需要 2.6 小時 (6 mL, 56 M, 20 mT 的極化)。

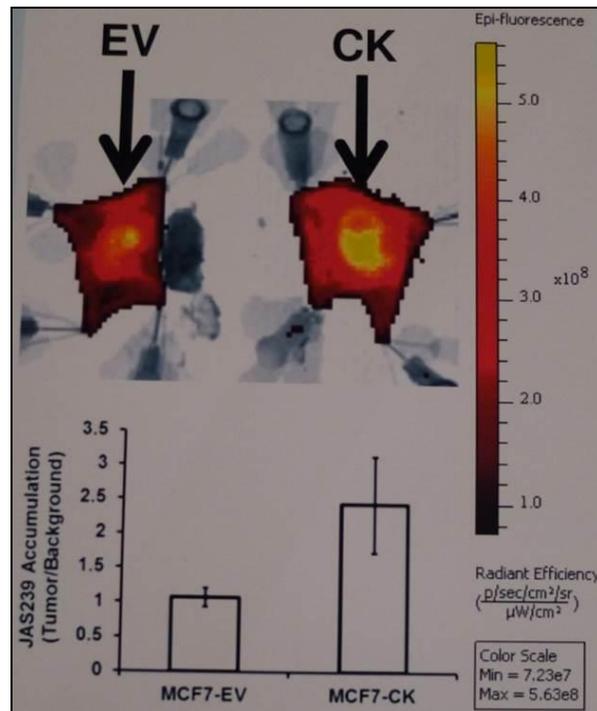
來自葡萄牙的 Francesca Garello，研究題目為：葡聚糖 (glucan) 分子作為單核球/巨噬細胞分子造影新工具。酵母葡聚糖分子 (Yeast glucan particle, GPs) 具有兩性特性 (amphiphilic) 且與單核球/巨噬細胞具有高親和力，因此很適合用來追蹤免疫系統細胞及發炎處。將 GPs 與順磁性物質 Gd、PFCE (Perfluoro-15-crown-5-ether) 及 Cyanine 螢光物質等結合，並和 J744.1 巨噬細胞一起培養，再進行 ^1H MRI、 ^{19}F MRI、NIRF 造影等實驗。如圖十四，可看到無論是 Gd 或是 PFCE 都能進入細胞，依照不同濃度則有不同的 MRI 對比效果。在關節炎小鼠也可看到 GPs 與發炎程度相關的 NIRF 影像。



圖十四 (A) J744.1 細胞與 Gd-GPs 混合培養並稀釋為不同濃度，並與無標靶細胞混合，進行 ^1H MRI 造影的結果。可看到較高濃度的標靶細胞具有較高的 MRI 顯影。(B) J744.1 細胞與 PFCE-GPs 混合培養並稀釋為不同濃度， ^{19}F MRI 造影結果。(C) J744.1 細胞和 Cyanine-GPs 混合培養並稀釋為不同濃度，NIRF 造影結果。100% 標誌細胞相當於 20 萬個標誌細胞/ μL 。

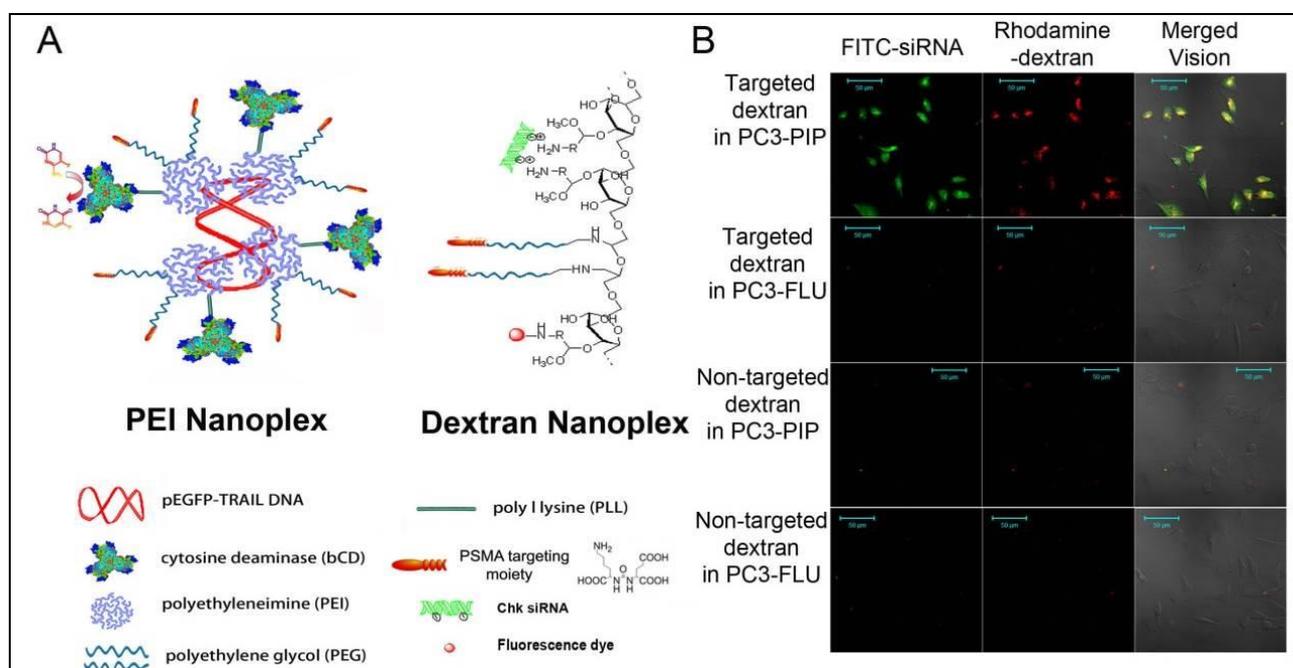
3. 光學造影研究 (Optical Imaging)

2014 WMIC 海報獎章得獎的其中一位得獎者，來自美國的 Sean Arlauckas，研究主題為：乳癌動物模式 Choline kinase 標靶的小分子治療診斷法 (theranostics)。已知小分子 JAS239 可作為 Choline kinase alpha (ChoK α) 的競爭藥物，並具有 NIRF 螢光，ChoK α 在乳癌表現與預後相關。JAS239 在 *in vitro* 能抑制細胞生長，在原位乳癌小鼠模式中，可看到 JAS239 在光學造影下可用來準確診斷經轉染 ChoK α 基因的腫瘤，如圖十五，生物分布、毒性測試及腫瘤抑制實驗已進行，與 MN58b 藥物相比，可抑制腫瘤生長且副作用較小。



圖十五 原位乳癌小鼠模式中，可看到具 ChoK α 轉染的小鼠 (CK)，其 JAS239 攝取量高於控制組 (EV) 的腫瘤攝取，約可達 2.5 倍。

另一位海報獎章得獎者是來自美國的 Zhihang Chen，研究主題為：PSMA 專一性診斷治療用奈米混合體 (Theranostic Nanoplexes) 用於攝護腺癌基因治療。目前攝護腺癌及轉移癌亟需有效療法，PSMA 指專一表現於攝護腺癌之表面膜蛋白，此研究發展針對攝護腺轉移癌之診斷治療用奈米混合體(如圖十六 A)，其中一種骨架為 polyethyleneimine(PEI)，包覆 Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 的 cDNA、bacterial cytosine deaminase (bCD)、GFP 及 PSMA 專一性物質，其中 bCD 可將無毒的 5-FC 轉成 5-FU；另一種骨架為 Dextran，並攜帶 PSMA 專一性物質及螢光，可觀察細胞專一性攝取情形。藉由建立這種治療型的奈米混合體，將可以攜帶 SiRNA 或 cDNA 並專一性標靶至攝護腺癌。

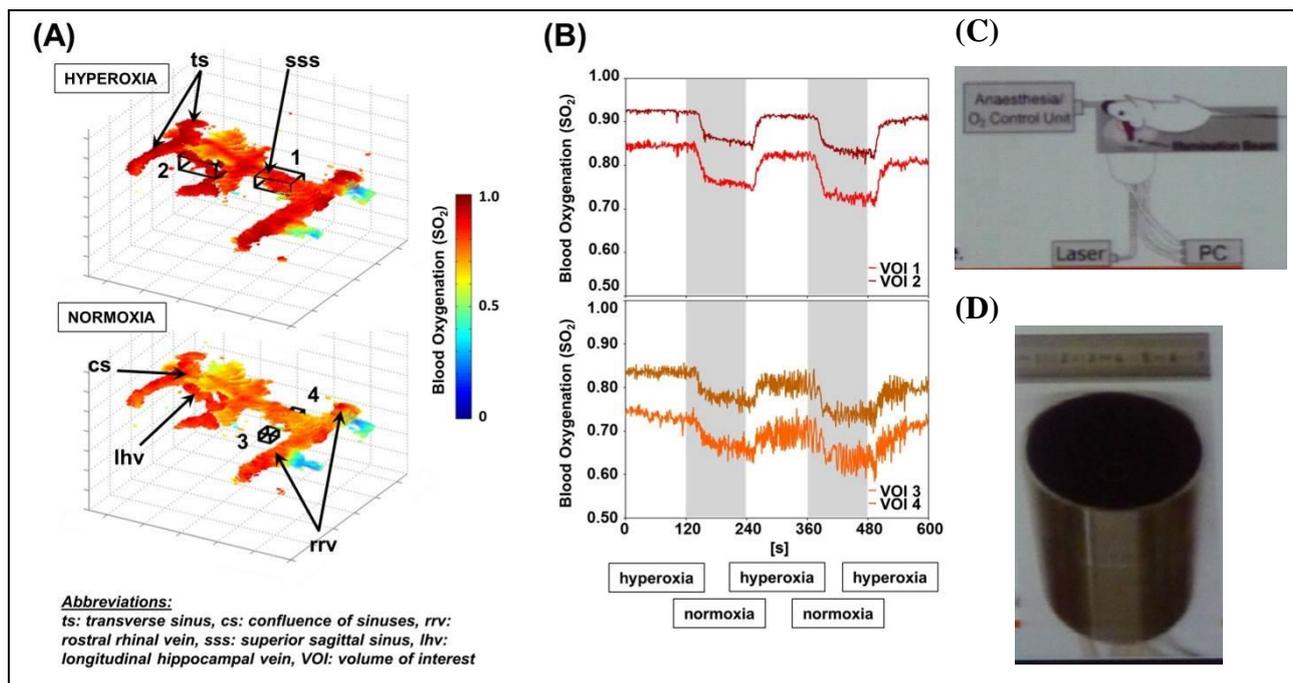


圖十六 (A) PEI 及 Dextran 奈米混合體結構。(B) 將 PSMA-Dextran 奈米混合體加入兩種 PC3 細胞 (其中 RIP 有表現 PSMA，FLU 沒有表現 PSMA) 6 小時，觀察到有 PSMA 表現的細胞攝取較多的 PSMA-Dextran 奈米混合體。

另一位海報獎章得獎者是來自日本的 Kenji Nakagawa，研究主題為：腫瘤生長中癌症缺氧及發炎反應之體內生物冷光造影 (bioluminescence, BLI)。腫瘤區域容易有缺氧及發炎，因此缺氧引發因子 (HIF) 常常會調控像是代謝、血管新生、細胞存活及遷移，造成腫瘤對治療的抗性，發炎則有可能會提升 NFκB，增加腫瘤增生及轉移。他們發展了一種多重生物發光系統 (multi-bioluminescence reporter system, MRS)，可以反應 HIF (透過 Rluc) 及 NFκB (透過 Fluc) 的提升，將可用來提供細胞缺氧及發炎的資訊，可用來研究微小環境 (microenvironment)，開創治療新機。

4. 光聲顯影研究 (Photoacoustic、Optoacoustic Imaging)

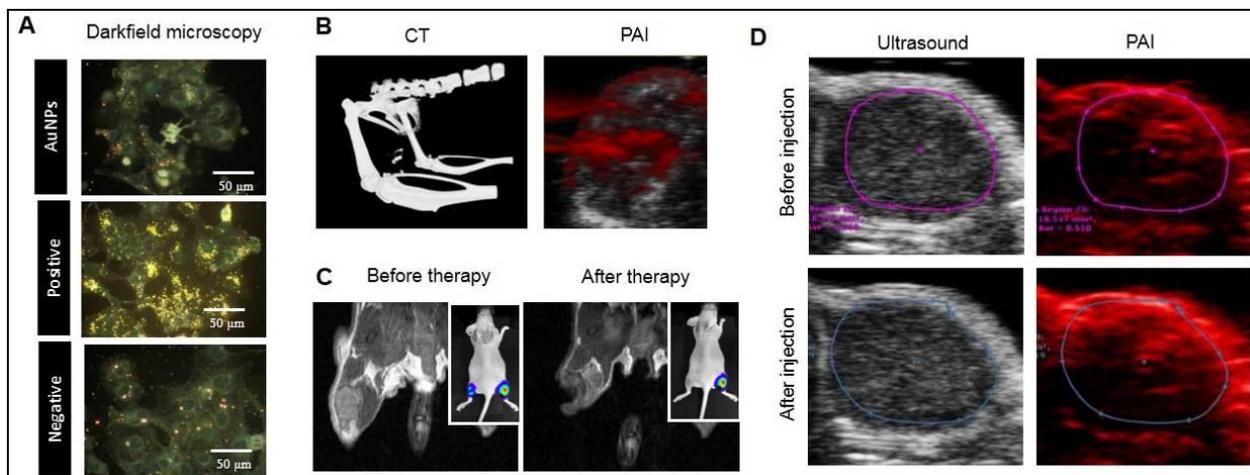
來自德國的 Sven Gottschalk，發表論文題目：全鼠腦血氧改變之 5 維光聲斷層顯影 (5D optoacoustic tomography) 研究。神經元活性與大腦血流 (hemodynamics, HDs) 息息相關，透過測量大腦 HDs 參數，如有氧及脫氧血紅素 (HbO 和 Hb)、CBV、全血紅素 (HbT) 及 CBF 等，可以間接評估神經元活性；然而目前功能性神經造影方法 (如 fMRI、光學造影、光聲顯微顯影等) 無法即時觀察這些參數改變。如圖十七，此研究利用 5 維光聲斷層顯影並於小鼠通予全氧 (hyperoxic, 100% O₂) 或正常氧氣含量 (normoxic, 20% O₂) 之麻醉氣體，每 2 分鐘更迭一次，共收集 750 個時間點，非侵入性地觀察深部大腦 HDs 的快速改變；利用公式求得血氧數值 (Blood Oxygenation, SO₂): $SO_2 = HbO / (HbO + Hb)$ 。實驗設置的 VOI 如下：VOI1 在 superior sagittal sinus，VOI2 在 longitudinal hippocampal vein，VOI3 和 VOI4 在皮質當作樣板，然而血管外的訊號雜訊比較差。本研究初次嘗試同時即時收集大腦 HDs 訊號 (如 HbO、Hb、SO₂、HbT、CBV 等)，結果說明本方法對於用於老鼠神經造影研究相當適合。



圖十七 小鼠在麻醉時通全氧或正常氧氣含量之腦血氧即時影像。(A) 可看到 VOI1~4 的位置以及麻醉時通全氧及正常氧氣含量之影像，(B) 不同時間點之 VOI 定量結果，(C) 小鼠及通氣設備、造影設備擺放相對位置，(D) 探頭外觀，直徑約 7 cm。

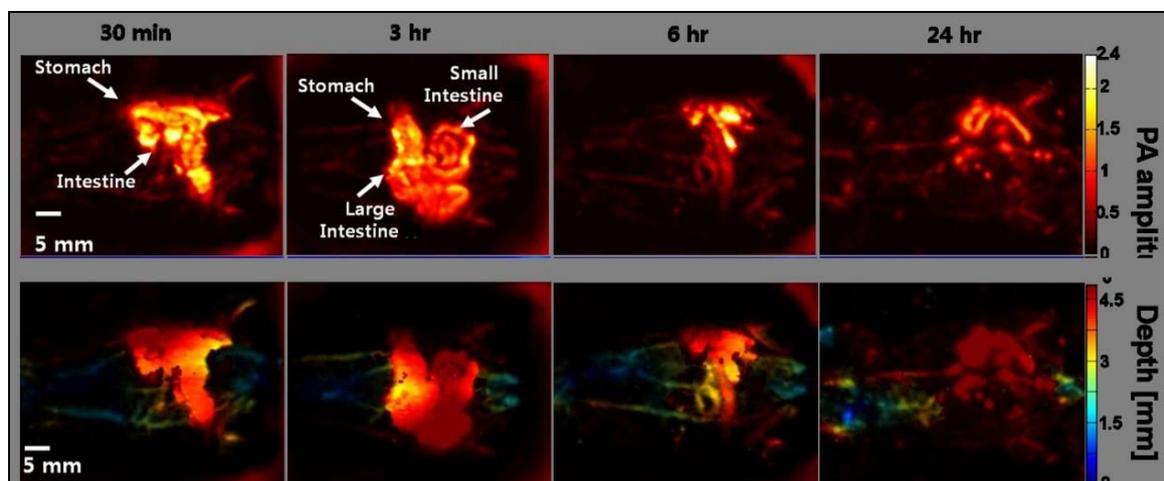
來自比利時的 Antoine D'Hollander，研究題目為：金奈米星粒子修飾 Nanobody 作為 HER2 表現腫瘤之多功能造影及光熱治療。金奈米星粒子具有光聲顯影 (PAI)、CT 斷層掃描多功能造影以及光熱治療 (PTT) 等潛力，並透過光聲顯影 (PAI)、CT 斷層掃描及電感耦合電漿體

光學發射光譜儀 (ICP-AES)、暗視野顯微鏡等儀器觀察細胞 (腫瘤) 專一性攝取表現。給予荷人類卵巢癌 SKOV-3 腫瘤小鼠藥物 (40 μg) 後, 使用 PTT 進行腫瘤治療, 並利用 BLI、PAI 及 CT 等觀察療效, 如圖十八, 可看到相當好的診斷及治療效果。因此, 此專一性金奈米星粒子藥物將可幫助減少腫瘤診斷及治療上的複雜處境。



圖十八 (A) 可看到暗視野顯微鏡影像中, SKOV-3 細胞 (Positive) 專一性攝取藥物表現, (B) 藥物於小鼠體內之 CT 及 PAI 影像, (C) 經 PTT 治療前後小鼠 BLI 影像, 可看到經治療後左邊腫瘤訊號消失, (D) 比較注射藥物後腫瘤內超音波及 PAI 影像。

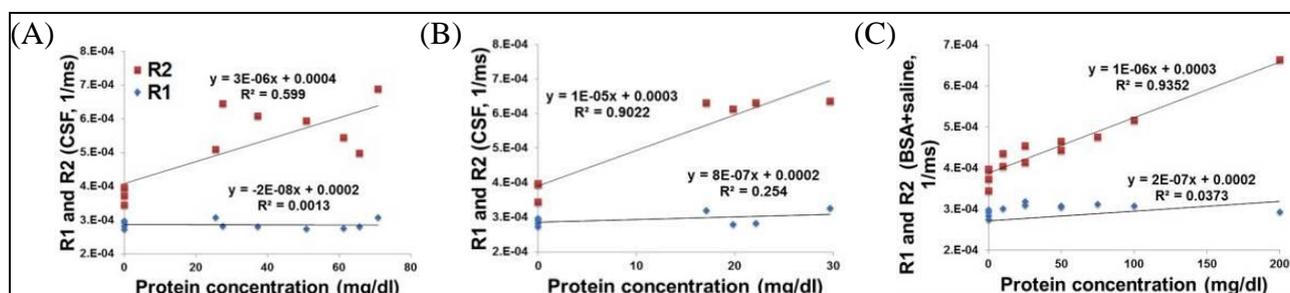
來自美國的 Yumiao Zhang 發表的論文, 題目為: 奈米 naphthalocyanine 有機分子 (Nc) 應用於非侵入式功能性光聲及正子小腸造影。目前消化道檢查需要更安全且更新的分子造影方式, 此研究利用有機奈米粒子 Nc 可避免消化吸收, 並用於光聲造影, Nc 約 20 nm, 具有可調性 (tunable) 且有 NIR 吸收, 並加入 Pluronic F127 聚合分子, 並純化濃縮使用。如圖十九, 小鼠口服此藥物後不會被吸收, 會經由糞便排出, 所以可以看到消化道低背景值且高解析度影像。此外, 透過 ^{64}Cu 標誌後可以進行全身影像。



圖十九 口服有機奈米藥物後, 體內消化道光聲追蹤影像。

5. 神經學領域 (Neuroscience)

2014 WMIC 海報獎章的其中一位獲獎者是來自美國的 Alexia Daoust，題目為：腦脊髓液 (CSF) 的 MRI 鬆弛特性研究。由於 CSF 和組織有不同的鬆弛特性，這篇研究使用 14.1 T 的 MRI (Bruker) 觀察從人體及大鼠取出的 CSF 的 T1 及 T2 時間，結果可看到 CSF 的 T1 和 saline 很相近，但是 T2 差很多。如圖二十，CSF 的 R2 和蛋白質濃度有正相關，R1 和蛋白質濃度無相關性，隨著蛋白質濃度不同，CSF 的 R2 改變量大於 BSA 約 10 倍，可能是順磁性離子使 CSF 的 T2 變小，也有可能是 CSF 中某種特殊蛋白有較好的鬆弛特性；大鼠體內 CSF 測得的 T2 值 (約 0.5 秒) 較小於體外 CSF 的 T2 值 (約 1.7 秒)，因此剩餘的梯度無論是來自造影序列或是大腦，對高強度場下正確量測梯度都可能很重要。

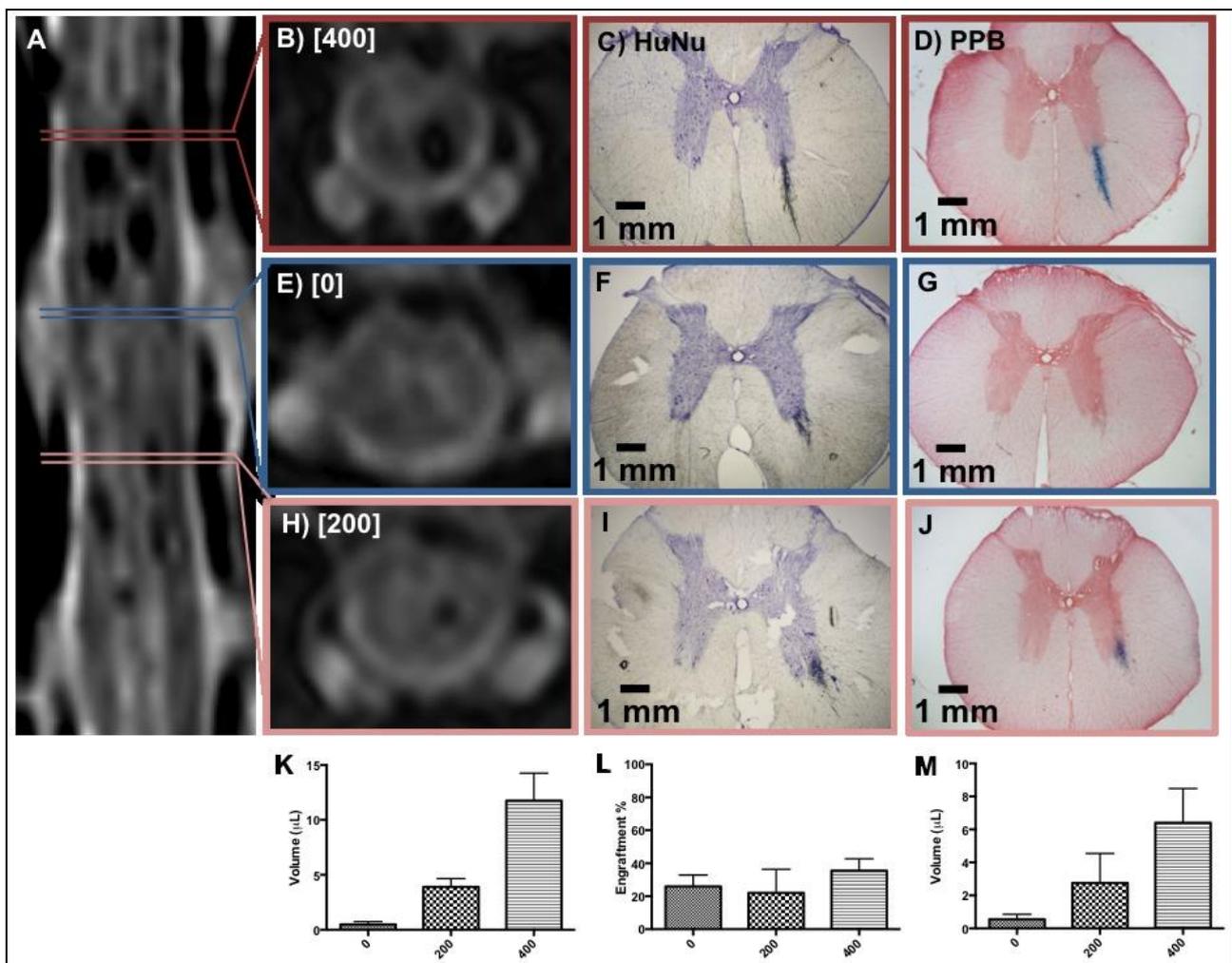


圖二十 人類 (n=7) 及大鼠 (n=4) 的 CSF 測定，其中 R1 (藍色點) 及 R2 (紅色點) 是利用 14.1T MRI 測量的結果，其橫軸為蛋白質濃度。實驗對象：(A) 人類 CSF、(B) 大鼠 CSF、(C) saline + BSA。R2 和蛋白質濃度有良好的線性回歸。

另一位海報獎章獲獎者，來自韓國的 Kang-Hoon Je，題目為：利用體外綠頻自動螢光造影判定腦中風研究。該團隊最近指出腦內的綠頻自動螢光發光可以反映暫時性頸動脈栓塞 (tMCAO) 小鼠的三苯基氯化 (TTC) 栓塞斷層掃描結果，為了比較暫時性頸動脈栓塞及永久性頸動脈栓塞 (pMCAO)，使用兩種小鼠模式，並分別於 1,2,3,6,12,24 小時進行 TTC 栓塞斷層掃描，之後將腦取出進行 2 mm 冷凍切片，並觀察綠頻自動螢光發光。tMCAO 小鼠可以看到 TTC 造影和綠頻自動螢光發光具有相同定位表現，但 pMACO 小鼠中 TTC 造影只能在較後的時間點 (6-24 小時) 看到，綠頻自動螢光發光可以在全部的時間點看到，且在 6-24 小時顯示相對均勻的栓塞區域。因此綠頻自動螢光發光具有和 TTC 相等或更佳的大腦栓塞偵測能力。

另一位海報獎章獲獎者，來自美國的 Jason Lamanna，題目為：靜脈鐵劑標記臨床人類神經幹細胞於豬脊髓 MRI 造影、進行安全性及有效性追蹤。目前脊椎內利用幹細胞移植治療多

種神經病變的臨床試驗正在進行，但移植中位置決定、劑量定量及死亡細胞中辨認遷移細胞的方法還沒有很完備。順磁性奈米鐵（SPION）已獲 FDA 認可，故發展辨認遷移細胞中包含的 SPION 將可提供臨床移植的障礙。如圖二十一，此研究培養人類胚胎皮質神經幹細胞，並加入不同濃度的 SPION（0-1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）培養 7 日。將[200]及[400]兩種濃度的細胞移植至迷你豬中（ $n = 9$ ），並 2 周 1 次收集 MRI 影像，同時於第 2、4 及 6 周分別犧牲一組（ $n = 3$ ），收集脊柱組織後進行普魯士藍染色，可看到染色結果與 MRI 低下訊號的體積相仿。因此無論是染色或 MRI 都可以看到 SPION 的積聚。



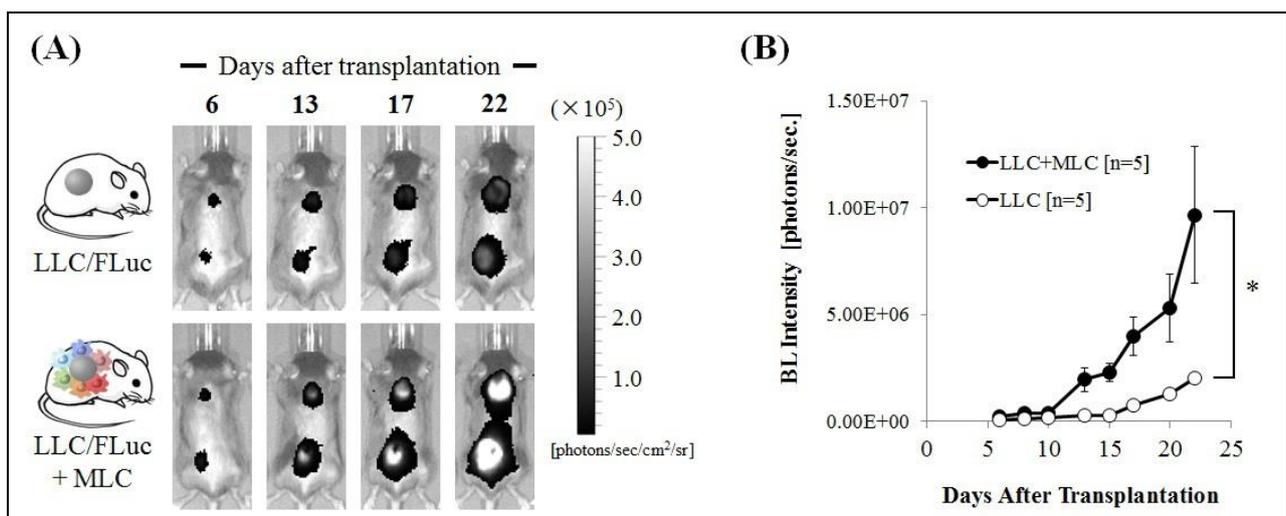
圖二十一 SPION 標誌遷移細胞。(A) 為 6 周後的 MRI T2* 冠狀切面造影，其軸向切面可看到[200](B) 及[400](H) 組影像上訊號低下的 4 個地方，在[0]組(E) 則無看到。(C)(F)(I) 是 HuNu 存活細胞染色的結果，不過在普魯士藍染色的結果，可看到[200](D) 及[400](J) 組具有普魯士藍染色反應，在[0]組(G) 則無看到。(K) 為 MRI 影像的定量結果，可看到[400]較高；(L) 為 HuNu 存活細胞染色可看到無差異；(M) SPION 的體積，經過校正後，可看到[400]較高。

來自腦神經研究儀器開發的最新資訊，Mediso 公司於 Industry Workshop 發表了最新型的

PET/CT 產品 - MultiScan LFER 150，其 FOV 為 20 cm，可完美地使用於小鼠及靈長類腦部研究，其特色為：儀器機頭及診斷床分開的設計。造影時，診斷床不動（停置於機頭當中不必前進），藉由儀器機頭內部 PET 順著診斷床方向前後移動，進行 PET/CT 掃描；此外在進行靈長類腦部研究時，藉由儀器機頭的自由轉動，可調整使動物以坐姿進行造影。據了解日本神戶 RIKEN 分子影像中心 Hirotaka Onoe 博士實驗室，正在安裝第一台此款新型 PET/CT 預計進行相關前驅研究，會議中他也分享過去在靈長類腦部相關研究成果。於會場取得之儀器介紹資訊如附錄四。

6. 癌症領域 (Oncology)

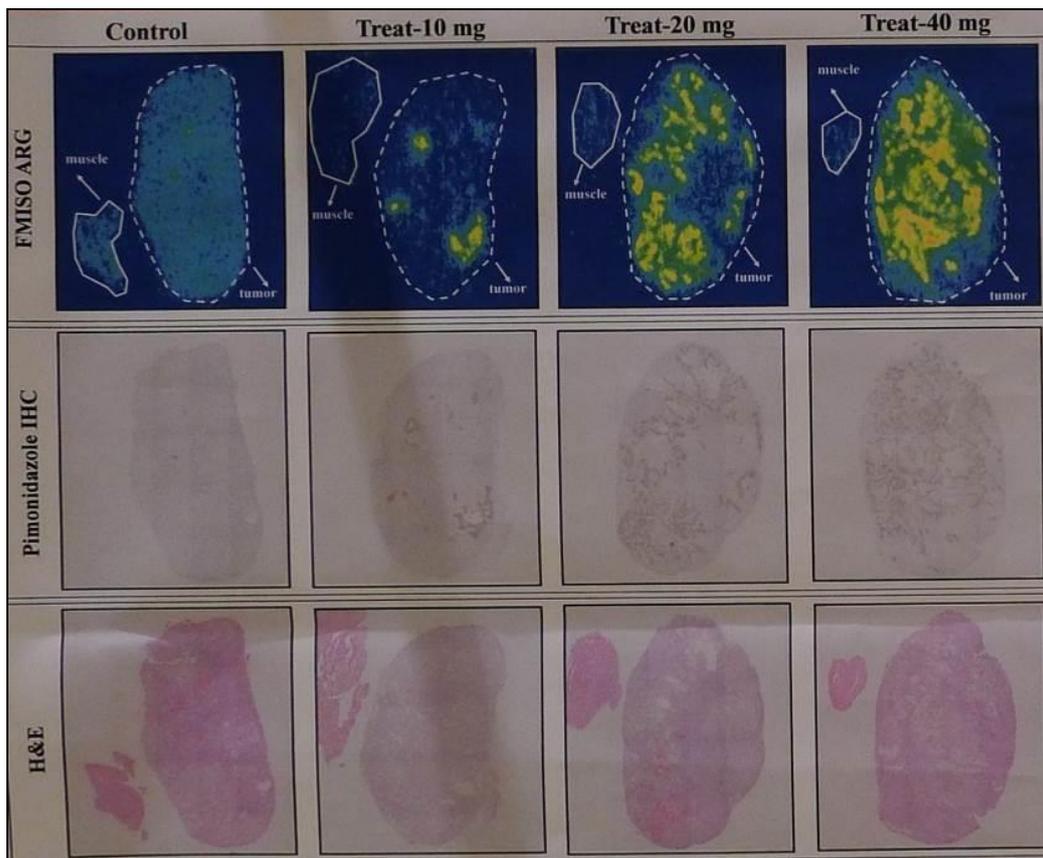
癌症領域研究，2014 WMIC 海報獎章的其中一位獲獎者，來自日本的 Takuya Tsubaki，題目為：利用體內光學造影進行腫瘤內類巨噬細胞功能分析。癌症的浸潤和多種脊髓細胞有關，如腫瘤相關巨噬細胞 (TAM)、樹突細胞、中性球及脊髓抑制細胞...等等。TAM 和腫瘤抑制、血管新生、腫瘤侵略和異位生長有關，在淋巴結和脾臟的 TAM 也可能在腫瘤生長及延展中扮演重要角色。此研究將類巨噬細胞 (MLCs) 分離出來，並加入帶有冷光基因的肺癌細胞 (LLC/luc) 共植入小鼠，透過冷光造影可以看到加入 MLCs 的 LLC 生長較快速，此外將 MLCs 加入 LLC 有轉移特性的細胞株 3LL/Luc2，也可以看到轉移的生長速度及數量增加 (如圖二十二)。



圖二十二 將 LLC/Luc 與 MLCs 共植入 C57BL/6J 小鼠後，利用 IVIS 觀察腫瘤生長，並與控制組小鼠比較。(A) 有 MLC 的腫瘤生長快速，(B) 此為 IVIS 定量圖。

來自日本的 Wenwen Yu，發表研究題目：蕾莎瓦治療後利用 ^{18}F -FMISO 觀察腫瘤內氧程

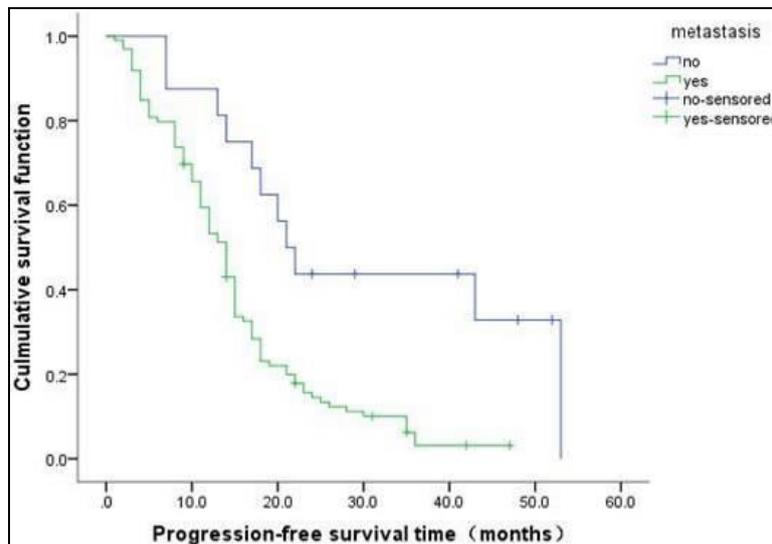
度改變。口服藥蕾莎瓦 (sorafenib) 是腫瘤血管新生抑制藥物，但腫瘤飢餓狀態 (starvation) 及血管正常化與血管新生療法有關，此研究利用 ^{18}F -FMISO 觀察蕾莎瓦治療 A498 腎腫瘤後的氧程度變化，結果可發現， ^{18}F -FMISO 積聚與蕾莎瓦治療劑量相關，且與 pimonidazole (一種缺氧染劑) IHC 染色區域一致，同時也與血管減少程度有關，如圖二十三。A498 腫瘤血管豐富，且表面表現 HIF-1 α ，能引發 VEGF 及 PDGF-B 等生長因子增生；蕾莎瓦有抑制血管新生效果，同時能抑制 VEGF 受體及 PDGF-B，因此蕾莎瓦也許會造成 A498 腎腫瘤之急性腫瘤缺氧/腫瘤飢餓狀態。



圖二十三 經給予蕾莎瓦治療後，觀察小鼠腫瘤內 ^{18}F -FMISO 的積聚、pimonidazole IHC 缺氧染色及 H&E 染色結果。 ^{18}F -FMISO 積聚與缺氧染色結果一致，其積聚量與蕾莎瓦治療劑量成正相關。

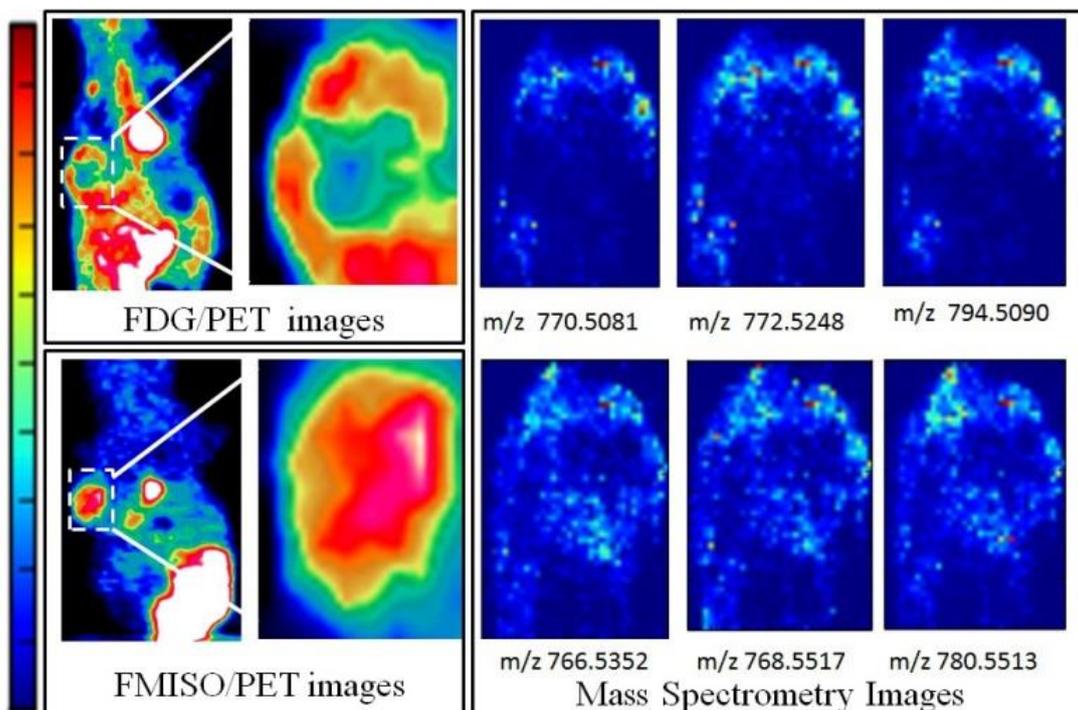
另一位海報獎章獲獎者，來自中國的 Wei Zhang，題目為：復發型卵巢癌經初次治療後、腹腔內癌病 SUVmax 可預測病人預後研究。共有 145 位懷疑有復發卵巢癌，經化療後或手術後的病人，進行 ^{18}F -FDG PET/CT 掃描，共有 116 位進行追蹤，其中有 82 位有腸轉移 (SUVmax 從 0.9 到 19.9)，40 位有淋巴轉移 (直徑 0.5 到 6.9 公分，SUVmax 從 0.7 到 12.9)，20 位有其他非腹腔疾病。如圖二十四，在腹腔疾病病人中的存活曲線，可以看到局部轉移的病人 PFS (Progression-free survival) 較長。因此 ^{18}F -FDG PET/CT 對於腹腔轉移偵測是有價值的，腹

腔內癌病的 SUVmax 可作為經化療或手術後，復發卵巢癌的預後因子；腹腔內較瀰散的 FDG 攝取可能會有較差的疾病存活率。



圖二十四 病人有/無腹腔疾病的 PFS (Progression-free survival) 存活曲線。有：綠色，無：紫色。

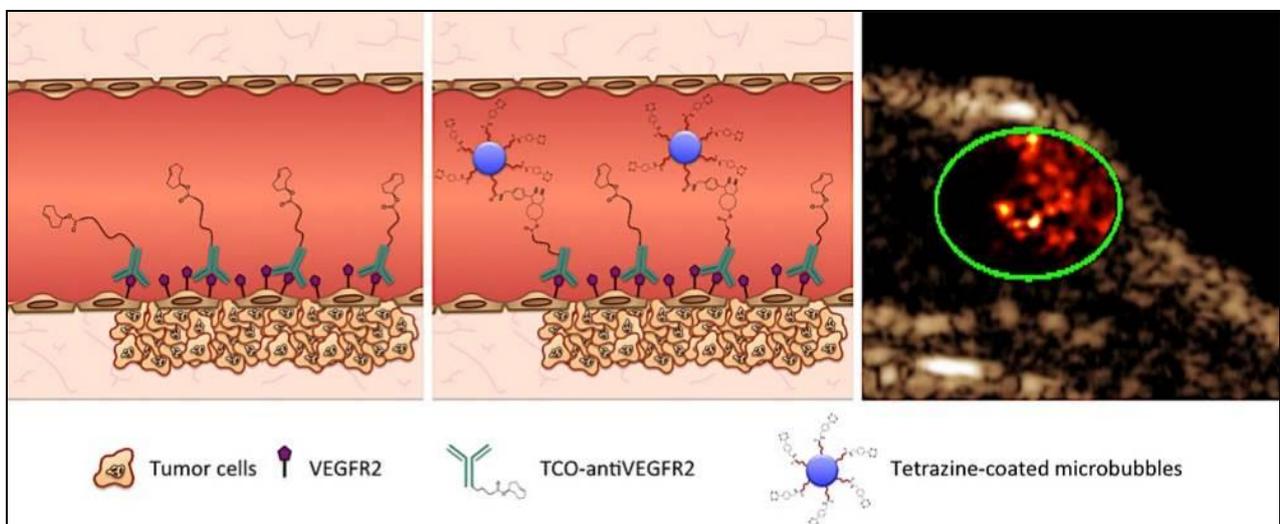
來自中國的 Peilin Wu，研究題目為：透過 PET 及質譜影像找尋生物指標。過去 ^{18}F -FDG 及 ^{18}F -FMISO 等藥物可看到糖代謝或缺氧，質譜則扮演檢驗組織中上千種分子的利器；如圖二十五，此研究利用質譜成像 (ESI MSI) 來觀察、定位小鼠體內糖代謝及缺氧的區域，同時也希望找出腫瘤生物指標。此種先進方法配合 PET 及 ESI MSI 影像可用來找出更多相關分子，也可以用來找尋癌症或其他疾病的生物指標。



圖二十五 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -FMISO 及相對應的 ESI MSI 質譜影像。

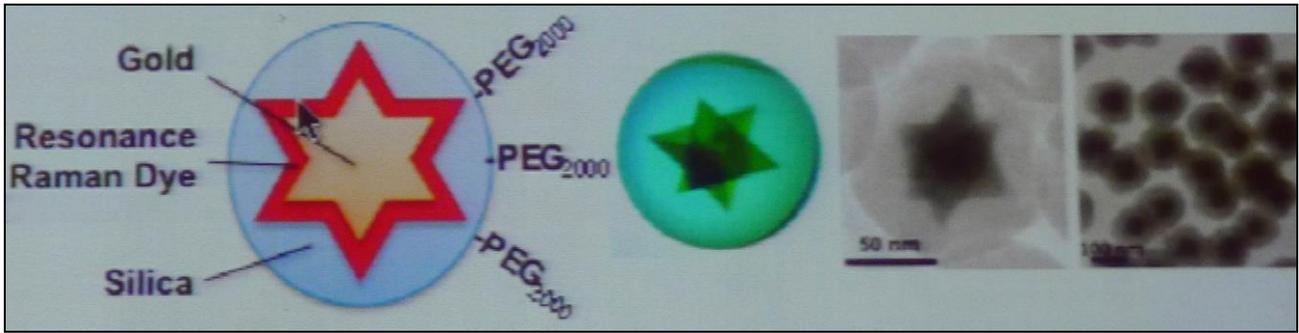
7. 奈米粒子研究 (Nanoparticle)

來自加拿大的 Aimen Zlitni，研究題目為：氣泡捕捉：新型生物正交化學 (bioorthogonal chemistry) 超音波對比劑。標靶微氣泡 (Targeted microbubbles, MB's) 的使用讓超音波可看到專一性分子目標，一般可透過共價鍵結或 biotin-streptavidin 方式將配體與 MB's 結合。如圖二十六，此研究透過生物正交化學方法，即 tetrazine 和 trans-cyclooctene (TCO) 具有專一性鍵結的方法，先讓 TCO-antiVEGFR2 抗體專一性抵達體內標靶器官，其他器官會將之清除，接著投與修飾有 tetrazine 的 MB (MB_{TZ}) 與 TCO 專一性結合，比較有/無視先給予 TCO-抗體時腫瘤的攝取情形，本研究結果說明此種新型 MB 對比劑具有專一性，將可用於抗體藥物發展研究。

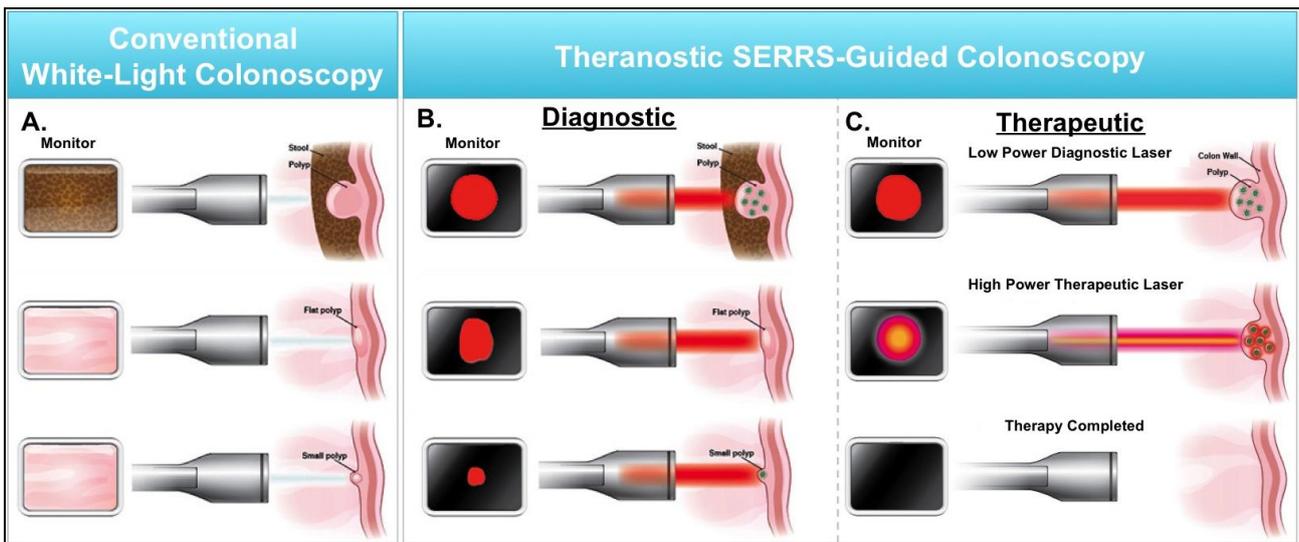


圖二十六 生物正交化學前標靶 (pretargeting) 技術應用於超音波造影。由左至右圖(1) 於 SKOV-3 人類腺癌 (VEGFR2 表現) 腫瘤中，事先給予 trans-cyclooctene 修飾的 antiVEGFR2 抗體，(2) 再加入 tetrazine 修飾的 MB，將可使藥物專一性積聚於腫瘤，(3) 並用來進行超音波造影。

來自美國的 Stefan Harmsen，研究題目為：表面強化拉曼散射 (SERRS) - 金奈米星粒子 (nanostar) 用於高專一性大腸腺癌診斷及治療。大腸癌屬非常見腫瘤但可預防，與息肉 (polyp) 與家族性結直腸息肉綜合症 (FAP) 有關，因此早期診斷顯得非常重要。此研究開發之 SERRS-Nanostar 藥物，如圖二十七，中央為金奈米粒子接合拉曼共振染劑，可利用 785 nm 雷射偵測，外覆蓋一層接合 PEG 之 Silica；此藥物相當敏感，可偵測腫瘤之大小為 100 μm - 1 mm，同時藥物集中在腫瘤內吸收能量並提高 20°C。此藥物除了可診斷病變組織及病變前息肉，透過臨床開發的 Raman 內視鏡，也可以在 Raman 影像引導下進行病變治療 (如圖二十八)。

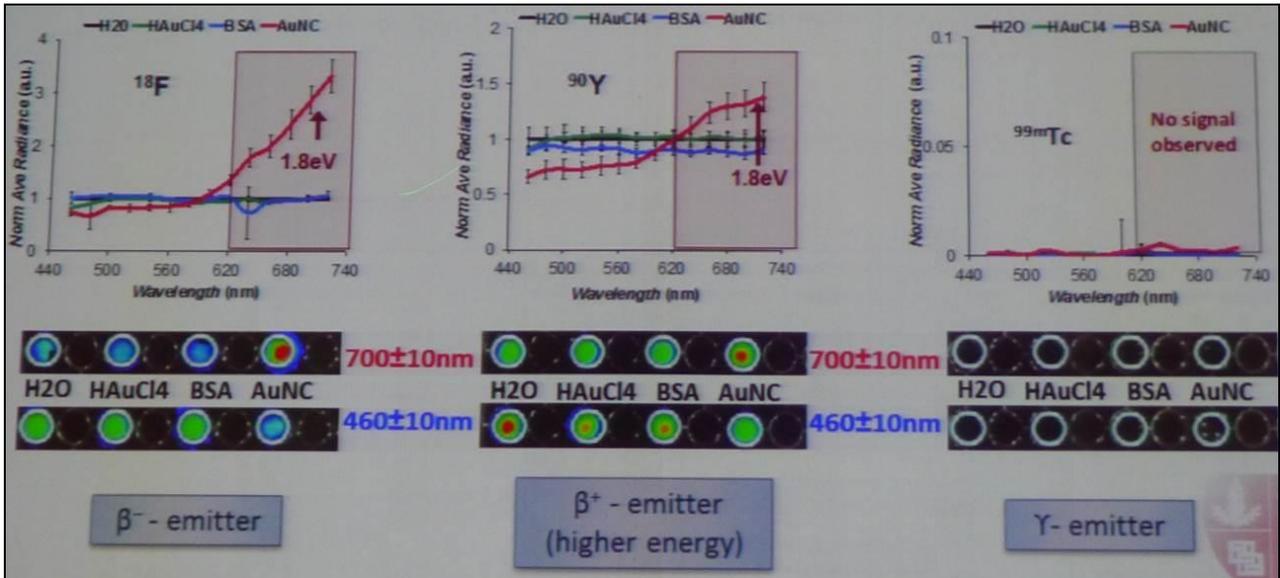


圖二十七 表面強化拉曼散射 (SERRS) - 金奈米星粒子用於高專一性大腸腺癌診斷及治療。可看到藥物設計之示意圖及 TEM 影像。

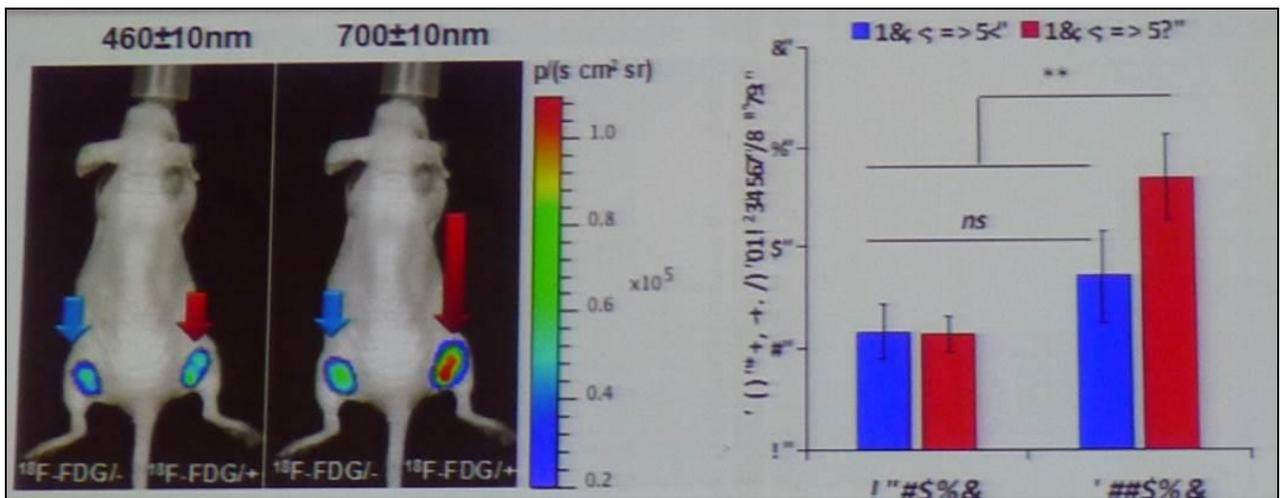


圖二十八 SERRS 引導結腸鏡檢查及傳統結腸鏡檢查比較。(A) 傳統結腸鏡若病變被糞便擋住、太平坦或小於 5 mm 可能無法偵測，(B) SERRS 引導結腸鏡檢查可克服以上問題，拉曼訊號可穿過糞便，且可偵測很小的病變，提供 Yes/No 清晰的訊息，(C) 若給予較高能量，則可進行病變治療，並利用 Raman 觀察治療效果。

年輕學者獎章的其他兩位競爭者，其中一位是來自 Stanford 大學的 Olga Volotskova 博士，她的題目是：研究金奈米微粒進行契忍可夫輻射能量轉移 (CRET) 可作為腫瘤造影及定位的新利器。契忍可夫輻射 (Cerenkov Radiation) 的應用如直線加速器治療及造影等，而無論是 ^{18}F 及 ^{90}Y 射源的使用都可放出契忍可夫輻射的連續光譜 (如圖二十九)。CRET 指的是一種波長改變的現象，即將奈米載體作為能量的中介體，在放射性核種進行 β 衰變的過程，契忍可夫的高能量被奈米載體吸收後放出可見光 (及 NIR)，可用來做分子造影 (如圖三十)。早期研究顯示，金奈米微粒 (AuNC) 為低毒性並可用作造影材料，具有雙功能造影 (契忍可夫及 NIR 造影) 的潛力。AuNC 有以下優點：1. 腫瘤分子造影及手術中引導雙功能、2. β 放射免疫治療 (如 Bexxar 及 Zevalin)。



圖二十九 比較 β^- 射源 ^{18}F 、 β^+ 射源 ^{90}Y 及 γ 射源 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ，置於水、四氯化金、BSA 及 AuNC 在螢光下的吸收。可看到 ^{18}F -AuNC 在 700 nm 的螢光光譜中有非常強的訊號，而 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AuNC 則無任何訊號。

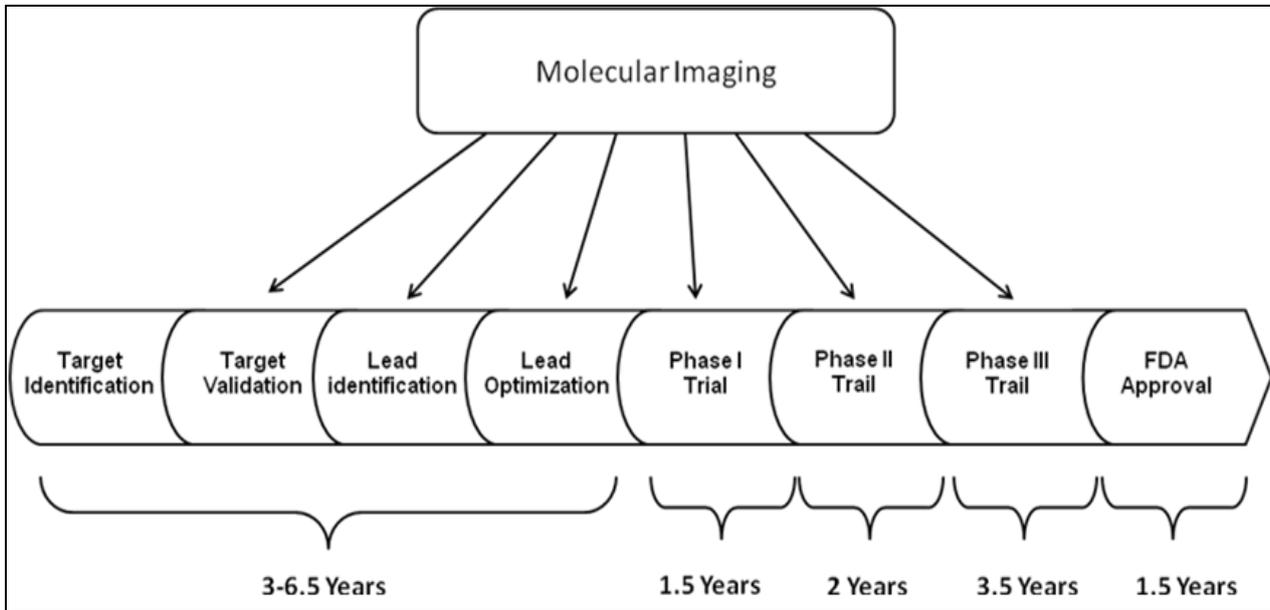


圖三十 左圖是小鼠注射包覆放射性藥物的 matrigel，左大腿注射的是 ^{18}F -FDG only，右大腿注射的是 ^{18}F -FDG 及 Au-BSA，並收集光譜在 460 nm 及 700 nm 的光學影像。右圖是影像定量的結果，可看到 ^{18}F -FDG+Au-BSA 在 700 nm 的定量值較 ^{18}F -FDG only 高。

2014 WMIC 的論文題目中，可看到奈米粒子（如微脂體、金奈米粒子、SPION、奈米碳管...等）極為廣泛地應用在核醫、MRI、CT、光學、超音波以及光聲造影等研究領域；本所同位素應用組目前開發多項藥物，涵括以上各種奈米粒子，並與國際研究趨勢接軌。此外，在亮點演說部分，Michal Neeman 教授回顧的 45 篇論文中，奈米粒子相關研究即佔了 17 篇，而其中金奈米粒子的應用論文更佔了 6 篇；教授也談及過去煉金研究盛行，現今看來奈米金仍具多元應用價值，使金奈米粒子一度成為會場焦點。

(二) 臨床領域 (Clinical Field)

如何將實驗室研究的結果迅速發展成為有價值的醫療成果，將是轉譯醫學成功的關鍵，而新藥開發時間很長，大約花費 10 至 15 年時間，每一個階段需要分子影像來幫助進行，如此可以縮短其時程。圖三十一說明，分子影像可幫助新藥開發的進行，將能有效縮短時程。



圖三十一 分子影像幫助新藥開發的進行，將能有效縮短時程。

臨床前試驗（動物實驗）之分子影像資料非常重要，因為在臨床前動物試驗所顯示分子影像，未來在臨床人體試驗亦會相同呈現，故本所同仁在實驗室動物實驗之分子影像數據，應妥善保存。

轉譯醫學是從實驗室 (bench) 研究到臨床 (bedside)，再把在臨床試驗所產生議題 (Issue) 帶回到實驗室繼續進行研究，這種雙向溝通交流，才是達成轉譯醫學真正目的。

本次世界分子影像研討會，發表 969 篇論文，只有 10 餘篇是有關臨床試驗論文，在這 10 餘篇論文中，大部分是屬於核醫方面，其次是 MRI，Optical 方面非常少。以下將為大家介紹 7 篇臨床試驗論文：

1. First-in-Human Molecular Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer Metastases Using the ¹¹¹In-ABY-025 Affibody Molecule. (SS6) Joachim Feldwisch

本篇論文主要目的，使用 ¹¹¹In-ABY-025 作為診斷乳癌轉移性病患帶有 HER2 基因表現造影劑，進行此藥物生物體分布、安全性、輻射劑量及診斷研究。實驗方法：7 個乳癌轉移性病其中 5 個原發性乳癌是屬於 HER2-positive，2 個原發性乳癌是屬於 HER2-negative。病患靜脈注射 100 μg (~140 MBq) 的 ¹¹¹In-ABY-025 30 分鐘後進行 γ-camera 造影，接著在 4、24、48 小時，進行 SPECT/CT 造影，同時 Lesional HER2 status 是從病患切片檢查來確定。

實驗結果：

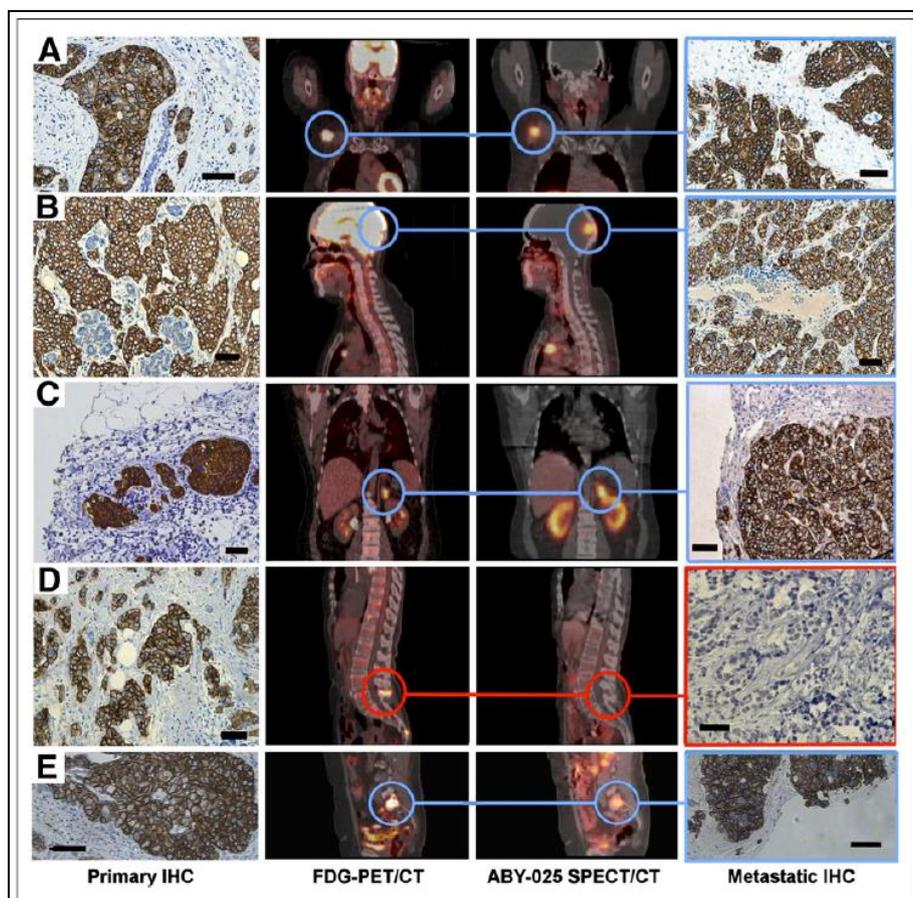


FIGURE 1. Examples of imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using ¹¹¹In-ABY-025 SPECT/CT. Rows A, B, C, D, and E correspond to patients 1, 2, 3, 4, and 7, respectively. Left column shows positive immunohistochemistry (IHC) staining of primary tumors, second column ¹⁸F-FDG PET/CT scans, third column ¹¹¹In-ABY-025-SPECT/CT scans, and fourth column immunohistochemistry staining of metastases. Blue circles indicate sites where biopsies were taken: patient 1, lymph node metastasis; patient 2, brain metastasis; patient 3, adrenal metastasis; patient 4, bone metastasis; and patient 7, bone metastases. Primary tumor from patient 4 showed immunohistochemistry 3+ staining, and bone metastasis in spinal process showed high uptake of ¹⁸F-FDG. However, there was low (nearly no) uptake of ¹¹¹In-ABY-025 in metastasis, indicating HER2 negativity, and this was confirmed by immunohistochemistry-negative staining of biopsy sample. Patients 5 and 6 were HER2-negative in immunohistochemistry analysis of primary tumor, in ¹¹¹In-ABY-025 scans of metastases, and in immunohistochemistry of metastases (immunohistochemistry only from patient 5; patient 6 refused biopsy). Bars in all immunohistochemistry images correspond to 50 μm.

圖三十二 使用 ¹¹¹In-ABY-025 SPECT/CT 造影，對乳癌轉移患者之 HER2 表現分子影像例說

明。A, B, C, D, E 橫列圖相對應 1, 2, 3, 4 和 7 例病患，左邊第一行圖為原發性行乳癌 HER2 IHC (immunohistochemistry) staining，左邊第二行圖為 ^{18}F -FDG PET/CT 掃描影像，左邊第三行圖為 ^{111}In -ABY-025 SPECT/CT 掃描影像，左邊第四行圖為轉移性乳癌 IHC staining。藍色圈指示出切片檢查位置。第一個病患是乳癌轉移到淋巴節，第二個病患是乳癌轉移到腦，第三個病患是乳癌轉移到腎上腺，第四個病患是乳癌轉移到骨骼，第七個病患是乳癌轉移到骨骼。第四個病患在原發性乳癌 HER2 IHC 3+ staining，並且在 ^{18}F -FDG PET/CT 顯示轉移到骨骼有很高吸收，然而使用 ^{111}In -ABY-025 SPECT/CT 掃描，在骨骼幾乎沒有吸收，指出這是 HER2 negativity，並且經由病理組織切片檢查證實 IHC 為負值。第五個及第六個病患在原發性乳癌 HER2 negativity，在轉移性使用 ^{111}In -ABY-025 SPECT/CT 及病理組織切片檢查均為 negativity。

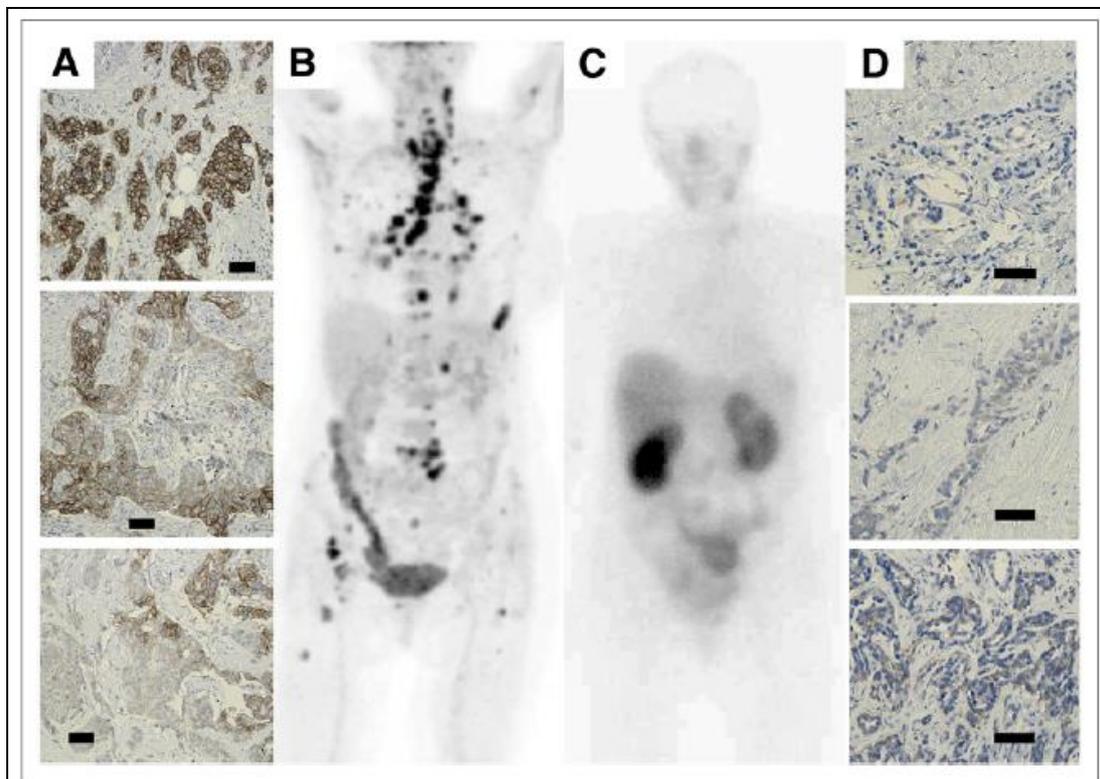


FIGURE 2. Patient 4 changed from HER2-positive primary tumor to HER2-negative metastases. Column A shows examples of variations in HER2 expression (immunohistochemistry) in primary tumor. More than 10% of tumor cells in primary tumor had strong circumferential HER2 staining of their entire cell membrane, and patient was therefore declared HER2-positive. B shows ^{18}F -FDG PET/CT scan 5 d before SPECT. In total, 71 metastases were detected (Table 4). C shows HER2 scan 4 h after injection of ^{111}In -ABY-025. No HER2-expressing metastases could be detected in this scan, but 3 metastases with low HER2 expression could be detected in SPECT/CT sections after 4 h and more were detected after 24 h (Table 4). However 24/4-h quotients indicated that all these metastases were HER2-negative, as verified by immunohistochemistry analysis of biopsy samples. Column D shows examples of immunohistochemistry analyses of 3 different metastases: thyroid metastasis that scored 0 (top), calcified thyroid metastasis that scored 0 (middle), and bone metastasis that scored 1+ (bottom). Bars in immunohistochemistry images correspond to 50 μm .

圖三十三 病患四從原發性乳癌 HER2-positive 改變到轉移性乳癌 HER2 negative。

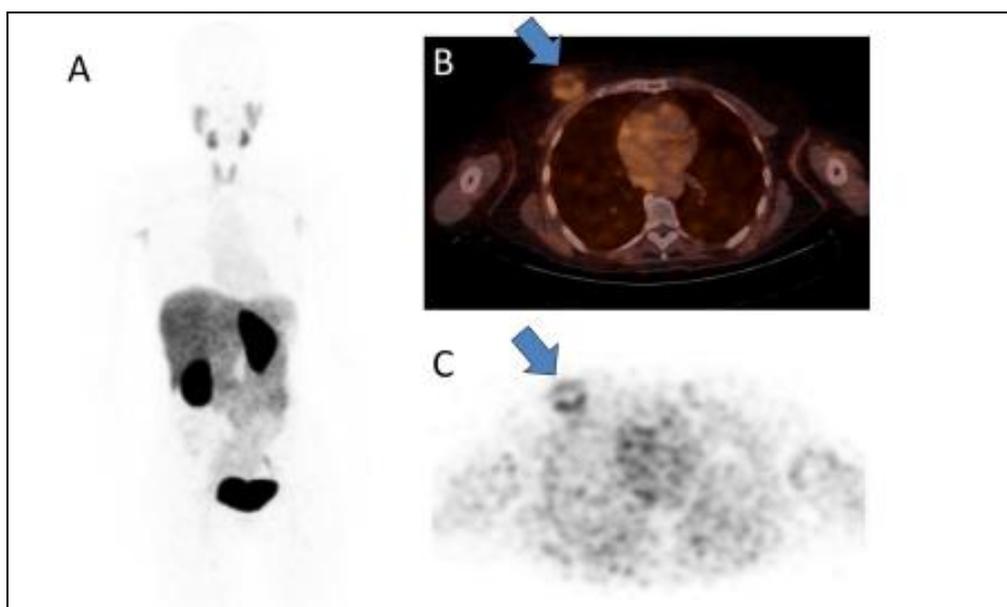
2. First-human study of ^{68}Ga -NOTA-Anti-HER2 Nanobody, a New Radiopharmaceutical for Positron Emission Tomography (PET) Imaging of HER2 Breast Carcinoma Patients. (SS1)

Marleen Keyaerts

本臨床試驗 Primary endpoint：評估 ^{68}Ga -NOTA-Anti-HER2 Nanobody 安全性、體內分布和輻射劑量。Secondary endpoint：評估乳癌病患攜帶有 HER2-expressing lesions 對此藥物吸收。

試驗方法： ^{68}Ga -NOTA-Anti-HER2 在室溫標誌效率大於 97%，納入受試者病患有 15 個婦女乳癌 HER2-expressing lesions 在 IHC (immunohistochemistry) 顯示值有“中”及“高”，15 個病患分 3 組 (每組有 5 個病患)，施予 HER2 Nanobody 劑量提昇，分別為 0.01、0.1 及 1.0 mg，合計為三組 (低、中、高)，放射性劑量保持固定為 105 ± 39 MBq，病患注射藥物後 10、60 和 90 分鐘進行 PET/CT 掃描，同時也進行病患血液與尿液分析，血球分析包括紅血球 (RBC)、白血球 (WBC) 及血小板，血液生化分析包括白蛋白 (AIB)、總膽紅素、鹼性磷酸酶 (ALP)、丙胺酸轉氨酶 (ALT)、天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、鈉 (Na)、鉀 (K)、鈣 (Ca)、血液尿素氮 (BVN)、肌酸酐 (Cr)，尿液分析包括白血球、紅血球、蛋白質，病患也接受生命跡象 [血壓 (BP)、脈搏速率 (PR)、呼吸速率 (RR) 與溫度] 與身體理學檢查。藥物在體內分布分析是採用各個器官 (總計 10 個器官) 對時間-活度曲線作圖，輻射劑量評估採用 OLINDA/EXM 軟體。

實驗結果：



圖三十四 ^{68}Ga -HER2 nanobody 正子造影結果。注射藥物 60 分鐘後進行影像收集，A 圖是正常人體的分布，顯示在肝臟及腎臟有最高積聚。B 及 C 圖可以看到 lesion 處有不均勻的吸收。

經過純化後，⁶⁸Ga-HER2 放化純度大於 98%，在追蹤病人期間（24 小時）沒有副作用發生，血液分析顯示藥物注射在體內 60 分鐘後，有 $10.1 \pm 2.2\%$ 藥物在血液內，表示藥物在體內清除很快，此藥物注射體內 60 分鐘後，肝及腎吸收值為最高，分別為 $10.7 \pm 3.6\%$ IA、 $7.6 \pm 0.9\%$ IA，計算等效劑量 (effective dose) 是 0.043 mSv/MBq，在 lesion 之 SUVmax (maximal standard uptake value) 是 7.3，有兩個大於 4 公分之 lesion 處影像顯示，藥物不均勻分布，並且用切片檢查證實為 HER2-expressing lesions。

結論：⁶⁸Ga-HER2 PET/CT 是安全的，從影像來看大的 lesions 可以做為評估 HER2-expressing lesions。

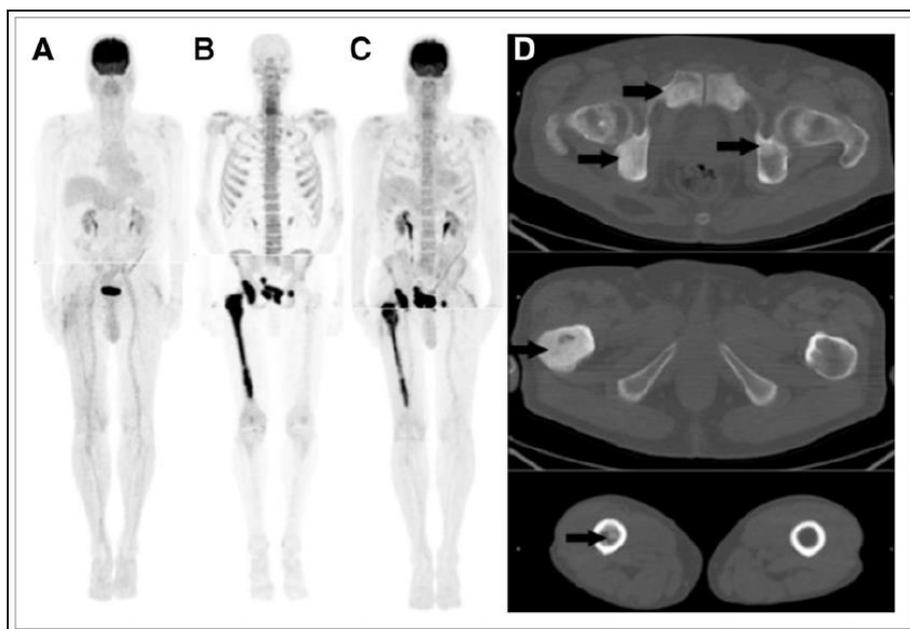
3. Combined ¹⁸F NaF and ¹⁸F FDG PET/CT for Evaluation of Prostate Cancer Patients. (SS4)

Andrei Iagaru

本篇目的是合併 ¹⁸F NaF and ¹⁸F FDG 給藥病患，進行一次 PET/CT 掃描造影，可以改善病患便利性及腫瘤診斷，並且減少醫療費用。

方法：42 位男病患，從病理組織切片，證實為攝護腺癌，每一位病患分別進行三次 PET/CT 掃描造影，使用藥物(1) ¹⁸F NaF、(2) ¹⁸F FDG、(3) ¹⁸F NaF 加上 ¹⁸F FDG。

結論：合併 ¹⁸F NaF 與 ¹⁸F FDG 給藥病患，進行單次 PET/CT 掃描造影，更精確評估攝護腺癌。



圖三十五 74 歲男性攝護腺癌轉移病患，A 圖是指使用 ¹⁸F FDG PET 掃描，顯示沒有不正常吸收，而 B 及 C 圖明顯看到攝護腺癌骨轉移（右股骨和遍及至骨盤），D 圖為 CT 掃描。

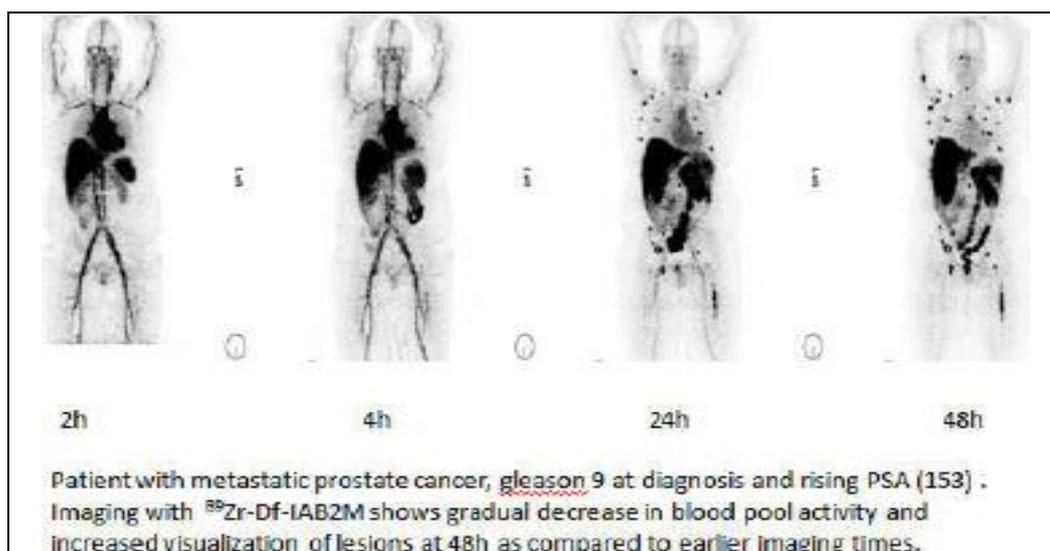
4. First-in-Human Imaging with ^{89}Zr -DF-IAb2M anti-PSMA Minibody in Patients With Metastatic Prostate Cancer : Pharmacokinetics, Dosimetry and Lesion uptake. (LBA7) Neeta Pandit-Taskar

本篇目的：一個劑量提升之第一期臨床試驗，決定與評估轉移性攝護腺癌，接受 ^{89}Zr -DF-IAb2M anti-PSMA Minibody 後的最大耐受劑量與安全性。

試驗方法：18 個患者接受 5 mCi 的 ^{89}Zr -DF-IAb2M，抗體 (IAb2M) 劑量分為三組，分別為 10 mg、20 mg、50 mg，每一組有 6 個病患，於第 1-2 小時、4-6 小時、24 小時及 48 小時進行 PET/CT 造影以觀察輻射劑量和生物分布，並於上述各時間點進行採集血液檢體，進行藥物動力學分析。

試驗結果：病人接受 ^{89}Zr -DF-IAb2M，沒有副作用，此藥物在體內心臟器官 (血池) 活度隨著時間改變而減少，肝、腸胃管和腎臟活度隨著時間改變而增加，尿液清除是最少，藥物經由腸胃排泄。在體內肝、腎和骨髓輻射吸收劑量分別 6.0、4.8 和 1.2 cGy/mCi，有效等效劑量是 1.5 rem/mCi，大部分 lesions 可以在 48 小時看到，骨及軟組織的 lesion 在 48 小時 SUVmax 分別為 12.5 ± 8.5 及 5.5 ± 3.3 。轉移性攝護腺癌病理組織為 positive，有 5 個病變在骨，7 個病變在軟組織，這可以在 ^{89}Zr -DF-IAb2M 影像看到。

結論： ^{89}Zr -DF-IAb2M Mb 造影劑是安全的，並由施物體分布和藥物動力學來證實。初步實驗結果骨及軟組織病變在 48 小時可以偵測到。



圖三十六 攝護腺癌轉移病患，在 gleason 評分為 9 分且 PSA 指數上昇，使用 ^{89}Zr -DF-IAb2M 造影劑造影，藥品注射後 2、4、24、48 小時造影，血池隨著時間改變而活度減少，病變隨著時間增加，在 48 小時可以偵測。

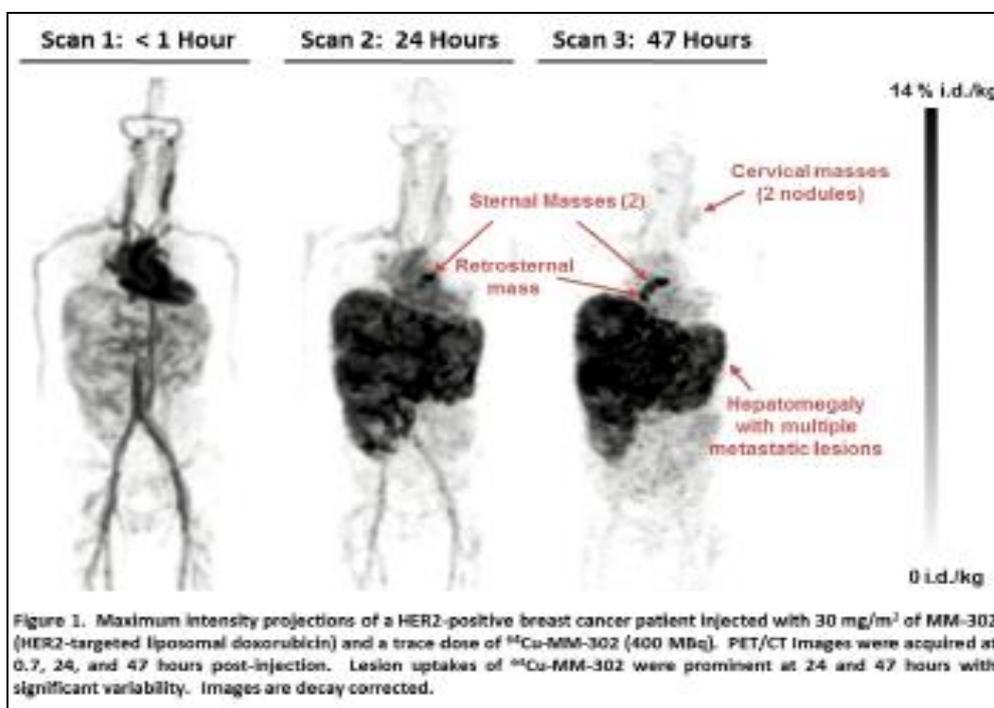
5. Quantification of ^{64}Cu -MM-302 liposome biodistribution and lesion deposition Kinetics using PET/CT imaging in advanced breast cancer patients. (SS109) Anthon F. shelds

前言：MM-302 是一個 ADC (antibody-drug-conjugated) 標靶藥物，它的標靶是針對 HER2 positive，治療藥物是 liposomal doxorubicin，此新藥已進入 phase I 臨床試驗，疾病患者為轉移性乳癌，治療藥物其反應機制是腫瘤血管新生的內皮細胞間隙較大，形成所謂 EPR 效應 (enhanced permeability and retention effect)，使微脂體較容易進入腫瘤血管細胞間隙，故微脂體可大量累積於腫瘤部位，提升藥物於腫瘤/正常組織比。

本篇目的：是對正在進行 phase I 臨床試驗 11 位轉移性乳癌病患，所使用 ADC 新藥 MM-302，以銅-64 標誌 (^{64}Cu -MM-302)，研究此藥物在體內分布和腫瘤蓄積。

材料和方法：每位病患給藥 30 mg/m^2 MM-302 後，接著靜脈注射 400 MBq (10.8 mCi) ^{64}Cu -MM-302 ($3\sim 5\text{ mg/m}^2$ doxorubicin)，給藥後 1 天 ($< 3\text{ hrs}$)，2 天和 3 天進行 PET/CT 造影，腫瘤大小以 CT 量測，輻射劑量評估使用 OLINDA/EXM 軟體。

結果： ^{64}Cu -MM-302 在腫瘤吸收，隨著時間改變而增加，在 24 小時，平均腫瘤吸收活度範圍從 0.7 到 $13.5\% \text{ID/kg}$ ($n = 41\text{ lesions}$)，在 48 小時，平均腫瘤吸收活度範圍從 0.5 到 $17.7\% \text{ID/kg}$ ($n = 25\text{ lesions}$)，初步輻射劑量評估結果是可接受的。



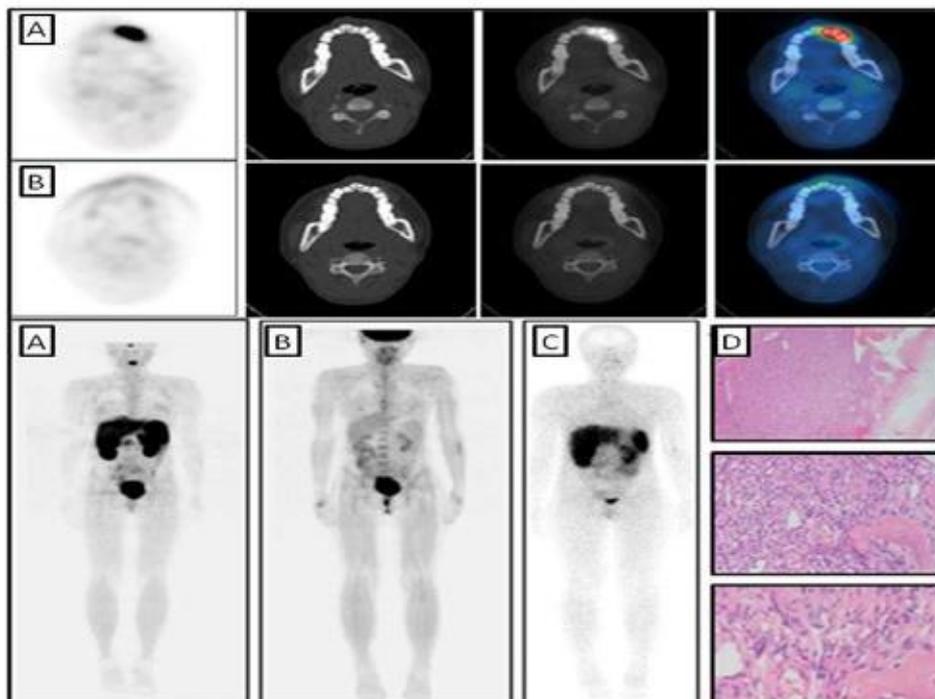
圖三十七 給藥 30 mg/m^2 MM-302 後，再注射 ^{64}Cu -MM-302 10.8 mCi ，給藥後 1 天 ($0 < 1\text{ hr}$)、24 小時、47 小時 PET 造影圖。

6. ^{68}Ga -TATE PET/CT versus ^{18}F -FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC SPECT in detection of the causative tumor in osteomalacia patients. (SS2) Jingjing Zhang

腫瘤引起的骨軟化症 (Tumor-induced Osteomalacia, TIO) 是罕見的疾病，此種病患漸漸骨骼疼痛，肌肉軟弱無力，生活品質下降，但是此類病患年齡很年輕，受到腫瘤漸漸成長而影響行動，僅有治療方法，找出腫瘤然後手術切除，然而 TIO 病患之腫瘤很小，潛藏在體內不易偵測，本篇論文開發一種新穎診斷方法 ^{68}Ga -TATE PET/CT，可以偵測此類疾病，並使用 ^{18}F -FDG PET/CT 及 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC 兩種方法做比較。

方法：受試者 54 病患 (男性 26 位，女性 28 位，平均年齡 41.5 ± 12.1 歲)，均為軟骨症 (Osteomalacia)，每一位病患注射 111~148 MBq (3~4 mCi) ^{68}Ga -DOTATATE，進行全身 PET/CT 造影，而每位病患在兩周內也接受 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC scintigraphy 及 ^{18}F -FDG PET/CT 造影。

結果： ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 顯示 positive，54 位患有 43 位 (診斷率 79.6%)； ^{18}F -FDG PET/CT 顯示 positive 54 位患有 16 位 (診斷率 29.6%)， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC scintigraphy 顯示 positive，54 位患有 14 位 (診斷率 25.9%)，腫瘤大小從 1.2 公分至 6.7 公分 (平均 2.5 ± 1.4 公分)，找到腫瘤位置有下顎、骨盤腔、尾齶椎骨等。43 病患 positive 腫瘤，有 31 位使用外科手術去除，此 31 位病患中，有 30 位是屬於間質間葉細胞瘤 (phosphaturic mesenchymal tumor)，另 1 位診斷出為齒源性纖維瘤 (odontogenic fibrous tumor)。 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 顯示 negative，有 11 位病患，證實沒有腫瘤。



圖三十八 ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT及 ^{18}F -FDG PET/CT造影結果比較。此例病人乃具有骨痛及肌肉衰弱等症狀長達4年之24歲女性。

A圖顯示病患使用 ^{68}Ga -DOTA-TATE 造影。

B圖顯示病患使用 ^{18}F -FDG PET/CT 造影是negative。

C圖顯示病患使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC造影在lesion處僅有顯示有溫和吸收。

D圖顯示病患使用 ^{68}Ga -DOTA-TATE造影左下顎lesion手術去除後，經病理組織檢查，證實為間偵間葉細胞瘤（phosphaturic mesenchymal tumor）。

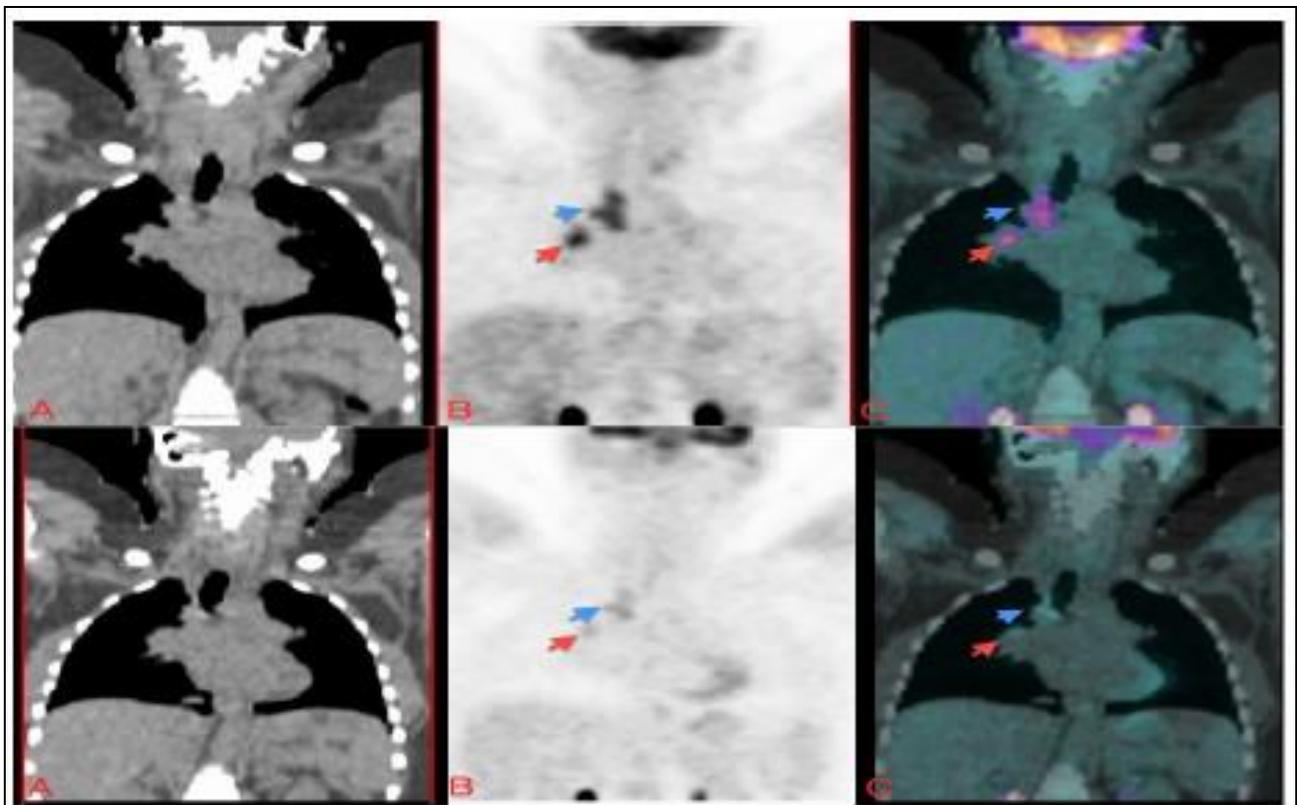
7. Hilar Lymphadenitis in Latent Tuberculosis Infection Detected by Positron Emission Tomography. (SS110) Nasrin Ghesani

前言：全球有 1/3 人口感染結核桿菌，大多數的受感染者沒有病症，稱為潛伏結核感染（Latent Tuberculosis Infection，簡稱 LTBI），潛伏結核感染者由於尚未發病，是不會傳染給旁人的，但在不久的將來，有相當的可能性發病，如能適時給予抗結核藥物治療，則可有效減少日後發病的機會，而肺的淋巴結核（hilar lymphadenitis）傳染途徑可經人類或實驗動物結核疾病得到。活性結核病患可使用 PET/CT 造影偵測位置，但是卻未看到 LTBI 病患使用 PET/CT 偵測。本篇目的為第一個在臨床試驗，使用 PET/CT 造影偵測 LTBI 病患之肺的淋巴結核。

方法：招募 LTBI 病患納入條件是排除 TB 病患，且胸部 X 光檢查正常，使用結核菌素測驗（Tuberculin skin test，簡稱 TST）為 positive（有 ≥ 5 mm induration），或者使用體外血液檢查試劑（QuantiferonTM Gold assay）為 positive。試驗進行：在 LTBI 病患使用藥物治療兩週內進行 15 mCi ^{18}F FDG PET/CT 掃描。結果：受試者有 5 位（三位女性，二位男性，年齡 25~43 歲），所有受試者均無症狀，X 光照像為正常，血液檢查試驗為 positive，在 5 位病患 PET/CT 掃描中，4 位是 positive，1 號、2 號及 5 號病患在肺的淋巴結看到很高的 FDG 吸收，3 號病患在肺的淋巴結看到中度 FDG 吸收，4 號病患為 negative，LTBI 病患經過 3~4 月藥物治療，再進行 ^{18}F FDG PET/CT 掃描，1 號病患淋巴結消退，2 號及 5 號病患淋巴結對 ^{18}F FDG 吸收減少，3 號病患沒有變化。而所使用血液檢查試劑，檢驗值與 PET SUV 值有線性關係。

表三、PET/CT 造影結果。

受試者	PET/CT uptake	Highest SUV	Follow-up PET/CT	IGRA (Tb Agnil)
1	Left hilar lymph node	4.2	Resolved uptake	6.29
2	Right paratracheal, pretracheal, precarinal and hilar lymph nodes	9	Improved uptake	>10 (assumed 10)
3	Bilateral hilar lymph nodes	1.5	Unchanged	5.85
4	None	0	Not done	3.48
5	Right hilar/subcarinal lymph nodes	8.4	Improved	9.4



圖三十九 LTBI (潛伏結核感染) 病患治療追蹤影像。上半部圖 (A、B、C) 看到肺的淋巴結 lesion。經過藥物 (Isoniazid) 治療後 3 個月，下半部圖 (A、B、C) 看到肺的淋巴結 lesion 對 FDG 吸收有明顯減少。

四、建議事項

本次公差參加 2014 世界分子影像大會 (2014 World Molecular Imaging Congress, WMIC), 對獲取新知、國際發展方向及合作研究, 拓展國際關係皆有豐富收獲, 依此次公差結果, 對國內核醫及分子影像發展有如下之建議:

(一) 國際會議論文發表之數量和內容代表該國之研發能力與產業受重視之程度, 建議本所未來可以加強人才培訓, 鼓勵青年學子參加國際研討會、發表論文、積極與國際科學研究接軌、與國內外研究人員互相交流, 在本所知能技術和經驗傳承方面將有所助益。

(二) 癌症治療目前將走向標靶治療, 建議所內可發展治療性放射性同位素鍵結專一性標靶藥物 (如抗體等), 增進癌症治療效果, 並利用分子影像進行療效追蹤。

(三) 多功能組合 (multifunctional) 藥物設計為國外分子影像研發之重要方向, 結合核醫、螢光、MRI、超音波及光聲等儀器之優點, 開發診斷與治療兼具之藥物, 建議除了整合本所內部資源外, 亦應擴大與國內學、研單位合作, 增強本所之競爭力。

(四) 本所正執行轉譯醫學研究計畫, 在此領域中臨床醫師扮演重要角色, 因醫師了解臨床病人疾病、需要選用何種藥物治療。本所在研發新藥過程中, 非常需要諮詢臨床醫師, 建議研究人員在執行計畫期間, 定期或不定期與臨床醫師討論, 將對計畫執行有所助益。

(五) 本所諮議會專司審查計畫執行, 建議若能夠聘請所外諮議委員包括分子影像專家共同審查計畫, 對計畫執行將發揮更大效益。

(六) 本所「銻 188-微脂體」已進入人體臨床試驗第 1 期階段, 擬建議本所派優秀同仁前往國外著名醫療機構實習訓練, 了解臨床試驗計畫 protocol 如何執行, 將對計畫執行有所助益。

(七) 隨著本所將改隸經濟能源部, 建議輻射應用與核醫領域的同仁於出國開會時, 更應著重於產業化與應用研究之考量、分析產業界在新藥開發之趨勢, 以跟上本所未來之研發目標與方向。

五、附 錄

附錄一、2014 世界分子影像大會 (2014 World Molecular Imaging Congress) 議程。

Master Program Schedule Wednesday, September 17, 2014							
Room	101	102	103	104	105	Auditorium	Audi MT RM 1A
	Chemistry of Contrast Media	What Life Scientists Should Know About Imaging Modalities	Biology and Pathology	Postprocessing and Cross Validation			OSN-IG Sponosred Workshop
08:00 - 09:00	Educational Session 01: Basics - Probes and Suitable Imaging Modalities	Educational Session 03: Optical Imaging, Ultrasound, Optoacoustics		Educational Session 05: Modeling and Quantification			Clinical Applications 1
09:00 - 10:30	Educational Session 02: Biologicals		Educational Session 04: Cardiovascular		Spotlight Session 01: Quantitative Molecular Imaging: Making Imaging Count		Coffee Break
10:30 - 11:00	Break						
11:00 - 12:30	Educational Session 06: Small Molecules	Educational Session 07: MR Fundamentals for Life Scientists	Educational Session 08: Cancer	Educational Session 09: Basics of Image Processing		Panel Discussion 01: RSNA - Setting the Standard for Molecular Imaging	Clinical Applications 2
12:30 - 13:30	Lunch						Lunch
13:30 - 15:00	Educational Session 10: Particles and Polymers	Educational Session 11: Nuclear Imaging	Educational Session 12: CNS	Educational Session 13: How to Succeed in Science	Spotlight Session 02: From Four Legs to Two - Mouse Models and Co-clinical Trials		Invited Lecturer
15:00 - 15:30	Break						
15:30 - 16:30	Opening Ceremony (Auditorium)						
16:30 - 17:30	Plenary Session 01: Michael Phelps (Auditorium)						
17:30 - 18:30	Poster Session 01 and Opening Reception (Hall D)						
18:30 - 20:00	Opening Reception (Hall D)						

Master Program Schedule
Thursday, September 18, 2014

Room	101	102	103	104	105	Auditorium
07:30 - 09:00		Spotlight Session 03: Getting to the Heart of Molecular Imaging: Spotlight on Cardiology	Industry Workshop: Mediso	Spotlight Session 04: Multiscale Molecular Imaging - From Microscopy to Mouse to Man		Panel Session 02: Molecular Imaging Based Companion Diagnostics (MICOD) and Drug Development
09:00 - 10:00	Plenary Session 02: Gold Medal Winners (Auditorium)					
10:00 - 10:45	Coffee Break & Visit the Industry Exhibits					WMIS Member Meeting
10:45 - 12:15	Scientific Session 01: First-in-Human & Clinical Studies - PET and Oncology	Scientific Session 02: Preclinical in vivo Studies - Cardiology	Scientific Session 03: Preclinical in vivo Studies - Oncology	Scientific Session 04: Chemistry & Imaging Probes - MRI	Late Breaking Abstract Session 1	
12:15 - 13:15	Lunch Break & Visit the Industry Exhibits					
13:15 - 14:45	Scientific Session 05: Chemistry & Imaging Probes - Optical Imaging	Scientific Session 06: Preclinical In vivo Studies - Neurology	Scientific Session 07: Preclinical in vivo Studies - Oncology	Scientific Session 08: Chemistry & Imaging Probes - Nuclear Imaging	Late Breaking Abstract Session 2	
14:45 - 15:30	Coffee Break & Visit the Industry Exhibits					
15:30 - 16:30	Poster Session 02, Late Breaking Abstract Posters, Poster Award Judging (Hall D)					
16:30 - 17:15	Plenary Session 03: Heike Daldrup-Link (Auditorium)					
17:15 - 18:45		Spotlight Session 05: SNMMI - Open Your Mind With Molecular Imaging: Spotlight on Neurosciences	Industry Workshop: Bruker		Spotlight Session 06: Burning Questions - Molecular Imaging of Metabolism and Metabolic Diseases	

Master Program Schedule
Friday, September 19, 2014

Room	101	102	103	104	105	Auditorium	Audi MT RM 1A
07:30 - 09:00			Hyperpolarized MRI Session: Sponsored by GE		Spotlight Session 07: Molecular Imaging Goes Viral: Spotlight on Infectious Diseases		
09:00 - 09:45	Plenary Session 04: Jean Paul Thiery (Auditorium)						
09:45 - 10:30	Coffee Break & Visit the Industry Exhibits						
10:30 - 12:00	Scientific Session 09: First-in-Human & Clinical Studies - MRI and Optical Imaging	Scientific Session 10: Preclinical in vivo Studies - Infectious Disease	Scientific Session 11: Preclinical in vivo Studies - Oncology	Scientific Session 12: Chemistry & Imaging Probes - Nuclear Imaging and CT	Scientific Session 13: Chemistry & Imaging Probes, Technology & Software Developments - Photoacoustic Imaging		
12:00 - 13:00	Lunch Break & Visit the Industry Exhibits						
13:00 - 14:30	Scientific Session 14: Chemistry & Imaging Probes, Technology & Software Developments - Ultrasound	Scientific Session 15: Preclinical in vivo Studies - Metabolic Disease (Metabolism)	Scientific Session 16: Preclinical in vivo Studies - Oncology	Scientific Session 17: Chemistry & Imaging Probes - MRI	Scientific Session 18: Technology & Software Developments - Optical Imaging		
14:30 - 15:15	Coffee Break & Visit the Industry Exhibits						
15:15 - 16:15	Poster Session 03 (Hall D)						
16:15 - 16:30	Break						
16:30 - 17:15	Plenary Session 05: Niren Murthy (Auditorium)						
17:15 - 19:00			Industry Workshop: Perkin Elmer				ESPMIS: Young Professionals Cocktail Hour

Master Program Schedule
Saturday, September 20, 2014

Room	101	102	103	104	105	Auditorium
07:30 - 09:00	Exhibitor Breakfast	Spotlight Session 08: AAPM - Let's Get Physical: Transformative Technologies for Molecular Imaging			Spotlight Session 09: Breaking News: Reporter Gene Imaging	
09:00 - 09:45	Plenary Session 06: Ick Chan Kwon (Auditorium)					
09:45 - 10:30	Coffee Break & Visit the Industry Exhibits					
10:30 - 12:00	Scientific Session 19: First-in-Human & Clinical Studies - PET (Many Pathologies)	Scientific Session 20: Preclinical in vivo Studies - Neurology	Scientific Session 21: Preclinical Cell & Tissue Level Studies - Oncology	Scientific Session 22: Chemistry & Imaging Probes - Multimodal	Scientific Session 23: Preclinical Cell & Tissue Level Studies - Reporter Genes and Cells	
12:00 - 13:00	Lunch Break & Visit the Industry Exhibits					
13:00 - 14:00	Poster Session 04 (Hall D)					
14:00 - 14:15	Coffee Break					
14:15 - 15:45	Scientific Session 24: Technology & Software Developments - Clinical PET/SPECT and Preclinical PET/SPECT	Scientific Session 25: Preclinical In vivo Studies: Inflammation/ Immunology	Scientific Session 26: Preclinical in vivo Studies - Oncology	Scientific Session 27: Chemistry & Imaging Probes - Optical Imaging	Scientific Session 28: Technology & Software Developments - Hybrid Multimodality	
15:45 - 16:00	Break					
16:00 - 17:45	Closing Ceremony: Young Investigator Award Competition, Poster Awards and Highlight Lecture by Michal Neeman (Auditorium)					
18:00 - 23:59	Gala Event					

(1) 光聲造影技術的原理：雷射激發與超音波收集即時顯影。

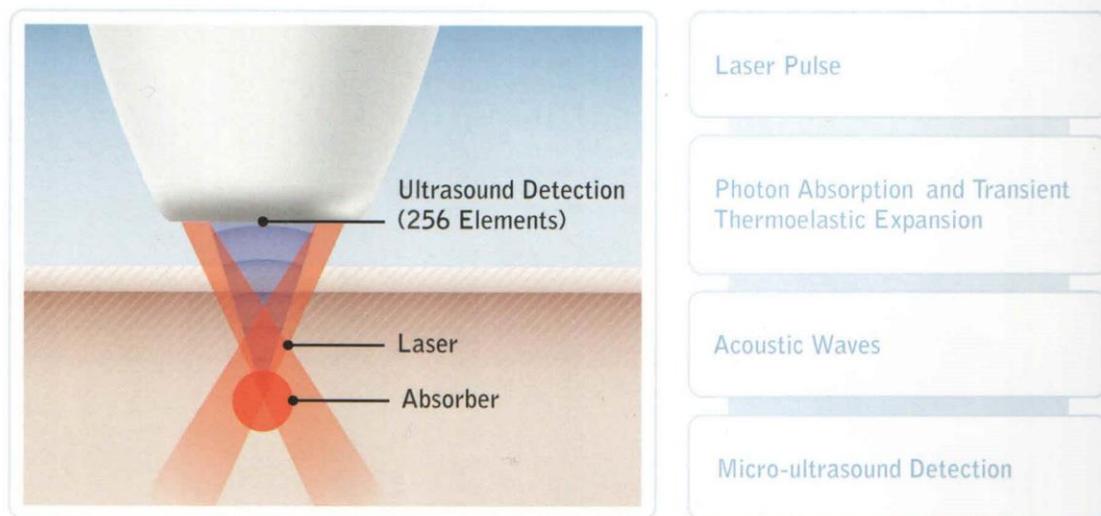
Real-Time Photoacoustic Imaging with Vevo LAZR Technology

Inherent Co-registration of Photoacoustic and Anatomical Data

Photoacoustic imaging with Vevo LAZR Technology uniquely and inherently co-registers high sensitivity and 'high' specificity with high-resolution – even in deep tissues – and in real-time. Detection and quantification of high-resolution, functional photoacoustic signals in real-time is revolutionary; understanding where the signals are with respect to microscopic anatomy is essential to effectively address the needs of biological research.

The photoacoustic principle is simple – light is used to generate sound. Biology, however, is complex and requires complex solutions. Vevo LAZR technology employs integrated fiber-optic transducers to deliver nanosecond laser pulses into deep anatomical targets. Tissues differentially and specifically absorb the light causing transient thermoelastic expansions, generating acoustic pressure waves which are detected by 256 sensitive piezoelectric elements. Transmitted ultrasound pulses are similarly received generating high-resolution images of microscopic anatomical structures. Inherent co-registration of photoacoustic signals acquired in real-time with high-resolution ultrasound is unique to Vevo LAZR technology – it is the future of preclinical imaging.

- Inherent co-registration of photoacoustic and anatomical images
- Real-time, 3D processing
- High sensitivity, high specificity
- Multispectral imaging
- Facilitates biomarker development and translational research
- Longitudinal studies



(2) Vevo® LAZR 光聲造影儀介紹-操作介面、軟體及應用。

The Vevo LAZR Photoacoustic Imaging Platform

A new benchmark for preclinical imaging systems

Photoacoustic Imaging

- Inherent co-registration
- Real-time *in vivo* imaging of deep tissue (up to 1 cm)
- High sensitivity and specificity
- 45 micron resolution
- 3D imaging

Features & Functionality

- Co-registration of photoacoustic and anatomical images
 - Inherent co-registration in both 2D and 3D planes
- 3D-Mode
 - Real-time comprehensive visualization of targets
 - Rapid volumetric acquisition
- Multispectral photoacoustic imaging with tunable laser
 - Detection and quantification of contrast agents
 - Sentinel lymph node detection
 - Functional imaging
 - Cellular specificity

- Oxygen saturation and hemoglobin content
 - Hypoxia in heterogeneous tumors
 - Anemia
 - Fetal/maternal physiology
 - Stroke/ischemia
- Advanced post processing and analysis
 - Digital RF-Mode export
 - Review, analysis and export of co-registered data
- Respiration gating capability
 - Eliminate motion induced artifacts in imaging



(3) Vevo® LAZR 光聲造影儀介紹-動物固定平台及操作箱。

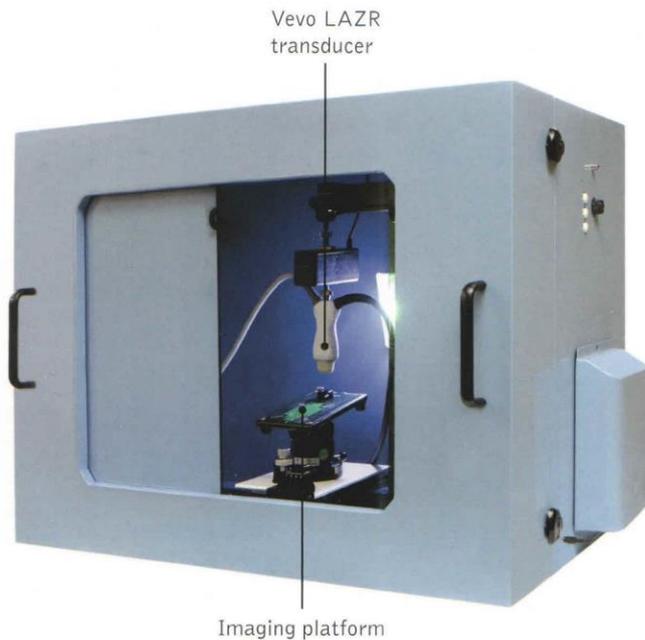
LAZRTight Imaging Enclosure

Exclusive Animal Handling System

The LAZRTight™ imaging enclosure is a laser light containment and animal handling and positioning system. The set-up provides encapsulation of the imaging station and the Vevo LAZR transducer allowing for maximal system performance for image and data generation while ensuring safety of the operator. Furthermore, it optimizes the welfare of the animal and ensures an efficient and reproducible imaging session.

Features:

- Containment of laser light
- No dedicated room required
- Fits over animal imaging system
- Temperature controlled platform
- Integrated physiological monitoring
- Transducer mounting system – for precision and accuracy
- 3D positioning system environment
- Integrated anesthesia

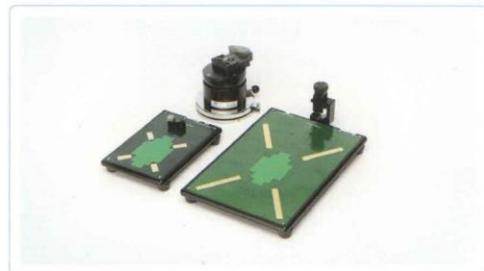


LAZRTight Imaging enclosure
(certified Class I device for safe handling of laser light)

Accessories



Vevo Imaging Station



Mouse & Rat Table



Anesthesia System

(4) Vevo® LAZR 光聲造影探頭設計。

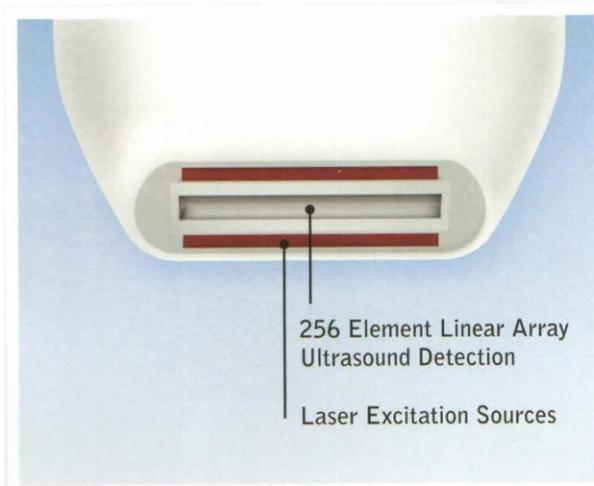
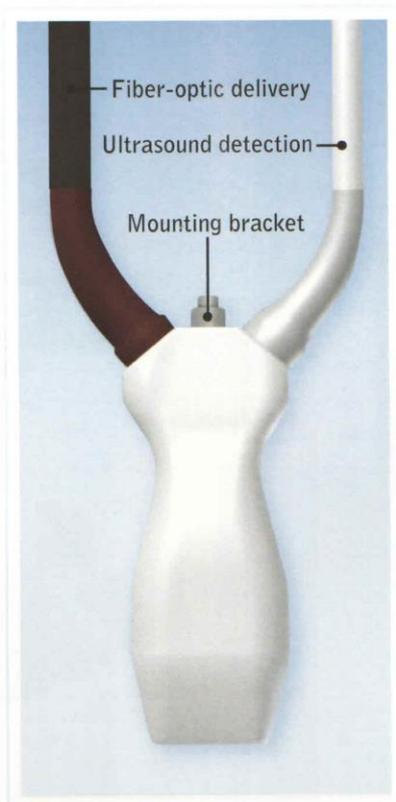
The LZ Series fiberoptic MicroScan Linear Array Transducers

Integrating light and ultrasound

The core of the Vevo LAZR technology is the LZ Series integrated fiber-optic linear array transducers with microbeamforming technology. Harnessing the sensitivity of 256 active elements, the LZ Series transducers provides laser excitation as well as provides clear, highly resolved ultrasound images - in both 2D and 3D modes.

LZ Series fiber-optic MicroScan™ transducers:

- Integrates ultrasound detection and fiber-optic delivery in a small handheld foot print
- Real-time signal acquisition
- Multiple frequencies available and optimized for specific research applications



TRANSDUCER	AXIAL RESOLUTION
LZ550 32-55 MHz	44 μm
LZ250 13-24 MHz	75 μm

附錄三、iTheraMedical 公司 MSOT (Multispectral Optoacoustic Tomography) 產品相關介紹。

(1) 光聲造影技術與其他分子造影技術 (CT、超音波、螢光) 的比較。

2

TECHNOLOGY

THE BEST OF ALL IMAGING WORLDS

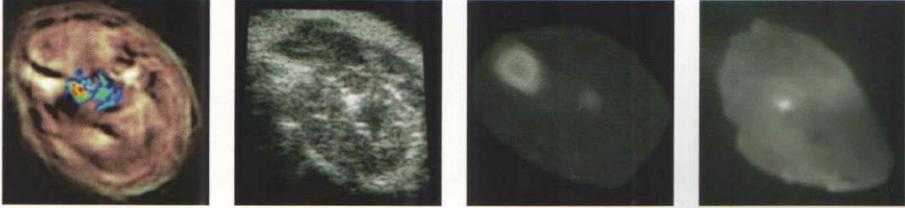
iThera Medical's proprietary Multispectral Optoacoustic Tomography (MSOT) technology provides *in vivo* identification of spectral signatures from multiple specific agents, along with excellent intrinsic tissue contrast.

The high-performing molecular imaging technology combines high-resolution imaging with the versatile specificity of optical contrast, giving information about physiological processes in tissue, *in vivo* and at a molecular and cellular level.

KEY BENEFITS OF MSOT VS. EXISTING MOLECULAR IMAGING TECHNOLOGIES:

- High resolution (150 μm)
- High sensitivity (nMol-fMol)
- Real-time image visualization at video rate
- Volumetric deep-tissue imaging (whole-body penetration in small animal imaging applications)
- High specificity by targeting biomarkers
- Low user/patient risk (no harmful radiation)
- Low lifecycle costs

COMPARATIVE IMAGES – MSOT AND OTHER IMAGING MODALITIES



MSOT **Ultrasound** **X-ray CT** **Epi-fluorescence**

Left most: Distribution of exogenously introduced optical molecular probe in a mouse leg as resolved by Multispectral Optoacoustic Tomography, superimposed onto simultaneously acquired anatomical image

Second from left: Corresponding anatomical views, made with ultrasound,...

Second from right: ...x-ray computed tomography,...

Right most: ...as well as epi-fluorescence of sliced tissue, are shown for comparison.

From Optics Letters 32(19), 2891-2893 (2007); Physics in Medicine and Biology 54(9), 2769-2777 (2009)

(2) 光聲造影技術的原理：動物體內雷射激發與超音波收集。

TECHNOLOGY

LISTENING TO LIGHT, LISTENING TO MOLECULES

The innovative nature of the MSOT technology (Multispectral Optoacoustic Tomography) is its capability for volumetric, quantitative differentiation of tissue, *in vivo* and in real time, with and without the application of biomarker-specific probes.

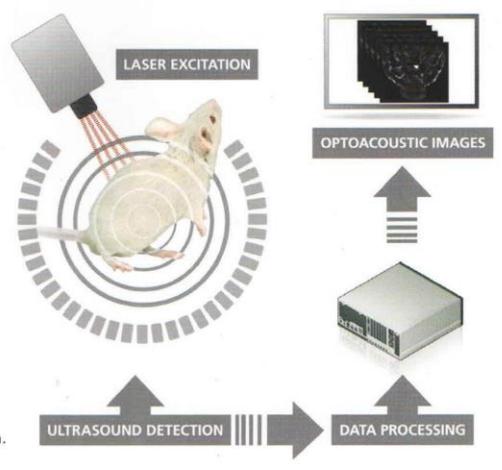
The method operates through several millimeters to centimeters of tissue enabling tomographic three-dimensional imaging with optical contrast, significantly deeper than even the most advanced forms of modern microscopy. The video-rate image acquisition facilitates visualization of dynamic phenomena over time, avoiding delays through long scan times. No other technology can currently compete with such performance.

By using advanced algorithms that accurately handle the strong non-linear dependence of light intensity in deep tissues, accurate biomarker quantification is achieved over cross-sectional whole-body images.

MSOT allows safe power delivery in tissue by operating in the near-infrared (NIR) spectral region, where low light attenuation allows deep penetration in tissue. High detection specificity is achieved by resolving multiple spectral signatures through tissues and accurately decomposing the biodistribution of relevant molecules from non-specific background contributions. In this way, the concentration of application-specific biomarkers can be determined.

PRINCIPLE OF MSOT OPERATION:

Pulsed light of time-shared multiple wavelengths illuminates the tissue of interest and establishes transient photon fields in tissue. In response to the fast absorption transients by tissue elements, acoustic responses are generated via the photoacoustic phenomenon, which are then detected with acoustic detectors. By modeling photon and acoustic propagation in tissues and using inversion methods, images can then be generated and spectrally unmixed to yield the biodistribution of reporter molecules and tissue biomarkers. Light of different wavelengths is selected to target the absorption transient of the chromophore or fluorochrome, as selected for spectral differentiation.



(3) MSOT 設備的外觀及造影流程。

TECHNOLOGY

SYSTEM OVERVIEW AND IMAGING WORKFLOW

SYSTEM OVERVIEW



Future-proof efficient hardware design:

- Ergonomic and fully integrated design (no external components)
- Small footprint (1 sqm)
- System fully upgradeable



Workflow-oriented software design:

1. Acquisition
2. Reconstruction
3. Spectral processing
4. Visualization and analysis

IMAGING WORKFLOW

Animal preparation

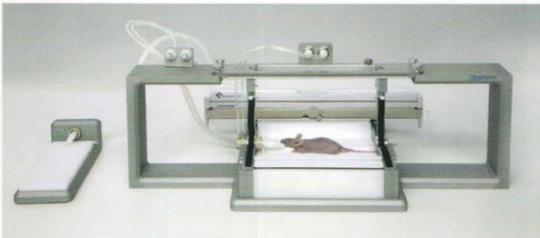


Image left:

- Safe animal handling
- Repeatable fixed position (key for longitudinal studies)
- Easy mounting of animal in holder
- Integrated anesthesia supply

Insertion into imaging chamber

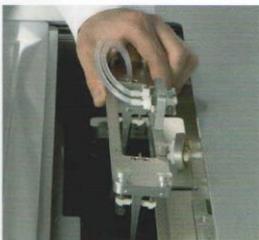


Image acquisition



Bottom left image:

- Holder snapped into stage-driven tray
- Optimal animal positioning in three dimensions
- No limitations on regions of interest
- Imaging of entire animal in one session

Bottom right image:

- Cross-sectional scan along the region of interest
- Fully automated image acquisition
- Access for catheter or thermometer
- Maintains animal body temperature

(4) MSOT 造影技術的原理。

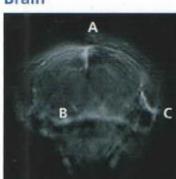
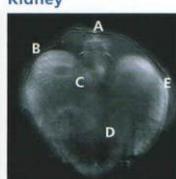
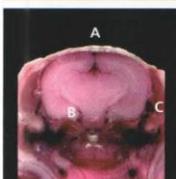
6

TECHNOLOGY

SINGLE-WAVELENGTH/MULTISPECTRAL IMAGING

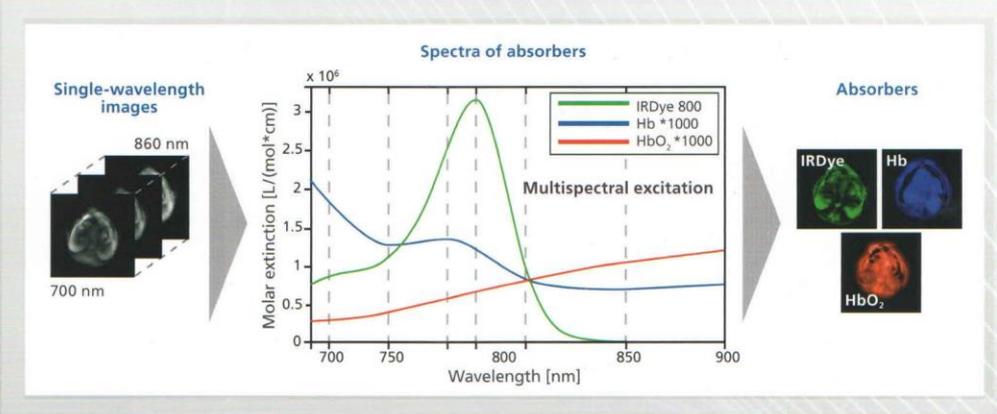
By detecting optical absorption from hemoglobin and other intrinsic absorbers, MSOT offers rich anatomical contrast without the need for injecting

contrast agents. Anatomical structures can thereby be imaged throughout the depth of the animal, using a single wavelength for the acquisition process.

	Brain	Liver	Kidney	
MSOT IMAGE				<p>Images left: Superior sagittal sinus (A), Posterior cerebral artery (B), Temporal artery (C)</p> <p>Images middle: Spinal cord (A), Vena cava (B), Liver (C), Stomach (D), Aorta (E)</p> <p>Images right: Spinal cord (A), Right kidney (B), Vena cava (C), Intestines (D), Spleen (E)</p>
CRYOSECTION				

Single-wavelength MSOT images can offer rich anatomical information, while multispectral image acquisition allows the discrimination among absorbers with distinct optical absorption profiles.

Wavelengths for image acquisition are chosen based on the intrinsic and extrinsic absorber spectra of interest. Spectral unmixing algorithms are then used to differentiate cross-sectional composite images into images representing individual absorbers.



(5) 光聲造影技術使用的分子探針：如金奈米粒子、螢光蛋白、奈米碳管等。

PROBES

MOLECULAR PROBES FOR MSOT IMAGING

While MSOT creates tissue images based on intrinsic tissue optical properties, the particular benefit of the approach is the utilization of reporter probes for adding specificity in imaging tissue and disease biomarkers.

Target-specific moieties can be labeled with a variety of commercially available contrast agents, from common fluorochromes to different types of nanoparticles. Through the wavelength-dependent absorption coefficients of the labeling agents, the concentration of the markers in the tissue of interest can be resolved with high resolution and quantified.

MSOT therefore capitalizes on the multitude of available optical agents developed for use in pre-clinical and clinical applications and allows the observation of biological processes and specific diseases on a cellular and molecular level.

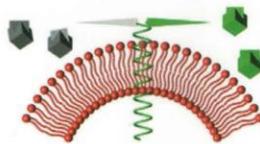
Together with its key collaborators, iThera Medical further enables the development of new probes for MSOT use.

SELECTION OF OPTOACOUSTIC MOLECULAR PROBES

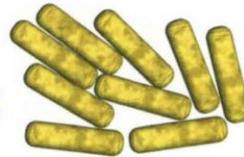
Genetic reporters
(e.g. fluorescent proteins)



Smart probes
(e.g. activatable fluorochromes)



Conjugated plasmonic particles
(e.g. gold nanoparticles)



Other targeted particles
(e.g. carbon nanotubes, quantum dots)



(6) 光聲技術應用：利用癌症組織不均質性進行腫瘤即時觀測。

8

CANCER

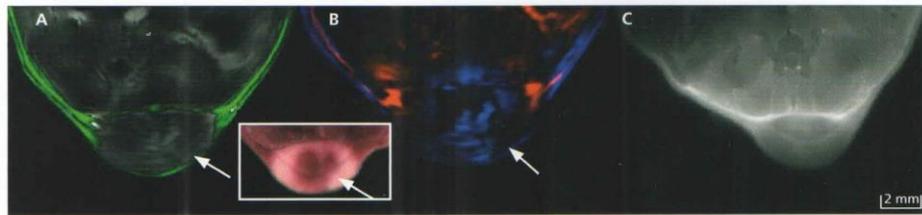
ASSESSMENT OF TUMOR HETEROGENEITY

Tumors are heterogeneous tissues and MSOT imaging can be utilized to understand intra-tumoral differences. For example, the cross-sectional heterogeneity of oxygenated and deoxygenated hemoglobin can be visualized as well as the biodistribution of fluorescent dyes in tumor tissue. This can be performed in real time, allowing insights on intra-tumoral accumulation and circulation times of optical agents.

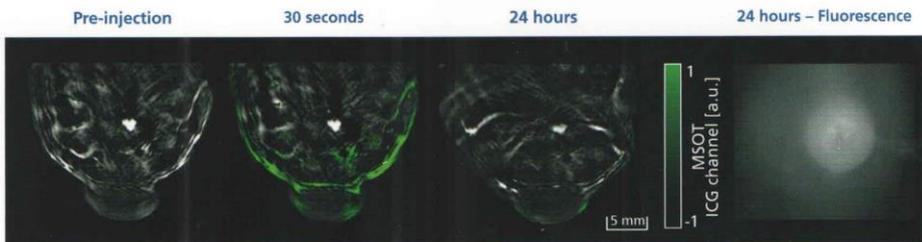
Such spatial and temporal resolution are unique to MSOT imaging.

Conventional epi-illumination fluorescence imaging may lead to inaccurate conclusions about the underlying tumor biology and physiology.

MSOT allows for significantly more accurate and detailed observations of cancer parameters throughout the entire tumor. Therefore, it can shift the utilization of optical imaging from deriving conclusions based on superficial observations to accurately visualizing endogenous and exogenous contrast throughout whole tumors.

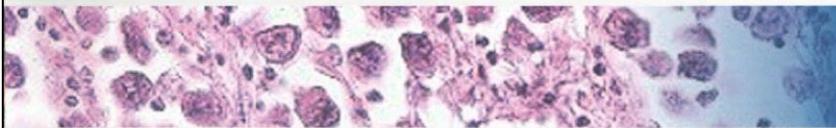


A: MSOT image obtained 6 hours post injection shows multispectrally resolved fluorescent agent signals (green overlay, arrow indicates tumor). **B:** Multispectrally resolved oxyhemoglobin (red) and deoxyhemoglobin (blue) distribution within the tumor. Inset is a photograph of the corresponding cryosection. **C:** Fluorescence image of corresponding cryosection was obtained for validation. Arrows indicate regions of deoxygenated hemoglobin in the tumor core. Note that injected probe is not resolved in the areas of the tumor with reduced oxygenation.



Herzog E, Taruttis A, Beziere N, Lutich AA, Razansky D, Ntziachristos V, *Optical Imaging of Cancer Heterogeneity with MSOT*, Radiology. 2012 May;263(2):461-8.

(7) 光聲技術應用：腫瘤細胞凋亡現象 (Apoptosis) 之造影及定量。



CANCER

IMAGING AND QUANTIFICATION OF APOPTOSIS

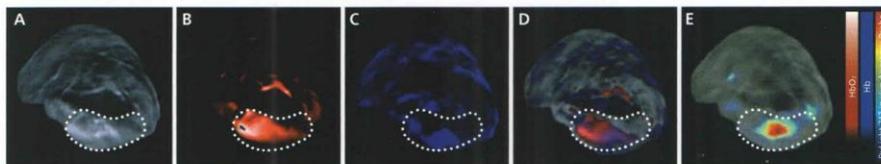
Apoptosis is an important mechanism in cellular homeostasis. Imbalances in the apoptotic process are associated with various disease states.

to either reestablish pro-apoptotic signaling pathways or induce apoptosis through activation of existing mechanisms within the cell.

An important example is the acquired ability of cancer cells to resist their own programmed cell death and therefore it is the aim of many tumor therapies

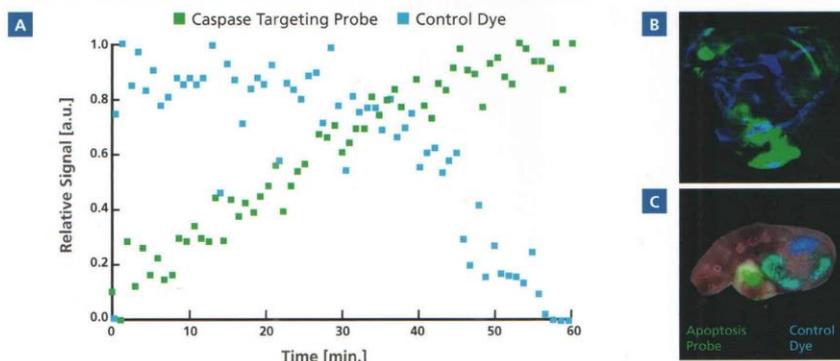
Therefore, visualizing and quantifying the apoptotic process *in vivo* has great value in monitoring therapy response, diagnosis and staging disease.

Visualization of apoptosis probe accumulation in hypoxic tumor regions



Panel A shows the single-wavelength (760 nm) anatomical optoacoustic image of the tumor region in a Balb/c nu/nu mouse with an orthotopic 4T1 mammary tumor. The tumor cells were implanted in the right abdominal mammary fat pad and allowed to grow for 10 days; the dashed line outlines the tumor margin. Panel B and C show spectrally unmixed, pseudo-colored signals for oxygenated and deoxygenated hemoglobin, respectively. A more hypoxic region is readily identified in the overlay image (panel D) by the purple color. Panel E shows the signal resulting from DyLight 747-conjugated caspase probe in the Jet color-scheme overlain on a single-wavelength (900 nm) anatomical optoacoustic image. Maximal apoptosis signal is clearly co-localized with more hypoxic regions in the tumor.

Simultaneous quantification of apoptosis probe and control dye dynamics



DyLight 747-conjugated apoptosis probe was systemically co-injected with DyLight 690 control dye into 4T1 tumor bearing mice. Panel A shows the quantification of the signal from apoptosis probe (green) and the control dye (blue) over time. Panel B shows a z-stack of cross-sectional images of signals from each probe at T = 60 min. using the same color coding. Panel C shows a corresponding *ex vivo* cryoslice, showing fluorescent signal of each probe on a background color image. In both the MSOT (B) and cryo-fluorescence (C) images, control dye and apoptosis probe are both detected in the abdominal area, but in the tumor area strong signals are only present from the apoptosis probe.

(8) 光聲技術應用：利用 NIR 標定骨髓細胞追蹤免疫細胞，觀測骨髓病變。

CANCER

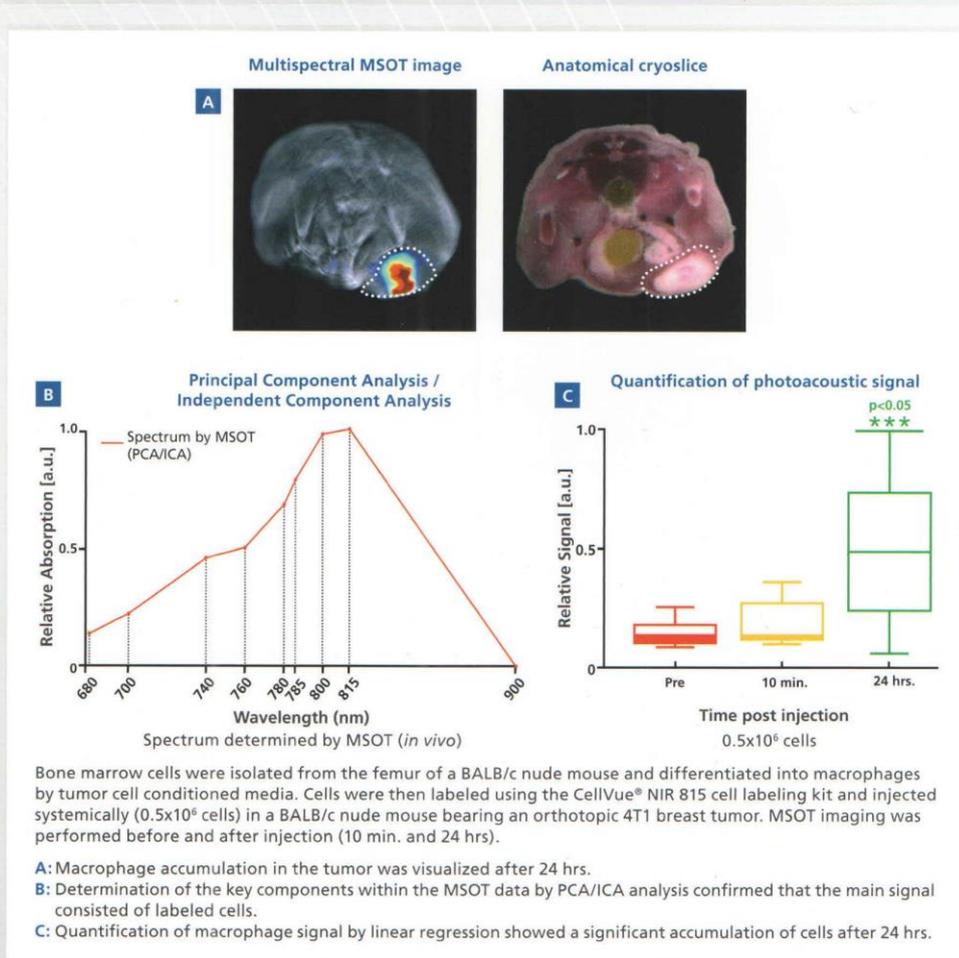
TRACKING OF IMMUNE CELLS

Tumor development is mainly driven by aberrant growth of cancer cells, but the contribution of the microenvironment to tumor progression is increasingly well understood.

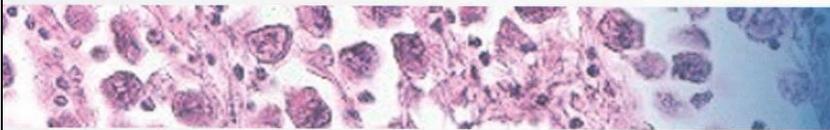
Being able to gain insights into the recruitment and persistence of bone marrow derived cells into tumor

tissue is important for the understanding of tumor heterogeneity.

MSOT technology can be leveraged for tracking the tumor distribution of NIR-labeled bone marrow derived macrophages.



(9) 光聲技術應用：全身性給予病毒 vaccine 後，觀察腫瘤細胞轉染。



CANCER

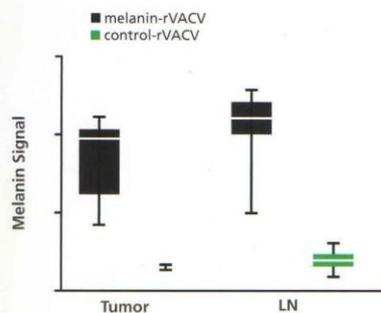
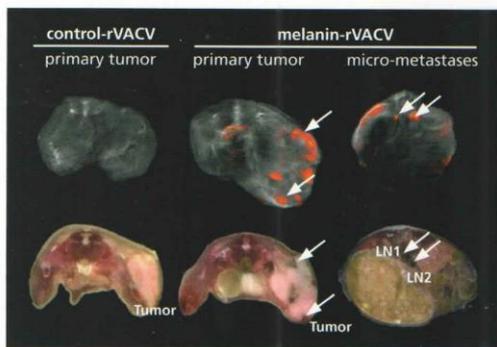
IMAGING GENE DELIVERY

Recombinant oncolytic vaccinia viruses (rVACV) can be used to deliver genes to tumor tissue after systemic administration.

offering the ability to visualize targeting of tumor tissue by rVACV. Primary tumors and micro-metastases can be clearly resolved using this technique.

By expressing enzymes involved in melanogenesis (e.g. tyrosinase), production of melanin can be evoked in tumor cells. This gene-evoked melanin production allows for deep tissue imaging with MSOT,

MSOT can therefore be used for the imaging of transgene delivery *in vivo* for a range of disease models and applications.



Mice bearing PC-3 xenografts (prostate cancer) were imaged 14 days post rVACV injection using MSOT. Melanin expression was visualized by spectral unmixing. Animals injected with control rVACV (left column) show no melanin signals, while animals treated with melanin-rVACV (middle and right columns) express melanin in primary tumor and lymph node metastases. MSOT images are in accordance with *ex vivo* histology analysis (bottom row). Quantification of optoacoustic signal shows a significant increase in melanin production in tumors and lymph nodes after melanin-rVACV injections vs. control-rVACV (graph on the right).

Stritzker J, Kirscher L, Scadeng M, Deliolanis N, Morscher S, Symvoulidis P, Schaefer K, Zhang Q, Buckel L, Hess M, Donat U, Bradley W, Ntziachristos V, Szalay A, Vaccinia Virus-mediated Melanin Production Allows MR and Optoacoustic Deep Tissue Imaging and Laser-induced Thermoablation of Cancer, PNAS February 26, 2013 vol. 110 no. 9 3316-3320.

CARDIO

MEASUREMENT OF BLOOD OXYGENATION

The oxygen saturation of blood is an important physiological factor from which insights can be gained on ischemic processes common to cardiovascular disease. In addition, changes in oxygen saturation can also be indicative of pathological disease processes such as tumor growth, angiogenesis, and necrosis.

Blood oxygenation can also indicate a positive therapeutic response.

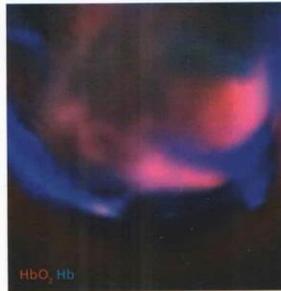
MSOT offers the ability to analyze the blood oxygen saturation status of a mouse in real time in cross-sectional images while simultaneously allowing the visualization of anatomy and molecular probes.

SPECTRAL DECOMPOSITION OF OXY-/ DEOXYHEMOGLOBIN

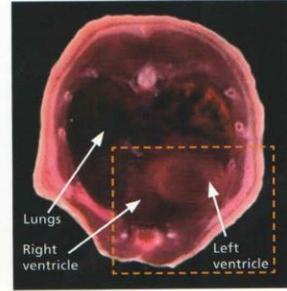
Single-WL MSOT image



Multispectral image

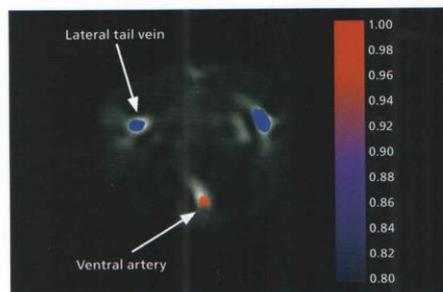


Reference cryoslice



Images: Spectral decomposition of HbO₂ and Hb shows regions of highly oxygenated Hb in the heart, allowing a functional characterization of cardiac activity *in vivo*.

Multispectral analysis



Hemoglobin absorption

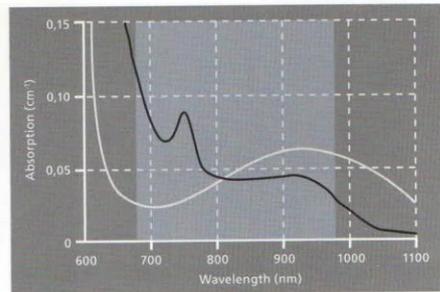


Image left: Grayscale MSOT anatomical cross-section of mouse tail with pseudo-color overlay indicating multispectrally unmixed oxygenated (red) and deoxygenated (blue) hemoglobin. As expected, the artery contains nearly 100% oxygenated blood, while the oxygen saturation in the veins is considerably lower.

Image right: Spectral absorption of oxy- and deoxyhemoglobin. Shaded area depicts NIR wavelength range addressable by standard laser in MSOT systems.

CARDIO

CHARACTERIZATION OF PLAQUE VULNERABILITY

Heart disease is the leading cause of death in both men and women. Coronary heart disease is the most common type of heart disease, and is caused by the buildup of fatty plaques on the interior walls of the coronary arteries. This results in arterial narrowing, increased blood pressure, and in some cases occlusion of blood flow.

Early stages of heart disease – the time at which interventions would be most successful – are often asymptomatic. The need is therefore immense to develop strategies and technologies that can de-

tect biomarkers of early heart disease. MSOT has the potential to non-invasively visualize blood vessels as well as molecular markers within them. For example, matrix metalloproteinases (MMP) have been implicated in vascular remodeling, and elevated expression of MMP-9 is considered a biomarker of atherosclerotic plaque instability.

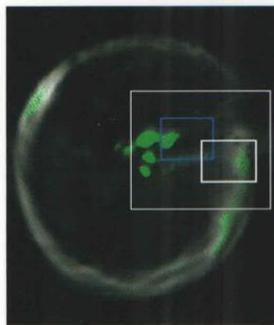
With the combination of molecular probes that can detect MMP activity, MSOT can characterize at-risk plaques.

MSOT ANALYSIS OF MMP ACTIVITY IN HUMAN CAROTID ARTERY

Single-WL MSOT image



Multispectral image



Histology

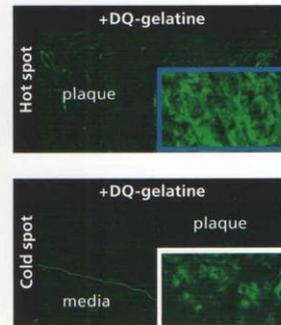


Image left: Left column shows cross-sectional MSOT images of an excised human carotid artery. Right column represent the equivalent cross-sections of the two carotid slices as color photographs confirming the anatomical structures obtained by MSOT imaging.

Image middle: Multispectral MSOT image, with grayscale showing a single wavelength image for anatomical reference; the green color indicates the distribution of a activated MMPsense (PerkinElmer), a fluorescent probe activated by the matrix metalloproteinases present in the inflammatory cells surrounding atherosclerotic plaques.

Image right: In situ zymography of the 'hot' and 'cold' regions of interest accurately confirms the increased gelatinase activity in the 'hot' spot of the MSOT image.

Razansky D, Harlaar NJ, Hillebrands JL, Taruttis A, Herzog E, Zeebregts CJ, van Dam GM, Ntziachristos V, **Multispectral Optoacoustic Tomography of Matrix Metalloproteinase Activity in Vulnerable Human Carotid Plaques**, Mol Imaging Biol. 2011 Jul 1.

(12) 光聲技術應用：透過腦內分子造影劑偵測病變，如阿茲海默症及帕金森氏症。

BRAIN

DETECTION OF MOLECULAR PROBES

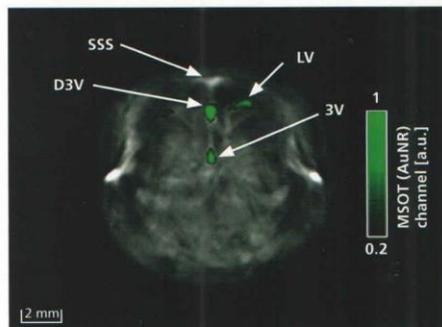
Some neurological diseases – Alzheimer’s and Parkinson’s disease, for example – are not clinically diagnosed until a threshold of damage has been surpassed. Nevertheless, molecular biomarkers indicative of early disease are present long before clinical expression of neurological deficits.

In many cases, pharmaceutical interventions have the highest likelihood of altering disease trajectory when they occur early in the disease process. Identifying biomarkers by molecular imaging therefore shows great promise in the fight against neurological disease.

MSOT can be used to accurately determine the spatial biodistribution of probes in the mouse brain through an intact skin and skull. In combination with specific probes, this provides the capacity to study molecular features of neurological disease *in vivo*.

PROBE DISTRIBUTION IN BRAIN

Multispectral MSOT image



Reference cryoslice

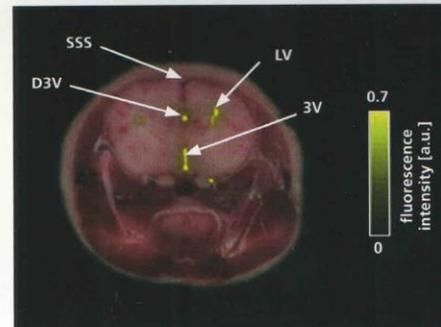


Image left: Greyscale background is an optoacoustic image taken at 860 nm. Green overlay represents multispectrally resolved probe. Abbreviations: D3V, dorsal third ventricle; SSS, superior sagittal sinus; LV, lateral ventricle; 3V, third ventricle.

Image right: Corresponding cryosection with yellow overlay showing the fluorescence of the fluorescent dye injected into the ventricles of the brain, with an excellent correlation between the *in vivo* MSOT measurement and the fluorescence image *ex vivo*.

Lozano N, Al-Jamal WT, Taruttis A, Beziere N, Burton NC, Van den Bossche J, Mazza M, Herzog E, Ntziachristos V, Kostarelos K, *Liposome-gold Nanorod Hybrids for High-resolution Visualization Deep in Tissues*, J Am Chem Soc, 2012 Aug 15;134(32):13256-8.

BRAIN

IMAGING OF GLIOBLASTOMA GROWTH

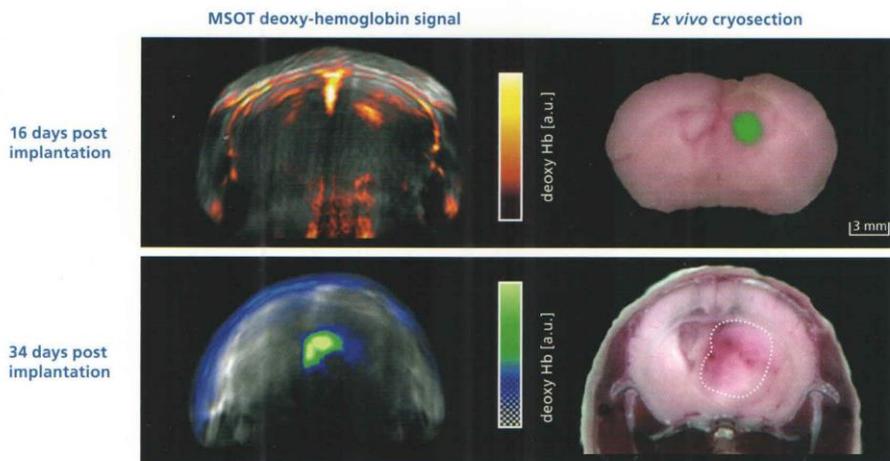
MSOT has the capability to noninvasively image the same animal repeatedly over time, enabling longitudinal imaging. It is therefore possible to track the development of a disease such as glioblastoma.

Blood oxygenation maps can show the size and shape of the growing tumor, while molecular probes can be used to elucidate disease processes such as angiogenesis and inflammatory response. In glioblastoma, hypoxia has been associated with

tumor growth and also with angiogenic and radiation resistance to therapy. Detecting brain blood oxygenation can thus support the study of the role of hypoxia in glioblastoma. In addition, it could enable the appropriate selection of therapeutic treatment.

MSOT has the penetration, specificity and resolution to detect physiological features of tumor growth through intact skin and skull.

ANALYSIS OF TUMOR HYPOXIA



Top left image: The spectrally unmixed deoxy-hemoglobin pseudocolor overlay on an 800 nm single-wavelength MSOT image from an animal 16 days following implantation with U87 glioblastoma cells. Imaging performed after 10% carbon dioxide challenge.

Top right image: *Ex vivo* cryosection corresponding to top left image; IntegriSense750 injected into mouse before euthanasia to visualize tumor size and location.

Bottom left image: Shows a deoxy-hemoglobin MSOT image 34 days following implantation with U87 glioblastoma cells. Deoxy-hemoglobin signals visualize the necrotic core of the tumor.

Bottom right image: *Ex vivo* cryosection corresponding to animal in bottom left image showing tumor boundaries and the beginning stages of tumor necrosis.

Burton NC, Patel M, Morscher S, Driessen W, Claussen J, Beziere N, Jetzfellner T, Taruttis A, Razansky D, Bednar B, Ntziachristos V, *Multispectral Optoacoustic Tomography (MSOT) Brain Imaging and Characterization of Glioblastoma*, Neuroimage, 2012 Sep 28; pii: S1053-8119(12)00963-9.

KINETICS

ASSESSMENT OF PROBE CLEARANCE

MSOT has the ability to track whole-body biodistribution and pharmacokinetics of near-infrared absorbers. This way, the accumulation and clearance of nanoparticles, dyes and/or proteins can be observed over time.

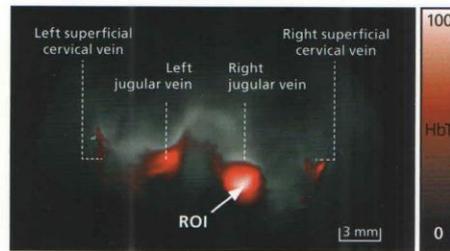
The data acquisition rate of 10 frames per second allows for the visualization of fast uptake kinetics, while longer-term data acquisition and imaging at

multiple time points allows the determination of differential pharmacokinetic properties.

With the ability to visualize and quantify fast kinetics and organ specificity of injected NIR-absorbing agents of interest, MSOT is poised to become an invaluable tool in the drug discovery process by enabling whole-body *in vivo* visualization of drug biodistribution.

ANALYSIS OF BLOOD PLASMA KINETICS

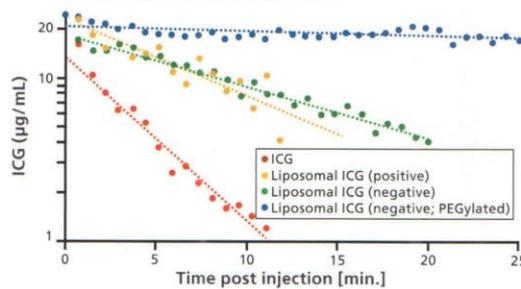
MSOT image of hemoglobin



Reference cryoslice



Experimental and modeling results



● Experimental values - - - Pharmacokinetic model (non-compartmental analysis)

ICG formulations tested

Formulation	Size (nm)	ζ-potential (mV)
Negative PEGylated	92.8	-39.63
Negative	77.0	-43.53
Positive	72.0	+61.78

Images: Regular ICG and three different formulations (Table) of liposomal ICG (50 nmol) were injected systemically and the neck region was continuously imaged for 30 min. ICG signal was unmixed by linear regression and a region of interest was placed over a large vessel in the MSOT image to determine the strength of optoacoustic signal. Values were converted to ICG concentrations by determining ICG plasma levels at T = 30 min. by fluorescence spectroscopy. The experimental data was modeled by non-compartmental analysis and half-life was calculated from the fitted curves: $T_{1/2}$ = ICG (3 min.); positive liposomes (6 min.); negative liposomes (9 min.) and negative PEGylated liposomes (214 min.)

KINETICS

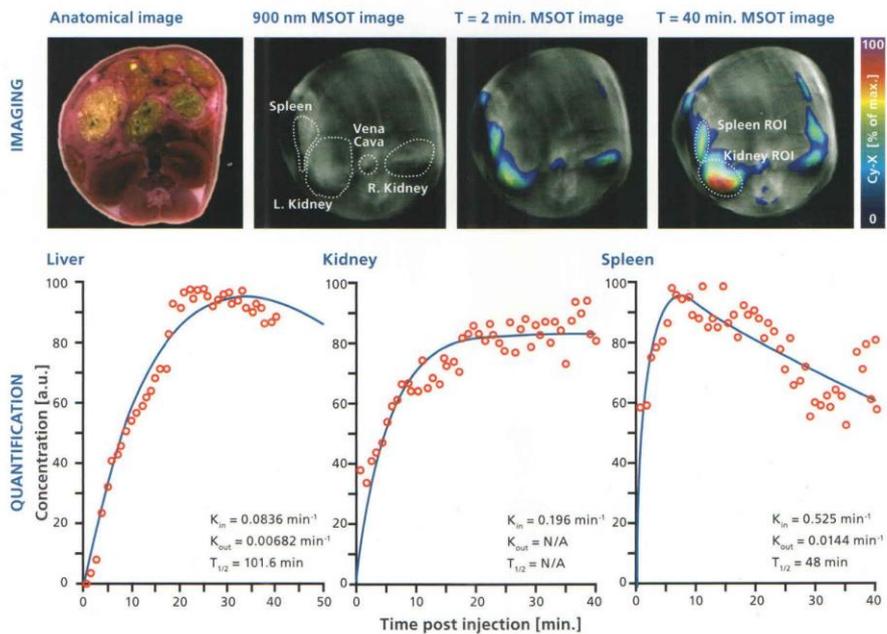
ANALYSIS OF PROBE BIODISTRIBUTION

Biodistribution and pharmacokinetic studies are an important step in the drug discovery process. It is therefore critical to discriminate the localization of an injected drug among organs of interest.

Conventional methods involve sampling blood or organs *ex vivo* longitudinally followed by chemical analysis. This can be both expensive and time consuming.

With the ability to measure structures as small as 150 μm in cross-sections in real time, MSOT is uniquely able to quantitatively image the kinetics and distribution of injected probes with high temporal and spatial resolution throughout the entire mouse.

MEASURING PROBE BIODISTRIBUTION



Images: BALB/c nu/nu mice were intravenously injected with 25 nmol of Cy-X probe after which various clearance organs were monitored for 40-50 min. by MSOT. The signal vs. time curves were determined by region of interest (ROI) analysis as implemented in the MSOT post-processing software (bottom graphs, red circles). Kidneys, spleen, liver and other organs can readily be visualized to determine biodistribution and clearance. Standard PK parameters such as K_{in} , K_{out} and $T_{1/2}$ can be determined by exporting the MSOT data and performing follow-up analysis in dedicated PK modeling software tools such as WinNonlin (bottom graphs, blue lines).

(16) 光聲技術應用：透過藥物積聚表現進行腎臟功能評估。

KINETICS

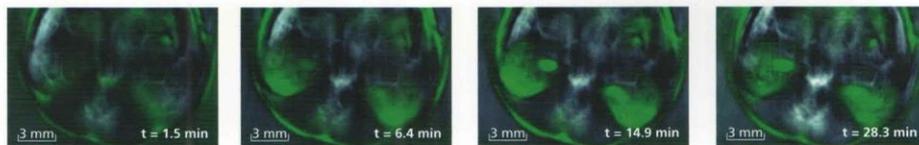
MEASUREMENT OF KIDNEY FUNCTION

The kidneys are an important target in the study of pharmacokinetics. Water soluble drugs or metabolites are filtered by the glomerulus and excreted into the urine.

to establish basic healthy kidney function, which can then be compared to diseased animals in order to characterize the extent of kidney disease.

MSOT technology can be used *in vivo* to visualize localization of drugs in the kidney and to assess kidney function in real time. Non-targeted probes that are filtered by the kidneys can also be used

PROBE ACCUMULATION IN KIDNEY REGION



Images: IRDye800CW (LI-COR Biosciences) was injected *i.v.* and its spectral signature was unmixed at multiple time points following injection, allowing the visualization and quantification of probe uptake and excretion in the kidneys.

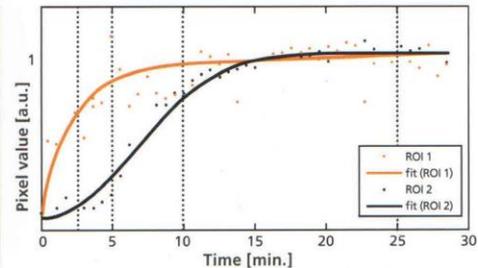
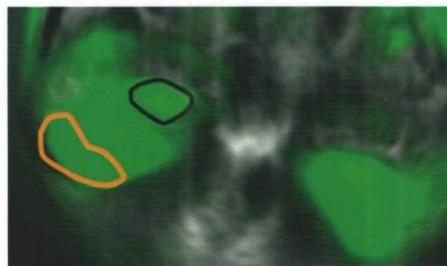


Image left: Regions of interest in the left renal cortex (orange) and pelvis (black)

Image right: Contrast evolution over time in both regions of interest

Taruttis A, Morscher S, Burton NC, Razansky D, Ntziachristos V, *Fast Multispectral Optoacoustic Tomography (MSOT) for Dynamic Imaging of Pharmacokinetics and Biodistribution in Multiple Organs*, PLoS ONE 2012, 7(1):e30491.

KINETICS

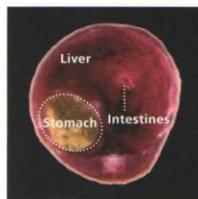
MONITORING OF GASTRIC EMPTYING

The rate of gastric emptying is an important physiological endpoint in the drug discovery process. Classically, it is studied by invasive methods and post-mortem studies.

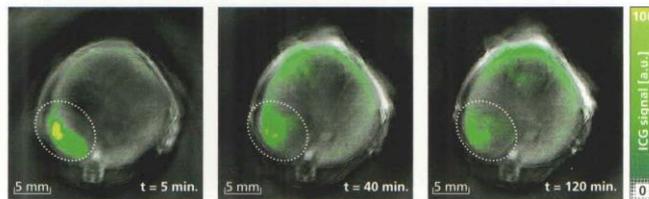
MSOT can revolutionize this analysis with non-invasive, *in vivo*, quantitative measurements of gastric motility.

ANALYSIS OF GASTRIC CLEARANCE

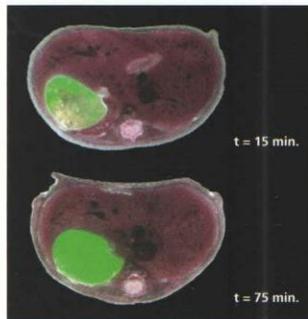
A: Reference anatomy



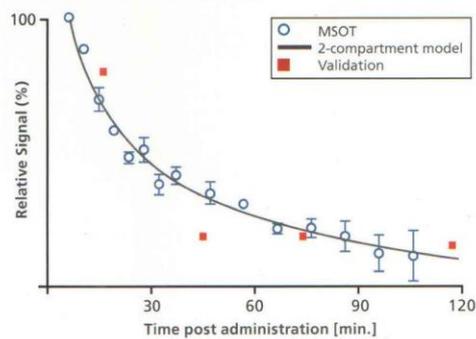
B: Dynamic MSOT imaging



C: Fluorescence cryoslices



D: Quantification and modeling



Images: 10 nmol of ICG were administered by oral gavage to BALB/c nude mice. MSOT images were acquired every 8-10 min. post administration for 120 min. Representative anatomy is shown in (A). ICG signals are superimposed in green onto single-wavelength optoacoustic images (850 nm; grayscale; representative images in B) and quantified. Clearance kinetics are determined by fitting the MSOT data to a 2-compartmental pharmacokinetic model that reveals a clearance half-life from the stomach of approx. 22 min. (shown in D). Post-mortem validation by fluorescence imaging is in good correspondence with MSOT (images in C).

附錄四、Mediso 公司 LFER 150 PET/CT 產品相關介紹。

(1) 多元應用：可應用於臨床前及臨床研究。



MultiScan LFER 150 PET/CT
Large FOV Extreme Resolution Portable Research Imager

IMAGING FOR SCIENCE

Dedicated applications in preclinical and clinical research

 awake rhesus	 recumbent rhesus	 mouse, rat	 rabbit, guineapig	 pediatric up to 10 kg	 knee, ankle	 hand, wrist
Preclinical				Clinical		

(2) 儀器外觀及介面

Applications

Sitting non-human primate:

The subject is sitting in a primate chair, docked to the system*. Height and tilt of the imaging volume can be adjusted to cover the brain. The small dead space in front ensures the view of the animal is not obstructed. The large field of view (15 cm axial, 20 cm transaxial) enables dynamic scans without compromise.

(*Details of the head fixation have to be discussed before ordering.)



Recumbent mid sized animals:

This setup is intended for imaging anesthetized primates, minipig etc. The MobilCell modular imaging bed is docked to the system. The 60 cm extended axial field of view can cover even the largest animals. Basic pallet and pallet with primate head positioning frame are available.

Small animal imaging:

Exceptional resolution makes the system highly suitable for rodent imaging. To support this application we offer the MultiCell animal handling and monitoring system with the MobilCell module. This setup features heating, physiological monitoring (temperature, respiration, 3 lead ECG) and a wide range of animal beds. Beds for multiple mouse and rat imaging are also available.



Recumbent monkey bed



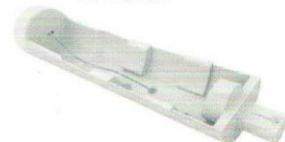
Imaging chambers for Mouse and Rat



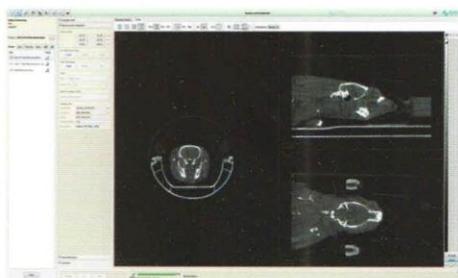
Imaging chambers for multi - Mouse and multi - Rat



Imaging chamber for Marmoset - XXL



Imaging chamber for Rabbit



User interface:

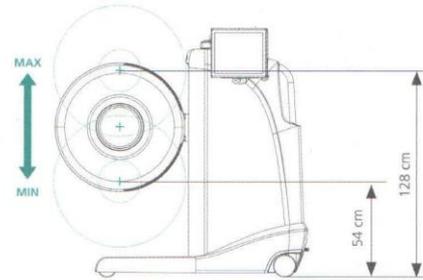
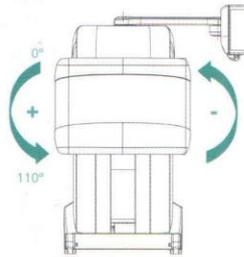
The camera is controlled through the standard Nucline console of Mediso. The user interface derived from our clinical systems is ergonomic and easy to use. The predefined protocols reduce the technicalities of the scan with just the click of a button enables you to focus on the animal during the imaging session. This is a research system you can customize throughout calibration and protocol definition.

(3) 儀器內部構造設計

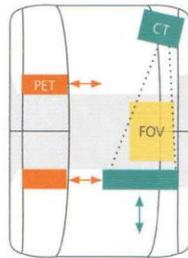
Technical Features

When designing the LFER 150 PET/CT we had the most challenging imaging studies in mind. Procedures such as imaging the conscious monkey with visual stimulus. The system features several unique solutions that make it the most versatile PET/CT imager on the market

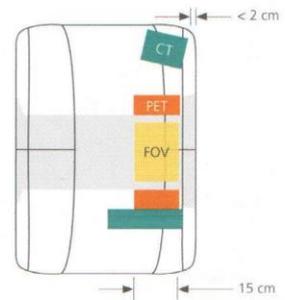
- The compact imaging head can be tilted between +/- 110° and the COR's height adjusted between 54 and 128 cm above floor level.



- PET and CT acquisition without moving the subject*
*patent pending



- Imaging volume starts at < 2 cm from the front cover 15 cm axial field of view



- 26 cm diameter opening with 20 cm diameter field of view.



- MobilCell modular imaging bed with 70 cm axial range.



- Mobile gantry with internal UPS*
*optional

