

■出版單位：財團法人中華民國輻射防護協會

■地 址：新竹市光復路二段295號15樓之1 電話：(03)5722224 電傳：(03)5722521

■編輯委員：王昭平、尹學禮、何 偉、李四海、施建樑、
張寶樹、董傳中、趙君行、鄧希平、蘇獻章（依筆劃順序）

■發行人：鄧希平 ■主 編：劉代欽 ■編 輯：李孝華

■印刷所：大洋實業社 地址：新竹市建功一路95號

行政院新聞局出版事業登記證局版北市誌字第柒伍零號

□輻防消息報導

▲原能會即將完成核能電廠總體檢安全評估結果-不讓日本福島核災事件在台灣發生

(原能會訊)

原子能委員會已依序完成我國核能電廠因應日本福島電廠事故總體檢安全評估，評估結果確認我國三座核能電廠並無重大或立即安全顧慮，並要求台電公司就防海嘯、防洪、耐震等強化措施，執行安全防護之升級。

日本 311 福島核災發生後，行政院已核定我國核能電廠現有安全防護體制全面體檢方案，台灣電力公司並已針對現有應變機制、程序與設計能力，完成近期 11 項（100 年 6 月底前完成）與中程（提前執行 10 年整體安全評估，100 年 12 月底前完成）兩階段執行，針對耐震、防海嘯、用過燃料池冷卻及緊要海水泵室防海嘯能力，擬訂具體改善措施與時程，原子能委員會亦組成專案小組，參酌國際間作法，對台電公司所提之檢討及強化作為，進行評估及現場查證。

原能會表示，因日本福島電廠事故已超過原設計安全基準，因此，此次全面體檢現場查證的重點，除確認各受檢電廠的安全防護機制與現行設計基準的符合性之外，更重要的是檢討並評估電廠對超過設計基準的因應與強化其縱深防禦能力。

「防災重於救災，離災優於防災」，緊急應變是核能安全深度防禦最後一道防線，本次核電廠安全防護總體檢，在緊急應變作業之檢討方面，即是確保縱使發生像日本 311 重大災害時，能將民眾之傷害降至最低。首先，緊急應變計畫區範圍由 5 公里檢討修正擴大為 8 公里，並要求台電公司進行區域民眾防護措施分析規劃的檢討，未來將對緊急應變計畫區內外平時整備進行完善整備規劃外，例如建立國家碘片儲存庫，規劃臨時及較長期收容所、增購防護裝備、擴大輻射偵測範圍及溝通宣導等。另建立複合式災害應變機制，並完成核子事故緊急應變法等相關法規之研修。

除管制追蹤核安總體檢之強化措施外，原能會後續將持續掌握並適時納入國際上因應福島事件的經驗回饋及檢討修正的國際規範，及依據國內最新地質調查及海嘯研究結果，檢視並強化現有核能電廠設計基準，以確保國內核能電廠能因應超越設計標準之天災所可能導致之危害。第二階段安全評估報告將在行政院核定後公佈於原能會網站，亦歡迎各界人士能廣提建言。

針對興建中的龍門核電廠（核四廠）部份，因目前仍在興建中，尚未將核子燃料裝填至核子反應爐中，現階段的所有施工作業並不會對民眾造成影響，台電公司已於 1 月中旬提出核四廠核能安全防護近期項目之檢討報告，原能會正進行審查及規劃現場查證作業。原能會已將「日本福島核災事故之檢討與評估」納入核四廠未來重要管制點—核子燃料裝填前應完成事項中列管。

▲有關壹週刊報導蘭嶼貯存場輻射外洩之說明

(原能會訊)

壹週刊於今(7)日刊出有關蘭嶼核廢料場輻射粉塵外洩之報導，文中部份敘述有與事實不符之處，原子能委員會（以下簡稱原能會）為安全主管機關，乃僅就蘭嶼地區之輻射安全狀況說明如下，期可予以澄清。

檢整作業期間微量外釋

貯存場檢整作業四年期間，廢料桶吊運傳送十餘萬次，雖然已儘量防範，但仍會有微量輻射粉塵飄落場區，再隨雨水沖刷流至場外靠海的潮間帶，這是檢整作業期間可能產生的輻射外釋，只要其劑量遠低於法規限值，不致影響民眾健康和環境品質。

輻射劑量符合安全標準

有關報導中敘述中研院扈治安研究員發現「蘭嶼環境輻射檢測微量放射物質增加」乙事，原能會已於 1 月 16 日完成審查台電公司所提出之「蘭嶼貯存場環測試樣測得微量核種檢討報告」，確認該環測試樣之放射性活度值遠低於法規限值。原能會根據中研院扈教授的偵測數據，評估民眾的輻射劑量為 0.00129 毫西弗/年，大約是一般民眾輻射安全標準的千分之一，對民眾健康安全不會有影響，請民眾安心。

雖然該微量放射性物質符合安全規定，但原能會仍慎重處理，要求台電公司提出檢討報告及改進措施，並立即執行蘭嶼地區特別環境偵測作業，此項環境偵測已於 2 月 6 日完成蘭嶼六個部落之分別採取土壤、葉菜及根莖類、飲用水樣進行分析。所有試樣除由台電公司所屬放射試驗室計測外，另送交原能會輻射偵測中心進行平行計測分析。此項特別環測結果已於 2 月 17 日完成，根據原能會輻射偵測中心及台電公司放射試驗室分別計測的結果，顯示水樣與芋頭樣品均低於儀器最低可測值，土樣中之銫 137 與歷年環境偵測結果相當，與台灣本

島其他地區所測結果亦無顯著差異，均在環境背景的變動範圍內，確認蘭嶼地區之輻射狀況並無異常。詳細偵測資料已公佈於原能會物管局網站 <http://gamma1.aec.gov.tw/fcma/>。

廢料桶破損但在貯存期間並未污染環境

貯存場地處海邊，環境潮濕多鹽分，經過多年貯存後，有部分早期貯存之廢料桶的確有銹蝕破損，但因貯存壕溝混凝土之結構完好，貯存期間入滲溝內的雨水皆經收集處理後，存放在場區內回收使用。自八十五年起，蘭嶼貯存場開始實施「活度零排放」措施，未曾排放放射性廢水，不會污染環境。

在環境輻射監督方面，原能會所屬輻射偵測中心獨立進行蘭嶼全島地區之定期環境偵測，偵測項目包含直接輻射、飲用水、地下水、海水、土樣、岸砂、草樣、魚類、海藻等，每年分析樣品件數達五百餘件，以隨時掌握環境輻射變化。由歷年來監測結果顯示，蘭嶼地區環境輻射均在台灣地區自然背景輻射變動範圍內。原能會之偵測結果均公佈於輻射偵測中心網站 <http://www.trmc.aec.gov.tw/>。

歡迎民間參與環境平行偵測

為加強資訊公開及民間參與監督蘭嶼貯存場之營運狀況，原能會於 98 年起即邀請工安、輻防專家學者及環保團體代表參與訪查工作，去(100)年開始試辦二次平行監測活動，試辦結果良好。原能會依年度計畫於今(101)年正式實施蘭嶼的環境平行監測活動，已邀請台東縣政府、蘭嶼鄉公所、蘭嶼鄉民代表會、民間人士與環保團體代表等，實際參與蘭嶼貯存場訪查與執行第三者環境平行監測活動，委請清華大學原子科學中心進行試樣計測分析，力求偵測作業公開透明。原能會歡迎蘭嶼地方人士及社團代表參與此項環境平行監測活動，一起為監督蘭嶼地區的環境品質而努力。

蘭嶼貯存場已於去(100)年 11 月底完成檢整重裝作業，所有受損的廢料桶均已檢整完成，貯存場恢復以往靜態貯存模式，原能會將繼續嚴格監督台電公司切實做好安全營運工作。在加強環境監測方面，原能會所屬輻射偵測中心 24 小時即時監測蘭嶼地區的輻射劑量率，並定期執行蘭嶼地區環境樣品取樣計測。詳細的數據及偵測報告均公開於原能會網站，落實資訊公開，請民眾隨時參閱。

▲有關蘭嶼貯存場輻射安全狀況之說明

(原能會訊)

蘭嶼達悟族反核廢人士於 3 月 1 日前往立法院舉行記者會，就蘭嶼貯存場輻射影響及遷場，表達立場及訴求。原能會謹就媒體報導中部分不符事實之陳述，予以澄清說明如下。

有關檢整照片所示，是否造成揚塵的問題，在蘭嶼貯存場檢整重裝作業現場，均有遮蔽物件置於壕溝開蓋處，採密閉空間作業。所排出之空氣均需經過高效率過濾器處理，且現場作業環境為負壓狀態，故作業時壕溝內並不會因季風而有產生揚塵的情形。

原能會管制蘭嶼貯存場與核能電廠放射性廢棄物貯存庫之設計安全要求是一致的，並無因地或因人而有所差異，更無族群因素的考量。國內早期的貯存規劃與設計均採壕溝方式，除蘭嶼貯存場採壕溝設計外，核一、二廠在民國七十五年也建有貯存壕溝存放廢棄物桶。民國 85 年放射性廢棄物停止運往蘭嶼後，各核能電廠興建之貯存倉庫，其設計亦與蘭嶼貯存場採行一致的安全基準。

有關蘭嶼捕獲的魚類的骨頭呈現不自然的彎曲畸形乙節，國際放射性防護委員會(ICRP)於 2003 年發表的 91 號報告中指出，在環境中如果沒有超過每年 1 毫西弗的法規限值，環境中的動物及植物是不會造成損傷。根據原能會輻射偵測中心及台電公司歷年的環境輻射監測結果，蘭嶼貯存場造成的劑量歷年來均遠低於貯存場每年 0.1 毫西弗的設計限值，故不會造成生物的傷害。

依衛生署國民健康局所公布的資料，國人(全台)民國 69 年每十萬人癌症粗發生率為 86 人，至民國 97 年為每十萬人粗發生率為 275 人；而蘭嶼地區在同一時期的發生率為 69 年的每十萬人癌症粗發生率為 35 人，至民國 97 年為每十萬人粗發生率為 149 人，蘭嶼地區並沒有癌症發生率偏高的情形。根據中研院扈治安教授所做的調查中，蘭嶼在海底沉積物中各類平均總活度為 450 貝克/公斤，核三廠為 150 貝克/公斤。在扈教授的進一步分析中發現蘭嶼與核三廠附近的海底沉積物有 99.6~99.8%為「天然放射性核種」，包括鈾-238、釷-232、鉍-7 及鉀-40 等，人工放射性核種銻-137 僅佔 0.2~0.4%之間。銻-137 主要來源為早期核爆落塵。故僅憑活度值即遽下論斷蘭嶼海底沉積物為核三廠之三倍，明顯欠妥，亦有誤導之失。

蘭嶼貯存場已於去(100)年 11 月完成檢整重裝作業，並恢復靜態貯存狀態，符合安全規定。至於放射性廢棄物桶何時可以遷離，以及遷往何處，應由經濟部及台電公司做通盤考量，原能會為安全監督機關，只要其提出之遷移方案符合安全法規，原能會並無預設立場。在低放射性廢棄物最終處置方面，原能會除督促台電公司積極推動低放射性廢棄物最終處置計畫外，已函請經濟部依選址條例儘速公告二處建議候選場址，並與地方政府協商後續地方公投事宜，期能早日覓妥場址，完成最終處置場之興建。在蘭嶼貯存場廢棄物未遷離之前，原能會仍繼續嚴格管制蘭嶼貯存場作業，並監測蘭嶼地區之環境輻射，確保蘭嶼當地的環境輻射品質，請民眾放心。

□會議訓練報導

▲101 年度各項訓練班開課時間

(輻協訊)

班別	組別	期別及日期	地點
放射性物質或可發生游離輻射設備操作人員研習班	(A 組) 36 小時 許可類 設備	A3-- 8 月 7 日~14 日	(新竹)帝國經貿大樓
		A4-- 8 月 22 日~29 日	(高雄)輻射偵測中心
	(B 組) 18 小時 登記備 查類 設備	B7-- 4 月 18 日~20 日	(台北)建國大樓
		B8-- 4 月 25 日~27 日	(台中)文化大學推廣部
		B9-- 5 月 9 日~11 日	(高雄)輻射偵測中心
		B10-- 5 月 16 日~18 日	(新竹)帝國經貿大樓
		B11-- 6 月 6 日~8 日	(台中)文化大學推廣部
		B12-- 6 月 13 日~15 日	(台北)建國大樓
		B13-- 7 月 18 日~20 日	(新竹)帝國經貿大樓
		B14-- 7 月 25 日~27 日	(高雄)輻射偵測中心
		B15-- 8 月 1 日~3 日	(台北)建國大樓
		B16-- 9 月 5 日~7 日	(台中)文化大學推廣部
		B17-- 9 月 19 日~21 日	(新竹)帝國經貿大樓
輻射防護繼續教育訓練班		4 月 11 日(三)--- 3 小時	台中
		4 月 24 日(二)--- 3 小時	新竹
		5 月 03 日(四)--- 6 小時	台北
		5 月 11 日(五)--- 6 小時	新竹
		5 月 24 日(四)--- 6 小時	高雄
射防護專業人員訓練班	輻防師(12 小時) 輻防員(18 小時)	員 21 期 第一階段—7 月 2 日~6 日 第二階段—7 月 9 日~13 日 第三階段—7 月 23 日~27 日 第四階段—7 月 30 日~8 月 2 日 進階 16 8 月 15 日~17 日(進階 16-1) 8 月 22 日~24 日(進階 16-2)	(新竹)帝國經貿大樓
鋼鐵建材輻射偵檢人員訓練班		鋼--5 月 30 日~31 日	高雄
		鋼--6 月 5 日~6 日	(新竹)帝國經貿大樓

□專題報導

▲發展體抑素受體治療用核醫藥物之評估

(核能研究所 同位素應用組 江昭志)

根據衛生署公布2010年國人主要死因統計資料顯示，惡性腫瘤(癌症)蟬聯十大死因之首已29年，其中2010年國人因惡性腫瘤死亡之人數達41,046人次，占國人死亡人數的28.4%，可見得長期以來惡性腫瘤都是影響國人健康的重要議題。

惡性腫瘤的治療發展，近幾十年來已有長足的進步，1960至1970年代當時原本難以控制的何杰金氏症(Hodgkin's disease)及生殖細胞癌，成功地以化學治療(化療)治癒，之後也陸續發現許多癌症對化療相當敏感，可藉由化療控制轉移性癌症的惡化。許多轉移性癌症病人的存活期，也因為組合性化療的進步而不斷提升，就在化療藥物不斷被研發出來的同時，許多大規模的臨床試驗卻也指出癌症整體存活率並沒有因此而被提升，反倒是毒性增加了，抗藥性的問題也依然存在。為了尋求低毒性治療及增加治療率，新的藥物標靶受到各界的關注，包含癌細胞特有的抗原、特殊生長因子受體、腫瘤新生血管因子、癌細胞特殊訊息傳遞路徑中的各類分子，及癌細胞內細胞週期和細胞凋亡之調控分子。這些重要的分子標靶，多因腫瘤形成過程中基因突變，甚至是病毒感染而過度表現於癌細胞，進而影響腫瘤的存活、增殖、局部侵犯及遠端轉移。發展新的藥物來調控這些標靶因子，可能在不增加化療毒性的條件下提高癌症的治療效果。這也就是癌症的分子標靶治療(molecular-targeted therapy)概念。

放射性同位素結合特異性合成分子進行分子標靶治療，即是利用標靶治療加上放射毒殺之加成作用進行治療(常用治療用放射性核種特性如表一所示)。過去傳統常用治療用核醫藥物，有治療甲狀腺功能或腫瘤的¹³¹I-NaI (特性如表二所示)，或舒緩骨痛的⁸⁹Sr-Chloride、³²P-Orthophosphate、¹⁸⁶Re-HEDP、¹⁵³Sm-EDTMP (特性如表三所示)，這些治療用核醫藥物大多是以核種或是藥物本身的特性，累積在特定的組織或是器官中，進而達到治療之目的。自2002年美國食品及藥物管理局(FDA)核准放射免疫治療用藥物⁹⁰Y-Zevalin (⁹⁰Y- Ibritumomab tiuxetan)上市治療低惡性度之非何杰金氏淋巴瘤 (low-grade or follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma)後，為腫瘤治療用核醫藥物注入了一股熱情，吸引了更多的廠商投入研發行列，2006年Bio-tech統計研發中治療用放射性藥物資料可見(表四)，這些治療用核醫藥物的核種選擇以釋放β射線為主的¹⁷⁷Lu及⁹⁰Y為多數，且以靶向性抗體載體或肽結合放射性同位素治療腫瘤為趨勢，顯示了現今治療用放射性藥物的發展趨勢，是結合分子標靶治療藥物概念，以標靶藥物特性進行阻斷或抑制治療，再結合放射性核種釋出粒子輻射殺死週邊癌細胞，對轉移性腫瘤做有效控制，藉以達到增加治療率同時減低化療藥物毒性之目標。

體抑素(Somatostatin)又稱生長激素抑制素(growth hormone-inhibiting

hormone, GHIH)，是一種體內產生的激素，是一種內生性的生長抑制劑。體抑素在臨床藥物上的潛力倍受注意，但是它的作用持續時間太短(在體循環中半衰期大約3分鐘)限制了發展性。人工合成的類似物Octreotide，係一段由8個胺基酸組成的環狀胜肽，其藥理作用類似天然的體抑素，但體內作用時間較長，可達90分鐘左右。Octreotide可抑制這些腸胃道激素分泌，減慢胃腸運輸時間和調節水分與電解質通過腸道，減緩腸胃腫瘤造成的腹瀉、出血。Octreotide也能抑制生長激素過度分泌，用來治療肢端肥大症，在1988年美國FDA核准它的使用。由於大部份神經內分泌腫瘤皆富含體抑素受體 (somatostatin receptor, SSSTR)，所以體抑素受體是診斷神經內分泌腫瘤及其它一些腫瘤很有用的一項檢查。因此，美國FDA在1994年核准了(^{111}In -DTPA-D- Phe1-Octreotide，商品名Octreoscan)上市，應用於神經母細胞瘤等神經內分泌腫瘤之診斷，也是至今唯一FDA核准之胜肽類核醫藥物。

神經內分泌腫瘤常好發於罕見部位且其病灶通常很小，所以使用型態學影像技術 (morphological imaging technique) 如電腦斷層 (CT)、磁共振造影 (MRI)、超音波 (US)並不容易精確偵測到此腫瘤細胞，而神經內分泌腫瘤在早期小病灶時若能被偵檢出來以手術切除，具有相當好的治癒率，因此，核醫造影 (nuclear imaging)的高靈敏度及高專一性的特質，與前述的影像技術相較，相當具有競爭優勢。目前已有多種新一代之體抑素類似物的核醫藥物被應用於臨床造影研究，常見的有：DOTA-NOC (DOTA-[Nal3]- Octreotide), DOTA-TOC (DOTA-[Tyr3]-Octreotide), DOTA-TATE (DOTA-[Tyr3] -Octreotate)，其中NOC, TOC及TATE皆為Octreotide衍生物，利用Octreotide衍生物端對體抑素受體的特異性結合，結合至富有SSSTR的神經內分泌腫瘤細胞，同時另一端DOTA整合放射性核種，進行診斷。在許多的人體臨床試驗中，均發現對於人類的神經內分泌腫瘤有良好的偵測效果。

綜上所述，若以具特異性結合之Octreotide衍生物，對小病灶腫瘤部位進行導彈追蹤，再加上神經內分泌腫瘤病灶小，故對放射線治療的療效佳，發展治療用核醫藥物進行治療是相當具有潛力的。治療用放射性核種若按生產方式分類，大致可區分為下列三種：(一)核子反應器(Nuclear Reactors)：如 ^{131}I 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{47}Sc 等。(二)加速器(Cyclotrons)：如 ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{111}In 、 ^{211}At 等。(三)發生器(Generators)： $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 、 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 、 $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ 、 $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ 等。現今最常應用於治療用的核種有： ^{131}I ($T_{1/2} = 8\text{d}$)、 ^{188}Re ($T_{1/2} = 17\text{h}$)、 ^{90}Y ($T_{1/2} = 2.7\text{d}$)、 ^{177}Lu ($T_{1/2} = 6.65\text{d}$)...等。其中，核能研究所具有自行生產研發 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 發生器之優勢， ^{188}Re 需要使用時，以生理鹽水淘洗使用即可，取得方便，不受地理環境及運送時程影響，相對成本較低，使用期長達三個月以上，且 ^{188}Re 同時放出 β 射線(平均能量0.765MeV)和 γ 射線(0.155MeV)，可達到治療及診斷的雙重功效。較多研究文獻提及之治療用放射性同位素，如： ^{90}Y 及 ^{177}Lu ， ^{90}Y 因具有較大能量 (β 射線2.284 MeV)、適中之物理半衰期 (2.7天)，適用於大腫瘤之治療；而 ^{177}Lu 具有較低之能量 (β 射線0.498 MeV)，較長

之物理半衰期(6.65天)，適用於小腫瘤之治療，受到許多研究人員之青睞。同時亦有研究文獻指出，同時具有大小不一腫瘤之荷瘤小鼠，合併使用⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu二種治療用同位素，較單獨使用單一治療用同位素，具有更佳之療效。未來，核能研究所將持續評估發展¹⁸⁸Re或其他治療用放射性同位素標誌新一代Octreotide衍生物之組合性治療用核醫藥物之可能，期望未來能發展具臨床應用價值的治療用核醫藥物，嘉惠國人。

表一、一般常用之治療用核種

核種	中文	英文	半衰期	最大能量
I-131	碘	Iodine	8 天	0.606 MeV
Re-186	銠	Rhenium	3.8 天	0.107 MeV
Re-188			17 小時	2.120 MeV
Y-90	鈮	Yttrium	2.7 天	2.284 MeV
P-32	磷	Phosphorous	14.3 天	1.710 MeV
Sm-153	釷	Samarium	46.7 小時	0.702 MeV
Sr-89	銣	Strontium	50.6 天	1.491 MeV
Lu-177	鑷	Lutetium	6.65 天	0.498 MeV

表二、甲狀腺治療用核醫藥物

核種	藥物	半衰期 (天)	β 粒子最大 能量 (MeV)	β 粒子平均 能量 (MeV)	最大組織射 程 (mm)	γ-rays 能量 MeV 及%
I-131	NaI	8.04	0.61	0.19	0.8	0.374(82%)

表三、骨痛治療用核醫藥物

核種	藥物	半衰期 (天)	β 粒子最大 能量 (MeV)	β 粒子平均 能量 (MeV)	最大組織射 程 (mm)	γ-rays 能量 MeV 及%
Sr-89	Chloride	50.5	1.46	0.583	6.7	-
P-32	Orthophosphate	14.3	1.71	0.695	8	-
Re-186	HEDP	3.8	1.07	0.349	4.7	0.137(9)
Sm-153	EDTMP	1.95	0.8	0.224	3.4	0.103(28)

表四、國際藥廠研發治療用核醫藥物(Bio-tech 2006)

Indication	Company	Product	Estimated Entry Date
Lymphoma	Immunomedics	Y-90 Epratuzumab	2008
Lung Cancer	Peregrine Pharmaceuticals	I-131 Cotara TNT Therapy	2008
	Erasmus Medical Ctr.-Holland	Y-90 Lanreotide	2008
	Bracco	Lu-177 BB2 Bombesin GRP	2009
	Erasmus Medical Center	Lu-177 Octreotate	
Prostate Cancer	Millenium Pharmaceuticals	Lu-177 PSMA Ab J-591	2008
	Bracco	Lu-177 Bombesin GRP Agonist	2008
	Cytogen	Lu-177 PSMA Antibody	2009
Breast Cancer	Bracco	Lu-177 Bombesin GRP	2008
	Immunomedics	Y-90 Anti-CEA Antibody	2009
Colon Cancer	Immunomedics	Y-90 Pretargeted Bispecific Ab	2008
	Peregrine Pharmaceuticals	I-131 Cotara TNT Therapy	2008
Pancreatic Cancer	Immunomedics	Y-90 PAM4 Antibody	2008
Myeloma	Dow Chemical	Ho-166 STR Therapy	2008
Endocrine Cancer	Novartis	Y-90 Octreother	2008
	Erasmus Medical - Holland	Lu-177 Octreotate	2008
Liver Cancer	Immunomedics	Y-90 AFP Antibody	2009
Skeletal Cancer/ Sarcoma	Dow Chemical	Ho-166 STR Therapy	2008
	Algeta, Norway	Ra-223 Alpha Therapy	2008
Brain Cancer	Peregrine Pharmaceuticals	I-131 Cotara TNT Therapy	2008
	Duke University	At-211 Alpha therapy	2010
Melanoma	Univ. of Missouri	Bi-212 Melanocortin Alpha	2009
Ovarian Cancer	Algeta, Norway	Liposomal Pb-212 Alpha	2009
Multiple Solid Tumors	Peregrine Pharmaceuticals	I-131 Cotara TNT Therapy	2009
	Univ. of Maryland Consortium	Po-210 Alpha Anti-Vascular	2010

▲淺談細胞凋亡與細胞凋亡動物模式

(撰文:陳明偉、江昭志)

2002 年，來自英美的三位科學家 John E. Sulston、Sydney Brenner 以及 H. Robert Horvitz 由於藉著對線蟲的研究，解開了「細胞凋亡」的機制，因而獲得諾貝爾醫學獎。此種被醫學界及生物界稱為「細胞凋亡」的過程，是一種生物體內細胞的死亡方式，只是此種死亡方式並非由外力迫使細胞被動的死亡，而是細胞本身有計畫、有程序的自殺行為，因此細胞凋亡又稱為「程序性細胞死亡」。

「細胞凋亡」雖然是一種細胞的死亡方式，但其實包含了重要的生物學意義及複雜的分子生物機制。對於多細胞生物體，某些細胞之自我死亡設定是整個發育過程中所不可或缺的。例如蝌蚪轉變為青蛙時尾巴的消失，抑或是人類於胎兒時期手指的形成等均伴隨著大量細胞死亡，這些細胞死亡的現象則是為了有利於整個生物體的發育而產生。

除了在生命科學的基礎領域研究外，在醫學上，細胞凋亡亦為癌症研究領域之一大方向。由於癌症之產生便因細胞凋亡機制被抑制，使得癌細胞不受原本死亡機制的調控而不斷增生。目前最常用於癌症治療之方法：化學藥物治療，即是透過藥物作用嘗試引發癌細胞之凋亡，進而治療癌症，因此細胞凋亡可應用於抗癌藥物或癌症治療之研究。

化學藥物治療的過程往往給予癌症患者極大的痛苦，且因癌症的種類、患者的體質等種種因素，並非所有藥物均能順利引發癌細胞之凋亡。若能於化學藥物治療早期判定所用的藥物對於癌細胞是否有引發凋亡現象，則可避免方向錯誤，適時地減輕癌症患者治療痛苦。目前國內外許多研究團體針對細胞凋亡之特性進行造影研究，目的是希望藉由細胞凋亡之各種特性，如凋亡早期 Phosphatidylserine 於細胞膜上之外現現象，或是相關蛋白質如 Caspase 3 等活化現象，結合特定具有放射性之射源，研製為細胞凋亡造影劑，判定癌細胞是否已開始進行細胞凋亡。

細胞凋亡造影劑之研發，在進入人體試驗前，必須進行臨床前試驗，亦即利用動物進行測試，因此必須建立細胞凋亡動物模式。我們根據前人所建立之模式進行修正，首先利用 BALB/c 小鼠進行腫瘤細胞 (CT-26) 植入，成為腫瘤小鼠模式，再利用腫瘤小鼠施以一定療程之化學藥物治療（在此我們使用 Cyclophosphamide，一種已知會引發癌症細胞凋亡之化學治療藥物）後，再觀察所植入之腫瘤細胞是否有細胞凋亡之現象。

觀察腫瘤細胞是否有凋亡現象，首先我們比較經過化學藥物治療與未經化學藥物治療之小鼠其腫瘤生長大小速度。表一顯示兩者腫瘤之生長大小變化。在第 11 天時測量實驗組（10 隻，化療組，尚未進行化學藥物治療）與控制組（7 隻）之腫瘤大小並無顯著差異（腫瘤大小計算方式： $L/2 \times W/2 \times H$ ）；在第 11、13 及 15 日，實驗組進行化學藥物治療後，於第 17 日測量實驗組與控制組

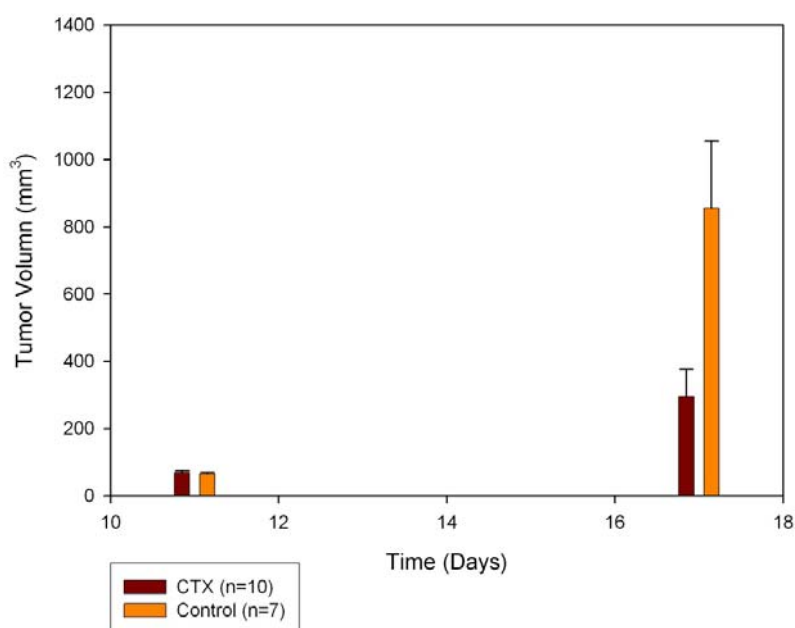
之腫瘤大小，由表一可知兩組織腫瘤大小已有顯著差異，經過化學藥物治療後之小鼠腫瘤其腫瘤體積明顯小於未經治療之小鼠腫瘤，可推測 Cyclophosphamide 已於實驗組小鼠體內引發腫瘤細胞凋亡現象致使腫瘤生長速度較控制組緩慢。

其次，以分子生物學方式確認腫瘤內部之細胞凋亡現象。由於細胞凋亡末期，細胞核內的染色體會出現斷裂現象，因此偵測動物組織細胞凋亡，常用的方式為以原位雜交方式 (*In situ hybridization*) 針對染色體斷裂之細胞進行觀察。最常使用偵測細胞凋亡之原位雜交方式為 TUNEL assay。圖一顯示顯微鏡下之 TUNEL assay 染色結果，經由染色結果及量化(表二)顯示，化療組小鼠之腫瘤組織內其 DNA 斷裂之細胞數目遠大於控制組小鼠之腫瘤細胞。

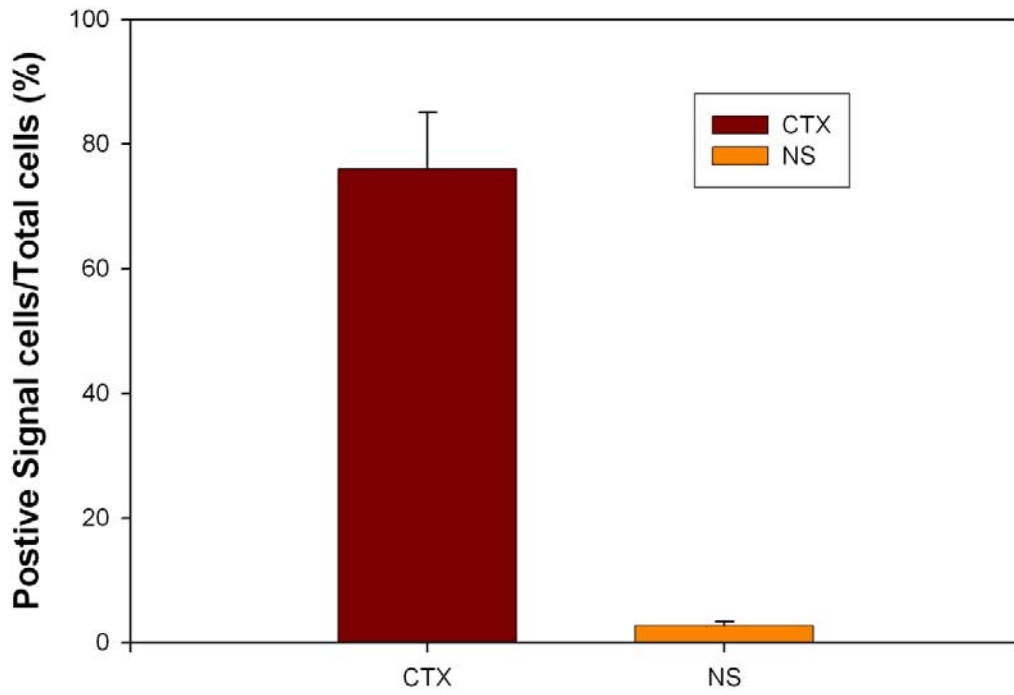
由於細胞 DNA 斷裂，不單只發生於細胞凋亡末期，在細胞壞死中亦會產生。以 TUNEL assay 偵測細胞凋亡，雖可辨識出 DNA 斷裂之細胞，但皮下植入腫瘤細胞容易導致腫瘤細胞產生細胞壞死現象，而 TUNEL assay 出現的訊號無法分辨出腫瘤細胞是處於細胞壞死亦或細胞凋亡階段。為更進一步確認腫瘤組織內之細胞凋亡情形，因此以另一種原位雜交方式：*In situ ligation assay* 加以驗證。*In situ ligation assay* 之方式可有效區別細胞壞死及細胞凋亡現象。圖二顯示顯微鏡下 *In situ ligation* 染色結果，由表三之量化結果顯示，相較於未進行化療之控制組小鼠腫瘤，化療組小鼠腫瘤組織內有明顯之細胞凋亡現象產生。

由原位雜交方式，印證此一動物模式建立方式可順利誘發小鼠體內之腫瘤細胞進行細胞凋亡。透過細胞凋亡動物模式之建立，針對偵測細胞凋亡相關造影劑之研發，可於動物體內進行初步之藥效觀察。細胞凋亡造影劑之功能，對病人的化療成果評估有極重要之助益，利用此一動物模式，核能研究所將致力於細胞凋亡造影劑之研發，以期造福社會大眾。

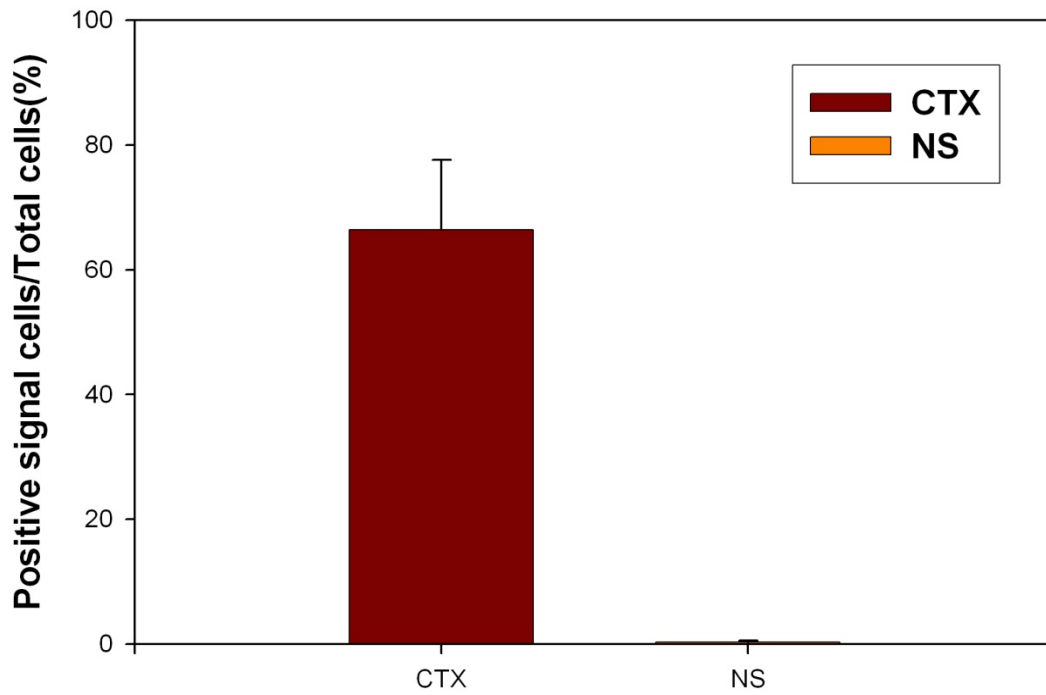
表一 化療組與控制組腫瘤生長大小量化表



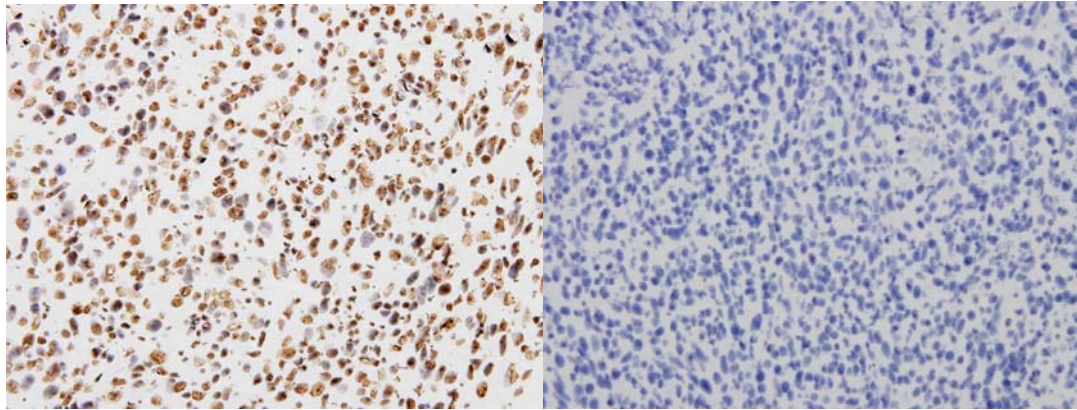
表二 TUNEL assay 量化結果



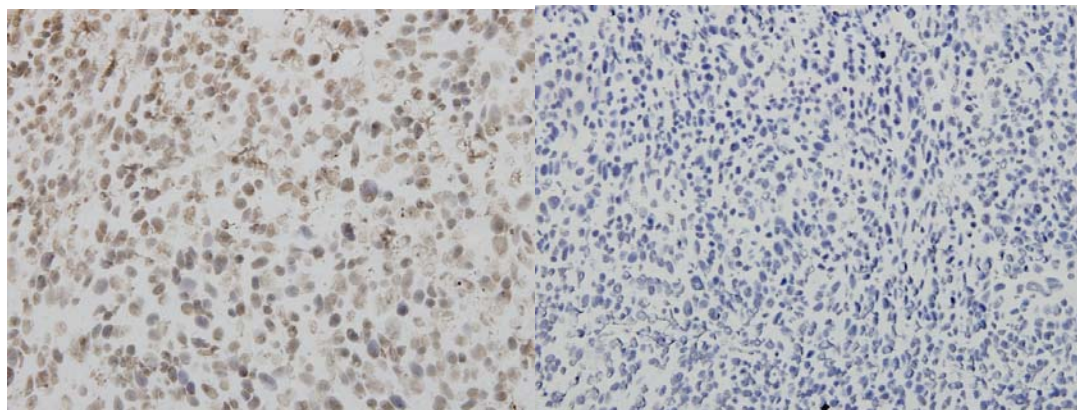
表三 *In-Situ* ligation assay 量化結果



圖一 TUNEL assay 染色結果。左圖為化療組小鼠之腫瘤切片經 TUNEL 染色後所呈現結果，右圖為控制組小鼠之腫瘤切片經 TUNEL 染色後之結果，棕色為 Positive signal，藍色為無信號之細胞背景染色。



圖二 *In situ* ligation assay 染色結果。左圖為化療組小鼠之腫瘤切片經 *In situ* ligation assay 染色後所呈現結果，右圖為控制組小鼠之腫瘤切片經 *In situ* ligation assay 染色後之結果，棕色為 Positive signal，藍色為無信號之細胞背景染色。



1. 歡迎賜稿，稿件請寄新竹市光復路二段 295 號 15 樓之 1 或電傳(03)5722521 或 email 輻防協會編輯組李孝華小姐收 TEL：(03)5722224 轉 314。來稿一經刊登，略致薄酬 (政令宣導文章，恕不給稿酬)。
2. 如蒙賜稿，新聞類每則請控制在 500 字以內，專題類每篇以 2000 字以內為佳。