

科技部 106 年度科技行政自行研究發展計畫

生科司目標導向專案計畫之推動績效評估研究

研究單位：生命科學發展司

研究人員：戴妃萍 研究員

中華民國 106 年 12 月 28 日

目錄

摘要.....	4
一、研究目的.....	4
二、研究方法或步驟.....	5
三、預期成果及其應用.....	6
壹、緒論.....	7
一、研究背景.....	7
二、計畫簡介.....	8
(一)攻頂計畫.....	9
(二)尖端科學研究計畫.....	9
(三)卓越團隊研究計畫.....	10
三、計畫推動策略與執行.....	11
(一)攻頂計畫:.....	11
(二)尖端計畫及卓越團隊研究計畫:.....	12
貳、研究評估特性.....	12
一、評估方法選擇.....	12
二、研究進行方法.....	15
參、研究方法.....	17
一、資料來源.....	17
(一)攻頂計畫.....	17
(二)尖端科學研究計畫.....	20
(三)卓越團隊研究計畫.....	27
二、方法與步驟.....	29
(一)專案計畫評估體系.....	29
(二)專案計畫文獻探討.....	32
肆、執行成果分析.....	34
一、成果績效整理.....	34
(一)攻頂研究計畫:.....	35
(二)尖端科學研究計畫.....	37
(三)卓越團隊研究計畫.....	40
二、論文期刊整理.....	42
三、成果績效量化分析.....	43
(一)指標說明.....	43
(二)以期刊影響係數排名百分比分析，與各國評比.....	45
(三)專案計畫以期刊影響係數排名百分比分析評比.....	46
(四)以高被引用論文(Top 10%)與各國評比.....	47
(五)以論文相對影響力與各國評比.....	48
(六)論文發表於頂尖期刊之情形.....	49
伍、訪談內容.....	51
陸、建議與展望.....	52
二、學術成就.....	55

附件目錄

附件 1 98 至 105 年度學術攻頂研究計畫件數及通過率統計表	60
附件 2 科技部 107 年度學術攻頂研究計畫徵求公告.....	61
附件 3 98-105 年學術攻頂研究計畫成果	64
附件 4 學術攻頂研究計畫執行成果總表	76
附件 5 學術攻頂研究計畫執行成果盤點資料	77
附件 6 尖端科學研究計畫歷年補助情形	102
附件 7 尖端科學研究計畫執行成果總表	109
附件 8 尖端科學研究計畫執行成果盤點資料	113
附件 9 卓越團隊研究計畫歷年補助情形	232
附件 10 卓越團隊研究計畫執行成果總表	234
附件 11 卓越團隊研究計畫執行成果盤點資料	235
附件 12 歷年尖端計畫/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 全部作者.....	289
附件 13 歷年尖端/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 第一及通訊作者.....	294

摘要

一、研究目的

推動國家科學研究與技術發展的策略，必須根據研究社群以及國際分工而選擇合適的推動政策工具。並且推動的策略和方法也必須根據推動的績效而即時適宜的修正與改進。並且政策的制定者，必須和管理者與參與者有充分的溝通而共創政策績效的創新。本研究將以下列政策性專案推動情形為本研究目標。

本部自 98 年度推動學術攻頂研究計畫，為造就專業領域國際頂尖實力之研究人才，支持已居世界領先或具有高度研究潛力之傑出學者，以長期而充分之資源補助，進行基礎及應用之前瞻研究，屬科技部當時最高預算之個人型計畫。生科司於民國 87 年起推動補助尖端科學研究計畫，鼓勵國內優秀傑出學者，對重要科學主題進行深入而系統性之研究；期對相關領域產生突破性的深遠影響，提昇我國生命科學研究的水準。卓越團隊研究計畫於民國 95 年起推動，係鼓勵國內優秀傑出學組成績優團隊，針對相同主題互相協助做深度及完整性之探討。以上二項研究計畫(補助時程均以五年期為原則)，屬於本司自行規劃推動最高階之個別型與整合型計畫；推動迄今業已累積執行經驗與成果。

根據上述的政策管理的策略改善的研究動機，以政策管理與執行者的參與，研擬本研究計畫，對於科技部推動之目標導向計畫(攻頂/尖端計畫/卓越團隊計畫)，進行整體計畫的執行情況及成果績效評估研究，並作為後續計畫推動業務的行政配合與改善建議。

二、研究方法或步驟

研究推動的方法，主要分為三個研究取向進行。

- (一) 首先了解政策推動的實際執行情況。這個部分採用檔案管理的分析方法，由現行執行的各種成果資料，執行的紀錄，及績效的指標，做紀錄資料的結構類型分析，以分析評估執行的績效成果，以及可能的影響因素。
- (二) 第二部份，調查計畫管理政策的參與者經驗，以收集使用者經驗的回饋。參與者分別包括了(1) 政策設計與制定者的長官，在提供制訂者前述相關的推動執行情況的結構類型分析之後，將設計計畫執行情境分析問卷，訪談長官的設計推動目標以及實際執行的可能成因分析以及改善的建議。
(2) 計畫類參與者，曾經參與計畫的研究社群(對照不參與者)，執行計畫之經驗與建議。經由同理使用者的經驗(User experience empathy)，將可診斷政策工具實際功能效果以及政策績效影響的原因。(3) 推動策略的管理者，藉由「業務程序再造」(Business Process Reengineering, BPR)方法，整合管理者在管理計畫政策與推動的經驗，以獲得系統管理的改善項目。最後在整合三種不同參與者的意見和評估，而綜析診斷使用者經驗與回饋。然後結合第一部分的檔案資料分析的結果，和參與者意見調查結果的整合分析，而診斷分析的主要問題以及影響績效的因素，作為本次研究主要的需要分析與解決的研究議題。
- (三) 第三部分即是根據所分析出來的政策績效改善的研究議題，參考標竿的家與研究機構的相類似計畫管理的執行策略與工具，以及標竿國家研究機構管理者執行經驗，提出前述各項研究議題的分析以及改善的對策與建議。最後，所分析出的研究議題以及經由標竿政策與工具的解決策略，再經由政策

推動的管理者訪談以及進行焦點面談，作為對於所提出的解決策略與建議的第二次評估，評估的內容主要在於需要分析與解決的研究議題及其所擬對策可行性與價值性。最後形成本次研究的綜合結果以及建議對策報告。

三、預期成果及其應用

- (一) 針對上述科學研究計畫個案，提出整體的階段性執行與成果之績效評估，做為後續計畫推動策略改善的參考依據。
- (二) 進行本評估計畫的同時，也建立國際上他國推動前瞻性的科學計畫管理方式以及績效評估的機制，作為本司科技管理的知識基礎。
- (三) 橫向整合總體推動之政策性計畫之評估的方式，以作為本司後續建立相關計畫管理的績效評估系統。

壹、緒論

一、研究背景

學研機構的發展與國家創新力、社會經濟和全民福祉等有密不可分的關係。學研國際地位的提升，對於未來整體的國家發展扮演極為關鍵的角色。本部之三大任務係推動全國整體科技發展、支援學術研究及發展科學園區。在本部施政對計畫之補助著重學術與應用研究，積極鼓勵前瞻性研究計畫，提昇學術研究水準，發展特色學術領域。補助國內優秀傑出研究學者，鼓勵及培育優秀科技人才與前瞻性研究計畫，提升科技水準與追求學術卓越以促進永續發展。

基礎自由型研究更是科技發展重要一環。近年來基礎科學研究的整體資源呈現零成長趨勢。國內學研機構及研究人員的成長，但創新研究的經費卻未隨之成長。針對國內優秀傑出學者，提供充分且中長期之研究經費，本類推動研究計畫依據遴選原則及參考評估指標，藉由補助國內優秀傑出研究學者計畫，提供充分且長期之研究經費，具有實質的助益使其能將更多的時間與心力專注於研究工作上，並加速提昇研究能力及成果。優秀人才的養成為國家百年大計，非屬階段性任務須長期持續推動。唯有培育科技研究人才，才能落實科技研發與創新，有效提升我國研發能量，加速促成研發特色及追求卓越。

知識經濟時代，各國對於高級人才的培育均極為重視，先進國家以重點經費維持其大學教育的領先與競爭優勢，鄰近的韓國、日本、香港、中國大陸及新加坡等對於大學的各項軟硬體設施都投入大量資源，以提高大學的教學、研究水準。因應上述趨勢，特別推動重點計畫，補助研究社群中績優傑出學者，較長時程之研究經費，發揮更多時間與心力專注於研發工作。培育科技研究人才，落實科技研發與創新。本研究係針對本部推動之攻頂研究計畫(以下簡稱攻頂計畫)，及生

科司推動之尖端科技研究計畫(以下簡稱尖端計畫)，與卓越團隊研究計畫(以下簡稱卓越團隊計畫)，評估近年執行成果與績效之整理與管理。

二、計畫簡介

推動國家科學研究與技術發展的策略，必須根據研究社群以及國際分工而選擇合適的推動政策工具。並且推動的策略和方法也必須根據推動的績效而即時適宜的修正與改進。並且政策的制定者，必須和管理者與參與者有充分的溝通而共創政策績效的創新。

本研究根據上述的政策管理的策略改善的研究動機，以政策管理與執行者的參與與反省。針對科技部推動之攻頂研究計畫，及生科司推動已久之專案計畫--尖端研究計畫/卓越團隊計畫，進行政策推動績效的評估以及後續改善的建議。

本部特自 98 年度推動學術攻頂研究計畫，以造就專業領域國際頂尖實力之研究人才，支持已居世界領先或具有高度研究潛力之傑出學者，給予長期且充分之補助，進行基礎及應用之前瞻研究。鑒於生命科學領域尚無中長期程之計畫，生科司遂於民國 87 年起推動補助尖端科學研究計畫(以簡稱尖端計畫)，屬於個人型計畫。宗旨係鼓勵國內優秀傑出學者進行長期深度而系統性之科學研究；期對相關領域產生突破性的深遠影響，並提昇我國生命科學研究的水準。另於 95 年始推動卓越團隊研究計畫(以簡稱卓越團隊計畫)，屬於整合型計畫。係鼓勵國內優秀傑出學組成績優團隊，針對相同主題互相協助做深度及完整性之探討。以上研究計畫之補助時程均以五年期為原則；推動迄今，業已累積各項執行經驗與成果。本研究的目的，旨在針對上述執行攻頂計畫與尖端計畫/卓越團隊計畫的執行情況及成果績效，進行整體計畫的執行評估研究，並作為後續計畫推動的

改善的建議。

(一)攻頂計畫

計畫說明：

本部為支持已居世界領先群或具有高度研究潛力之傑出學者，給予長期且充分之經費補助，進行基礎及應用之前瞻研究，培育各專業領域國際頂尖實力之研究人才。特自 98 年度起補助學術攻頂研究計畫(以下稱本計畫)補助國內傑出研究學者，有效提升基礎研發能量，發展台灣特色領域，提昇研究水準及國際競爭力。以科技部五大學術司分「數學及自然科學領域」、「生命科學領域」、「工程及應用科學領域」、「社會科學領域」等四領域。審查重點以計畫內容之創新性、前瞻性、國際競爭力。審查分構想書及計畫書二階段，並經國內及國外學者專家嚴格審查。先由各司進行構想書及計畫書之專業領域審查，推薦計畫再配合科技部審議及決議。

預期目標：

培育與造就國際級獎項或接近諾貝爾層級之科技領袖。具國際頂尖實力，研發成果具國際競爭性，發表於高階學術期刊。

(二)尖端科學研究計畫

計畫說明：

過去國內學者已能跟隨國際重要主題進行研究發展，多數為從事個人型研究，受限於科研環境與政策，缺少長期規劃且具國際競爭性的計畫。因此許多先期研究主題進行後，無法進一步進行更完整長期而深入的探討。目前國內個

人型研究計畫皆為一至三年期程，為集中聚焦研發主題性，凝聚國內研究人員的力量，促使學者勇於嘗試深度而競爭性研究主題，國科會生物處自民國 87 年起開始推動補助尖端科學研究計畫。鼓勵國內傑出優秀學者，給與較充裕經費時間，專心投入該主題，進行較長期而深遠之研究，追求提升科學研究的價質。期研究成果能發表於頂尖國際性學術期刊。在人才之培育方面，提供研究助理就業與碩博士研究生學習的機會，以培養未來生醫研究方面的優秀高級研究人才。

預期目標：

培育國內傑出優秀學者進行長程有系統而深入的科學研究，追求提升科學研究的價質。對相關學術領域提昇整體能量，期培育具國際競力之傑出學者，厚植國內學界上游研發能量。

(三)卓越團隊研究計畫

計畫說明：

教育部、國科會自 2000 年起分兩階段推動「大學學術追求卓越發展計畫」；第 1 階段（2000 至 2006 年）由教育部主辦，共進行 28 項計畫，已於 2006 年 3 月底執行完畢；第 2 階段（2004 至 2010 年）「大學學術追求卓越發展延續計畫」由國科會接力主辦。自 93 年度至 99 年，連續三年補助多年期整合型研究計畫，鼓勵國內研究人才之合作交流及資源整合運用，營造鞏固優勢學術領域。上述計畫團隊已累積研發能量與研發成果，為促使團隊承接過去研發成果及接續研發能量。生科司自 95 年度起規劃推動「卓越團隊研究計畫」，以公開徵求方式，由國內生命科學領域之傑出研究團隊提出整合型之研究構想書申請，構想書經審查推薦後，再提送詳細計畫書，詳細計畫書獲評審推

薦補助者，將給予較長期且較充足之研究經費支援，期能對生命科學重要研究主題有突破性或創新發現，將成果發表於國際頂尖學術雜誌，或產出重大應用價值之成果，而在國際上成為國際知名之研究團隊。

團隊組成：

卓越團隊研究計畫可由同一科系所、跨科系所或跨院校之優秀研究人員組成團隊提出。總計畫主持人須負責團隊研究計畫之規劃、協調、研究進度及成果之掌握，計畫經費可由總計畫主持人部份集中運用，或預先做適當之規劃分配給各子計畫主持人。總計畫主持人須實質參與計畫之執行，且同時主持 1 件子計畫。

預期目標：

培育國內傑出優秀研發整合績優團隊，藉由資深研究學者帶領年輕學者，產生經驗學理傳承與交流，對相同主題互相協助做深度及完整性之探討，期產出領域重要價值之成果，而在國際上成為國際知名之研究團隊。

三、計畫推動策略與執行

(一)攻頂計畫：

本計畫為個別型研究計畫一期 5 年，研究主題具國際前瞻競爭優勢，研發成果達該領域國際級水準。本計畫之補助至多可執行二期。審查方式分計畫構想書及計畫書二階段進行。依本部專題研究計畫審查方式，辦理初審及複審，必要時，得邀請計畫主持人簡報。

(二)尖端計畫及卓越團隊研究計畫：

尖端計畫為個別型研究計畫一期5年。研究主題於該領域須具有前瞻性、創新性或國際性，研究成果須具重要學術或應用價值。卓越團隊研究計畫為整合型，一期5年；著重研究團隊間之協調整合與互補性等。

執行方式：計畫徵求分二階段構想書及計畫書審查，審查過程分為初審、複審二個階段。初步計畫構想書經學者專家初審通過後撰寫完整計畫書，進一步邀集海內外院士及領域專家進行書面審查作業。最終在國內召開複審會議，將邀集國內委員針對國內外審查意見進行會議決議，推選出具可行性、創新性及前瞻性之計畫。舉辦計畫成果發表及考評，藉由研究成果的發表討論，提供相互觀摩之學術交流機會，與會學者將分享研究者之經驗與心得，期能激盪出具有前瞻創新之研究議題及能量。

貳、研究評估特性

一、評估方法選擇

質化方法包含專家評估、現場訪視與個案研究等方法，優點在於可將質化要素列入考量，吸納更多的考量因子，完備的績效評估程序，往往涵蓋量化與質化的評估。Helm, Leslie (2008)¹彙整美國先進技術計畫(Advanced Technology Program, ATP)所採取的績效評估方法，其中包含專家評審、個案研究、統計分析與論文引用等評估方法，相關內容如表 1-1，表 1-2 所示。

表 1-1. 美國先進技術計畫績效評估方法整理

評估方法	特色
專家評審	ATP 遴選即採用專家評審法，依據科技優勢和對國家經濟效益潛力評選計畫提案。
現場訪視及年度審查	由 ATP 計畫審議委員針對提案進行現場訪視，計畫執行過程中則由計畫技術辦公室監督計畫之發展及專案管理小組進行下一年度預算審查。
商業回報系統	使用線上電腦問卷填答，來收集執行前、執行中及已結案計畫相關計畫資訊，以回饋給政策制定者。
第三者調查	由 ATP 委託外界來評估計畫參與成員之意見，以回饋給 ATP 計畫管理者。
個案研究	為了特殊的評估目的（如長期效益評估等），進行單一計畫、企業產業的深度資訊蒐集。
計量經濟和統計分析	用於分析個別廠商至整體產業或經濟面的計畫效益外溢效果，增進對於外溢效果及合作研發效果之瞭解。
專利及論文引用分析	用於追溯由 ATP 計畫所產生的知識在研究機構、廠商及產業間擴散的途徑。
其他方法	評估知識擴散、消費者市場擴散及 ATP 經濟效益擴散；評比已結案的 ATP 計畫，作為計畫投資組合分析。

¹ Helm & Leslie "Advanced Technology Program Caught in the Works of Politics". *Los Angeles Times*. Retrieved 2008-05-12.

¹ 耿筠等人(2008)美國先進技術計畫績效評估系列研究—技術商品化境外實施流程與影響因素, *Sci-Tech Policy Review* 2008-1

表 1-2 各種評估方法比較

評估方法	優點	缺點
個案研究	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 可瞭解整個研發、擴散到產生效益的過程 ▪ 事先可透過系統的規劃與分析 ▪ 可瞭解非事先預期的效益 ▪ 可瞭解類似計畫的關鍵成功因素 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 不容易進行，特別是不易進行長期的觀察 ▪ 評估結果的品質受評估者經驗的影響相當大
文獻計量	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 可瞭解總體層次的科技發展過程 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 較適用於基礎研究 ▪ 文獻數量多並不保證研究品質佳 ▪ 若共同研究的參與者多，最後貢獻歸屬不易分辨 ▪ 以英語系統期刊為主 ▪ 引用的原因無法分辨（貢獻或錯誤）
專家評審	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 有系統的規劃，進行較周延的評估 ▪ 評估結果品質較高 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 評估結果太過於傾向質化評估 ▪ 來自不同技術或領域背景，不易評估出真正效益 ▪ 來自相同領域而產生同行相忌結果 ▪ 須有客觀的個案資料與量化數據做為評審的依據
專利分析	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 可提供總體層次趨勢的分析 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 各國專利體系不同 ▪ 以營業秘密保留之技術發明無法納入 ▪ 專利的取得並不代表經濟上或技術上的成功
使用者調查	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 可蒐集到直接的經驗與指標，提供明確的數據以說明計畫的效益 ▪ 能將分析經驗形成個案，並廣泛應用至各領域，而有助於計畫管理 ▪ 對各計畫所產生的關鍵效益，可以進行影響推估 ▪ 對使用者訪查，可透過問卷設計進行假設檢定，以瞭解其真正成效 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 使用者的態度會對結果產生太大的影響 ▪ 使用者對於評估的結果可能會太趨於樂觀
成本效益分析	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 多半限定於資料蒐集範圍，專注於可計算並進行系統化的資料蒐集與計算 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 研究專案的間接（外部）效益多半不易取得完整數據資料，且直接效益不包含非量化數據，計算出之報酬率不易準確

資料來源：劉世南等人（2005）整理自林欣吾（2002）『主要國家科技研發計畫的評估機制』，台灣經濟研究月刊，第 25 卷，第 11 期：42-51 頁。

二、 研究進行方法

本研究首先就科技專案績效評估模式進行文獻回顧，以整理分析評估專案研究計畫初期成果的研究與作法，並參考先進國家科技研發計畫績效評估的經驗，以建構短期效益之多元評估策略。接著以該多元評估策略，進行評估。在計畫執行完後，此階段可用指標來檢驗計畫目標達成程度，以及對目標對象的知識、行為與技能的改變程度。除此之外，還需注意計畫結果好壞，看其未來是否需要修正、終止或持續進行。此階段指標主要以效益、影響指標為主。它是績效成果衡量與目標管理工具，衡量執行成果，界定目標達成標準。透過效益或影響指標的制定，反映出計畫整體目標層層分解與落實，結合組織、部門與人員的參與及努力，有效地連結指標與政策、目標，甚至對社會、經濟環境所造成影響改變。

(一) 深度訪談 (In-Depth Interviewing)

深入訪談為質化研究常用的資料蒐集工具，所有參與專案計畫的相關，包括政策制訂，計畫管理者與執行者，以及政策執行單位，如承接計畫各項計畫的學研老師，皆為本研究主要關切的利益關係人，藉由深入訪談，將是本研究取得訊息的重要蒐集工具。

(二) 個案研究法

以研究計畫之個人或社群為個案單位，以參與專案計畫的單位，收集整理計畫成果，進行量化或質性分析，進而評估該個案之執行進度與績效。

(三) 文獻計量 (Bibliometric Method)

文獻計量法為學術研究計畫在績效評估中常見的應用方法。文獻計量法是以論文發表為基礎，採用量化操作的評估指標，以較具效率的方式，提供較即時且客觀的佐證資料。台灣對於學術論文的評量，關於國際期刊論文的表現最常使用

美國 Thomson Reuters 公司的 SCIE、SSCI 等資料庫中收錄的論文，所採用的指標是以論文發表篇數為分析基礎，關於論文發表的水準，仍是以發表於不同等級期刊之論文篇數為衡量依據，而期刊等級是以影響係數(Impact Factor, IF)或是該領域的期刊排序作為分類依據。綜上所述，關於評量論文水準的指標，較常採用論文發表篇數、每人平均論文產出、論文被引用數、論文平均被引用率等，作為衡量論文生產力及影響力的指標。關於投稿期刊的水準，則最常以 Thomson Reuters 每年出版期刊引用報告(Journal Citation Report, JCR)的影響係數為評價的依據。利用文獻計量法，可評估研究計畫之國際論文發表的績效表現，透過品質指標，瞭解研究計畫之學術水準。然而，論文引文分析(citation analysis)會受到學科領域差異，以及引用期間(citation window)的影響，在研究操作與資料詮釋上必須加以處理或說明，使充分反映領域的影響力，亦使指標量測更具影響力。

(四) 問卷調查法 (Surveys)

問卷調查法亦是在文獻上常見的一項評估方法，因為在研究計畫當中，當需要取得與計畫有關的資料時，問卷調查乃是收集質化或量化資料的一個重要方式。

(五) 專家評鑑

專家評鑑包含了專家座談(Expert panel)以及同儕評鑑(Peer review)，為評估科技計畫裡面最常用到的一種機制。專家評鑑植基於專家的個人意見上，所以可能有流於不客觀、不一致，不夠全面等問題，而影響到評估的成效。儘管如此，專家評鑑的彈性大，且多數的時候評鑑的意見專業性夠，仍然為現今進行績效評估時，廣為各國使用方法。專家評鑑(peer-review method)、文獻計量(bibliometric method)、問卷調查(survey method)及個案研究(case study method)等方法。等級的數據之研究計畫，評估所應用的方法會有所不同。

由於尖端/攻頂/卓越團隊計畫主要補助的計畫類型為個人及整合型，補助的目的在於追求卓越學術科學研究。因此評估的對象為單一或整合團隊之研究計畫，評估的績效指標將檢視學術期刊的重要性以及影響性；以及對於學術社群人才培育的推進。評估的方法，除了評量學術的論文發表以及人在培育的績效成果之外，並且訪問調查計畫的參與者，包括參與專案計畫策略推動參與、審查計畫之專家學者，及參與執行計畫主持人表示意見。

參、研究方法

一、資料來源

(一)攻頂計畫

科技部推動補助攻頂研究計畫，於98年起至105年期間，共251件構想書申請案，經嚴格審查共補助20件計畫，其中數學及自然科學領域佔11件，工程及應用科學領域佔0件，人文社會科學領域佔1件，生命科學領域佔5件(詳細件數統計詳參表1)。生科司補助的5件計畫中，目前僅1件執行完畢。執行期間因期中成效評估績效不理想，中途終止1件；另1件終止，轉移至自由型卓越計畫；目前2件計畫仍執行中(詳細資料如98至105學術攻頂計畫件數及通過率統計表)。收集盤點生命科學領域之4件計畫之相關執行績效及成果(詳如表2-1, 2-2)。

表 2-1 98 至 105 學術攻頂計畫件數及通過率統計

98至105年度學術攻頂研究計畫件數及通過率統計表							
							製表日期：105.12.20
年度	領域別	數學及自然科學	工程及應用科學	生命科學	社會科學 (含人文學、科學教育)	小計	申請機構數
	98	申請	16	12	21	15	64
構想審		4	3	5	0	12	
計畫審		3	0	1	0	4	
通過率		19%	0%	5%	0%	6%	
99	申請	8	14	11	11	44	16
	構想審	4	5	3	0	12	
	計畫審	2	1	1	0	4	
	通過率	25%	7%	9%	0%	9%	
100	申請	3	2	7	6	18	10
	構想審	1	0	1	0	2	
	計畫審	1	0	1	0	2	
	通過率	33%	0%	14%	0%	11%	
101	申請	5	5	4	5	19	9
	構想審	1	1	0	0	2	
	計畫審	1	0	0	0	1	
	通過率	20%	0%	0%	0%	5%	
102	申請	6	5	3	4	18	10
	構想審	1	0	0	0	1	
	計畫審	1	0	0	0	1	
	通過率	17%	0%	0%	0%	6%	
103	申請	7	11	21	4	43	19
	構想審	2	0	5	0	7	
	計畫審	2	0	2	0	4	
	通過率	29%	0%	10%	0%	9%	
104	申請	4	6	10	3	23	13
	構想審	1	0	0	0	1	
	計畫審	1	0	0	0	1	
	通過率	25%	0%	0%	0%	4%	
105	申請	7	6	4	5	22	11
	構想審	2	0	0	1	3	
	計畫審	2	0	0	1	3	
	通過率	29%	0%	0%	20%	14%	

表 2-2. 生命科學領域補助計畫名冊

生命科學領域	起始年度	機構/系所	計畫主持人姓名	計畫名稱	備註
1	98	中央研究院分子生物研究所	鄭淑珍	剪接反應與剪接體的動力學	執行結束
2	99	國立交通大學生物科技學系(所)	黃鎮剛	蛋白質幾何結構為其功能與動態基礎原則之研究	(提前中止)
3	100	國立清華大學腦科學研究中心	江安世	果蠅腦神經記憶網路測繪	轉自由型卓越計畫
4	103	中央研究院分子生物研究所	簡正鼎	神經元樹突內的細胞作用機制	執行中
5	103	國立陽明大學生化暨分子生物研究所	吳國瑞	缺氧造成後轉譯修飾及 Twist1 誘發不對稱分裂之機轉及在癌症扮演的角色	執行中

(二)尖端科學研究計畫

自87年推動補助尖端計畫，至105年共補助73件計畫，5年期執行完成計畫有60件，主持人計36位。歷年詳細計畫補助情形請參表3。針對上述主持人發送成果盤點問卷，整理分析各項執行經驗以及成果。

表3-1. 尖端科學研究計畫歷年申請、通過件數及通過率

年度	構想書			計畫書			通過率 (D/A)
	申請 A	通過 B	比率 (B/A)	申請 C	通過 D	比率 (D/C)	
105	19	7	40%	7	3	43%	15.8%
104	11	6	45%	6	3	50%	27.3%
103	24	10	42%	9	7	78%	29.2%
102	22	8	36%	8	5	63%	22.7%
101	17	5	29%	5	3	60%	17.6%
100	28	6	21%	6	3	50%	10.7%
99	12	7	58%	7	4	57%	33.3%
98	11	7	64%	7	6	86%	54.5%
97	6	5	83%	5	3	60%	50.0%
96	15	6	40%	6	5	83%	33.3%
95	14	9	64%	9	5	56%	35.7%
94	26	7	27%	7	5	71%	19.2%
93	11	6	55%	6	5	83%	45.5%
92	0	0	—	0	0	—	—
91	41	6	15%	5	2	40%	4.9%
90	72	7	10%	6	1	17%	1.4%
89	138	17	12%	16	1	6%	0.7%
88	34	14	41%	11	6	55%	17.6%
87	81	31	38%	22	6	27%	7.4%

表 3-2. 歷年尖端科學研究計畫名冊

年度	主持人	機關係所	計畫名稱
105	葉國楨	中央研究院農業生物 科技研究中心	植物重金屬抗性與鐵恆定調控
105	蘇怡璇	中央研究院細胞與個 體生物學研究所	後口動物身體特徵發育與演化機制之研究
105	沈哲鯤	中央研究院分子生物 研究所	TDP-43 蛋白在神經功能調控與神經退化疾病 發展上的角色
104	裘正健	國家衛生研究院細胞 及系統醫學研究所	擾流作用於血管內皮對於促進動脈硬化及血栓 形成之新穎機制
104	呂俊毅	中央研究院分子生物 研究所	表現型穩定性的機制和演化
104	薛一蘋	中央研究院分子生物 研究所	利用小鼠模式研究自閉症致病機制
103	李秀敏	中央研究院分子生物 研究所	色質體蛋白選擇性質運輸的機制
103	蔡宜芳	中央研究院分子生物 研究所	硝酸鹽感應動態變化的分子機制
103	鄭淑珍	中央研究院分子生物 研究所	剪接因子在剪接反應及反應準確度的調控
103	鍾邦柱	中央研究院分子生物 研究所	使用動物模式研究類固醇的新功能
103	陳瑞華	中央研究院生物化學 研究所	Cul3-KLHL20 泛素接合酶催化之 K33 與 K48 位點 多泛素修飾在膜轉運及細胞自噬扮演之角色
103	唐 堂	中央研究院生物醫學 科學研究所	探討 CEP120 參與中心體複製與細胞分裂功能
103	吳素幸	中央研究院植物暨微 生物學研究所	光促進阿拉伯芥轉譯作用的分子機制研究

102	賴明宗	中央研究院分子生物研究所	調控 HIF-1 α 主導之細胞免疫力：免疫耐受性及發炎性自體免疫反應之決定
102	謝道時	中央研究院細胞與個體生物學研究所	DNA 拓樸異構酶在細胞與分子上之重要功能
102	邱子珍	中央研究院農業生物科技研究中心	阿拉伯芥和水稻之微型核糖核酸 827 和其目標基因對磷酸運送之調控
102	張智芬	國立陽明大學生化暨分子生物研究所	去氧嘧啶核苷酸之生成與基因完整性之調控
102	郭明良	國立臺灣大學醫學院毒理學研究所	乙醯基轉移酶 Naa10p 與組蛋白甲基轉移酶 G9a 相互調控的機制與其生理功能
101	簡正鼎	中央研究院分子生物研究所	神經元如何使用細胞機制去建構樹突形態
101	施修明	中央研究院生物醫學科學研究所	Daxx 蛋白調控組蛋白 H3 K27 甲基化之分子機轉與癌症細胞轉移之探討
101	余淑美	中央研究院分子生物研究所	植物缺糖訊息傳遞與基因調控的分子機制
100	謝世良	國立陽明大學醫學系微生物學科	辨識機緣性感染黴菌及醫用黴菌的 C 型凝集素的功能鑑定
100	吳國瑞	國立陽明大學生化暨分子生物研究所	缺氧及 Twist1 經由染色質修飾蛋白造成特殊染色質變化誘發上皮細胞間質化,癌症轉移,及血管新生之分子機制
100	徐瑞洲	國立清華大學分子醫學研究所	果蠅細胞黏著分子 Echinoid 在發育中所扮演的角色
99	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	TDP-43 蛋白的神經調控功能及它在退化性神經疾病上的角色
99	薛一蘋	中央研究院分子生物研究所	Tbr-1-CASK-CINAP 蛋白質複合體在神經發育疾病之研究
99	呂俊毅	中央研究院分子生物研究所	酵母菌種化的分子機制的研究

99	裘正健	國家衛生研究院醫學工程研究組	闡明擾流促進動脈硬化形成的細胞與分子機制
98	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	蛋白質正確分送至葉綠體的機制
98	孫以瀚	中央研究院分子生物研究所	果蠅成蟲視覺系統中神經細胞與膠原細胞的交互作用:防止神經系統退化
98	蔡宜芳	中央研究院分子生物研究所	植物硝酸鹽感應器 CHL1 探知土壤濃度變化的分子機制之探討
98	李小媛	中央研究院生物醫學科學研究所	類澱粉蛋白所引發的細胞內生性保護機制探討:蛋白激酶 SGK1 訊息傳遞的角色
98	陳瑞華	中央研究院生物化學研究所	一個新穎 BTB 家族成員 DIP-2 之生物功能及機制研究
98	黃鵬鵬	中央研究院細胞與個體生物學研究所	魚類離子調節機制的整合性研究
97	鍾邦柱	中央研究院分子生物研究所	轉錄因子 SF-1 調控基因轉錄與細胞週期的作用機轉
97	賴明宗	中央研究院分子生物研究所	Deltex 1 調控 T 細胞耐受性之機制研究
97	胡念台	中興大學生物化學研究所	第二型蛋白分泌機器 ATPase 分子機制之探討
96	林淑端	中央研究院分子生物研究所	核糖核酸分解器運作的分子機制
96	簡正鼎	中央研究院分子生物研究所	Cullin-Ring 泛素連接酶於果蠅中的功能與 Nedd8 的共價結合
96	王廷方	中央研究院生物化學研究所	以酵母菌減數分裂為研究模式探討 DNA 重組與染色體結構動態變化的交互作用機制
96	施修明	中央研究院生物醫學科學研究所	Daxx 蛋白類泛素化及結合與磷酸化及泛素化之交互調控
96	邱子珍	中央研究院生物農業科學研究所等備	微型核糖核酸(miR399) 和泛素接合酵素(UBC24) 對植物體內磷酸恒定調控路徑之探討

		處	
95	李英惠	中央研究院分子生物研究所	速瘦導致脂肪細胞儲脂能力異常之機轉
95	陳儀莊	中央研究院生物化學研究所	A2A 腺甘酸受體保護作用的分子機轉研究
95	唐 堂	中央研究院生物醫學科學研究所	激酶對於 CPAP 蛋白參與中心體功能與有絲分裂機轉之研究
95	徐瑞洲	清華大學生命科學系	果蠅細胞黏著分子 Echinoid 在細胞接合生長以及移動中所扮演的角色
95	呂勝春	台大醫學院分子醫學研究所	FACT 蛋白複合體在轉錄急 DNA 複製之調控及功能
94	姚孟肇	中央研究院分子生物研究所	RNA 導引 DNA 切除
94	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	真核細胞 DNA 甲基化的功能與機制
94	鄭淑珍	中央研究院分子生物研究所	酵母菌 Prp19 蛋白複合體的結構功能與剪接體活化的研究
94	薛一蘋	中央研究院分子生物研究所	神經細胞突觸組成、訊息傳遞與細胞核內反應之調控
94	余淑美	中央研究院分子生物研究所	Hexokinase 及 Snf1 蛋白家族在植物糖訊息傳遞及基因調控的功能
93	李小媛	中央研究院生物醫學科學研究所	糖皮質素誘導激 參與 Zif268 基因表現與記憶歷程的分子生物學機制探討
93	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	蛋白質輸入綠葉體的分子機制
93	陳瑞華	台灣大學醫學院分子醫學研究所	功能機制與訊息網路之研究
93	陳文盛	陽明大學遺傳學研究所	移動性遺傳因子與放射菌基因體之演化

93	孫以瀚	中央研究院分子生物研究所	果蠅複眼發育的分子調控機制
91	簡正鼎	中央研究院分子生物研究所	神經細胞的決定、形變與退化
91	蔡宜芳	中央研究院分子生物研究所	瀟硝酸鹽轉運蛋白 CHL1 兩種作用方式的調控機制
90	林納生	中央研究院植物所	植物病毒衛星核酸之複製與在植物體之移動
89	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	去氧核糖核酸甲基化與甲基化在真核個體發展中的角色及分子機制
88	陳文盛	陽明大學遺傳學研究所	鏈黴菌染色體結構、複製與結合傳遞
88	李小媛	中央研究院生物醫學科學研究所	整合蛋白相關蛋白在大白鼠記憶歷程中的角色及機轉
88	鄭淑珍	中央研究院分子生物研究所	酵母菌的 Prp19p 複合體與剪接體組合
88	林陽生	中央研究院生物醫學科學研究所	乙型卡特林調控基因表達的機制
88	孫以瀚	中央研究院分子生物研究所	決定果蠅複眼發育之調控基因
88	陳瑞華	台灣大學醫學院分子醫學研究所	TGF-B 對於肝癌細胞死亡的調控與機制
87	陳定信	台灣大學醫學院肝炎研究中心	肝炎病毒蛋白之晶體結構分析與功能研究
87	呂勝春	台灣大學醫學院分子醫學研究所	去氧核糖核酸依賴型蛋白質激 和其結合蛋白之生化及功能之研究
87	林淑端	中央研究院分子生物研究所	原核細胞之核糖核酸降解機轉之研究

87	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	以阿拉伯芥變株研究蛋白質輸入葉綠體的機制
87	葉錫東	中興大學植物系	木瓜輪點病毒感染木瓜能力及病毒株系間專一抗性之遺傳分析
87	張固剛	國防醫學院生物化學研究所	蘋果酸 及鹼性磷脂 結構與功能

(三)卓越團隊研究計畫

自95年度起推動「卓越團隊研究計畫」，至105年共補助9群整合型計畫，子計畫共31件；其中補助3年期7群，補助5年期計畫2群，主持人計6位。本計畫已累積各項執行成果與經驗；針對上述主持人發送成果盤點問卷，整理分析各項成果。

表 4-1. 卓越團隊研究計畫歷年申請、通過件數及通過率

年度	構想書			計畫書			通過率 (D/A)
	申請 A	通過 B	比率 (B/A)	申請 C	通過 D	比率 (D/C)	
105	4	2	50%	2	2	100%	50%
104	4	1	25%	1	0	0	0%
103	9	0	0%	—	—	—	0%
102	8	4	50%	4	3	75%	38%
101	4	1	25%	1	0	0%	0%
100	10	4	40%	3	2	67%	20%
99	—	—	—	—	—	—	—
98	—	—	—	—	—	—	—
97	2	1	50%	1	1	100%	50%
96	5	1	20%	1	0	0%	0%
95	24	1	4.2%	1	1	100%	4.2%

表 4-2. 歷年卓越團隊計畫名冊

申請年度	總主持人 (子計畫數)	題 目	補助年分 (期程)
105	陳定信(3)	B 型肝炎病毒持續感染：探討新的免疫機制和治療目標	3 年 (105-107)
	陳慶士(3)	多面向評估腫瘤與微環境之重設在胰臟癌致病機轉與標靶治療藥物發展之角色	3 年 (105-107)
102	伍焜玉(5)	新穎的色胺酸代謝物與人類疾病	5 年 (102-106)
	李文華(3)	擷取、檢測及分析循環性癌細胞 (CTCs) 作為胰臟癌早期診斷與治療	3 年 (102-104)
	潘榮隆(3)	利用液態環境高解析電子顯微鏡系統探究生物傳輸蛋白的結構與動態	3 年 (102-104)
100	陳定信(5)	B 型肝炎病毒顆粒結構、肝臟免疫成熟度、及宿主遺傳因子於病毒持續感染的角色:自小鼠模式到病人之研究	5 年 (100-104)
	鄭安理(3)	進一步探討幽門螺旋桿菌相關胃淋巴瘤之真實範疇，致癌機制，及治療策略	3 年 (100-102)
97	陳定信(3)	B 型肝炎病毒耐受之機轉:新穎小鼠模型之病毒、免疫及遺傳學研究	3 年 (97-99)
95	鄭安理(3)	發炎與免疫反應在幽門桿菌非依存在性胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤轉型的角色	3 年 (95-97)

二、方法與步驟

(一)專案計畫評估體系

評估目的：專案計畫評估的目的可分為兩種，其一為外部評估（external evaluation），為資助單位對計畫績效的經濟評估，由組織外部來評估研發補助的合理性（accountability），以做為資助單位對計畫持續投入與適度分配的依據。此評估目的在美國國家技術與標準研究院（NIST）所補助的前瞻科技計畫（Advanced Technology Program, ATP）（Link & Scott, 1998），稱為外部評估，歐盟稱為總結式評估（summative evaluation）。另一為內部評估（internal evaluation），為達成計畫本身的管理目的，係藉績效評估來改善執行效率，出發點為內部提升研發制度，在 ATP 稱為內部評估，歐盟稱為形成式評估（formative evaluation）。

雖然在理論上總結式評估與形成式的評估目的明顯不同，但在實務上的改善管理常是兩種方式的組合應用。本自評計畫對於生科司推動補助專案研究計畫初期效益評估的目的，同時兼具政府計畫經濟效益的評估（外部評估）以及國科會生物處執行改善的管理（內部評估）兩項目的。

評估準則：科技專案研發計畫之評估準則（criteria）的選取，必須配合計畫的目的，而且在不同評估階段有不同的重要性。一般評估準則有三向度，其一為計畫執行的效率（efficiency），例如智慧財產權保護、計畫時間的長短，及技術轉移。效率的評估主要以計畫的操作面並常採考量客觀性指標。其二為計畫的效能（effectiveness）與衝擊（impact）。而一般基礎研究著重對科學社群的評估，而應用研究的評估則著重產學合作、法律管制與標準制定，及採購決策等。第三向度為適當性（appropriability），係指目標的正確性、

計畫範疇的適當性，及附加性（陳怡之等人，2003）。

關於評估準則的標的，Georghiou（1989）提出：「科學及科技內容的獨創性及品質」、「操作性的實行」，以及「計畫的策略目標」三種類型。另外，Weinberg（1963, 1989）將評估準則劃分為內部和外部兩類。內部準則來自科學的效率，外部準則是進行這項科學研究的價值（社會有益）。美國國家科學委員會（NAS），所採用內部、外部，及結構三項評估準則，與 Weinberg 有相同的精神。

整理上述不同學者所提出的評估準則標的，科學的價值可能表現在對計畫、產業，或社會有益。在這三者的互動中，產生了科學研究的多層面（multi-faceted）的評估準則，而這些不同準則的相對權重，將與計劃目標及計畫進行的不同時期有不同的重要性。

評估的時機：科技專案評估活動之時間框架（time frame），視實際評估需求而有不同的時機與長度。Georghiou and Davis（1988）將科技專案的評估分為事前、期中，及事後評估。Georghiou & Meyer-Krahmer（1992）則又將事前評估分為三類：策略性、操作性，及時性。事前的評估主要是關於科技專案的規劃與執行政策，被評估的組織可能是政府、機構或實驗室不同的層面，因此評估的功能與其重要性皆有所不同。而期中的評估則和計畫的進程序有關，希望能作為決策者的管理工具（陳怡之等人，2003）。事後評估也有許多不同的目的。例如達成的研究成果，或和參考的案例或其他目標比較等。所以，研究機構過去的績效和研究方式都會影響決策。也因此造成事後評估由比較特別的委任方式組成，目標則和委託研究的機構有關。

本評估計畫主張不同的評估標的，分別表現在研發發展的不同時段，因此評

估系統的建立，應著重在發展歷程前後不同時期指標間的關聯性，尤其本自評計畫前瞻技術研發的初期，其關鍵任務在於如何對於尚未發生的社會效益建立預測性的初期指標。本自評計畫認為，評估活動的時間架構，除了考慮計畫類型以及科技評估的類別與目的，更應致力於建立技術發展的生命週期模型及歷程模型。並且在時間框架的前後因果要素的界定上，而發展對於後期效益預徹的初期指標。這將是本自評計畫的後續研究之價值。

評估的方法和工具：評估研發計畫的方法和工具，係根據組織的目標、角色和功能，及不同的科技政策階段而設計（Gonda & Kakizaki, 1995）。計畫實施早期階段，評估目標集中在科學研究品質的估計，常使用有同儕審查和文獻指標（例如國際期刊之衝擊分析和文獻引用次數）。在擴散階段，則強調對社會和經濟的影響，像是成本效益分析。而就實徵研究方法的類別，Kostoff（1993）分為以下四類：質化研究（同儕審查和個案研究法）；半量化研究（歷史績效追蹤，historigraphic tracings of accomplishment）、關鍵科學事件，critical scientific events，及典故分析，anecdotal approaches；以及量化研究（成本效益分析、文獻指標）。Georgiou（1999）則將評估方法分為三類：提供評估架構（有事前/事後比較、控制組、對照因素等）；重視資料蒐集（有訪問、調查和文獻法）；重視資料分析（有個案研究法、經濟模型、指標建構成本效益分析）。一般大型科技專案或是政策都必須包含質化和量化的研究。因每種科技計畫的目標和特性不同，各種評估方法的功能亦不相同，各種評估方法的優/缺點比較詳見表 2-1。

不同研究方法的選擇，針對評估的目的所需的實證資料，考慮資料來源的性質以及可得性。並且，本自評計畫主張質化和量化是表徵現象之資料處理的

觀念，並且像成本效益分析、經濟分析、個案研究、深入訪談和同儕審查等方式是互補而聚斂驗證（convergent validation）。更根本是兼顧個案獨特型（探索型研究法）與評估模型標準化（驗證型研究法）。

（二）專案計畫文獻探討

本研究擬採取國家型頂尖研究計畫之評估策略的方法論為出發，參考國際尖端科學計畫評估的方法，例如歐盟 OECD 以及美國 ATP 的作法，以多元的績效評估指標和多階段的評估，以及不同參與者的調查與訪談，以求對計畫整體執行的充分描述，以及歷程性因果解釋的評估。主要的研究步驟分為：計畫評估流程：績效評估乃是針對計畫執行期間，各環節的管理與監控。包含委託單位意見蒐集、評估問題分析、進行內外盤點、績效目標設定、評估機制設計、評估方法選擇與績效/資訊回饋等程序，藉以收集、彙整、解讀與監控受評單位的績效表現，進而瞭解計畫的執行狀況，是否達到原先所預期的目標。

研究推動的方法，主要分為三個研究取向進行。

- 1.各項計畫評估資料的收集與分析：**根據評估的策略，收集各計畫的評估資料，例如，傳統上的論文發表及其重要性，研究人才的培育，研究社群的發展等等。首先了解政策推動的實際執行情況。這個部分採用檔案管理的分析方法，由現行執行的各種成果資料，執行的紀錄及績效的指標，做紀錄資料的結構類型分析，以分析評估執行的績效成果及可能的影響因素。

2. 調查計畫管理政策的參與者經驗，收集計畫主持人的回饋。參與者分別包括了(1) 政策設計與制定者的長官，在提供制訂者前述相關的推動執行情況的結構類型分析之後，將設計計畫執行的成果分析問卷，訪談長官的設計推動目標以及實際執行的可能成因分析以及改善的建議。(2) 計畫類參與者，曾經參與計畫的研究社群(對照不參與者)，執行計畫之經驗與建議。經由同理使用者的經驗 (User experience empathy)，將可診斷政策工具實際功能效果以及政策績效影響的原因。(3) 推動策略的管理者，藉由「業務程序再造」(Business Process Reengineering, BPR) 方法，整合管理者在管理計畫政策與推動的經驗，以獲得系統管理的改善項目。最後在整合三種不同參與者的意見和評估，而綜析診斷使用者經驗與意見。然後結合第一部分的檔案資料分析的結果，和參與者意見調查結果的整合分析，而診斷分析的主要問題以及影響績效的因素，作為本次研究主要的需要分析與解決的研究議題。計畫參與者的調查與訪談。本計畫將對於所有計畫申請者進行問卷的調查報告，並且對於計畫通過的執行者進行半結構式訪談。此外，對於參與本計畫審議以及計畫管理的專家，進行非結構式的訪談；由不同的參與者之任務執行的專家意見，作為多元主觀的意見資料收集。

3. 專案計畫執行績效之整體評估：除了上述客觀與主觀的計畫評估資料的收集之外，將專案計畫成果與生科司其他一般研究計畫評比，作為計畫執行績效之整體的比較，以及本部整體計畫機制探討與科技管理的根據。

4. 專案計畫執行績效與國際發表期刊(相同領域)之表現評估：將專案計畫成果與國際發表期刊(相同領域)之表現評估，以了解計畫執行績效之國際學術

領域表現，整體計畫機制探討與科技管理的根據。

肆、執行成果分析

一、成果績效整理

本研究整理的專案計畫之執行與成果，計畫成果資訊整理將以四大項目呈現，包含計畫學術成就、專利或技術轉產出、人才培育等及該研究於國際之能見度。

1. 計畫學術成就:

- (1) 第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數
- (2) 第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)
- (3) 非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數
- (4) 非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)

2. 國際能見度

- (1) 特邀報告之國際
- (2) 會議論文數

3. 專利或技術轉產出

- (1) 國內專利獲得數
- (2) 國外專利獲得數
- (3) 技術移轉件數
- (4) 技術移轉權利金(萬)
- (5) 人才培育

博士後研究/ 博士生/ 碩士生/ 專案助理

- (6) 既有成果 /在該領域之國際學術表現

(一) 攻頂研究計畫:

科技部推動補助攻頂研究計畫，於98年起至105年期間，生命科學領域共81件構想書申請案，經嚴格審查共補助5件計畫（詳細件數統計詳參表2-1，表2-2）。生科司補助的5件計畫中，目前僅1件執行完畢。執行期間因期中成效評估績效不理想，中途終止1件；另1件執行終止轉移至自由型卓越計畫；目前僅2件計畫仍執行中，詳細資料如98至105學術攻頂計畫件數及通過率統計表。於本年度收集盤點生命科學領域之相關4件計畫之相關執行績效及成果（詳如表5）。

攻頂計畫成果資料統計，每件計畫以第一或通訊作者發表之論文，平均9篇數；每篇論文平均影響係數為7.5。每件計畫以非第一或通訊作者發表之論文，平均3.5篇數；每篇論文平均影響係數為7.5。特別邀報告之國際研討會議論文平均7.5篇。國內專利獲得平均數為4.3，國外專利獲得平均數為1.3，技術移轉案件數為1.3。每件計畫培育參與之科技人才，博士生平均4.0人次，碩士生平均5.5人次。

表 5. 學術攻頂研究計畫執行成果盤點資料

主持人	鄭淑珍	江安世	吳國瑞	簡正鼎	合計	平均
1. 計畫學術成就						
第一/通訊作者論文(限SCI 等級)篇數	11	12	9	4	36.0	9.0
第一/通訊作者論文(限SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	5.97	12	4.92	7.25	30.1	7.5
非第一/通訊作者論文(限SCI 等級)篇數	0	8	4	2	14.0	3.5
非第一/通訊作者論文(限SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	0	6.9	11.67	11.56	30.1	7.5
特邀報告之國際會議論文數	5	5	9	11	30.0	7.5
2. 其他產出						
國內專利數目	0	17	0	0	17.0	4.3
國外專利數目	0	5	0	0	5.0	1.3
技術移轉數目	0	5	0	0	5.0	1.3
3. 人才培育						
訓練及參與之博士研究生人次	6	2	2	6	16.0	4.0
訓練及參與之碩士研究生人次	6	12	1	3	22.0	5.5

(二) 尖端科學研究計畫

自87年推動補助尖端計畫，至105年共補助73件計畫，5年期執行完成計畫有60件，主持人計36位。歷年詳細計畫補助情形請參表3。針對上述主持人發送成果盤點問卷，整理分析各項執行經驗以及成果。

於78年起至105年期間，尖端計畫構想書申請案共582件，經嚴格審查共補助73件計畫（詳細件數統計詳參表3-1，表3-2）。每件計畫執行期程為5年，其中執行4次尖端計畫者共3位，執行3次尖端計畫者共6位，執行2次尖端計畫者共12位。於本年度收集盤點計畫之相關執行績效及成果，經整理詳如表6-1，6-2。調查與盤點尖端計畫成果資料，回收計畫共55份。其中已執行4次尖端計畫者計3位，已執行3次尖端計畫者計6位，已執行2次尖端計畫者計8位，已執行1次尖端計畫者計9位，主持人共26位。

整理統計以上收集之計畫成果資訊。55件尖端計畫共發表論文數355篇，每件計畫平均13.7篇。每件計畫以第一或通訊作者發表之論文305篇，平均11.7篇數；每篇論文平均影響係數為7.2。每件計畫以非第一或通訊作者發表之論文60篇，平均2.3篇數；每篇論文平均影響係數為5.7。特別邀報告之國際研討會議論文平均11.4篇。國內專利獲得平均數為0.7，國外專利獲得平均數為0.9，技術移轉案件數為0.2。每件計畫培育參與之科技人才，博士後研究平均5.0人次，博士生平均5.3人次，碩士生平均3.0人次，專案助理6.2人。計畫成果自我評估中，計畫成果於該領域之國際學術表現之前10%者佔89%，於該領域之國際學術表現之前30%者佔4%。

表 6-1 尖端計畫成果量化統計(1)

主持人	陳瑞華	沈哲鯤	李秀敏	蔡宜芳	鄭淑珍	薛一蘋	簡正鼎	李小媛	余淑美	唐堂	賴明宗	邱子珍	呂俊毅
執行計畫次數	4	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2

1. 計畫學術成就

尖端研究計畫相關 成果論文發表篇數	8	36	30	21	5	41	3	15	11	6	10	18	19
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	5	31	27	17	5	39	16	15	9	5	7	18	14
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	8.6	7.9	7.8	12	6.2	5.9	8.4	7.1	8	8.9	8	7.2	6.3
非第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)篇數	3	5	3	4	0	0	4	0	2	1	2	0	2
非第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)IF 平均值 (IF 總和/篇數)	3	6.6	15	17	0	0	7.7	0	3.9	3.1	8.8	0	6
特邀報告之國際 會議論文數	7	4	23	24	0	9	25	15	28	3	8	22	10

2. 其他產出

國內專利申請數	0	2	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
國內專利獲得數	0	7	0	1	0	1	0	1	2	0	0	0	1
國外專利申請數	0	12	1	0	0	1	0	1	2	0	0	0	1
國外專利獲得數	0	14	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
技術移轉件數	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
技術移轉權利金(萬)	0	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3. 人才培育

博士後研究	0	10	8	13	1	4	13	9	5	3	9	8	3
博士生	2	8	4	7	2	4	20	21	7	2	5	4	6
碩士生	6	5	8	17	2	1	0	2	4	0	3	0	6
專案助理	3	28	8	10	1	2	9	0	10	7	8	15	4

4. 既有成果

在該領域之國際學術表 現	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%
-----------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

表 6-2 尖端計畫成果量化統計(2)

主持人	林淑端	鍾邦柱	裘正健	施修明	張智芬	吳素幸	蘇怡璇	吳國瑞	陳儀莊	葉國楨	姚孟肇	黃鵬鵬	謝世良	合計	平均
執行計畫次數	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
1. 計畫學術成就															
尖端研究計畫相關成果論文發表篇數	10	6	28	14	9	1	1	15	9	1	2	25	11	355	13.7
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	9	4	20	6	8	1	1	11	6	1	2	19	9	305	11.7
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	8.3	3.5	8.4	9.2	6.7	11	3.1	5.1	4.6	5.4	9.2	4.3	6.3	188	7.2
非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	1	2	8	8	1	1	0	4	3	0	0	6	0	60	2.3
非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	10	4.9	11	10	5.6	11	0	12	6.6	0	0	5.2	0	148	5.7
特邀報告之國際會議論文數	10	13	27	13	7	9	3	16	2	0	0	19	0	297	11.4
2. 其他產出															
國內專利申請數	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	7	0.3
國內專利獲得數	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	0	18	0.7
國外專利申請數	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	19	0.7
國外專利獲得數	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	24	0.9
技術移轉件數	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0.2
技術移轉權利金(萬)	0	0	0	0	35	0	0	0	0	0	0	0	0	235	9.0
3. 人才培育															
博士後研究	5	4	4	8	3	2	1	9	1	1	1	4	0	129	5.0
博士生	2	3	2	9	7	2	1	4	4	3	4	4	0	1370	5.3
碩士生	6	4	3	0	9	1	0	1	0	0	0	0	0	78	3.0
專案助理	4	3	3	10	8	1	2	8	0	1	4	11	0	160	6.2
4. 既有成果															
在該領域之國際學術表現	TOP 10%	TOP 30%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%		TOP 10%		TOP 10%	

(三) 卓越團隊研究計畫

自95年度起推動「卓越團隊研究計畫」，至105補助9群整合型計畫，子計畫共31件；其中補助3年期7群，補助5年期計畫2群，主持人計6位。本計畫已累積各項執行成果與經驗；針對上述主持人發送成果盤點問卷，整理分析各項成果。

於78年起至105年期間，卓越團隊計畫構想書申請案共70件，經嚴格審查共補助9群整合型計畫，子計畫共31件；詳細件數統計詳參表4-1，表4-2。於本年度收集盤點計畫之相關執行績效及成果，經整理詳如表7。調查與盤點卓越團隊計畫成果資料，回收計畫共9份。其中執行3次卓越團隊計畫者共1位，執行2次卓越團隊計畫者共1位。

整理統計以上收集之計畫成果資訊。9件卓越團隊計畫共發表論文數122篇，每件計畫平均24.4篇。每件計畫以第一或通訊作者發表之論文90篇，平均18篇數；每篇論文平均影響係數為5.8。每件計畫以非第一或通訊作者發表之論文30篇，平均6篇數；每篇論文平均影響係數為5.8。特別邀報告之國際研討會議論文平均19.2篇。國內專利獲得平均數為1.4，國外專利獲得平均數為1.4，技術移轉案件數為1.4。每件計畫培育參與之科技人才，博士後研究平均5.0人次，博士生平均4.3人次，碩士生平均6.6人次，專案助理6.4人。計畫成果自我評估中，計畫成果於該領域之國際學術表現之前10%者佔96%，於該領域之國際學術表現之前30%者佔4%。

表 7. 卓越團隊計畫成果量化統計

主持人	鄭安理/林中梧/ 吳明賢/陳立宗/ 許秉寧	李文華/張瑛芝/ 章明珠/田郁文	伍焜玉/郭呈欽/ 林秀芳	陳定信/許秉寧/ 王弘毅	陳福榮/曾繁根/ 潘榮隆	合計	平均
1. 計畫學術成就							
卓越團隊研究計畫相關 成果論文發表篇數	27	17	22	49	7	122	24.4
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	27	16	16	25	6	90	18.0
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	5.5	5.6	4.2	7.2	6.5	29	5.8
非第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)篇數	0	1	6	22	1	30	6.0
非第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)IF 平均值 (IF 總和/篇數)	0	11.3	4.6	8.5	4.4	29	5.8
特邀報告之國際會議 論文數	10	25	45	10	6	96	19.2
2. 其他產出							
國內專利申請數	0	0	1	0	0	1	0.2
國內專利獲得數	0	3	1	1	2	7	1.4
國外專利申請數	0	10	4	0	1	15	3.0
國外專利獲得數	0	5	0	1	1	7	1.4
技術移轉件數	0	4	0	3	0	7	1.4
技術移轉權利金(萬)	0	0	0	120.7	0	121	24.1
3. 人才培育							
博士後研究	1	8	3	8	5	25	5.0
博士生	0	3	2	7	8	20	4.0
碩士生	0	0	2	14	17	33	6.6
專案助理	7	7	6	9	3	32	6.4
4. 既有成果							
在該領域之國際 學術表現	TOP 10%	TOP 10%	TOP 20%	TOP 10%	TOP 10%		TOP 10%

二、論文期刊整理

將上述專案計畫:以 2016 年為時間基準點，收集尖端科學研究計畫、學術攻頂研究計畫、卓越團隊研究計畫主持人提供之發表論文書目資料，原有 610 筆經扣除重複、尚未刊登者，在與 Web of Science 資料庫比對，比對成功者納入分析範圍，共 517 篇。

表 8.專案計畫分析範圍論文

發表年份	尖端計畫	攻頂計畫	卓越團隊	總計
1998	3			3
1999	3			3
2000	4			4
2001	4			4
2002	8			8
2003	10			10
2004	9			9
2005	8			8
2006	13		1	14
2007	16		1	17
2008	17		2	19
2009	22	2	1	25
2010	22		5	27
2011	34	3	3	40
2012	31	3	13	47
2013	34	10	12	56
2014	43	9	28	80
2015	33	8	21	62
2016	41	11	29	81
總計	355	46	116	517

資料來源：Web of Science, 2017；STPI 整理。

三、成果績效量化分析

(一)指標說明

1. 篇數成長比例

由於各領域的規模不同，因此各領域學術論文篇數亦有很大差異，篇數成長比例指標適於觀察各領域論文篇數消長。其計算方式為將年度範圍之論文篇數當作基準，計算往後各年論文篇數的變化佔篇數基準的比例

2. 論文國際合作比例

論文國際合作比例可作為觀察一國學術研究的國際化程度的指標。在計算此指標，首先須分析論文書目資訊中作者地址欄位，包含兩個國家以上的論文視為國際合作論文，而國際合作論文篇數佔觀察期間論文篇數的比例即為論文國際合作比例。

3. 影響係數(Impact Factor)前10%期刊論文之占比

影響係數為Clarivate Analytics 公司的Journal Citation Report (JCR)資料庫中利用期刊論文被引用次數所計算出來的指標，可用來觀察一本期刊的影響力。本研究中將各領域期刊依據影響係數由高至低排序，並給予排名，排名小於或等於期刊種數10%的期刊即屬於影響係數前10%的期刊，影響係數前10%的期刊一般被視為該領域的高影響力期刊。而影響係數前10%期刊之論文占比則是計算一個國家的論文中刊登在影響係數前10%期刊的比例，比例越高代表該國有越高比例的論文發表在高影響力期刊。

4. 高影響力論文之占比

高影響力論文為觀察期間相同領域中被引用次數較高的論文，在本研究中觀察的標的為前10%論文及前1%論文。前10%的論文為將全球該領域論文依據被引用次數，將論文由高至低排序，並給予排名，排名小於或等於論文篇數10%的107論文即屬於前10%的論文，而排名小於或等於論文篇數1%的論文即屬於前1%的論文，如該領域共有100 篇文，則被引用次數排名1-10名的論文為前10%論文，排名第1 名的論文為前1%論文。而高影響力論文占比則是統計我國生命科學各學門的論文中前10%或前1%論文篇數，再計算其在我國該學門的論文篇數的占比，舉例說明如下。

5. 相對影響力

一般常以被引用次數作為觀察論文影響力的指標，被引用次數越多，代表其影響力越大，然而不同學科領域的引用情況皆不相同，相同的被引用次數的論文在A 領域可能屬於高影響力論文，但在B 領域的影響力卻不高，因此被引用次數並不適合做跨領域的比較，而相對影響力則改進了這個缺點。相對影響力的算法是將每篇論文被引用次數與全球相同領域論文平均被引用次數相除，以得到每篇論文的相對影響力，若觀察對象為國家、機構、領域等，則再取其平均值。該值若介於0.8-1.2 之間，代表相對影響力與世界水準相當；若小於0.8，表示低於世界水準；若大於1.2，則表示高於世界水準 (Picard-Aitken and Côté, 2010)。

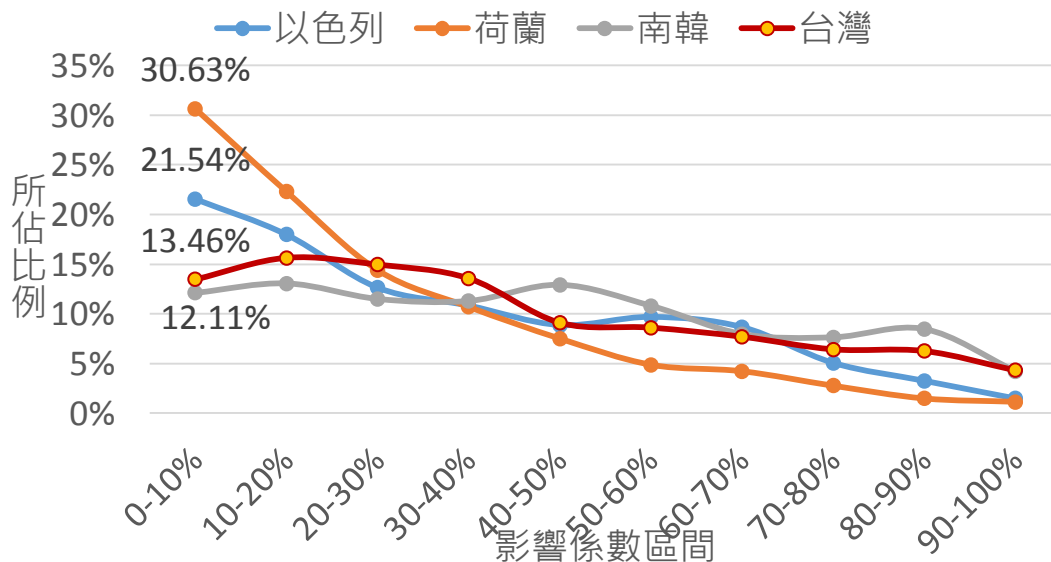
(二) 以期刊影響係數排名百分比分析，與各國評比

以近五年(2012-2016)發表期刊論文最常見之領域 CLINICAL MEDICINE, MOLECULAR BIOLOGY & GENETICS 為範圍，台灣整體與相近之各國-荷蘭、以色列及南韓相互評比。以表 1. 圖例，橫軸為論文影響係數區間百分比，縱軸為論文所佔比例。

分析結果說明：

1. 期刊影響係數前 0-10%區間：荷蘭發表論文佔 30.63%，以色列佔 21.54%，南韓佔 12.11%，台灣整體佔 13.46%。
2. 期刊影響係數前 10-20%區間：荷蘭發表論文佔 22.3%，以色列佔 17.97%，南韓佔 13.06%，台灣整體佔 15.64% 略高於南韓。
3. 台灣整體發表論文 59.61%將近六成，均發表於期刊影響係數前 0-40%區間。

圖 1. 期刊影響係數排名百分比分析（台灣整體與各國評比）



資料來源：Web of Science, 2017；STPI 整理。

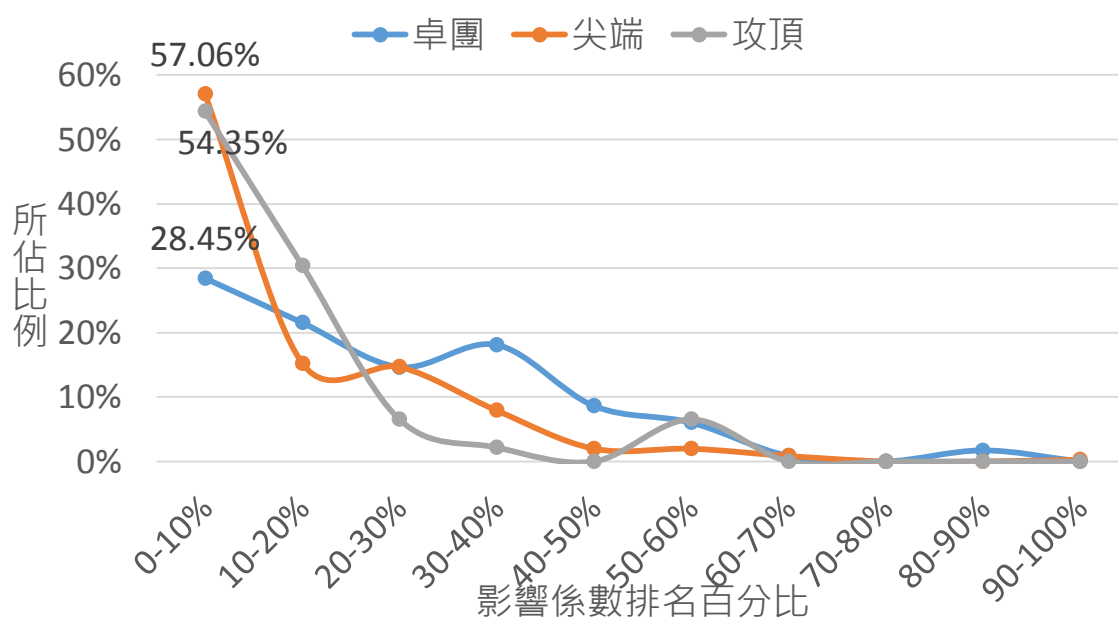
(三) 專案計畫以期刊影響係數排名百分比分析評比

收集攻頂計畫、尖端計畫及卓越團隊計畫等各專案計畫成果相關論文為範圍，分析論文之影響係數排名百分比，台灣與相近之各國-荷蘭、以色列及南韓相互評比。以圖 2.，橫軸為論文影響係數區間百分比，縱軸為論文所佔比例。

分析結果說明：

1. 尖端計畫(57.06%)與攻頂計畫(54.35%)之研究成果，皆高於 50%的論文，發表於影響係數排名為前 10%的期刊；優於荷蘭(30.63%)、以色列(21.54%)、台灣整體(13.46%)、及南韓(12.11)同領域的表現。
2. 卓團計畫有高於 28%論文發表在影響係數排名為前 10%的期刊，50%的論文發表於影響係數排名為前 20%的期刊，表現僅次於荷蘭，優於以色列、台灣整體、及南韓。

圖 2. 期刊影響係數排名百分比分析（各個專案相互評比）



資料來源: Web of Science, 2017；STPI 整理。

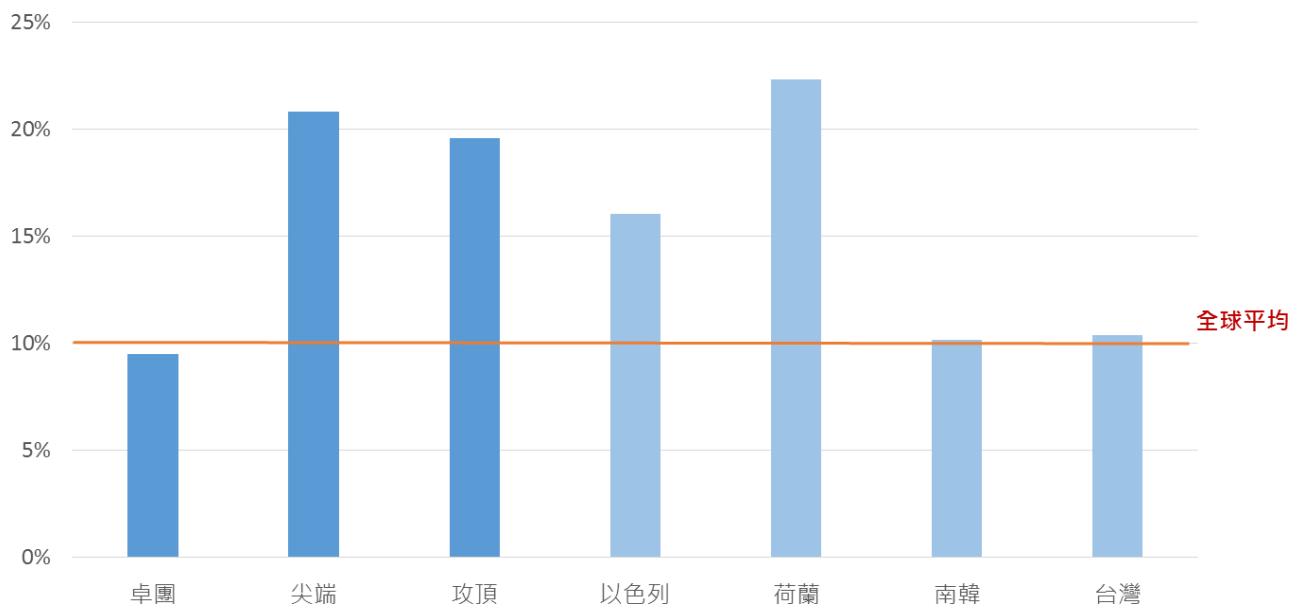
(四) 以高被引用論文(Top 10%)與各國評比

收集攻頂計畫、尖端計畫及卓越團隊計畫等各專案計畫成果相關論文為範圍，分析被引用次數佔同領域論文前 10%的論文百分比。以圖 3. 圖例，橫軸為專案計畫與各國，縱軸為被引用次數佔同領域論文前 10%論文之百分比。

分析結果說明：

1. 尖端計畫及攻頂計畫之學術論文，高被引用論文比例將近 20%，皆遠高於全球平均，優於以色列(16.4%)、台灣整體(10.39%)、及南韓(10.15%)等學術表現。
2. 卓團計畫產出論文，高被引用論文比例將近 9.48%，比例稍偏低，不及世界平均。

圖 3. 高被引用論文：被引用次數佔同領域論文前 10%的論文



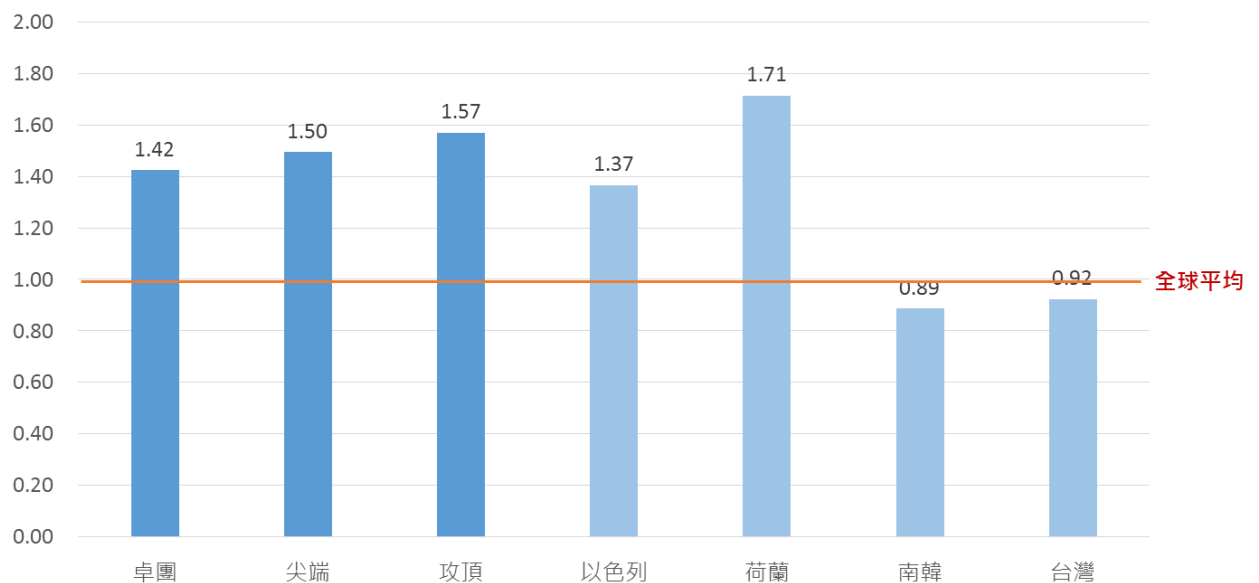
資料來源: Web of Science, 2017 ; STPI整理。

(五) 以論文相對影響力與各國評比

收集攻頂計畫、尖端計畫及卓越團隊計畫等各專案計畫成果相關論文為範圍，分析論文於該領域之相對影響力。

1. 攻頂計畫、尖端計畫及卓越團隊計畫成果論文之相對影響力，分別是 1.57，1.5 及 1.42，僅低於荷蘭(1.71)，皆高於全球影響力平均(1)，優於以色列(1.37)、台灣整體(0.92)、及南韓(0.89)等同領域的表現。

圖 4. 論文相對影響力



相對影響力：分析各領域論文相較於全球被引用次數之高低，1為全球平均。

資料來源：Web of Science, 2017；STPI整理。

(六) 論文發表於頂尖期刊之情形

收集攻頂計畫、尖端計畫及卓越團隊計畫等各專案計畫主持人之研究成果，以發表之學術著作論文為範圍，檢視並統計發表於頂尖期刊之論文。因研究主題序列相關且延續，由發表成果可檢視專案計畫研究社群之研發能量，及對該領域之相對影響力，詳細資料如表 9。

1998—2011 期間，專案計畫共發表 Cell 期刊 4 篇，影響係數 30.41(Impact Factor)。

2012—2014 期間，專案計畫共發表 Nature 期刊 3 篇，影響係數 40.14(Impact Factor)。

1997—2017 期間，專案計畫共發表 Science 期刊 5 篇，影響係數 37.21(Impact Factor)。

表 9. 歷年尖端計畫/卓越團隊計畫發表頂尖期刊

機關單位	研究人員姓名	出版年代	出版月份	期刊論文名稱	期刊外文名稱
中央研究院 分子生物研究所	顏雪琪	2011	10	Global identification of modular cullin-RING ligase substrates	Cell
中央研究院 分子生物研究所	蔡宜芳	2009	09	CHL1 functions as a nitrate sensor in plants	Cell
中央研究院 分子生物研究所	呂俊毅	2008	12	Incompatibility of nuclear and mitochondrial genomes causes hybrid sterility between two yeast species	Cell
中央研究院 分子生物研究所	呂俊毅	1998	08	The meiosis-specific Hop2 protein of <i>S. cerevisiae</i> ensures synapsis between homologous chromosomes	Cell

機關單位	研究人員姓名	出版年代	出版月份	期刊論文名稱	期刊外文名稱
中央研究院 分子生物研究所	蔡宜芳	2014	03	How to switch affinity	Nature
國立清華大學 生命科學系(所)	潘榮隆	2012	04	Crystal structure of a membrane-embedded H ⁺ -translocating pyrophosphatase	Nature
國立清華大學 工程與系統科學系	陳福榮	2012	06	'Big-Bang' tomography as a new route to atomic-resolution electron tomography	Nature

機關單位	研究人員姓名	出版年代	出版月份	期刊論文名稱	期刊外文名稱
中央研究院 分子生物研究所	沈哲鯤	2017	05	A placental growth factor is silenced in mouse embryos by the zinc finger protein ZFP568	Science
中央研究院 分子生物研究所	鄭淑珍	2008	06	Both Catalytic Steps of Nuclear pre-mRNA Splicing Are Reversible	Science
中央研究院 分子生物研究所	鄭淑珍	2003	10	The Prp19p-associated complex in spliceosome activation.	Science
中央研究院 分子生物研究所	顏雪琪	2015	07	CRL2 aids elimination of truncated selenoproteins produced by failed UGA/Sec decoding	Science
中央研究院 農業生物科技研究中心	葉國楨	1997	09	A cyanobacterial phytochrome two-component light sensory system.	Science

伍、訪談內容

關於專案計畫的推動最具體的社會效益以及學術貢獻而言，抽樣受訪者皆表示執行的成果都能在好的期刊發表，且國際的能見度高，符合專案計畫的主要目標。科技部推動專案計畫策略，最需要改進的部份，則有提議增加的尖端計畫的通過名額與金額，並且就申請人的資格以及所屬的機關條件，建議應該以個人學術條件為唯一考量，而提議鬆綁非學術性因素。並且就計畫審查者的條件與來源，建議選擇領域傑出的學者以及國際上的代表性。而關於審查的作法，除了在時程上建議必須考量時程以及時效之外，同樣強調審查者的公正性，並且若干參與計畫的主持人並不熟悉整個的審查過程，值得進一步的推廣以及廣納程序的效率和正義。對於尖端計畫的審查作業，及期中或期末成果考評的建議，比較一致的反應在於強調重視論文的品質以及後續的應用效益。成果的發表也值得檢討對於學術社群的實質影響與激勵啟動作用。另外，也建議小規模的尖端計畫對於年輕的學者或前瞻性的研究的推動。並且落實尖端計畫的本質與優點，即在對於尖端學者的充裕研究資源的支持。

陸、建議與展望

本單元根據所分析出來的政策績效改善的研究議題，參考標竿的國家與研究機構的相類似計畫管理的執行策略與工具，以及標竿國家研究機構管理者執行經驗，提出前述各項研究議題的分析以及改善的對策與建議。最後，所分析出的研究議題以及經由標竿政策與工具的解決策略，再經由政策推動的管理者訪談以及進行焦點面談，作為對於所提出的解決策略與建議的評估，評估的內容主要在於需要分析與解決的研究議題及其所擬對策可行性與價值性。最後形成本次研究的綜合結果以及建議對策報告。

此外，透過績效評估與指標分析的實行，可評估本計畫執行成果與預期目標是否符合，是否達到國內研究人才的合作交流，與整體資源整合運用的成效。計畫評估的成果，可審視補助計畫執行品質與產出效能，是否符合現今階段與未來政策之需求，同時可提升科技部推動計畫執行成果的績效，亦可依據計畫預定績效目標與實際成果績效進行檢討，瞭解該計畫之執行成效，進而作為下一年度相關計畫執行之決策依據。透過績效指標的制定與有效評估，可將計畫執行成效與目標管理適度結合，藉由質性訪談與相關數據資料之交叉呈現，自計畫執行面、組織機制與整體政策制定等面向剖析，從中獲取有價值之決策資訊，運用政策共通性與前瞻性，瞭解計畫執行效能與科際創新整合之最大效益。是否符合預期設定的目標，提升我國具前瞻性及發展性的優勢學術領域及學術水準，或促進學術領域達到世界一流之水準。同時評估此計畫是否達成跨領域之科際整合，並促進

國內研究人才之合作交流與資源整合運用。針對研究計畫產出進行盤點與分析，並佐以計畫各階段執行之相關意見回饋，再透過本研究設計之構面，包含國際影響力、學術成就、資源使用效益、跨領域科際整合、技術創新、與社會經濟效益之探討分析，以質量兼俱的角度從事評估活動，並對此計畫提出切合之結論與建議。

一、計畫推動面向

以往尖端計畫之成果考評與計畫提出申請作業結合同時進行，即尖端計畫之審查時，將同時考評前期尖端計畫之成果。成果之考評估有重要比重，若發表之研究論文品質未達水準，新提出之尖端計畫將無法延續執行。近五年尖端及卓越團隊計畫計畫成果考評已採獨立作業，計畫執行結束時，進行期末成果考評。年度接續新計畫期間，亦進行期中成果考評。首先計畫成效之管考評估，不只著重論文發表之篇數(量的計算)，更應著重發表論文的質。尤其是在該領域或研究主題範疇之提升與突破。鑑於會內原則，對於重點推動計畫加強期中、期末考評之管考與落實，提升國家資源運用，促進計畫執行成效。

- (一) 由於本專案研究計畫主持人具備傑出的研究能力，且以往研究成果達到或接近國際水準，專案研究計畫為5年期程，藉由較充足之研究經費挹注，期望產生突破性之研究成果。建議多舉辦成果發表會暨研習活動及研究成果壁報展示之模式，提供相互觀摩之學術交流機會，促成研究成果之交流與

分享，深化相關領域之研究能量與品質，激盪出具有前瞻性、創新性及國際性之研究議題及能量，並建立密切且實質之研究合作。同時，亦能啟發後進投入具有前瞻性及創新性的研究領域，提升我國生命科學研究至卓越水準。

(二) 為提升台灣的學術研究的能見度與國際影響力，專案計畫主持人亦藉由參與國際學術社群，增進國際的影響力。從計畫主持人的成果資料，發現大部分的計畫在提升研究能力至國際水準，皆有所成效，也有具體的成果展現，可以顯現承接此計畫後，國際競爭力的提升。國際影響力的展現包括國際研討會的舉辦、國際學術組織的參與以及傑出論文的發表等。藉由這些活動，不但能與國際上相關專業人士進行交流，提升國際視野，亦藉此展現台灣的學術發展能力。

(三) 尖端計畫係生科司內部最高榮譽之個人型計畫，而攻頂計畫屬科技部最高榮譽之個人型計畫。目前有3位計畫主持人鄭淑珍、簡正鼎及吳國瑞教授，先執行尖端計畫而後獲得攻頂計畫之補助。由計畫之推動政策，可見計畫間之結構層面設計之上下關係，具備承接性與延續性。培育一般性計畫能跨入尖端計畫；扶植尖端計畫層次提升至攻頂計畫層次，由計畫之擴散效益與成長軌跡，驗證與調整計畫推動政策之正確性與妥適性。

二、學術成就

研究能量分析多以期刊之領域分類為分析依據，有助於科技研發成果資源分配參考更具實質助益，本研究以個別專案計畫為單位及其學術論文產出的對應，進而評估專案計畫整體執行績效。本研究以各國際常見之學術研究能量分析指標，如論文發表篇數、國際合作發表比例、發表高影響係數期刊之論文、高影響力論文、及整體競爭力表現等，建立研究學者之完整書目資料，運用計量指標有利於評估研究社群或個人層級之績效。從國家層級與個人層級針對我國生命科學領域的研究能量進行分析，深入探討生命科學領域專案計畫的學術競爭力。

(一)尖端計畫與攻頂計畫之研究成果皆有高於 50%的論文發表於影響係數排名為前 10%的期刊，優於荷蘭、以色列、台灣整體、及南韓等同領域的表現；卓團計畫有高於 28%論文發表在影響係數排名為前 10%的期刊，表現僅次於荷蘭(詳如圖 2)。本部推動之專案計畫--尖端計畫、攻頂計畫及卓越計畫的學術成果產出表現多屬優異。

(二)高被引用論文情形評比。尖端計畫及攻頂計畫之學術論文，屬於高被引用論文，比例皆遠高於全球平均，優於以色列、我國、及南韓同領域的表現。然而，卓團計畫產出屬於高被引用論文比例略微偏低(詳如圖 3)。尖端計畫及攻頂計畫之學術論文主題，為相關主題論文高度引用，表示推動之專案計畫具備國際學術能見度與競爭力。

(三)以發表論文於該領域之相對影響力。攻頂計畫、尖端計畫、及卓團計畫之學術論文於該領域之相對影響力，皆高於全球平均，表示論文水準優於平均數。攻頂計畫及尖端計畫產出之論文相對影響力較高，優於以色列、台灣整體及南韓，僅略低於荷蘭(詳如圖 4)。

(四)尖端計畫在學術成就方面，皆較一般的計畫之期刊論文成果表現優越。符合尖端計畫設立的主要宗旨，研究成果能發表於頂尖國際性學術期刊，對相關學術領域產生突破性及深遠影響，提升我國生物科學研究達國際卓越水準。本研究的目的，即在對於專案計畫的執行情況以及成果績效，進行整體的計畫執行效益評估研究，並作為後續計畫推動的參考，以及各類型研究計畫的整體科技管理。

(五)本計畫評估研究限制，由於生命科學領域的攻頂計畫，僅 1 件執行完成，目前 2 件計畫正在進行中；研究計畫的成果在論文發表數量與質量及其學術貢獻需要時間累積，將更能切實評估計畫產出效益。本研究的基礎規模建立之後，可以持續的收集專案計畫資料，以建立更完整的效益追蹤並評估。並更深入的與計畫的參與者以及管理者作更深入的探討，進而協助計畫推動及整體計畫管理的改善。

(六)收集攻頂計畫、尖端計畫及卓越團隊計畫等各專案計畫主持人之研究成果，以發表之學術著作論文為範圍，檢視並統計發表於頂尖期刊之論文。因研究主題序列相關且具有延續性，由發表成果可檢視專案畫研究社群及個人之研發能量，及對該領域之相對影響力(詳如表 9.)。專案計畫於 1997—2017 期間，論文發表於生命科學領域之頂尖期刊分析；Cell 期刊 4 篇，Nature 期刊 3 篇，Science 期刊 5 篇。因此，本專案計畫成果發表於國際支頂尖期，已展現該社群已累積相當研發能量，於該領域亦具備世界競爭力。

附 件

附件目錄

附件 1 98 至 105 年度學術攻頂研究計畫件數及通過率統計表.....	60
附件 2 科技部 107 年度學術攻頂研究計畫徵求公告.....	61
附件 3 98-105 年學術攻頂研究計畫成果.....	64
附件 4 學術攻頂研究計畫執行成果總表.....	76
附件 5 學術攻頂研究計畫執行成果盤點資料.....	77
附件 6 尖端科學研究計畫歷年補助情形.....	102
附件 7 尖端科學研究計畫執行成果總表.....	109
附件 8 尖端科學研究計畫執行成果盤點資料.....	113
附件 9 卓越團隊研究計畫歷年補助情形.....	232
附件 10 卓越團隊研究計畫執行成果總表.....	234
附件 11 卓越團隊研究計畫執行成果盤點資料.....	235
附件 12 歷年尖端計畫/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 全部作者.....	289
附件 13 歷年尖端/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 第一及通訊作者.....	294

附件 1 98 至 105 年度學術攻頂研究計畫件數及通過率統計表

98至105年度學術攻頂研究計畫件數及通過率統計表							
							製表日期：105.12.20
年度	領域別	數學及自然科學	工程及應用科學	生命科學	社會科學 (含人文學、 科學教育)	小計	申請 機構數
	98	申請	16	12	21	15	64
構想審		4	3	5	0	12	
計畫審		3	0	1	0	4	
通過率		19%	0%	5%	0%	6%	
99	申請	8	14	11	11	44	16
	構想審	4	5	3	0	12	
	計畫審	2	1	1	0	4	
	通過率	25%	7%	9%	0%	9%	
100	申請	3	2	7	6	18	10
	構想審	1	0	1	0	2	
	計畫審	1	0	1	0	2	
	通過率	33%	0%	14%	0%	11%	
101	申請	5	5	4	5	19	9
	構想審	1	1	0	0	2	
	計畫審	1	0	0	0	1	
	通過率	20%	0%	0%	0%	5%	
102	申請	6	5	3	4	18	10
	構想審	1	0	0	0	1	
	計畫審	1	0	0	0	1	
	通過率	17%	0%	0%	0%	6%	
103	申請	7	11	21	4	43	19
	構想審	2	0	5	0	7	
	計畫審	2	0	2	0	4	
	通過率	29%	0%	10%	0%	9%	
104	申請	4	6	10	3	23	13
	構想審	1	0	0	0	1	
	計畫審	1	0	0	0	1	
	通過率	25%	0%	0%	0%	4%	
105	申請	7	6	4	5	22	11
	構想審	2	0	0	1	3	
	計畫審	2	0	0	1	3	
	通過率	29%	0%	0%	20%	14%	

科技部 107 年度學術攻頂研究計畫徵求公告

本部為支持已居世界領先群或具有高度研究潛力之傑出學者，給予長期且充分之經費補助，進行基礎及應用之前瞻研究，特自 98 年度起補助學術攻頂研究計畫(以下稱本計畫)，以造就各專業領域國際頂尖實力之研究人才。

一、申請機構與計畫主持人(申請人)資格：

- (一)申請機構：須為本部專題研究計畫之補助機構。
- (二)計畫主持人資格：須符合本部補助專題研究計畫作業要點之規定(不含已退休人員)，曾獲得國內外重要學術獎項，或有極為傑出的研究表現；且經申請機構依其相關學術審查程序審查後推薦之傑出研究學者。

二、補助計畫件數與經費規模：

本部每年新核定補助至多 5 件計畫，依計畫實際需求，每件計畫平均每年補助金額不超過新臺幣 2,000 萬元。

三、研究計畫類型：

本計畫為個別型研究計畫一期 5 年，得邀請相關領域之學者專家協同參與。本計畫至多得執行二期。

四、經費補助項目與研究主持費：

經費補助項目(含研究主持費)依本部補助專題研究計畫作業要點規定辦理。

五、申請方式、時間及執行期間：

- (一)申請機構每一領域至多推薦 5 件計畫構想書。
- (二)申請方式與時間：本計畫分計畫構想書及研究計畫書兩階段申請，以英文撰寫(「社會科學領域(含人文學、科學教育)」得就中文或英文擇一撰寫)，文件不全、不符合規定或未依規定期限提出申請者，均不予受理。
 1. 計畫構想書：

計畫主持人須至本部網站(<http://www.most.gov.tw>)首頁「學術研發服務網登入」處，身分選擇「研究人員(含學生)」，輸入帳號及密碼後，進入「學術研發服務網」，在「學術獎補助申辦及查詢」項下，點選

「學術攻頂研究計畫構想書」，並依申請機構規定時間內，完成構想書線上申請作業；由申請機構彙整送出並造具申請名冊經有關人員核章後，連同申請機構推薦書應於106年7月6日（星期四）前備函送本部。

2. 研究計畫書：

計畫構想書審查通過者，計畫主持人須依本部補助專題研究計畫作業要點規定，並依申請機構規定時間內，完成計畫書線上申請作業；由申請機構彙整送出並造具申請名冊經有關人員核章後，應於107年1月18日（星期四）前備函送本部。

(三) 執行期間：自 107年8月1日至112年7月31日。

六、審查重點與審查方式：

(一) 審查重點：計畫主持人近5年之研究成果、計畫內容之創新性、前瞻性、國際競爭力、以及申請機構提供之配合措施（例如經費、空間、設備、人力等）。

(二) 審查方式：

1. 計畫構想書：依本部專題研究計畫審查方式，辦理初審及複審，必要時，得邀請計畫主持人簡報。
2. 研究計畫書：依本部規定辦理初審、複審、決審。研究計畫書得送國外審查。
3. 本計畫分為「數學及自然科學領域」、「生命科學領域」、「工程及應用科學領域」、「社會科學領域（含人文學、科學教育）」等四領域審查。

七、執行與考評：

(一) 計畫主持人於執行本計畫期間，不得再執行本部其他補助計畫，惟因本項計畫獲核定之大型儀器計畫不在此限。

(二) 期中考評：每年除至本部線上系統繳交成果報告外，另於本計畫第三年執行期間進行期中考評，本部並得視需要進行實地考評，考評時程另行通知。本計畫經考評結果予以終止者，經重新審酌經費額度及執行期限後得轉為一般型研究計畫執行。

(三) 期末考評：計畫於五年全程結束後，進行期末考評，並得視需要進行實地考評。

八、其他事項：

- (一)本計畫之簽約、撥款、延期與變更、經費結報及報告繳交等應依本部補助專題研究計畫作業要點、本部補助專題研究計畫經費處理原則、專題研究計畫補助合約書與執行同意書及其他有關規定辦理。
- (二)為鼓勵計畫主持人專注執行學術攻頂計畫，得於計畫構想書中，編列專案人事經費。完整計畫申請時，則需提出執行機構同意函，經本部專案同意。

九、本案聯絡人：

- (一)本計畫之申請，如有任何疑問，請洽本部各領域承辦人：
 - 1、數學及自然科學領域：徐愛佳助理研究員，電話：(02)2737-7985。
 - 2、工程及應用科學領域：梁雁惠助理研究員，電話：(02)2737-7437。
 - 3、生命科學領域：戴妃萍研究員，電話：(02)2737-7543。
 - 4、社會科學領域(含人文學、科學教育)：人文學及社會科學，何醇麗研究員，電話：(02)2737-7552；科學教育，楊紫菱副研究員，電話：(02)2737-7555。
- (二)有關電腦操作問題，請洽本部資訊系統服務專線，電話：0800-212-058、(02)2737-7592。

附件 1：「構想書表格」

附件 2：「申請機構推薦書表格」

附件 3 98-105 年學術攻頂研究計畫成果

N01: 98 年生科司核定 中央研究院分子生物研究所 鄭淑珍教授

編號：N01

承辦司：生科司

核定年度：98

原五年期起訖時間：98.08.01-103.07.31

主持人：鄭淑珍

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：剪接反應與剪接體的動力學

執行情形：執行完畢

已達成果-學術研究：

本研究計畫的執行，探討多個剪接蛋白因子的功能及剪接體的動態特性，獲得許多重要成果，對核醣核酸剪接的機制有更深入的了解，具高度學術價值，受到國際學界的重視。其中對於 Prp5 在剪接反應的功能，更有創新的見解，挑戰過去對 DExD/H-box ATPase 在剪接反應精準度調控的理論模式。

已達成果-人才培育：

曾紀綱 — 美國 Stowers 醫學研究中心博士後

陳信舟 — 中油綠能研究所研究員

黃聿忻 — 美國加州大學舊金山分校博士後

林珮君 — 英國醫學研究委員會分子生物實驗室博士後

江庭蔚 — 英國劍橋大學博士生

梁雯薇 — 美國華盛頓大學博士生

陳詩允 — 美國威斯康辛大學麥迪遜分校博士生

吳南瑩 — 陽明大學基因體科學研究所博士生

高景揚 — 台灣大學基因體與系統生物學學程博士生

已達成果-特殊獎項：

世界科學院生物科學獎（民國 99 年）

國科會傑出研究獎（民國 99 年）

中央研究院第二十九屆院士（民國 101 年）

世界科學院院士（民國 102 年）

期望進一步的目標：

近一年來，數個剪接體結構陸續被解出來，其結果驗證了該計畫研究團隊過去利用生化方法分析提出的剪接體特性的論證。這些結構分析雖然提供了許多細微的資訊，但對剪接體組合過程中比較動態的部份無法洞察。該計畫研究團隊希望能繼續運用該計畫研究團隊多年來開發的材料及累積的經驗，繼續探討以更進一步的了解剪接體的反應機制。

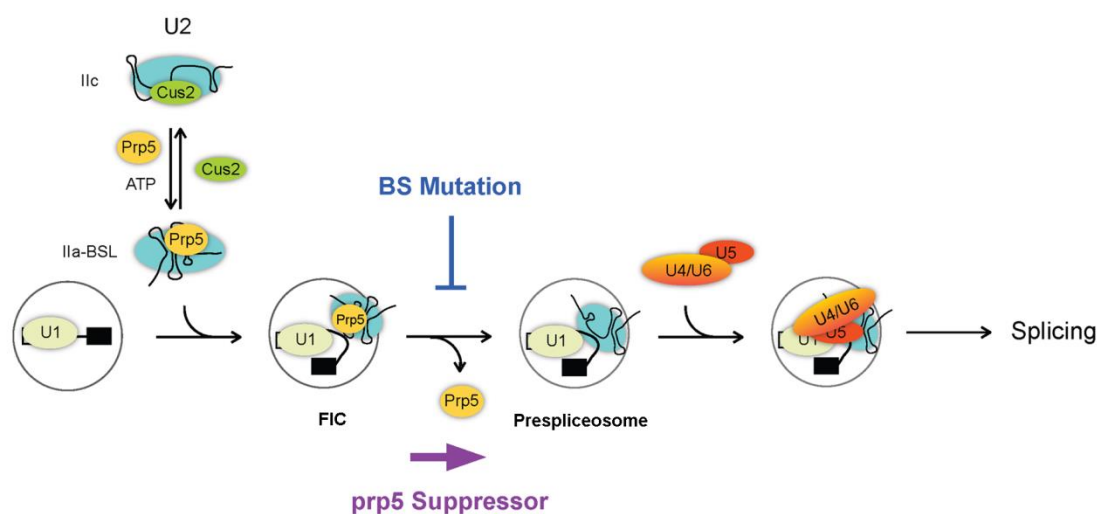
已達成之計畫原訂目標：

該計畫研究團隊發現一個 Prp5 參與在前剪接體的形成以及分岔點校對的新機制。

Prp5 會經由與 BSL 交互作用與 U2 snRNP 結合，再與剪接體結合。當 U2 snRNA 與分岔點序列形成配對後，Prp5 就會從剪接體釋出，讓 tri-snRNP 可以結合到剪接體上。若分岔點序列有突變影響到與 U2 的鹼基配對，Prp5 會滯留在剪接體上，阻礙 tri-snRNP 被招募到剪接體。若 Prp5 有突變導致其與 U2 的親和力變弱，則可抑制分岔點序列突變所造成對 tri-snRNP 招募的阻礙，讓剪接反應可較順利的進行。

中央研究院分子生物研究所鄭淑珍教授所主持之計畫「剪接反應與剪接體的動力學」之研究成果 Liang, W.-W. and Cheng, S.-C.* (2015) A novel mechanism for Prp5 in prespliceosome formation and proofreading the branch site sequence. *Genes Dev.* 29, 81-93. DOI: 10.1101/gad.253708.114 (IF10.042, Cited 6)

呈現，如下圖所示：



N08: 99 年生科司核定 國立交通大學生物科技學系 黃鎮剛教授

編號：N08

承辦司：生科司

核定年度：99

原五年期起訖時間： 99.08.01-104.07.31

主持人：黃鎮剛

機關名稱：國立交通大學生物科技學系

計畫名稱：蛋白質幾何結構為其功能與動態基礎原則之研究

執行情形：計畫第 4 年及第 5 年終止

備註說明：依 102 年度學術攻頂研究計畫第 1 次審議委員會議決議，99 年度核定交通大學黃鎮剛教授執行之計畫第 4 年及第 5 年終止，轉為一般型研究計畫。

N10: 100 年生科司核定 國立清華大學腦科學研究中心 江安世教授

編號：N10

承辦司：生科司

核定年度：100

原五年期起訖時間：100.08.01-105.7.31

主持人：江安世

機關名稱：國立清華大學腦科學研究中心

計畫名稱：果蠅腦神經記憶網路測繪

執行情形：主動申請至 102 年 10 月 31 日終止執行(100 年度清華大學江安世教授於 102 年 10 月 9 日主動申請終止執行，經本部同意在案。)

已達成果-學術研究：

1. 設立並公開全球首個三維神經影像資料庫及分析工具，發表於頂尖學術期刊，並被選為封面題材。紐約時報譽為相當於人類基因體計劃的成果。
2. 發現果蠅腦中只需少數神經即可影響長期記憶，突破當時一般概念。利用神經影像資料庫發現控制行為的數顆單一神經細胞，顯示該圖譜在解析神經功能的價值。

已達成果-技術創新：

1. 利用組織透明技術及影像計算方法，以建構標準化的神經網路影像資料庫及整合神經三維結構編碼分析工具，獲得專利。同時可遠距展示立體影像，可應用於高維度網路系統資料處理。
2. 開發定時、定點改變神經功能的分子工具。設置腦神經影像資料庫方法獲 3 項專利。

已達成果-社會影響：

1. 紐約時報譽台灣科學家建立神經影像資料庫的表現，相當於人類基因體計劃的世界性成就
2. 提供影像資料給英國劍橋大學建構資料庫，在全球重要學術會議中發表多次專題演說。
3. 將腦神經影像以三維立體影像方式展示給學術界及一般民眾，以激起社會對神經科學的興趣。

已達成果-人才培育：

吳嘉霖 2011 李天德得獎人聯誼會壁報論文比賽-優勝

施孟甫 2011 財團法人立夫醫藥文教基金會學術獎第一名

2011 蒲慕明院士優秀神經科學論文獎學金

2011 清華大學生科院論文比賽-優勝

朱麗安 2011 國科會補助博士生赴國外研究 (千里馬計畫)

2011 國家新創獎學生組第三名

吳介凱 2011 國家衛生研究院-清華大學聯合學術研討會壁報比賽(優勝)

葉昌偉 2011 國家高速網路中心學術研究類-優等

蕭伯彥 2011 校長獎學金

黎思宇

已達成果-特殊獎項：

2012 發展中世界科學會 TWAS 生物學類獎

2012 侯金堆傑出榮譽獎—基礎科學生物類

期望進一步的目標：

- 1.完成果蠅全腦神經圖譜並賦予功能模擬的計算方法。
- 2.找出腦中掌管記憶的神經線路及分析大量神經網路神經的方法，最終期望這些技術能擴大運用至人腦的研究或改進工程技術。

已達成之計畫原訂目標：

台灣學術成就讓世界上的人看見是學術攻頂計畫的重要精神之一。本計畫的研究成果曾經登上紐約時報，主持人今年成為台灣第一位受邀在美國神經年會發表主席特別講座。同時該計畫研究團隊對於在地科普的推廣也不遺餘力，與台中科博館及宏達電合作推出了腦中乾坤腦科學特展。除了頂級論文的發表之外，國際聲望、主流媒體的宣傳、專業會議的發表及科普教育的發表都是本計畫的重要亮點。

國立清華大學腦科學研究中心江安世教授所主持之計畫「果蠅腦神經記憶網路測繪」之研究成果呈現，如下圖所示：



以上簡報圖之研究成果出處

The New York Times (2010/12/13)，

<http://www.nytimes.com/2010/12/14/science/14neuron.html>)


2016 Neuroscience (website)


2016 台中科博館腦中乾坤特展及開幕演講

<https://www.facebook.com/COBOFANS/posts/1010315472376323>


<http://web2.nmns.edu.tw/PubLib/NewsLetter/105/341/1.pdf>


Chiang AS*, Lin CY, Chuang CC, Chang HM, Hsieh CH, Yeh CW, Shih CT, Wu JJ, Wang GT, Chen YC, Wu CC, Chen GY, Ching YT, Lee PC, Lin CY, Lin HH, Wu CC, Hsu HW, Huang YA, Chen JY, Chiang HJ, Lu CF, Ni RF, Yeh CY, Hwang JK (2011) Three-dimensional reconstruction of

brainwide wiring networks in *Drosophila* at single cell resolution. Curr Biol 21 , 1-11. (Article , cover story) (IF: 9.916 , 5-Year IF: 10.227;this article has been reviewed in the “Dispatch” of the *Current Biology*21 , R19-R20) 

Wu CL , Shih MF Lai SY , Yang HT , Turner GC , Chen L , Chiang AS* (2011) Heterotypic gap junctions between two neurons in the *Drosophila* brain are critical for memory. Curr Biol 21 , 848-854. (IF: 9.916 , 5-Year IF: 10.227; this article has been reviewed in the “Dispatch” of the *Current Biology*21 , R394-R395) 

Lin HH , Chu LA , Fu TF , Dickson BJ , Chiang AS* (2013) Parallel neural pathways mediate CO₂ avoidance responses in *Drosophila*. Science 340 , 1338-1341. (IF: 31.477 , 5-Year IF: 34.463; this article has been reviewed in the “PERSPECTIVES” of the same *Science* issue , p1295-1297)

Chen CC , Wu JK , Lin HW , Pai TP , Fu TF , Wu CL , Tully T , Chiang AS* (2012) Visualizing long-term memory formation in two neurons of the *Drosophila* brain. Science 335 , 678–685.[101 年大學指考試題 39-41] (IF: 31.477 , 5-Year IF: 34.463; cited by 30 articles; this article has been reviewed in the “PERSPECTIVES” of the same *Science* issue , p664-665; this article has been introduced by the Science Editor in the “EDITOR’S CHOICE” of the *Science Signaling* 14 , ec50) 

Lee PT , Lin HW , Chang YH , Fu TF , Dubnau J , Hirsh J , Lee T and Chiang AS* (2011) Serotonin-mushroom body circuit modulating the formation of anesthesia-resistant memory in *Drosophila*. Proc Natl Acad Sci USA 108 , 13794–13799. (IF: 9.809 , 5-Year IF: 10.727) 

N15: 103 年生科司核定 中國醫藥大學癌症生物研究所 吳國瑞教授

編號：N15

承辦司：生科司

核定年度：103

原五年期起訖時間：103.08.01-108.07.31

主持人：吳國瑞

機關名稱：中國醫藥大學癌症生物研究所

計畫名稱：缺氧造成後轉譯修飾及 KLF4 調節不對稱分裂之機轉及在癌症扮演的角色

執行情形：執行中

已達成果-學術研究：

發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新蛋白 HAUSP，其調控機制則是經由 HAUSP 後轉譯修飾 (K63 多泛素化)，使 HAUSP 可以成為基因轉錄時，眾多蛋白的支架，讓基因轉錄可以順利進行，而且此機制可經由染色質修飾達到調控基因表達的結果。這些新發現已發表在自然通訊(Nature Communications)期刊。

已達成果-技術創新：

發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新機轉，可利用此知識開發抗癌新藥物，目前已開發先導藥物。

已達成果-社會影響：

所發現的生物標計可用於早期肺癌診斷及預後。

已達成果-人才培育：

已培育博士後研究七名、博士生二名、碩士生一名及專案助理教授四名。

已達成果-特殊獎項：

獲得 103 年度科技部傑出研究獎

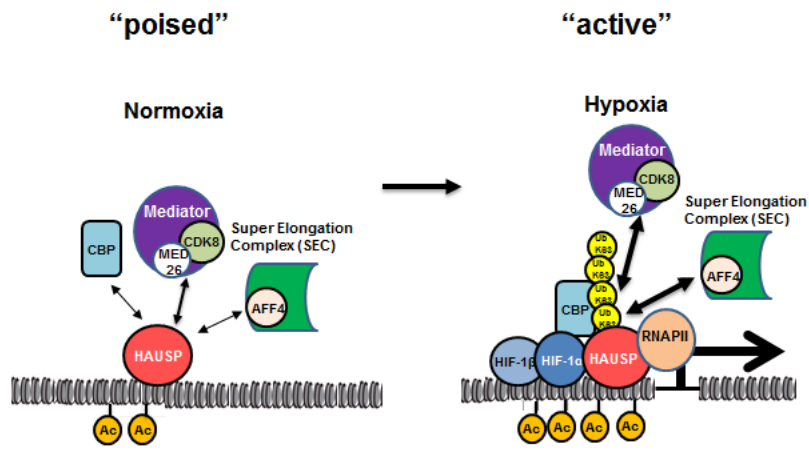
期望進一步的目標：

除了最近的 Nature Communications 文章 (已發表)外，希望將來能有進一步突破，可以有文章發表於 Nature，Science，Cell 等期刊。

已達成之計畫原訂目標：

發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新蛋白 HAUSP，其調控機制則是經由 HAUSP 後轉譯修飾 (K63 多泛素化)，使 HAUSP 可以成為基因轉錄時，眾多蛋白的支架，基因轉錄可以順利進行，而且此機制可經由染色質修飾達到調控基因表達的結果，這些新發現已發表在自然通訊 (Nature Communications)期刊。中國醫藥大學癌症生物研究所吳國瑞教授所主持之計畫「缺氧造成後轉譯修飾及 KLF4 調節不對稱分裂之機轉及在癌症扮演的角色」之研究成果 Wu, H. T., Y. C. Kuo, C. H. Huang, J. J. Hung, W. Y. Chen, T. Y. Chou, Y. Chen, W. C. Cheng, S. C. Teng, and K. J. Wu* (2016). K63-polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF-1 and dictates H3K56 acetylation to promote hypoxia-induced tumor progression. Nature Communications, 7, 13644. (IF: 11.329,

citation: 2)呈現，如下圖所示：



N16: 103 年生科司核定 中央研究院分子生物研究所 簡正鼎教授

編號：N16

承辦司：生科司

核定年度：103

原五年期起訖時間：103.08.01-108.07.31

主持人：簡正鼎

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：神經元樹突內的細胞作用機制

執行情形：執行中

已達成果-學術研究：

帕金森氏症是目前影響人類一重要的神經退化性疾病，其中，LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase) 是引起顯性遺傳以及老年型巴病病患最重要的基因。Lrrk 是果蠅中與人類帕金森氏症 LRRK2 的同源基因，本計畫著重於研究觀察 Lrrk 蛋白在果蠅樹突發育過程中控制高爾基氏體前哨之動態，而帕金森氏症突變則會導致反向的調控，研究成果將有助於了解帕金森氏症的致病機制。且本研究也是首次發現調控高爾基氏體前哨站的因子，具有相當高的學術價值，且此研究成果已發表於國際期刊 J. Cell Biol. (2015)。

另外，實驗室也於去年發表「Dbo/Henji Modulates Synaptic dPAK to Gate Glutamate Receptor Abundance and Postsynaptic Response」乙篇論文在 PLOS Genetics 國際期刊上，此篇論文中研究發現 Dbo/Henji 主要影響突觸對神經傳導物質的反應度，藉此來調控突觸的電生理性質，此發現增加了相關領域對於調控突觸神經傳導機制的了解。此篇論文發表前 Dbo/Henji 在神經系統裡的功能未知，而在其他系統中被發現參與在泛素降解蛋白質的機制中，然而在此篇論文中證明泛素降解系統對於 Dbo/Henji 在神經突觸的調節功能並無影響，因此對於 Dbo/Henji 這一類的 BTB-Kelch 蛋白質的功能提出了新的見解。實驗室一直專注於果蠅神經系統上，尤其是 Leon 突變株對於神經肌肉接合處(NMJ)的調控機制，我們發現泛素的累積是來自 ALS 疾病相關蛋白質 ubiquilin 不正常的堆積。研究得知 Leon 突變果蠅失去了去泛素化功能，導致過多游離泛素堆積，使 NMJ 上肌肉特化的組織 SSR 產生過多的折疊，且導致麩胺酸接受器(GluR)聚集的區域 PSD 超量增加。但當在 Leon 突變果蠅中減少游離 ubiquilin 累積能有效減少游離泛素過多累積，使 NMJ 回復，最近此研究也完成論文發表於國際期刊 eLife，篇名為「USP5/Leon deubiquitinase confines postsynaptic growth by maintaining ubiquitin homeostasis through Ubiquilin」

已達成果-技術創新：

影像實驗計算及成像創新

- i. The in-house program for dendrite analysis
- ii. 3D reconstruction by Imaris
- iii. Dendrite scoring by Neuroleucida

已達成果-社會影響：

實驗室培養出的人才皆能發表多篇 High impact factor 國際期刊，許多後來皆至國內外各大專院校任教或投入研究單位擔任博士後研究，也有許多利用所學投入業界，皆有所成。

已達成果-經濟影響：

開發許多新計畫，需增加人力需求，增加就業機會，實驗需要許多生技研究設備及試劑，促進產業發展。

已達成果-人才培育：

實驗室也陸續培育出許多人才至國內外各大專院校任教或投入研究單位擔任博士後研究，也有許多利用所學投入業界。此計畫下培養博後 5 人次、博士生 7 人次、碩士生 3 人次，及助理 4 人次。此計畫執行期間內所培育的人員中，葉俊言自台大醫學院分子醫學研究所碩士班畢業並發表論文「層粘連蛋白 A 調控果蠅動作神經元突觸之可塑性生長」，且順利考上中研院跨領域神經科學-國際研究生博士班學程(TIGP-INS) 目前是博二生。碩士班學生伍映潔也順利畢業，發表「探討 Augmin 複合體在果蠅神經樹突發育所扮演的角色」碩士論文一篇，也將發揮學校栽培所長至業界發展。台大醫學院分子醫學研究所博士班王曼彧也已「Gating Glutamate Receptor Abundance and Postsynaptic Response Through Henji-modulated dPAK Activity」已發表於 2016 PLOS Genetics 國際期刊上，並順利進入聯亞生技開發股份有限公司藥事法規研究部擔任副研究員。博士後研究李亦男博士也投入馬偕醫院醫學研究部任助理研究員一職，而近期於博士後研究王建翔博士也將多年研究心血完成期刊文稿「USP5/Leon deubiquitinase confines postsynaptic growth by maintaining ubiquitin homeostasis through Ubiquilin」成功發表於 eLife。

已達成果-特殊獎項：

第 60 屆教育部學術獎

期望進一步的目標：

本研究後續會進一步了解調控高爾基氏體前哨站的因子 FNG 如何影響果蠅樹突分枝狀，目前最直接的方法即是朝下游訊息因子，包含 Notch 及其受器 Delta 著手，以釐清果蠅樹突發育過程中控制高爾基氏體前哨之動態的確切分子機制。

已達成之計畫原訂目標：

此計畫原分成六個研究主題進行實驗，[計畫 1] Lrrk proteins regulate Golgi outpost dynamics in dendrites，目的在了解造成帕金森症的 Lrrk 蛋白對於高爾基前哨站運動的角色，已於 2015 完成並發表國際期刊 JCB，篇名「Lrrk regulates the dynamic profile of dendritic Golgi outposts through the golgin Lava lamp」。[計畫 2] Cell adhesion molecule Nrg in dendrite- epithelial cell interaction，探討細胞黏附蛋白 Nrg 在樹突與表皮細胞間的交互作用，此部分有與德國 TU Kaiserslautern Dr. Jan Pielage 合作部分研究成果，已接近完成階段，撰寫論文中。[計畫 3] Saymo (生毛) in regulation of actin cytoskeleton，了解 Saymo 如何調控肌動蛋白的細胞骨架，

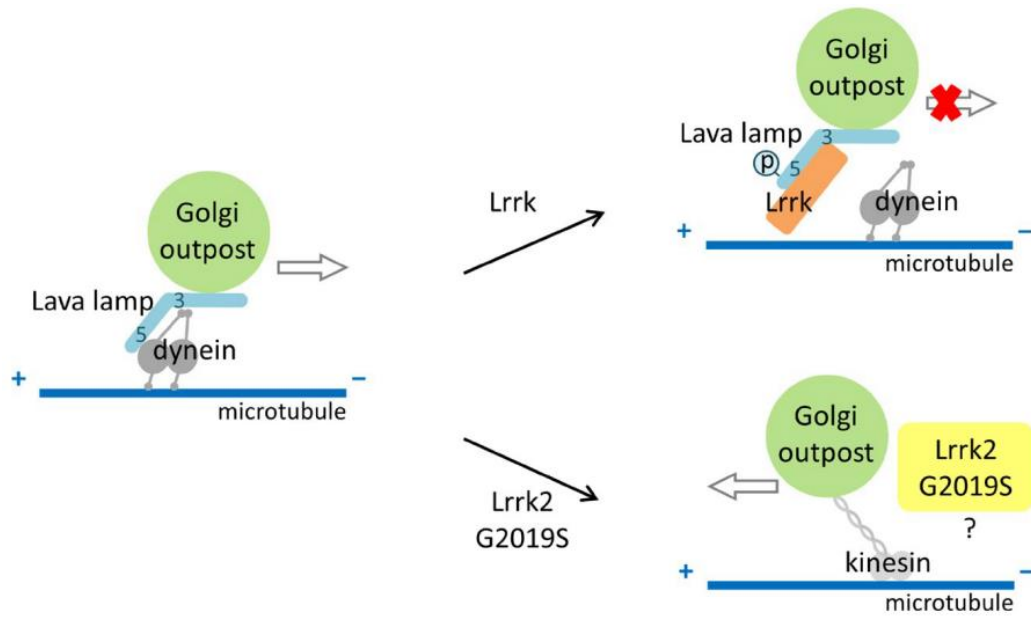
首先利用目前最熱門的 CRISPR/Cas9 技術，做出 Saymo 突變果蠅，研究內容已有新的突破，發現 Saymo 可能是 HPO 的下游基因以影響果蠅樹突神經形態，實驗進行中。[計畫 4] Numb in dendrite morphogenesis，研究 Numb 在果蠅樹突中的形態及影響，此項研究因無法得到好的抗體以表達 Numb 的位置及分佈即使過量表現 myc-tagged Numb 還是無法確認 Numb 在樹突近端的表現位置。因此暫時擱置這部分研究。[計畫 5] Behavior screens, genomic editing, and neuronal Golgi purification，以遺傳篩選出樹突形態發生改變的果蠅，此部分成果相當成功，並進一步衍生出相關的研究。我們篩選並收集三大種類 (1) 致死 P-element 的果蠅; (2) 醣基化突變體果蠅; 和 (3) miRNA 突變體果蠅。

雖然計畫 4 因實驗材料無法克服而被迫暫停，但是計畫 5 我們利用各種果蠅篩選方法，衍生 3 項新計畫; [計畫 5-1] Cytoskeletal regulation in dendrites，細胞骨架調控果蠅樹突神經，此項又被分為兩個小項目，a. CCT chaperone in microtubule regulation，此部分是與共同主持人中正大學副教授黃敏郎一同指導的博士後研究王鶯璇博士所執行; b. F-actin balls (FABs) localizes to dendrite branching sites，觀察到絲狀肌動蛋白“球”座落至樹突分岔處，此兩部分皆已在撰寫期刊文稿的階段。[計畫 5-2] Glycosylation in arborization and degeneration，探究醣基化對於果蠅樹突神經的分支及退化作用的影響，此項也被分為兩個小項目 a. GluNAcase in dendrite self-avoidance 及 b. Glectin/N-glycan in dendrite degeneration 此兩計畫則是積極的進行中。

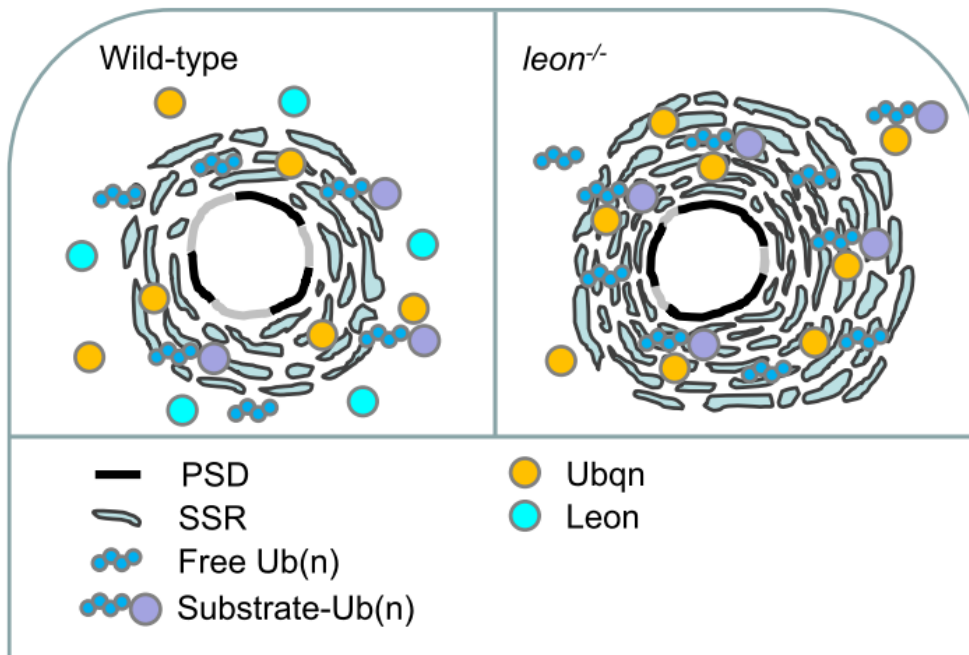
[計畫 6] Multidisciplinary approaches: image acquisition, processing and analysis，希望可以開發新影像分析程式或利用已泛用之商業軟體快速分析實驗產生的大量影像數據，目前實驗室研發一項樹突統計軟體及利用兩項商業軟體。利用圖形使用者介面 (Graphical User Interface, GUI; 指採用圖形方式顯示的計算機操作用戶接口。與早期計算機使用的命令行界面相比，圖形界面對於用戶來說在視覺上更易於接受。) 進行果蠅樹突分析，計算樹突末端數量，利用輻射狀分析法計算出樹突的特徵，將同心圓法 (Sholl Analysis) 自動化分析，將比以往手快上 30 分鐘以上，可以節省大量人力的耗損，並能在短時間內批次進行大量圖像分析。利用 Neuroleucida 追蹤系統分析樹突形態; Imairs 重建樹突 3D 影像，更能清楚了解組織間的相對關係及位置。

中央研究院分子生物研究所簡正鼎教授所主持之計畫「神經元樹突內的細胞作用機制」之研究成果呈現

Lin, C.H., H. Li, Y. N. Lee, Y. J. Cheng, R. M. Wu, and C. T. Chien* (2015). Lrrk regulates the dynamic profile of dendritic Golgi outposts through the golgin Lava lamp. *JCB*. 210(3): 471-483. (The first two contribute equally) (IF 8.717, Cited 6)



Wang CH, Huang YC, Chen PY, Cheng YJ, Kao HH, Pi HW and Chien CT*. (2017) USP5/Leon deubiquitinase confines postsynaptic growth by maintaining ubiquitin homeostasis through Ubiquilin, *eLife*, 2017;6:e26886. (IF 8.282, Cited 0)



附件 4 學術攻頂研究計畫執行成果總表

主持人	鄭淑珍	江安世	吳國瑞	簡正鼎	合計	平均
1. 計畫學術成就						
第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)篇數	11	12	9	4	36.0	9.0
第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)IF 平 均值(IF 總和/篇 數)	5.97	12	4.92	7.25	30.1	7.5
非第一/通訊作者論 文(限 SCI 等級)篇 數	0	8	4	2	14.0	3.5
非第一/通訊作者論 文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇 數)	0	6.9	11.67	11.56	30.1	7.5
特邀報告之國際會 議論文數	5	5	9	11	30.0	7.5
2. 其他產出						
國內專利數目	0	17	0	0	17.0	4.3
國外專利數目	0	5	0	0	5.0	1.3
技術移轉數目	0	5	0	0	5.0	1.3
3. 人才培育						
訓練及參與之博士 研究生人次	6	2	2	6	16.0	4.0
訓練及參與之碩士 研究生人次	6	12	1	3	22.0	5.5

附件 5 學術攻頂研究計畫執行成果盤點資料

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
98-01-03-07-31	98-01-03-07-31	鄭淑珍	中央研究院	剪接反應與剪接體的動力學	執行完畢	11	5.97	0	0.00	0	0	0	5	6	6	本研究計畫的執行，探討多個剪接蛋白因子的功能及剪接體的動態特性，獲得許多重要成果，對核糖核酸剪接的機制有更深入的了解，具高度學術價值，受到國際學界的重視。其中對於 Prp5 在剪接反應的功能，更有創新的見解，挑戰過去				曾紀綱 — 美國 Stowers 醫學研究中心 博士後 陳信舟 — 中國油綠能研究所 研究員 黃聿忻 — 美國加州大學舊金山分校 博士後 林珮君 — 英國醫學研究委員會 分子生物實驗室 博士後 江庭蔚 — 英國劍橋大學 博士生	世界科學院生物科學獎(民國 99 年) 國科會傑出研究獎(民國 99 年) 中央研究院第二十九屆院士(民國 101 年) 世界科學院院士(民國 102 年)	近一年來，數個剪接體結構陸續被解出來，其結果驗證了我們過去利用生化方法分析提出的剪接體特性的論證。這些結構分析雖然提供了許多細微的資訊，但對剪接體組合過程中比較動態的部份無法洞察。我們希望能繼續運用我們多年來開發

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
																對 DExD/H-box ATPase 在剪接反應精準度調控的理論模式。				梁雯薇 — 美國華盛頓大學博士生 陳詩允 — 美國威斯康辛大學麥迪遜分校博士生 吳南瑩 — 陽明大學基因體科學研究所博士生 高景揚 — 台灣大學基因體與系統生物學學程博士生		的材料及累積的經驗，繼續探討以更進一步的了解剪接體的反應機制。
100	1008.0	江安世	國立清華	果蠅腦神	主動申請	12	12.00	8	6.90	17	5	5	5	2	12	1. 設立並公開全球首個三維神經影像資料庫及分析工	1. 利用組織透明技術及影像計算方	1. 紐約時報譽台灣科學家建立神經影		吳嘉霖 2011 李天德得獎人 聯誼會壁報論文比賽-優勝	2012 發展中世界科學會 TWAS 生物學類獎	1. 完成果蠅全腦神經圖譜並賦予功能模擬的計算方法。

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標	
1-10.5.7.31		大學腦科學研究中心	經記網路測繪	至10年10月31日終止執行												具，發表於頂尖學術期刊，並被選為封面題材。紐約時報譽為相當於人類基因體計劃的成果。 2. 發現果蠅腦中只需少數神經即可影響長期記憶，突破當時一般概念。利用神經影像資料庫發現控制行為的數顆單一神經細胞，顯示該圖譜在解析神經功能的價	法，以建構標準化的神經網路影像資料庫及整合神經三維結構編碼分析工具，獲得專利。同時可遠距展示立體影像，可應用於高維度網路系統資料處理。 2. 開發定時、定點改變神經功	像資料庫的表現，相當於人類基因體計劃的世界性成就 2. 提供影像資料給英國劍橋大學建構資料庫，在全球重要學術會議中發表多次專題演說。 3. 將腦神經影像以三維立			施孟甫 2011 財團法人立夫醫藥文教基金會學術獎第一名 2011 蒲慕明 院士優秀神經科學論文獎學金 2011 清華大學生科院論文比賽-優勝 朱麗安 2011 國科會補助博士生赴國外研究(千里馬計畫) 2011 國家新創獎學生組第	2012 侯金堆傑出榮譽獎—基礎科學生物類	2. 找出腦中掌管記憶的神經線路及分析大量神經網路神經的方法，最終期望這些技術能擴大運至人腦的研究或改進工程技術。

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
																值。	能的分子工具。設置腦神經影像資料庫方法獲3項專利。	體影像方式展示給學術界及一般民眾，以激起社會對神經科學的興趣。		三名 吳介凱 2011 國家衛生研究院-清華大學聯合學術研討會壁報比賽(優勝) 葉昌偉 2011 國家高速網路中心學術研究類-優等 蕭伯彥 2011 校長獎學金 黎思宇 2012 林榮耀 優秀論文獎 2012 沈巨塵先生清華獎學金論文		

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
																				發表獎助 2012 生科院獎勵優秀神經科學論文 2012 生科院論文比賽優勝 陳俊朝 2012 清華大學洪偉立博士紀念獎學金暨論文獎 2012 清華大學沈巨塵論文獎學金 林志勇 2012		

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標	
																						<p>Janelia meeting, best poster award</p> <p>施孟甫 2012</p> <p>沈巨塵先生清華獎學金論文發表獎助</p> <p>林萱文 2012 沈巨塵先生清華獎學金論文發表獎助</p> <p>2012 生科院論文比賽優勝</p> <p>石翔文 2012 傑出人才發展基金會</p>	

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
102	102.11.01-106.10.31		國立清華大學	自由型卓越學研試辦計畫-果蠅神經	執行中	22	5.31	14	6.19					25	20	1. 發現果蠅腦中神經信號轉軌機制，可解釋生物面臨環境變化時，如何改變固有行為。另一研究，描繪出果蠅腦中控制行動的腦區中部份的詳細神經網路圖譜，為日後模擬計算建立平台。同時也首次在果蠅腦中發現，	1. 開發以光照改變神經功能的實驗偵測系統。腦神經網路影像資料庫處理及搜尋方法，獲7項專利。	1. 國際重要學術會議多次大會講座(Keynote, planary, and Presidential lectures)。		2014 林萱文/第七屆台灣女科學家「孟粹珠獎學金」 2014 朱麗安/蒲慕明院士神經科學論文獎 2014 朱麗安/沈巨塵先生論文獎 2014 蕭伯彥/第11屆林榮耀論文獎 2014 蕭伯彥/清華大學生命科學院聯合論	2012 東亞研究型大學協會傑出講座 2013 國科會傑出獎 2014 中央研究院院士 2015 教育部第19屆國家講座，生物及醫農類科	1. 希望能在自由移動的果蠅身上即時操控其神經以改變其行為。 2. 希望能在活體中觀察神經動態，並擴大觀察範圍至果蠅全身神經系統。 3. 開發新影像技術，以提昇神經影像擷取速度百倍，更要將影像範圍

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
				網路體計畫												神經間隙連結可影響記憶。 2. 成功以光調控果蠅神經來形成記憶以改變行為，並以跨領域合作構築自動追蹤及分析果蠅行動的觀測系統。 3. 利用網路理論歸納果蠅全腦神經功能組織網路，為首次在動物中的全腦神經分析。且發現果蠅腦中有單獨細胞可造成老	動態分析的系統，開發大量標準化腦組織樣品製備系統及流程；開發動態神經信號影像擷取系統。資料庫搜尋及多角度成像裝置獲2項專利 3. 開發厚組織自動即時透明切片及影	表主席講座 (Presidential Special Lecture) 該會每年超過三萬名神經科學家參與，這是台灣科學家第一次獲得此殊榮。與美國哥倫比亞大學及英國雪菲爾大學合		文競賽優選 2014 蕭伯彥/清華大學腦神經科學中心最佳科技海報獎 2014 吳民親 National Instrument 應用徵文比賽生命科學組第一名 2013 陳敬昕、吳懷愛、林祐任、朱麗安，指導教授包含方維倫、江安世、陳榮順、賀陳弘、蔡宏營/	延伸至果蠅全身甚至到哺乳動物的器官組織。	

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
																年果蠅對環境冷度和對異性的敏感度，了解年老失能的原因。	像組合系統。高動態信號範圍之偵測方法獲專利。	作，建立「果蠅大腦觀測台」，提供FlyCircuit中之神經影像，讓團隊的電腦及生物資訊專家藉此電腦模擬推演腦神經網路的運作。			i-ONE 國際儀器科技創新獎 (2013 International Instrument Technology Innovation Competition) 專上組 首獎	

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
																						首屆跨國「開放科學獎」(Open Science Prize)競賽(由英國 Wellcome Trust、美國 NIH 及 HHMI 共同發起)，在全球 45 國 96 個參賽團隊中脫穎而出，成為第一階段的前

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
																						六強優勝團隊。 4. 將腦神經影像以三維立體影像方式展示給學術界及一般民眾，腦科中心一年超過40場參訪，獲邀參加科學博物館腦中乾坤特展。

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
103	103.08.01-108.07.31	吳國瑞	中國醫藥大學癌症生物研究所	缺氧造成後轉譯修飾及KL F4調節不對稱分裂	執行中	9	4.92	4	11.67	0	0	0	9	2	1	發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新蛋白 HAUSP, 其調控機制則是經由 HAUSP 後轉譯修飾 (K63 多泛素化), 使 HAUSP 可以成為基因轉錄時, 眾多蛋白的支架, 讓基因轉錄可以順利進行, 而且此機制可經由染色質修飾達到調控基因表達的結果. 這	發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新機轉 可利用此知識開發抗癌新藥物 目前已開發先導藥物	所發現的生物標計 可用於早期肺癌診斷及預後	成果 暫時未有經濟影響	已培育博士後研究七名 博士生二名 碩士生一名 及專案助理教授五名	獲得 103 年度科技部傑出研究獎	除了最近的 Nature Communications 文章 (修稿中)外, 希望將來能有進一步突破, 可以有文章發表於 Nature, Science, Cell 等期刊

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標
				之機轉及在癌症扮演的角色												些新發現已在自然通訊(Nature Communications)期刊修稿中。						
103-08-108	103-08-108	簡正鼎	中央研究院分子	神經元樹突內的	執行中	4	7.25	2	11.56	0	0	0	11	6	3	帕金森氏症是目前影響人類一重要的神經退化性疾病，其中，LRRK2 (Leucine-rich repeat	無	無	無	此計劃下培育的學生中，葉俊言已於去年度自台大醫學院分子醫學研究所畢業，並發表碩士論文	無	本研究後續會進一步了解調控高爾基氏體前哨站的因子FNG 如何影響果蠅樹突分枝狀，目前最直

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士研究生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標		
07.31			生物細胞研究所	細胞作用機制												kinase) 是引起顯性遺傳以及老年型巴病病患最重要的基因。Lrrk 是果蠅中與人類帕金森氏症 LRRK2 的同源基因，本計劃著重於研究觀察 Lrrk 蛋白在果蠅樹突發育過程中控制高爾基氏體前哨之動態，而帕金森氏症突變則會導致反向的調控，研究成果將有助							「層粘連蛋白 A 調控果蠅動作神經元突觸之可塑性生長」，且於今年順利考上中研院跨領域神經科學-國際研究生博士班學程 (TIGP-INS)。 。伍映潔即將畢業，發表「探討 Augmin 複合體在果蠅神經樹突發育所扮演的角色」碩士論文一篇。王曼彧博	接的方法即是朝下游訊息因子，包含 Notch 及其受器 Delta 著手，以釐清果蠅樹突發育過程中控制高爾基氏體前哨之動態的確切分子機制。

核定年度	原五年期起訖時間	主持人	機關名稱	計畫名稱	執行情形	第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)篇數	非第一/通訊作者論文(限SCI等級)IF平均值(IF總和/篇數)	國內專利數目	國內專利數目	技術移轉數目	特邀報告之國際會議論文數	訓練及參與之博士生人次	訓練及參與之碩士研究生人次	既有成果-學術研究	既有成果-技術創新	既有成果-社會影響	既有成果-經濟影響	既有成果-人才培育	既有成果-特殊獎項	期望進一步的目標	
																於了解帕金森氏症的致病機制。且本研究也是首次發現調控高爾基氏體前哨站的因子，具有相當高的學術價值，且此研究成果已發表於國際期刊 <i>J. Cell Biol.</i> (2015)。					士生目前則是以「Gating Glutamate Receptor Abundance and Postsynaptic Response Through Henji-modulated dPAK Activity」準備發表於 <i>PLoS Genetics</i> 國際期刊上。		

攻頂研究計畫執行成果盤點資料

主持人：鄭淑珍

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：剪接反應與剪接體的動力學

攻頂研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chang, K.-J., Chen, H.-C. and Cheng, S.-C.* (2009) Ntc90 is required for recruiting first step factor Yju2 but not for spliceosome activation. <i>RNA</i> 15 , 1729-1739. doi:10.1261/rna.1625309	4.605
2	Chiu, Y.-F., Liu, Y.-C., Chiang, T.-W., Yeh, T.-C., Tseng, C.-K., Wu, N.-Y. and Cheng, S.-C.* (2009) Cwc25 is a novel splicing factor required after Prp2 and Yju2 to facilitate the first catalytic reaction. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 29 , 5671-5678. doi:10.1128/MCB.00773-09	4.398
3	Yeh, T.-C., Liu, H.-L., Chung, C.-S., Wu, N.-Y., Liu, Y.-C. and Cheng, S.-C.* (2011) Splicing factor Cwc22 is required for the function of Prp2 and for the spliceosome to escape from a futile pathway. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 31 , 43-53. doi:10.1128/MCB.00801-10	4.398
4	Tseng, C.-K., Liu, H.-L. and Cheng, S.-C.* (2011) DEAH-box ATPase Prp16 has dual roles in remodeling of the spliceosome in catalytic steps. <i>RNA</i> 17 , 145-154. [highlighted in <i>RNA</i> 17 , 551-554, 2011.] doi:10.1261/rna.2459611	4.605
5	Liu, H.-L. and Cheng, S.-C.* (2012) The interaction of Prp2 with a defined region of the intron is required for the first splicing reaction. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 32 , 5056-5066. doi:10.1128/MCB.01109-12	4.398
6	Chen, H.-C., Tseng, C.-K., Tsai, R.-T., Chung, C.-S. and Cheng, S.-C.* (2013) Link of NTR-mediated spliceosome disassembly with DEAH-box ATPases Prp2, Prp16 and Prp22. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 33 , 514-525. doi:10.1128/MCB.01093-12	4.398
7	Chiang, T.-W. and Cheng, S.-C.* (2013) A weak spliceosome-binding domain of Yju2 functions in first step and bypasses Prp16 in second step of splicing. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 33 , 1746-1755. doi: 10.1128/MCB.00035-13	4.398

8	Tseng, C.-K. and Cheng, S.-C.* (2013) Spliceosome catalyzes debranching in competition with reverse of the first chemical reaction. <i>RNA</i> 19, 971-981. doi:10.1261/rna.038638.113	4.605
9	Chen, H.-C., Chang, K.-J., Su, Y.-L., Huang, Y.-H. and Cheng, S.-C.* (2014) Structural requirement of Ntc77 for spliceosome activation and first catalytic step. <i>Nucleic Acids. Res.</i> 42, 12261-12271. doi: 10.1093/nar/gku914	10.16 2
10	Liang, W.-W. and Cheng, S.-C.* (2015) A novel mechanism for Prp5 in prespliceosome formation and proofreading the branch site sequence. <i>Genes Dev.</i> 29, 81-93. doi:10.1101/gad.253708.114	9.413
11	Wu, N.-Y., Chung, C.-S. and Cheng, S.-C.* (2017) Roles of Cwc24 in the first catalytic step and fidelity in 5' splice site selection. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 37, e00580-16. doi:10.1128/MCB.00580-16	4.398
12	Tseng, C.-K., Chung, C.-S., Chen, H.-C. and Cheng, S.-C.* (2017) A central role of Cwc25 in spliceosome dynamics during catalytic phase of pre-mRNA splicing. <i>RNA</i> 23, 546-556. doi:10.1261/rna.059204.116	4.605

攻頂研究計畫執行成果盤點資料

主持人：江安世

機關名稱：國立清華大學腦科學研究中心

計畫名稱：果蠅腦神經記憶網路測繪

攻頂研究計畫(自 2011/8/1)發表於 IF>4 (依 2016 統計)論文表 列

序號	學術著作名稱	IF
1	Wu JK, Tai CY, Feng KL, Chen SL, Chen CC, Chiang AS* (2017). Long-term memory requires sequential protein synthesis in three subsets of mushroom body output neurons in <i>Drosophila</i> . <i>Scientific Reports</i> , 7, 7112. doi: 10.1038/s41598-017-07600-2.	4.259
2	Lo CC*, Chiang AS* (2016). Toward whole-body connectomics. <i>Journal of Neuroscience</i> , 36, 11375–11383.	5.988
3	Yang CH, Shih MF, Chang CC, Chiang MH, Shih HW, Tsai YL, Chiang AS , Fu TF, Wu CL* (2016). Additive expression of consolidated memory through <i>Drosophila</i> mushroom body subsets. <i>PLoS Genetics</i> , 12, e1006061. doi: 10.1371/journal.pgen.1006061.	6.100
4	Shih HW, Wu CL, Chang SW, Liu TH, Lai JSY, Fu TF, Fu CC, Chiang AS* (2015). Parallel circuits control temperature preference in <i>Drosophila</i> during aging. <i>Nature Communications</i> , 6, 7775. doi: 10.1038/ncomms8775.	12.124
5	Shih CT*, Sporns O, Yuan SL, Su TS, Lin YJ, Chuang CC, Wang TY, Lo CC, Greenspan RJ, Chiang AS* (2015). Connectomics-based analysis of information flow in the <i>Drosophila</i> brain. <i>Current Biology</i> , 25, 1249-1258. doi: 10.1016/j.cub.2015.03.021.	8.851
6	Schoofs A, Hückesfeld S, Schlegel P, Miroschnikow A, Bader R, Zeymer M, Spieß R, Chiang AS , Pankratz MJ* (2014). Selection of motor programs for suppressing food intake and	9.797

	<p>inducing locomotion in the <i>Drosophila</i> brain. PLoS Biology, 12, e1001893. doi: 10.1371/journal.pbio.1001893.</p>	
7	<p>Wu MC, Chu LA, Hsiao PY, Lin YY, Chi CC, Liu TH, Fu CC*, Chiang AS* (2014). Optogenetic control of selective neural activity in multiple freely moving <i>Drosophila</i> adults. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America, 111, 5367-5372. doi: 10.1073/pnas.1400997111.</p>	9.661
8	<p>Wu CL, Shih MF, Lee PT, Chiang AS* (2013). An octopamine–mushroom body circuit modulates the formation of anesthesia-resistant memory in <i>Drosophila</i>. Current Biology, 23, 2346-2354. doi: 10.1016/j.cub.2013.09.056.</p>	8.851
9	<p>Lin HH, Chu LA, Fu TF, Dickson BJ, Chiang AS* (2013). Parallel neural pathways mediate CO₂ avoidance responses in <i>Drosophila</i>. Science, 340, 1338-1341. doi: 10.1126/science.1236693.</p>	37.205
10	<p>Lin CY, Chuang CC, Hua TE, Chen CC, Dickson BJ, Greenspan RJ, Chiang AS* (2013). A comprehensive wiring diagram of the protocerebral bridge for visual information processing in the <i>Drosophila</i> brain. Cell Reports, 3, 1739-1753. doi: 10.1073/pnas.1216336110.</p>	8.282
11	<p>Pai TP, Chen CC, Lin HH, Chin AL, Lai JSY, Lee PT, Tully T, Chiang AS* (2013). <i>Drosophila</i> ORB protein in two mushroom body output neurons is necessary for long-term memory formation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America, 110, 7898-7903. doi: 10.1073/pnas.1216336110.</p>	9.661
12	<p>Dubnau J*, Chiang AS* (2013). Systems memory consolidation in <i>Drosophila</i>. Current Opinion in Neurobiology, 23, 84-91. doi: 10.1016/j.conb.2012.09.006.</p>	6.133
13	<p>Lehnert BP, Baker AE, Gaudry Q, Chiang AS, Wilson RI (2013). Distinct roles of TRP channels in auditory transduction and amplification in <i>Drosophila</i>. Neuron, 77, 115-128. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.030.</p>	14.024
14	<p>Wu TH, Lu YN, Chuang CL, Wu CL, Chiang AS, Krantz DE, Chang HY (2013). Loss of vesicular dopamine release precedes tauopathy in</p>	12.213

	degenerative dopaminergic neurons in a <i>Drosophila</i> model expressing human tau. Acta Neuropathologica, 125, 711-725. doi: 10.1007/s00401-013-1105-x.	
15	Chen CC, Wu JK, Lin HW, Pai TP, Fu TF, Wu CL, Tully T, Chiang AS* (2012). Visualizing long-term memory formation in two neurons of the <i>Drosophila</i> brain. Science, 335, 678–685. doi: 10.1126/science.1212735.	37.205
16	Lai JSY, Lo SJ, Dickson BJ, Chiang AS* (2012). Auditory circuit in the <i>Drosophila</i> brain. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America, 109, 2607-2612. doi: 10.1073/pnas.1117307109.	9.661
17	Lee PT, Lin HW, Chang YH, Fu TF, Dubnau J, Hirsh J, Lee T, Chiang AS* (2011). Serotonin-mushroom body circuit modulating the formation of anesthesia- resistant memory in <i>Drosophila</i> . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America, 108, 13794–13799. doi: 10.1073/pnas.1019483108.	9.661

攻頂研究計畫執行成果盤點資料

主持人：吳國瑞

機關名稱：中國醫藥大學癌症生物研究所

計畫名稱：缺氧造成後轉譯修飾及 KLF4 調節不對稱分裂之
機轉及在癌症扮演的角色

攻頂研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Wu, H.T., Kuo, Y.C., Huang, C.H., Hung, J.J., Chen, W.Y., Chou, T.Y., Chen, Y., Y.J. Chen, Y.J. Chen, Cheng, W.C., Teng, S.C., and Wu, K.J. (2016) K63-polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF-1 α and dictates H3K56 acetylation promoting hypoxia-induced tumor progression. Nature Communications, 7, 13644. doi: 10.1038/ncomms13644.	12.124
2	Tsai, C.H., Chen, Y.J., Yu, C.J., Kuo, W.H., Lin, M.C., Chan, N.L., Wu, K.J. , and Teng, S.C. (2016) SMYD3-Mediated H2A.Z Methylation Promotes Cyclin A1 Expression and Cancer Proliferation. Cancer Research, 76, 6043-6053. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0500.	9.122
3	Wang, J.Q., Wu, M.Z., and Wu, K.J. (2016) Analysis of Epigenetic Regulation of Hypoxia-induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Cells by Quantitative Chromatin Immunoprecipitation. Methods in Molecular Biology, 1436, 23-9 (invited book chapter). doi: 10.1007/978-1-4939-3667-0_3.	0.79
4	Chen, S.Y., Teng, S.C., Cheng, T.H. and Wu, K.J. (2016) MiR-1236 regulates hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and cell migration/invasion through repressing SENP1 and HDAC3. Cancer Letters, 378, 59-67 (2016). doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.006.	6.375
5	Chen, H.F., and Wu, K.J. (2016) Epigenetics, TET proteins, and hypoxia in epithelial-mesenchymal transition and tumorigenesis.	

	Biomedicine, 6, 1-8 (review article). doi: 10.7603/s40681-016-0001-9.	
6	Kao, S.H., Wu, K.J. , and Lee, W.H. (2016) Hypoxia, Epithelial-Mesenchymal Transition, and TET-mediated Epigenetic Changes. J. Clinical Medicine, 5(2), pii: E24 (review article)(co-corresponding authro). doi: 10.3390/jcm5020024.	1.15
7	Chen, H.F. and Wu, K.J. (2016) Endothelial transdifferentiation of tumor cells triggered by the Twist1-Jagged1-KLF4 axis: relationship between cancer stemness and angiogenesis. Stem Cells International, 2016, 6439864 (Review article). doi: 10.1155/2016/6439864.	3.540
8	Chung, I.F., Chen, C.Y., Su, S.C., Li, C.Y., Wu, K.J. , Wang, H.W., and Cheng, W.C. (2016) DriverDBv2: A database for human cancer driver gene research. Nucleic Acids Research, 44 (D1): D975-979. doi: 10.1093/nar/gkv1314.	10.162
9	Tseng, J.C., Chen, H.F., and Wu, K.J. (2015) A Twist tale of cancer metastasis and tumor angiogenesis. Histology and Histopathology, 30, 1283-1294 (review article). doi: 10.14670/HH-11-638.	2.025
10	Yan, F.Q., Wang, J.Q., Tsai, Y.P., and Wu, K.J. (2015) HSP60 overexpression increases the protein levels of the p110 α subunit of phosphoinositide 3-kinase and c-Myc. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 42, 1092-1097. doi: 10.1111/1440-1681.12457.	2.01
11	Kuo, Y.C., Wu, H.T., J.J. Hung, T.Y. Chou, Teng, S.C., and Wu, K.J. (2015) Nijmegen breakage syndrome protein 1 (NBS1) modulates hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) stability and promotes in vitro migration and invasion under ionizing radiation. Int. J. Biochemistry & Cell Biology, 64, 229-238. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.015.	3.505
12	Wang, J.Q., and Wu, K.J. (2015) Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition by hypoxia in cancer: targets and therapy. Current Pharmaceutical Design, 21, 1272-1278 (Review article).	2.611

	doi: 10.2174/1381612821666141211145610	
13	Chen, H.F., Huang, C.H., Liu, C.J., Hung, J.J., Hsu, C.C., Teng, S.C., and Wu, K.J. (2014) Twist1 induces endothelial differentiation of tumor cells through the Jagged1-KLF4 axis. Nature Communications, 5, 4697. doi: 10.1038/ncomms5697.	12.124
14	Tsai, Y.P., Chen, H.F., Chen, S.Y., W.C. Cheng, H.W. Wang, Z.J. Shen, Teng, S.C., Chuan, H., and Wu, K.J. (2014) TET1 regulates hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition by acting as a co-activator. Genome Biology, 15, 513. doi: 10.1186/s13059-014-0513-0.	11.908
15	Hung, J.J., Yeh, Y.C., Jeng, W.J., Wu, K.J. , Huang, B.S., Wu, Y.C., Chou, T.Y., and Hsu, W.H. (2014) Predictive Value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of Lung Adenocarcinoma in Tumor Recurrence and Patient Survival. J. Clinical Oncology, 32, 2357-2364. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1049.	24.008
16	Khongkow, P., Karunarathna, U., Khongkow, M., Chun, G., Gomes, A., Yague, E. Monteiro, L., Kongsema, M., Zona, S., Man, E., Tsang, J., Coombes, R.C., Wu, K.J. , Khoo, U.K., Medema, R., Freire, R. and Lam, E.W.F. (2014) FOXM1 targets NBS1 to regulate DNA damage-induced senescence and epirubicin resistance. Oncogene, 33, 4144-4155. doi: 10.1038/onc.2013.457.	7.519

攻頂研究計畫執行成果盤點資料

主持人：簡正鼎

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：神經元樹突內的細胞作用機制

攻頂研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Wang CH, Chen GC and Chien CT*. (2014) The deubiquitinase Leon/USP5 regulates ubiquitin homeostasis during Drosophila development. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 452: 369-375	2.371
2	Huang YC, Lu YN, Wu JT, Chien CT. * and Pi HW*. (2014) The COP9 Signalosome Converts Temporal Hormone Signaling to Spatial Restriction on Neural Competence. <i>PLoS Genet.</i> , 10(11):e1004760. (Publication with co-principal investigator Dr. Haiwei Pi)	6.661
3	Lin CH, Li H, Lee YN, Cheng YJ, Wu RM and Chien CT*. (2015) Lrrk regulates the dynamic profile of dendritic Golgi outposts through the golgin Lava lamp. <i>JCB</i> , 210(3): 471-483. (The first two contribute equally)	8.717
4	Lin CH*, Lin HI, Chen ML, Lai TT, Cao LP, Farrer MJ, Wu RM and Chien CT. (2016). Lovastatin protects neurite degeneration in LRRK2-G2019S parkinsonism through activating the Akt/Nrf pathway and inhibiting GSK3 β activity. <i>Hum. Mol. Genet.</i> , doi:10.1093/hmg/ddw068	5.985
5	Lee YN, and Chien CT*. (2016) Genetic screen: Hearing lessons from flies. <i>eLife</i> , 5, e19285. (INSIGHT)	8.282
6	Chen YC, Kuo HY, Bornschein U, Takahashi H, Chen SY, Lu KM, Yang HY, Chen GM, Lin JR, Lee YH, Chou YC, Cheng SJ, Chien CT, Enard W, Hevers W, Pääbo S, Graybiel AM* and Liu FC*. (2016) Foxp2 controls synaptic wiring of corticostriatal circuits and vocal communication by opposing Mef2C. <i>Nat. Neurosci.</i> , 19, 1513–1522.	16.724
7	Wang MY, Chen PY, Wang CH, Lai TT, Tsai PI, Cheng YJ, Kao HH, and Chien CT*. (2016) Dbo/Henji Modulates Synaptic dPAK to Gate Glutamate Receptor Abundance and Postsynaptic Response. <i>PLoS Genet.</i> , 12(10), e1006362.	6.661
8	Xi X, Lu L, Zhuge CC, Chen X, Zhai Y, Cheng J, Mao H, Yang CC, Tan BCM, Lee YN, Chien CT, and Ho MS. *. (2017) The hypoparathyroidism-associated mutation in Drosophila Gcm	5.228

	compromises protein stability and glial cell formation. <i>Sci. Rep.</i> , 7, 39856. http://doi.org/10.1038/srep39856	
9	Wang CH, Huang YC, Chen PY, Cheng, YJ, Kao HH, Pi HW and Chien CT*. (2017) USP5/Leon deubiquitinase confines postsynaptic growth by maintaining ubiquitin homeostasis through Ubiquilin. <i>eLife</i> , 2017;6:e26886.	8.282

科技部生命科學研究發展司 尖端科學研究計畫歷年補助情形

一、尖端科學研究計畫歷年申請、通過件數及通過率

年度	構想書			計畫書			通過率 (D/A)
	申請 A	通過 B	比率 (B/A)	申請 C	通過 D	比率 (D/C)	
106	13	5	38%	5	5	100%	38%
105	19	7	37%	7	3	43%	15.8%
104	11	6	55%	6	3	50%	27.3%
103	24	10	42%	9	7	78%	29.2%
102	22	8	36%	8	5	63%	22.7%
101	17	5	29%	5	3	60%	17.6%
100	28	6	21%	6	3	50%	10.7%
99	12	7	58%	7	4	57%	33.3%
98	11	7	64%	7	6	86%	54.5%
97	6	5	83%	5	3	60%	50.0%
96	15	6	40%	6	5	83%	33.3%
95	14	9	64%	9	5	56%	35.7%
94	26	7	27%	7	5	71%	19.2%
93	11	6	55%	6	5	83%	45.5%
92	0	0	—	0	0	—	—

91	41	6	15%	5	2	40%	4.9%
90	72	7	10%	6	1	17%	1.4%
89	138	17	12%	16	1	6%	0.7%
88	34	14	41%	11	6	55%	17.6%
87	81	31	38%	22	6	27%	7.4%

二、尖端科學研究計畫歷年通過清單

年度	主持人	機關係所	計畫名稱
106	楊長賢	國立中興大學生物科技學研究所	超越 P code -全面及完整分析探討控制蘭花花被形成之機制
106	顏雪琪	中央研究院分子生物研究所	羧基末端專一的蛋白質降解：其機制、功能與應用之探討
106	余淑美	中央研究院分子生物研究所	植物利用逆境訊息交集及表觀遺傳來適應環境逆境的分子機制
106	郭鐘金	國立臺灣大學醫學院生理學科暨研究所	巴金森氏症與癲癇症：異常神經放電之離子與神經迴路機制之比較
106	劉福清	國立陽明大學神經科學研究所	研究大腦基底核紋狀體次級神經迴路的發育、功能與神經疾病關聯性
105	葉國楨	中央研究院農業生物科技研究中心	植物重金屬抗性與鐵恆定調控
105	蘇怡璇	中央研究院細胞與個體生物學研究所	後口動物身體特徵發育與演化機制之研究
105	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	TDP-43 蛋白在神經功能調控與神經退化疾病發展上的角色
104	裘正健	國家衛生研究院細胞及系統醫學研究所	擾流作用於血管內皮對於促進動脈硬化及血栓形成之新穎機制

104	呂俊毅	中央研究院分子生物研究所	表現型穩定性的機制和演化
104	薛一蘋	中央研究院分子生物研究所	利用小鼠模式研究自閉症致病機制
103	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	色質體蛋白選擇性質運輸的機制
103	蔡宜芳	中央研究院分子生物研究所	硝酸鹽感應動態變化的分子機制
103	鄭淑珍	中央研究院分子生物研究所	剪接因子在剪接反應及反應準確度的調控
103	鍾邦柱	中央研究院分子生物研究所	使用動物模式研究類固醇的新功能
103	陳瑞華	中央研究院生物化學研究所	CuI3-KLHL20 泛素接合酶催化之 K33 與 K48 位點多泛素修飾在膜轉運及細胞自噬扮演之角色
103	唐 堂	中央研究院生物醫學科學研究所	探討 CEP120 參與中心體複製與細胞分裂功能
103	吳素幸	中央研究院植物暨微生物學研究所	光促進阿拉伯芥轉譯作用的分子機制研究
102	賴明宗	中央研究院分子生物研究所	調控 HIF-1 α 主導之細胞免疫力：免疫耐受性及發炎性自體免疫反應之決定
102	謝道時	中央研究院細胞與個體生物學研究所	DNA 拓樸異構酶在細胞與分子上之重要功能
102	邱子珍	中央研究院農業生物科技研究中心	阿拉伯芥和水稻之微型核糖核酸 827 和其目標基因對磷酸運送之調控
102	張智芬	國立陽明大學生化暨分子生物研究所	去氧嘧啶核苷酸之生成與基因完整性之調控
102	郭明良	國立臺灣大學醫學院毒理學研究所	乙醯基轉移酶 Naa10p 與組蛋白甲基轉移酶 G9a 相互調控的機制與其生理功能

101	簡正鼎	中央研究院分子生物研究所	神經元如何使用細胞機制去建構樹突形態
101	施修明	中央研究院生物醫學科學研究所	Daxx 蛋白調控組蛋白 H3 K27 甲基化之分子機轉與癌症細胞轉移之探討
101	余淑美	中央研究院分子生物研究所	植物缺糖訊息傳遞與基因調控的分子機制
100	謝世良	國立陽明大學醫學系微生物學科	辨識機緣性感染黴菌及醫用黴菌的 C 型凝集素的功能鑑定
100	吳國瑞	國立陽明大學生化暨分子生物研究所	缺氧及 Twist1 經由染色質修飾蛋白造成特殊染色質變化誘發上皮細胞間質化,癌症轉移,及血管新生之分子機制
100	徐瑞洲	國立清華大學分子醫學研究所	果蠅細胞黏著分子 Echinoid 在發育中所扮演的角色
99	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	TDP-43 蛋白的神經調控功能及它在退化性神經疾病上的角色
99	薛一蘋	中央研究院分子生物研究所	Tbr-1-CASK-CINAP 蛋白質複合體在神經發育疾病之研究
99	呂俊毅	中央研究院分子生物研究所	酵母菌種化的分子機制的研究
99	裘正健	國家衛生研究院醫學工程研究組	闡明擾流促進動脈硬化形成的細胞與分子機制
98	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	蛋白質正確分送至葉綠體的機制
98	孫以瀚	中央研究院分子生物研究所	果蠅成蟲視覺系統中神經細胞與膠原細胞的交互作用:防止神經系統退化
98	蔡宜芳	中央研究院分子生物研究所	植物硝酸鹽感應器 CHL1 探知土壤濃度變化的分子機制之探討
98	李小媛	中央研究院生物醫學科學研究所	類澱粉蛋白所引發的細胞內生性保護機制探討:蛋白激酶 SGK1 訊息傳遞的角色

98	陳瑞華	中央研究院生物化學研究所	一個新穎 BTB 家族成員 DIP-2 之生物功能及機制研究
98	黃鵬鵬	中央研究院細胞與個體生物學研究所	魚類離子調節機制的整合性研究
97	鍾邦柱	中央研究院分子生物研究所	轉錄因子 SF-1 調控基因轉錄與細胞週期的作用機轉
97	賴明宗	中央研究院分子生物研究所	Deltex 1 調控 T 細胞耐受性之機制研究
97	胡念台	中興大學生物化學研究所	第二型蛋白分泌機器 ATPase 分子機制之探討
96	林淑端	中央研究院分子生物研究所	核糖核酸分解器運作的分子機制
96	簡正鼎	中央研究院分子生物研究所	Cullin-Ring 泛素連接酶於果蠅中的功能與 Nedd8 的共價結合
96	王廷方	中央研究院生物化學研究所	以酵母菌減數分裂為研究模式探討 DNA 重組與染色體結構動態變化的交互作用機制
96	施修明	中央研究院生物醫學科學研究所	Daxx 蛋白類泛素化及結合與磷酸化及泛素化之交互調控
96	邱子珍	中央研究院生物農業科學研究所等備處	微型核糖核酸(miR399) 和泛素接合酵素(UBC24) 對植物體內磷酸恒定調控路徑之探討
95	李英惠	中央研究院分子生物研究所	速瘦導致脂肪細胞儲脂能力異常之機轉
95	陳儀莊	中央研究院生物化學研究所	A2A 腺甘酸受體保護作用的分子機轉研究
95	唐 堂	中央研究院生物醫學科學研究所	激?對於 CPAP 蛋白參與中心體功能與有絲分裂機轉之研究
95	徐瑞洲	清華大學生命科學系	果蠅細胞黏著分子 Echinoid 在細胞接合生長以及移動中所扮演的角色

95	呂勝春	台大醫學院分子醫學研究所	FACT 蛋白複合體在轉錄急 DNA 複製之調控及功能
94	姚孟肇	中央研究院分子生物研究所	RNA 導引 DNA 切除
94	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	真核細胞 DNA 甲基化的功能與機制
94	鄭淑珍	中央研究院分子生物研究所	酵母菌 Prp19 蛋白複合體的結構功能與剪接體活化的研究
94	薛一蘋	中央研究院分子生物研究所	神經細胞突觸組成、訊息傳遞與細胞核內反應之調控
94	余淑美	中央研究院分子生物研究所	Hexokinase 及 Snf1 蛋白家族在植物糖訊息傳遞及基因調控的功能
93	李小媛	中央研究院生物醫學科學研究所	糖皮質素誘導激 參與 Zif268 基因表現與記憶歷程的分子生物學機制探討
93	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	蛋白質輸入綠葉體的分子機制
93	陳瑞華	台灣大學醫學院分子醫學研究所	功能機制與訊息網路之研究
93	陳文盛	陽明大學遺傳學研究所	移動性遺傳因子與放射菌基因體之演化
93	孫以瀚	中央研究院分子生物研究所	果蠅複眼發育的分子調控機制
91	簡正鼎	中央研究院分子生物研究所	神經細胞的決定、形變與退化
91	蔡宜芳	中央研究院分子生物研究所	瀟硝酸鹽轉運蛋白 CHL1 兩種作用方式的調控機制
90	林納生	中央研究院植物所	植物病毒衛星核酸之複製與在植物體之移動

89	沈哲鯤	中央研究院分子生物研究所	去氧核糖核酸甲基化與甲基化在真核個體發展中的角色及分子機制
88	陳文盛	陽明大學遺傳學研究所	鏈黴菌染色體結構、複製與結合傳遞
88	李小媛	中央研究院生物醫學科學研究所	整合蛋白相關蛋白在大白鼠記憶歷程中的角色及機轉
88	鄭淑珍	中央研究院分子生物研究所	酵母菌的 Prp19p 複合體與剪接體組合物
88	林陽生	中央研究院生物醫學科學研究所	乙型卡特林調控基因表達的機制
88	孫以瀚	中央研究院分子生物研究所	決定果蠅複眼發育之調控基因
88	陳瑞華	台灣大學醫學院分子醫學研究所	TGF-B 對於肝癌細胞死亡的調控與機制
87	陳定信	台灣大學醫學院肝炎研究中心	肝炎病毒蛋白之晶體結構分析與功能研究
87	呂勝春	台灣大學醫學院分子醫學研究所	去氧核糖核酸依賴型蛋白質激 和其結合蛋白之生化及功能之研究
87	林淑端	中央研究院分子生物研究所	原核細胞之核糖核酸降解機轉之研究
87	李秀敏	中央研究院分子生物研究所	以阿拉伯芥變株研究蛋白質輸入葉綠體的機制
87	葉錫東	中興大學植物系	木瓜輪點病毒感染木瓜能力及病毒株系間專一抗性之遺傳分析
87	張固剛	國防醫學院生物化學研究所	蘋果酸 及鹼性磷脂 結構與功能

附件 7 尖端科學研究計畫執行成果總表

尖端科學研究計畫執行成果總表

主持人	陳瑞華	沈哲鯤	李秀敏	蔡宜芳	鄭淑珍	薛一蘋	簡正鼎	李小媛	余淑美	唐堂	賴明宗	邱子珍	呂俊毅
執行計畫次數	4	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
1. 計畫學術成就													
尖端研究計畫相關成果論文發表篇數	8	36	30	21	5	41	3	15	11	6	10	18	19
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	5	31	27	17	5	39	16	15	9	5	7	18	14
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	8.6	7.9	7.8	12.4	6.2	5.9	8.4	7.1	8	8.9	8	7.2	6.3
非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	3	5	3	4	0	0	4	0	2	1	2	0	2
非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	3	6.6	14.9	17	0	0	7.7	0	3.9	3.1	8.8	0	6
特邀報告之國際會議論文數	7	4	23	24	0	9	25	15	28	3	8	22	10
2. 其他產出													
國內專利數目：申請中	0	2	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

國內專利數 目：專利獲得	0	7	0	1	0	1	0	1	2	0	0	0	1
國外專利數 目：申請中	0	12	1	0	0	1	0	1	2	0	0	0	1
國外專利數 目：專利獲得	0	14	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
技術移轉數 目：件數	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
技術移轉數 目：權利金 收益(萬)	0	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. 人才培育													
博士後研究	0	10	8	13	1	4	13	9	5	3	9	8	3
博士生	2	8	4	7	2	4	20	21	7	2	5	4	6
碩士生	6	5	8	17	2	1	0	2	4	0	3	0	6
專案助理	3	28	8	10	1	2	9	0	10	7	8	15	4
4. 既有成果													
在該領域之 國際學術表 現	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%	TOP 10%

主持人	林淑端	鍾邦柱	裘正健	施修明	張智芬	吳素幸	蘇怡璇	吳國瑞	陳儀莊	葉國楨	姚孟肇	黃鵬鵬	謝世良	合計	平均
執行計畫次數	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
1. 計畫學術成就															
尖端研究計畫 相關成果論文 發表篇數	10	6	28	14	9	1	1	15	9	1	2	25	11	355.0	13.7
第一/ 通訊作者論文	9	4	20	6	8	1	1	11	6	1	2	19	9	305.0	11.7

(限 SCI 等 級)篇 數															
第一/ 通訊作 者論文 (限 SCI 等 級)IF 平均值 (IF 總 和/篇 數)	8. 3	3. 5	8. 4	9. 2	6. 7	11 .3	3. 1	5. 1	4. 6	5. 4	9. 2	4. 3	6. 3	188.1	7.2
非第一 /通訊 作者論 文(限 SCI 等 級)篇 數	1	2	8	8	1	1	0	4	3	0	0	6	0	60.0	2.3
非第一 /通訊 作者論 文(限 SCI 等 級)IF 平均值 (IF 總 和/篇 數)	10 .3	4. 9	10 .7	10 .2	5. 6	11 .3	0	11 .7	6. 6	0	0	5. 2	0	147.5	5.7
特邀報 告之國 際會議 論文數	10	13	27	13	7	9	3	16	2	0	0	19	0	297.0	11.4
2. 其他產出															
國內專 利數	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	7.0	0.3

目：申請中																
國內專利數 目：專利獲得	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	0	18.0	0.7	
國外專利數 目：申請中	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	19.0	0.7	
國外專利數 目：專利獲得	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0	24.0	0.9	
技術移轉數 目：件數	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	6.0	0.2	
技術移轉數 目：權利金收益(萬)	0	0	0	0	35	0	0	0	0	0	0	0	0	235.0	9.0	
3. 人才培育																
博士後研究	5	4	4	8	3	2	1	9	1	1	1	4	0	129.0	5.0	
博士生	2	3	2	9	7	2	1	4	4	3	4	4	0	137.0	5.3	
碩士生	6	4	3	0	9	1	0	1	0	0	0	0	0	78.0	3.0	
專案助理	4	3	3	10	8	1	2	8	0	1	4	11	0	160.0	6.2	
4. 既有成果																
在該領域之國際學術表現	TOP 10 %	TOP 30 %	TOP 10 %	TOP 10 %	TOP 10 %	TOP 10 %	TOP 10 %	TOP 10 %	TOP 10 %	TOP 10 %		TOP 10 %				TOP 10%

附件 8 尖端科學研究計畫執行成果盤點資料

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：88.08.01-93.07.31

主持人：陳瑞華

機關名稱：台大醫學院

計畫名稱：TGF- β 對於肝癌細胞死亡的調控與機制

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 8 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：5

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
8.5678

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：3

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
2.9756

特邀報告之國際會議論文數：7

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)
萬

3. 人才培育：博士後研究(0)名、博士生(2)名、碩士生
(6)名及專案助理(3)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(v) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

首度發現死亡相關蛋白激酶(DAPK)為 TGF- β 造成肝癌喜胞凋亡之關鍵因子。此外，亦發現 DAPK 引發凋亡的機制為增加細胞收縮力與減

少附著力進而造成細胞失巢式凋亡(anoikis)。這些發現對於細胞凋亡的分子機制提供了嶄新的見解。

6. 既有成果-技術創新：

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

8. 既有成果-特殊獎項：

中研院年輕學者著作獎(民國 90 年)

國科會傑出研究獎(民國 89 年)

國科會傑出研究獎(民國 91 年)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen, R.-H. , M.-C. Chang, Y.-H. Su, Y.-T. Tsai, and M.-L. Kuo (1999) Interleukin-6 inhibits TGF- β -induced apoptosis through the PI 3-kinase/Akt and STAT3 pathways. J. Biol. Chem. 274: 23013-23019.	4. 258
2	Tsai, Y.-T., Y.-H. Su, S.-S. Fang, T.-N. Huang, Y. Qiu, Y.-S. Jou, H.-m. Shih, H.-J. Kung, and R.-H. Chen* (2000) Etk/Bmx, a Btk family tyrosine kinase mediates cellular transformation by linking Src to STAT3 activation. Mol. Cell. Biol. 20: 2043-2054.	6. 459
3	Liang, C.-L., C.-N. Tsai, P.-J. Chung, J.-L. Chen, C.-M. Sum, R.-H. Chen , J.-H. Hong and Y.-S. Chang (2000) Transcription of Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen 1 promoter Qp is repressed by transforming growth factor-beta via Smad4 binding element in human BL cells. Virology 277: 184-192.	3. 200
4	Jang, C.-W., C.-C. Chen, C.-H. Chen, J.-Y. Chen, Y.-H. Su, and R.-H. Chen* (2002) TGF- β induces apoptosis through Smad-mediated expression of the apoptotic DAP-kinase. Nature Cell Biol., 4: 51-58.	18. 699
5	Wang, W.-J., J.-C. Kuo, C.-C. Yao and R.-H. Chen* (2002) DAP-kinase induces apoptosis by suppressing integrin activity and disrupting matrix survival signals. J. Cell Biol. 159: 169-179. (selected as highlight of the issue and recommended by Faculty of 1000 Biology as F1000 factor 12 "MUST READ" grade).	8. 717
6	Lin, S.-L., R.-H. Chen , Y.-M. Chen, W.-C. Chiang, T.-J. Tsai, and B.-S. Hsieh (2003) Pentoxifylline inhibits PDGF-stimulated cyclin D1 expression in	3. 931

	mesangial cells by blocking Akt membrane translocation Mol. Pharm. 64: 811-822.	
7	Kuo, J.-C., J.-R. Lin, J.M. Staddon, H. Hosoya, and R.-H. Chen* (2003) Uncoordinated regulation of stress fibers and focal adhesions by DAP-kinase J Cell Sci. 116: 4777-4790.	4. 706
8	Fang, C.-C., C.-J. Yen, T.-J. Tsai., R.-H. Chen , P.-H. Lee, and Y. Tomino (2003) Antibiotics induce apoptosis of human peritoneal mesothelial cells. Nephrology 8: 142.149.	1. 796

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：2000.07.01~ 2017.07.31

主持人：沈哲鯤

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：

真核細胞 DNA 甲基化的功能與機制

去氧核糖核酸甲基化與甲基化在真核個體發展中的角色及
分子機制

TDP-43 蛋白的神經調控功能及它在退化性神經疾病上的角
色

TDP-43 蛋白在神經功能調控與神經退化疾病發展上的角色

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 36 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：31

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
7.886

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：5

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇
數)：6.646

特邀報告之國際會議論文數：4

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(2) 件，專利獲得(7)件

國外專利數目：申請中(12) 件，專利獲得(14)件

技術移轉數目：(2) 件 // 權利金收益(200)萬

3. 人才培育：博士後研究(10)名、博士生(8)名、碩士生(5)
名及專案助理(28)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(✓) TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

2000.07.01~ 2005.06.30

在此期間，我們實驗室在研討果蠅 DNA 甲基化機能基因的構造與調控的功能上，已取得國際領先地位。經由一連串不同實驗工具，我們確切證明了 dDnmt2 是負責製作果蠅 DNA 甲基化酶的基因(此基因同時亦存在於人、鼠及酵母菌的基因體中)；更有趣的是，並有證據顯示此基因負責調控果蠅的生命長短。另外，我們也開始研究數個果蠅的 MBD 蛋白基因(MBD 是一可和甲基化 DNA 結合的胺基酸序列)。

2005.08.01~ 2010.07.31

在這五年中，我們探討並證明了一個果蠅 H3K9 histone 甲基化酶(dSETDB1)及一個果蠅甲基化結合蛋白 dMBD-(R2)的生化特性及遺傳重要性；另外，我們也發現了哺乳類的 DNA 甲基化酶 Dnmt1 和 DNA mismatch repair 之間的關聯。利用此尖端計畫經費的部份支持，我們也開啟了神經功能及神經退化疾病的分子/細胞/個體/轉譯醫學的研究，這些初步成果，也奠定了下一階段尖端計畫的基石。

2010.08.01~ 2015.07.31

在這期間，我們以一個 DNA-RNA 結合蛋白 TDP-43 為墊腳石，更一步了解了神經細胞正常功能與神經退化疾病的分子細胞機制。TDP-43 在神經退化疾病，包括 FTL-D (腦前額顳葉退化症)及 ALS (肌萎縮性脊髓側索硬化症)，致病過程上，扮演了極重要的角色；藉由以老鼠、果蠅及人類細胞 cultures 為模式，了解了 TDP-43 在正常神經細胞中及神經功能上的作用機制，鑑定了 autophagy activators，可用以治療喪失了 TDP-43 功能的 FTL-D 及 ALS (FTLD-TDP 及 ALS-TDP)病人。

6. 既有成果-技術創新：

2005.08.01~ 2010.07.31

在此期間，我們申請並獲得 4 個國外專利及 2 個台灣專利，這些專利皆是與業界合作發展神經退化疾病，包括阿茲海默症，藥物的重要基石。

2010.08.01~ 2015.07.31

在這期間，我們申請「並獲得 9 個國外專利及 5 國內專利，這些專利皆是與業界

合作，發展治療「神經退化疾病」，「地中海型及鐮刀型貧血症」及「癌症細胞轉移」藥物的重要基石；我們也有 2 項技術移轉給業界。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

(1)我們出版了學術論文於重要及能見度高的期刊上，研究的結果：

- (i) 建立了 DNA 去甲基化酶的「DNA 去甲基化活性」；這活性和神經活性及癌細胞轉移過程皆有重要關聯；
- (ii) 聯結了神經退化疾病和神經發育疾病的病因病理；
- (iii) 對 G-CSF 治療阿茲海默症的可能性更往前推進一步；
- (iv) 成功建立了極佳的探研並發展相關藥的漸凍人的老鼠模式。

(2)在此一系列尖端計畫支持下，我的實驗室在 DNA 甲基化，神經功能，與神經退化疾病的研究成果，除了發表多篇國際知名期刊論文外，亦取得 13 項國外專利及 7 項國內專利，這些專利在可見的將來，有極大的生技應用價值；

(3)又，因我們研究的 2 個神經退化疾病，包括漸凍人症與腦前側額顳葉神經退化症，目前皆無藥可治，所以我們的專利老鼠模式及可行藥物治療方式，在生醫的應用價值亦非常有前景；

(4)我實驗室目前正持續與一在台灣的國際生技公司合作，進行篩選能減少不正常的 TDP-43 聚合物形成的小分子化合物，以便將來發展為治療漸凍人的藥物；

以上這些成果，兼具基礎科學及極大的醫藥應用價值。

8. 既有成果-特殊獎項：

2000. 07. 01~ 2005. 06. 30

- 當選中央研究院院士(民 89)
- 當選美國科學促進會會員(民 92 年)
- 受邀於 22 個國際會議/科研機構及 20 個國內會議/科研機構演講

2005. 08. 01~ 2010. 07. 31

- 擔任亞洲基因體醫學實驗室 PI (民 96)
- 發表論文被 Faculty 1000 (2 次), 美國生化分子生物學會(ASBMB), Nature Medicine Form 專文報導
- 受邀於 16 個國際會議/學研機構及 22 個國內會議/學研機構演講
- 獲選為世界科學院院士

2010. 08. 01~ 2015. 07. 31

- 獲中央研究院深耕計畫獎

- 獲受邀於 18 個國際會議/科研機構及 10 個國內會議/科研機構演講

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Roder, K., Hung, M.-S., Lee, T.-L., Lin, T.-Y., Xiao, H., Isobe, K.-i., Juang, J.-L. and Shen, C.-K.J. (2000) Transcriptional repression by <i>Drosophila</i> methyl-CpG-binding proteins. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 20, 7401-7409.	4.427
2	Shen, C.-K.J. (2001) Sharing duties in the family. <i>Genome Research</i> 11, 1615.	11.351
3	Wang, I.-F., Reddy, N.M. and Shen, C.-K. J.* (2002) Higher order arrangement of the eukaryotic nuclear bodies. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 99, 13583-13587.	9.423
4	Reddy, N. M., Tang, L.-Y., Lee, T.-L. and Shen, C.-K. J. (2003). A candidate gene for <i>Drosophila</i> genome methylation. <i>Oncogene</i> 22, 6301-6303.	7.932
5	Tang, L.-Y., Reddy, N. M., Rasheva, V., Lee, T.-L., Lin, M.-J., Hung, M.-H. and Shen, C.-K. J. (2003). The eukaryotic DNMT2 genes encode a new class of cytosine-5 DNA methyltransferases. <i>J. Biol. Chem.</i> 278, 33613 – 33616.	4.258
6	Wang, H.-Y., Wang, I-F., Bose, J. and Shen, C.-K. J. (2004). Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. <i>Genomics</i> 83, 130-139.	2.386
7	Wang, K.-Y. and Shen, C.-K. J. (2004). DNA methyltransferase Dnmt1 and mismatch repair. <i>Oncogene</i> 23, 7898-7902.	7.932
8	Lin, M.-J. and Shen, C.-K. J. (2005). DNA methyltransferase dDnmt2 and <i>Drosophila</i> longevity. <i>J. Biol.Chem.</i> 280, 861-864.	2.386
9	Wang, H.-Y., Chien, H.-C., Osada, N., Hashimoto, K., Sugano, S., Gojobori, T., Chou, C.-K., Tsai, S.-F., Tang, H., Wu, C.-I. and Shen, C.-K. J. (2007). Rate of evolution in brain-expressed genes in humans and other primates. <i>PLoS Biology</i> 5(2), 335-342. (Faculty of 1000, Biology)	8.668
10	Tsai, K.-J., Tsai, Y.-C. and Shen, C.-K. J. (2007). G-CSF rescues the memory impairment of animal models of Alzheimer's disease. <i>J. Exp. Med.</i> 204, 1273-1280. (Science Editorial's Choice-STKE; Nature Medicine AD Forum)	30.357
11	Tzeng, T.-Y., Lee, C.-H., Chan, L.- W. and Shen, C.-K. J. (2007). Epigenetic regulation of the <i>Drosophila</i> chromosome 4 by the histone H3K9 methyltransferase dSETDB1. <i>Proc. Nat. Acad. Sci. USA</i> 104, 12691-12696.	9.423
12	Wang, I.-F., Wu, L.-S., Chang, H.-Y., Chiou, G.-Y. and Shen, C.-K. J. (2008) TDP -43, the signature protein of FTL-D-U, is a neuronal activity-responsive factor. <i>J. Neurochem.</i> 105, 797-806.	3.842
13	Kuo, P.-S, Doudeva, L. G., Wang, Y.-T., Shen, C.-K. J. and Yuan, H. S. (2009) Structural insights into TDP-43 in nucleic acid binding and domain interactions.	9.202

	Nucleic Acids Res. 37, 1799-1808.	
14	Lee, T. L., Shyu, Y. C., Hsu, P. C., Wen, S. C., Hsiao, W. Y., Chang, C. W., Tsai, M. D. and Shen, C. K. J.* (2010). JNK-mediated turn-over and stabilization of the transcription factor p45/NF-E2 during differentiation of murine erythroleukemia cells. Proc Natl Acad Sci USA. 107, 52-57. (A-IMBN Research Highlight)	9.423
15	Tsai, K.-J., Yang, C.-H., Fang, Y.-H., Cho, K.-H., Chien, W.-L., Wang, W.-T., Wu, T.-W., Lin, C.-P., Fu, W.-M. and Shen, C.-K. J.* (2010) Elevated expression of TDP-43 in the forebrain of mice is sufficient to cause neurological and pathological phenotypes mimicking FTLN-U. J. Exp. Med. 207, 1661-1673. (A-IMBN Research Highlight)	11.240
16	Bose, J. K., Huang, C.-C. and Shen, C.-K. J.* (2011) Regulation of autophagy by the neuropathological protein TDP-43. J. Biol. Chem. 286, 44441-44448.	2.386
17	Wang, I.-F.*, Chang H.-Y., Hou S.-C., Liou G.-G., Way T.-D. and Shen, C.-K. J. (2012) The self-interaction of native TDP-43 C-terminus Inhibits; Its degradation and contributes to early proteinopathies. Nature Commun.3:766/DOI:10.1038/ncomms1766. (highlighted in Alzheimer Research Forum)	11.329
18	Wu, L.-S., Cheng, W.-C. and Shen, C.-K. J.* (2012) Targeted depletion of TDP-43 expression in the spinal cord motor neurons leads to the development of ALS-like phenotypes in mice. J. Biol. Chem. 287, 27335-27344. (highlighted in Alzheimer Research Forum)	2.386
19	Majumder, P., Tsai, K.-J., Wu, C.-C., Chen, Y.-T., Bose, J. K., Cheng, W.-C., Fang, Y.-H., Chen, Y.-L., Lien, C.-C., Cheng, S.-J. and Shen, C.-K. J.* (2012) TDP-43 Regulates the mammalian spinogenesis through translational repression of Rac1. Acta Neuropathologica, 124, 231-245.	11.360
20	Wang, I.-F., Guo, B.-S., Liu, Y.-C., Wu, C.-C., Yang, C.-C., Tsai, K.-J. and Shen, C.-K. J.* (2012) Autophagy activation rescues and alleviates the pathogenesis of a FTLN-U mouse model with TDP-43 Proteinopathies. Proc Natl Acad Sci USA, 109, 15024-15029.	9.423
21	Chen, C.-C., Wang, K.-Y. and Shen, C.-K. J.* (2012) The mammalian de novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are also DNA 5-Hydroxymethyl Cytosine Dehydroxymethylases. J. Biol. Chem., 287, 33116-33121. (Best 2012 J. Biol. Chem. paper on DNA and Chromosomes)	2.386
22	Wang, Y.-T., Kuo, P.-H., Chiang, C.-H., Liang, J.R., Chen, Y. -R., Wang, S., Shen, C.-K. J. and Yuan, H.-S. (2013) The Truncated C-terminal RNA recognition motif of TDP-43 protein plays a key role in forming proteinaceous aggregates. J. Biol. Chem., 288, 9049-9057.	2.386

23	Wang, I.-F., Tsai, K.-J. and Shen, C.-K. J.* (2013) Autophagy activation ameliorates neuronal pathogenesis of FTLN-U mice. <i>Autophagy</i> 9, 239-240.	9.108
24	Wu, L.-S., Cheng, W.-C. and Shen, C.-K. J.* (2013) Similar dose-dependence of motor neuron cell death caused by wild type human TDP-43 and mutants with ALS-associated amino acid substitutions. <i>J. Biomed. Sci.</i> , 20, 33.	2.935
25	Chen, Y.-L. and Shen, C.-K. J.* (2013) Modulation of mGluR-Dependent MAP1B translation and AMPA receptor endocytosis by microRNA miR-146a-5p. <i>J. Neurosci.</i> , 33, 9013-9020.	5.924
26	Huang, C.-C., Bose, J. K., Majumder, P., Lee, K.-H. and Shen, C.-K. J.* (2014) Metabolism and mis-metabolism of the neuropathological signature protein TDP-43, <i>J. Cell Sci.</i> , 127, 3024-3038.	4.706
27	Wu, P.-C., Lu, J.-W., Yang, J.-Y., Lin, I.-H., Ou, D.-L., Lin, Y.-H., Chou, K.-H., Huang, W.-F., Wang, W.-P., Huang, Y.-L., Hsu, C., Lin, L.-I., Shen, C.-K. J. and Tzeng, T.-Y. (2014) H3K9 histone methyltransferase KMT1E cooperates with SMAD2/3 pathway to suppress lung cancer metastasis, <i>Cancer Research</i> , 74, 7333-7343.	8.556
28	Liu, K.-Y., Shyu, Y.-C., Barbaro, B. A., Lin, Y.-T., Chern, Y.-J., Thompson, L. M., Shen, C.-K. J.* and Marsh, J. L.* (2014) Disruption of the Nuclear Membrane by Perinuclear Inclusions of Mutant Huntingtin Causes Cell-Cycle Re-entry and Striatal Cell Death in Mouse and Cell Models of Huntington's Disease, <i>Human Molecular Genetics</i> , 24, 1602-1616.	5.985
29	Wang, I.-F., Tsai, K.-J. and Shen, C.-K. J.* (2015) Spermidine on neurodegenerative diseases. <i>Cell Cycle</i> , 14, 697-698. (News and Views).	3.952
30	Majumder, P., Chu, J.-F., Chatterjee B., Swamy K.B., Shen, C.-K. J.* (2016) Co-regulation of mRNA translation by TDP-43 and Fragile X Syndrome protein FMRP. <i>Acta Neuropathol</i> , 132, 721-738.	11.360
31	Wu, C.-C., Wang, I.-F., Chiang, P.-M., Shen, C.-K. J.*, Tsai, K.-J.* (2016) G-CSF mobilized bone marrow mesenchymal stem cells replenish neural lineages in Alzheimer's Disease Mice via CXCR4/SDF-1 Chemotaxis. <i>Molecular Neurobiology</i> , DOI 10.1007/s12035-016-0122-x.	5.397
32	Wang, K.-Y., Chen, C.-C., Tsai, S.-F., Shen, C.-K. J.* (2016) Epigenetic enhancement of the post-replicative DNA mismatch repair of mammalian genomes by a hemi-mCpG-Np95-Dnmt1 axis. <i>Scientific Reports</i> , 6, Article number: 37490 doi:10.1038/srep37490.	5.228
33	Yang, P., Wang, Y., Hoang, D., Tinkham, M., Patel, A., Sun, M.-A., Wolf, G., Baker, M., Chien, H.-C., Lai, K.-Y., Cheng, X.-D., Shen, C.-K. J.*, Macfarlan, T. S.* (2017) A placental growth factor is silenced in mouse embryos by the zinc finger protein ZFP568. <i>Science</i> , 356, 757-759.	34.661

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：87.03.01 – 92.07.31; 93.08.01 – 98.07.31;
98.08.01 – 103.07.31; 103.08.01-108.07.31

主持人：李秀敏

機關名稱：中研院分生所

計畫名稱：以阿拉伯芥變株研究蛋白質輸入葉綠體的機制; 蛋白質輸入葉綠體的分子機制; 蛋白質分送運輸至葉綠體的機制; 色質體蛋白選擇性運輸的機制

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 30 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：27

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：7.784

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：3

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：14.87

特邀報告之國際會議論文數：23

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(1) 件，專利獲得()件

國外專利數目：申請中(1) 件，專利獲得()件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益()萬

3. 人才培育：博士後研究(8)名、博士生(4)名、碩士生(8)名及專案助理(8)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(v) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5.既有成果-學術研究：

1. 以創新篩選技術，取得第一批高等植物蛋白質輸送的突變株。由這些突變株，我們發現了第一個葉綠體蛋白運輸機組的轉錄調節因子，以及一個新的運輸機組成員 Tic21，並證明其功能為葉綠體內膜蛋白通道的一部份。利用其他的突變株，我們找到了第一個脂質參與葉綠體蛋白質輸入的明確證據，以及第一個幫助蛋白質穿過葉綠體內膜的伴護蛋白。

2. 取得了葉綠體蛋白質輸入接合器的晶體結構，此為第一個葉綠體蛋白運輸機組組件的晶體結構，我們發現其為GTPase dimer，再進一步以人造刀與交聯方法，發現導引訊息是結合在 dimer interface，闡明了dimer的重要性。
3. 我們研究出三個運輸機組成員Tic40、Tic110及Hsp93之間在分子層次的交互作用，藉此呈現出蛋白質穿過葉綠體內膜的連續步驟。我們並解出了Tic110的部分的晶體結構，證明了它不是一個通道蛋白，而是一個架構蛋白，解決長久以來，對這個蛋白功能的爭議。
4. 首次發現蛋白質進入葉綠體是受到葉綠體年紀的調控：葉綠體的蛋白質可分為三大群，每一群喜歡不同年紀的葉綠體。並發現喜歡的程度是被導引訊息來決定，我們更進一步解出喜歡老的葉綠體的導引訊息的重要關鍵序列。
5. 對於蛋白質輸入葉綠體的運輸馬達的研究，我們首度發現熱休克蛋白Hsp70是扮演馬達角色的成員之一。我們並發現它的共同協護蛋白在葉綠體中高達19個，並證明之前所認為的協護蛋白是錯誤的。我們進一步發現另一個運輸馬達Hsp93它的N端為讓它與內膜結合以發揮其馬達功能的重要部分。我們再以化學交聯法，提供了第一個Hsp93直接抓住導引訊息的證據。我們並發現兩個馬達Hsp93與Hsp70最主要功能的差異在於與前驅蛋白結合時間不同。
6. 全新建立了蛋白質輸入白色體的系統，並證明蛋白質輸入葉綠體和白色體有非常不同的機制。
7. 我們證明葉綠体外膜通道蛋白Toc75，其直接抓住導引訊息的 POTRA domain 是朝向葉綠体外膜內側，並非如先前所顯示的朝向細胞質。
8. 我們在2010及2013年所寫的兩篇回顧性的文章，已分別被引用207次以及24次。

6. 既有成果-技術創新：

我們找到了數個可高效率將外源蛋白帶入白色體的導引訊息，目前正在申請專利中。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

1. 所發現的可高效率將外源蛋白帶入白色體的導引訊息，可用於將蛋白質大量表現於水稻種子或蕃薯塊根中（因這些部位所含的是白色體，而非葉綠體）。因此這項研究成果，是增進作物營養價值，或以植物作為蛋白工廠的重要工具。
2. 由上述尖端科技計畫所訓練出的碩士、博士及博士後人員，已有數位任職於大專院校教師及生技公司專員。

8. 既有成果-特殊獎項：

八十七學年度國科會傑出研究獎
八十八年救國團青年獎章
八十九學年度國科會傑出研究獎

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

*corresponding author

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen,L.-J. and Li,H.-m* . (1998) A mutant deficient in the plastid lipid DGD is defective in protein import into chloroplasts. <i>Plant J.</i> 16: 33-40.	6. 493
2	Jarvis,P., Chen, L.J., Li,H.-m , Peto, C. Frankhauser, C. and Chory, J*. (1998) An <i>Arabidopsis</i> mutant defective in the plastid general protein import apparatus. <i>Science</i> 282: 100-103.	28. 103
3	Tsai,L.-Y., Tu,S.-L. and Li,H.-m* . (1999) Insertion of atToc34 into the chloroplastic outer membrane is assisted by at least two proteinaceous components in the import system. <i>J. Biol. Chem.</i> 274: 18735-18740.	5. 52
4	Tu,S.-L. and Li,H.-m* . (2000) Insertion of OEP14 into the outer envelope membrane is mediated by proteinaceous components of chloroplasts. <i>Plant Cell</i> 12: 1951-1959.	9. 296
5	Yu,T.-S. and Li,H.-m* . (2001) Chloroplast protein translocon components atToc159 and atToc33 are not essential for chloroplast biogenesis in guard cells and root cells. <i>Plant Physiol.</i> 127: 90-96.	6. 11
6	Sun,C.-W., Chen,L.-J., Lin,L.-C. and Li,H.-m* . (2001) Leaf-specific up-regulation of chloroplast translocon genes by a CCT-motif containing protein, CIA2. <i>Plant Cell</i> 13, 2053-2061.	9. 296
7	Sun,Y.-J., Forouhar,F., Li,H.-m. , Tu,S.-L., Yeh,Y.-H., Kao,S., Shr,H.-L., Chou,C.-C., Chen, C. and Hsiao, C.D.* (2002) Crystal structure of pea Toc34 - a novel GTPase of the chloroplast protein translocon. <i>Nature Structure Biology</i> 9, 95-100.	10. 987
8	Chou,M.-L., Fitzpatrick,L.M., Tu,S.-L., Budziszewski,G., Potter-Lewis,S., Akita,M. Levin,J.Z., Keegstra,K. and Li,H.-m.* (2003) Tic40, a membrane-anchored co-chaperone homologue in the chloroplast protein translocon. <i>EMBO J.</i> 22, 2970-2980.	8. 295
9	Hung,W.-F., Chen,L.-J., Boldt,R., Sun,C.-w., and Li,H.-m.* (2004) Characterization of <i>Arabidopsis</i> glutamine PRPP amidotransferase-deficient mutants. <i>Plant Physiol.</i> 135, 1314-1323.	6. 11
10	Tu, S.-L., Chen, L.-J., Smith, M.D., Su, Y.-s., Schnell, D.J. and Li, H.-m.* (2004) Import pathways of chloroplast interior proteins and the outer-membrane protein OEP14 converge at Toc75. <i>Plant Cell</i> 16, 2078-2088.	9. 296

11	Teng, Y.-S., Su, Y.-s., Chen, L.-J., Lee, Y.-J., Hwang, I. and Li, H.-m.* (2006) Tic21 is an essential translocon component for protein translocation across the chloroplast inner envelope membrane. <i>Plant Cell</i> 18, 2247-2257.	9. 296
12	Chou, M.-L., Chu, C.-C., Chen, L.-J., Akita, M. and Li, H.-m.* (2006) Stimulation of transit peptide release and ATP hydrolysis by a cochaperone during protein import into chloroplasts. <i>J. Cell Biol.</i> 175, 893-900.	9. 12
13	Chen, K.-Y. and Li, H.-m.* (2007) Precursor binding to an 880-kDa Toc complex as an early step during active import of protein into chloroplasts. <i>Plant J.</i> 49, 149-158.	6. 493
14	Yeh, Y.-H., Kesavulu, M. M., Li, H.-m., Wu, S.-Z., Sun, Y.-J., Konozy, E. H. E. and Hsiao, C.-D.* (2007) Dimerization is important for the GTPase activity of chloroplast translocon components at Toc33 and psToc159. <i>J. Biol. Chem.</i> 282: 13845-13853.	5. 52
15	Li, H.-m.* , Kesavulu, M. M., Su, P.-H., Yeh, Y.-H. and Hsiao, C.-D.* (2007) Toc GTPases. <i>J. Biomed. Sci.</i> 14, 505–508	2. 013
16	Su, P.-H. and Li, H.-m.* (2008) Arabidopsis stromal Hsp70s are essential for plant development and important for thermotolerance of germinating seeds. <i>Plant Physiol.</i> 146: 1231-1241.	6. 11
17	Chiu, C.-C. and Li, H.-m.* (2008) Tic40 is important for reinsertion of proteins from the chloroplast stroma into the inner membrane. <i>Plant J.</i> 56: 793-801.	6. 493
18	Huang, Y.-S. Li, H.-m.* (2009) Arabidopsis CHLI2 can substitute for CHLI1. <i>Plant Physiol.</i> 150:636-645.	6. 11
19	Li, H.-m.* and Chiu, C.-C. (2010) Protein transport into chloroplasts. <i>Annual Review of Plant Biology.</i> 61:157-180.	23. 654
20	Su, P.-H. and Li, H.-m.* (2010) Stromal Hsp70 is important for protein translocation into pea and Arabidopsis chloroplasts. <i>Plant Cell</i> 22:1516-1531.	9. 251
21	Chiu, C.-C., Chen, L.-J. and Li, H.-m.* (2010) Pea chloroplast DnaJ-J8 and Toc12 are encoded by the same gene and localized in the stroma. <i>Plant Physiol.</i> 154:1172-1182.	6. 555
22	Chu, C.-C. and Li, H.-m.* (2012) The N-terminal domain of chloroplast Hsp93 is important for its membrane association and functions in vivo. <i>Plant Physiol.</i> 158: 1656-1665.	6. 555
23	Teng, Y.-S., Chan, P.-T. and Li, H.-m.* (2012) Differential age-dependent import regulation by signal peptides. <i>PLoS Biology</i> 10:e1001416.	12. 69
24	Li, H.-m.* and Teng, Y.-S. (2013) Transit peptide design and plastid import regulation. <i>Trends Plant Sci.</i> 18: 360-366.	11. 808

25	Tsai, J.-Y., Chu, C.-C., Yeh, Y.-H., Chen, L.-J., Li, H.-m.* and Hsiao, C.-D.* (2013) Structural characterizations of chloroplast translocon protein Tic110. <i>Plant J.</i> 75:847-857.	6. 582
26	Chiu, C.-C., Chen, L.-J., Su, P.-H. and Li, H.-m.* (2013) Evolution of chloroplast J proteins. <i>PLoS ONE</i> 8, e70384	3. 73
27	Chu, C-C and Li, H-m* (2015) Protein import into isolated pea root leucoplasts. <i>Front. Plant Sci.</i> 6:690. doi: 10.3389/fpls.2015.00690	4. 46
28	Huang, P.-K., Chan, P.-T., Su, P.-H., Chen, L.-J. and Li, H.-m.* (2016) Chloroplast Hsp93 directly binds to transit peptides at an early stage of the preprotein import process. <i>Plant Physiol.</i> 170: 857-866.	6.28
29	Chen, Y.-L., Chen, L.-J. and Li, H.-m.* (2016) Polypeptide transport-associated domains of the Toc75 channel protein are located in the intermembrane space of chloroplast. <i>Plant Physiol.</i> 172: 235-243.	6.28
30	Chang, J.-S., Chen, L.-J., Yeh, Y.-H., Hsiao, C.-D. and Li, H.-m.* (2017) Chloroplast preproteins bind to the dimer interface of the Toc159 receptor during import. <i>Plant Physiol.</i> 173: 2148-2162. DOI:10.1104/pp.16.01952.	6.28

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：103.08.01- 108.07.31

主持人：蔡宜芳 特聘研究員

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：硝酸鹽感應動態變化的分子機制

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 21 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：17

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
12.416

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：4

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：17.061

特邀報告之國際會議論文數：24

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得(1)件

國外專利數目：申請中() 件，專利獲得(1)件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益() 萬

3. 人才培育：博士後研究(13)名、博士生(7)名、碩士生 17 名及專案助理(10)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10%，() TOP 20%，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

硝酸鹽是植物最主要的氮源，如何加強植物硝酸鹽的利用效率，一直是農業生產及植物生理的重要課題。植物利用根從土壤中吸收硝酸鹽，硝酸鹽可以立刻被根部組織所代謝、也可以儲存在液泡中以供未來之所需，或輸送到葉部組織加以代謝。阿拉伯芥有 53 個 NRT1(PTR)基因，多年來我們針對 NRT1(PTR)

family 中的硝酸鹽轉運蛋白 CHL1 (AtNRT1.1)、AtNRT1.2、AtNRT1.3、AtNRT1.5、AtNRT1.6、AtNRT1.7、AtNRT1.9、AtNRT1.11 及 AtNRT1.12 作深入的探討，對阿拉伯芥中硝酸鹽的吸收與輸送到不同組織的分子機制與調控方式提出了許多創新的見解。

CHL1 主要表現於根部表皮細胞，負責吸收土壤中硝酸鹽，我們的研究結果顯示 CHL1 是一個雙親和性的轉運蛋白，在低濃度與高濃度下均可吸收硝酸鹽，藉由 CHL1 在第 101 氨基酸 Thr(T101)磷酸化，在高、低親和性之間做轉換。在 NRT1.7 的研究中顯示：硝酸鹽可經由篩管從老葉送往新葉，此外可利用這個基因來提高植物的氮利用效率，目前已取得國內與美國的專利。2011 年，NRT1.9 的代表作再次強調篩管輸送對硝酸鹽調控方式的重要：硝酸鹽是經由木質部 (Xylem) 往地上部輸送，NRT1.9 表現在篩管，對往地上部輸送有負向的調控。NRT1.7 及 NRT1.9 的兩篇代表作，我們提出了”硝酸鹽可經由篩管輸送”全新的理論，突破以往認為無機鹽的硝酸鹽只能由導管做運送的觀念。這些研究發現都是具有創新與突破性的結果，在植物離子轉運蛋白的研究領域中均有領先與卓越的國際地位。

土壤中的離子不但是植物生長營養源，也是植物生長發育與基因表現的訊息分子，然而關於植物如何感知(sense)土壤中營養源濃度卻所知不多。近年來本研究團隊借由研究硝酸鹽感知與吸收功能分離(decoupled)之突變株，發現雙親和性硝酸鹽轉運蛋白 CHL1 同時也是硝酸鹽 sensor。本研究最重要的發現就是解開近二十年都未能瞭解的謎題，證實原本只有硝酸鹽轉運功能的「硝酸鹽轉運蛋白-CHL1」，同時也是硝酸鹽感應子，具有偵測土壤中硝酸鹽離子的另一項功能。第 2 項研究突破，是更進一步發現硝酸鹽感應子不僅能偵測酸鹽的存在與否，還能精確的感應出硝酸鹽濃度的變化，促使植物做出適當且正確的生理反應，達到應有的生長與發育。

6. 既有成果-技術創新：

在我們阿拉伯芥硝酸鹽轉運蛋白 NRT1.7 的研究中顯示：硝酸鹽可經由篩管從老葉送往新葉，利用這個基因表現特性，並結合高效能的合成硝酸鹽轉運蛋白 NC4N，可提高植物氮肥使用率，此策略已取得台灣與美國的專利。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

2003 年，CHL1 是一個雙親和性的轉運蛋白，在低濃度與高濃度下均可吸收硝酸鹽，藉由調控 CHL1-T101 磷酸化狀態，在高、低親和性之間做轉換，此研究成果發表於 EMBO J. 22:1005-1013 受到 Faculty of 1000 (6 stars) 的高度推薦。在植物離子轉運蛋白的研究領域中有領先與卓越的國際地位。

2009 年 9 月 18 日研究成果發表於「細胞」(Cell) 國際重量級專業期刊上，「細胞」期刊邀請我們研究團隊為其網站製作影音簡介，也被 Faculty of 1000 推薦為植物學的 top 10 (FFa=19)。此篇論文為台灣植物科學刊登該期刊之首例，締造國內植物研究新標的。

在 2014 年，國際頂尖期刊『自然』(Nature) 邀請我為兩篇『自然』期刊關

於硝酸鹽轉運蛋白 CHL1 結構的文章做『新聞摘要與評論』(News & Views)，該期刊的新聞摘要與評論擁有廣大的讀者群，既要為外行的讀者做導讀，也要為國際上知名的內行人針對該項新發現的優缺點提出中肯有深度的評論，並展望該項突破對未來科技發展的影響。這份殊榮及重責顯示我們的研究成果在該領域具有領先的地位，且在國際上受到高度的重視與肯定。

8. 既有成果-特殊獎項：

國科會傑出研究獎 (民國 92 年)

國科會傑出研究獎 (民國 98 年)

第 57 屆 教育部學術獎 (民國 102 年) 生物及醫農科學類

侯金堆傑出榮譽獎 (民國 103 年)

花刺子模國際科學獎 (民國 105 年)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Liu KH and Tsay YF* (2003). Switching between the two action modes of the dual-affinity nitrate transporter CHL1 by phosphorylation. EMBO J. 22:1005-1013.	9.387
2	Chiang CS, Stacey G, and Tsay YF* (2004). Mechanisms and functional properties of two peptide transporters, AtPTR2 and fPTR2. J Biol Chem. 279:30150-30157.	4.403
3	Chiu CC, Lin CS, Hsia AP, Su RC, Lin HL and Tsay YF* (2004). Mutation of a Nitrate Transporter, AtNRT1:4, Results in a Reduced Petiole Nitrate Content and Altered Leaf Development. Plant Cell Physiol. 45:1139-1148.	4.847
4	Tsay YF*, Chiu CC, Tsai CB, Ho CH, and Hsu PK. (2007). Nitrate transporters and peptide transporters. FEBS Lett. 581(12):2290-300.	3.478
5	Lin SH, Kuo HF, Canivenc G, Lin CS, Lepetit M, Hsu PK, Tillard P, Lin HL, Wang YY, Tsai CB and Tsay YF* (2008). Mutation of the Arabidopsis <i>NRT1:5</i> nitrate transporter causes defective root-to-shoot nitrate transport. Plant Cell 20(9): 2514-2528. doi: 10.1105/tpc.108.060244	9.880

6	Almagro A, Lin SH, and Tsay YF* (2008). Characterization of AtNRT1:6 reveals a role of nitrate in early embryo development. Plant Cell 20(12):3289-3299. doi: 10.1105/tpc.107.056788	9.880
7	Hu HC, Wang YY, and Tsay YF* (2009). AtCIPK8, a CBL-interacting protein kinase, regulates the low-affinity phase of the primary nitrate response. Plant J. 57(2):264-78. doi: 10.1111/j.1365-313X.2008.03685.x	6.468
8	Ho CH, Lin SH, Hu HC, and Tsay YF* (2009). CHL1 functions as a nitrate sensor in plants. Cell 138, 1184–1194. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.004.	32.857
9	Fan SC, Lin CS, Hsu PK, Lin SH, and Tsay YF* (2009). The Arabidopsis nitrate transporter NRT1.7, expressed in phloem, is responsible for source-to-sink remobilization of nitrate. Plant Cell 21: 2750–2761. doi: 10.1105/tpc.109.067603	9.880
10	Krouk G*, Crawford NM, Coruzzi GM, Tsay YF* (2010). Nitrate signaling: adaptation to fluctuating environments. Curr. Opin. Plant Biol. 13(3):266-73. doi: 10.1016/j.pbi.2009.12.003	7.843
11	Ho CH, and Tsay YF* (2010). Nitrate, ammonium, and potassium sensing and signaling. Curr. Opin. Plant Biol. 13(5):604-10. doi: 10.1016/j.pbi.2010.08.005	7.843
12	Tsay YF*, Ho CH, Chen HY, and Lin SH. (2011). Integration of Nitrogen and Potassium Signaling. Annu. Rev. Plant Biol. 62: 207-226. doi: 10.1146/annurev-arplant-042110-103837	25.829
13	Wang YY, and Tsay YF* (2011). Arabidopsis nitrate transporter NRT1.9 is important in phloem nitrate transport. Plant Cell 23: 1945-1957. doi: 10.1105/tpc.111.083618	9.880
14	Wang YY, Hsu PK and Tsay YF* (2012). Uptake, Allocation and Signaling of Nitrate. Trends in Plant Science 17:1360-1385.	14.191
15	Hsu PK and Tsay YF* (2013). Two Phloem Nitrate Transporters, NRT1.11 and NRT1.12, Are Important for Redistributing Xylem-borne Nitrate to Enhance Plant Growth. Plant Physiol. 163(2):844-56. doi: 10.1104/pp.113.226563	7.367
16	Tsay YF* (2014). How to switch affinity? Nature 507(7490):44-5. doi: 10.1038/nature13063	41.458

17	Lin YL and Tsay YF* (2017). Influence of differing nitrate and nitrogen availability on flowering control in Arabidopsis. J Exp Bot. 2017 Mar 28. doi: 10.1093/jxb/erx053.	5.578
18	Jeong J, Suh S, Guan C, <u>Tsay YF</u> , Moran N, Chang JO, Chung SA, Demchenko KN, Pawlowski K and Lee Y. (2004). A Nodule-specific Dicarboxylate Transporter from Alder is a member of the Peptide Transporter Family. Plant Physiol. 134:969-978.	7.367
19	Schroeder JI, Delhaize E, Frommer WB, Lou Guerinot M, Harrison MJ, Herrera-Estrella L, Horie T, Kochian LV, Munns R, Nishizawa NK, <u>Tsay YF</u> , Sanders D. (2013). Using Membrane Transporters to Improve Crops for Sustainable Food Production. Nature 497 (7447):60-66. doi: 10.1038/nature11909.	41.458
20	Léran S, Varala K, Boyer JC, Chiurazzi M, Crawford N, Daniel-Vedele F, David L, Dickstein R, Fernandez E, Forde B, Gassmann W, Geiger D, Gojon A, Gong JM, Halkier BA, Harris JM, Hedrich R, Limami AM, Rentsch D, Seo M, <u>Tsay YF</u> , Zhang M, Coruzzi G, Lacombe B. (2014). A unified nomenclature of NITRATE TRANSPORTER 1/PEPTIDE TRANSPORTER family members in plants. Trends Plant Sci. 19(1):5-9. doi: 10.1016/j.tplants.2013.08.008	14.191
21	Li Y, Ouyang J, Wang YY, Hu R, Xia K, Duan J, Wang Y, <u>Tsay YF</u> and Zhang M. (2015). Disruption of the rice nitrate transporter OsNPF2.2 hinders root-to-shoot nitrate transport and vascular development. Scientific Rep. 5: 9635. doi: 10.1038/srep09635.	5.228

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：103.08.01- 108.07.31

主持人：鄭淑珍

機關名稱：中央研究院

計畫名稱：剪接因子在剪接反應及反應準確度的調控

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 5 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：5

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
6.156

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：

特邀報告之國際會議論文數：

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(1)名、博士生(2)名、碩士生(2)名及專案助理(1)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

經由執行這個計畫，我們對剪接反應的機制有更深入的了解。

關於 NTC 的研究，我們發現當 Ntc30 及 Ntc20 具有穩定 Cwc25 與剪接體結合的功能。其不存在下，Cwc25 在第一步的剪接反應後容

易從剪接體脫落，使得第二步的剪接反應在缺乏 DExD/H-box 蛋白 Prp16 時仍可進行；而通常 Prp16 的功能是促進剪接因子 Yju2 及 Cwc25 從在第一步反應後從剪接體脫落，以便進行第二步反應。這顯示 Ntc30 及 Ntc20 可協助促成剪接體形成對 Cwc25 具有高親和力的結構，使其能穩定的結合在剪接體上。我們同時新發現了一個過去被認為與 NTC 相關的蛋白 Cwc24。Cwc24 對剪接反應是必要的，但只是很短暫的停留在剪接體上。我們發現 Cwc24 必須在 Prp2 重組剪接體結構前就結合到剪接體上，剪接體才能維持具有功能的結構，同時 Cwc24 也可以穩定 Prp2 和剪接體的結合。Cwc24 在其序列 C-端片段有一個 RING-finger 和一個 Zn-finger 模組，Zn-finger 模組對於其剪接功能以及穩定其結合在剪接體上是必要的。Cwc24 會與 Prp2 及 Brr2 的 C-端片段交互作用。在缺少 Cwc24 的剪接反應中，Prp2 與剪接體結合力較差，但其催化剪接體重組的能力卻不受影響。然而若 Cwc24 在反應後 再加回剪接反應中則無法回復剪接活性，顯示 Cwc24 必須在 Prp2 作用之前結合到剪接體上先形成有效的架構。我們另外也發現 Ntc30 有助穩定 Cwc25 在剪接體的結合。當 Ntc30 缺失時，Cwc25 比較容易從剪接體脫落下來，但也因此易促成第二步的剪接反應在 Prp16 不存在時即可進行。

關於 NTR 的研究，Prp43 過去曾被報導利用紫外光鍵結法可偵測到會與 U6 snRNA 兩個區域交互作用，因此我們探討 Prp43 與 U6 的作用是否對剪接體拆解扮演關鍵的角色。我們將 U6 的 3' 端利用核苷酸引導 RNase H 對 U6 RNA 尾端作切割，去除其與 Prp43 結合的區域，果然發現剪接體便無法拆解，顯示 U6 RNA 的尾端對剪接體拆解扮演重要的角色。

關於剪接體動態的研究，我們分離出已經進行了第一步反應卻缺乏 Cwc25 的剪接體。這個剪接體呈現高度動態狀態，當加入鎂離子時，可進行剪接正向或逆向反應，而再加入 Cwc25 時，可抑制剪接雙向反應。這個結果顯示 Cwc25 結合在剪接體時會導致剪接體構型僵化，喪失轉換的彈性。而跳脫出這種僵化的狀態才能使剪接體進行第二步的反應。

6. 既有成果-技術創新：

無

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

核糖核酸剪接反應是細胞內的一個基本且重要的反應，反應也受到多重調控。當反應失能或控制失調，可導致各種疾病。了解剪接反應的機制有助於治療時對症下藥，達到疾病的控制及醫療的效果。

8. 既有成果-特殊獎項：

國立台灣大學第十屆傑出校友。

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen, H.-C., Chang, K.-J., Su, Y.-L., Huang, Y.-H. and Cheng, S.-C.* (2014). Structural requirement of Ntc77 for spliceosome activation and first catalytic step. <i>Nucleic Acids. Res.</i> 42 , 12261-12271.	9. 202
2	Liang, W.-W. and Cheng, S.-C.* (2015). A novel mechanism for Prp5 in prespliceosome formation and proofreading the branch site sequence. <i>Genes Dev.</i> 29 , 81-93.	10. 042
3	Liu, Y.-C. and Cheng, S.-C.* (2015). Functional roles of DExD/H-box RNA helicases in pre-mRNA splicing. <i>J. Biomed. Sci.</i> 22 , 54. (invited review)	2. 763
4	Wu, N.-Y., Chung, C.-S. and Cheng, S.-C.* (2017). Roles of Cwc24 in the first catalytic step and fidelity in 5' splice site selection. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 37 , e00580-16.	4. 427
5	Tseng, C.-K., Chung, C.-S., Chen, H.-C. and Cheng, S.-C.* (2017). A central role of Cwc25 in spliceosome dynamics during catalytic phase of pre-mRNA splicing. <i>RNA</i> 23 , 546-556.	4. 344

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：(1) 94.08.01-99.07.31
(2) 99.08.01-104.07.31
(3) 104.08.01- 109.07.31

主持人：薛一蘋

機關名稱：中研院分生所

計畫名稱：

- (1) 神經細胞突觸組成、訊息傳遞、與細胞核內反應之調控
- (2) Tbr-1-CASK-CINAP 蛋白質複合體在神經發育疾病之研究
- (3) 利用小鼠模式研究自閉症致病機制

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文已發表共 41 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：39 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
228.339/39=5.854

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：N/A

特邀報告之國際會議論文數：9 (受邀講員)

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(1)件

國外專利數目：申請中(1) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(4)名、博士生(4)名、碩士生(1)名及專案助理(2)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(X) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

我的實驗室乃致力於研究神經細胞形態生成的分子調控機制。因為神經細胞特化的次細胞構造，如軸突、樹突、及突觸等，是正確及有效執行神經細胞功能所必需的，因此研究神經細胞形態生成可揭密大腦運作的分子機制。異常的神經形態和複雜的精神異常疾病有極大之關聯性，如智能發展遲緩、自閉症、過動、精神分裂症、失智等。所以，我們的基礎研究成果不但能了解腦部功能運作，亦說明這些疾病可能的病理機制，甚至提供可能臨床治療的新思考。

目前我們的研究著重於自閉症致病機制的研究。我們所研究的基因，不但控制神經細胞形態生成，有多個基因為自閉症與智能發展遲緩的高危險致病因子，如 TBR1、NF1、VCP/p97、CASK、CTTNBP2、BCL11A、SYNDECAN-2、及 SARM1。由這些基因著手，有助於我們了解自閉症複雜的致病機制，並加以分類，提供臨床治療參考。依據基因的相關性及機制之不同，在此將我們的研究成果分為四大類，簡述如下：

I. 轉錄分子 TBR1 與自閉症

我研究 TBR1 的分子功能已有二十年。TBR1 是大腦專一表現的轉錄分子，調控大腦基因表現。2012 年數篇報導發現在自閉症病人身上帶有 TBR1 的新生性突變，強烈顯示 TBR1 是自閉症致病基因的可能性，然而此結論需進一步的實驗確認。利用建立以久的分子生物及突變小鼠系統，我們揭密 TBR1 如何影響杏仁核神經細胞軸突生長，調控離子通道 (NMDAR2B) 表現及杏仁核神經細胞活性，進而控制類自閉症行為。更重要的是，雖然軸突生長的缺陷無法在後天被糾正，以藥物 D-cycloserine 活化 NMDAR，增加神經細胞活性可以大幅減輕因 TBR1 突變所致的類自閉症行為。此重大的研究成果提供新的概念，於 2014 年元月發表在 Nature Neuroscience，是自閉症致病機制的重大突破及進展。美國自閉症研究基金會 SFARI 的前副主任及現任資深研究員 Dr. Alan Packer 給予我們的研究極高度評價如下 “**The paper accomplishes a rare feat, linking human genetics with physiology, behavior and a therapeutic in a compelling mouse model of autism.**”。

而後，為更進一步證明離子通道 NMDAR 所扮演之角色，我們和韓國基礎科學研究所所長金恩俊 (Eunjoon Kim) 教授合作，證明促進鋅離子移動到突觸後，可以活化 NMDAR，改善 TBR1 缺失小鼠的類自閉症行為。此論文發表於 Nature Communications (2015)，強化 NMDAR 在 TBR1 缺失小鼠行為缺陷所扮演之角色。

II. 第一類神經纖維腫瘤(Neurofibromatosis type I, NF1)及巰酪胺酸蛋白質 (VCP) 相關的神經疾病

NF1 是單一基因突變所引發的病變，全球統計的盛行率為 1:3500，為影響層面極大的遺傳性疾病。VCP 的突變可導致多種神經疾病，如失智症、漸凍症、自閉症、及遺傳性痙攣性截癱 (hereditary spastic paraplegi, HSP)。我們證明 NF1 調控突觸形成，提供解釋 NF1 病人學習障礙的生理基礎。我們進一步發現 NF1 蛋白質分子 (neurofibromin) 可和 VCP 結合，一起調控突觸形成。Statin 之類的藥物可以有效減輕因 NF1 及 VCP 缺失所導致的突觸數量減少。此研究成果發表於基礎醫學的頂尖期刊 Journal of Clinical Investigation。因此研究的重要突破，該期刊邀請專家撰稿，評論我們論文的重要性。

我們的研究明述 VCP 是 NF1 的下游作用分子。更進一步，我們意外發現 VCP 是和另一個遺傳性痙攣性截癱的致病基因 ATLASTIN1 一起作用，調控內質網形成，蛋白質合成功率，導致突觸數量改變。為確認蛋白質合成的重要性，我們以白胺酸來刺激神經細胞合成蛋白質，如預期，以白胺酸處理的 VCP 或 ATLASTIN1 的突變細胞，其突觸數量可以恢復如正常的神經細胞。此論文發表在 Nature Communications (2016)。所以，除了 statin，補充白胺酸是另一減輕 NF1, VCP, ATLASTIN1 病症的可能方法。上述的這些研究不但揭示 NF1, VCP, ATLASTIN1 對神經細胞突觸形成的調控，證明神經纖維腫瘤、失智、自閉症，漸凍症的相關致病機制，並提供治療的可能方法。

有關運用白胺酸 (Leucine) 以緩減突觸病變 (含神經纖維腫瘤、失智症、漸凍症、自閉症、及遺傳性痙攣性截癱) 的相關症狀，已申請專利，**台灣的專利已獲准** (專利證號：I561235，名稱：增加蛋白質合成以減緩突觸病變相關疾病)；美國專利現正審查中。

III. 神經發育與神經發育缺陷之疾病

CASK 是一個非常重要的性聯遺傳智能發展遲緩的致病基因，網路上甚至還有病童家長發起的社群網頁 (<http://www.caskmutation.org/about.html>)。早在醫界證明 CASK 和疾病的關連之前，我們就已證明 CASK 對神經發育的重要性。對 CASK 的功能研究，我的實驗室在全球佔先導的地位，因而受邀在基礎臨床神經科學界頂尖期刊 Annals of Neurology 撰寫有關 CASK 的綜合評論。我們證實 CASK 藉由和自閉症相關基因 TBR1 及 SYNDECAN-2 (SDC2) 結合而調控離子通道 NMDAR2B 合成及突觸生成，CASK 亦和 BCL11A (另一自閉症相關基因) 結合而影響軸突生長。這

些在神經細胞的功能解釋為何 CASK 突變會造成**智能發育遲緩**。此外，我們亦研究另一個自閉症相關基因 CTTNBP2，發現此基因調控細胞骨架的重組與穩定，進而影響突觸的生成與穩定。這些研究証明神經細胞的發育異常，尤其是突觸缺陷，是智能發展遲緩及自閉症的重要成因之一。未來將進一步研究其病理相關性及改善缺失的可能性。

IV. 神經細胞先天性免疫反應與神經細胞發育及功能的研究

發炎反應已知和神經發育及神經退化息息相關。早期神經發育時，若有嚴重發炎反應，自閉症或思覺失調的發生率會大幅增加。一般認為，周邊免疫細胞的反應參與此病理機制。除此，我們意外的發現神經細胞本身亦有先天性免疫反應，自生性的調控神經細胞形態生成，進而影響神經系統功能。我們研究多個先天免疫反應的調控分子，如 SARM1，TLR7，TLR3，和 AIM2，利用這些基因的缺失小鼠為模式，我們的研究證實神經細胞的先天性免疫反應可以調控神經細胞的形態，造成異常的電生理反應，並進而影響類自閉症的行為。其中，我們發現 TLR3 活化可以降低自閉症及思覺失調致病基因 DISC1 的表現，因而調控神經細胞形態生成，對先天性免疫反應的訊號傳遞，提供全新的觀點。另一方面，和 TBR1 比較，SARM1 缺失造成類似的類自閉症異常行為，可是其生理機制完全不同。SARM1 缺失造成 NMDAR 過度活化及 mGLUR 活性低落，可以用活化 mGLUR 的藥物糾正異常行為。然而，TBR1 缺失卻使 NMDAR 表現量無法增加，利用 D-cycloserine 增加神經細胞活性可以校正類自閉症行為。這些研究提供進一步的概念，強調**自閉症病因的差異性**。因此，了解自閉症患者多變的病因才可能對症下藥。

總結，由尖端計畫支助而完成之論文共有四十一篇，其中三十九篇為已發表的 SCI 論文和兩篇技術論文，外加一篇專書章節和兩篇已被接受但尚未出版之的論文。這些論文中，有一篇發表在 Nature Neuroscience，一篇在 Journal of Clinical Investigation，二篇在 Nature Communications，一篇在 Annals of Neurology，三篇在 Journal of Cell Biology，一篇在 EMBO Reports。這些都是各領域的頂尖期刊。尤其 Nature Neuroscience 更是神經科學專業期刊排名第一的頂尖期刊。發表論文於這些頂尖期刊顯示我們的研究實力與成果受到國際學者肯定。這是尖端計畫長期穩定支助的成果。

值得一提的是，去年我得到美國最重要的自閉症研究基金會 Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI) 頒給

Explorer Award，以資助我們的研究。雖然 SFARI 是美國的私人基金會，但他們資助全球自閉症相關之研究。根據 SFARI Director Dr. Louis Reichardt，我是**第一位，也是目前唯一一位亞洲地區的受獎者**，他們對我們的研究非常肯定，鼓舞我們繼續自閉症的基礎研究。

因為研究成果的重要性與創新性，我有這份榮幸常受邀參加國際會議演講，或到國外研究單位或大學演講。此外，也受邀擔任國際知名期刊論文審查委員、編輯、或編輯顧問。除了國內的研究計劃，我亦協助美國、法國、德國、義大利、香港審查研究計劃。這些學術活動顯示我們的研究成果及水準廣受國際學術界肯定。這些活動詳見於下述。

國外學術演講

The Annual Meeting of the Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, Busan, Korea, May 17-19, 2017. (Invited speaker)

Department of Developmental and Cell Biology, UC Irvine, USA, November 10, 2016.

14th Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry (APSN), August 27-30, 2016 (Invited speaker).

Department of Physiology, National University of Singapore, August 24, 2016.

4th International Symposium on Neurotransmission and Synaptic Plasticity, Nanchang, China, April 20-22, 2016.

The 6th Federation of Asian-Oceanian Neuroscience Societies (FAONS) Congress, Wuzhen, Zhejiang, China, Sept. 20-23, 2015 (Invited speaker).

The Joint Conference of Asian Pacific Society for Neurochemistry (APSN) and the 58th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (JSN), Omiya-city, Saitama Prefecture, Japan, Sept. 11-13, 2015 (Invited speaker and session chair).

Department Seminar, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan, Sept 10, 2015.

Francis Crick Symposium: Advances in Neuroscience, Cold Spring Harbor Asia Conferences, Suzhou, China, June 29-July 3, 2015 (Invited speaker).

Department Seminar, Center for Synaptic Brain Dysfunctions, Institute for Basic Science (IBS) and Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, South Korea, April 1, 2014 (Invited speaker)

Cold Spring Harbor Asia Conferences: Neural Circuit Basis of Behavior and its Disorders, Suzhou, China, Nov5-9, 2012. (Selected oral presentation)

2012 Asia Pacific Developmental Biology Conference, Taipei, Taiwan, Oct.5-8, 2012.
(Invited speaker)

Gordon Research Conference on Molecular and Cellular Neurobiology, Hong Kong,
June 17-22, 2012. (Invited speaker)

13th SCBA International Symposium organized by the Society of Chinese
Bioscientists in America (SCBA), Guangzhou, China, July 25-29, 2011. (Invited
speaker)

Francis Crick Neuroscience Symposium of Cold Spring Harbor Asia Conferences,
Suzhou, China, April 12-17, 2010. (Selected oral presentation)

12th SCBA International Symposium organized by the Society of Chinese
Bioscientists in America (SCBA), Academia Sinica, Taipei, Taiwan, June 14-18,
2009. (Invited speaker)

RIKEN-BSI Forum, RIKEN-Brain Science Institute, Wako, Japan, Dec. 14, 2007.
(Invited speaker)

BMB2007 Japan, The 30th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of
Japan and the 80th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, Dec.
11-15, 2007. (Invited speaker in workshop session)

國外期刊及研究計劃的審查或編輯

(1) 國外期刊的審查或編輯

Acta Neuropathologica, Biological Psychiatry, Brain Research
(Editorial Board since 2017), Cell Reports, Cellular and
Molecular Life Sciences, Dermatology, Developmental
Neurobiology (Guest Editor and Reviewer), FEBS Journal,
Frontiers in Cellular Neuroscience, Frontiers in Molecular
Neuroscience (Review Editor since July, 2008), Genome Biology,
Journal of Biomedical Science, Journal of Cell Biology, Journal
of Cell Science, Journal of Clinical investigation, Journal of
Comparative Neurology, Journal of Molecular Biology, Journal
of Molecular Endocrinology, Journal of Neurochemistry, Journal
of Neuroscience, Journal of Neuroscience Research, Molecular
Autism, Molecular and Cellular Neuroscience, Molecular
Neurobiology, Muscle and Nerve, Molecular Vision, Nature
Communications (5 manuscripts), Neoplasia, Neural Development,
Neurobiology of Disease, Neuroscience and Behavioral Reviews,
Neuroscience Bulletin, Neurosignals (Editorial Board since
July, 2010), PLoS One, Scientific Reports (7 manuscripts),
Science Signaling

(2) 國外研究計劃的審查

The Italian Ministry of Health, 2015, 2017; German Research Foundation, Germany, 2014; Fondation pour la Recherche Médicale, France, 2011; National Science Foundation, USA, 2008; Research Grants Council of Hong Kong, 2015.

6. 既有成果-技術創新：

藉由我們的基礎研究，我們發現抗生素藥物如 D-cycloserine 和 clioquinol，藉由不同機制增加神經細胞活性，可以改善自閉症小鼠的異常行為。此外我們最新的研究証實 “內質網-蛋白質合成” 是多種神經性疾病的共同致病機轉，如學習障礙，失智，漸凍，自閉，及遺傳性痙攣性截癱，利用支鏈胺基酸的一員 “白胺酸 (Leucine)” 去促進蛋白質合成，可以校正上述疾病之突觸病變，改善模式小鼠的異常行為。此發現提供相對簡單、安全、可能的方法於臨床運用。已獲得中華民國專利，美國專利申請中。專利摘要如下：

中華民國專利 (已通過)

專利証號：I561235

名稱：增加蛋白質合成以減緩突觸病變相關疾病

發明人：薛一蘋

摘要：本揭示內容是關於一種用以增加一個體體內之樹突棘形成或樹突棘密度的方法，其中該個體係罹患一種因神經纖維瘤蛋白 (neurofibromin, NF1)、含摺酪胺蛋白 (valosin-containing protein, VCP)、遺傳性痙攣性截癱相關蛋白 (atlastin-1, ATL-1) 或超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 缺失所造成的樹突棘缺損。此外，本揭示內容亦是關於一種用以治療罹患或疑似罹患突觸病變之個體的方法，其中該突觸病變是由 NF1、VCP、ATL1 或 SOD1 缺失所造成。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

神經系統的疾病是已開發國家的重要社會保健課題。原因在於其極高的盛行率。列舉如下：

自閉症的盛行率是 2.24% (2015 年美國 CDC)

智能發展遲緩是 1.27% (2015 年美國 CDC)

失智症在台灣六十五歲以上人口的盛行率是 8%

NF1 全球統計的盛行率為 1:3500，約有一半的 NF1 病人有學習障礙

漸凍人症的盛行率 6-8:100,000

自閉症和智能發展遲緩在幼兒發育早期就會顯現其病症，罹患這些神經性疾病對病患的影響是一輩子的事，家屬們更是窮其一世之心力照顧病患，國家社會付出非常大的成本。而對邁入高齡化社會的台灣，失智症的影響日益惡化。到目前為止，這些疾病的有效的藥物治療是完全闕如。最大的癥結是這些病的病因複雜，並非單一基因突變造成。因此，根據其致病機制將其更進一步分類，是找到可行並有效治療方法的第一步，這就是基礎研究的著力點。我們所研究的基因，不但控制神經細胞形態生成，有多個基因為上述疾病的高危險致病因子。由這些基因著手，有助於我們了解這些病症複雜的致病機制，並加以分類，提供臨床治療參考。前述有關 D-cycloserine、clioquinol 和白胺酸的研究提供很好的例証，說明致病機制研究的重要性。藉由尖端計畫的支助，我們將繼續此方向的研究。

8. 既有成果-特殊獎項：

- 2016 Distinguished Scholars Research Award, Ministry of Science and Technology (102 年度科技部傑出研究獎) .
- 2016 Explorer Award, Simons Foundation Autism Research Initiative, USA.
- 2013 Distinguished Scholars Research Award, Ministry of Science and Technology (102 年度科技部傑出研究獎) .
- 2008 The 4rd TienTe Lee Award-Young Scientists, TienTe Lee Biomedical Foundation
- 2007 Distinguished Scholars Research Award, National Science Council (96 年度國科會傑出研究獎) .
- 2005 Academia Sinica Research Award for Junior Research Investigators (年輕學者研究著作獎)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Lin C.-W., Huang, T.-N., Wang, G.-S., Kuo, T.-Y., Yen, T.-Y., Hsueh, Y.-P. (2006) Neural activity- and development-dependent expression and distribution of CASK interacting nucleosome assembly protein in mouse brain. Journal of Comparative Neurology 494:606-619.	3.743
2	Hsueh, Y.-P. (2006) The role of the MAGUK protein CASK in neural development and synaptic function. Current Medicinal Chemistry 13:1915-1927. (invited review)	4.823

3	Hong, C.-J. and Hsueh, Y.-P. (2006) CASK associates with glutamate receptor interacting protein and signaling molecules. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 351:771-776.	2.648
4	Hong, C.-J. and Hsueh, Y.-P. (2007) Cytoplasmic distribution of T-box transcription factor Tbr-1 in adult rodent brain. <i>Journal of Chemical Neuroanatomy</i> 33:124-130.	2.58
5	Kuo, T.-Y. and Hsueh, Y.-P. (2007) Expression of a zinc finger transcription factor Bcl11A/Evi9/CTIP1 in rat brain. <i>Journal of Neuroscience Research</i> 85:1628-1636.	3.086
6	Lin, Y.-L., Lei, Y.-T., Hong, C.-J., and Hsueh, Y.-P. (2007) Syndecan-2 induces filopodia and dendritic spine formation via the neurofibromin-PKA-Ena/VASP pathway. <i>Journal of Cell Biology</i> 177:829-841.	9.12
7	Lin, Y.-L. and Hsueh, Y.-P. (2008) Neurofibromin interacts with CRMP-2 and CRMP-4 in rat brain. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 369:747-752.	2.648
8	Chao, H.-W., Hong, C.-J., Huang, T.-N., Lin, Y.-L., and Hsueh, Y.-P. (2008) SUMOylation of the MAGUK protein CASK regulates dendritic spinogenesis. <i>Journal of Cell Biology</i> 182:141-155.	9.12
9	Huang, T.-N. and Hsueh, Y.-P. (2009) CASK point mutation regulates protein-protein interactions and NR2b promoter activity. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 382:219-222.	2.648
10	Kuo, T.-Y., Hong, C.-J., and Hsueh, Y.-P. (2009) Bcl11A/CTIP1 regulates expression of DCC and MAP1b in control of axon branching and dendrite outgrowth. <i>Molecular and Cellular Neuroscience</i> 42:195-207.	3.934
11	Hsueh, Y.-P. (2009) Calcium/Calmodulin-Dependent Serine Protein Kinase and Mental Retardation. <i>Annals of Neurology</i> 66:438-443.	9.935
12	Huang, T.-N., Chang, H.-P., and Hsueh Y.-P. (2010) CASK phosphorylation by PKA regulates the protein-protein interactions of CASK and gene expression of NMDAR2b. <i>Journal of Neurochemistry</i> 112:1562-1573. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06569.x	4.5
13	Kuo, T.-Y., Hong, C.-J., Chien, H.-L., and Hsueh, Y.-P. (2010) X-linked mental retardation gene CASK interacts with Bcl11A/CTIP1 and regulates axon branching and outgrowth. <i>Journal of Neuroscience Research</i> 88:2364-2373.	3.086
14	Kuo, T.-Y., Chen, C.-Y., and Hsueh, Y.-P. (2010) Bcl11A/CTIP1 mediates the effect of the glutamate receptor on axon branching and dendrite outgrowth. <i>Journal of Neurochemistry</i> 114:1381-1392.	4.5
15	Chen, C.-Y., Lin, C.-W., Chang, C.-Y., Jiang, S.-T., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Sarm1, a negative regulator of innate immunity, interacts with syndecan-2 and regulates neuronal morphology. <i>Journal of Cell Biology</i> 2011, 193:769-784. (IF=9.786; 21/185, Cell Biology)	9.786
16	Chung, W.-C., Huang, T.-N., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Targeted deletion of CASK interacting nucleosome assembly protein CINAP/TSPYL2/CDA1/DENTT causes higher locomotor and exploratory activities. <i>NeuroSignals</i> 2011,	4.026

	19:128-141. (IF=4.026; 73/252, Neuroscience)	
17	<u>Hsueh, Y.-P.*</u> A versatile player. Journal of Molecular Biology 2011, 412:1-2. (IF=3.959; 88/291, Biochemistry and Molecular Biology)	3.959
18	Wang, H.-F., Shih, Y.-T., Chen, C.-Y., Chao, H.-W., Lee, M.-J.*, and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Valosin-containing protein and neurofibromin interact to regulate dendritic spine density. Journal of Clinical Investigation 2011, 121:4820-4837. (* co-corresponding authors) (IF=13.765; 5/124, Medicine, Research & Experimental)	13.765
19	Chen, Y.-K. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Cortactin-binding protein 2 modulates the mobility of cortactin and regulates dendritic spine formation and maintenance. Journal of Neuroscience 2012, 32:1043-1055. (IF=6.747, 24/252, Neuroscience)	6.747
20	Chen, Y.-K., Chen, C.-Y., Hu, H.-T., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> CTTNBP2, but not CTTNBP2NL, regulates dendritic spinogenesis and synaptic distribution of the striatin-PP2A complex. Molecular Biology of the Cell 2012, 23:4383-4392. (IF=4.548; 59/185, Cell Biology)	4.548
21	Liu, H.-Y., Hong, Y.-F., Huang, C.-M., Chen, C.-Y., Huang, T.-N., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> TLR7 negatively regulates dendrite outgrowth through the Myd88-c-Fos-IL-6 pathway. Journal of Neuroscience 2013, 33:11479-11493. (IF: 6.747, 24/252, Neuroscience)	6.747
22	Huang, T.-N., Chuang, H.-C., Chou, W.-H., Chen, C.-Y., Wang, H.-F., Chou, S.-J., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Tbr1 haploinsufficiency impairs amygdalar axonal projections and results in cognitive abnormality. Nature Neuroscience 2014, 17:240-247.	16.724
23	Lin, C.-W. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Sarm1, a neuronal inflammatory regulator, controls social interaction, associative memory and cognitive flexibility in mice. Brain, Behavior, and Immunity 2014, 37:142-151. (IF: 6.128, 27/252, Neuroscience)	6.128
24	Lin, C.-W., Liu, H.-Y., Chen, C.-Y., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Neuronally-expressed Sarm1 regulates expression of inflammatory and anti-viral cytokines in brains. Innate Immunity 2014, 20:161-172. (IF: 4, 2011, published ahead in 2013)	4
25	Lin, C.-W., Chen, C.-Y., Cheng, S.-J., HU, H.-T., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Sarm1 deficiency impairs synaptic function and leads to behavioral deficits, which can be ameliorated by an mGluR allosteric modulator. Frontiers in Cellular Neuroscience 2014, 8:87. (IF=4.175, 69/252, Neuroscience)	4.175
26	Shih, P.-Y., Lee, S.-P., Chen, Y.-K., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Cortactin binding protein 2 increases microtubule stability and regulates dendritic arborization. Journal of Cell Science 2014, 127:3521-3534. (IF=5.325, 46/185, Cell Biology)	5.325
27	Chuang, H.-C., Huang, T.-N., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Neuronal excitation up-regulates Tbr1, a high-confidence risk gene of autism, mediating Grin2b expression in the adult brain. Frontiers in Cellular Neuroscience 2014, 8:280. (IF=4.175, 69/252, Neuroscience)	4.175
28	Hu, H.-T. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> Calcium influx and postsynaptic proteins	4.189

	coordinate the dendritic filopodium-spine transition. <i>Developmental Neurobiology</i> 2014, 74:1011-1029. (IF: 4.189, 66/252, Neuroscience)	
29	Chuang, H.-C., Huang, T.-N.*, and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2015) T-Brain-1 – a potential master regulator to control autism spectrum disorders. <i>Autism Research</i> 2015, doi: 10.1002/aur.1456 (*co-corresponding author) (IF=4.532, 5/49, Behavioral Sciences)	4.532
30	Lee, E.-J., Lee, H., Huang, T.-N., Chung, C., Shin, W., Kim, K., Koh, J.-Y., <u>Hsueh, Y.-P.*</u> and Kim, E.* Trans-synaptic Zinc mobilization improves social interaction in two mouse models of autism through NMDAR activation. <i>Nature Communications</i> 2015, In press (* co-corresponding author) (IF=10.742, 3/55, Multidisciplinary Science)	11.470
31	Liu, H.-Y., Hung, Y.-F., Huang, C.-M., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> The microRNAs Let7c and miR21 are recognized by neuronal Toll-like receptor 7 to restrict dendritic growth of neurons. <i>Experimental Neurology</i> 2015, In press (IF=4.617, 53/252, Neuroscience)	4.617
32	Chuang, H.-C., Huang, T.-N., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (Aug, 2015) T-Brain-1 – a potential master regulator to control autism spectrum disorders. <i>Autism Research</i> 8:412-26. (IF=4.330, 6/51, Neuroscience, 2014)	4.330
33	Huang, T.-N. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2015 Nov) Brain-specific transcriptional regulator T-brain-1 controls brain wiring and neuronal activity in autism spectrum disorders. <i>Frontiers in Neuroscience</i> 9:406 (Invited review) (IF=3.656, 81/252, Neuroscience, 2014)	3.656
34	Hu, H.-T., Shih, P.-Y., Shih, Y.-T. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2016) The involvement of neuron-specific factors in dendritic spinogenesis: molecular regulation and association with neurological disorders. <i>Neural plasticity</i> 2016:ID51362860 (Invited review) (IF=3.582, 86/252, Neuroscience, 2014)	3.582
35	Shih, Y.-T. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2016) VCP and ATL1 regulate endoplasmic reticulum and control protein synthesis for dendritic spine formation. <i>Nature Communications</i> 7:11020. (IF=11.470, 3/56, multiple, 2014)	11.470
36	Huang, T.-N. and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2016) Calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (CASK), a protein implicated in mental retardation and autism spectrum disorders, interacts with T-Brain-1 (TBR1) to control extinction of associative memory in male mice. <i>Journal of Psychiatry and Neuroscience</i> 42:37-47 (IF=5.861, 11/133, psychiatry, 2014)	5.861
37	Wu, P.-J., Liu, H.-Y., T.-N. Huang and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (Aug, 2016) AIM 2 inflammasomes regulate neuronal morphology and influence anxiety and memory in mice. <i>Scientific Reports</i> 6:32405. (IF=5.228, 2015, 7/63, Multidisciplinary sciences)	5.228
38	Hu, H.-T., Umemori, H., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (Sept, 2016) Postsynaptic SDC2 induces transsynaptic signaling via FGF22 for bidirectional synaptic formation. <i>Scientific Reports</i> 6:33592 (IF=5.228, 2015, 7/63, Multidisciplinary sciences)	5.228
	Chen, C.-Y., Liu, H.-Y., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2017) TLR3 downregulates expression of schizophrenia gene <i>Disc1</i> via MYD88 to control neuronal	7.7

39	morphology. <i>EMBO Reports</i> 18:169-183 (IF=7.7, 2015) * Highlighted by scrolling marquee of <i>EMBO Reports</i>	
40	Huang, T.-N. and Hsueh, Y.-P. (2014) Novel object recognition for studying memory in mice. <i>Bio-protocol</i> Vol 4, Iss 9, 10/5/2014 (http://www.bio-protocol.org/e1249)	
41	Chuang, H.-C., Huang, T.-N., and Hsueh, Y.-P. (2014) Two-choice digging task in mouse for studying the cognitive flexibility. <i>Bio-protocol</i> Vol 4, Iss 9, 10/5/2014 (http://www.bio-protocol.org/e1250)	
	Chen, C.-Y.* and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2017) SARM1, sterile alpha and TIR motif containing protein 1. <i>Encyclopedia in Signaling Molecules</i> (In press) (* co-corresponding author)	Book chapter
	Liu, H.-Y., Hung, Y.-F., Lin, H.-R., Yen, T.-L., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2017) Tlr7 deletion selectively ameliorates spatial learning but does not influence A β deposition and inflammatory response in an Alzheimer's disease mouse model. <i>Neuropsychiatry</i> (In press)	In press
	Wu, P.-J., Hung, Y.-F., Liu, H.-Y., and <u>Hsueh, Y.-P.*</u> (2017) Deletion of the inflammasome sensor Aim2 mitigates A β deposition and microglial activation but increases inflammatory cytokine expression in an Alzheimer's disease mouse model. <i>NeuroImmunoModulation</i> (In press)	In press

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：

1. 91.08.01-96.07.31
2. 96.08.01-101.07.31
3. 101.08.01-103.07.31(因獲得貴部學術攻頂研究計畫，此尖端

計畫共執行兩年結案)

主持人：簡正鼎

機關名稱：中央研究院 分子生物研究所

計畫名稱：

1. 神經細胞的決定、形變與退化
2. cullin-RING 泛素連接酶於果蠅中的功能與 Nedd8 的共價結合
3. 神經元如何使用細胞機制去建構樹突形態

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 3 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：16

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：8.398

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：4

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：7.666

特邀報告之國際會議論文數：25

Drosophila Cell and Developmental Biology (Crete meeting), Greece (2004)

Taiwan (IMB)-France (IGBMC) Bilateral Meeting, Strassburg, France (2004)

Taiwan-Scotland High-Tech Forum, Edinburg (2005)

Japan/Taiwan Bilateral Meeting on Developmental Biology, RIKEN, Center for Developmental Biology, Kobe, Japan (2005)

ZOMES IV: The Fourth International Symposium on COP9 Signalosome, Proteasome, and eIF3, Yale U. USA (2006)
Japan/Taiwan Bilateral meeting on Neuroscience, RIKEN, Brain Science Institute (2006)
Gordon Research Conferences, Molecular and Cellular Neurobiology, Hong Kong (2008 Jun.).
Neuroscience Joint Meeting, Stanford University, USA (2008 Aug.)
Department of Molecular and Cellular Biology, UC Berkeley (2008 Oct.)
ION-NHIM-NPAS-HKUST, 10th Joint Retreat Symposium, Shanghai, China (2009 Sept.)
2007-2009 Taiwan-Israel Joint Final Report Workshop (2009 Oct.)
2009 Taiwanese in France Symposium on Natural and Life Sciences (2009 Keynote, Nov.)
43th Annual Meeting for Japanese Society of Developmental Biologists, Japan (2010 Jun.)
IGBMC, Strasburg, France (2010 Aug.)
Zomes VI Expanding the PCI family beyond proteasome CSN and eIF3 complexes, Israel (2010 Oct.)
Association of Pacific Rim Universities (APRU) Research Symposium, Japan (2010 Nov.)
19th Symposium on Recent Advances in Cellular and Molecular Biology, Taiwan (2011 Feb.)
The Second International Symposium on Ubiquitin and Ubiquitin-Like Modifications: from Mechanisms to Diseases. (2011 Nov.)
Taiwan-France bilateral meeting on Neuroscience, Strasburg, France (2011 Oct.)
UoH-As Joint Workshop, Hyderabad, India (2013 Apr.)
UC Davis, NPAS-UCD bilateral meeting, California, USA (2013 Apr.)
Indo-Taiwan Neuroscience Symposium, “Synapse formation regulated by ubiquitination and deubiquitination”, India (2014 Jan.)
UoH-AS Joint research workshop, “Dendrite development and degeneration”, University of Hyderabad, India (2014 Jan.)
The 10th Asia-Pacific Cell and Molecular Biology Conference, Penghu, Taiwan (2014 Apr.)
Gordon research conference: Molecular & Cellular Neurobiology, Hong Kong (2014 Jul.)

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(13)名、博士生(20)名及專案助理(9)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(v) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

1. 在原計畫執行過程中，發現當時更有未來性更值得深入研究的方向-泛素化(ubiquitination)及類泛素化(Neddylation) 等研究議題，因此開始往此研究發展，泛素- 蛋白降解體途徑是一個分解細胞蛋白質的主要方式。泛素接合酶能辨識該受泛素化的蛋白受質，在降解路徑中扮演調控的角色。我們利用遺傳方法研究 cullin-Ring 接合酶(簡稱 CRL)在果蠅發育中的角色，Cullins 作用為一骨架，組織 CRL 接合酶複合體。Cullin1(Cul1)接合酶在細胞分裂時促進 Hedgehog (Hh) 訊息受動器 -Cubitus interruptus(Ci) C 端的加工；而 Cullin3(Cul3)接合酶在 Hh 訊息高度活化時促進 Ci 的完全降解。Cul3 在果蠅複眼型態形成時調控高度 Hh 訊息活性。CRL 活化需要類似泛素的分子-Nedd8 共價鍵結至 cullin。我們已證明 Cul1 及 Cul3，果蠅基因組中六個 cullin 的其中兩個，其調控受質汰換需要 Nedd8。Nedd8 修飾可促進 CRL 活性，也導致 Nedd8 修飾之 cullin 的降解。因此移除 Nedd8 能循環及保持 cullin 在未修飾且穩定的狀態。我們進一步證明 Nedd8 加工酵素-DEN1 也作用在從許多細胞蛋白上移除 Nedd8。本實驗室的研究計畫走向，不會執著於原訂之框架，我們雖專注於學術研究，但仍時時觀察全球研究風向，適時改變，以求達到最符合經費運用及最新研究趨勢。

2. 延續上一期尖端計畫的研究內容繼續更深入完整的研究，Cullin-RING 泛素(ubiquitin)連接酶(ligases)(CRLs)是在泛素化過程中最大的已知 E3s 家族。CRL 複合體包含兩個主要的組成物—cullin 作為分子骨架來組織 E3 複合體及 RING-finger 蛋白質招募裝載泛素的 E2s。要辨識及連接至受質，每個 CRL 也包含不同的受質接收器。在果蠅的基因體中有六個 cullin(Cul1-Cul6)，而且它們利用各自不同的受質接收器。由

Cul1 所組成的 CRL，也被稱作 SCF，透過 F-box 蛋白質來招募受質；而由 Cul3 所組成的 CRL 是透過 BTB-domain 蛋白質招募受質。在果蠅的基因體中 總共有三十三個 F-box 及六十個 BTB-domain 蛋白質。在這個計畫提案中，我們將鑑識一個新的 BTB domain 蛋白質— Demon，它可能作用於連接到 Hedgehog 訊息傳遞。我們將生產 demon 的突變株並分析其發育上的表型，Cul3/Demon 複合體的生化特性也將被研究。BTB domain 蛋白質中一個也包含 Kelch domain 的次家族被證明作用在 Cul3 連接酶，且在果蠅中有 13 個 BTB-kelch 蛋白質。有研究指出含有 kelch domain 的蛋白質會調控細胞骨架組成，且其中有許多蛋白質是與神經元分支的形成，可塑性及退化有關，我們將專注於 這個次家族在神經發育的可能角色，特別是在多種神經元分支的形成。

由 Cul1 所組成的 CRL，也稱 SCF，調控細胞週期及訊息傳遞過程。我們正研究 SCF 透過控制神經膠質細胞的主蛋白質 GCM 的穩定性而調控神經膠質細胞的發育。我們將探討 GCM 的穩定性和其轉錄活性之間的關聯，以及其對神經膠質細胞 增殖的控制。為了研究 F-box 蛋白質的功能，我們將以 S2 細胞執行對三十三個 F-box 基因在細胞增殖之作用的 RNAi 篩選。進一步的研究將集中於它們在果蠅發育的細胞內角色，及其與 SCF 泛素化活性之關聯。

CRL 活性的調控是此計畫的另一個重點。一個主要的調控是類泛素胜肽—Nedd8 的結合，在一保留的離氨基酸 (lysine) 上共價修飾 cullin。Nedd8 修飾活化了 CRL 的 E3 活性。我們將探討從 cullin 上移除 Nedd8 的機械—CSN(COP9 signalosome)對 SCF 受質之獨特調控。另一個研究焦點在半胱氨酸蛋白酶 Den1 可能與 Nedd8 成熟有關，且會從非 cullin 的其他受質上移除 Nedd8。

3. 在此尖端計畫研究中，在神經樹突形成過程中，我們首次發現 Lrrk 會調控高爾基體前哨的動態模式。且進一步實驗了解 Lrrk 藉由激酶活性結抗一種高爾基體蛋白 Lava lamp 去聯繫高爾基體前哨與在微管蛋白上行進之動力蛋白 dynein 複合體，調控高爾基體前哨的動態模式，進而影響了神經樹突形成及發育。我們亦發現 Lrrk 同源蛋白，是人類中與帕金森氏症有關的 Lrrk2 蛋白，也同樣具有調控神經元中高爾基體前哨動態變化之功能。已知造成帕金森氏症的 Lrrk2 G2019S 突變其過高激酶活性會不正常地地改變高爾基體前哨動態合併造成神經樹突缺陷。因此，本研究結果將有助益發了解 Lrrk2 突變在帕金森氏症中造成神經元退化的致病機制。

6. 既有成果-技術創新：

因添購實驗室個人貴重儀器-LSM 510 雷射掃描共軛焦點顯微鏡、LSM 710 倒立雷射掃描共軛焦點顯微鏡、活體高速動態影像澄清化系統。因添購高階顯微鏡，使得影像解析度大幅提升，又因為個人化設備，可使用時間長，運用上也較有彈性，可加快實驗速度並可多方嘗試研究操作方法及實驗條件。又因顯像技術日益發展，除了觀察一般固定型樣品已無法滿足科學家的研究想法了，故添購活體高速動態影像澄清化系統，且因此機種在台灣也為初步使用階段，本實驗室研究模型又為果蠅，在儀器添購項目及架設亦或參數條件設定上需不斷與工程師討論研究，以求達到符合的影像呈現。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

願意嘗試於台灣尚未投稿亦或甚少投稿的知名期刊，使國際期刊認同台灣研究的價值。

在發育過程中，如何經由基因的調控，決定形形色色、不同種類的神經元—這是我們實驗室早期的工作重點。我們利用果蠅週邊神經系統找到 *amos* 基因，參與在「多樹突神經細胞」的生成 (Neuron, 2000)。這是科學家們長期以來想要尋找的基因，因此在同一期的 Neuron 雜誌上，也專文介紹了這一個重要的研究成果。這篇論文，是國內第一篇獲得發表於 Neuron 國際期刊。除了”內生性”的基因調控，細胞間的交互作用，也扮演了神經命運的主宰。果蠅眼睛感光細胞的發育需要細胞間的交互作用，形成小群規律的排列，這是形成果蠅複眼的第一步。這工作發表在 PNAS (1999)，這一研究成果，也曾被 Developmental Biology 教科書 (Scott F. Gilbert) 列為範例之一。而規律的複眼構造，需要這小群細胞的一個特異行為—90 度的旋轉。我們發現，這一行為，需要前方細胞傳遞一個訊息分子” Scabrous”，這個傳遞是非常準確地，因為它是透過一個細胞延伸出來的小管子，來送達目的地，進而控制細胞的旋轉，這個成果發表在 Dev. Cell (2002)，是國內第二篇發表在這一個頂尖發育領域的期刊。同時間，實驗室的工作重點已轉向蛋白質降解的調控。利用發育中的眼睛組織，我們發現 Hedgehog 訊息傳遞因子 Ci 會受到兩個不同的泛素連接酵素 (Ubiquitin ligase) 調控— 在增生的細胞中受 Cul1 的調控，在分化的細胞中，則受到 Cul3 的調控，這項研究發表在 Gene & Dev. (2002)，同期刊物也有一篇專文介紹我們此一重要的成果。而這一篇 Gene & Dev.，大概也是國內第二篇發表在此一頂尖刊物的文章。因為我們在蛋白質降解及果蠅眼睛發育上的貢獻，我們受到國際重要 Review 雜誌 Trends in Genetics 的邀請，撰寫了一篇回顧性的文章(2003)。蛋白

質的降解調控，吸引了我們極大的興趣，但這調控的機制，又是如何運作呢？非常特別地，我們發現 Nedd8 的共價修飾，除了造成泛素連接酵素的活化，也推動了它的摧毀，這乍聽之下是很令人不解的。但是我們的研究成功地解釋了所謂的”CSN Paradox”在遺傳與生化研究上的衝突，也使得其生理上的意義，變得很完滿—活化的泛素連接酵素必須迅速去活性，否則對細胞而言是有毒性的—這個研究發表在 Nature Cell Biology (2005)。隔年我們也撰寫了這篇論文背後的想法，發表一篇回顧性文章在 Trends in Cell Biology (2006)。

如此的高階調控，有其發育上的意義嗎？我們回到 Hedgehog 訊息傳遞路徑，仔細觀察 Ci 的活化，發現這個微調對特定訊息傳遞有重大影響，主要影響了中等(非最高，也非最低)的傳遞強度。配合數學運算，我們提出如何將”微調”蛋白質降解，轉化成發育上細胞命運的轉換，這研究結果也發表在 Nature Communications (2011)。這篇也是國內第一篇登上這雜誌的文章。

我們對蛋白質降解的調控，逐漸受到了國際間的肯定，並與許多國家(如以色列，韓國，美國及法國)的科學家建立合作關係，研究人員互訪，並皆共同發表論文。其中與法國 Dr. Angela Giagrande 合作成果最為豐碩，我們運用彼此研究室的專長，探討蛋白質降解在神經膠細胞的分裂及分化，並於 2009 年，共同發表一篇論文(PNAS, 2009)，我們並共同獲得第十屆臺法科技獎的肯定，並於法國科學院接受頒獎。我們也繼續合作，並獲臺法研究計畫的支持 (2013-2015)。這些國際重要的研究期刊發表也帶動其他實驗室跟進。

首例與儀器公司簽訂以計畫設備費分期付款購置個人實驗室貴重儀器。

當時甚少有實驗室擁有昂貴的個人型設備，多半是因為高階顯微鏡動輒上千萬，個人實驗室欲添購幾乎無法達到，但若需使用共用儀器，儀器是全所亦或是全院共用，能使用的時間更是有限。意識到這種狀況下，對於研究進度無疑是一大阻礙。因此與當時也算在台灣剛起步的儀器廠商洽談分期購置顯微鏡。此添購方式也使許多實驗室採納此做法。

8. 既有成果-特殊獎項：

National Science Council Excellence in Research Award, 2001-2002, 2003-2005, 2009-2012

National Science Council Frontier Research Grant, 2002-2007, 2007-2012, 2012-2017

Academia Sinica Investigator Award, 2005-2009, 2010-2014

Taiwan-France Science and Technology Award, 2009

Ho Chin-Tui Foundation Award on Outstanding Contributions in Biology, 2013

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Wang CH, Chen GC and <u>Chien CT*</u> (2014). The deubiquitinase Leon/USP5 regulates ubiquitin homeostasis during Drosophila development. Biochem. Biophys. Res. Commun., 452: 369-375	2. 371
2	Tsai PI, Wang MY, Kao HH, Cheng YJ, Lin YJ, Chen RH, and <u>Chien CT*</u> (2012). Activity-dependent retrograde laminin A signaling regulates synapse growth at Drosophila neuromuscular junctions. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 109: 17699 –17704.	9. 423
3	Tsai PI, Wang MY, Kao HH, Cheng YJ, Walker JA, Chen RH, and <u>Chien CT*</u> (2102). Neurofibromin Mediates FAK Signaling in Confining Synapse Growth at Drosophila Neuromuscular Junctions. J. Neurosci., 2012: 32(47) 16971–16981.	5. 924
4	Wu CT, Lin WH, Chen WY, Huang YC, Tang CY, Ho MS, Pi H, and <u>Chien CT*</u> (2011). CSN-mediated deneddylation differentially modulates Ci155 proteolysis to promote Hedgehog signaling responses. Nature Communications. 2: 182.	11. 329
5	Lin HC, Wu JT, Tan BC, and <u>Chien CT*</u> (2009). Cul4 and DDB1 regulate Orc2 localization, BrdU incorporation and Dup stability during gene amplification in Drosophila follicle cells. J Cell Sci., 122:2393-2401.	6. 290
6	Ho MS, Chen H, Chen M, Jacques C, Giangrande A.*, and <u>Chien CT*</u> (2009). Gcm protein degradation suppresses proliferation of glial progenitors. Proc Natl Acad Sci USA. 106:6778-83.	9. 771
7	Knowles A, Koh K, Wu JT, <u>Chien CT</u> , Chamovitz DA, and Blau J.* (2009). The COP9 signalosome is required for light-dependent timeless degradation and Drosophila clock resetting. J Neurosci., 29, 1152-1162.	7. 271
8	Chan Y, Yoon J, Wu JT, Kim HJ, Pan KT, Yim J, and <u>Chien CT.*</u> (2008).	6. 290

	DEN1 deneddylates non-cullin proteins in vivo. J Cell Sci., 121:3218-23. (+The first two contribute equally).	
9	Rencus-Lazar S, Amir Y, Wu J, <u>Chien CT</u> , Chamovitz DA, and Segal D.* (2008). The proto-oncogene Int6 is essential for neddylation of Cul1 and Cul3 in Drosophila. PLoS One, 3, e2239.	4. 411
10	Ho MS, Ou C, Chan , <u>Chien CT</u> .* and Pi H.* (2008). The utility F-box for protein destruction. Cellular and Molecular Life Sciences, 65: 1977-2000 (invited review).	7. 047
11	Ou CY, Wang CH, Jiang J, and <u>Chien CT</u> .* (2007). Suppression of Hedgehog signaling by Cul3 ligases in proliferation control of retinal precursors. Dev Biol., 308(1):106-19.	4. 094
12	Zhang Q, Zhang L, Wang B, Ou CY, <u>Chien CT</u> , and Jiang J.* (2006). A hedgehog-induced BTB protein modulates hedgehog signaling by degrading Ci/Gli transcription factor. Dev Cell. 10:719-29.	9. 338
13	Tan BC, <u>Chien CT</u> , Hirose S, and Lee SC.* (2006). Functional cooperation between FACT and MCM helicase facilitates initiation of chromatin DNA replication. EMBO J. 25(17):3975-85.	9. 643
14	Wu JT, Chan YR, and <u>Chien CT</u> * (2006). Protection of cullin-RING E3 ligases by CSN-UBP12. Trends Cell Biol. 16(7):362-369 (review).	11. 532
15	Ho MS, Tsai PI, and <u>Chien CT</u> * (2006). F-box proteins: the key to protein degradation. J. Biomedical Sci., 13: 181–191 (review).	2. 935
16	Wu JT, Lin SC, Hu YC, and <u>Chien CT</u> * (2005). Neddylation and deneddylation regulate Cul1 and Cul3 protein accumulation. Nat Cell Biol., 7, 1014-20	18. 699
17	Pi H, Huang SK, Tang CY, Sun YH, and <u>Chien CT</u> * (2004) phyllopod is a target gene of proneural proteins in Drosophila external sensory organ development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 8378-8383	9. 423
18	Ou CY, Pi H, and <u>Chien CT</u> * (2003).	9. 858

	Control of protein degradation by E3 ubiquitin ligases in Drosophila eye development. Trends Genetics, 19, 382-389 (review).	
19	Chou YH, and <u>Chien CT</u> * (2002). Scabrous Controls Ommatidial Rotation in the Drosophila Compound Eye. Dev. Cell, 3, 839-850.	9. 338
20	Ou CY, Lin YF, Chen YJ, and <u>Chien CT</u> * (2002). Distinct Protein Degradation Mechanisms Mediated by Cull1 and Cul3 Controlling Ci Stability in Drosophila Eye Development. Genes & Dev., 16, 2403-2414.	10. 042

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：1999.08.01-2004.07.31 及
2004.08.01-2009.07.31 及
2009.08.01-2014.07.31

主持人：李小媛

機關名稱：中央研究院生物醫學研究所

計畫名稱：

- (1) 整合蛋白相關蛋白在大白鼠記憶歷程中的角色及機轉探討
(1999-2004)
- (2) 血清及糖皮質素誘導激素促進記憶形成及 Zif268 表現
(2004-2009)
- (3) 嶄新的類澱粉蛋白引發的細胞內生性保護機制的探討：蛋白激酶
SGK1 訊息傳遞的角色 (2009-2014)

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 15 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：15

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
7.1

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：0

特邀報告之國際會議論文數：15 (包括 symposium session speaker)

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(1) 件 ，專利獲得(1)件

國外專利數目：申請中(1) 件 ，專利獲得(1)件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益()萬

3. 人才培育：博士後研究(9)名、博士生(21)名、碩士生(2)名及專案助理(0)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(✓) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

過去這些尖端計劃的研究成果主要集中在兩個主題上，第一是有關高等動物長期記憶形成的神經和分子生物機制探討，第二是對於類澱粉蛋白造成的神經毒性和導致失智症的神經保護機制探討。在第一個主題上我們發現了 SGK 此蛋白激酶及其訊息傳遞的一個重要功能就是促進長期記憶的形成，此研究結果也對於醣皮質素酮能促進記憶提供了一個很好的分子生物學上的詮釋。此外、我們發現 PIAS1 此蛋白的一個新穎功能是能促進記憶。PIAS1 透過”類小泛素化修飾”一些重要的蛋白進而達成其維持長期記憶的生理效果。PIAS1 原本只知道其在免疫系統的功能，我們第一次發現它在神經系統中的角色。而我們也發現 PIAS1 若是藉由類小泛素化 HDAC1 此蛋白，可以減緩小鼠失智症的進程。另一方面，PIAS1 若是藉由類小泛素化 MeCP2 此蛋白，則可以減緩雷特氏症小鼠的神經及行為功能的缺陷。

6. 既有成果-技術創新：

這些研究成果並無特別技術創新之處，但多數都是融合了現今各種新穎及跨學門的技術來探討相關課題，包括了生化、細胞生物、分子生物、免疫染色、行為科學、電生理學等，使得被探討的題目可以獲得各個層面的驗證。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

上述的這些研究主題與人類的記憶形成與維持有關，也與減緩失智症的進程和挽救雷特氏症的神經和行為缺陷有關。雖然這些研究是在大鼠和有這些疾病的小鼠模式所完成的，但因大、小鼠與人類腦部基因及功能的相似度極高，所以我們的研究成果也有潛在的臨床應用價值。部份成果已申請到了一項國際專利，另一部份的成果則正在申請美國專利中。

8. 既有成果-特殊獎項：

(1) 國科會特約研究員獎, 2003

- (2) 教育部學術獎, 2004
- (3) 國立政治大學講座教授, 2008
- (4) 國立政治大學傑出校友, 2017

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Huang A.M., Wang H.L., Tang Y.P. and Lee E.H.Y.* (1998). Expression of integrin-associated protein gene associated with memory formation in rats. J. Neurosci. , 18: 4305-4313.	5.924
2	Tsai K.J., Chen S.K., Ma Y.L., Hsu W.L. and Lee E.H.Y.* (2002). <i>Sgk</i> , a primary glucocorticoid-induced gene, facilitates memory consolidation of spatial learning in rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 99: 3990-3995. (Track II)	9.423
3	Chao C.C., Ma Y.L., Chu K.Y., Yang Y.C. and Lee E.H.Y.* (2003). Integrin αv and NCAM mediate the effects of glial cell line-derived neurotrophic factor on dopamine neuron survival and outgrowth, dopamine turnover and locomotor activity in rats. Neurobiol. Aging , 24: 105-116.	5.153
4	Yang Y.C., Ma Y.L., Chen, S.K., Wang C.W. and Lee E.H.Y.* (2003). Focal adhesion kinase is required, but not sufficient, for the induction of long-term potentiation in dentate gyrus neurons <i>in vivo</i> . J. Neurosci. , 23: 4072-4080.	5.924
5	Chao C.C., Chiang C.H., Ma Y.L. and Lee E.H.Y.* (2006). Molecular mechanism of the neurotrophic effect of GDNF on DA neurons: role of protein kinase CK2. Neurobiol. Aging , 27: 105-118.	5.153
6	Chao C.C., Ma Y.L. and Lee E.H.Y.* (2007). Protein kinase CK2 impairs spatial memory formation through differential crosstalk with PI3 kinase signaling: activation of AKT and inactivation of SGK1. J. Neurosci. , 27: 6243-6248.	5.924
7	Hsu W.L., Chiu T.H., Tai D.J.C., Ma Y.L. and Lee E.H.Y.* (2009). A novel defense mechanism that is activated on amyloid β insult to mediate cell survival: role of SGK1-STAT1/STAT2 signaling. Cell Death Differ. , 16: 1515-1529.	8.218

8	Tai D.J.C, Hsu W.L., Liu Y.C., Ma Y.L. and Lee E.H.Y.* (2011). Novel role and mechanism of protein inhibitor of activated STAT1 in spatial learning. EMBO J. , 30: 205-220. (This paper is selected for highlighting by the International Molecular Biology Network and the Nature Publishing Group).	9.643
9	Yang Y.C., Ma Y.L., Liu W.T. and Lee E.H.Y.* (2011). Laminin β 1 impairs spatial learning through inhibition of ERK and SGK1 signaling. Neuropsychopharmacology , 36: 2571-2586.	6.399
10	Liu S.Y., Ma Y.L. and Lee E.H.Y.* (2013). NMDA receptor signaling mediates the expression of protein inhibitor of activated STAT1 (PIAS1) in rat hippocampus. Neuropharmacology , 65: 101-113.	4.936
11	Hsu W.L., Ma Y.L., Hsieh D.Y., Liu Y.C. and Lee E.H.Y.* (2014). STAT1 negatively regulates spatial memory formation and mediates the memory-impairing effect of amyloid-beta. Neuropsychopharmacology , 39: 746-758.	6.399
12	Chen Y.C. [§] , Hsu W.L. [§] , Ma Y.L., Tai J.C. and Lee E.H.Y.* (2014). CREB SUMOylation by the E3 ligase PIAS1 enhances spatial memory. J. Neurosci. , 34: 9574-9589. (§: equal contribution)	5.924
13	Lin C.H., Liu S.Y. and Lee E.H.Y.* (2016). SUMO-modification of Akt enhances global SUMOylation and substrate SUMOylation specificity through Akt phosphorylation of Ubc9 and SUMO1. Oncogene , 35: 595-607.	7.932
14	Tai D.J.C. [§] , Liu Y.C. [§] , Hsu W.L. [§] , Ma Y.L., Cheng S.J., Liu S.Y. and Lee E.H.Y.* (2016). MeCP2 SUMOylation rescues Mecp2 mutant-induced behavioral deficits in a mouse model of Rett syndrome. Nature Communications , 7: 10552. doi: 10.1038/ncomms10552. (§: equal contribution)	11.329
15	Tao C.J., Hsu W.L., Ma Y.L., Cheng S.J. and Lee E.H.Y.* (2017). Epigenetic regulation of HDAC1 SUMOylation as an endogenous neuroprotection against A β toxicity in a mouse model of Alzheimer's disease. Cell Death Differ. , doi: 10.1038/cdd.2016.161.	8.218

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：94.08.01-99.07.31; 101.08.01- 106.07.31

主持人：余淑美 特聘研究員

機關名稱：中央研究院 分子生物研究所

計畫名稱：

Hexokinase, Snf1及 1R-MYB蛋白家族在植物糖訊息傳遞及基因調控的功能 (94.08.01-99.07.31)

植物缺糖訊息傳遞與基因調控的分子機制(101.08.01- 106.07.31)

1.計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 11 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：9

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：71/9 = 8.0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：7.8/2 = 3.9

特邀報告之國際會議論文數：28

2.其他產出

國內專利數目：申請中(2)件，專利獲得(2)件

國外專利數目：申請中(2)件，專利獲得(2)件

技術移轉數目：(0)件 // 權利金收益(0)萬 (洽談中)

3.人才培育：

博士後研究(5)名、博士生(7)名、碩士生(4)名及專案助理(10)名。

4.既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5.既有成果-學術研究：

在植物中，糖提供細胞生長所需之碳素源及能量，而糖需求或缺乏可刺激光合作用及養分的轉移。糖缺乏、荷爾蒙及環境之間互通訊息，密切調控植物生長時養分的供應與需求。研究此調控機制在分子層次的運作，有助於控制養分的運送進而增加作物產量。我們利用水稻為模式來研究這些問題，進展如下：(1) 調控 MYBS1 對缺營養反應而進出細胞核及提高活性的機制—在 MYBS1 蛋白質可能磷酸化的位置進行定點突變，製造出持續磷酸化或去磷酸化的 MYBS1。我們發現有糖情況下，較多的 MYBS1 被磷酸化。另外，去磷酸化的 MYBS1 位於細胞核，而磷酸化的 MYBS1 位於細胞質。我們也鑑定出一個 14-3-3 的蛋白質在細胞缺糖時可將 MYBS1 固定在細胞質中。這些結果顯示細胞供糖時 MYBS1 存在於細胞質中，是受到磷酸化及 14-3-3 的調控。(2) MYB-DNA 雙複合體在營養缺乏及荷爾蒙 GA 互通訊息中所扮演的訊息傳遞角色—我們已定出 MYBS1 及 MYBGA 蛋白質相互作用及具有轉錄活性的重要部位。(3) 粒腺體及鈣離子在缺糖及缺氧訊息傳遞中的角色—我們發現粒腺體中的電子傳遞鏈傳出缺糖及缺氧的訊息來活化 CIPK15-SnRK1A-MYBS1 的訊息傳遞途徑。我們也正在測試是否鈣離子具有相同功能。(4) 粒腺體-鈣離子-CIPK15-SnRK1A 在缺糖與缺氧訊息傳遞中的網路—我們正在製造過量及過低表現 CIPK15 的基因轉殖水稻，之後可利用微陣列分析來尋找參與缺糖及缺氧訊息傳遞及根部發育的重要基因。(5) SnRK1 負調控因子的角色—我們已製造 SKIN1 及 SKIN2 基因功能被破壞的基因轉殖水稻，正在評估對水稻產量是否有影響。

6.既有成果-技術創新：

在植物中，糖提供細胞生長所需之碳素源及能量，而糖需求或缺乏刺激光合作用及養分的轉移。在生長中的植物，成熟葉片進行光合作用生產糖（糖源），再運送至生長組織及儲存器官（糖匯集處）。而在新生命開始時，發芽種子或薯球將儲存的澱粉分解生產糖（糖源），然後將糖送至生長中的幼苗及幼葉（糖匯集處）。此種生長及儲存組織之間的糖源（source）及糖匯集處（sink）角色的轉換，能影響植物的生長及最終產量。但是 source 及 sink 組織之間的互通訊息，如何透過糖需求的訊息傳遞及基因調控多半不清楚。

水稻是一種半水生性的植物，可在淹水（或低氧）環境中生長相當長時間，原因是能夠在缺氧情況下製造能量 ATP。最近，我們發現發芽種子對缺氧訊息的接受及傳遞是透過粒腺體及 CBL（鈣離子感應蛋白）-CIPK15（與 CBL 相作用的蛋白磷酸化激酶）-SnRK1A（感應能量的蛋白磷酸化激酶）-MYBS1（轉錄因子）的缺糖訊息傳遞途

徑來調控糖及能量的產生，以便在淹水情況下繼續生長。最近我們也發現各種營養（例如碳、氮及磷）缺乏的訊息，也是透過 CIPK15-SnRK1A 的訊息傳遞途徑來調控 MYBS1，然後 MYBS1 與荷爾蒙 GA 誘導的 MYBGA 相作用，一同被運送至細胞核內。接著兩個 MYB 結合在目標基因啟動子上相鄰的兩個調控 DNA 序列，然後共同活化產生一大群功能不同的營養水解酵素、運送蛋白及調控因子，以便在種子發芽時有效分解儲存的營養。雖然營養缺乏、荷爾蒙及缺氧逆境互通訊息，在植物的生長及產量上具有相當重要性，詳細的調控機制也多半不清楚。

水稻是全球 50% 人口的主要糧食，其基因體組比其他穀類小，易於進行基因轉殖，基因體組已完全解碼，以及具經濟重要性，因此被當作單子葉植物及提供全球主要糧食的穀類作物（包括小麥、玉米、高粱、大麥等）的模式植物，成為進行基礎及生技應用的功能性基因體研究最佳的材料。本計畫針對上述問題研究基因功能，將使我們更加瞭解水稻如何耐缺氧，如何受到缺營養、荷爾蒙及逆境訊息交互調控，有助於設計如何改進植物生長及抗環境逆境的策略，以達到增加作物產量的目的。這些研究極具學術及農業生技創新性。

7.既有成果-社會影響及經濟影響：

為因應全球暖化、環境變遷對糧食安全所造成的威脅，及未來數十年對糧食高度的需求，利用先進生物科技導入傳統育種以加快新品種育成為當務之急。水稻為全球一半人口主要的糧食，也是台灣最重要的農作物，育出可耐乾旱及淹水的水稻品種，以維持永續農業及增加產量，是國際間及台灣水稻育種的重要目標。本計畫最終的目標是育出水稻新品種，以發展水稻種子直播及減少灌溉用水的技術，加速水稻栽培產業的現代化，確保糧食的永續與安全。

我們發現一個從小苗到開花都有表現且受逆境誘導的 SKIN 蛋白，過度及降低 SKIN 表現分別會抑制及促進植株生長及結實。由於 SKIN 本身為一受逆境誘導的基因，一旦被誘導出來，會抑制 SnRK1A 的功能。而 SnRK1A 為一個與調控水稻發芽與產量相關的關鍵基因，因此造成逆境下產量減少。目前大多數的生物科技策略都是藉由提高作物抗逆境基因的表現，來達到各種抗逆境的效果，但是若是沒有將內生性的受逆境誘導的抑制因子如 SKIN 壓制住，其作用會使得作物在逆境時的表現型不如預期，例如生長變慢、產量減少等，因此我們的優點與其他研究相異處在於降低 SKIN 的表現。這樣的效果會比單純只提高抗逆境基因表現的策略來得有效，或是二者同時進行，共同

提高抗逆境的效率。相同的策略可應用在各種作物上，例如：玉米、小麥、甘蔗、大豆、棉花等。

總而言之，稻米為全球一半人口的主食，廣為種植。光是台灣稻米年產值即近新台幣 400 億，但因極端氣候造成損失年平均約台幣 14 億，且逐年增加。例如今年，台灣中南部農作物即歷經缺水及淹水之嚴重損失，而這種極端氣候變化發生的頻率預期將越來越嚴重。研究水稻抵抗極端氣候之基因，可應用於品種改良，不但保障糧食安全、提高台灣農業生技之國際競爭力，也可技術外銷至其他國家。

8.既有成果-特殊獎項：

國內

- 2012 中央研究院院士
- 2012 國立中興大學傑出校友獎
- 2014 台灣傑出女科學家獎（吳健雄學術基金會、台灣萊雅、中華民國婦女聯合會）
- 2016 國立成功大學榮譽講座教授
- 2016 國立中興大學榮譽講座教授

國際

- 2014 國外傑出植物科學家獎，美國植物生物學會(ASPB)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen, P-W, Chiang, C-M, Tseng, T-H and <u>Yu, S-M*</u> (2006) Interaction between Rice MYBGA and GA response element controls tissue-specific sugar sensitivity of α -amylases genes. Plant Cell 18: 2326-2340.	8.538
2	Lu, C-A, Lin, C-C, Lee, K-W, Chen, J-L, Ho, S-L, Huang, L-F, Hsing, Y-I, and <u>Yu, S-M*</u> (2007) The SnRK1A protein kinase plays a key role in sugar signalling during germination and seedling growth of rice. Plant Cell 19: 2484-2499.	8.538
3	Lee, K-W, Chen, P-W, Lu, C-A, Chen, Shu, Ho, T-H D and <u>Yu, S-M*</u> (2009) Coordinated responses to hypoxia and sugar deficiency allows rice seedlings to tolerate flooding. Science Signaling 2: ra61. [Featured cover story in the issue]	7.359
4	Su, C-F, Wang, Y-C, Lu, C-A, Hsieh, T-H and <u>Yu, S-M*</u> (2010) A novel MYBS3-dependent pathway confers cold tolerance in rice. Plant Physiol 153: 145-158.1	6.280

5	Hong, Y-F, Ho, T-H David, Wu, C-F, Ho, S-L, Yeh, R-H, Lu, C-A, Chen, P-W, and <u>Yu, S-M*</u> (2012) Convergent starvation signals and hormone crosstalk in regulating nutrient mobilization upon germination. Plant Cell 24:2857-2873.	8.538
6	Ho, S-L*, Huang, L-F, Lu, C-A, Wang, C-C, Chen, J, and <u>Yu, S-M*</u> (2013) The Sugar starvation- and GA-inducible calcium-dependent protein kinase 1 feedback regulates GA biosynthesis and activates a 14-3-3 protein to confer drought tolerance in rice seedlings. Plant Mol Biol 81:347–361.	3.905
7	Lin, C-R, Lee, K-W, Chen, C-Y, Hong, Y-F, Chen, J-L, Lu, C-A, Chen, K-T, Ho, T-H D and <u>Yu, S-M*</u> (2014) SnRK1A-interacting negative regulators modulate the nutrient starvation signaling sensor SnRK1 in source-sink communication in cereal seedlings under abiotic stress. Plant Cell 26:808-827.	8.538
8	Lee, K-W, Chen, P-W and <u>Yu, S-M*</u> (2014) Metabolic adaptation to sugar/O ₂ deficiency for anaerobic germination and seedling growth in rice. A special issue on Flooding Stress in Plants . Plant, Cell & Environ 37: 2234-2244. (invited review article)	6.169
9	Wu, C-S, Kuo-W-Tin, Chang, C-Yu, Kuo, J-Y, Tsai, Y-T, <u>Yu, S-M</u> , Wu, H-T, and Chen, P-W* (2014) The modified rice <i>αAmy8</i> promoter confers high-level foreign gene expression in a novel hypoxia-inducible expression system in transgenic rice seedlings. Plant Mol Biol 85:147-161.	3.905
10	<u>Yu, S-M*</u> , Lo, S-F and Ho, THD (2015) Source-Sink Communication: Regulated by Hormone, Nutrient, and Stress Cross-signaling. Trends Plant Sci 20: 844-857 (invited review article).	10.899
11	Lo, S-F, Fan, M-J, Hsing, Y-I, Chen, L-J, S, Chen, Wen, I-C, Liu, Y-L, Chen, K-T, Jiang, M-J, Lin, M-K, Rao, M-Y, Yu, L-C, Ho, T-H D*, and <u>Yu, S-M*</u> (2016) Genetic resources offer efficient tools for rice functional genomics research. Plant, Cell & Environ 39:998-1013. (Review).	6.169

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：95.08.01- 100.07.31

主持人：唐堂

機關名稱：中央研究院生物醫學所

計畫名稱：CPAP 與蛋白激酶參與中心體功能與有絲分裂機轉之研究

原五年期起訖時間：103.08.01- 108.07.31

主持人：唐堂

機關名稱：中央研究院生物醫學所

計畫名稱：探討 CEP120 蛋白在中心體複製與細胞分裂的功能

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 6 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：5

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
8.86

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：3.06

特邀報告之國際會議論文數：3

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(3)名、博士生(2)名、碩士生(0)名及專案助理(7)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

重要研究突破：揭開細胞內中心粒複製及生成之謎

細胞中心體含有母、子二顆中心粒，主要是促成細胞纖毛，鞭毛的形成及參與細胞有絲分裂及微管絲的生成。長久以來細胞內母中心粒是如何複製產生子中心粒，一直是細胞生物學家亟待解開之謎。畸形小頭症 (MCPH) 是一種人類遺傳疾病，主要症狀是病人初生時頭圍過小 (較正常嬰兒小三分之一)，並伴隨中，重度智力障礙。推測可能是病患的腦神經幹細胞分裂不正常繼而影響腦細胞數量，導致此等病患腦細胞數目顯著降低。目前已知至少有 12 種 MCPH 基因缺陷會造成畸形小頭症。有趣的是此 12 種 MCPH 蛋白都位於細胞中心體上，但彼此之間功能性的關連卻不甚清楚。過去本研究室首先發現一個新穎性蛋白命名為 CPAP，並揭開此蛋白主要是調控中心粒的複製與長度。此研究成果已發表在國際頂尖學術期刊 (自然—細胞生物學) (Nature Cell Biology)。後來其它學者發現 CPAP (MCPH6) 基因缺陷是造成畸形小頭症病因之一。此外，我們亦發現另一個造成畸形小頭症蛋白 STIL (MCPH7) 的功能。它主要是參與中心粒早期複製，並調控下游 CPAP 蛋白功能。若以 siRNA 來降低 STIL 蛋白量的表現，其結果會抑制細胞內中心粒的複製。反之過量表現則會造成中心粒不正常過多複製。另外有趣的發現是 STIL 蛋白會直接與 CPAP 蛋白作用，且引發畸形小頭症 CPAP 突變蛋白 (E1235V) 會降低與 STIL 結合能力。此結果將二個引發畸形小頭症蛋白，STIL 及 CPAP，功能連接在一起，並證實其與中心粒複製有關。本研究論文提出一分子機轉模式首度來解釋 STIL 蛋白如何與其下游 CPAP 蛋白合作共同參與中心粒複製與生成，研究成果已發表在國際重要學術期刊 (歐洲分子生物學期刊, EMBO J. 2011)。另外我們亦發現 CPAP 會與 CEP120 蛋白共同合作來調控中心粒複製，且 CPAP 在細胞進行有絲分裂時會受 Aurora-A 激酶磷酸化，其主要功能在於維持細胞內中心體的完整性。此成果已發表在國際重要學術期刊 Cell Reports (2016)。根據上述重要的發現我們提出一個重要假設：若干擾神經幹細胞中心粒複製，將會有效抑制神經幹細胞分裂與減少大腦皮層神經細胞數目，繼而引發人類畸形小頭症的病因。

6. 既有成果-技術創新：

無

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

高等動物的細胞分裂包括 DNA 與中心粒 2 種複製；目前學術界對於 DNA 的複製已經相當瞭解，對中心粒的複製卻仍不清楚。本尖端計劃重大發現是向世人呈現細胞分裂過程中的核心謎題之一：CPAP-STIL 蛋白如何影響中心粒的複製。此研究成果已發表在國際頂尖學術期刊「自然/細胞生物學」(Nature Cell Biology), 『歐洲分子生物學期刊』(EMBO J. 2011) 及 Cell Reports(2016)。研究成果未來有可能寫入細胞生物學教科書。另由於醫學界已經發現，CPAP 及 STIL 蛋白基因的缺陷會造成人類畸形小頭症。推測可能是 CPAP 及 STIL 基因突變造成病患神經幹細胞分裂不正常而導致腦細胞數目減少，並造成智力遲緩。因此，預計本研究成果未來將可以促進科學家對腦神經細胞的分裂，腦容量大小，以及人類罕見的畸形小頭症成因之瞭解。

8. 既有成果-特殊獎項：

- 1) Academia Sinica Investigator Award (2010, 2015)
- 2) 第 58 屆教育部學術獎 (2014)
- 3) 第 24 屆王民寧學術研究傑出貢獻獎 (2014)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Hsu, W-B., Hung, L-Y., Tang, C-J. C., Su, C-L., Chang, Y., and <u>Tang, T. K.*</u> (2008) Functional characterization of the microtubule-binding and -destabilizing domains of CPAP and d-SAS-4. <i>Exp. Cell Res.</i> 314, 2591-2602.	3. 378
2	Tang, C-J. C., Fu, R-H., Wu, K-S, Hsu, W-B., and <u>Tang, T. K.*</u> (2009) CPAP is a cell-cycle regulated protein that controls centriole length. <i>Nat. Cell Biol.</i> 11, 825-831.	18. 699
3	Tang CJ, Lin SY, Hsu WB, Lin YN, Wu CT, Lin YC, Chang CW, Wu KS, <u>Tang TK*</u> (2011) The human microcephaly protein STIL interacts with CPAP and is required for procentriole formation. <i>EMBO J</i> 30: 4790-4804	9. 643
4	Chang, C-W., Hsu, W-B., Tsi, J-J., Tang, C-J. C., <u>Tang. T.K.*</u> (2016) CEP295 interacts with microtubules and is required for centriole elongation. <i>J. Cell Sci.</i> 129(13):2501-2513.	4. 706
5	Change, H-F., Lee, Y-S., <u>Tang, T.K.</u> , Cheng, J-Y. (2016) Pulsed DC electric field-induced differentiation of cortical neural precursor cells. <i>PLoS One</i> , 11(6):e0158133.	3. 057

6	Chou, E-J., Hung, L-Y., Tang, C-J. C., Hsu, W-B., Wu, H-Y., Liao, P-C., <u>Tang, T.K.</u> *(2016) Phosphorylation of CPAP by Aurora-A maintains spindle pole integrity during mitosis. <i>Cell Reports</i> 14: 2975-2987.	7. 870

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：102.08.01- 107.07.31

主持人：賴明宗

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：調控 HIF-1 α 主導之細胞免疫力：免疫耐受性及發炎性自體免疫反應之決定

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 10 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：7

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
8.040

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：8.791

特邀報告之國際會議論文數：8

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0) 件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0) 件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0) 萬

3. 人才培育：博士後研究(9)名、博士生(5)名、碩士生 3 名及專案助理(8)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

本計畫在學術研究成果方面，執行三年多發表的論文中包括兩篇 *Nature Communications*，一篇 *Blood*，另一篇 *Cell Death Diff* (2014) 並已被引用 30 次。本計畫主要目標為探討藉調控 T 細胞 HIF-1 α 蛋白來調節發炎性免疫反應和免疫耐受。Th17 細胞會造成多種發炎性免疫疾病，我們展示了 DAPK 抑制 Th17 細胞分化並防止 Th17 細胞所主導之自體免疫疾病。我們發現 DAPK 以一種全新方式特定在 T 細胞引發 HIF-1 α 蛋白的降解。HIF-1 α 在很多細胞都位在細胞核內，但 HIF-1 α 在 T 細胞則同時分佈在細胞核及細胞質，使 HIF-1 α 蛋白能在細胞質與 DAPK 作用。DAPK 也與 PHD2 作用，增進了 HIF-1 α -PHD2 的結合。DAPK 因而促進 HIF-1 α 蛋白脯氨酸羥基化而被被蛋白酶體分解。若將 DAPK 基因剔除會導致 HIF-1 α 蛋白過量累積，Th17 的大量表現，以及實驗小鼠多發性硬發症的惡化。若再將 HIF-1 α 基因剔除可使 *Dapk*^{-/-} Th17 細胞分化恢復正常，避免實驗小鼠多發性硬發症產生，證實了 HIF-1 α 與 DAPK 在致病上的負連結。因此增進 T 細胞 DAPK 表現可防治 Th17 細胞所引發之發炎性疾病，我們正進行促進 DAPK 表現的小分子藥物篩選。本成果發表在 *Nature Communications* (2016)。

調節性 T 細胞 (Tregs) 是維持免疫耐受的重要成員，而其主轉錄因子 Foxp3 蛋白會被 HIF-1 α 破壞。我們也找到一個泛素連結酶 *deltex1* (DTX1)，在活體內保護調節性 T 細胞免於 HIF-1 α 的干擾。在體外培養系統，DTX1 基因剔除與野生調節性 T 細胞都能有效抑制 T 細胞的活化。然而在小鼠活體上，缺少 DTX1 的調節性 T 細胞無法抑制 T 細胞活化及所引發的腸炎和呼吸道過敏。我們觀察到缺乏 DTX1 調節性 T 細胞與作用型 T 細胞同時轉移到小鼠時，Foxp3 的表現量明顯減少，因而失去抑制功能。我們發現 DTX1 與 HIF-1 α 間的拮抗作用，DTX1 在調節性 T 細胞的表現導致 HIF-1 α 蛋白的下降，維持了 Foxp3 蛋白表現量。我們的結果指出 DTX1 藉維持 Foxp3 蛋白表現量，展現了在活體上控制調節性 T 細胞穩定度的新個層次。本成果發表在 *Nature Communications* (2015)。我們也同時在篩選增進 DTX1 表現的小分子藥物。

我們也發現藉 XIAP 來穩定調節性 T 細胞另一個新機制。我們發現 XIAP 是在體外和活體上維持 Foxp3 蛋白穩定度及防止調節性 T 細胞失去抑制性能所必需。XIAP 缺失會導致調節性 T 細胞不穩定及產生發炎性細胞激素，因此遇到感染會造成持續無法控制的發炎，而導致死亡。我們找到使用抗體阻擾發炎性細胞激素作用，可以回復調節性 T 細胞的抑制性能。我們展示了將對抗發炎性細胞激素受體的抗體，

連同體外培養的調節性 T 細胞一起使用，可有效抑制原本致命的發炎性感染。這發現指出臨床使用調節性 T 細胞治療發炎性疾病及自體免疫疾病更有效的新方式。本成果之論文正送審中。

IL-1 β 也參與 Th17 細胞分化。我們也意外發現 c-FLIP_L 是個傳統發炎複體的活化分子，因而調控 caspase-1 的活化和的 IL-1 β 產生。我們發現 c-FLIP_L 會與 NLRP3 及 procaspase-1 交互作用，且 c-FLIP_L 在活細胞上與 NLRP3 發炎複體連結。c-FLIP_L 是 NLRP3 發炎複體完全組合以及位移到粒腺體所必需。我們的結果顯示 c-FLIP_L 可作為治療發炎複體過度活化所引起的發炎性疾病。本成果發表在 *Cell Death Diff* (2014)。

6. 既有成果-技術創新：

由於 HIF-1 α 參與多種疾病的產生，最近幾年藥廠已開發了特定抑制 HIF-1 α 的藥物。然而 HIF-1 α 為生理上執行缺氧反應的關鍵分子，全身性抑制 HIF-1 α 會產生各種不良副作用。本計畫成果在技術創新之一，為利用 HIF-1 α 在一般細胞只表現於細胞核而在 T 細胞會表現在細胞質的特性，展示了可以只在 T 細胞特定抑制 HIF-1 α ，而不會影響其他器官 HIF-1 α 的表現。這個技術創新，使我們可利用增進 DAPK 或 DTX1 來特定治療 HIF-1 α 在 T 細胞所引起的發炎性疾病，而不會干擾 HIF-1 α 在其他細胞的正常功能。

本計畫成果另個技術創新，為發現增進調節性 T 細胞穩定性在活體上的新方法。使用大量的調節性 T 細胞已知對病人不會有副作用，但多年來調節性 T 細胞在臨床上試驗一直侷限於其微弱之療效，未能推廣。我們使用對抗發炎性細胞激素受體的抗體，連同在體外培養的調節性 T 細胞，在活體上有效抑制會致命的發炎性感染。此技術創新結合了原本缺乏效用的兩種療法，而成為有效對抗發炎疾病及自體免疫疾病的治療方式。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

我們發現調控調節性 T 細胞和 Th17 細胞的新機制，調節性 T 細胞是免疫耐受的主要成員，而 Th17 細胞主導發炎性免疫反應。這些發現顯著除了增進了對免疫耐受和 Th17 細胞的了解，並提供可能調控調節性 T 細胞及 Th17 細胞的新方法，將有助未來在臨床上的運用。有效抑制 Th17 細胞和誘發 T 細胞耐受將可用於治療自體免疫疾病包括風濕性關節炎，多發性硬發症，和牛皮癬等，減少器官移植的排斥，並降低過敏性疾病。有效提昇 Th17 細胞和抑制調節性 T 細胞則可用來對抗癌症及感染疾病。簡而言之，在社會影響方面，本研究已有成

果可很快應用在治療發炎性免疫疾病。在經濟影響方面，我們正以我們的發現為指標，進行篩選小分子藥物，初步有幾個候選者，如經進一步在細胞及活體上確認，將可進入藥物開發。

8. 既有成果-特殊獎項：

受邀在第 15 屆及 16 屆美州華人生物科學學會學術研討會演講，並在擔任 2016 發炎新知國際研討會主講(Keynote Speaker)。

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1 (舉例)	XXX, and XXX* (2016). K63-polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF-1 α and dictates H3K56 acetylation to promote hypoxia-induced tumor progression. Nature Communications, 1, 136. doi: 10.1038/ncomms13644	11.329
1	Lai MZ* , Chen RH*. (2014) Regulation of inflammation by DAPK. Apoptosis 2014,19:357-363.	3.592
2	Wu YH, Kuo WC, Wu YJ, Yang KT, Chen ST, Jiang ST, Gordy C, He YW, Lai MZ* . (2014) Participation of c-FLIP in NLRP3 and AIM2 inflammasome activation. Cell Death Diff, 21, 451-461.	8.218
3	Hsu TS, Hsiao HW, Wu PJ, Liu WH, and Lai MZ* . (2014) Deltex1 promotes protein kinase C θ degradation and sustains Casitas B-lineage lymphoma expression. J Immunol, 193, 1672-1680.	4.985
4	Hsieh WC, Chuang YT, Chiang IH, Hsu SC, Miao SC, Lai MZ* . (2014) Inability to resolve specific infection generates innate immunodeficiency syndrome in <i>Xiap</i> ^{-/-} mice. Blood, 124, 2847-2857.	11.847
5	Hsiao HW, Hsu TS, Liu WH, Hsieh WC, Chou TF, Wu YJ, Jiang ST, Lai MZ* . (2015) Deltex1 antagonizes HIF-1 α and sustains the stability of regulatory T cells <i>in vivo</i> . Nature Communications, 6, 6353. doi:10.1038/ncomms7353.	11.329
6	Wu YJ, Wu YH, Hsiao HW, He YW, Lai MZ* . (2015) Cellular FLIP inhibits myeloid cell activation by suppressing selective innate signaling. J Immunol, 195, 2612-2623.	4.985
7	Cho CY, Lee KT, Chen WC, Wang CY, Chang YS, Huang HL, Hsu HP, Yen MC, Lai MZ , Lai MD*. (2016) MST3 promotes proliferation and tumorigenicity through the VAV2/Rac1 signal axis in breast cancer. Oncotarget 7, 14586-14604.	5.008

8	Wu YH, Lai MZ* . (2016) Measuring NLR Oligomerization V: In Situ Proximity Ligation Assay. <i>Methods Molecular Biology</i> , 1417, 185-195. DOI:10.1007/978-1-4939-3566-6_12	NA (non SCI)
9	Chou TF, Chuang YT, Hsieh WC, Chang PY, Mo ST, Hsu TS, Miaw SC, Chen RH, Kimchi A, Lai MZ* . (2016) Tumor suppressor death-associated protein kinase targets cytoplasmic HIF-1 α for Th17 suppression. <i>Nature Communications</i> , 7, 11904. doi: 10.1038/ncomms11904.	11.329
10	Wang, Y. T., Chen, J., Chang, C. W., Jen, J., Huang, T. Y., Chen, C. M., Shen, R., Liang, S. Y., Cheng, I. C., Yang, S. C., Lai, W. W., Cheng, K. H., Hsieh, T. S., Lai, M. Z. , Cheng, H. C., Wang, Y. C., Chen, R. H.* (2017) WDR4-driven PML destruction fosters immunosuppressive and pro-metastatic lung tumor microenvironment. <i>J Clin Invest</i> , (In Press)	12.575

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：96.08.01- 101.07.31

主持人：邱子珍

機關名稱：中央研究院農業生物科技研究中心

計畫名稱：微型核醣核酸 miR399 和泛素接合酵素 UBC24 對植物體內磷酸恆定調控路徑之探討

原五年期起訖時間：102.08.01- 107.07.31

主持人：邱子珍

機關名稱：中央研究院農業生物科技研究中心

計畫名稱：阿拉伯芥和水稻之微型核醣核酸 827 和其目標基因對磷酸運送之調控

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 18 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數： 18

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
7.222

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數： 0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)： 0

特邀報告之國際會議論文數：22

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(8)名、博士生(4)名、碩士生(0)名及專案助理(15)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(*) TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

在尖端計畫的支持下，利用分子遺傳學、細胞生物學、膜蛋白質體學、生物質訊學、及高通量小分子 RNA 定序等方法，我們的團隊首次揭露微型核糖核酸 (microRNA) 為協助植物應變缺磷逆境的重要分子機制。在磷肥充裕的環境下，miR399 和 miR827 微型核糖核酸的表現量相當低，導致其目標基因—PHO2(泛素接合酶)與 NLA(泛素連接酶)高度表達。而 PHO2 與 NLA 又分別位於細胞內膜系統(ER、Golgi)和細胞膜上，調控 PHO1 和 PHT1 兩個磷酸鹽運輸蛋白(phosphate transporter)的量，以維持適量的磷酸鹽吸收與轉運，並避免植物過度吸收。反之，當磷肥缺乏時，miR399 和 miR827 的表現大量被誘導，抑制了 PHO2 與 NLA 的表達，進而增加了磷酸鹽運輸蛋白的穩定，提高對磷酸鹽的吸收與轉運。miR399-PHO2 和 miR827-NLA 這兩個功能模組，精密監控磷酸鹽的吸收與轉運，以因應土壤中磷肥的多寡。除此，我們的團隊發現，植物感受到缺磷時，miR399 率先由葉片產生，透過維管束運移到根部，進而抑制根部 PHO2 的表現，顯示 miR399 在缺磷時，扮演葉片與根部相互溝通的重要訊息分子。此外，miR399-PHO2 的功能模組在演化過程中，在不同植物物種間是被保留的，可見此調控系統之重要性。

最近，我們的團隊利用分子遺傳、核磁共振、異質表達及高通量 RNA 定序等方法，進一步發現 miR827 的另一個目標基因—PHT5，是位於細胞內液泡膜上(vacuolar membrane 或 tonoplast)的磷酸鹽運輸蛋白，扮演著儲存磷酸鹽並調控細胞質中磷酸鹽濃度恆定的重要角色，解開了植物液泡如何儲存磷酸鹽之謎，對植物體內磷酸鹽在不同層次的運輸與訊息的調控網絡提供新的思路。

專業學術成果重點：

- 首度發現微型核糖核酸(microRNA)對調控植物營養吸收的重要功能。
- 揭露 PHO2 為 miR399 目標基因的身份，和其調控 PHO1 的角色。
- 揭露 miR399 是葉部至根部傳導缺磷訊息的分子，提供 microRNA 在植物長距離運輸的第一個證據。

- 首度報導磷酸鹽運輸蛋白在降解層面的調控。
- 首度報導 miR399-PHO2 和 miR827-NLA 功能模組，共同監控磷酸鹽之吸收與運輸。
- 揭露液泡膜上磷酸鹽轉運蛋白如何調控細胞質磷酸鹽濃度恆定，進而影響植物生長發育的重要性。
- 首次報導鈣離子參與植物體內磷酸鹽訊息的傳導。

學術成果受國際肯定：

- 研究成果發表於國際知名的學術期刊（如 *Plant Cell*、*Nature Communications*）。
- 論文引用次數於最近五年超過 3,000 次。
- miR399-PHO2 相關的研究成果於 2008 年被美國植物生理學期刊評為具“高度影響力”的發現
- 因高論文引用率，獲 2011「湯森路透科學卓越研究獎」。
- 受邀於重要期刊撰寫多篇回顧及評論文章（如 2009 *Current Biology in Plant Biology*、2011 *Annual Review of Plant Biology*、2014 *Trends in Plant Science* 等）。
- 多次受邀於重要國際會議演講，例如 2014 年於法國 5th International Symposium on Phosphorus in Soils and Plants 擔任 keynote speaker。

6. 既有成果-技術創新：

- 協助發展蛋白質體學的應用，我們的質譜分析提供了阿拉伯芥根部膜蛋白質體的資料庫，可以被應用在植物根部的相關研究上。
- 我們發現 NLA 所具有的 SPX 蛋白質區域，是其用來與磷酸鹽轉運蛋白結合，此一特殊的蛋白質區域，可應用於調節蛋白質的穩定度、或是應用到不同蛋白質的控制機制上。
- 我們發展了一套 ^{31}P 核磁共振在植物上的分析應用，藉此發現 *pht5* 突變株液泡累積的磷酸鹽明顯下降，此一方法可用來進一步篩選出其他影響液泡磷酸鹽的基因，更進一步用來了解農作物，如何貯存或再利用液泡中的磷酸鹽以提供持續的生長。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

社會服務、國際合作與作育英才：

- 於 2013-2015 年擔任科技部生命科學研究發展司、農業資源學門召集人，協助推動國內農業科學的研究。

- 2015 年於科技部舉辦記者會，介紹研究成果對環境、社會及農業永續的重要性。
- 接受科技部《科學發展》月刊採訪，文章於 2016「台灣新發現」專欄發表。
- 擔任專業學術期刊論文與特刊之編輯和審查。
- 擔任國際植物分子生物學大會之董事會成員（2010 - 迄今），協助植物分子生物學國際會議之舉辦。
- 積極與國內、外頂尖科學家合作，如美國、英國、法國、荷蘭、瑞士、西班牙、日本。
- 培育優秀年青新秀，多位已於國內外完成博士學位、從事博士後研究或任職於大專院校，如臺大園藝系、臺大農藝系、清大生命科學系。

「磷」是所有生物生長繁衍不可或缺的元素，磷酸鹽(phosphate)是植物直接吸收的主要磷肥型式，但在土壤中大部份的磷酸鹽容易流失、或是被固定，而無法被植物有效利用，因而限制了植物生長及影響作物的產量。針對目前有限的磷礦資源、大量施用磷肥所耗之成本、以及過度施用磷肥所造成的環境污染，磷肥施用的永續經營已成為全球未來農業生產、糧食安全的重要課題。

我們的團隊專注於了解植物在低磷逆境下應變措施之特有基因的功能，探討植物感應外在磷肥的多寡、訊息之傳遞以及如何維持細胞中磷酸鹽濃度恆定的相關機制。我們的研究成果，在農業的應用層面，特別是提高農作物對磷肥的吸收和利用效率，奠定了扎實的知識基礎並提供有用的資訊及策略，例如，如何增進根部對磷酸鹽的吸收、以及提高液泡中儲存的磷酸鹽之利用。改善農作物對磷肥的利用效率，將可降低磷肥的使用量，不僅能減少農作物的生產成本，同時也可防止從農田溢出的磷肥對生態環境的衝擊，更重要的是對於以非再生資源為主的磷肥，達到永續農業經營的目標。

8. 既有成果-特殊獎項：

- 2011 國科會傑出研究獎
- 2014 科技部傑出研究獎
- 2011 湯森路透科學卓越研究獎 (Thomson Reuters Taiwan Research Day and Research Front Awards)
- 2007 中央研究院年輕學者研究著作獎
- 2013 臺灣大學園藝暨景觀學系傑出系友

- 2009-2013 中央研究院前瞻計畫 (Academia Sinica Career Development Award)
- 2017-2021 中央研究院深耕計畫 (Academia Sinica Investigator Award)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chien, P.-S., Chiang, C.-B., Wang, Z., Chiou T.-J.* (2017) MicroRNA-mediated Signaling and Regulation of Nutrient Transport and Utilization. <i>Curr. Opin. Plant Biol.</i> (accepted).	6.780
2	Yang, S.-Y., Huang, T.-K., Kuo, H.-F., Chiou, T.-J.* (2017) Role of vacuoles in phosphorus storage and remobilization. <i>J. Exp. Bot.</i> DOI: https://doi.org/10.1093/jxb/erw481	5.677
3	Liu, T.-Y., Huang, T.-K., Yang, S.-Y., Hong, Y.-T., Huang, S.-M., Wang, F.-N., Chiang, S.-F., Tsai, S.-Y., Lu, W.-C. and Chiou, T.-J.* (2016) Identification of plant vacuolar transporters mediating phosphate storage. <i>Nature Commun.</i> 7: 11095.	11.329
4	Liu, T.-Y., Lin, W.-Y., Huang, T.-K. and Chiou, T.-J.* (2014) MicroRNA-mediated surveillance of phosphate transporters on the move. <i>Trends in Plant Sci.</i> 19: 647-655.	10.899
5	Lin, W.-Y., Huang, T.-K., Leong, S. J., and Chiou, T.-J.* (2014) Long-distance call from phosphate: systemic regulation of phosphate starvation responses. <i>J. Exp. Bot.</i> 65: 1817-1827.	5.677
6	Lin, W.-Y., Huang, T.-K. and Chiou, T.-J.* (2013) NITROGEN LIMITATION ADAPTATION, a target of microRNA827, mediates degradation of plasma membrane-localized phosphate transporters to maintain phosphate homeostasis in Arabidopsis. <i>Plant Cell</i> 25: 4061-4074.	8.538
7	Huang, T.-K., Han, C.-L., Lin, S.-I., Chen, Y.-J., Tsai, Y.-C., Chen, J.-W., Lin, W.-Y., Chen, P.-M., Liu, T.-Y., Chen, Y.-S. and Chiou, T.-J.* (2013) Identification of downstream components of ubiquitin-conjugating enzyme PHOSPHATE2 by quantitative membrane proteomics in Arabidopsis roots. <i>Plant Cell</i> 25: 4044-4060.	8.538
8	Liu, T.-Y., Huang, T.-K., Tseng, C.-Y., Lai, Y.-S. Lin, S.-I., Lin, W.-Y., Chen, J.-W. and Chiou, T.-J.* (2012) PHO2-dependent	8.538

	degradation of PHO1 modulates phosphate homeostasis in Arabidopsis. <i>Plant Cell</i> 24: 2168-2183.	
9	Liu, T.-Y., Aung, K. Tseng, C.-Y., Chang, T.-Y. and Chiou T.-J.* (2011) Vacuolar Ca ²⁺ /H ⁺ transport activity is required for systemic phosphate homeostasis involving shoot-to-root signaling in Arabidopsis. <i>Plant Physiol.</i> 156: 1176-1189.	6.280
10	Kuo, H.-F. and Chiou, T.-J.* (2011) The role of miRNAs in phosphorus deficiency signaling. <i>Plant Physiol.</i> 156: 1016-1024.	6.280
11	Chiou, T.-J.* and Lin, S.-I. (2011) Signaling network in sensing phosphate availability in plants. <i>Ann. Rev. Plant Biol.</i> 62: 185-206.	22.131
12	Lin, S.-I., Santi, C., Jobet, E., Lacut, E., El Kholti, N., Karlowski, W. M., Verdeil, J.-L., Breitler, J. C., Périn, C., Ko, S.-S., Guiderdoni, E., Chiou, T.-J.* and Echeverria, M.* (2010) Complex regulation of two target genes encoding SPX-MFS proteins by rice miR827 in response to phosphate starvation. <i>Plant Cell Physiol.</i> 51: 2119-2131.	4.319
13	Hsieh, L.-C. Lin, S.-I, Kuo, H.-F. and Chiou, T.-J.* (2010) "Abundance of tRNA-derived small RNAs in phosphate-starved Arabidopsis roots", <i>Plant Signal. Behav.</i> 5: 537-539.	–
14	Hsieh, L.-C., Lin, S.-I., Shih, A C.-C., Chen, J.-W., Lin, W.-Y., Tseng, C.-Y., Li, W.-H. and Chiou, T.-J.* (2009) Uncovering small RNA-mediated responses to phosphate-deficiency in Arabidopsis by deep sequencing. <i>Plant Physiol.</i> 151, 2120-2132.	6.280
15	Liu, T.-Y., Chang, C.-Y. and Chiou, T.-J.* (2009) The long-distance signaling of mineral macronutrients. <i>Curr. Opin. Plant Biol.</i> 12:312-319.	6.780
16	Lin, W.-Y., Lin, S.-I. and Chiou, T.-J.* (2009) Molecular regulators of phosphate homeostasis in plants. <i>J. Exp. Bot.</i> 60: 1427-1438.	5.677
17	Lin, S.-I. and Chiou, T.-J.* (2008) Long-distance movement and differential targeting of microRNA399s. <i>Plant Signal. Behav.</i> 3: 722-724.	–
18	Lin, S.-I., Chiang, S.-F., Lin, W.-Y., Chen, J.-W., Tseng, C.-Y., Wu, P.-C. and Chiou, T.-J.* (2008) Regulatory network of microRNA399 and PHO2 by systemic signaling. <i>Plant Physiol.</i> 147: 732-746.	6.280

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：1) 99.08.01- 104.07.31, 2)
104.08.01- 109.07.31

主持人：呂俊毅

機關名稱：中央研究院分子生物所

計畫名稱：1) 酵母菌種化的分子機制，2) 表現型穩定性的
機制和演化

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 19 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：14

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
6.289

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇
數)：6.020

特邀報告之國際會議論文數：10

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得(1) 件

國外專利數目：申請中(1) 件，專利獲得() 件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益() 萬

3. 人才培育：博士後研究(3) 名、博士生(6) 名、碩士生
(6) 名及專案助理(4) 名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

1) 本研究計畫的執行，在探討物種與族群間，遺傳不相容性的分子機制與其演化的過程。我們的研究成果，不但回答了基礎生物學的一個重要問題，更進一步指出，粒線體在其中扮演的關鍵角色。近年來，在許多遺傳疾病和癌症細胞中，都有發現粒線體的缺陷，但這些缺陷產生的原因，大部分仍然不明。如果這些缺陷本身是來自族群間的遺傳不相容性，它合理解釋了這些疾病的普遍性。目前這個理論，已受到國際學界的重視，也有更多國際學者投入，做更深的研究與了解。

2) 長期以來，科學家一直相信細胞中含有主緩衝系統，可以在一般或極端條件下維持和調節表現型的穩定性。但是到目前為止，只有熱休克蛋白 90 基因已被確定具有主緩衝系統的功能，我們將研究主緩衝系統如何影響生物族群的演化軌跡，與它如何塑造野生酵母菌種的基因組結構。鑑於許多慢性健康問題，如老化和癌症，皆有可能是由於主緩衝系統的缺陷所引起。如果我們可以對這個系統的短期和長期功效有一個全面的了解，將在基礎科學和醫學上，都有深遠的影響。

6. 既有成果-技術創新：

現代社會中，粒線體相關疾病(如神經退化或癌症)已給人類族群造成沉重負擔。由於許多粒線體缺陷的緣由仍然不明，生物學家也努力用各種不同的方式，嘗試找出病因。我們研究結果所衍生的理論，已為這些擾人的困境，提供一個新的思考方向與解決途徑。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

1. 國際重要學術會議多次大會講座與講者(Keynote lectures and invited talks)。

2. 獲選為 2016 年 EMBO 酵母菌演化與生態國際會議(在德國海德堡舉辦)的主辦人。

3. 應邀為國際期刊「微生物細胞」(Microbial Cell)的編輯委員。

4. 應邀為國際期刊「美國科學公共圖書館遺傳學」(PLOS Genetics)的客座編輯委員。

8. 既有成果-特殊獎項：

HHMI 國際年輕學者決賽入選名單 (民國 100 年)

國科會傑出研究獎 (民國 102 年)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chang, S.-L. and Leu, J.-Y.* (2011). A tradeoff drives the evolution of reduced metal resistance in natural populations of yeast. PLoS Genetics, 7(3): e1002034.	6. 661
2	McDonald, M.J., Wang, W.C., Huang, H.-D.* and Leu, J.-Y.* (2011). Clusters of nucleotide substitutions and insertion/deletion mutations are associated with repeat sequences. PLoS Biology, 9(6): e1000622.	8. 668
3	Liu, I.-C., Chiu, S.-W., Lee, H.-Y. and Leu, J.-Y.* (2012). The histone deacetylase Hos2 forms an Hsp42-dependent cytoplasmic granule in quiescent yeast cells. Molecular Biology of the Cell, 23(7): 1231-1242.	4. 037
4	McDonald, M.J., Hsieh, Y.-Y., Yu, Y.-H., Chang, S.-L. and Leu, J.-Y. (2012). The evolution of low mutation rates in experimental mutator populations of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Current Biology, 22: 1235-1240.	8. 983
5	Chang, S.-L., Lai, H.-Y., Tung, S.-Y. and Leu, J.-Y.* (2013). Dynamic large-scale chromosomal rearrangements fuel rapid evolution in yeast populations. PLoS Genetics, 9(1): e1003232.	6. 661
6	Hsieh, Y.-Y., Hung, P.-H., Leu, J.-Y.* (2011). Hsp90 regulates non-genetic variation in response to environmental stress. Molecular Cell, 50: 82-92.	13. 958

7	Kumaran, R., Yang, S.-Y. and Leu, J.-Y.* (2013). Characterization of chromosome stability in diploid, polyploid and hybrid yeast cells. PLoS One, 8(7): e68094.	3. 057
8	Gopinath, R.K., You, S.-T., Chien, K.-Y., Swamy, K.B.S., Yu., J.-S., Schuyler, S.C.* and Leu, J.-Y.* (2014). The Hsp90-dependent proteome is conserved and enriched for hub proteins with high levels of protein-protein connectivity. Genome Biology and Evolution, 6: 2851-2865.	4. 098
9	Siegal, M.L.* and Leu, J.-Y.* (2014). On the nature and evolutionary impact of phenotypic robustness mechanisms. Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics, 45: 495-517.	9. 352
10	Chou, J.-Y.* and Leu, J.-Y.* (2015). The Red Queen in mitochondria: cyto-nuclear co-evolution, hybrid breakdown and human disease. Frontiers in Genetics, 6: 187.	New journal
11	Chang, S.-L., Leu, J.-Y.* and Chang, T.-H.* (2015). A population study of killer viruses reveals different evolutionary histories of two closely related <i>Saccharomyces sensu stricto</i> yeasts. Molecular Ecology, 24: 4312-4322.	5. 947
12	McDonald, M.J., Chou, C.-H., Swamy, K.B.S., Huang, H.-D. and Leu, J.-Y.* (2015). The evolutionary dynamics of tRNA-gene copy number and codon-use in <i>E. coli</i> . BMC Evolutionary Biology, 15: 163.	3. 406
13	Lee, H.-Y., Cheng, K.-Y., Chao, J.-C. and Leu, J.-Y.* (2016). Differentiated cytoplasmic granule formation in quiescent and non-quiescent cells upon chronological aging. Microbial Cell, 3(3): 109-119.	New journal
14	Gopinath, R.K. and Leu, J.-Y.* (2016). Hsp90 maintains proteostasis of the galactose utilization pathway to prevent cell lethality. Molecular and Cellular Biology, 36: 1412-1424.	4. 427
15	McDonald, M.J.*, Yu, Y.-H., Guo, J.-F., Chong, S.-Y., Kao, C.-F. and Leu, J.-Y.* (2016). Mutation at a distance caused by homopolymeric guanine repeats in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	New journal

	Science Advances, 2: e1501033.	
16	Lu, Y.-J., Swamy, K.B.S. and Leu, J.-Y.* (2016). Experimental evolution reveals interplay between Sch9 and polyploid stability in yeast. PLoS Genetics, 12(11): e1006409.	6. 661
17	Jhuang, H.-Y., Lee, H.-Y. and Leu, J.-Y.* (2017). Mitochondrial-nuclear co-evolution leads to hybrid incompatibility through pentatricopeptide repeat proteins. EMBO Reports, 18: 87-101.	7. 739
18	Gopinath, R.K. and Leu, J.-Y.* (2017). Hsp90 mediates the crosstalk between galactose metabolism and cell morphology pathways in yeast. Current Genetics, 63: 23-27.	3. 385
19	Zhou, N., Swamy, K.B.S., Leu, J.-Y., McDonald, M.J., Galafassi, S., Compagno, C. and Piskur, J. (2017). Coevolution with bacteria drives the evolution of aerobic fermentation in <i>Lachancea kluyveri</i> . PLoS One, 12(3): e0173318.	3. 057

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：(1) 1998.08.01- 2003.07.31
(2) 2007.08.01- 2012.07.31

主持人：林淑端 (LIN-CHAO, SUE-DUAN)
機關名稱：中央研究院分子生物研究所
計畫名稱：(1)原核細胞 RNA 降解機制的研究
(2)RNA 分解複合體與外切核酸酵素複合體運作的分子機制

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 10 篇
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：9 篇
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：8.26 (74.39/9)
非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1 篇
非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：10.3
特邀報告之國際會議論文數：10 invited talks

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件
國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件
技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0) 萬

3. 人才培育：博士後研究(5)名、博士生(2)名、碩士生 6 名及專案助理(4)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(x) TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

73 publications have now gathered more than 3439 citations.
H-index 30.

6. 既有成果-技術創新：

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

延攬國外學者擔任博士後，舉家定居台灣，貢獻社會經濟；嚴格訓練培養國內優秀人才使他們有正確的核心價值觀念，成為有誠信的科研及科技人才，如此對社會有具體的重要貢獻。

8. 既有成果-特殊獎項：

科技部傑出特約研究員獎 (2015)

TWAS Prize (Biology), The World Academy of Sciences (2013)

教育部學術獎 (第 53 屆, 2009)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	*Lin-Chao, S., Wei, C.-L. and Lin, Y.-T. (1999) RNase E is required for the maturation of ssrA RNA and normal ssrA RNA activity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 12406-12411	10.3 (5-year impact factor) 9.4 for 2015
2	Liou, G.-G., Jane, W.-N., Cohen, S.N., Lin, N.-S., *Lin-Chao, S.(2001) RNA degradosomes exist in vivo in Escherichia coli as multicomponent complexes associated with the cytoplasmic membrane via the N-terminal region of ribonuclease E. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98:63-8	10.3 (5-year impact factor) 9.4 (2015)
3	Bernstein, J.A., Khodursky, A.B., Lin, P.-H, Lin-Chao, S., and	10.3

	<p>*Cohen, S.N. (2002) Global Analysis of mRNA decay and abundance in E. coli at single gene resolution using two-color fluorescent DNA microarrays. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99: 9697-9702</p>	<p>(5-year impact factor) 9.4 (2015)</p>
4	<p>Liou, G.-G., Chang, H.-Y., Lin, C.-S., and *Lin-Chao, S. (2002) DEAD box RhlB RNA helicase physically associates with exoribonuclease PNPase to degrade double-stranded RNA independent of the degradosome-assembling region of RNase E. J. Biol. Chem. 277: 41157-62</p>	<p>4.26</p>
5	<p>Bernstein, J.A., Lin, P.-H., Cohen, S.N., and *Lin-Chao, S. (2004) Global analysis of Escherichia coli RNA degradosome function using DNA microarrays. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 101: 2758-2763</p>	<p>10.3 (5-year impact factor) 9.4 (2015)</p>
6	<p>Lin, P.-H. and *Lin-Chao, S. (2005) RhlB helicase rather than enolase is the beta subunit of the Escherichia coli PNPase-exoribonucleolytic complex. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102, 16590-95</p>	<p>10.3 (5-year impact f.) 9.4 (2015)</p>
7	<p>Singh, D., Chang, S.-J., Lin, P.-H., Averina, O.V., Kaberdin, V.R., and *Lin-Chao, S. (2009) Regulation of ribonuclease E activity by the L4 ribosomal protein of Escherichia coli. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106: 864-9</p>	<p>10.3 (5-year impact f.) 9.4 (2015)</p>
8	<p>*Kaberdin, V.R. and *Lin-Chao, S. (2009) Unraveling new roles for minor components of the E. coli RNA</p>	<p>4.07</p>

	degradosome. RNA Biol. 6: 402-406	
9	Murashko, O.N., Kaberdin, V.R. and *Lin-Chao, S. (2012) Membrane binding of Escherichia coli RNaseE catalytic domain stabilizes protein structure and increases RNA substrate affinity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109: 7019-7024	10.3 (5-year impact f.) 9.4 (2015)
10	Tseng, Y.-T., Chiou, N.-T., Gogiraju, R., *Lin-Chao, S. (2015) The Protein Interaction of RNA Helicase B (RhlB) and Polynucleotide Phosphorylase (PNPase) Contributes to the Homeostatic Control of Cysteine in Escherichia coli. J Biol Chem. 290: 29953-29963	4.26
11	Murashko, O.N. and *Lin-Chao, S. (2017) Escherichia coli responds to environmental changes using enolase degradosomes and stabilized DicF sRNA to alter cellular morphology Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (under revision)	10.3 (5-year impact f.) 9.4 (2015)

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：103.08.01- 108.07.31

主持人：鍾邦柱

機關名稱：中研院分生所

計畫名稱：使用動物模式研究類固醇的新功能

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 6 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：4

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
14.192/4

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：9.748/2

特邀報告之國際會議論文數：13

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(4)名、博士生(3)名、碩士生 4 名及專案助理(3)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% ，() TOP 20% ，(v) TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

本計畫是用動物模式研究類固醇的新功能。類固醇是一類結構很像膽固醇的小分子，它們作用於代謝與發育。雖然類固醇的功能已經

被探討許多，它們的功能與作用機制仍未被完全瞭解。我們過去發現一種神經類固醇，孕烯醇酮，或叫 P5，在斑馬魚發育時可以調控細胞遷移。在本計畫中，我們續這樣的研究，用動物模式來研究 P5 對腦子的功能。

我們使用的動物主要是斑馬魚。斑馬魚胚胎透明，有強大的遺傳基因資訊，很適合拿來做研究。我們發現斑馬魚的類固醇生成基因，多半有兩套。比如說，P5 是由一酵素 Cyp11a 從膽固醇轉化而成。斑馬魚有 Cyp11a1 與 cyp11a2 兩個基因。而將 P5 代謝成 P4(助孕素)的基因，Hsd3b，斑馬魚有 Hsd3b1 與 Hsd3b2 兩個基因。我們發現兩個基因具有類似的能力，都能合成 P4。Hsd3b1 基因與人類的 Hsd3b 基因功能類似，主要在腎間腺表現。我們發現此基因的功能就是體循環內 P4 的合成，失去此基因，魚就產生荷爾蒙不平衡的病徵，與人類的荷爾蒙不平衡疾病類似。我們因此用斑馬魚研究人類的荷爾蒙不平衡原因。了解到基因的調控與互相間負回饋的作用機制。

我們也發現，斑馬魚的 Hsd3b2 基因是一胚胎專有的基因。她的功能是胚胎 P4 的合成。我們因此發現 P4 在斑馬魚的拍胎發育扮演重要的角色。她可以調控腹部與背部細胞的分配。P4 可以調節 BMP4 基因的轉錄，讓 BMP4 基因去誘導更多腹部細胞的分化。這是很特殊，很新奇的發現。

我們發現 P5 可以與細胞微管上的一種蛋白質，叫做 CLIP-170 結合，而去調控細胞微管的生長與細胞的移動。我們也了解此項功能，不需要進入細胞核中，不需要基因轉錄。這樣的作用機制，與過去所了解的不同。

執行本計畫所產生的學術成就，是了解類固醇合成基因的結構、功能、與演化。我們也發現了新的類固醇作用機制，了解到類固醇作用的多樣性。

6. 既有成果-技術創新：

執行本計畫，使用多種新的技術：

1. 製造出多種螢光魚，讓魚在神經、性腺等等不同部位發螢光。這樣讓我們可以很容易的觀察魚的螢光，不必犧牲魚。

2. 製造出基因突變魚，可以破壞魚的基因，進而觀察基因的功能。是技術上的突破。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

本計畫讓我們瞭解類固醇的多種功能，與作用機制。這樣我們醫學上對於藥物的作用，有較多的了解。醫生也知道要如何開藥。

我們也開發出新的類固醇功能，尤其是對於腦部功能，有很好的補助效果。現在進入老化年代，腦部神經的退化，是很嚴重的問題。本計畫的成果，可以幫助新藥的開發，減緩腦部的退化。

8. 既有成果-特殊獎項：

1. 受邀參加 3 次國際學術會議，在會議上發表主題報告。
2. 近三年來，受邀參加 13 次國際會議，並在會議上面發表口頭論文。
3. 受國外大學與研究機構邀請，發表學術演講(2 次)。
4. 受到國際學術研究學會邀請，參與學術會議的科學委員會 scientific program committee(7 次)。

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Wang C-Y, Lai P-Y, Chen T-Y, and <u>Chung B-c*</u> , “NR5A1 prevents centriole splitting by inhibiting centrosomal DNA-PK activation and beta-catenin accumulation” <i>Cell Commun Signal</i> , (2014), 12:55-64. (IF=3.661 ; R/C= 77/187 , CELL BIOLOGY)	3.661
2	Lin J-C, Hu S, Ho P-H, Hsu H-J, Postlethwait J, and <u>*Chung B-c.</u> , “Two zebrafish <i>hsd3b</i> genes are distinct in function, expression and evolution” <i>Endocrinology</i> (2015), 156:2854-2862. (IF=4.159 ; R/C= 30/133 , ENDOCRINOLOGY & METABOLISM)	4.159
3	*Miller WL, <u>Chung B-c.</u> , “The first defect in electron transfer to mitochondrial P450 enzymes” <i>Endocrinology</i> (2016) 157, 1003-1006 (IF=4.159 ; R/C= 30/133 , ENDOCRINOLOGY & METABOLISM)	4.159
4	Weng J-H, <u>*Chung B-c.</u> , “Nongenomic Actions of Neurosteroid Pregnenolone and its Metabolites” <i>STEROIDS</i> (2016), 111, 54-56 (IF=2.513 ; R/C= 160/289 , BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY)	2.513
5	Chen, YH, Hsu H-Y, Yeh M-T, Chen C-C, Huang C-Y, Chung Y-H, Chang Z-F, Kuo W-C, Chan N-I, Weng J-H, <u>Chung B-c.</u> , Chen Y-J, Jian C-B, Shen C-C, Tai H-C, *Sheu S-Y, *Fang J-M, “Chemical Inhibition of Human Thymidylate Kinase and Structural Insights into the Phosphate	5.589

	Binding Loop and Ligand-induced Degradation”, <i>J Med Chem</i> , (2016) 59, 9906–9918. (IF=5.589 ; R/C= 3/59 , CHEMISTRY, MEDICINAL)	
6	Chien Y, Rosal K, *Chung B-c, “Function of CYP11A1 in the Mitochondria”, <i>Mol Cell Endocrinol</i> (2017) 441, 55-61. (IF=3.859 ; R/C= 34/133 , ENDOCRINOLOGY & METABOLISM)	3.859

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：2010.08.01- 2017.06.07

主持人：裘正健

機關名稱：國家衛生研究院

計畫名稱：闡明擾流促進動脈硬化形成的細胞與分子機制

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 28 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：20

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
8.375

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：8

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：10.653

特邀報告之國際會議論文數：27

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(4)名、博士生(2)名、碩士生 3 名及專案助理(3)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(12 篇) TOP 10%，(8 篇) TOP 20%，(2 篇) TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

本研究計畫旨在探討血液力學，尤其是擾流，作用於血管內皮對於促進動脈粥狀硬化及血栓形成之新穎機制，並研究擾流與高膽固醇交互作用對於疾病產生的影響。本計畫已利用高能分析策略，包括磷酸化

蛋白學分析、代謝產物分析、長段不轉譯核糖核酸及微型核糖核酸分析，結合運用我們所新建立的新穎體外流體系統以及體內動物疾病模式，包括動脈硬化小鼠、大小鼠之頸動脈栓塞模式、大鼠之腹部主動脈再狹窄模式、大鼠之動靜脈瘻管模式以及餵予高膽固醇之實驗豬，並與患有冠狀動脈粥狀硬化換心病人以及末期腎病洗腎病人的臨床檢體比較，發現擾流所誘發促進動脈粥狀硬化及動靜脈瘻管血栓形成之數個新穎標記分子，包括特殊磷酸化蛋白質、過量累積特定代謝物、異常長段不轉譯核糖核酸與數個微型核糖核酸表現等，並已開始研究其相關之創新機制。最終，我們將系統性地整合分析這些分子標的之間的相關性，進而發展出以血液力學及系統生物學為基礎之動脈粥狀硬化與動靜脈瘻管血栓及再狹窄的創新治療策略。

6. 既有成果-技術創新：

本計畫採用許多新穎的高能分析技術，包括磷酸化蛋白學分析、代謝產物分析、長段不轉譯核糖核酸及微型核糖核酸分析，並以最接近人類心血管系統的實驗用豬模式為研究材料，更利用臨床人類檢體驗證所有相關新穎標記分子，增加研究結果的精準性與未來應用性。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

此研究計畫的結果將可減緩人民心血管疾病的惡化，並提供了臨床上新的心血管疾病治療方向，不僅可將提供血液擾流所影響的分子標靶目標外，並可針對擾流的血管病變相關分子機制進行干擾，以加速心血管學術發展與其相關之新穎療法研發。

8. 既有成果-特殊獎項：

- 第七屆心血管學會會議傑出報告獎 (2016)
- 中原大學傑出校友獎 (2016)
- 科技部傑出研究獎 (2014)
- 成功大學傑出校友獎 (2013)
- 國衛院傑出學術成就獎 (2012)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Lee DY, Lin TE, Lee CI, Zhou J, Huang YH, Lee PL, Shih YT, Chien S, Chiu JJ* (2017). MicroRNA-10a is crucial for endothelial response to different flow patterns via interaction of retinoid acid receptors and histone deacetylases. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> . 114:2072-7.	9.809

2	<p>Wang L, Luo JY, Li B, Tian XY, Chen LJ, Huang Y, Liu J, Deng D, Lau CW, Wan S, Ai D, Mak KK, Tong KK, Kwan KM, Wang N, Chiu JJ, Zhu Y, Huang Y* (2016).</p> <p>Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow.</p> <p><i>Nature</i>. 540:579-82.</p>	42.351
3	<p>Chen LJ, Chuang L, Huang YH, Zhou J, Lim SH, Lee CI, Lin WW, Lin TE, Wang WL, Chen L, Chien S, Chiu JJ* (2015).</p> <p>MicroRNA mediation of endothelial inflammatory response to smooth muscle cells and its inhibition by atheroprotective shear stress.</p> <p><i>Circ Res</i>. 116:1157-69.</p>	11.561
4	<p>Shih YT, Wang MC, Zhou J, Peng HH, Lee DY, Chiu JJ* (2015).</p> <p>Endothelial progenitors promote hepatocarcinoma intrahepatic metastasis through monocyte chemotactic protein-1 induction of microRNA-21.</p> <p><i>Gut</i> 64:1132-47.</p>	14.921
5	<p>Liu J, Bi X, Chen T, Zhang Q, Wang SX, Chiu JJ, Liu GS, Zhang Y, Bu P, Jiang F (2015).</p> <p>Shear stress regulates endothelial cell autophagy via redox regulation and Sirt1 expression.</p> <p><i>Cell Death Dis</i>. 6(7):e1827.</p>	6.044
6	<p>Chang SF, Chen LJ, Lee PL, Lee DY, Chien S*, Chiu JJ* (2014).</p> <p>Different modes of heterocellular interactions between endothelial and smooth muscle cells elicit differential phosphorylations of β-catenin and endothelial functions.</p> <p><i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 111:1855-60.</p>	9.809
7	<p>Wei SY, Lin TE, Wang WL, Lee PL, Tsai MC, Chiu JJ* (2014).</p> <p>Protein kinase C-δ and -β coordinate flow-induced directionality and deformation of migratory human blood T-lymphocytes.</p> <p><i>J Mol Cell Biol</i>. 6:458-72.</p>	8.432
8	<p>Wang WL, Yeh YT, Chen LJ, Chiu JJ* (2014).</p> <p>Regulation of fibrillar collagen-mediated smooth muscle cell proliferation in response to chemical stimuli by telomere reverse transcriptase through c-Myc.</p> <p><i>Biomaterials</i> 35:3829-39.</p>	8.557
9	<p>Zhou J, Lee PL, Lee CI, Wei SY, Lim SH, Lin TE, Chien S, Chiu JJ*</p>	6.081

	(2013). BMP receptor-integrin interaction mediates responses of vascular endothelial Smad1/5 and proliferation to disturbed flow. <i>J Thromb Haemost.</i> 11:741-55.	
10	Zhou J, Li YS, Nguyen P, Wang KC, Weiss A, Kuo YC, Chiu JJ , Shyy JY, Chien S (2013). Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126: Role of shear stress. <i>Circ Res</i> 113:40-51.	11.861
11	Chen LJ, Wei SY, Chiu JJ* (2013). Mechanical regulation of epigenetics in vascular biology and pathobiology. <i>J Cell Mol Med.</i> 17:437-48.	4.938
12	Lien SC, Chang SF, Lee PL, Wei SY, Chang MD, Chang JY, Chiu JJ* (2013). Mechanical regulation of cancer cell apoptosis and autophagy: Roles of bone morphogenetic protein receptor, Smad1/5, and p38 MAPK. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 1833:3124-33.	5.297
13	Lien SC, Wei SY, Chang SF, Chang MD, Chang JY, Chiu JJ* (2013). Activation of PPAR- α induces cell cycle arrest and inhibits transforming growth factor- β 1 induction of smooth muscle cell phenotype in 10T1/2 mesenchymal cells. <i>Cell Signal.</i> 25:1252-1263.	4.471
14	Chiang YJ, Ho KC, Sun CT, Chiu JJ , Lee FJ, Liao F, Yang, Yen JY (2013). CBAP functions as a novel component in chemokine-induced ZAP70-mediated T-cell adhesion and migration. <i>PLoS One</i> 19;8:e61761.	3.730
15	Zhou J, Lee PL, Tsai CS, Lee CI, Yang TL, Chuang HS, Lin WW, Lin TE, Lim SH, Wei SY, Chen YL, Chien S*, Chiu JJ* (2012). Force-specific activation of Smad1/5 regulates vascular endothelial cell cycle progression in response to disturbed flow. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 109:7770-5. (Highlight by the A-IMBN Research Network)	9.809
16	Lee DY, Lee CI, Lin TE, Lim SH, Zhou J, Tseng YC, Chien S*, Chiu JJ* (2012).	9.809

	Role of histone deacetylases in transcription factor regulation and cell cycle modulation in endothelial cells in response to disturbed flow. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 109:1967-72.	
17	Yeh YT, Lee CI, Lim SH, Chen LJ, Wang WL, Chuang YJ, Chiu JJ* (2012). Fibrillar Collagen-Regulated P66Shc Converges Physical and Chemical Signaling in Modulating Vascular Smooth Muscle Cell Cycle and Proliferation. <i>Biomaterials.</i> 33:6728-38.	8.557
18	Shih YT, Wang MC, Yang TL, Zhou J, Lee DY, Lee PL, Yet SF, Chiu JJ* (2012). β 2-Integrin and Notch-1 differentially regulate CD34+CD31+ cell plasticity in vascular niches. <i>Cardiovasc Res.</i> 96:296-307.	5.940
19	Chen LJ, Lim SH, Chiu JJ* (2012). Roles of microRNAs in atherosclerosis and restenosis. <i>J Biomed Sci.</i> 29;79-89.	2.935
20	Shih YT, Wang MC, Peng HH, Chen TF, Chen L, Chang JY, Chiu JJ* (2012). Modulation of Chemotactic and Pro-inflammatory Activities of Endothelial Progenitor Cells by Hepatocellular Carcinoma. <i>Cell Signal.</i> 24;779-793.	4.471
21	Yeh YT, Hur SS, Chang J, Wang KC, Chiu JJ , Li YS, Chien S (2012). Matrix Stiffness Regulates Endothelial Cell Proliferation through Septin 9. <i>PLoS One</i> 7:e46889.	3.730
22	Chiu JJ , Chien S (2011). Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. <i>Physiol Rev.</i> 91:327-387. (Cover Story of the Issue)	30.924
23	Zhou J, Lim SH, Chiu JJ* (2011). Epigenetic regulation of vascular endothelial biology/pathobiology and response to fluid shear stress. <i>Cell Mol Bioeng</i> 4:560-578.	1.589
24	Zhou J, Wang KC, Wu W, Subramaniam S, Shyy JY, Chiu JJ , Li JY, Chien S (2011).	9.809

	<p>MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation.</p> <p><i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 108:10355-60.</p>	
25	<p>Yang TL, Lin FY, Chen YH, <u>Chiu JJ</u>, Shiao MS, Tsai CS, Lin SJ, Chen YL (2011).</p> <p>Salvianolic acid B inhibits low-density lipoprotein oxidation and neointimal hyperplasia in endothelium-denuded hypercholesterolaemic rabbits.</p> <p><i>J Sci Food Agric.</i> 91:134-41.</p>	2.076
26	<p>Lee DY, Li YS, Chang SF, Zhou J, Ho HM, <u>Chiu JJ*</u>, Chien S* (2010).</p> <p>Oscillatory flow-induced proliferation of osteoblast-like cells is mediated by $\alpha v\beta 3$ and $\beta 1$ integrins through synergistic interactions of FAK and Shc with PI3K and the Akt/mTOR/p70S6K pathway.</p> <p><i>J Biol Chem.</i> 285, 30-42.</p>	4.651
27	<p>Wang YL, Kuo JH, Lee SC, Liu JS, Hsieh YC, Shih YT, Chen CJ, <u>Chiu JJ*</u>, Wu WG* (2010).</p> <p>Cobra CRISP functions as an inflammatory modulator via a novel Zn²⁺- and heparan sulfate- dependent transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules.</p> <p><i>J Biol Chem.</i> 285:37872-83.</p>	4.651
28	<p>Yeh CR, <u>Chiu JJ</u>, Lee CI, Lee PL, Shih YT, Sun JS, Chien S, Cheng CK (2010).</p> <p>Estrogen augments shear stress-induced signaling and gene expression in osteoblast-like cells via estrogen receptor-mediated expression of beta1-integrin.</p> <p><i>J Bone Miner Res.</i> 25, 627-39.</p>	5.622

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：2007.08.01- 2012.07.31/2012.08.01-2017.07.31

主持人：施修明

機關名稱：中研院生醫所

計畫名稱：

1. Cross-regulation of Daxx SUMO-binding and conjugation with phosphorylation and ubiquitination
2. The molecular mechanisms and role of Daxx in controlling histone 3 lysine 27 tri-methylation associated with cancer cell metastasis

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 14 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：6

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：9.2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：8

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：10.2

特邀報告之國際會議論文數：13

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0) 萬

3. 人才培育：博士後研究(8)名、博士生(9)名、碩士生 名及專案助理(10)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

Daxx蛋白SUMO-interacting motif (SIM) (能辨識SUMO的模組) 的磷酸化可增進Daxx蛋白與SUMO蛋白的結合作用，此一現象同時決定了Daxx蛋白參與並促進細胞凋亡的能力。這是在SUMO領域中第一篇報告由結構角度深入瞭解分子如何與SUMO蛋白作用，並探討Daxx蛋白磷酸化後如何增進其本身被SUMO-1修飾化、促進與其它SUMO-1修飾化蛋白質之結合及其增進細胞凋亡的能力。此研究結果，提供科學研究進一步瞭解細胞是如何透過訊息傳遞調控蛋白質SUMO修飾化及與SUMO蛋白結合後所引起之基因調控。論文已於2011年4月8日發表在國際重要期刊《分子細胞 (Molecular Cell)》，並由SUMO領域的權威學者Michael Matunis在當期期刊撰寫專文導讀，此篇論文亦被Faculty of 1000推薦為必讀的文章。我們進一步發現在低氧刺激可以活化SIRT1移除Ubc9上的乙醯基，進而微調在低氧下CBP和Elk-1蛋白SUMO修飾化程度及其所調控基因的表現。這些研究成果提供了Ubc9乙醯基化和去乙醯基化之間的切換，可以作為不同類型受質SUMO修飾化的調控，也提供了透過SIRT1調控Ubc9影響負電荷胺基酸依賴型受質 SUMO修飾化的新途徑以及細胞對於低氧環境的反應機轉。此篇論文發表在國際知名期刊 - EMBO J. 2013, 此領域著名專家 - Dr. Andy Sharrocks 在該期刊寫了一篇預覽文章強調此篇論文的重要性

6. 既有成果-技術創新：

提供治療癌症的新標的

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

8. 既有成果-特殊獎項：

The 3rd Yung Shih Lee Tian-De Medical and Pharmaceutical Science and Technology Award-Young Scientist Research Scholarship (2007)

Distinguished Research Award, National Science Council (國科會傑出獎) (2010)

The 23rd Wang Min-Ning Memorial Award for Outstanding Contribution to the Medical Science and Technology Development, Health and Society (「第23屆王民寧獎」之「學術研究成果對醫藥科技發展、國民健康和國家社會傑出貢獻獎」) (2013)

Distinguished Research Award, National Science Council (國科會傑出獎) (2013)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chang, CC, Naik, MT, Huang, YS, Jeng, JC, Liao, PH, Kuo, HY, Ho, CC, Hsieh, YL, Lin, CH, Huang, NJ, Naik, NM, Kung, CC-H, Lin, SY, Chen, RH, Chang, KS, Huang, TH*, and Shih, H.-M* "Structural and functional	15.28

	roles of Daxx SIM phosphorylation in SUMO paralogue-selective binding and apoptosis modulation” , 2011, Mol. Cell 42: 62-74 Selected for highlights (preview in the journal) and also recommended by Faculty of 1000.	
2	Huang, YS, Chang, CC, Hsieh, YL, Huang, TC, and Shih, H.-M* , “Daxx interacts with and modulates the activity of CREB”, 2012, Cell Cycle . 11: 99-108	5. 321
3	Lin CH, Hu, CH and Shih, H.-M* . “Clathrin heavy chain mediates TACC3 targeting to mitotic spindles to ensure spindle stability”, 2010, J. Cell Biol. 189: 1097-1105. Selected for highlights and Cover	9. 921
4	Ying HY, Su ST, Hsu PH, Chang CC, Lin IY, Tseng YH, Tsai MD, Shih H-M and Lin KI*. “PIAS1-mediated SUMOylation of Blimp-1 is critical for plasma cell differentiation”, 2012, EMBO Report 13: 631-7	7. 18
5	Li, X, Lin, HH, Chen, H, Xu, X, Shih, H.-M and Ann, DK*. “SUMOylation of the transcriptional co-repressor KAP1 is regulated by the serine and threonine phosphatase PP1” 2010, Science Signaling 3: ra32	7. 64
6	Yuan, WC, Lee, YR, Huang, SF, Lin, YM, Chen, TY, Chung, HC, Tsai, CH, Chen, HY, Chiang CT, Lai, CK, Lu, LT, Chen, CH, Gu, DL, Pu, YS, Jou, YS, Lu, KP, Hsiao, PW, Shih, H.-M , and Chen, RH*, “A cullin3-KLHL20 ubiquitin ligase-dependent pathway targets PML to potentiate HIF-1 signaling and prostate cancer progression” , 2011, Cancer Cell 20: 214-228	26. 566
7	Lan, HC, Wu, CF, Shih, H.-M , Chung, BC*. “Death-associated protein 6 (Daxx) mediates cAMP-dependent stimulation of Cyp11a1 (P450scc) transcription”, 2012, J. Biol. Chem. 287: 5910-6.	4. 65
8	Hsieh YL, Kuo HY, Chang CC, Naik MT, Liao PH, Ho CC, Huang TC, Jeng JC, Hsu PH, Tsai MD, Huang TH and Shih, H.-M* , “Ubc9 acetylation modulates distinct SUMO target modification and hypoxia response”, 2013, EMBO J , 32: 791-804 Selected for highlights (preview in the journal) and also recommended by Faculty of 1000	9. 6
9	Yang WC and Shih H-M* , “Deubiquitinating enzyme USP37 regulates the oncogenic fusion protein PLZF/RARA stability”, 2013, Oncogene 32: 5167-75	8. 559
10	Huang YS, Chang CC, Jou YS and Shih HM* “Xist reduction in breast cancer upregulates AKT phosphorylation via HDAC3-mediated repression of PHLPP1 expression” 2016, Oncotarget 7: 43256-66	6. 359
11	Lo YH, Huang YW, Wu YH, Tsai CS, Lin YC, Mo ST, Kuo WC, Chuang YT, Jiang ST, Shih H-M , and Lai MZ*, “Selective inhibition of the NLRP3	9. 775

	inflammasome by targeting to promyelocytic leukemia protein in mouse and human” 2013, Blood 121: 3185-94	
12	Lee YH, Kuo CY, Stark J, Shih H-M , and Ann DK*, “HP1 Promotes Tumor Suppressor BRCA1 Functions During the DNA Damage response”, 2013, Nucl. Acids Res. 41: 5784-98	8. 808
13	Chen CH, Chang CC, Lee TH, Luo ML, Huang PY, Liao PH, Wei S, Chen RH, Zhou XZ, Shih H-M , and Lu KP*, “ SENP1 deSUMOylates and regulates Pin1 protein activity and cellular Function”, 2013, Cancer Res. 73: 3951-62.	9. 928
14	Ho YK, Zhi H, Bowlin T, Dorjbal B, Philip S, Atif Zahoor M, Shih HM , Schaefer BC, Glover M and Giam CZ. “HTLV-1 Tax stimulates ubiquitin E3 ligase, ring finger protein 8, to assemble lysine 63-linked polyubiquitin chains for TAK1 and IKK activation” 2015, PLOS Pathogens : 11: e1005102	7. 003

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：102.08.01- 107.07.31

主持人：張智芬

機關名稱：台大醫學院

計畫名稱：去氧嘧啶核苷酸之生成與基因完整性之調控

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 9 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：8

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
6.723

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：5.589

特邀報告之國際會議論文數：7

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得(2)件

國外專利數目：申請中() 件，專利獲得(3)件

技術移轉數目：(4) 件 // 權利金收益(1.1)
萬美元

3. 人才培育：博士後研究(3)名、博士生(7)名、碩士生(9)名及專案助理(8)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(1) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

- (1)發現癌細胞含低量 dUTPase 及高量 RNR，有因 dUTP 在 DNA 複製時產生斷裂，造成基因不穩定，這是促進腫瘤變化的主要推動力，因此在大腸癌及乳癌病人檢體含低量 dUTPase 及高量 RNR，癒後不好。因此同時檢測這兩個蛋白質，可作為大腸癌及乳癌的治療指標的生物標記，此論文已發表於 Cell Reports 16:

1287, 2016.

- (2)發現抑制細胞自噬作用，可以干擾癌細胞的 DNA 修復，因此，可以促進化療的效果机制性的探討發現，這是因為癌細胞的粒腺體受到基因損傷後，需要細胞自噬作用，避免產生大量的氧化自由基，造成核苷酸氧化，同時避免 RNR 分解，進而促進基因的二度損傷，使得癌細胞死亡，此篇論文現在**最後修稿中**。
- (3)在生長停滯的細胞內其核苷酸量很低，在這個狀況下，有一些核苷酸激酶如 dCMPK，NME3 會從細胞質轉移至細胞核內的 DNA 損壞區形成局部核苷酸量的上升以利修復，另外，粒腺體內的 TK2 也可以供應 dTMP 形成，以提供 DNA 修復的原料，這方面的研究結果已發表在三個不同的期刊論文。
- (4) Shp2 gain-of-function mutation 會造成發育缺陷及癌化現象，長久以來，一直認為 ERK 失控為主因，但切確原因不明，我們發現真正的机轉是由於 microtubule instability 造成，將細胞處理 HDAC6 抑制劑 stabilize microtubule 即可避免 ERK 之過度活化，此項發現已發表於 **Oncogene 33 2938-2946, 2014**，此外，我們利用 3D culture 培養 epithelial lumen，發現 Shp2 mutation 可造成 Tuba 去磷酸化造成失活使得 Cdc42 無法活化，以致 epithelial polarity 無法形成，在 3D culture 狀態細胞分裂方向錯誤，使得正常之 3D 空腔無法形成，有趣的是處理 HDAC6 抑制劑後，Cdc42 活性未能回復，但 3D 組織空腔卻得以回復正常，我們証明當抑制 HDAC6 後，穩定了微小管 (microtubule stabilized)，細胞分裂紡錘絲可以找到正確方向使得 3D 空腔得以正常形成，由於，ERK 及 Shp2 均為必要性基因，它們的抑制劑均有基本毒性，而 HDAC6 則非必要性基因，因此，HDAC6 抑制劑應可有效應用於相關疾病之治療及 3D 組織培養上。此論文已發表於 **Nature Communications 7:10420, 2016**。
- (5)粒腺體的動態會影響到粒腺體產生 ROS，造成基因的損害，我們發現 NME3 和 Mfn1 形成複合體促進其 GTPase 的活性，這對於粒腺體的融合作用是必要的，欠缺了粒腺體融合，核內的 DNA 基因因氧化作用而損傷，此項發現正在**投稿中**。
- (6)和以色列的小兒遺傳學家合作，具同源 NME3 遺傳基因缺乏之嬰兒，出生兩個月後死亡，我們發現這種嬰兒纖維細胞，代謝改變，這個改變最嚴重的影響就是小腦區域病變缺乏。此研究正和以色列的科學家共同合作，了解為何小腦是最先受影響的組織器官。
- (7)血液髓細胞內，核苷酸含量極低，且有 DNA 雙股斷裂現象，慢

性血癌細胞內，核苷酸含量更低，這類的細胞對本實驗室所發展的 TMPK 抑制劑非常敏感，我們發現正常血髓細胞的生長不受 TMPK 抑制劑影響，慢性癌細胞內的 DNA 複製壓力很高，但由於這個細胞內的同源 DNA 修復機制旺盛，因此細胞得以生長，此篇論文現在繕寫中。這個研究的成果將於今年七月至義大利羅馬的 DNA 複製會議發表演講。

6. 既有成果-技術創新：

- (1)由於 thymidylate kinase (TMPK) 是控制 de novo 及 salvage dTTP 合成的重要酵素，我的實驗室過去發展以 TMPK 標靶，目前已合成第二代的抑制劑，TMPK 抑制劑有別於傳統 Thymidylate synthase inhibitor, 5FU, 是不會造成 general toxicity, 在醫療用途上，結合使用可降低小紅莓之劑量使癌症化療具癌細胞毒殺性，成為為一種溫和之治療。目前已進一步合成更有效抑制性及較高溶解之小分子物 JMF4073, 已取得台灣，中國，及美國之專利。未來朝向具高度 DNA 修復能力，無法進行化療之急性型血癌 AML 治療，但須找到好的生物指標例如複製壓力及修復力之分子標記，同時了解對免疫作用的影響，做為 TMPK 抑制劑為治療使用之指標。
- (2)NME3 核苷酸激酶是嬰兒出生遺傳錯誤之診斷基因之一。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

化學治療的一般性毒性造成強烈副作用及抗藥性發生，均與基因損傷息息相關，這些結果造成醫療管理成本及社會負擔的增加，我們研究核苷酸代謝與粒腺體調控，及立體培養組織，最終希望所有癌症治療是溫和及最小副作用，同時可避免第二次癌症發生。雖然蛋白質藥物大行其道，但符合普羅大眾長久期許的藥物仍是小分子影響基因的終極分子為核苷酸了解核苷酸的供給和，DNA 複製及修復關係，對於老化，免疫，癌症治療有其新時代意義。

8. 既有成果-特殊獎項：

2014 科技部傑出特約研究員獎
2013 教育部第 57 屆學術獎

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen CW, Tsao N, Huang LY, Yen Y, Liu X, LehmanC, Wang YH , Tseng MC, Chen YJ, Ho YC, Chen CF, and <u>Chang ZF</u> The impact of dUTPase on ribonucleotide reductase-induced genome instability in cancer cells. Cell Reports,16:1287, 2016.	7. 871
2	Wu TH, Kuo YY, Lee HH, Kuo JC, Ou MH and <u>Chang ZF</u> . Epigenetic repression of ribosomal RNA transcription by ROCK-dependent aberrant cytoskeletal organization. Scientific Reports 6: 28685, 2016	5. 228
3	Tien, SC, Lee HH, Yang YC, Lin MH, Chen, YJ, <u>Chang, ZF</u> The Shp2-induced epithelial disorganization defect is reversed by HDAC6 inhibition independent of Cdc42. Nat. Commun. 7:10420, 2016.	11. 329
4	Tsao, N, Yang, YC, Deng, YJ, <u>Chang, ZF</u> The direct interaction of NME3 with Tip60 in DNA repair. Biochem. J.473:1237-45, 2016.	3. 562
5	Wang HL, Yang CH, Lee HH, Kuo JC, Her SS, Chien S, Lee KS, Hung SC, <u>Chang ZF</u> , Dexamethasone-induced SGK1 increases Sec5/GEF-H1 interaction essential for adhesion-mediated tension. J. Cell Sci . 128: 3757, 2015.	4. 706
6	Tsao N, Lee MH, Zhang W, Cheng YC, and <u>Chang ZF</u> . The contribution of CMP kinase to the efficiency of DNA repair. Cell Cycle.14: 354-363, 2015.	3. 952
7	Lee MH, Wang L, and <u>Chang ZF</u> . The contribution of mitochondrial thymidylate synthesis in preventing the nuclear genome stress. Nucleic Acids Research, 42: 4972-4984, 2014.	9. 202
8	Tien SC and <u>Chang ZF</u> . Oncogenic Shp2 disturbs microtubule regulation to cause HDAC6-dependent ERK hyperactivation. Oncogene. 33 2938-2946,2014.	7. 932
9	Chen, YH, Hsu HY, Yeh MY, Chen CC, Huang CY, Chung YH, <u>Chang ZF</u> , Kuo WC, Chan NL, Weng JH, Chung BC, Chen YJ, Jian CB, Shen CC, Tai, HC, Sheu SY and Fang, JM. Chemical inhibition of human thymidylate kinase and structural insights into the phosphate binding loop and ligand-induced degradation. J. Med. Chem. 59: 9906-9918, 2016.	5. 589

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：103.08.01- 108.07.31

主持人：吳素幸

機關名稱：中央研究院植物暨微生物學研究所

計畫名稱：光促進阿拉伯芥轉譯作用的分子機制研究

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 1 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
1

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：11.329

特邀報告之國際會議論文數：9

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得() 件

國外專利數目：申請中() 件，專利獲得() 件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益() 萬

3. 人才培育：博士後研究(2)名、博士生(2)名、碩士生(1)名及專案助理(1)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(1) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

本計畫已執行近三年，我們發現植物幼苗在接受的光照前後，會利用調節數以千計特定基因的轉譯作用，來確保這些蛋白質的產生時間與環境變化可以快速、緊密扣合，使植物幼苗得以有最佳的存活率與環

境適應力。

目前主要發現為：1, 植物幼苗在照光前，會將許多 mRNA 儲存於細胞質中的 Processing bodies，藉以避免過早製造出幼苗照光後生長與發育所需蛋白質，在幼苗接受光照後可將這些 mRNAs 迅速釋出，進行轉譯作用，製造光合作用與生長發育所需蛋白質。2. 此研究也發現照光後大量蛋白質的轉譯需要藉由光受體與主要訊息傳遞因子來控制 TOR-RPS6 的活化，以增強轉譯作用，提供光調控轉譯機制的分子運作模式。3. 藉由次世代基因表現圖譜分析，我們發現基因組中有許多之前未曾標示的基因區域，提供發掘新基因與功能研究的新契機。

6. 既有成果-技術創新：

結合轉錄體、蛋白質體與生物資訊分析，發展創新系統生物學技術平台，提供高效能基礎科學研究深耕。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

執行尖端研究計畫期間主要有兩項目標：一、發掘並證實跨物種共通生物運作機制。二、進行高階研究人才培育，厚植國家研發潛能。前者在此計畫中為生物共通的轉譯機制研究，未來將可應用於以“光線”控制植物蛋白質合成速率，提供培育可受光線控制的機能性作物新契機。協助計畫進行的博士後研究員與研究生將獲得邏輯思考、尖端技術研發與實作等扎實訓練，同時培養科學思考與解決問題的能力，為國內產、官、學界儲備研發人才。

8. 既有成果-特殊獎項：

2015 科技部傑出研究獎 Outstanding Research Award, Ministry of Science and Technology

2015 教育部學術獎 The 59th Academic Awards, the Ministry of Education

2015 亞太光生物學獎 Asia and Oceania Society for Photobiology (AOSP) Award

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Li C, Sako Y, Imai A, Nishiyama T, Thompson K, Kubo M, Hiwatashi Y, Kabeya Y, Karlson D, <u>Wu SH</u> , Ishikawa M, Murata T, Benfey P.N, Sato Y, Tamada Y, Hasebe M* (2017) A Lin28 homologue reprograms differentiated cells to stem cells in the moss <i>Physcomitrella patens</i> . Nat. Commun. 8:14242 DOI: 10.1038/ncomms14242	11.329

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：105.08.01- 110.07.31

主持人：蘇怡璇 副研究員

機關名稱：中央研究院 細胞與個體生物研究所

計畫名稱：後口動物身體特徵發育與演化機制之研究

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 1 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
3.124

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：

特邀報告之國際會議論文數：3

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得()件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得()件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益()
萬

3. 人才培育：博士後研究(1)名、博士生(1)名、碩士生
名及專案助理(2)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

利用海洋無脊椎動物-海膽及玉柱蟲，來瞭解胚胎的發育機制與動物身體特徵的演化。此計畫旨在探討後口動物的新奇構造在發育和演化

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：103.08.01- 108.07.31

主持人：吳國瑞

機關名稱：中國醫藥大學新藥開發及生物醫學研究所

計畫名稱：缺氧造成後轉譯修飾及 KLF4 調節不對稱分裂之機轉及在癌症扮演的角色

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 15 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：11

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：5.1251

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：4

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：11.668

特邀報告之國際會議論文數：16

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(1) 件，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(1) 件，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0) 萬

3. 人才培育：博士後研究(9)名、博士生(4)名、碩士生(1)名及專案助理(8)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(X) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

1. 發現腫瘤細胞可經由 Twist1-Jagged1-KLF4 軸線分化為內皮細胞，

促進血管新生，並增加幹細胞特性。這些新發現已發表在自然通訊 (Nature Communications) 期刊 (2014)。

2. 發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新蛋白 HAUSP，其調控機制則是經由 HAUSP 後轉譯修飾 (K63 多泛素化)，使 HAUSP 可以成為基因轉錄時，眾多蛋白的支架，讓基因轉錄可以順利進行，而且此機制可經由染色質修飾達到調控基因表達的結果。這些新發現已發表在自然通訊 (Nature Communications) 期刊 (2016)。

6. 既有成果-技術創新：

發現調控第一缺氧誘發因子穩定性的新機轉，可利用此知識開發抗癌新藥物，目前已開發先導藥物 (WS03, WS18 等系列藥物)，並申請美國及台灣專利中。這些先導藥物可以用於治療的適應症如下：

A) HAUSP 抑制劑-WS03, WS18 可顯著降低內源性 HIF-1 α 蛋白，並抑制肺癌細胞的體外遷移和侵襲活性，因此可能用於治療肺癌病患。此外，WS03 對某些肺癌細胞的 IC50 比 Iressa 低，也有可能開發為對 Iressa 抗藥之肺癌病患之新藥物。這些先導藥物也可能用於治療乳癌，口腔癌及多發性骨髓瘤等癌症。

B) 其他 WS 系列抑制劑也有可能用於治療各種與 HIF-1 α 蛋白調控相關的疾病。例如這些先導藥物可以抑制血管新生，可能用於治療糖尿病引起的視網膜血管增生病變。

C) 另外 WS 系列抑制劑因有 T 調節細胞免疫調節及抑制效果，可能用於治療如類風溼性關節炎，潰瘍性大腸炎，克隆疾病等自體免疫疾病。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

1. 發現腫瘤細胞可經由 Twist1-Jagged1-KLF4 軸線分化為內皮細胞，促進血管新生，並增加幹細胞特性。這些新發現可提供於對 Twist1 過度表達的腫瘤進行標靶治療的方向。利用此機轉，顯示 Twist1 過度表達的腫瘤 (如乳癌) 可用丙型分泌酶抑制劑 (γ -secretase inhibitor) 來增強一般化學療法的功效。

2. 所發現的生物標的 (HectH9, HIF-1 α) 可用於早期肺癌診斷及預後。

3. 在胺基酸點突變的 HAUSP 敲入小鼠品系，表現出過早衰老，糖原儲存缺乏，肝臟器官縮小和多囊腎病的表型。此老鼠品系可作為研究衰老及多囊腎病預防與治療的老鼠模型。

4. K-63 多聚泛素化 DDX17 蛋白在調節缺氧誘導的腫瘤幹細胞具有調控微小 RNA 及染色質修飾的雙重機制。對於抑制癌細胞幹性以達到治療效果可以提供癌症治療的標靶。

5. 染色質修飾因子 BRD4 可以調控幹細胞的非對稱分裂。進一步發現 RNA 甲基轉移酶 METTL4 可藉由調節新型的非編碼長鏈 RNA，進而控制幹細胞的非對稱分裂。這些機轉可以提供治療癌症抗藥性的標靶。

8. 既有成果-特殊獎項：

獲得 103 年度科技部傑出研究獎

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Wu, H.T., Kuo, Y.C., Huang, C.H., Hung, J.J., Chen, W.Y., Chou, T.Y., Chen, Y., Y.J. Chen, Y.J. Chen, Cheng, W.C., Teng, S.C., and Wu, K.J. (2016) K63-polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF-1 α and dictates H3K56 acetylation promoting hypoxia-induced tumor progression. Nature Communications, 7, 13644. doi: 10.1038/ncomms13644.	11.329
2	Tsai, C.H., Chen, Y.J., Yu, C.J., Kuo, W.H., Lin, M.C., Chan, N.L., Wu, K.J. , and Teng, S.C. (2016) SMYD3-Mediated H2A.Z Methylation Promotes Cyclin A1 Expression and Cancer Proliferation. Cancer Research, 76, 6043-6053. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0500.	8.556
3	Wang, J.Q., Wu, M.Z., and Wu, K.J. (2016) Analysis of Epigenetic Regulation of Hypoxia-induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Cells by Quantitative Chromatin Immunoprecipitation. Methods in Molecular Biology, 1436, 23-9 (invited book chapter). doi: 10.1007/978-1-4939-3667-0_3.	0.79
4	Chen, S.Y., Teng, S.C., Cheng, T.H. and Wu, K.J. (2016) MiR-1236 regulates hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and cell migration/invasion through repressing SENP1 and HDAC3. Cancer Letters, 378, 59-67 (2016). doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.006.	5.992
5	Kao, S.H., Wu, K.J. , and Lee, W.H. (2016) Hypoxia, Epithelial-Mesenchymal Transition, and TET-mediated Epigenetic Changes. J. Clinical Medicine, 5(2), pii: E24 (review article) (co-corresponding authro). doi: 10.3390/jcm5020024.	1.10
6	Chen, H.F. and Wu, K.J. (2016) Endothelial transdifferentiation of tumor cells triggered by the	3.687

	Twist1-Jagged1-KLF4 axis: relationship between cancer stemness and angiogenesis. Stem Cells International, 2016, 6439864 (Review article). doi: 10.1155/2016/6439864.	
7	Chung, I.F., Chen, C.Y., Su, S.C., Li, C.Y., Wu, K.J. , Wang, H.W., and Cheng, W.C. (2016) DriverDBv2: A database for human cancer driver gene research. Nucleic Acids Research, 44 (D1): D975-979. doi: 10.1093/nar/gkv1314.	9.202
8	Tseng, J.C., Chen, H.F., and Wu, K.J. (2015) A Twist tale of cancer metastasis and tumor angiogenesis. Histology and Histopathology, 30, 1283-1294 (review article). doi: 10.14670/HH-11-638.	1.875
9	Yan, F.Q., Wang, J.Q., Tsai, Y.P., and Wu, K.J. (2015) HSP60 overexpression increases the protein levels of the p110 α subunit of phosphoinositide 3-kinase and c-Myc. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 42, 1092-1097. doi: 10.1111/1440-1681.12457.	2.004
10	Kuo, Y.C., Wu, H.T., J.J. Hung, T.Y. Chou, Teng, S.C., and Wu, K.J. (2015) Nijmegen breakage syndrome protein 1 (NBS1) modulates hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) stability and promotes <i>in vitro</i> migration and invasion under ionizing radiation. Int. J. Biochemistry & Cell Biology, 64, 229-238. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.015.	3.905
11	Wang, J.Q., and Wu, K.J. (2015) Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition by hypoxia in cancer: targets and therapy. Current Pharmaceutical Design, 21, 1272-1278 (Review article). doi: 10.2174/1381612821666141211145610	3.052
12	Chen, H.F., Huang, C.H., Liu, C.J., Hung, J.J., Hsu, C.C., Teng, S.C., and Wu, K.J. (2014) Twist1 induces endothelial differentiation of tumor cells through the Jagged1-KLF4 axis. Nature Communications, 5, 4697. doi: 10.1038/ncomms5697.	11.329
13	Tsai, Y.P., Chen, H.F., Chen, S.Y., W.C. Cheng, H.W. Wang, Z.J. Shen, Teng, S.C., Chuan, H., and Wu, K.J. (2014) TET1 regulates hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition by acting as a co-activator. Genome Biology, 15, 513. doi: 10.1186/s13059-014-0513-0.	11.313

14	<p>Hung, J.J., Yeh, Y.C., Jeng, W.J., Wu, K.J., Huang, B.S., Wu, Y.C., Chou, T.Y., and Hsu, W.H. (2014)</p> <p>Predictive Value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of Lung Adenocarcinoma in Tumor Recurrence and Patient Survival.</p> <p>J. Clinical Oncology, 32, 2357-2364. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1049.</p>	20.982
15	<p>Khongkow, P., Karunarathna, U., Khongkow, M., Chun, G., Gomes, A., Yague, E. Monteiro, L., Kongsema, M., Zona, S., Man, E., Tsang, J., Coombes, R.C., Wu, K.J., Khoo, U.K., Medema, R., Freire, R. and Lam, E.W.F. (2014)</p> <p>FOXMI targets NBS1 to regulate DNA damage-induced senescence and epirubicin resistance.</p> <p>Oncogene, 33, 4144-4155. doi: 10.1038/onc.2013.457.</p>	7.932

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：95.08.01- 100.07.31

主持人：陳儀莊

機關名稱：中央研究院生物醫學研究所

計畫名稱：A2A 腺甘酸受體保護作用的分子機轉研究

1.計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 9 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：6

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
4.63

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：3

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
6.61

特邀報告之國際會議論文數：

1. International Conference on New Discoveries in Brain.
(invited speaker) May 30-31, 2011, Panama.

Title: A new therapeutic approach for Huntington's disease:
design of dual action molecules targeting the adenosinergic
system.

2. The 4th International Symposium on Ataxia in Taiwan March
15-16, 2012, Taipei, Taiwan. (organization committee and
invited speaker).

Title: Preclinical study of dual function adenosine compounds
for Huntington's disease.

2.其他產出

國內專利數目：申請中(0)件，專利獲得(3)件

國外專利數目：申請中(0)件，專利獲得(3)件

技術移轉數目：(0)件 // 權利金收益(0)萬

3.人才培育：博士後研究(1)名、博士生(4)名、碩士生 名
及專案助理(0)名。

4.既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

我們的主要研究目標是 A_{2A} 腺苷酸受體(A_{2A} adenosine receptor; A_{2A}R)。A_{2A}R 是一個可以受到咖啡因(caffeine)調節而影響身體功能的蛋白質。由於咖啡因是人類各種飲品(譬如，咖啡、茶、可樂)中的主要成分，是世界上最常使用的藥物，因此 A_{2A}R 在藥學研究上十分重要。由於受到尖端計畫的支持，我們得以深入研究 A_{2A}R 在藥物作用及訊號傳導的調控。我們主要發現活化 A_{2A}R 可以治療 HD，並探討其分子機轉及藥理作用，同時也和中醫藥學學者林雲蓮教授及化學合成家方俊民教授合作，自傳統中草藥及合成藥物中，篩選腺苷酸藥物來治療神經退化疾病。因為有尖端計畫的支持，我們得以提升對 A_{2A}R 在神經系統的功能及調控的了解。

6. 既有成果-技術創新：

在尖端計畫的支持期間，我們深入研究 A_{2A}R 之分子機轉及藥理作用，進而將基礎藥理轉化為創新的藥物發展，藉著積極地和中草藥專家及化學合成家密切合作，研發了一系列新的腺苷酸藥物，不僅獲得多項國際專利，亦可能是將來治療神經退化疾病的新藥物，目前正和國內一家新藥研發公司商談技轉。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

由於高齡化社會的來臨，神經退化疾病患者也日益增加，多年來對於 A_{2A}R 和神經退化疾病的研究，從基礎研究到轉譯醫學都有重要成果，透過研究成果，增加對神經疾病的瞭解，我們不僅發表論文來增進對 A_{2A}R 在藥理機制上的了解，也藉著這些研究成果，進一步發展新藥物，可望能提供神經退化病患治療，給予其較好的生活品質。這些成果都要感謝尖端計畫在 A_{2A}R 神經保護作用上多年的支持。

8. 既有成果-特殊獎項：

李天德醫藥科技獎- 卓越醫藥科技獎 (2014)

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列 (ξ, corresponding author)

[IF 為 2016 Release of Journal Citation Reports® (Source: 2015 Web of Science Data)]

序號	學術著作名稱	IF
1	Lin J-T, Chang W-C, Chen H-M, Lai H-L, Chen C-Y, and <u>Chern Y</u> ^ξ (2013). Regulation of Feedback between protein kinase A and the proteasome system worsens Huntington's disease. Molecular and Cellular Biology, 33:1073-1084.	4.427

2	Ju T-C, Chen H-M, Lin J-T, Chang C-P, Chang W-C, Kang J-J, Sun C-P, Tao M-H, Tu P-H, Chang C, Dickson DW, and <u>Chern Y</u> ^ξ (2011). Nuclear translocation of AMP-activated protein kinase α 1 potentiates striatal neurodegeneration in Huntington's disease. Journal of Cell Biology, 194: 209 - 227.	8.717
3	Huang N-K*, Lin J-H*, Lin J-T, Lin C-I, Liu E M, Lin C-J, Chen W-P, Shen Y-C, Chen H-M, Chen J-B, Lai H-L, Yang C-W, Chiang C-M, Wu Y-S, Chang C, Chen J-F, Fang J-M ^ξ , Lin Y-L ^ξ and <u>Chern Y</u> ^ξ (2011). A new drug design targeting the adenosinergic system for Huntington's Disease. (*These authors contribute equally. ^ξ Co-corresponding authors) PLoS ONE, 6: e20934.	3.057
4	Chen J-B, Liu EM, Chern T-R, Yang C-W, Lin C-I, Huang N-K, LinY-L, <u>Chern Y</u> , Lin J-H, and Fang J-M ^ξ (2011). Design and Synthesis of Novel Dual-Action Compounds Targeting Adenosine A _{2A} Receptor and Adenosine Transporter for Neuroprotection. ChemMedChem, 6: 1390-1400.	2.980
5	Sun C-N, Chuang H-C, Wang J-Y, Chen S-Y, Cheng Y-Y, <u>Chern Y</u> ^ξ (2010). The A _{2A} adenosine receptor rescues neuritogenesis impaired by p53 blockage via KIF2A, a kinesin family member. Developmental Neurobiology, 70: 604-621.	2.529
6	Chiang M-C, Chen H-M, Lai H-L, Chen H-W, Chou, S-Y, Chen C-M, Tsai F-J, and <u>Chern Y</u> ^ξ (2009). The A _{2A} adenosine receptor rescues the urea cycle deficiency of Huntington's disease by enhancing the activity of the ubiquitin-proteasome system. Human Molecular Genetics, 18: 2929 - 2942.	5.985
7	Popoli P, Blum D, Domenici MR, Burnouf S, and <u>Chern Y</u> (2008). A critical evaluation of adenosine A _{2A} receptors as potentially "druggable" targets in Huntington's disease. Current Pharmaceutical Design, 14:1500-1511.	3.052
8	Fredholm BB, <u>Chern Y</u> , Franco R and Sitkovsky M (2007). Aspects of the general biology of adenosine A _{2A} signaling. Progress in Neurobiology, 83: 263-276.	13.177
9	Huang NK, <u>Chern Y</u> , Fang JM, Lin CI, Chen WP, and Lin YL ^ξ (2007). Neuroprotective principles from <i>Gastrodia elata</i> . J Natural Products, 70: 571-574.	3.662

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：105.08.01- 110.07.31

主持人：葉國楨

機關名稱：中央研究院 農業生物科技研究中心

計畫名稱：植物重金屬抗性與鐵恆定調控

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 1 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
5.393

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：0

特邀報告之國際會議論文數：0

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(1)名、博士生(3)名、碩士生(0)名及專案助理(1)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

鎘之化合物常被應用於半導體產業當中，隨著使用量的增加也提高鎘污染暴露於環境中的風險，若此污染物流布至土壤並累積於植物體內，則可能通過食物鏈而影響人體的健康

康。現今國內外鮮少有鎘對植物影響的相關研究，因此本研究以研究室內試驗，探討鎘對模式植物生長之影響。研究結果顯示，當植物面臨鎘逆境時，會誘導根部有機酸之分泌，其中包括檸檬酸與蘋果酸，此反應相類似於植物的耐鋁機制。有助於提高學術影響力及國際能見度。Environmental Science & Technology 期刊於環境工程領域排名第三，將論文發表於國際頂尖期刊，不僅對該學術領域之影響力具潛在效益，更能發揮影響力。

另外，我們審視植物根分泌物對重金屬功能，寫了一篇綜合報導投稿於 Current Opinion in Plant Biology，目前審稿中，將於九月刊出。

在篩選鐵調控機制的正調控因子及負調控因子的研究方向，也頗有進展，我們得到一個抗缺鐵、過量鋅及個鎘污染的基因，目前正在深入研究中，未來可由子題或產業合作朝應用方向研發。

6. 既有成果-技術創新：

此論文為第一篇深度探討新興重金屬污染物-鎘對植物生長影響之研究。並得知檸檬酸可在植物生長介質中結合鎘，進而增加植物抗性和累積。由此可知，此研究可發展成利用植物清除環境中過多鎘或鋁化合物之技術，可和相關產業共商未來技術研發、專利轉移與合作之方向。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

以植物清除環境中因應工業發展所產生之污染物，其優點在於能同時清除多種污染物並就地處理。若能利用分子生物技術提高植物修復之效率，不但符合經濟效益，也可避免污染範圍擴大，以利土壤永續利用，故對社會及經濟影響甚大。

8. 既有成果-特殊獎項：

無

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	H.-F. Chang, S.-L. Wang and K.-C. Yeh* (2017) Effect of gallium exposure in <i>Arabidopsis thaliana</i> is similar to aluminum stress. Environmental Science & Technology. 51 (3): 1241–1248	5.393

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：94/08/01 – 99/07/31

主持人：姚孟肇

機關名稱：中央研究院分子生物研究所

計畫名稱：RNA 引導 DNA 割除

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 2 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
9.170

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：0

特邀報告之國際會議論文數：0

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件，專利獲得()件

國外專利數目：申請中(0) 件，專利獲得()件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益()萬

3. 人才培育：博士後研究(1)名、博士生(4)名、碩士生 名
及專案助理(4)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

The studies enrich our basic understanding on genome stability, especially the roles of ncRNA in DNA recombination and repair.

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：98.08.01- 103.07.31

主持人：黃鵬鵬

機關名稱：中央研究院細生所

計畫名稱：魚類離子調節機制的整合性研究

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 25 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：19

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
4.25

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：6

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：5.15

特邀報告之國際會議論文數：19

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得() 件

國外專利數目：申請中() 件，專利獲得() 件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益() 萬

3. 人才培育：博士後研究(4)名、博士生(4)名、碩士生 名及專案助理(11)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(v) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

(1)我們研究的貢獻在於重新塑造魚類最基本的生理機制—滲透壓調節—之知識。由於傳統模式魚種(如鮭鱒、吳郭魚、鰻魚等)在研究方法上的限制，使得魚類滲透壓/離子調控機制時至今日仍遺留備受爭

議之處。利用斑馬魚完備的基因資料庫和分子生理技術成熟之優勢，我們團隊根據一系列的研究，提出一個嶄新的滲透壓調控機制模式。(2) 我們的研究發現提供修習生理學、魚類生理學和動物生理學的學生以及研究生理、內分泌、環境適應領域之學者一個嶄新的基礎理論知識。

(3) 我們的研究成果對相關領域有突破性、深遠影響及貢獻，這可由下列事實來)和專書章節 4 篇。其中的兩篇專書章節發表在被奉為主桌的 Fish Physiology 系列叢書(第 19 期 zebrafish 和第 35 期 Biology of Stress in Fish)，在此系列叢書中，我是台灣的第一個受邀作者。另有一篇則發表在魚類生理學中最受歡迎的教科書 The Physiology of Fishes: 4th Edition。所發表的 SCI 論文至今被引用共 7670 次，h-index 為 51，i10 index 為 138 (Google Scholar)，其中一篇期刊論文最高引用次數為 413 次。

(4) 在國際學術機構中擔任要職，提昇在相關領域的影響力和能見度：自 2010 年開始擔任國際魚類生物學大會的籌劃委員；自 2016 年開始擔任 Frontiers in Physiology 的副主編以及其他 6 個國際期刊的編輯委員會成員；擔任下列國外機構之外部評審委員：美國國家科學基金會(NSF)，法國國家研究機構(French National Research Agency)，加拿大國家科學與工程研究理事會(National Sciences and Engineering Research Council of Canada)，英國生物技術與生物科學研究理事會(Biotechnology and Biological Sciences Research Council of UK)，香港研究資助局(The Research Grants Council of Hong Kong)等。

6. 既有成果-技術創新：

們在斑馬魚的研究成果，可作為哺乳類腎臟運輸生理及其相關疾病的一個活體研究平台，因此受邀在醫學生理學領域高水準、重要期刊(American Journal of Physiology、Pflugers Arch - European Journal of Physiology)分別撰寫邀請評論。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

(1) 多次受邀擔任國家農業生物科技計畫、科技部相關學門計畫的召集人、複審委員、或審查委員，負責籌劃、推動、審查農業生物技術和基礎研究，對於台灣生物科技及水產養殖業的發展有貢獻。

(2) 研究成果對魚類如何因應環境變動提供重要的基礎知識，也提供水產養殖業科學性的資訊，可以協助優化養殖環境以降低成本增加產出。

8. 既有成果-特殊獎項：

2014-2018 中央研究院深耕研究獎

2008- 中央研究院特聘研究員

2009-2014 國科會特約研究研究獎

2005 教育部學術研究獎

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Horng, J. L., L. Y. Lin and P. P. Hwang* (2009) Functional regulation of H ⁺ -ATPase-rich cells in zebrafish embryos acclimated to an acidic environment. <i>Am. J. Physiol. Cell Physiology</i> . 296: C682-692.	3.4
2	Horng, J. L., L. Y. Lin and P. P. Hwang* (2009) Functional regulation of H ⁺ -ATPase-rich cells in zebrafish embryos acclimated to an acidic environment. <i>Am. J. Physiol. Cell Physiology</i> . 296: C682-692	3.4
3	Wang, Y. F., Y. C. Tseng, J. J. Yan, J. Hiroi and P. P. Hwang* (2009) Role of SLC12A10.2, a Na-Cl cotransporter-like protein, in a Cl uptake mechanism in zebrafish (<i>Danio rerio</i>). <i>Am. J. Physiol. Comparative/Integrative Physiology</i> . 296: R1650-1660.	3.2
4	Horng, J. L., P. P. Hwang, T. H. Shih, Z. H. Wen, C. S. Lin and L. Y. Lin* (2009) Chloride transport in mitochondrion-rich cells of euryhaline tilapia (<i>Oreochromis mossambicus</i>). <i>Am. J. Physiol. Cell Physiology</i> . 297: C845-854.	3.4
5	Wu, S. C., J. L. Horng, S. T. Liu, P. P. Hwang, Z. H. Wen, C. S. Lin and L. Y. Lin* (2010) Ammonium-dependent sodium uptake in mitochondrion-rich cells of medaka (<i>Oryzias latipes</i>) larvae. <i>Am. J. Physiol. Cell Physiology</i> . 298: C237-250. (selected as an Editorial Focus)	3.4
6	Chen, Y. C., B. K. Wu, C. Y. Chu, C. H. Cheng, H. W. Han, G. D. Chen, S. P. Hwang, K. Kawakami, P. P. Hwang, M. T. Lee, C. C. Chang and C. J. Huang*. (2010) Identification and characterization of alternative promoters of the zebrafish <i>Rtn-4/Nogo</i> genes in cultured cells and in zebrafish embryos. <i>Nucl. Acids Res.</i> 38:4635-4650.	9.2
7	Lafont, A. G., Y. F. Wang, G. D. Chen, B. K. Liao, Y. C. Tseng, C. J. Huang and P. P. Hwang*. (2011) Involvement of calcitonin and its receptor in the control of calcium regulating-genes and calcium homeostasis in zebrafish (<i>Danio rerio</i>). <i>J. Bone Miner. Res.</i> 26: 1072-1083	5.6
8	Chou, M. Y., J. C. Hung, L. C. Wu, S. P. L. Hwang and P. P. Hwang*. (2011) Isotocin controls ion regulation through regulating ionocyte progenitor differentiation and proliferation. <i>Cell Mol. Life Sci.</i> 68: 2797-2809	5.7
9	Lee, Y. C., J. J. Yan, S. Cruz, J. L. Horng and P. P. Hwang*. (2011) Anion exchanger 1b, but not sodium-bicarbonate cotransporter 1b, plays a role in transport functions of zebrafish H ⁺ -ATPase-rich cells. <i>Am. J. Physiol. Cell Physiology</i> 300: C295-C307	3.4
10	Liao, W. H., C. H. Cheng, K. S. Hung, W. T. Chiu, G. D. Chen, P. P. Hwang, S. P. Hwang, Y. S. Kuan and C. J. Hwang* (2013) Protein tyrosine	5.7

	phosphatase receptor type O (Ptpro) regulates cerebellar formation during zebrafish 27 development through modulating Fgf signaling. <i>Cell Mol Life Sci.</i> 70: 2367-2381	
11	Lien, H. W., C. H. Yang, C. H. Cheng, C. C. Hung, W. H. Liao, P. P. Hwang, Y. S. Han, J. C. Huang* (2013) A novel zinc finger protein 219-like (ZNF219L) is involved in the regulation of collagen type 2 Alpha 1a (col2a1a) gene expression in zebrafish notochord. <i>Int. J. Biol. Sci.</i> 9: 872-886.	4.0
12	Lin, C. H., C. H. Su, and P. P. Hwang* (2014) Calcium-sensing receptor mediates Ca ²⁺ homeostasis by modulating expression of PTH and stanniocalcin. <i>Endocrinol.</i> 155: 56-67.	4.2
13	Guh, Y. J., Y. C. Tseng, C. Y. Yang and P. P. Hwang* (2014) Endothelin-1 regulates H ⁺ -ATPase-dependent transepithelial H ⁺ secretion in zebrafish. <i>Endocrinol.</i> 155: 1728-1737.	4.2
14	Chou, M. Y., P. L. Chao, J. C. Hung, S. A. Cruz and P. P. Hwang* (2015) Stanniocalcin - 1 controls ion regulation functions of ion -transporting epithelium other than calcium balance. <i>Int. J. Biol. Sci.</i> 11: 122-132	4.0
15	Furukawa, F., Y. C. Tseng, S. T. Liu, Y. L. Chou, C. C. Lin, P. H. Sung, K. Uchida, L. Y. Lin and P. P. Hwang* (2015) Induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) during acute acidosis and its role in acid secretion by V-ATPase-expressing ionocytes. <i>Int. J. Biol. Sci.</i> 11: 712-725.	4.0
16	Stumpp, M., M. Y. Hu, Y. C. Tseng, Y. J. Guh, Y. C. Chen, J. K. Yu, Y. H. Su and P. P. Hwang* (2015) Evolution of extreme stomach pH in bilateria inferred from gastric alkalization mechanisms in basal deuterostomes. <i>Sci. Rep.</i> 5:10421	5.2
17	Wang, H. F., J. J. Yan, Y. C. Che, R. D. Chen and P. P. Hwang*. (2015) Molecular physiology of an extra-renal Cl ⁻ uptake mechanism for body fluid Cl ⁻ homeostasis. <i>Int. J. Biol. Sci.</i> 11:1190-1203	4.0
18	Lin, C. H., T, H Shih, S. T. Liu, H. H. Hsu and P. P. Hwang* (2015) Cortisol regulates acid secretion of H ⁺ -ATPase-rich ionocytes in zebrafish (<i>Danio rerio</i>) larvae. <i>Front. Physiol.</i> 6: 328.	4.0
19	Lin, C. H., H. J. Hu and P. P. Hwang* (2016) Cortisol regulates sodium homeostasis by stimulating the transcription of sodium-chloride transporter (NCC) in zebrafish (<i>Danio rerio</i>). <i>Mol. Cell. Endocrinol.</i> 422:93-106.	3.9
20	Guh, Y. J., C. Y. Yang, S. T. Liu, C. J. Huang and P. P. Hwang* (2016) Estrogen-related receptor α is required for transepithelial H ⁺ secretion in zebrafish. <i>Proc. R. Soc. B</i> 283: 1825. 73.	4.8
21	Wang, Y. F., A. G. Lafont, Y. C. Lee and P. P. Hwang* (2016) A novel function of calcitonin gene-related peptide in body fluid Cl ⁻ homeostasis. <i>Proc. R. Soc. B.</i> 283: 1832.	4.8
22	Lien, H. W., R. Y. Yuan, C. M. Chou, Y. C. Chen, C. C. Hung, C. H. Hu, S. P. Hwang, P. P. Hwang, C. N. Shen, C. L. Chen, C. H. Cheng and C. J. Huang* (2016) Zebrafish cyclin Dx is required for development of motor neuron progenitors, and its expression is regulated by hypoxia-inducible factor 2 α . <i>Sci. Rep.</i> 6: 28297.	5.2

23	Liu, S. T., J. L. Horng, P. Y. Chen, P. P. Hwang*, L. Y. Lin (2016) Salt secretion is linked to acid-base regulation of ionocytes in seawater-acclimated medaka: new insights into the salt-secreting mechanism. <i>Sci. Rep.</i> 6: 31433	5.2
24	Lin, C. H., H. J. Hu and P. P. Hwang* (2017) Molecular physiology of the hypocalcemic action of fibroblast growth factor 23 in zebrafish (<i>Danio rerio</i>). . <i>Endocrinol.</i> In press	4.2
25	Hwang P. P.,* T. H. Lee and L. Y. Lin (2011) Ion regulation in fish gills: recent progresses in the cellular and molecular mechanisms. <i>Am. J. Physiol. Comparative/Integrative Physiology.</i> 301: R28-R47. 29	3.2
26	Hwang, P. P*. and M. Y. Chou (2013) Zebrafish as an animal model to study ion homeostasis. <i>Pflugers Arch - Eur J Physiol.</i> 465: 1233-1247. (Invited Review Article)	3.7

尖端研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該尖端研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：100.08.01- 105.07.31

主持人：謝世良

機關名稱：國立陽明大學醫學系微生物學科

計畫名稱：辨識機緣性感染黴菌及醫用黴菌的 C 型凝集素的功能鑑定

1. 計畫學術成就：

尖端研究計畫相關成果論文發表共 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：

特邀報告之國際會議論文數：

2. 其他產出

國內專利數目：申請中()件，專利獲得()件

國外專利數目：申請中()件，專利獲得()件

技術移轉數目：()件 // 權利金收益()萬

3. 人才培育：博士後研究()名、博士生()名、碩士生名及專案助理()名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10%，() TOP 20%，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

6. 既有成果-技術創新：

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

8. 既有成果-特殊獎項：

9. 尖端研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen ST, Chen JW, Wu WC, Chou TY, Yang CY, Hsieh SL* . (2017) CLEC5A is a Critical Receptor in Innate Immunity against Listeria Infection Nature Communication (in press)	11. 329
2	Lai JH, Lin YL, Hsieh SL . (2017) Pharmacological intervention for dengue virus infection. Biochem J, 129: 14-25	3. 652
3	Teng, O, Chen, ST, Hsu TL, Sia SF, Cole S, Valkenburg SA, Hsu TY, Zheng JT, Tu W, Bruzzone R, Peiris JSM, Hsieh SL** , Yen HL** . (2017) CLEC5A-mediated enhancement of the inflammatory response in myeloid cells contributes to influenza pathogenicity in vivo. J. Virology, 2017; 91: e01813-16	4. 606
4	Huang YL, Chen ST, Liu RS, Chen YH, Lin CY, Huang CH, Su PY, Liao CL, Hsieh SL* . (2016) CLEC5A is Critical for Dengue Virus-induced Osteoclast Activation and Bone Homeostasis. J. Mol. Med.; DOI: 10.1007/s00109-016-1409-0	4. 855
5	Huang YL, Tso YT, Pai FS, Chou TY, Mon HC, Hsu TL, Wu CY, Yang WB, Chen CH, Wong CH, Hsieh SL* . (2015) Human CLEC18 gene cluster contains polymorphic C-type type lectins with differential glycan-binding specificity. Journal of Biological Chemistry, doi: 10.1074/jbc.M115.649814 jbc.M115.649814.	4. 258
6	Tung YL, Wu MF, Wang GJ**, Hsieh SL** . (2014) Nanostructured electrochemical biosensor for the detection of the weak binding between the Dengue Virus and the CLEC5A	5. 671

	receptor. Nanomedicine, doi: 10.1016/j.nano.2014.03.009	
7	Yang CY, Chen JP, Tsai TF, Tsai YC, Tsai CY, Liang PH, Hsu TL, Wu CY, Netea MG, Wong CH, Hsieh SL* . (2013) CLEC4F is an inducible C-type lectin in F4/80-positive cells and is involved in alpha-galactosylceramide presentation in liver. PLoS One, 2013; 8: e65070	3. 057
8	Wu MF, Chen ST, Yang AH, Lin WW, Lin YL, Chen NJ, Tsai IS, Li L, Hsieh SL* . (2013) CLEC5A is critical for dengue virus-induced inflammasome activation in human macrophages. Blood 2013; 121 : 95-106	11. 847
9	Chen ST, Liu RS, Wu MF, Lin YL, Chen SY, Tan DTW, Chou TY, Tsai IS, Li L, Hsieh SL* . (2012) <i>CLEC5A Regulates Japanese Encephalitis Virus-Induced Neuroinflammation and Lethality</i> . PLoS Pathogens 8(4): e1002655. doi:10.1371/journal.ppat.1002655. FACULTY OF 1000 (f1000 Factor 8.0-must read)	7. 003
10	Szu-Ting Chen, Yi-Ling Lin, Ming-Ting Huang, Ming-Fang Wu, Shie-Liang Hsieh* (2011). “The Molecular Immunology of Complex Carbohydrates-3” Chapter 40: Targeting C-Type Lectin for the Treatment of Flavivirus Infections. Springer Publisher Ltd. ISBN 978-1-4419-7877-6 (BOOK Chapter)	Book chapter
11	Shie-Liang Hsieh* (2016) “C-Type Lectin Receptors in Immunity” Chapter 3: C-type lectin member 5A. (editor: Sho Yamasaki) Springer Publisher Ltd. ISBN 978-4-431-56015-9 (BOOK Chapter)	Book chapter

科技部生命科學研究發展司 卓越團隊研究計畫歷年補助情形

一、卓越團隊研究計畫歷年申請、通過件數及通過率

年度	構想書			計畫書			通過率 (D/A)
	申請 A	通過 B	比率 (B/A)	申請 C	通過 D	比率 (D/C)	
106	6	3	50%	3	1	33%	17%
105	4	2	50%	2	2	100%	50%
104	4	1	25%	1	0	0	0%
103	9	0	0%	—	—	—	0%
102	8	4	50%	4	3	75%	38%
101	4	1	25%	1	0	0%	0%
100	10	4	40%	3	2	67%	20%
99	—	—	—	—	—	—	—
98	—	—	—	—	—	—	—
97	2	1	50%	1	1	100%	50%
96	5	1	20%	1	0	0%	0%
95	24	1	4.2%	1	1	100%	4.2%

申請 年度	總主持人	第一年核定金額	期程
106	李文華	胰臟癌:起因與轉移	5 年 (106-110)
105	陳定信	B 型肝炎病毒持續感染:探討新的 免疫機制和治療目標	3 年 (105-107)
	陳慶士	多面向評估腫瘤與微環境之重設 在胰臟癌致病機轉與標靶治療藥	3 年 (105-107)

		物發展之角色	
102	伍焜玉	新穎的色胺酸代謝物與人類疾病	5 年 (102-106)
	李文華	擷取、檢測及分析循環性癌細胞 (CTCs) 作為胰臟癌早期診斷與治療	3 年 (102-104)
	潘榮隆	利用液態環境高解析電子顯微鏡系統探究生物傳輸蛋白的結構與動態	3 年 (102-104)
100	陳定信	B 型肝炎病毒顆粒結構、肝臟免疫成熟度、及宿主遺傳因子於病毒持續感染的角色:自小鼠模式到病人之研究	5 年 (100-104)
	鄭安理	進一步探討幽門螺旋桿菌相關胃淋巴瘤之真實範疇，致癌機制，及治療策略	3 年 (100-102)
97	陳定信	B 型肝炎病毒耐受之機轉:新穎小鼠模型之病毒、免疫及遺傳學研究	3 年(97-99)
95	鄭安理	發炎與免疫反應在幽門桿菌非依存在性胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤轉型的角色	3 年(95-97)

附件 10 卓越團隊研究計畫執行成果總表

主持人	鄭安理 林中梧 吳明賢 陳立宗 許秉寧	李文華 張瑛芝 章明珠 田郁文	伍焜玉 郭呈欽 林秀芳	陳定信 許秉寧 王弘毅	陳福榮 潘榮隆 曾繁根	合計	平均
1. 計畫學術成就							
卓越團隊研究計畫相關 成果論文發表篇數	27	17	22	49	7	122.0	24.4
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數	27	16	16	25	6	90.0	18.0
第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)	5.5	5.6	4.2	7.2	6.5	29.0	5.8
非第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)篇數	0	1	6	22	1	30.0	6.0
非第一/通訊作者論文 (限 SCI 等級)IF 平均值 (IF 總和/篇數)	0	11.3	4.6	8.5	4.4	28.8	5.8
特邀報告之國際會議論 文數	10	25	45	10	6	96.0	19.2
2. 其他產出							
國內專利數目：申請中	0	0	1	0	0	1.0	0.2
國內專利數目：專利獲得	0	3	1	1	2	7.0	1.4
國外專利數目：申請中	0	10	4	0	1	15.0	3.0
國外專利數目：專利獲得	0	5	0	1	1	7.0	1.4
技術移轉數目：件數	0	4	0	3	0	7.0	1.4
技術移轉數目：權利金收 益(萬)	0	0	0	120.7	0	120.7	24.1
3. 人才培育							
博士後研究	1	8	3	8	5	25.0	5.0
博士生	0	3	2	7	8	20.0	4.0
碩士生	0	0	2	14	17	33.0	6.6
專案助理	7	7	6	9	3	32.0	6.4
4. 既有成果							
在該領域之國際學術表 現	TOP 10%	TOP 10%	TOP 20%	TOP 10%	TOP 10%		TOP 10%

附件 11 卓越團隊研究計畫執行成果盤點資料

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：

主持人：鄭安理

機關名稱：國立台灣大學醫學院內科

計畫名稱：

1. 發炎與免疫反應在幽門桿菌非依存在性胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤轉型的角色(2006/08/01 - 2009/07/31)
2. 重新審視幽門螺旋桿菌相關胃淋巴瘤的真實範疇進一步探討幽門螺旋桿菌相關胃淋巴瘤之 真實範疇，致癌機制，及治療策略(2011/08 /01 - 2014/07/31)

1. 計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 27 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：27 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：

5.468 (147.645/27)

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：0

特邀報告之國際會議論文數： 10

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0) 件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0) 件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0) 萬

3. 人才培育：博士後研究(1)名、博士生()名、碩士生

名及專案助理(7)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

流行病學、生物學和分子遺傳學等研究已顯示幽門螺旋桿菌(以下簡稱 HP)在胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤(以下簡稱 MALToma)的致病角色。我們的團隊首先發現一大部分早期高惡性度胃 MALToma (有大型細胞聚集之 MALToma) 仍然是具 HP 依存性(dependent), 而且可以用抗生素治癒 (J Clin Oncol 2001; 19:4245-51; J Natl Cancer Inst 2005; 97:1345-53)。據此, 吾人認為產生大細胞(高惡性度)轉型 (large cell or high-grade transformation) 及喪失 HP 依存性為低惡性度胃 MALToma 進展過程兩個獨立之事件。此項觀察對胃 MALToma 致病機轉起了革命性的觀念改變。因高惡性度胃 MALToma 若對抗生素無效進展較快, 若能找出可預測對抗生素治療無反應 (HP 非依存性) 的標記, 在醫學上有其重要性。吾人進一步發現 BCL10 和 NF- κ B 在細胞核的表現有助於預測 HP 依存性與否的狀態, 而且發炎性細胞素, 例如 TNF- α , 可能與 BCL10 的轉入細胞核有關 (J Clin Oncol 2004; 22:3491-7; Blood 2005; 106:1037-41; J Biol Chem 2006; 281:167-75)。根據這些結果推測宿主免疫與發炎反應和細菌抗原的交互作用可能在胃 MALToma 的 HP 依存性與 HP 非依存性扮演關鍵角色, 因此釐清 HP 依存性與 HP 非依存性扮的分子機轉與標準, 不僅可解答胃淋巴瘤的致病機轉, 也有利於治療方式的選擇。藉由二度獲得國科會「卓越研究團隊」之補助, 我們研究團隊, 已經在胃淋巴瘤 HP 依存性與 HP 非依存性之致病機制和分子機轉有了重大突破; 並找出臨床上有用的標記和策略, 進而發展出更好、更新的治療標的。我們主要的研究成果如下:

[部分 HP 陽性胃單純 DLBCL 屬於 HP 相關胃腫瘤]

我們研究團隊首先證實, 一部分早期 HP 陽性的胃無黏膜相關淋巴組織 (MALT) 成分之胃瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤 (單純胃 DLBCL) 仍與 HP 有相關。重要的是,

這些患者也可經由 HP 根除治療（抗生素治療）而痊癒（**Blood 2012;119:4838-44**）。同時，經抗生素治療後病人，在長期追蹤後，並無淋巴瘤復發現象。此種創新治療，可讓相當比率罹患胃單純 DLBCL 的病人，可以僅僅口服兩週抗生素治癒，免除長達半年化學治療的毒性，而且有較好之生活品質。我們也發現，HP 陽性的胃 DLBCL 患者較 HP 陰性的患者，有較低之臨床表現（IPI 分數, 0-1;分期 I-IIIE1），有較好之化療完全緩解率，及較好之存活率。因此可視 HP 陽性胃單純 DLBCL 為一種新的疾病實體，並具有與 HP 相關胃 MALToma 之共同臨床病理特徵（**Blood Cancer J 2014;4:e220**）。這研究成果被選為 2013 年 12 月美國血液學會年會之教育課程及專書（**Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:109-17**）。

[部分 HP 依賴性胃單純 DLBCL 和高惡性度胃 MALToma 源自生長中心細胞]

我們證實，共存在於同一胃部之高惡性度（DLBCL）及低惡性度 MALToma 這兩部份之淋巴瘤，其來源可能並不盡相同，因此對 HP 清除治療反應也不一致，因此推測部分 HP 依存性 DLBCL 可能非源自低惡性度 MALToma（**J Pathol 2007; 211:296-304; J Formos Med Assoc 2010;109:463-71**）。相較於之前認為 HP 相關胃淋巴瘤源自於邊緣區細胞（marginal cell），我們使用 Hans 分類法（CD10, BCL6, and MUM1 免疫組織表現）證實約 50% 部分 HP 依存性胃單純 DLBCL 和高惡性度 MALToma 淋巴瘤源自生長中心細胞（germinal center B-cell, GCB），同時微陣列分析證實上述 HP 依存性胃單純 DLBCL 具有 GCB 基因圖譜，並進一步藉由免疫組織學（AID 和 BACH2）、螢光原位雜交法（FISH 偵測 *BCL2* rearrangement）和分析 *EZH2*-codon-641 突變，證實部分 HP 依賴性胃單純 DLBCL 源自 GCB。

[HP 之 CagA 蛋白質直接參與低惡性度胃 MALToma 的淋巴瘤致癌機轉]

相對於傳統觀念認為胃淋巴瘤生長是藉由 HP 所刺激之 T 細胞之輔助生長，我們研究也顯示，HP 可藉由與 B 細胞接觸而把 CagA 直接注入，而 CagA 蛋白質可

進入淋巴瘤細胞內，造成與淋巴瘤細胞存活有關之訊息傳遞活化 (**Cancer Res 2010;70:5740-8**)。我們首先證實 HP 之 CagA 蛋白質可在低惡性度胃 MALToma 腫瘤中被偵測到，同時 CagA 蛋白質表現與低惡性度胃 MALToma 之 HP 依存性有高相關性 (**2012 ESMO, best poster; Blood Cancer J 2013;3:e125**)。我們進一步證實在低惡性度胃 MALToma 腫瘤中，其 CagA 蛋白質表現與 CagA 訊息傳遞相關蛋白質表現，如 phospho (p)-SHP2、p-ERK、p-p38 MAPK 和 Bcl-2 及 Bcl-X_L 表現成高相關性。同時，這些 CagA 訊息傳遞相關蛋白質表現，也與低惡性度胃 MALToma 之 HP 依存性有高相關性 (**Am J Surg Pathol 2015;39:761-6**)。我們該項發現，重啟了 HP 致癌機制研究的大方向。它指出 HP 可直接影響 B 細胞，而不一定是傳統上學界所認定之間接經由 T 細胞之致癌模式。

[CagA 蛋白質陽性表現的胃 DLBCL 具有 HP 依存性的生物意義]

我們假設 CagA 與 CagA 訊息傳遞也可能參與 HP 依存性胃 DLBCL 之淋巴瘤致癌機制。我們先在接受第一線全身化學治療的 HP 陽性胃單純 DLBCL 病人去探討，發現 HP 陽性 DLBCL 患者較 HP 陰性病人，有較好之存活率，特別是細胞內有 CagA 表現者，較 HP 陰性的患者，有較好之五年無病存活率和整體存活率 (**Blood Cancer J 2014;4:e220**)。我們也發現 HP 依存性胃單純 DLBCL 其腫瘤組織有較高之 miRNA200 表現，其可能機轉為 miRNA200 過度表現會抑制淋巴瘤生長 (**Mod Pathol. 2014;27:1116-25**)。我們進一步證實在胃 DLBCL 腫瘤中 (包括單純 DLBCL 和高惡性度胃 MALToma)，其 CagA 蛋白質表現與 CagA 訊息傳遞相關蛋白質表現 (p-SHP2 和 p-ERK) 和 HP 依存性有高相關性 (**Blood 2017;129:188-198**)。這些研究顯示，HP CagA 之陽性胃單純 DLBCL 可視為一種新疾病實體，並具有與 HP 相關胃 MALToma 共同臨床病理特徵。

[HP 非依存性轉型的分子機制]

除了 BCL10 和 NF- κ B，最近我們也發現 BAFF (TNF 家族成員) 之過度表現與

pAKT 表現、BCL3、BCL10 和 NF- κ B 之核內表現有高相關性，同時與高惡性度胃 MALToma 之 HP 非依存性有相關。這些重要的生物特性，在進一步的細胞實驗 (Pfeiffer cell, DLBCL) 獲得證實，即 BAFF 可活化 NF- κ B 和 AKT，而被活化之 NF- κ B 則造成 BCL10 之過度表現，同時被活化之 AKT，則造成 BCL10 和 BCL3 形成一複合體，此複合體則一起進入核內 (**Blood 2008;112:2927-34**)。除此之外，在無 t(11;18)(q21;q21)轉位之 HP 非依存性低惡性度胃 MALToma 病人，我們證實 BAFF 與 BAFF 訊息傳遞相關蛋白質 (BCL10、BCL3、BAFF-R、NF- κ B (p52) 和 NF- κ B (p65)) 表現，與 HP 非依存性有高相關性 (**J Pathol. 2017;241:420-433**)。我們也發現胃 MALToma 淋巴瘤細胞，可藉由骨髓 stromal 細胞所分泌 BAFF 及相關 autocrine/paracrine 訊息傳遞，在骨髓內繼續繁殖，進一步造成脊椎病理性骨折(**Ann Hematol 2010;89:431-436**)。這些現象暗示，自動回饋之 BAFF 訊息傳遞，可能造成胃淋巴瘤的 HP 非依存性之根本機制。

[HP依存性及HP非依存性兩者胃MALToma具有不同基因表現特徵和發炎相關訊息傳遞]

我們發現手術切除對胃 MALToma 患者仍是一個有效的治療方法，即使患者之胃切除邊緣仍有癌細胞的存在，或者病人本身是 HP 非依存性。更進一步證實，經過胃切除後之 HP 非依存性的胃檢體中，並無 NF- κ B 和 TNF- α 的存在。這些現象顯示，仍有一些原因未明之 NF- κ B 和 TNF- α 仍存在於胃環境中。因此經由胃切除後可以根除這些訊息傳遞，而進一步治療這些病人 (**Ann Surg 2008;247:265-269**)。在進一步的研究中，我們證實染色體 TRAF2 和 CARD9 之異常複製，通常較易發生在無 t(11;18)(q21;q21)轉位之病人，值得注意的是，TRAF2 和 CARD9 之異常複製，與 BCL10 和 NF- κ B 之核內轉位有高度相關 (**J Pathol 2017;241:420-433**)。我們也探討趨化素和細胞素之單一核苷酸基因體多形性 (SNP)和發炎相關訊息傳遞與胃淋巴瘤的關係，其研究結果證實 CXCR5、IL-22 和 IL-23R 上的 SNPs 可能與胃 MALToma 的致癌機轉有關，同時組織檢

體 IL-22 表現與胃 MALToma 的 HP 依存性有關 (**Blood Cancer J. 2014 Oct 10;4:eXX**)。

[尋求 HP 非依存性胃 MALToma 之有效治療策略]

我們證實口服藥物 thalidomide (NF- κ B 之抑制劑)在治療 HP 非依存性或對化療無效之低惡性度胃 MALToma 病人，有相當之療效 (50%緩解率)；同時，在對 thalidomide 有效病人之腫瘤組織上、thalidomide 可有效減少 TNF- α 和 NF- κ B 之表現 (**Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:1387-95**)。我們已成功建立一具有 t(14;18)/IGH-MALT1 之 MA-1 淋巴瘤細胞株，在研究及釐清 HP 非依賴性之重要關鍵機轉，有其重要意義 (**Genes, Chromosomes, and Cancer 2011;50:908-21; Genes, Chromosomes, and Cancer 2013; 52:593-4**)。我們也發現，everolimus (mTOR 之抑制劑) 可以抑制 MA-1 細胞株和 DLBCL 細胞株之成長，並抑制 pAKT/mTOR/4EBP1/c-Myc 和 BAFF/BCL10/NF- κ B 等訊息傳遞活性 (**Eur J Cancer 2011; 47:1244-57**)。我們最近也證實 HSP90 抑制劑 (AUY922)，在體內和體外模式下，可有效抑制 MA-1 淋巴瘤細胞株生長 (**Leuk Lymphoma. 2015;56:2674-82**)，這些標靶藥物可作為 HP 非依存性胃 MALToma 的臨床治療選擇。

[持續研究重點]

鄭教授團隊 (胃淋巴瘤研究團隊) 將持續深究 HP CagA 蛋白與其相關訊息傳遞，在 HP 依存性胃淋巴瘤的致癌過程更進一步的分子機制；並探索胃淋巴瘤之腫瘤細胞與腫瘤微環境的相互作用，與免疫調節機制的相互影響。鄭教授與陳立宗教授和郭頌鑫醫師所主導之臺灣癌症臨床研究合作組織 (TCOG) 多中心前瞻性研究 (TOCG 3206)，發現藉由第一線治療 HP 之抗生素後，可讓 72% 的低惡性度胃 MALToma 和 80% 的高惡性度胃 MALToma 病人，達到完全緩解而痊癒。並前瞻性證實腫瘤組織中核內 BCL10 和 NF- κ B 表現，可作為胃 MALToma 之 HP 非依

存性的有效生物標記 [投稿中]。此外，『以第一線抗生素治療局部胃瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤』之前瞻性臨床試驗，也正積極進行中。我們最近藉由 B 淋巴瘤細胞與 HP 共同培養的研究，發現 CagA 蛋白質與 NFAT 蛋白質一起參與胃 MALToma 致癌機制，且證實 NFAT 蛋白質表現與 CagA 蛋白質表現呈一致性，同時 NFAT 核內表現與胃 MALToma 之 HP 依存性有高相關性，此研究果獲得 2016 年歐洲腫瘤醫學會之年度會議最佳壁報獎。未來，我們將繼續探討胃 DLBCL 的病理分類學與新的臨床治療，預計新的胃 DLBCL 之致病機轉及治療觀念改變，將對整個胃淋巴瘤的研究造成重要的影響。預期這些研究，將更進一步釐清微生物與腫瘤形成的關鍵機制。

6.既有成果-技術創新：

[從高惡性度 MALToma 到 DLBL—治療學之突破]

1980 年代，Barry Marshall 發現 HP 之致病性。1990 年代初期，Peter Issacson 証實 HP 與胃低惡性度 MALToma 之密切相關性。隨之的臨床試驗証實，以抗生素清除 HP 感染可以治癒 70% 之低惡性度 MALToma。但對於高惡性度 MALToma 及單純 DLBCL，則咸認無法以抗生素治療。回顧這段歷史上的空白，最可能的原因是傳統淋巴瘤分類之「大細胞」意味著 high-grade transformation，及其伴生的 autonomous growth 的刻板印象。那段時期的文獻都認為從低惡性度 MALToma 轉成高惡性度 MALToma，必伴隨 HP 非依存性，不可能可以用抗生素治療。鄭教授領導的團隊証實，非僅高惡性度 MALToma，連一般認為與 HP 無關的單純 DLBCL，都可以用抗生素治癒。其治癒率在 50-60% 之間。這個發現，嘉惠無數病人，使他們得以免除化學治療的威脅，減少健保資源的支出。也排戰了當今胃淋巴瘤分類學的基本觀念及細胞源起的問題，甚至顛覆了整個 HP 相關淋巴瘤的範疇。

[HP 相關胃淋巴瘤的細胞源起—探討一個更基本的問題]

Peter Issacson 在 1990 年代初期，給 HP 相關胃淋巴瘤的細胞源起做了定調。他認為，HP 刺激了特殊的 T 細胞，T 細胞再間接刺激 marginal-zone B cells，

逐漸發展成低惡性 MALToma。而某些低惡性度 MALToma 的細胞獲得額外的基因變異，轉型成高惡性度 MALToma，最後再轉型成 DLBL。這些年來，這個基調仍廣為學界認同。但鄭教授團隊前此的研究顯示，就對抗生素的反應率而言，低惡性度 MALToma 與高惡性度 MALToma 之間並無不同，所以 large-cell transformation 會伴生 HP 非依存性的說法不能成立。他們 2012 年的重要論文，指出 DLBL 也可以用抗生素治癒的事實，更支持了該項懷疑。在鄭教授團隊的研究中指出，甚至在同一個胃裡，也常存在高低惡性度 MALToma 分屬不同細胞源起的現象。很顯然，另一個假設，即 HP 可直接刺激胃黏膜中不同的 B 細胞族羣(不僅止於 marginal-zone B cells)，以形成各種不同惡性度及細胞型態的淋巴瘤是有其可能性的。在這個議題中，鄭教授的研究團隊，最近發現 HP 的 CagA 蛋白可以直接進入 B 細胞，並影響 B 細胞內的訊號傳遞。在最新的研究中，Cag A 蛋白可見於各種胃淋巴瘤細胞內，包括低惡性度 MALToma、高惡性度 MALToma、及 DLBL，且與胃淋巴瘤的 HP-依存性息息相關。同時，證實部分 HP 相關胃 DLBCL 源自生長中心 B 細胞 (GCB)，這些研究將重新審視胃淋巴瘤的病理分類

[HP-非依賴性淋巴瘤的致癌機制及預測因子]

雖然高達 50-60% 的高惡性度胃 MALToma 的病人，可以用抗生素治癒，但仍有 40-50% 需用化學治療。就治療學而言，若能及早預知淋巴瘤之 HP-非依存性，對於治療之選擇將極有幫助。在這個議題上，鄭教授的研究團隊，藉由剖析兩個已知會造成低惡性度 MALToma 之 HP 非依存性的基因變異 t(11;18)及 t(1;14)，大胆假設 BCL10 及 NF- κ B 可能扮演重要的角色。研究結果顯示，BCL10 及 NF- κ B 之細胞核轉位(nuclear translocation)，可以準確預測高惡性度 MALToma 之 HP 非依存性。甚至可運用到不具有 t(11;18)或 t(1;14)的低惡性度 MALToma。並進一步探討造成 BCL10 及 NF- κ B 核轉位的機制成為破解 HP 非依存性成因的關鍵。同時也發現發炎反應相關分子，包括 TNF- α 及 BAFF，可能是造成 BCL10 及 NF- κ B 核轉位的重要因子，也可能是造成 HP 非依存性的重要原因。因此，鄭教授的研究團隊假設 TNF- α 可能是治療 HP 非依存性淋巴瘤的一個標的。隨後他們在 thalidomide 的臨床試驗也支持了該項假說。

結論：

胃淋巴瘤的研究團隊，二度獲得國科會「卓越研究團隊」之補助，目前已經證實 HP 相關的胃淋巴瘤範疇，遠比我們想像的還廣泛，可能包括 MALT 成分之胃單純胃 DLBCL。同時也釐清 HP 相關胃淋巴瘤形成基本機制之探討，尤其是(1) HP 對於 B 細胞之直接驅動模式(非經由 T 細胞)及(2)形成不同細胞型態的 HP 依存性胃淋巴瘤之機制(與 HP、B 細胞、基因變易、或腫瘤微環境之相關性)。這些研究，已逐漸跳脫單純研究胃淋巴瘤，而指向更基本的微生物與腫瘤形成間之關鍵機制。

7.既有成果-社會影響及經濟影響：

[第一線抗生素治療局部胃單純 DLBCL]

胃單純 DLBCL 一向被認為與 HP 無關，傳統上仍以全身性化學治療為主。然而由鄭教授的研究團隊所領導的胃淋巴瘤研究團隊，已經證實大部分早期 HP 陽性胃單純 DLBCL，仍與 HP 有相關。最重要的是，這些病人也可經由抗生素進行 HP 根除治療而痊癒之，此研究成果已獲刊登於 2012 年國際期刊「Blood」。同時，經抗生素治療後病人，在長期追蹤後並無淋巴瘤復發現象。**此種創新治療**，可讓相當比率罹患胃單純 DLBCL 的病人，可以僅僅口服兩週抗生素治癒，免除長達半年化學治療的毒性，而且有較好之生活品質。同時，該論文也被選為美國血液學會(ASH)專科醫師的繼續教育內容，在學術界有滲透性的影響。

[HP 依存性胃淋巴瘤治癌機制-突破性發現]

我們團隊研究發現，HP CagA 蛋白與低惡性度胃 MALToma 的 HP 依存性密切相關。同時，CagA 蛋白質也與 CagA 下游訊號傳遞徑路之蛋白質，例如 p-SHP-2、p-ERK、p-p38 MAPK、Bcl-2 和 Bcl-xL 等表現息息相關。並進一步發現，CagA

蛋白質與 CagA 訊息傳遞相關蛋白質(p-SHP-2 和 p-ERK)等表現，也與胃 DLBCL 之 HP 依存性息息相關。這些研究顯示 CagA 可能參與 HP 相關胃淋巴瘤致癌機制。由於鄭教授的研究團隊對胃淋巴瘤的卓越研究成果，該團隊於 2013 年特別接受美國血液學會受邀演講及編寫教育專書。演講題目為 H. pylori and MALT: What's new ?。此次受邀教育演講實屬殊榮，也是國際學術界對鄭教授的研究團隊的肯定，具有劃時代的意義。

[HP 非依存性轉型的分子機制及未來治療策略]

由於高惡性度 MALToma 及單純 DLBCL 並不具有低惡性度 MALToma HP 非依存性相關的兩個基因變異 t(11;18)及 t(1;14)，而前此鄭教授團隊研究的結果已證實 BCL10 及 NF- κ B 之細胞核轉位與 HP 非依存性的相關性極強，故探討造成 BCL10 及 NF- κ B 核轉位的機制成為破解 HP 非依存性成因的關鍵。鄭教授團隊進一步研究發現，發炎反應相關分子，包括 TNF- α 及 BAFF，可能是造成 BCL-10 及 NF- κ B 核轉位的重要因子，也可能是造成 HP 非依存性的重要原因。並證實 BAFF 訊息傳遞相關蛋白質 (BCL10、BCL3、BAFF-R、NF- κ B (p52) 和 NF- κ B (p65)) 表現，與低惡性度胃 MALToma 和 DLBCL 之 HP 非依存性有關。綜合上述研究，發炎相關反應訊息傳遞路徑，可能參與 HP 非依存性胃淋巴瘤機制。鄭教授團隊藉由之前所建立具有 t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 的淋巴瘤細胞株 (MA-1)，證實 everolimus (mTOR 之抑制劑)和 AUY922(HSP90 抑制劑)均可有效抑制 MA-1 細胞株生長，這些標靶藥物可作為 HP 非依存性胃 MALToma 的臨床治療選擇策略。

8. 既有成果-特殊獎項：

2007：美國國家科學促進協會(AAAS)會士

2009：行政院 2008 傑出科技貢獻獎

2010：國科會傑出研究獎

2010：教育部第 54 屆學術獎

2013：教育部第 17 屆國家講座主持人

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Yeh PY, Kuo SH, Yeh KH, Chuang SE, Hsu CH, Chang WC, Lin HI, Gao M, Cheng AL . A pathway for tumor necrosis factor-alpha-induced Bcl10 nuclear translocation. Bcl10 is up-regulated by NF-kappaB and phosphorylated by Akt1 and then complexes with Bcl3 to enter the nucleus. <i>J Biol Chem</i> . 2006;281:167-75.	4.258
2	Kuo SH, Chen LT, Wu MS, Kuo KT, Yeh KH, Doong SL, Yeh PY, Hsu HC, Tzeng YS, Lin CW, Lin JT, Cheng AL . Differential response to H. pylori eradication therapy of co-existing diffuse large B-cell lymphoma and MALT lymphoma of stomach-significance of tumour cell clonality and BCL10 expression. <i>J Pathol</i> 2007;211:296-304	7.381
3	Kuo SH, Chen LT, Wu MS, Lin CW, Yeh KH, Kuo KT, Yeh PY, Tzeng YS, Wang HP, Hsu PN, Lin JT, Cheng AL . Long-term follow-up of gastrectomized patients with MALT lymphoma – Need for a revisit of surgical treatment. <i>Ann Surgery</i> 2008;247:265-9.	8.569
4	Kuo SH, Yeh PY, Chen LT, Wu MS, Lin CW, Yeh KH, Tzeng YS, Chen JY, Hsu PN, Lin JT, Cheng AL . Overexpression of B-cell activating factor of TNF family (BAFF) is associated with Helicobacter pylori-independent growth of gastric diffuse large B-cell lymphoma with histologic evidence of MALT lymphoma. <i>Blood</i> . 2008;112:2927-34.	11.847
5	Yang SH, Lin ZZ, Kuo SH, Cheng AL . Gemcitabine-based combination chemotherapy as salvage treatment for refractory or relapsing aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Am J Hematol</i> . 2009 Jul;84(7):457-9.	5.000
6	Kuo SH, Yen RF, Lin CW, Chen LT, Tien HF, Cheng AL . Unusual presentation of multiple pathologic bone fractures in a patient with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. <i>Ann Hematol</i> 2010;89:431-436.	3.022

7	Liu TY, Dei PH, Kuo SH, Lin CW. Early low-grade gastric MALToma rarely transforms into diffuse large cell lymphoma or progresses beyond the stomach and regional lymph nodes. J Formos Med Assoc. 2010 Jun;109(6):463-71.	2.018
8	Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, Wu MS, Lin CW, Hsu PI, Cheng AL , Hsu PN. Translocation of <i>Helicobacter pylori</i> CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer Res 2010;70:5740-8.	8.556
9	Chiang CT, Yeh PY, Gao M, Chen CW, Yeh LC, Feng WC, Kuo SH, Hsu CH, Lu YS, Cheng AL. Combinations of mTORC1 inhibitor RAD001 with gemcitabine and paclitaxel for treating non-Hodgkin lymphoma. Cancer Lett 2010 Dec 8;298(2):195-203.	5.992
10	Liu TY, Chen SU, Kuo SH, Cheng AL , Lin CW. E2A-positive gastric MALT lymphoma has weaker plasmacytoid infiltrates and stronger expression of the memory B-cell-associated miR-223: possible correlation with stage and treatment response. Mod Pathol. 2010 Nov;23(11):1507-17.	5.485
11	Kuo SH, Hsu CH, Lu YS, Lin CH, Yeh PY, Jeng HJ, Gao M, Yeh LH, Chen LT, Cheng AL . Lack of compensatory pAKT activation and eIF4E phosphorylation of lymphoma cells toward mTOR inhibitor, RAD001. Eur J Cancer 2011 May; 47(8):1244-57.	6.163
12	Kuo SH, Weng WH, Chen ZH, Hsu PN, Wu MS, Lin CW, Jeng HJ, Chen LT, Cheng AL . Establishment of a novel MALT lymphoma cell line, MA-1, from a patient with t(14;18)(q32;q21)-positive <i>Helicobacter pylori</i> -independent gastric MALT lymphoma. Genes, Chromosomes, and Cancer 2011 Nov;50(11):908-21.	3.960
13	Kuo SH, Cheng AL , Lin CW, Hsu CH, Wu MS, Yeh KH, Tzeng YS, Chen LT. t(11;18)(q21;q21) translocation as predictive marker for non-responsiveness to salvage thalidomide therapy in patients with marginal zone B-cell lymphoma with gastric involvement. Cancer Chemother Pharmacol 2011 Dec;68(6):1387-95.	2.824
14	Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, Lin CW, Hsu PN, Wang HP, Chen LT, Cheng AL . H. pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H. pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. Blood. 2012 May 24;119(21):4838-44.	11.847
15	Yang SH, Lin LW, Fang YJ, Cheng AL , Kuo SH. Parvovirus B19 infection-related acute hepatitis after rituximab-containing regimen for	3.022

	treatment of diffuse large B-cell lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 2012 Feb;91(2):291-4.	
16	Huang HC, Cheng AL , Lin CW, Kuo SH. Primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma transformed from orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: complete response to combined intrathecal and systemic rituximab. <i>Annals of Hematology</i> . 2013 Jul;92(7):989-992.	3.022
17	Kuo SH, Chen LT, Lin CW, Wu MS, Hsu PN, Tsai HJ, Chu CY, Tzeng YS, Wang HP, Yeh KH, Cheng AL . Detection of the <i>Helicobacter pylori</i> CagA protein in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma cells: clinical and biological significance. <i>Blood Cancer Journal</i> . 2013 Jul 12;3:e125.	4.411
18	Kuo SH, Cheng AL . <i>Helicobacter pylori</i> and mucosa-associated lymphoid tissue: what's new. <i>Hematology-American Society of Hematology Education Program</i> . 2013;2013:109-17.	3.126
19	Kuo SH, Tsai HJ, Weng WH, Li CC, Yeh KH, Chen LT, Cheng AL . Beware imposters: MA-1, a novel MALT lymphoma cell line, is misidentified and corresponds to Pfeiffer, a diffuse large B-cell lymphoma cell line-A reply: despite the same 8-code STR, MA-1 and Pfeiffer are cytogenetically diverse. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> . 2014 Feb;53(2):211-213.	3.960
20	Chen JP, Wu MS , Kuo SH, Liao F. IL-22 negatively regulates <i>Helicobacter pylori</i> -induced CCL20 expression in gastric epithelial cells. <i>PLoS One</i> . 2014 May 13;9(5):e97350.	3.057
21	Huang WT, Kuo SH, Cheng AL , Lin CW. Inhibition of ZEB1 by miR-200 characterizes <i>Helicobacter pylori</i> -positive gastric diffuse large B-cell lymphoma with a less aggressive behavior. <i>Modern Pathology</i> . 2014 Aug;27(8):1116-1125.	5.485
22	Liao F, Hsu YC, Kuo SH, Yang YC, Chen JP, Hsu PN, Lin CW, Chen LT, Cheng AL , Fann CS, Lin JT, Wu MS. Genetic polymorphisms and tissue expression of interleukin-22 associated with risk and therapeutic response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. <i>Blood Cancer Journal</i> . 2014 Oct 10;4:eXX	4.411
23	Kuo SH, Yeh KH, Chen LT, Lin CW, Hsu PN, Wu MS, Liou JM, Tsai HJ, Tzeng YS, Cheng AL . <i>Helicobacter pylori</i> CagA translocation is closely associated with the expression of CagA-signaling molecules in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. <i>American Journal of Surgical Pathology</i> . 2015	4.951

	Jun;39(6):761-766.	
24	Tsai HJ, Shih NY, Kuo SH, Cheng AL , Lin HY, Chen TY, Chang KC, Lin SF, Chang JS, Chen LT. AUY922 effectively targets against activated B cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and low-grade lymphoma cells harboring genetic alteration-associated nuclear factor-κB activation. <i>Leukemia Lymphoma</i> . 2015;56(9):2674-2682.	3.093
25	Kuo SH, Chen LT, Lin CW, Yeh KH, Shun CT, Tzeng YS, Liou JM, Wu MS, Hsu PN, Cheng AL . Expressions of the CagA protein and CagA-signaling molecules predict <i>Helicobacter pylori</i> dependence of early-stage gastric DLBCL. <i>Blood</i> . 2017 Jan 12;129(2):188-198.	11.847
26	Kuo SH, Tsai HJ, Lin CW, Yeh KH, Lee HW, Wei MF, Shun CT, Wu MS, Hsu PN, Chen LT, Cheng AL . The B-cell-activating factor signalling pathway is associated with <i>Helicobacter pylori</i> independence in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma without t(11;18)(q21;q21). <i>Journal of Pathology</i> . 2017 Feb;241(3):420-433.	7.281
27	Tsai KF, Liou JM, Chen MJ, Chen CC, Kuo SH, Lai IR, Yeh KH, Lin MT, Wang HP, Cheng AL , Lin JT, Shun CT, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and <i>Helicobacter</i> Consortium. Distinct Clinicopathological Features and Prognosis of <i>Helicobacter pylori</i> Negative Gastric Cancer. <i>PLoS One</i> . 2017 Feb 2;12(2):e0170942.	3.057

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：102.08.01- 105.07.31

主持人：李文華

機關名稱：中央研究院

計畫名稱：擷取檢測及分析循環性癌細胞(CTCs)作為胰臟癌
早期診斷與治療

1. 計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 17 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：16

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
5.62

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：1

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇
數)：11.329

特邀報告之國際會議論文數：25

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得(3) 件

國外專利數目：申請中(10) 件，專利獲得(5) 件

技術移轉數目：(4) 件 // 權利金收益() 萬

3. 人才培育：博士後研究(8)名、博士生(3)名、碩士生 名
及專案助理(7)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(v)TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

子計畫一：

(1)利用人類細胞株進行的測試中顯示本微流道平台捕捉並釋放單一以及群聚細胞效率可達約 95%，細胞存活率測試亦顯示 86%以上細胞於釋放後具有生物活性。(2)以此條件進行總數 63 位健康以及癌症病患臨床血液樣本分析，每位病人檢體利用 2 毫升週邊血液進行試驗，結果顯示循環腫瘤細胞之數量與腫瘤病患之癌症轉移有顯著相關性。(3)另一組試驗利用 159 位癌症病患進行血液循環腫瘤細胞分析以及長期追蹤分析，結果顯示循環腫瘤細胞數量與腫瘤之新生轉移以及預後具有顯著正相關。(4)發展一個簡易且有效的循環腫瘤細胞擷取及純化平台可供臨床使用，藉由本平台所具有高度靈敏性以及專一性，可用以偵測早期癌症病患血液中之循環腫瘤細胞並取得相較於其他平台更多之循環腫瘤細胞，並可用以作為未來癌症診斷以及預後的臨床指標。

子計畫二：

(1)在此計畫中我們鑑定胰臟癌的 CTC，並分析其特性，進一步優化微流體生物晶片擷取 CTC 的效能，並且建立 20 株胰臟癌病人的癌細胞模式，這讓我們可以更進一步了解胰臟癌惡化情形並建立一個能做早期診斷及藥物篩選的分析平台。幫助病人的早期診斷及適宜的化療。(2) 我們論證受體 IL-17RB 及其配體 IL-17B 的訊息傳導，在胰臟癌細胞轉移的過程中，扮演了非常關鍵的角色。一旦配體 IL-17B 和細胞膜上的受體 IL-17RB 結合，在癌細胞內會產生一連串的反應，以活化癌細胞，使之製造出更多促進發炎反應的細胞激素，從而大大地加速癌細胞轉移的現象。相對地，以基因剔除法讓細胞的 IL-17RB 不再顯現，這些癌細胞便會安靜下來，躁動的狀況減低，而有效地減緩其擴散的能力。為了能專一地攻擊高度表現 IL-17RB 之腫瘤細胞，我們發展了 anti-IL-17RB 的單株抗體藥物，用這個抗體去阻絕 IL-17RB 原來的功能。利用老鼠模式，針對 IL17RB/IL17B 過度表達的胰臟癌做 IL17RB 抗體治療，阻斷此傳導途徑可以有效的提高小鼠的存活率。這些發現不僅闡明了胰臟癌轉移的重要機制，更提供了一個切實可行的方式來治療這疾病。

子計畫三：

本計畫的研究結果，建立了比現有更好，更靈敏的收取 CTC 及 CTM 的平台，能夠取得數量更多的 CTC 及 CTM。並且發表了首篇學術文章，證明 CTM 能夠預測胰臟癌病人癒後以及存活率。

子計畫四：

本研究成功建立了癌症微轉移的偵測平台。子計畫四利用

circulating tumor cells (CTCs)偵測平台，首先比較了周邊血及肝門靜脈血中 CTCs 的數量。在研究中，我們發現肝門靜脈中還有較高的 CTCs，有利於發展胰臟癌轉移平台。利用這樣的技術進一步發現，肝門靜脈 CTC 數量正比於手術後病人在六個月內發現復發或轉移的機率。因此，本研究成功建立了臨床偵測平台，幫助病人受術後快速偵測胰臟癌復發和轉移的機率，成為高靈敏度的預後標記。

6. 既有成果-技術創新：

本計劃的重點成果如下：(1)發展簡單且有效的細胞膜仿生微流道系統，結合雙層脂質與專一性抗體，用以自癌症病患血液中直接捕捉並純化單一以及群聚循環腫瘤細胞；(2)此一非共價鍵結之脂質雙層結構可藉其本身之可流動性促進細胞與抗體之動態結合，同時最小化非專一性之表面吸附；(3)配合緩衝液沖洗去除非專一性吸附之細胞，並利用氣泡釋放微流道表面專一性捕捉的循環腫瘤細胞，藉此達成專一性捕捉並純化循環腫瘤細胞之效果。3. 目前 anti-IL-17RB 的單株抗體藥物也已經取得專利，未來將有希望運用在胰臟癌的治療，延長病人得壽命。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

(1)獲邀參加第五屆 Optofluidics 研討會演講；(2)獲邀參加第 20 屆生物物理年會演講；(3)獲邀參加第 20 屆台灣聯合癌症年會演講；(4)獲邀參加 2014TIGP 奈米技術春季會議演講；(5)獲邀參加 2014 微米/奈米微流道研討會演講；6. 獲邀參加 2014 材料科學論壇演講。
(6) 在眾多的抗癌戰役中，胰臟癌是治療難度極高的一種，至今仍沒有適當的化療藥物可供作為對策。我們團隊找出一個參與胰臟癌擴散的關鍵分子，受體 IL-17RB 及其配體 IL-17B，從而針對其作用設計研發出可以有效抑制人類胰臟癌細胞轉移的單株抗體(D9)，並在實驗鼠上得到證實，能大幅延長實驗癌鼠的壽命。這些發現不僅闡明了胰臟癌轉移的重要機制，更提供了一個切實可行的方式來治療這疾病。

8. 既有成果-特殊獎項：

李文華: 2014 美國國家發明家院士

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Chen JY, Tsai WS, Shao HJ, Wu JC, Lai JM, Lu SH, Hung TF, Yang	3.057

	CT, Wu LC, Chen JS, Lee WH, Chang YC*. Sensitive and Specific Biomimetic Lipid Coated Microfluidics to Isolate Viable Circulating Tumor Cells and Microemboli for Cancer Detection. PLoS One. 2016,11(3):e0149633.	
2	Tsai WS, Chen JS, Shao HJ, Wu JC, Lai JM, Lu SH, Hung TF, Chiu YC, You JF, Hsieh PS, Yeh CY, Hung HY, Chiang SF, Lin GP, Tang R, Chang YC*. Circulating Tumor Cell Count Correlates with Colorectal Neoplasm Progression and Is a Prognostic Marker for Distant Metastasis in Non-Metastatic Patients. Sci Rep. 2016,6:24517	5.228
3	Chang MC, Chang YT, Chen JY, Jeng YM, Yang CY, Tien YW, Yang SH, Chen HL, Liang TY, Wang CF, Lee EY, Chang YC, Lee WH*. Clinical Significance of Circulating Tumor Microemboli as a Prognostic Marker in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Clin Chem. 2016, 62(3):505-513.	8.144
4	Tien YW, Kuo HC, Ho BI, Chang MC, Chang YT, Cheng MF, Chen HL, Liang TY, Wang CF, Huang CY, Shew JY, Chang YC, Lee EY, Lee WH*. A High Circulating Tumor Cell Count in Portal Vein Predicts Liver Metastasis From Periapillary or Pancreatic Cancer: A High Portal Venous CTC Count Predicts Liver Metastases. Medicine (Baltimore). 2016, 95(16):e3407.	5.723
5	JrMing Lai, HungJen Shao, JenChia Wu, SiHong Lu, and YingChih Chang* “Efficient Elusion of Viable Adhesive Cells from A Microfluidic System by Air Foam” Biomicrofluidics, 8(5),052001, 2014.	3.668
6.	ChunJen Huang*, LinChuan Wang, JingJong Shyue, and YingChih Chang* “Developing Antifouling Biointerfaces Based on Bioinspired Zwitterionic Dopamine through pH Modulated Assembly”, Langmuir, 30(42), 1263812646,2014.	4.384
7.	IChi Lee, Yung—Chiang Liu, Hsuan—Ang Tsai, ChiaNing Shen, YingChih Chang* “Promoting the Selection and Maintenance of Fetal Liver Stem/Progenitor Cell Colonies by LayerbyLayer Polypeptide Tethered Supported Lipid Bilayer” ACS Applied Materials & Interfaces, 6, 2065420663, 2014.	5.9
8	Chun—Jen Huang*, Ying—Chih Chang* “In Situ Surface Tailoring with Zwitterionic "Carboxybetaine Moieties on Self—Assembled Thin Film for Antifouling Biointerfaces” Materials,7, 130142,2014.	2.728
9	Chun-Jen Huang*, Lin-Chuan Wang, Chia-Yu Liu, Anthony S. T. Chiang, and Ying-Chih Chang*. Natural Zwitterionic Organosulfurs as Surface	2.68

	Ligands for Antifouling and Responsive Properties” Biointerphases, 9(2), 0290106, 2014.	
10	IChi Lee*, TzuLin Lo, TaiHorng Young, YiChen Li, Nelson G. Chen, Chung-Hsuan Chen, YingChih Chang*, “Differentiation Of Neural Stem/Progenitor Cells Using Low Intensity Ultrasound” Ultrasound in Medicine and Biology, 40(9), 21952206, 2014.	2.2
11	I-Chi Lee, YungChiang Liu, Hsuan–Ang Tsai, ChiaNing Shen, YingChih Chang* Promoting the Selection and Maintenance of Fetal Liver Stem/ Progenitor Cell Colonies by Layer by Layer Polypeptide Tethered Supported Lipid Bilayer” ACS Applied Materials & Interfaces, 6, 20654--20663,2014.	7.504
12	Wu HH, Hwang-Verslues WW, Lee WH, Huang CK, Wei PC, Chen CL, Shew JY, Lee EY, Jeng YM, Tien YW, Ma C, Lee WH*. Targeting IL-17B-IL-17RB signaling with an anti-IL-17RB antibody blocks pancreatic cancer metastasis by silencing multiple chemokines. J Exp Med. 2015 Mar 9;212(3):333-49. doi: 10.1084/jem.20141702. Epub 2015 Mar 2.	13.912
13	Shu-Yi Yin, Feng-Yin Jian, Yung-Hsiang Chen, Shih-Chang Chien, Mao-Chih Hsieh, Pei-Wen Hsiao, Wen-Hwa Lee, Yueh-Hsiung Kuo & Ning-Sun Yang. Induction of IL-25 secretion from tumour associated fibroblasts suppresses mammary tumour metastasis. Nat Commun. Nat Commun. 2016 Apr 18;7:11311. doi: 10.1038/ncomms11311.	11.329
14	Chang MC*, Wong JM, Chang YT. Screening and early detection of pancreatic cancer in high risk population. World Journal of Gastroenterology. 2014 Mar 7;20(9):2358-64.	2.67
15	Chang MC*, Jan IS, Liang PC, Jeng YM, Yang CY, Tien YW, Wong JM, Chang YT. Human cationic trypsinogen but not serine peptidase inhibitor, Kazal type 1 variants increase the risk of type 1 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Dec;29(12):2038-42. doi: 10.1111/jgh.12649.	3.627
16	Chang YT, Tien YW, Jeng YM, Yang CY, Liang PC, Wong JM, Chang MC*. Overweight increases the risk of malignancy in patients with pancreatic mucinous cystic neoplasms. Medicine (Baltimore). 2015 May;94(20):e797.	5.285
16	Lee WH*, Wu HH and Huang CK. Targeting interleukin-17 receptors. Oncotarget 2015, 6, 18244-18245. (Editorial).	5.008
17	Autocrine/paracrine mechanism of Interleukin-17B receptor promotes breast tumorigenesis through NF-κB mediated anti-apoptotic pathway. Chun-Kai	8.459

	Huang, Cheng-Yuan Yang, Yung-Ming Jeng, Chia-Lin Chen, Heng-Hsiung Wu, Yi-Cheng Chang, Che Ma, Wen-Hung Kuo, King-Jen Chang, Jin-Yuh Shew, and Wen-Hwa Lee. <i>Oncogene</i> . 2014 Jun 5;33(23):2968-77. doi: 10.1038/onc.2013.268. Epub 2013 Jul 15.	

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)

原五年期起訖時間：102.08.01- 107.07.31

主持人：伍焜玉研究員兼主任、

郭呈欽 副研究員、

林秀芳 研究員兼代理所長

機關名稱：中國醫藥大學附設醫院醫學研究部、

國家衛生研究院細胞及系統醫學所

計畫名稱：新穎的色胺酸代謝物與人類疾病

1.計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 22 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數： 16

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
4.214

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：6

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
4.6296

特邀報告之國際會議論文數：

研討會論文

1. Yet SF. Heme oxygenase-1 and inflammation & oxidative stress in aortic aneurysm. Annual World Congress of Molecular & Cell Biology-2017, Xi'an, China. April 24-28, 2017.
2. Ho YC, Chen CH, Wu ML, Ho HH, Liang LY, Yet SF. 5-Methoxytryptophan promotes endothelial cell regeneration after vascular injury. Experimental Biology 2017. Chicago, IL, USA. April 22-26, 2017.
3. Chen CH, Ho YC, Ho HH, Yet SF. 5-Methoxytryptophan reduces neointima formation following femoral artery denudation injury. 2017 National Health Research Institutes Research Day. Zhunan, Taiwan. March 21-22, 2017.
4. Yet SF. Inflammation, oxidative stress, and smooth muscle cells in experimental aortic aneurysms. The 7th Scientific Meeting of Asian Society for Vascular

- Biology, Hualien, Taiwan. October 27-29, 2016.
5. Ho YC, Wu ML, Yet SF. Heme oxygenase-1 deficiency exacerbates abdominal aortic aneurysm. 21st World Congress on Heart Disease. Boston, MA, USA. July 30-August 1, 2016.
 6. Chen CH, Ho YC, Ho HH, Su CH, Yet SF*. 5-Methoxytryptophan reduces neointima formation following arterial injury. The 84th European Atherosclerosis Congress. Innsbruck, Austria. May 29-June 1, 2016.
 7. Chen CH, Ho HH, Yet SF. Cysteine-rich protein 2 deficiency protects against abdominal aortic aneurysm. 2016 National Health Research Institutes Research Day. Zhunan, Taiwan. March 22-23, 2016.
 8. Ho YC, Wu ML, Su CH, Chen CH, Ho HH, Lee GL, Lin WS, Lin WY, Hsu YJ, Kuo CC, Wu KK, Yet SF. A Novel protective function of 5-methoxytryptophan in vascular injury. 2016 National Health Research Institutes Research Day. Zhunan, Taiwan. March 22-23, 2016.
 9. Lai YL, Lin CY, Chen LY, Yet SF. Smad pathway and heme oxygenase-1 in mouse embryonic stem cell differentiation. 2016 National Health Research Institutes Research Day. Zhunan, Taiwan. March 22-23, 2016.
 10. Cheng HH, Chu LY, Kuo CC and Wu KK. Fibroblasts Inhibit Cancer Cell Epithelial Mesenchymal Transition and Metastasis by Release of COX-2 Suppressing Tryptophan Metabolite(s). 16th International Winter Eicosanoid Conference. Baltimore, USA. March 13-15, 2016.
 11. Ho YC, Wu ML, Su CH, Chen CH, Ho HH, Lee GL, Lin WS, Lin WY, Hsu YJ, Kuo CC, Wu KK, Yet SF. 5-Methoxytryptophan protects against arterial injury-induced vascular remodeling. 2015 NHRI/IBMS Joint International Conference on Inflammation & Disease. Zhunan, Taiwan. October 21-23, 2015.
 12. Yet SF. Role of cysteine-rich protein 2 in abdominal aortic aneurysm formation. 11th World Congress of the International Society for Adaptive Medicine. Yonago, Japan. May 27-30, 2015.
 13. Wang YF, Wu HF, Hsu YJ, Lee GL, Yang YS, Wu JY, Huang SM, Yet SF, Wu KK, Kuo CC. 5-Methoxytryptophan is a circulating anti-inflammatory molecule that controls lipopolysaccharide-induced systemic inflammation and sepsis. The American Association of Immunologists Annual Meeting, New Orleans, LA, USA. May 8-12, 2015.
 14. Wang YU, Wu HF, Hsu YJ, Lee GL, Wu JY, Huang SM, Yet SF, Wu KK, Kuo CC. 5-methoxytryptophan is a circulating anti-inflammatory molecule that controls lipopolysaccharide-induced systemic inflammation and sepsis. AAI, New Orleans, USA. May 8-12, 2015.
 15. Wu HF, Wang YU, Kuo CC. Control of lupus by novel tryptophan metabolite 5-methoxytryptophan. AAI, New Orleans, USA. May 8-12, 2015.

16. Chu LY, Cheng HH, Wu KK. Endothelium-derived 5-methoxytryptophan protects endothelial VE-cadherin and barrier function by inhibiting p38 mitogen-activated protein kinase activation. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology-Peripheral Vascular Disease 2015. San Francisco, CA, USA. May 7-9, 2015.
17. Ho YC, Wu ML, Su CH, Kuo CC, Wu KK, Yet SF. 5-methoxytryptophan attenuates neointima formation and IL-1 β -induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration. 23rd Symposium on Recent Advances in Cellular and Molecular Biology. Kenting, Taiwan. February 4-6, 2015.
18. Wu ML, Ho YC, Su CH, Chen L, Yet SF. IL-1 β -induced vascular smooth muscle cell proliferation is attenuated by 5-methoxytryptophan via p38 MAPK signaling pathway. 2014 NHRI-NTHU Joint Research Conference. Zhunan, Taiwan. November 17, 2014.
19. Cheng HH, Chang TC, Chiang LY, Kuo CC, Wu KK. Proliferating fibroblasts suppress cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and migration via control inhibition of p300HAT activation by 5-methoxytryptophan. EB, San Diego, USA. April 26-30, 2014
20. Ho YC, Wu ML, Yet SF. Absence of heme oxygenase-1 promotes vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation. 2014 National Health Research Institutes Research Day. Zhunan, Taiwan. March 17-18, 2014.
21. Cheng HH, Chen HL, Wang KH, Chu LY, Chang TC, Kuo CC, Wu KK. Fibroblasts suppress cancer cell p300 HAT activation and cell migration via 5-methoxytryptophan production. ASCB, New Orleans, USA. December 14-18, 2013
22. Yet SF, Ho YC. Heme oxygenase-1 and oxidative stress in aortic aneurysm formation. 12th Meeting of the Consortium for Globalization of Chinese Medicine and 2nd Annual Meeting of the Good Practice in TCM Research Association. Graz, Austria. August 26-30, 2013.

專書論文

1. Chen CH, Yet SF*. Cysteine-rich proteins in cardiovascular disease. In: Adaptation Biology and Medicine: Current Trends. Eds. Y. Kawai, A.R. Hargens and P.K. Singal. Narosa Publishing House, New Delhi; Vol. 8, 2017. p. 67-80.

受邀特別演講

1. Kuo CC. Invited speaker, 15th Annual Congress of International Drug Discovery

- Science and Technology, Osaka, Japan, July 25-27, 2017. Title of lecture: 5-methoxytryptophan as an innate vasoprotective and anti-inflammatory molecule.
2. Wu KK. Invited keynote speaker, The 8th International Conference and Exhibition on Metabolomics & Systems Biology, Singapore, May 8-10, 2017. Title of lecture: Identification by metabolomic analysis of a novel cellular arsenal against inflammation and cancer metastasis.
 3. Wu KK. Invited speaker, The 7th Annual World Congress of Molecular & Cell Biology, Xi'an, China, April 25-27, 2017. Title of lecture: Suppression of cancer growth and metastasis by hydroxyindole O-methyltransferase and 5-methoxytryptophan.
 4. Yet SF. Heme oxygenase-1 and inflammation & oxidative stress in aortic aneurysm. Annual World Congress of Molecular & Cell Biology-2017, Xi'an, China (April 24-28, 2017).
 5. Kuo CC. Invited speaker, BIT's 5th Annual Conference of AnalytiX-2017, Fukuoka, Japan, March 22-24, 2017. Title of lecture: Identification of inflammation-associated metabolite.
 6. Wu KK. Invited speaker, The 8th World Congress on Cell and Stem Cell Research, Orlando, Florida, March 20-22, 2017. Title of lecture: Protection of stress-induced MSC premature senescence by 5-methoxytryptophan.
 7. Wu KK. Invited speaker, National Taiwan University College of Medicine, Taiwan, March 1, 2017. Title of lecture: Discovery of a novel tryptophan metabolite as an endogenous arsenal against systemic inflammation and tumorigenesis.
 8. Kuo CC. Invited speaker, 15th word cancer therapy, Biomarkers & Clinical Research, Philadelphia, USA, December 5-7, 2016. Title of lecture: Endothelium-derived 5-methoxytryptophan acts as a therapeutic biomarker for systemic inflammation.
 9. Wu KK. Invited plenary speaker, The 7th Scientific Meeting of Asian Society for Vascular Biology, Hualien, Taiwan, October 27-29, 2016. Title of lecture: Cytoguardin: an innate vasoprotective and anti-inflammatory molecule.
 10. Wu KK. Invited speaker, The International Symposium on Biomedical Sciences, Taichung, Taiwan, July 1-2, 2016. Title of lecture: Stromal cell-derived cytoguardin (5-MTP) controls systemic inflammation and cancer cell metastasis by inhibiting p38-NF-kB pathway.
 11. Wu KK. Invited speaker, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, March 17, 2016. Title of lecture: Control of cancer cell COX-2 expression and cancer metastasis by 5-methoxytryptophan.

12. Yet SF. 5-Methoxytryptophan protects against vascular damage via suppressing p38 MAP kinase activation. Institute of Medical Sciences, Tzu-Chi University. Hualien, Taiwan. June 9, 2015.
13. Yet SF. Role of cysteine-rich protein 2 in abdominal aortic aneurysm formation. 11th World Congress of the International Society for Adaptive Medicine. Yonago, Japan. May 27-30, 2015.
14. Yet SF. Function and regulation of cysteine-rich protein 2 in smooth muscle cells and vascular disease. Department of Life Sciences, National Central University. May 19, 2015.
15. Wu KK. Invited speaker, National Institutes of Health (NIH), USA, August 18, 2014. Title of lecture: Control of systemic inflammation and tumorigenesis by 5-methoxytryptophan.
16. Chen CH, Ho HH, Wu ML, Layne MD, Yet SF. Modulation of cysteine-rich protein 2 expression in vascular injury and atherosclerosis. 19th World Congress on Heart Disease. Boston, MA, USA. July 22-August 1, 2014.
17. Yet SF. Cysteine-rich protein 2 in vascular smooth muscle cells. South Africa/Taiwan Workshop on Biosciences, Cape Town, South Africa. July 12-20, 2014.
18. Kuo CC. Invited speaker, The Tenth Across the Taiwan Strait Symposium on Cell Biology. Penghu, Taiwan. April 21-24, 2014. Title of lecture: A Novel Tryptophan Metabolite 5-methoxytryptophan Protects against Lethal Endotoxemia via Control of Systemic Inflammation.
19. Yet SF. Cysteine-rich protein 2 in vascular smooth muscle cells. National Cheng-Kung University, Department of Cell Biology & Anatomy and Institute of Basic Medical Sciences. Tainan, Taiwan. February 19, 2014.
20. Wu KK. Invited speaker, International Conference of Drug Discovery and Therapy (ICDD), Dubai. February, 2014. Title of lecture: Control Of Inflammation And Tumorigenesis By CytoGuardin A Novel Tryptophan Metabolite.
21. Kuo CC. Invited speaker, NHRI & IBMS Joint Conference - International Conference of Inflammation, Cancer and Metabolic Disorders. Zhunan, Taiwan. November 4-6, 2013. Title of lecture: Control of Endotoxemia by Novel Tryptophan Metabolite 5-methoxytryptophan.
22. Yet SF. Heme oxygenase-1 in cardiovascular disease. Taiwan Society of Cardiology Autumn Scientific Meeting. Hsinchu, Taiwan. September 28-29, 2013.

2.其他產出

國內專利數目：申請中(1)件，專利獲得(1)件
國外專利數目：申請中(4)件，專利獲得(0)件
技術移轉數目：(0)件 // 權利金收益(0)萬

3.人才培育：博士後研究(3)名、博士生(2)名、碩士生(2)名及專案助理(6)名。

4.既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% ，(✓) TOP 20% ，() TOP 30%

5.既有成果-學術研究：

參照 9.論文列表

6.既有成果-技術創新：

We have made great efforts to use 5-MTP as a lead compound to help biopharmaceutical companies in Taiwan to develop new drugs for treating sepsis. Since 5-MTP is discovered by our group, we are in a leading position to develop a new class of Taiwan-based anti-sepsis drugs. There is a high probability that the technology will be transferred to a company in Taipei. Our investigators will be closely involved in helping new drug development.

7.既有成果-社會影響及經濟影響：

本研究結果頗具創新性。我們是國際上首次發現色胺酸的新代謝物具抗癌作用

。我們更進一步發現癌細胞無法製造大量的 5-MTP, 但 HIOMT 基因轉移後便會製造而且會減低癌成長及轉移。5-MTP 將是頗具有價值的 lead compound 製造新的癌症的 chemoprevention。

8.既有成果-特殊獎項：

Honor

Dr. Wu was invited to serve as a member of the program Committee for the 18th International Vascular Biology Meeting. Boston, Massachusetts, USA. Oct 30-Nov 3, 2016.

Award

Dr. Wu was the recipient of 2015 Presidential Science Prize of Taiwan. 2016.04.08

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Liang SM, Lu YJ, Ko BS, Jan YJ, Shyue SK, <u>Yet SF</u> , Liou JY. (2017) Cordycepin disrupts leukemia association with mesenchymal stromal cells and eliminates leukemia stem cell activity. Sci Rep. 7:43930. doi: 10.1038/srep43930	5.228
2	Lin YH, <u>Kuo CC</u> , Wu KK*. (2017) Reply to letter: "5-Methoxytryptophan: A promising early marker for predicting post-myocardial infarction heart failure". Int J Cardiol. 234:100. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.154	4.638
3	Chen JY, Lai YS, Tsai HJ, <u>Kuo CC</u> , Yen BL, Yeh SP, Sun HS, Hung WC. (2016) The oncometabolite R-2-hydroxyglutarate activates NF-κB-dependent tumor-promoting stromal niche for acute myeloid leukemia cells. Sci Rep. 31: 32428 doi:10.1038/srep32428	5.228
4	Cheng HH, Chu LY, Chiang LY, Chen HL, Kuo CC, <u>Wu KK*</u> . (2016) Inhibition of cancer cell epithelial mesenchymal transition by normal fibroblasts via production of 5-methoxytryptophan. Oncotarget. 7(21) 31243-31256. doi: 10.18632/oncotarget.9111	5.008
5	Chu LY, Wang YF, Cheng HH, Kuo CC, <u>Wu KK*</u> . (2016) Endothelium-Derived 5-Methoxytryptophan Protects Endothelial Barrier Function by Blocking p38 MAPK Activation. PLoS One. 11(3):e0152166. doi: 10.1371/journal.pone.0152166	3.057
6	Ho YC, Wu ML, Su CH, Chen CH, Ho HH, Lee GL, Lin WS, Lin WY, Hsu YJ, Kuo CC, <u>Wu KK</u> , Yet SF*. (2016) A Novel Protective Function of 5-Methoxytryptophan in Vascular Injury. Sci Rep. 6:25374. doi: 10.1038/srep25374	5.228
7	Ho YC, Wu ML, Gung PY, Chen CH, <u>Kuo CC</u> , Yet SF*. (2016) Heme oxygenase-1 deficiency exacerbates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice. Oncotarget. 7:67760-67776 doi: 10.18632/oncotarget.11917	5.008
8	Lin YH, Kuo CC, Lee CM, Chou CH, Chen YH, Yeh JF, Huang CC, Hung CS, Liu LY, Ho YL, <u>Wu KK*</u> . (2016) 5-methoxytryptophan is a potential marker for post-myocardial infarction heart failure-a preliminary approach to clinical utility. Int J Cardiol. 222:895-900. doi:	4.638

	http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.293	
9	Lee GL, Wu JY, Tsai CS, Lin CY, Tsai YT, Lin CS, Wang YF, Yet SF, Hsu YJ, <u>Kuo CC*</u> . (2016) TLR4-activated MAPK-IL-6 axis regulates vascular smooth muscle cell function. Int. J. Mol. Sci. 17, 1394. doi: 10.3390/ijms17091394	3.257
10	Lee GL, Wu JY, Yeh CC, <u>Kuo CC*</u> . (2016) TLR4 induces CREB-mediated IL-6 production via upregulation of F-spondin to promote vascular smooth muscle cell migration. BBRC. 473:1205-10. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.04.040	2.371
11	Peng KY, Lee YW, Hsu PJ, Wang HH, Wang Y, Liou JY, Hsu SH, <u>Wu KK</u> , Yen BL. (2016) Human pluripotent stem cell (PSC)-derived mesenchymal stem cells (MSCs) show potent neurogenic capacity which is enhanced with cytoskeletal rearrangement. Oncotarget. 7(28):43949-43959. doi: 10.18632/oncotarget.9947	5.008
12	Wang YF, Hsu YJ, Wu HF, Lee GL, Yang YS, Wu JY, Yet SF, <u>Wu KK*</u> , <u>Kuo CC*</u> . (2016) Endothelium-derived 5-methoxytryptophan is a circulating anti-inflammatory molecule that blocks systemic inflammation. Circ Res. 119: 222-236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308559	11.551
13	Wang YF, Lee GL, Huang YH, <u>Kuo CC*</u> . (2016) sn-1,2-diacylglycerols protects against lethal endotoxemia via control of systemic inflammation. Immunobiology. 221:1309-1318. doi: 10.1016/j.imbio.2016.05.007	2.781
14	Wu HW, Hsiao YH, Chen CC, <u>Yet SF</u> , Hsu CH. (2016) A PDMS-based microfluidic hanging drop chip for embryoid body formation. Molecules. 21:882. doi: 10.3390/molecules21070882	2.465
15	Cheng YT, Yeih DF, Liang SM, Chien CY, Yu YL, Ko BS, Jan YJ, Kuo CC, Sung LY, Shyue SK, Chen MF, Yet SF, <u>Wu KK</u> , Liou JY*. (2015) Rho-associated kinase inhibitors promote the cardiac differentiation of embryonic and induced pluripotent stem cells. Int J Cardiol. 201:441-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.118	4.638
16	Chang TC, Shyue MF, <u>Wu KK*</u> . (2015) High Glucose Induces Bone Marrowderived Mesenchymal Stem Cell Senescence by Upregulating Autophagy. PLOS ONE. 10:e0126537 doi: 10.1371/journal.pone.0126537	3.057

17	Chu LY, Liou JY, <u>Wu KK*</u> . (2015) Prostacyclin protects vascular integrity via PPAR/14-3-3 pathway. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015 Apr 21;118-119C:19-27. doi: https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.04.006	2.905
18	Wu JY, <u>Kuo CC*</u> . (2015) ADP-ribosylation factor 3 mediates CpG ODN-induced responses by regulating TLR9 trafficking. J Innate Immun. 7:623-636. doi:	4.273
19	Chen JY, Li CF, <u>Kuo CC</u> , Tsai KK, Hou MF, Hung WC. (2014) Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression. Breast Cancer Res. 16:410-424. doi: 10.1186/s13058-014-0410-1.	5.211
20	Cheng HH, Wang KH, Chu LY, Chang TC, Kuo CC, <u>Wu KK*</u> .(2014) Quiescent and Proliferative Fibroblasts Exhibit Differential p300 HAT Activation through Control of 5-Methoxytryptophan Production. PLoS ONE. 9: e88507. doi: 10.1371/journal.pone.0088507	3.057
21	<u>Wu KK*</u> , Cheng HH, Chang TC. (2014) 5-methoxyindole metabolites of L-tryptophan: control of COX-2 expression, inflammation and tumorigenesis. J Biomed Sci. 21: 17. doi: 10.1186/1423-0127-21-17	2.935
22	Wu ML, Chen CH, Lin YT, Jheng YJ, Ho YC, Yang LT, Chen L, Layne MD, <u>Yet SF*</u> . (2014) Divergent signaling pathways cooperatively regulate TGF β induction of cysteine-rich protein 2 in vascular smooth muscle cells. Cell Commun Signal. 12:22. doi: 10.1186/1478-811X-12-22	3.661

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原計畫期程起訖時間：97.08.01- 108.07.31

主持人：陳定信/陳培哲 教授

機關名稱：台大醫院肝炎研究中心/台大醫學院臨床醫學所

計畫名稱：1) B型肝炎病毒耐受之機轉:新穎小鼠模型之病毒、免疫及遺傳學研究-B型肝炎病毒耐受之機轉

2) B型肝炎病毒顆粒結構、肝臟免疫成熟度、及宿主遺傳因子於病毒持續感染的角色:自小鼠模式到病人之研究

3) B型肝炎病毒持續感染：探討新的免疫機制和治療目標

1. 計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 49 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數： 25

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：7.2004 (180.01/25)

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：22

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：8.529 (187.647/22)

特邀報告之國際會議論文數：keynote speech / 10

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(1)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(1)件

技術移轉數目：(3) 件 // 先期技轉金收益(120.7) 萬

(1) Immune blockade or clearance of HBV infection or persistence in the HBV-carrying mice model)

(2) Liver Gene delivery Animal Study

PATENT:

專利名稱	國別	專利號碼	發明人	專利權人	專利期限	經費補助單位
一種用以於活體中表現 B 型肝炎病毒抗原的重組質體及方法	台灣	TW I360575	陳培哲、黃麗蓉、吳慧琳、陳定信	國立台灣大學	2012 年 3 月 21 日至 2025 年 12 月 19 日	
METHODS AND APPARATUSES FOR CONVECTIVE POLYMERASE CHAIN REACTION	紐西蘭/ 美國	587183 (紐西蘭)/ 8187813 (美國)	陳培哲、陳炳輝、葉秀慧、周文彬、謝一帆	基亞生物科技股份有限公司	2009 年 1 月 26 日至 2029 年 1 月 26 日	基亞生物科技股份有限公司

TECHNOLOGY TRANSFER:

技術名稱	專利名稱	授權單位	接受單位	合約期間	經費補助單位
病毒重組核酸片段/序列作為腫瘤/癌症(或病毒引起疾病)臨床診斷的生物標記		國立台灣大學	泰宗生物科技股份有限公司	民國 104 年 5 月 18 日簽訂 (合約編號：104-10TC-03)	科技部、中央研究院
一種新型熱對流 PCR 機台與其試劑之開發	METHODS AND APPARATUSES FOR CONVECTIVE POLYMERASE CHAIN REACTION	國立台灣大學	基亞生物科技股份有限公司	民國 98 年 5 月 12 日簽訂 (合約編號：10A-090512-1E-B)	基亞生物科技股份有限公司
B 型肝炎病毒及 C 型肝炎病毒即時定量和基因定型		國立台灣大學	普生股份有限公司	民國 85 年 5 月 24 日與普生公司簽訂產學合作合約後共同研發的成果	普生股份有限公司

與業界合作之計畫：

合作對象	計畫名稱	執行期間	經費
JANSSEN Pharmaceuticals	In vivo pilot experiments is to evaluate the C57BL/6 mouse model for JANSSEN HBV capsid assembly inhibitor	2012/02/01-2013/12/31	3,363,907
JANSSEN R&D Ireland	Evaluation of murine INF- α 3, resiquimod and 2 investigational compounds to inhibit HBV in the hydrodynamic injection mouse model 評估小鼠干擾素 α 3,	2012/12/01-2015/12/31	5,560,455

	resiquimod 及兩種研發中化合物於高壓注射小鼠 HBV 模式的病毒抑制作用		
JANSSEN PHARMACEUTICA NV	Identification of new therapeutic targets for cures of HBV and associated liver diseases	2014/01/01-2017/12/31	6,280,000
藥華醫藥股份有限公司	To investigate whether drug A in combination with drug B can decline hepatitis B viral (HBV) persistence in a hydrodynamic injection mouse animal model	2015/04/01-2016/12/31	5,888,026
生控基因疫苗股份有限公司	HBV 免疫治療之動物模式委託試驗 (HBV Therapeutic Vaccine (TVGV-HB-1 & 2) Efficacy Test in Mice Model)	2015/06/01-2016/12/31	4,884,051
生控基因疫苗股份有限公司	HBV 免疫治療之動物模式委託試驗 (HBV Therapeutic Vaccine (TVGV-HB-2) Efficacy Test in HBV Genotype B&C Mice Model)	2016/06/01-2017/05/31	2,506,604

2011-2017 The Biological Material Transfer Agreement List:

2011 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2011/06/10	Feng-Jun Liu	Department of Infection the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, China
2011/05/11	Tibotec Virco Virology BVBA	Tibotec Virco Virology BVBA, Belgium
2011/05/17	Ya-Wen Chen	National Health Research Institutes (NHRI)
2011/06/02	Zusen Fan	Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, China
2011/06/23	Yunwen Hu	Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, China
2011/10/13	Hao Ruidong	Wuhan University
2011/11/15	Zhang Yijun	Guangzhou Kaitai bio-ebgubeerubg CI. Ltd, China

2012 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2012/04/05	Xuyu Zhou/ Professor	Institutes of Microbiology, Chinese Academy of Sciences
2012/05/10	Yun Zhou	Department of Infectious Disease, Union

		Hospital, Huazhong University of Science and Technology
2012/05/14	Wenwi Yin/ Research Associate	Institute for Viral Hepatitis, Chongqing Medical University
2012/05/14	Prof. Wang-Shick Ryu	Yonsei University, Seoul, Korea
2012/05/21	Dr. ANKE KRAFT	University Duisburg-Essen Institute of Virology
2012/05/25	Qiang DENG, Associate Professor	Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences
2012/09/20	Dr. Yong Yang	China Pharmaceutical University

2013 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2013/01/03	Dr. Ping Zhao	Second Military Medical University
2013/03/19	Dr. Do Minh Si	University of Science, VNU HCMC
2013/04/12	SE-HO KIM, Principle Investigator	Mogam Biotechnology Research Institute, Yongin, Korea
2013/05/15	Jin Yang, PhD	School of Medicine, Hangzhou normal university, China
2013/09/18	Prof. Masamichi Muramatsu	Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University, Japan
2013/11/01	Dr. CHEN QINGFENG	Institute of Molecular and Cell Biology Astar, Singapore
2013/11/11	Yang Wang / Lecturer	Harbin Medical University, The School of Public Health

2014 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2014/04/17	Augustine Choy / Post-Doctoral Fellow	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
2014/04/24	Prof. Ying Zhu	College of Life Sciences, Wuhan University, China
2014/04/28	Augustine Choy / Post-Doctoral Fellow	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
2014/06/17	Wei-Lun Tsai/ Attending Physician	Kaohsiung Veterans General Hospital
2014/07/17	Dr. De-Xi Chen	Beijing Institute of Hepatology
2014/08/01	Prof. Xiaolong Liu	Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, China
2014/08/14	Stella Xiaoxing Xu	Roche pRED China/ Site Head
2014/10/14	Yuanwu Liu/ student	China Agricultural University College of Biological Sciences

2015 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2015/01/09	Youmin Kang / Associate Professor	College of Biological Sciences China Agricultural University, China
2015/04/22	Dr. Michael J Abrams	Tekmira Pharmaceuticals Corporation
2015/04/20	Prof. Bum-Joon Kim	Seoul National University, Korea
2015/09/15	Yan Yan	The Fifth People's Hospital of Wuxi, Center of Clinical Laboratory
2015/10/13	Arthur Young	InvVax, Inc. USA
2015/10/13	Prof. Oin Ning	Tongji Hospital, Wuhan, China
2015/10/27	Prof. Xiaojian Wang	Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou China
2015/11/12	Jeffrey Encinas/ Head	Liver Immunology Research, Asia Pacific R&D, Japan
2015/12/08	Dr. Zhi-Liang Gao	The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, China

2016 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2016/03/22	DAI JIEJIE	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College
2016/04/07	Liu Chen	Clinical Laboratory, Peking University People's Hospital
2016/03/21	謝世良特聘研究員	中央研究院
2016/04/20	Dr. Xuesong Liang	Department of Infectious Diseases, Changhai Hospital, Second Military Medical University
2016/04/20	Marcus Wu/ General Manager	TheVax Genetics Vaccine Co. Ltd.
2016/06/16	Prof. Cai Zhang	Institute of Immunopharmacology and Immunotherapy, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University
2016/06/27	Prof. Guohong Deng	Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University
2016/11/28	Dr. Zhong-Zhe Lin	Oncolys BioPharma Inc.

2017 The Biological Material Transfer Agreement List

Date	APPLICANT	APPLICANT's INSTITUTION
2017/02/16	Prof. Rosmawati bt. Mohamed	Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya

2017/02/23	Gabriel Birkus, PhD	Institute of Organic Chemistry and Biochemistry v.v.i. (IOCB) Academy of Sciences of the Czech Republic
2017/05/02	Yutaka Furutani	RIKEN Center for Life Science Technologies

3. 人才培育：博士後研究(8)名、博士生(7)名、碩士生 14 名及專案助理(9)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

() TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

以免疫正常小鼠來研究對 B 型肝炎的免疫耐受或清除機制，在世界領先為 Top 1%。不僅將此研究系統推廣與世界幾十個實驗室共同使用，並與國內外藥廠 (Janssen, Roche) 測試新藥效果。

5. 既有成果-學術研究：

我們之前已建立了一個簡單的 B 型肝炎病毒持續感染存在的小鼠模式，在具有正常免疫能力的小鼠品系直接經由尾靜脈注入 B 型肝炎病毒 DNA 即可達成。在此動物模式中，雖然小鼠不能藉由 B 型肝炎病毒感染，但是 B 型肝炎病毒 DNA 能進入並留在小鼠肝臟中表達病毒蛋白質和釋放 B 型肝炎病毒顆粒進入血液中。被注射的小鼠具有 B 型肝炎病人的部分免疫，但不會引起新的感染，所以非常相似於慢性 B 型肝炎帶原者接受長期核苷酸類似物的狀況。利用這個動物模式，我們可以利用剔除特定的病毒基因；特定的宿主基因；或特定的細胞群來了解它們在對抗 B 型肝炎病毒的先天或後天的免疫反應的角色。

本計畫期望可以辨識誘導非傳統先天免疫反應之 B 型肝炎病毒之病原相關分子模式(PAMPs)與人類宿主之相關模式識別受體(PRRs)，並瞭解其如何影響後天免疫反應。我們利用前述的小鼠模式探討不同免疫因子對於宿主清除 B 型肝炎病毒能力的影響。研究結果顯示 IFN- α/β receptor (IFNAR)、RIG-I\MDA5、MYD88、NLRP3、ASC 與 IL-1R 等因子沒有造成宿主清除 B 型肝炎病毒能力的下降，而當我們使用 TNF- α 剔除鼠或 TNF- α 受體阻滯劑時 B 型肝炎病毒的清除效率則顯著下降，並且在血清中偵測的 B 型肝炎病毒核酸量、表現 PD-1 的 CD8 陽性 T 細胞數、B 型肝炎病毒 core 與 surface 抗原表現量與肝臟內病毒複製等相關指標都上升，顯示 TNF- α 與 PD-1 對於 B 型肝炎病毒相關免疫反應中有相當的影響。另外，施打 GA1 抗體的小鼠模式實驗

中發現宿主清除 B 型肝炎病毒的效率下降，而在 IL-15 剔除鼠模式中（自然殺手細胞與自然殺手 T 細胞都缺陷）的 B 型肝炎病毒清除效率未有顯著改變，所以顯示有一群尚未被辨識的表現 GA1 細胞（但非自然殺手細胞或自然殺手 T 細胞）在清除 B 型肝炎病毒的免疫反應中有著重要的角色。

6. 既有成果-技術創新：

一旦 B 型肝炎病毒持續感染存在的科學機制被闡明以及目標分子被識別，就可能據以設計新的策略去恢復帶有 B 型肝炎病毒的小鼠來對抗 B 型肝炎病毒的免疫反應。本計畫臨床目標期望研發新治療標的物或治療療程以完全清除 B 型肝炎病患體內所有 B 型肝炎病毒。目前我們使用抗 B 型肝炎病毒表面抗原或抗 PD-1 的單株抗體在小鼠模式中的初步數據有了令人振奮鼓舞的訊息。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

根據世界衛生組織指出至今估計約有 2.57 億的慢性 B 型肝炎病毒帶原者，在 B 型肝炎疫苗推出 30 年後，慢性 B 型肝炎病毒感染仍然是全球公共衛生棘手的問題。在這些慢性 B 型肝炎病毒帶原者，約四分之一的人最終將死於肝臟相關疾病，如肝癌或肝硬化。自從 2000 年開始使用有效和安全的抗 B 型肝炎病毒療法，尤其是逆轉錄酶抑制核苷（酸）類似物炎病毒療法（Entecavir 或 Tenofovir）能夠抑制病毒複製，然後可降低 50% 肝臟相關死亡的風險（相較於未接受治療者）。儘管有這些令人印象深刻的成果，然而目前的抗 B 型肝炎病毒療法仍然無法根除 B 型肝炎病毒的感染，使這些 B 型肝炎病毒感染者需藉由長期型肝炎病毒感染者需藉由長期並有可能終身接受抗病毒治療。因此，一個有限時期的達到清除 B 型肝炎病毒感染已成為生物醫型肝炎病毒感染已成為生物醫學界的一大挑戰。

從長遠來看，這些新的抗 B 型肝炎病毒免疫療法可應用於治療慢性 B 型肝炎患者，此整合計劃希望產生新的治療方法來幫助慢性 B 型肝炎患者清除 B 型肝炎病毒，並提高他們臨床治療的效果，最終減少世界上慢性 B 型肝炎罹病人口數。

8. 既有成果-特殊獎項：

- 2009 EASL International Recognition Award, Copenhagen (歐洲肝臟學會國際肯定獎)
- 2009 Okuda Lectureship Award, Melbourne (亞太肝臟學會學術獎)
- 2010 Nikkei Asia Prize, Tokyo (日經亞洲賞)

- 2011 AASLD Distinguished Clinician Educator/Mentor Award, San Francisco
(美國肝病學會傑出臨床教育家/導師獎)
- 2014 財團法人中華扶輪教育基金會國際扶輪社長公益獎
- 2014 中國醫藥大學名譽理學博士
- 2014 美國肝病學會會士 (FAASLD)
- 2014 台灣肝臟學會導師獎
- 2015 衛生福利部一等衛生福利專業獎章
- 2016 EASL Hall of Fame, Barcelona (歐洲肝臟學會名人堂)

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列，自 2012 年起(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Lin CL, Tseng TC, Su TH, Liu CJ, Chen PJ*, Lai MY, Chen DS*, Kao JH (2011) Host genetic variants and hepatitis B virological features in HBeAg–negative hepatitis B carriers with long-term biochemical remission. Hepatology 2011, Jul 21. [Epub ahead of print]	2. 645
2	Pan CJ, Wu HL, Kuo SFT, Kao JH, Tseng TC, Liu CH, Chen PJ, Liu CJ, Chen DS* (2011) Serum interleukin 6 level correlates with outcomes of acute exacerbation of chronic hepatitis B. Hepatology 2011, Jul 16. [Epub ahead of print]	2. 645
3	YJ Lin, HL Wu, PJ Chen*, DS Chen* (2012) Hepatitis B virus nucleocapsid but not free core antigen controls viral clearance in mice. J Virology 86(17):9266-73, 2012.	4. 855
4	Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Lin YJ, Chen L, Chen PJ*, Hsu PN* (2012) PD-1 Blockage Reverses Immune Dysfunction and Hepatitis B Viral Persistence in a Mouse Animal Model. PLoS One. 7(6):e39179, 2012.	3. 535
5	Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Lin YJ, Chen L, Chen PJ, Hsu PN* (2012) PD-1 Blockage Reverses Immune Dysfunction and Hepatitis B	3. 535

	Viral Persistence in a Mouse Animal Model. PLoS One. 7(6):e39179, 2012.	
6	Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Wang CC, Su TH, Kuo SF, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2012) Serum hepatitis B virus-DNA levels correlate with long-term adverse outcome in spontaneous hepatitis B e antigen seroconverters. J Infect Dis 205:54-63, 2012.	5. 848
7	Tseng TC, Liu CJ, Yanf HC, Su TH, Wang JC, Chen CL, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2012) Determinants of spontaneous surface antigen loss in HBeAg-negative patients with a low viral load. Hepatology 55:68-76, 2012.	12. 003
8	Wait S, Chen DS* (2012) Towards the eradication of hepatitis B in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 28: 1-9, 2012.	
9	Wang SH, Yeh SH, Lin WH, Yeh KH, Yuan Q, Xia NS, Chen DS, Chen PJ* (2012) Estrogen Receptor α represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4 α . Gastroenterology 142:989-998, 2012.	12. 821
10	Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS* (2012) Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. J Hepatol 57:730-735, 2012.	9. 858
11	Kao JH, Liu CJ, Jow GM, Chen PJ, Chen DS*, Chen BF (2012) Fine mapping of hepatitis B virus pre-S deletion and its association with hepatocellular carcinoma. Liver Int 32: 1373-1381, 2012.	3. 870
12	Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Yang HC, Wang CC, Chen CL, Kuo SFT, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2012) Young chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconversions have a higher risk of HBV reactivation. J Infect Dis 206:1521-1531, 2012.	5. 848
13	Yang HC, Chen CL, Shen YC, Peng CY, Liu CJ, Tseng TC, Su TH, Chuang WL, Yu ML, Dai CY, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2013)	11. 19

	Distinct evolution and predictive value of hepatitis B virus precore and basal core promoter mutations in interferon-induced hepatitis B e antigen seroconversion. Hepatology 57(3):934-43, 2013.	
14	Tzeng HT, Hsu PN*, Chen PJ* (2013) Immunocompetent nontransgenic mouse models for studying hepatitis B virus immune responses. J Gastroenterol Hepatol. 28 Suppl 1:116-9, 2013	3. 627
15	Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2013) Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low HBV loads. Hepatology 57:441-450, 2013.	11. 190
16	Yang HC, Chen CL, Shen YC, Peng CY, Liu CJ, Tseng TC, Su TH, Chuang WL, Yu ML, Dai CY, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2013) Distinct evolution and predictive value of hepatitis B virus precore and basal core promoter mutations in interferon-induced HBeAg seroconversion. Hepatology 57:934-943, 2013.	11. 190
17	Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ*, Chen DS*, Chen HL (2013) Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol 59:24-30, 2013.	10. 401
18	Su TH, Liu CJ, Tseng TC, Liu CH, Yang HC, Chen CL, Chen PJ*, Kao JH, Chen DS* (2013) Longitudinal changes of HBsAg in HBeAg-negative patients with genotype B or C infection. PLoS One 8: e55916, 2013.	3. 534
19	Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC, Yang WT, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2013) Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers. J Infect Dis 208:584-593, 2013.	5. 778
20	Su TH, Liu CJ, Yang HC, Jeng YM, Cheng HR, Liu CH, Tseng TC, Ling TY, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2013)	4. 020

	Clinical significance and evolution of hepatic HBsAg expression in HBeAg-positive patients receiving interferon therapy. J Gastroenterol 49:356-362, 2013.	
21	Huang YW, Lin SC, Wei SC, Hu JT, Chang HY, Huang SH, Chen DS*, Chen PJ*, Hsu PN*, Yang SS, Kao JH (2013) Reduced Toll-like receptor-3 expression in chronic hepatitis B patients and its restoration by interferon therapy Antivir Ther 18:877-884, 2013.	3. 143
22	Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Sung CC, Chen CJ, Chen PJ, Hsu PN* (2014) Tumor Necrosis Factor is critical in eliciting anti-viral T cell response in Hepatitis B viral clearance in a mouse animal model. PLoS One 9:e103008, 2014	3. 535
23	Cheng HR, Kao JH,, Wu HL, Chen TC, Tseng TC, Liu CH, Su TH, Chen PJ*, Chen DS*, Liu CJ (2014) Clinical and virological features of occult hepatitis B in patients with HBsAg seroclearance post-treatment or spontaneously. Liver Intl 34:e71-79, 2014.	4. 850
24	Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2014) Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. J Gastroenterol Hepatol 29:1242-1249, 2014.	3. 504
25	Huang YW, Hsu CK, Lin SC, Wei SC, Hu JT, Chang HY, Liang CW, Chen DS*, Chen PJ*, Hsu PN*, Yang SS, Kao JH (2014) Reduced Toll-like receptor-9 expression on peripheral CD14+ monocytes of chronic hepatitis B patients and its restoration by effective therapy. Antivir Ther 19:637-643, 2014.	3. 020
26	Wu HL, Kao JH, Chen TC, Wu WH, Liu CH, Su TH, Yang HC, Chen DS*, Chen PJ*, Liu CJ (2014) Serum cytokine/chemokine profiles in acute exacerbation of chronic hepatitis B: Clinical and mechanistic implications. J Gastroenterol Hepatol 29:1629-1636, 2014.	3. 504
27	Chen CL, Yang WS, Yang HI, Chen CF, You SL, Wang LY, Lu SN, Liu CJ, Kao JH, Chen PJ, Chen DS*, Chen CJ (2014) Plasma adipokines and risk of hepatocellular carcinoma in	4. 125

	chronic hepatitis B virus-infected carriers: A prospective study in Taiwan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 23:1659-1671, 2014.	
28	Lin SR, Yang HC, Kuo YT, Liu CJ, Yang TY, Sung KC, Lin YY, Wang HY, Wang CC, Shen YC, Wu FY, Kao JH, Chen DS*, Chen PJ* (2014) The CRISPR/Cas 9 system facilitates clearance of the intrahepatic HBV templates in vivo. Mol Ther Nucleic Acids 3:e186, 2014.	4. 512
29	Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, Kuo SF, Verbree FC, Su TH, Wang CC, Liu CH, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2015) Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. Gut 64:292-302, 2015.	14. 921
30	Liu CJ, Chen TC, Chen PJ*, Wang HY, Tseng TC, Cheng HR, Liu CH, Chen DS*, Kao JH (2015) Micro-evolution of the hepatitis B virus genome in hepatitis B e-antigen-positive carriers: Comparison of genotypes B and C at various immune stages. J Gastroenterol Hepatol 30:172-177, 2015.	4. 414
31	Lin YY, Liu C, Chien WH, Wu LL, Tao Y, Wu D, Lu X, Hsieh CH, Chen PJ*, Wang HY, Kao JH, Chen DS* (2015) New insights into the evolutionary rate of hepatitis B virus at different biological scales. J Virol 89: 3512-3522, 2015.	4. 606
32	Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS*, Lok A (2015) Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. J Hepatol 62:76s-86s, 2015.	10. 590
33	Chen CL, Yang JY, Lin SF, Sun CA, Bai CH, You SL, Chen CJ, Kao JH, Chen PJ*, Chen DS* (2015) Slow decline of hepatitis B burden in general population: results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. J Hepatol 63:354-363, 2015.	10. 590
34	Wang SH, Yeh SH, Shiau CW, Chen KF, Lin WH, Tsai TF, Teng YC, Chen DS*, Chen PJ* (2015)	11. 370

	Sorafenib action in hepatitis B virus X-activated oncogenic androgen pathway in liver through SHP-1. J Natl Cancer Inst 107:djv190, doi:10.1093/jnci/djv190, 2015.	
35	Chou HH, Chien WH, Wu LL, Cheng CH, Chung CH, Horng JH, Ni YH, Tseng HT, Wu D, Lu X, Wang HY*, Chen PJ*, Chen DS* (2015) Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. Proc Natl Acad Sci U S A. 112(7):2175-80, 2015	10. 727
36	Chyuan IT, Tsai HF, Tzeng HT, Sung CC, Wu CS, Chen PJ, Hsu PN* (2015) Tumor necrosis factor-alpha blockage therapy impairs hepatitis B viral clearance and enhances T-cell exhaustion in a mouse model. Cell Mol Immunol. 12:317-25. doi: 10.1038/cmi.2015.01, 2015	5. 193
37	Huang MT, Liu WL, Lu CW, Huang JJ, Chuang HL, Huang YT, Hong JH, Liu P, Han DS, Chiang BL, Shih C, Chen PJ, Chen DS* (2015) Feedback regulation of IFN- α/β signaling by Axl receptor tyrosine kinase modulates HBV immunity. Eur J Immunol doi:., 2015.	4. 179
38	Ni YH, Chang MH, Jan CF, Hsu HY, Chen HL, Wu JF, Chen DS* (2016) Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan. Clin Gastroenterol Hepatol 14:1324-1330, 2016.	7. 680
39	Li YT, Liu CJ, Su TH, Chen PJ, Chen DS, Wu HL (2016) Characterization of metastatic tumor antigen 1 and its interaction with hepatitis B virus X protein in NF-kB signaling and tumor progression in a woodchuck hepatocellular carcinoma model. Oncotarget 7:47173-47185, 2016.	5. 008
40	Chang TY, Yuan Q, Song LW, Liu CJ, Li Z, Liu PG, Huang CH, Yan Y, Ge SX, Wang YB, Peng CY, Zhang J, Chen DS*, Xia NS, Chen PJ* (2016) Prolonged suppression of hepatitis B virus in mice by a novel antibody that targets a unique epitope on HBsAg. Gut 65(4):658-71, 2016.	14. 921
41	Locarnini S, Chen DS*, Shibuya K (2016) No more excuses: viral hepatitis can be eliminated. Lancet	44. 002

	387:1703-1704, 2016.	
42	Chang TY, Yuan Q, Song LW, Liu CJ, Li Z, Liu PG, Huang CH, Yan Y, Ge SX, Wang YB, Peng CY, Zhang J, Chen DS, Xia NS, Chen PJ* (2016) Prolonged suppression of hepatitis B virus in mice by a novel antibody that targets a unique epitope on HBsAg. Gut 65(4):658-71, 2016.	14. 921
43	Wu HL, Hsiao TH, Chen PJ*, Wang SH, Kao JH, Chen DS*, Lu TP, Chen Y, Chung EY, Tu HC, Liu CJ (2016) Liver gene expression profiles with virus infection and response to interferon therapy in chronic hepatitis B patients. Sci Rep 6:31349, 2016.	5. 228
44	Hsu HY, Ni YH, Chiang CL, Wu JF, Chen HL, Chen PJ*, Chen DS* (2017) Chronologic changes of serum HBV DNA, genotypes, surface antigen mutants and reverse transcriptase mutants during 25-year nationwide immunization in Taiwan. J Viral Hepat (in press)	4. 179
45	Liu CH, Liu CJ, Su TH, Fang YJ, Yang HC, Chen PJ*, Chen DS*, Kao JH (2017) Hepatitis B virus reactivation in patients receiving interferon-free direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C virus infection. Open Forum Infect Dis 4:ofx028, 2017.	
46	Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, Wu SF, Lee CM, Yang SS, Chu HC, Wang TE, Chen BW, Chuang WL, Soon MS, Lin CY, Chiu ST, Kuo HS, Chen DS*, Taiwan Hepatoma Study Group (2017) Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. Gastroenterology 151:472-480, 2016.	18. 187
47	Lin WH, Yeh SH, Yeh KH, Chen KW, Su TH, Jao P, Chen PJ*, Chen DS* (2017) Hypoxia-activated cytotoxic agent tirapazamine enhances hepatic artery ligation-induced killing of liver tumor in HBx transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA 113:11937-11942, 2016.	10. 727
48	Chyuan IT, Tsai HF, Liao HJ, Wu CS, Hsu PN* (2017)	5. 193

	<p>An apoptosis-independent role of TRAIL in suppressing joint inflammation and inhibiting T cell activation in inflammatory arthritis.</p> <p>Cell Mol Immunol. 2017 Apr 10. doi: 10.1038/cmi.2017.2. [Epub ahead of print]</p>	
49	<p>YY Lin, CH Hsieh, JH Chen, X Lu, JH Kao, PJ Chen*, DS Chen* and HY Wang* (2017).</p> <p><i>De novo</i> assembly of highly polymorphic metagenomic data using in situ generated reference sequences and a novel BLAST-based assembly pipeline.</p> <p><i>BMC Bioinformatics</i>. 18:223</p>	2. 435

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：102.08.01- 105.07.31

主持人：潘榮隆

機關名稱：國立清華大學生命科學系

計畫名稱：利用液態環境高解析電子顯微鏡系統探究生物運輸蛋白的
結構與動態-解析質子傳送-焦磷酸水解酶及磷酸轉運蛋白之傳送通道的結構與轉運動態

1. 計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 6 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：4

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
3.538

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：4.293

特邀報告之國際會議論文數：0

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0) 件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0) 件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0) 萬

3. 人才培育：博士後研究(2) 名、博士生(4) 名、碩士生 7 名及專案助理(0) 名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% , () TOP 20% , () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

生長素轉運蛋白的結構至今未被發表，本計畫選定 AUX1 為研究目標，目前可使用酵母菌大量表現，純化後得到高純度 AUX1，準備測試蛋白晶體成長條件，得到的蛋白，亦可提供給其他子計畫以自製的電子顯微鏡解析其結構動態。期望早日解出結晶結構，並與電子顯微鏡解析的動態結構整合發表，成為世界第一個發表的生長素轉運蛋白結構，國內學者也能使用自行研發的電子顯微鏡，提升研究信心。

本計畫利用酵母菌異體系統表現 AUX1，發現 AUX1 活性被鉀離子刺激上升，20 mM 鉀離子時有最高轉運活性；進一步實驗結果顯示鉀離子和 AUX1 作用時，改變其構形，因而影響胰蛋白酶切割、熱處理、化學修飾結果。鉀離子可能和 AUX1 靠細胞外側環圈上或穿膜區的帶電胺基酸作用，因而促進 AUX1 轉運活性。為確認作用的胺基酸，我們製造單點突變 AUX1 蛋白，並量測其轉運活性，結果顯示當 K231, D297, D312 個別突變為丙胺酸(alanine)時，突變蛋白缺少鉀時的活性和野生型相近，但在含鉀時，其活性只有野生型的一半以下，因此這四個胺基酸可能和鉀離子刺激相關，目前正撰文預備投稿。

H⁺-PPase 結構與功能研究論文共發表 3 篇(論文表列 1,2,4)，這些論文搭配 2012 年本實驗室解出的 H⁺-PPase 3D 結構，更加顯明其運作機制，對於使用 H⁺-PPase 為抗逆境標的蛋白大有幫助。此外 H⁺-PPase 氫氣交換結果顯示加入受質類似物後，某些區域包括受質結合區位及附近的環圈氫氣交換的比例下降，故推測 H⁺-PPase 的構形改變，以利水解及質子傳送運作；此結果使我們可完整地提出 H⁺-PPase 動態機制，此外氫氣交換在 H⁺-PPase 上的運用也是國內多穿膜蛋白首例，將來勢必有更多膜蛋白使用此法解析細微結構變化，目前正著手撰寫論文。

磷肥短缺是農業發展將面對的重大問題，本計畫已建立磷酸轉運蛋白 PHT1;1 活性偵測系統，試圖解構 PHT1;1 的磷酸轉運通道，以提出其轉運機制，期望藉著基因轉殖製造磷酸高效運送作物，提高磷酸使用率，減少磷肥短缺的衝擊。

論文表列 3,5 為我們與其他子計畫教授合作發表的論文，主要是操弄脂質雙層膜，為解析膜蛋白結構所需的前置工作。表列 3 的論文是利用電溼式法促成脂質雙層膜形成，而表列 5 的論文則是在脂質雙層膜上操弄單一的膜蛋白，為單分子操弄研究一個突破性實驗。表列 6 的論文是我們與長庚大學合作發表的成果，先前我們以奈米物理化學方法探討鈎端螺旋體外套膜蛋白 LipL32 和受體蛋白的交互作用，此篇論文著重在建立 LipL32 感染腎臟的斑馬魚模式。

6. 既有成果-技術創新：

A 氫氣交換:本實驗室和東海化學系許員豪老師合作，以氫氣交換結合質譜

儀在 H^+ -PPase 上的運用是國內多穿膜蛋白首例，可獲得許多操作應用經驗及技術，以利使用此法解析其他膜蛋白細微結構變化。

B AUX1 相關技術：

1) 建立 AUX1 大量表現法：我們將阿拉伯芥 AUX1 基因融入表現載體並由

酵母菌異體系統大量表現 AUX1-(His)6，我們利用以相同菌數破菌並用西方墨點法分析得知此菌株在 16 小時左右有最佳的蛋白產量，且表現載體 REP1 明顯優於 REP41。然而，由我們為了提高目標蛋白產量，故我們另外測試蛋白酶缺失菌株得知蛋白酶缺失酵母菌株有較高的目標蛋白產量，故我們以此菌株作為表現寄主並融合高效率表現載體 REP1 來生產 AUX1-(His)6

2) 建立 AUX1 純化法：得到最佳表現條件後，接著測試多種界面活性劑，

如 Foscholine、DDM、LDAO、Deoxycholate 和 CHAPS 等，結果發現 Foscholine 具有最佳分離膜蛋白的能力，因此選定 Foscholine 將 AUX1 自膜上溶出。接著純化的部分是藉由 FPLC 系統相繼以離子交換法(Ionic exchanger)、金屬螯合親和性層析法(Metal chelate affinity chromatography)純化 AUX1，此方法得到 AUX1 純度將近 95%。

3) 製作突變株法：經由 Quikchange 方法，目前已能穩定、快速得到定點突變

株(單一或雙突變)，以探討特定胺基酸對 AUX1 活性的重要性。

4) 量測 Auxin 轉運法：我們以表現 AUX1 的酵母菌細胞來量測 3H -IAA 轉運

活性。 3H -IAA 濃度為 50 nM 加入酵母菌中置於 30 度乾浴 10 分鐘，接著離心，再以 MES-Tris 緩衝液洗二次，最後得到的細胞以緩衝液回溶後加入訊號放大液，接著以液體閃爍計數儀偵測同位素強度，再換算成運送入細胞的 3H -IAA 莫耳數。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

社會影響：期望 AUX1 X-Ray 繞射 3D 結構早日發表，以提升國人及研究者對台灣研究信心。

經濟影響：目前極端氣候造成的逆境使作物生產大受影響，而本計畫研究的 H^+ -PPase 近年來被使用為抗逆境標的，我們的研究成果幫助科學家更有效操弄 H^+ -PPase，以提升作物抗逆境能力。磷酸轉運蛋白 PHT1;1 的研究將有助於提高磷酸使用率，減少磷肥短缺的衝擊。

8. 既有成果-特殊獎項：

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1 (舉例)	XXX, and XXX* (2016). K63-polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF-1 α and dictates H3K56 acetylation to promote hypoxia-induced tumor progression. Nature Communications, 1, 136. doi: 10.1038/ncomms13644	11.329
1	Lee CH, Chen YW, Huang YT, Pan YJ, Lee CH, Lin SM, Huang LK, Lo YY, Huang YF, Hsu YD, Yen SC, Hwang JK, <u>Pan RL</u> *. (2013) Functional investigation of transmembrane helix 3 in H ⁺ -translocating pyrophosphatase. J Membr. Biol. , 246:959-66.	2.174
2	Chen YW, Lee CH, Huang YT, Pan YJ, Lin SM, Lo YY, Lee CH, Huang LK, Huang YF, Hsu YD, <u>Pan RL</u> *. (2014) Functional and fluorescence analyses of tryptophan residues in H ⁺ -pyrophosphatase of <i>Clostridium tetani</i> . J Bioenerg. Biomembr. 46:127-34	3.212
3	Fan SK, Chen CW, Lin YY, Chen LC, Tseng FG, <u>Pan RL</u> . (2014) Formation of Suspended Bilayer Lipid Membrane between Electrowetting-driven Encapsulated Droplets. Biomicrofluidics, 8: 052006	3.357
4	Hsu SH, Lo YY, Liu TH, Pan YJ, Huang YT, Sun YJ, Hung CC, Tseng FG , Yang CW, <u>Pan RL</u> *. (2015) Substrate-induced changes in domain interaction of vacuolar H ⁺ -pyrophosphatase. JBC 290:1197-1209	4.258
5	Liu TH, Huang YT, Cheng HW, Chen YW, Lee CH, Hsu YD, <u>Pan RL</u> *, Tseng FG. (2015) Single molecule take-and-place technique for positioning a membrane protein on a lipid bilayer. J. Phys. Chem. C, 119: 21184–90	4.509
6	Chang MY, Cheng YC, Hsu SH, Ma TL, Chou LF, Hsu HH, Tian YC, Chen YC, Sun YJ, Hung CC, <u>Pan RL</u> , Yang CW. (2016) Leptospirosis outer membrane protein LipL32 induces inflammation and kidney injury in zebrafish larvae. Sci Rep., 6: 27838	5.228

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
(所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：102.08.01- 105.07.31

主持人： 陳福榮

機關名稱：國立清華大學 工程與系統科學系

計畫名稱：利用液態環境高解析電子顯微鏡系統探究生物傳
輸蛋白的結構與動態－低電子劑量高解析液相
電鏡應用於受光熱刺激生物穿膜蛋白之觀察

1. 計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 6 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：4

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：
10.472

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：2

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇
數)：8.892

特邀報告之國際會議論文數：15

2. 其他產出

國內專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

國外專利數目：申請中(0) 件 ，專利獲得(0)件

技術移轉數目：(0) 件 // 權利金收益(0)萬

3. 人才培育：博士後研究(2)名、博士生(4)名、碩士生 7
名及專案助理(2)名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ， () TOP 20% ， () TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

- (1). 由於蛋白質影像在穿透式電子顯微鏡中對比差，無法清楚的觀察到其原始樣貌。因此，本計劃所開發之空錐照射暗場像能夠大幅提升蛋白質影像對比。其學術價值在於從理論發展到實驗進行皆由清華大學所主導，並發展一套應用於蛋白質影像之空錐照射暗場像，除可增強蛋白質影像對比之外，亦可用於重建其三維結構。本計劃參與成員橫跨了清大、中研院、美國柏克萊大學、比利時安特衛普大學等四地的研究團隊，也是對台灣學術研究於國際視野的展現。
- (2). 重構三維結構的成果已發表於 Nature Communications；空錐照射暗場像應用於蛋白質影像之成果已發表於 Scientific Reports；將氫氣以奈米氣泡形式儲存的概念及應用拓展至潔淨能源領域的成果已發表於 Nano Energy。

6. 既有成果-技術創新：

- (1). 執行期間，為克服研究目標所發展之相關技術，實驗室成員亦須與業界公司台灣電鏡合作，將液體與加熱樣品桿等創新概念轉移至台灣電鏡公司之桌上型掃描電子顯微鏡，使得實驗室的原型可以轉化為實際的商品，增加了台灣電鏡公司的潛在客戶數目，而實驗室成員也藉由委託台灣電鏡服務的案子中，了解自行設計的產品在業界所獲的的評價及定位，因而能創造出更符合使用者的設計，於此當中所獲得的經驗匪淺，因此這是一個良好的產學合作示範案例。
- (2). 此外本計畫成果亦展現了國人優越的研發能力，相信在尖端科學儀器的製造上，未來亦有 Made in Taiwan 的一席之地。
- (3). 105 年度產學合作使台灣電鏡公司得到國家生策會：『第十二屆國家企業新創獎』（Nereuscope 流體螢光共顯微電子顯微鏡）

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

本研究重要貢獻為將以往須在低溫高壓或高溫常壓環境才能儲氫降低至常溫常壓即可儲氫，且可維持相對高的貯氫密度，因而更適合工業應用需求，再者可應用於將廢水中的有機物質轉換成氫能以補償廢水處理中的部分能源消耗，更是首次提出將氫氣以奈米氣泡的形式儲存的概念，將奈米氣泡的應用拓展至潔淨能源領域。

8. 既有成果-特殊獎項：

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加

表格)

序號	學術著作名稱	IF
1	Shih-Yi Liu, Pijus Kundu*, Tsu-Wei Huang, Yun-Ju Chuang, Fan-Gang Tseng, Yue Lu, Man-Ling Sui, Fu-Rong Chen*, Quasi-2D Liquid Cell for High Density Hydrogen Storage, Nano Energy 31 (2017), 218-224	11. 553
2	Chun-Ying Tsai, Yuan-Chih Chang, Ivan Lobato, Dirk Van Dyck, Fu-Rong Chen* (2016, Jun). Hollow Cone Electron Imaging for Single Particle 3D Reconstruction of Proteins. Scientific Reports, 6:27701, DOI: 10.1038/srep27701,P.1-9	5. 228
3	F.-R. Chen*, D. Van Dyck, C. Kisielowski (2016, Feb). In-line three-dimensional holography of nanocrystalline objects at atomic resolution. Nature Communications, DOI: 10.1038/ncomms10603, p.1-11	11. 329
4	Zhenhua Zhang, Hua Guo, Wenqiang Ding, Bin Zhang, Yue Lu, Xiaoxing Ke, Weiwei Liu, Fu-Rong Chen*, & Manling Sui*, Nanoscale Engineering in VO ₂ nanowires via Direct Electron Writing Process, Nano Letters 2017, 17, 851-855	13. 779
5	Y. Lu, K. Wang, F-R. Chen, W. Zhang and M. L. Sui*, Extracting nano-gold from HAuCl ₄ solution manipulated with electrons ⁺ . Phys. Chem. Chem. Phys. 2016, DOI: 10.1039/c6cp.06032c. p.1-7	4. 449
6	Sui, Manling; Lu, Yue; Geng, Jiguo; Wang, Kuan; Zhang, Wei; Ding, Wenqiang; Zhang, Zhenhua; Xie, Shaohua; Dai, Hongxing; Chen, Fu-Rong, Modifying Surface Chemistry of Metal Oxides for Boosting Dissolution Kinetics in Water by Liquid Cell Electron Microscopy, ACS Nano, to be Accepted	13. 334

卓越團隊研究計畫 執行成果盤點資料
 (所填資料為執行該卓越團隊研究計畫之研究成果)
請自行增加篇幅，無頁數限制

原五年期起訖時間：102. 08. 01- 105. 07. 31

主持人：/曾繁根

機關名稱：清華大學工程與系統科學學系

計畫名稱：利用液態環境高解析電子顯微鏡系統探究生物傳輸蛋白的結構與動態—應用於穿膜蛋白電鏡觀測之具備電刺激、離子偵測與長期培養整合功能的多電極奈米機電微流體裝置(3/3)

1. 計畫學術成就：

卓越團隊研究計畫相關成果論文發表共 10 篇

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：10

第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：5.5082

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)篇數：0

非第一/通訊作者論文(限 SCI 等級)IF 平均值(IF 總和/篇數)：0

特邀報告之國際會議論文數：4

2. 其他產出

國內專利數目：申請中() 件，專利獲得(2) 件

國外專利數目：申請中(1) 件，專利獲得(1) 件

技術移轉數目：() 件 // 權利金收益() 萬

3. 人才培育：博士後研究(1) 名、博士生() 名、碩士生 3 名及專案助理(1) 名。

4. 既有成果-在該領域之國際學術表現

(V) TOP 10% ，() TOP 20% ，() TOP 30%

5. 既有成果-學術研究：

計畫旨在整合化學科學、奈微米流體系統、高解析電子顯微鏡等專業領域的結合，來完成生物器官中輸送蛋白的異位機制以及奈米級的結構觀察。在此奈米動態觀測技術的進展將來能在更多生物性材料方面上做出更多元的應用。

6. 既有成果-技術創新：

首次在液體環境穿透式電子顯微鏡(LETEM)中使用濕式腔體，我們由硼烷氫經由化學製備的 Pt/TiO₂ 奈米複合觸媒催化反應得到具高度穩定性的奈米氫氣泡，其具有平均氣泡直徑約在 22~24 奈米，氣泡從成核、成長到穩定保存的過程特徵觀測得到確認。同時，我們亦紀錄奈米氣泡隨著時間的平均尺寸變化，並證實奈米氫氣泡能在一封閉的系統內穩定存在 60 小時以上。最後也計算氫氣儲存的重量率，其與奈米氣泡於濕式腔體系統內的密度有關。我們相信這樣的技術為氫氣的儲存方式打開一條新的道路。

7. 既有成果-社會影響及經濟影響：

本研究計畫在電子顯微鏡觀察流體環境的技術創新，在未來將應用到多方領域。例如以奈米氣泡的纖維，有助於發展高密度、穩定的氫能技術，也有量產商業化的空間，屆時在能源經濟上的影響甚為可觀；而就生物技術而言，濕式環境奈米尺度的顯微，也將有更好品質的結果呈現，為社會公共利益的邁進多有助力。

8. 既有成果-特殊獎項：

科技部傑出研究獎 2014-20173

美國機械師工程師協會會士 ASME Fellow

9. 卓越團隊研究計畫相關成果全部論文表列(請自行增加表格)

序號	學術著作名稱	IF
1 (舉例)	XXX, and XXX* (2016). K63-polyubiquitinated HAUSP deubiquitinates HIF-1 α and dictates H3K56 acetylation to promote hypoxia-induced tumor progression. Nature Communications, 1, 136. doi: 10.1038/ncomms13644	11.329
1.	Chun-Ting Lin, Mao-Nan Chang, Hung Ji Huang, Ching-Hao Chen, Ru-Jing Sun, Bo-Huei Liao, Yuan-Fong Chou Chau, Chien-Nan Hsiao, Ming-Hua Shiao*, and Fan-Gang Tseng* “Rapid fabrication of three-dimensional gold dendritic nanoforests for visible light-enhanced methanol oxidation Electrochimica Acta, 192, 15 (2016)	4.803
2	Tseng-Huang Liu, Yun-Tzu Huang, Hui-Wen Cheng, Yen-Wei Chen, Ching-Hung Lee, Yu-Di Hsu, Rong-Long Pan,* and Fan-Gang Tseng*, A single-molecule take-and-place technique for positioning a functional membrane protein on a lipid bilayer The Journal of Physical Chemistry C , 2015, 119 (36), pp 21184–21190	4.814
3	Jen-Kuei Wu, Chung-Shi Yang, Yi-Shiuan, Wu, Fan-Gang, Tseng, Continuous affinity-gradient nano-stationary phase served as a column for reversed-phase electrochromatography and matrix carrier in time-of-flight mass spectrometry for protein analysis Analytica Chimica Acta ,2015, (889) pp166-171, AUG 2015	4.803
4	Sheng-Hann Wang, Ch W. Lee, F. G. Tseng, K. K. Liang and Pei- Kuen. Wei* Evolution of Gold Nanoparticle Clusters in Living Cells Studied by Sectional Dark-field Optical Microscopy and Chromatic Analysis	4.447

	Journal of Biophotonics 2015	
5	Hsu, S.H., Lo, Y.Y., Liu, T.H., Pan, Y.J., Chen, Y.W., Huang, Y.T., Lee, C.H., Sun, Y.J., Tseng, C.F.G., Yang, C.W., and R.L. Pan Shen-Hsing Hsu, Yueh-Yu Lo, Tseng-Huang Liu, Yih-Juan Pan, Yun-Tzu Huang, Yuh-Ju Sun, Cheng-Chieh Hung, Fan-Gang Tseng, Chih-Wei Yang and Rong-Long Pan Substrate induced changes in domains interaction of vacuolar H ⁺ -pyrophosphatase J. Biol. Chem. 290 (2), 1197-1209 2015	4.573
6	Hui-Wen Cheng, Chi-Tsu Yuan, Jyh-Shyang Wang, Tzu-Neng Lin, Ji-Lin Shen, Yuju Hung, Jau Tang, Fan-Gang Tseng, "Modification of Photon Emission Statistics from Single Colloidal Quantum Dots by Conductive Materials Phys. Chem. C 118(31), pp 18126–18132.	4.4814
7	Shih-Yi Liu, Pijus Kundu, Tsu-Wei Huang, Yun-Ju Chuang, Fan-Gang Tseng, Yue Lu, Man-Ling Sui, Fu-Rong Chen, Quasi-2D liquid cell for high density hydrogen storage Nano Energy, 31, pp.218-224. 2017	11.553
8	Joe-Ming Chang, Wei-Yu Chang, Fu-Rong Chen and <u>Fan-Gang Tseng*</u> : Direct measurement of electrostatic fields using single Teflon nanoparticle attached to AFM tip. <i>Nanoscale Res. Lett.</i> (Dec 2013), 8: 519-25	2.524
9	Tuhin Subhra Santra, Pen Cheng Wang, Hwan You Chang, Fan Gang Tseng, "Impact Of Pulse Duration On Localized Single Cell Nano-Electroporation, <i>Analyst</i> 7;139(23):6249-58, Dec 2014.	3.906
10	Shih.-Kang. Fan*, C.-W. Chen, Y.-Y. Lin, L.-C. Chen, F.-G. Tseng, and R.-L. Pan, Formation of Suspended Bilayer Lipid Membrane between Electrowetting-Driven Encapsulated Droplets <i>Biomicrofluidics</i> , vol. 8, 2014, 052006	3.357

附件 12 歷年尖端計畫/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 全部作者

歷年尖端/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 全部作者									
機關單位	研究人員姓名	作者	若為第一作者則為 Y	若為通訊作者則為 Y	出版年代	出版月份	期刊論文名稱	期刊外文名稱	期別及起迄頁數
中央研究院分子生物研究所	呂俊毅	Hsin-Yi Lee, Jui-Yu Chou, Liplee Cheong, Nai-Hsin Chang, Shi-Yow Yang, Jun-Yi Leu*	N	Y	2008	12	Incompatibility of nuclear and mitochondrial genomes causes hybrid sterility between two yeast species	Cell	135, P. 1065-P. 1073
中央研究院分子生物研究所	呂俊毅	Jun-Yi Leu, Penelope R. Chua, G. Shirleen Roeder*	Y	N	1998	08	The meiosis-specific Hop2 protein of <i>S. cerevisiae</i> ensures synapsis between homologous chromosomes	Cell	94, P. 375-P. 386
中央研究院分子生物研究所	蔡宜芳	Cheng-Hsun Ho, Shan-Hua Lin, Heng-Cheng Hu and Yi-Fang Tsay*	N	Y	2009	09	CHL1 functions as a nitrate sensor in plants	Cell	138(6), 1184~1194
中央研究院分子生物研究所	顏雪琪	Emanuele, M. J., Elia, A. E. H., Xu, Q., Thoma, C. R., Izhar, L., Leng, Y., Guo, A., Chen, Y.-N., Hsu, P. W.-C., Yen, H.-C. S. and Elledge, S. J.	N	Y	2011	10	Global identification of modular cullin-RING ligase substrates	Cell	147(2):459-474
中央研究院分子生物研究所	顏雪琪	Yen, H.-C. S., Gordon, C., *Chang, E. C.	N	N	2003	01	Schizosaccharomyces pombe Int6 and Ras homologs regulate cell	Cell	112 期, P. 207-P. 217

							division and mitotic fidelity via the proteasome		
國立清華大學工程與系統科學系	陳福榮	Dirk Van Dyck*, Joerg R. Jinschek, Fu-Rong Chen*	N	Y	2012	06	'Big-Bang' tomography as a new route to atomic-resolution electron tomography	Nature	486 期, p. 243-246
財團法人國家衛生研究院細胞及系統醫學研究所	裘正健	Wang L, Luo JY, Li B, Tian XY, Chen LJ, Huang Y, Liu J, Deng D, Lau CW, Wan S, Ai D, Mak KK, Tong KK, Kwan KM, Wang N, Chiu JJ, Zhu Y, Huang Y	N	N	2016	12	Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow	Nature	540, 579-582
國立清華大學生命科學系(所)	潘榮隆	Lin, S.M., Tsai, J.Y., Hsiao, C.D., Chiu, C.L., Liu, M.H., Tung, J.Y., Huang, Y.T., Liu, T.H., Pan, R.L., Sun, Y.J.	N	Y	2012	04	Crystal structure of a membrane-embedded H ⁺ -translocating pyrophosphatase	Nature	484(7394), 399-403
中央研究院分子生物研究所	蔡宜芳	Yi-Fang Tsay, et al	Y	Y	2014	03	How to switch affinity	Nature	507(7490), 44-5
中央研究院分子生物研究所	薛一蘋	Yi-Ping Hsueh, et al	N	N	2000	03	Nuclear translocation and transcription regulation by the membrane-associated guanylate kinase CASK/LIN-2.	Nature	404, P. 298-302

中央研究院基因體研究中心	謝世良	S. T. Chen and S. L. Hsieh* et al	N	N	2008	05	CLEC5A is critical for dengue virus-induced lethal disease	Nature	453, P. 472-478
中央研究院分子生物研究所	鍾邦柱	4. Hsu H-J, Liang M-R, Chen C-T, and Chung B-c	N	N	2006	01	Pregnenolone stabilizes microtubules and promotes zebrafish embryonic cell movement	Nature	439, P. 480-P. 483
中央研究院細胞與個體生物學研究所	蘇怡璇	Simakov, O., Kawashima, T., Marletaz, F., Jenkins, J., Koyanagi, R., Mitros, T., Hisata, K., Bredeson, J., Shoguchi, E., Gyoja, F., Yue, J.K., Freeman, B., Peshkin, L., Sasaki, A., Hikosaka-Katayama, T., Sato, A., Fujie, M., Baughman, K., Levine, J., Gonzalez, P., Christopher, C., Humphreys, T., Su, Y.H., Putnam, N., Schmutz, J., Fujiyama, A., Yu, J.K., Tagawa, K., Worley, K.C., Kirschner, M., Lowe, C.J., Satoh, N., Rokhsar, D.S., Gerhart, J.	N	N	2015	11	Hemichordate genomes and deuterostome origins	Nature	527, 459-465
中央研究院分子生物研究所	蔡宜芳	J. I. Schroeder *, E. Delhaize, W. B. Frommer, M. Lou Guerinot, M. J. Harrison, L. Herrera-Estrella, T. Horie, L. V. Kochian, R. Munns, N. K. Nishizawa, Y.-F. Tsay, D. Sanders*	N	N	2013	05	Using membrane transporters to improve crops for sustainable food production	Nature	497 (7447):60-66
中央研究院	吳素幸	Yeh K. -C., Wu S. -H., Murphy J. T., and	N	N	1997	--	A cyanobacterial	Science	277,

院植物暨 微生物學 研究所		Lagarias J. C.*					phytochrome two-component light sensory system.		1505-150 8.
中央研究 院農業生 物科技研 究中心	葉國楨	K.-C. Yeh, S.-H. Wu, J. T. Murphy and J. C. Lagarias	Y	N	1997	09	A cyanobacterial phytochrome two-component light sensory system.	Science	277, 1505-150 8
中央研究 院農業生 物科技研 究中心	葉國楨	F. Galibert, T. M. Finan, S. R. Long, A. Puhler, P. Abola, F. Ampe, F. Barloy-Hubler, M. J. Barnett,	N	N	2001		The complete genome sequence of the legume symbiont Sinorhizobium meliloti	Science	293, 668-672
中央研究 院農業生 物科技研 究中心	葉國楨	C. Fankhauser, K.-C. Yeh, J.C. Lagarias, H. Zhang, T. Elich, J. Chory	N	N	1999	08	PKS1, a phytochrome kinase substrate that modulates light signaling in Arabidopsis.	Science	284, 1539-154 1
中央研究 院分子生 物研究所	鄭淑珍	Tseng, C.-K. and Cheng, S.-C.	N	Y	2008	06	Both Catalytic Steps of Nuclear pre-mRNA Splicing Are Reversible	Science	P. 1782-178 4
中央研究 院分子生 物研究所	鄭淑珍	Chan, S.-P., Kao, D.-I., Tsai, W.-Y. and Cheng, S.-C.	N	Y	2003	10	The Prp19p-associated complex in spliceosome activation.	Science	302, 279-282
中央研究 院分子生 物研究所	顏雪琪	Hsiu-Chuan Lin, Szu-Chi Ho, Yi-Yun Chen, Kay-Hooi Khoo, Pang-Hung Hsu, Hsueh-Chi S. Yen	N	Y	2015	07	CRL2 aids elimination of truncated selenoproteins produced by failed UGA/Sec	Science	349(6243) , 91-95

							decoding		
中央研究院分子生物研究所	顏雪琪	Yen, H.-C. S., Xu, Q., Chou, D. M., Zhao, Z., *Elledge, S. J.	N	N	2008	11	Global protein stability profiling in mammalian cells	Science	332 期, P. 918-P. 923
中央研究院分子生物研究所	顏雪琪	Yen, H.-C. S., *Elledge, S. J.	N	N	2008	11	Identification of SCF ubiquitin ligase substrates by global protein stability profiling	Science	332 期, P. 923-P. 929
中央研究院細胞與個體生物學研究所	蘇怡璇	Sodergren, E., et al.	N	N	2006	11	The genome of the sea urchin <i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	Science	314, 941-952
中央研究院分子生物研究所	沈哲鯤	C.-K. James Shen, et al	N	Y	2017	未定	A placental growth factor is silenced in mouse embryos by the zinc finger protein ZFP568	Science	未定

附件 13 歷年尖端/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 第一及通訊作者

歷年尖端/卓越團隊計畫發表頂尖期刊 — 第一及通訊作者

機關單位	研究人員姓名	作者	若為第一作者則為 Y	若為通訊作者則為 Y	出版年代	出版月份	期刊論文名稱	期刊外文名稱	期別及起迄頁數
中央研究院分子生物研究所	顏雪琪	Emanuele, M. J., Elia, A. E. H., Xu, Q., Thoma, C. R., Izhar, L., Leng, Y., Guo, A., Chen, Y.-N., Hsu, P. W.-C., Yen, H.-C. S. and Elledge, S. J.	N	Y	2011	10	Global identification of modular cullin-RING ligase substrates	Cell	147(2): 459-474
中央研究院分子生物研究所	蔡宜芳	Cheng-Hsun Ho, Shan-Hua Lin, Heng-Cheng Hu and Yi-Fang Tsay*	N	Y	2009	09	CHL1 functions as a nitrate sensor in plants	Cell	138(6), 1184~1194
中央研究院分子生物研究所	呂俊毅	Hsin-Yi Lee, Jui-Yu Chou, Liplee Cheong, Nai-Hsin Chang, Shi-Yow Yang, Jun-Yi Leu*	N	Y	2008	12	Incompatibility of nuclear and mitochondrial genomes causes hybrid sterility between two yeast species	Cell	135, P. 1065-P. 1073
中央研究院分子生物研究所	呂俊毅	Jun-Yi Leu, Penelope R. Chua, G. Shirleen Roeder*	Y	N	1998	08	The meiosis-specific Hop2 protein of <i>S. cerevisiae</i> ensures synapsis between homologous chromosomes	Cell	94, P. 375-P. 386
中央研究院分子生物研究所	蔡宜芳	Yi-Fang Tsay, et al	Y	Y	2014	03	How to switch affinity	Nature	507(7490), 44-5
國立清華大學生命	潘榮隆	Lin, S.M., Tsai, J.Y., Hsiao, C.D., Chiu, C.L., Liu, M.H.,	N	Y	2012	04	Crystal structure of a membrane-embedded	Nature	484(7394),

科學系 (所)		Tung, J.Y., Huang, Y.T., Liu, T.H., Pan, R.L., Sun, Y.J.					H ⁺ -translocating pyrophosphatase		399-403
國立清華 大學工程 與系統科 學系	陳福榮	Dirk Van Dyck*, Joerg R. Jinschek, Fu-Rong Chen*	N	Y	2012	06	'Big-Bang' tomography as a new route to atomic-resolution electron tomography	Nature	486 期, p. 243-2 46
中央研究 院分子生 物研究所	鄭淑珍	Tseng, C.-K. and Cheng, S.-C.	N	Y	2008	06	Both Catalytic Steps of Nuclear pre-mRNA Splicing Are Reversible	Science	P. 1782-17 84
中央研究 院分子生 物研究所	鄭淑珍	Chan, S.-P., Kao, D.-I., Tsai, W.-Y. and Cheng, S.-C.	N	Y	2003	10	The Prp19p-associated complex in spliceosome activation.	Science	302, 279-282
中央研究 院分子生 物研究所	顏雪琪	Hsiu-Chuan Lin, Szu-Chi Ho, Yi-Yun Chen, Kay-Hooi Khoo, Pang-Hung Hsu, Hsueh-Chi S. Yen	N	Y	2015	07	CRL2 aids elimination of truncated selenoproteins produced by failed UGA/Sec decoding	Science	349(624 3), 91-95
中央研究 院農業生 物科技研 究中心	葉國楨	K.-C. Yeh, S.-H. Wu, J. T. Murphy and J. C. Lagarias	Y	N	1997	09	A cyanobacterial phytochrome two-component light sensory system.	Science	277, 1505-15 08
中央研究 院分子生 物研究所	沈哲鯤	C.-K. James Shen, et al	N	Y	2017	未定	A placental growth factor is silenced in mouse embryos by the zinc finger protein ZFP568	Science	未定