

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

乳癌治療抗療性之整合研究--超音波標靶顯微影像：系統
開發與分子探針設計(總計畫及子計畫三)(1/3)
期中進度報告(精簡版)

計畫類別：整合型
計畫編號：NSC 96-2627-B-002-014-
執行期間：96年08月01日至97年07月31日
執行單位：國立臺灣大學電機資訊學院生醫電子與資訊學研究所

計畫主持人：李百祺
共同主持人：牟中原、張瑞峰、張金堅

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 97年05月30日

行政院國家科學委員會專題研究計畫執行報告

乳癌治療抗療性之整合研究-超音波標靶顯微影像： 系統開發與分子探針設計(總計畫及子計畫三)(1/3)

計畫編號：NSC 96-2627-B-002 -014

執行期限：96 年 8 月 1 日至 97 年 7 月 31 日

計畫主持人：李百祺

執行機構及單位名稱：臺灣大學生醫電子與資訊學研究所

E-mail: paichi@cc.ee.ntu.edu.tw

一、摘要

總計畫摘要：

本計畫提出一整合式之研究方法來探討個別病患對乳癌治療之不同抗性。抗療性乃乳癌治療之一大課題，其非由單一成因所造成，也非現有臨床工具可做預測。為探討此問題，我們結合臨床醫學、基因資訊、分子影像、電腦輔助診斷、藥物資訊等領域，以乳癌的血管新生標靶治療為主，針對以下課題進行跨領域之探討與整合：（一）電腦模擬篩選(*in silico*)平台發展抑制血管新生抗乳癌藥物；（二）以 DNA 微陣列探討乳癌細胞經抗血管新生藥物 TW01 治療後分子特徵之比較；（三）開發新光學技術，應用奈米標記與高光譜影像於 DNA 微陣列之基因表現多重檢測；（四）即時超音波分子顯微影像技術，用以評估小動物乳癌模式中之血管新生及腫瘤型態變化；（五）3-D 乳房彩色超音波之電腦輔助治療監測。本計畫將探討 TW01 及 TW01-like 藥物，並將其施以三種不同乳癌細胞株，在小鼠動物模型中從分子至組織層級進行化療及放療效果探討。本研究團隊包括三位主持人，五位共同主持人及二位國際合作學者。成員過去

皆有優異的學術表現，且在本計畫中能互補產生跨領域之研究綜效。本計畫之成功執行，不僅對於乳癌治療之預後有所貢獻，本整合式平台亦可延伸之個人式健康照護，產生更多貢獻。

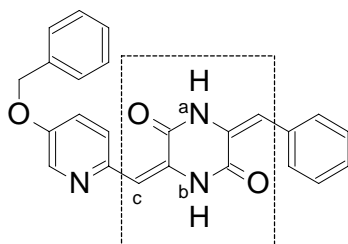
子計畫一摘要：

本子計畫第一年的目標為建立一個以 TW01 藥物(original aptamers)為基礎的電腦模擬篩選平台，希望可使用此平台來做小分子化合物的抗血管新生新藥開發。

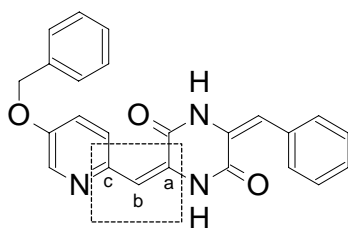
在本子計畫一開始進行的 2 個月，我們找出新的小分子化合物來代替原本的小分子化合物。考量到此小分子必需要有和原本的小分子相似的敏感性和相似的結合標的物，找到 TW01 做為本研究的新小分子。然而，一直到現在，TW01 的真正結構和結合標的蛋白還未被確認。初步得知 TW01 是藉由結合酪胺酸激酶(tyrosine kinase)來引發毒性及一連串的抗血管新生作用。因此，希望先找出和 TW01 結構相似的化合物做為模型，以方便日後做蛋白的結合篩選。另外，因為酪胺酸激酶的種類繁多，希望找出可以與 TW01 結合的酪胺酸激酶。在計畫第一年，我們準備使用受體(receptor)獨立的電腦輔助藥物設計，簡稱

QSAR (Quantitative structure-activity relationship), 在四種不同的癌症細胞株上來研究此 TW01 相似化合物。

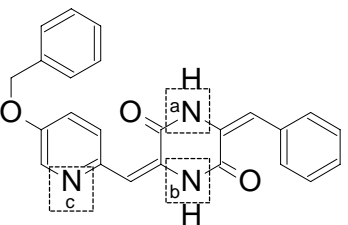
下面圖形顯示我們使用 4D-QSAR 模型去比對出 BCM-TW-026 化合物的不同結構位置：



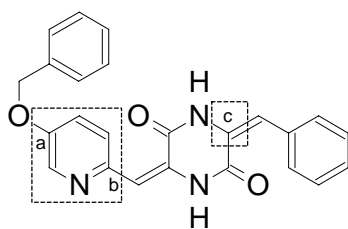
(A) Alignment 1



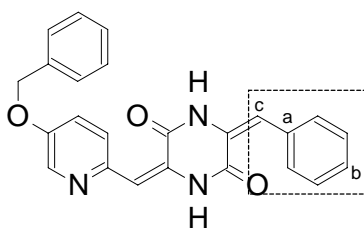
(B) Alignment 2



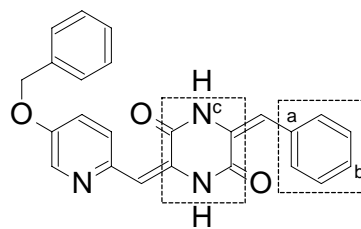
(C) Alignment 3



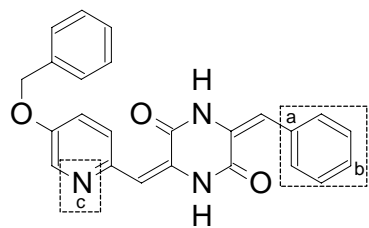
(D) Alignment 4



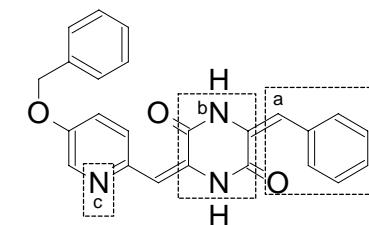
(E) Alignment 5-1 and 5-2^a



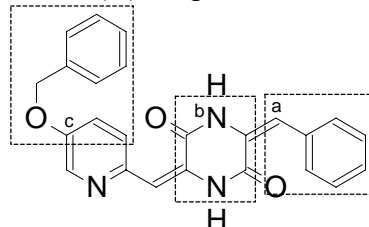
(F) Alignment 6-1 and 6-2^a



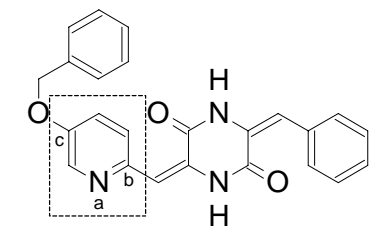
(G) Alignment 7-1 and 7-2^a



(H) Alignment 8



(I) Alignment 9



(J) Alignment 10

圖一 圖示為使用 4D-QSAR 模型去比對出 BCM-TW-026 化合物的不同結構位置，虛線框出不同的比對位置。

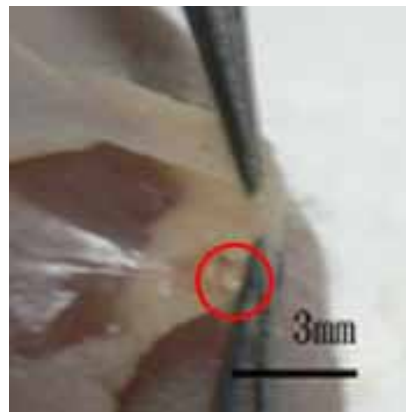
子計畫二摘要：

血管新生對腫瘤的入侵以及轉移是

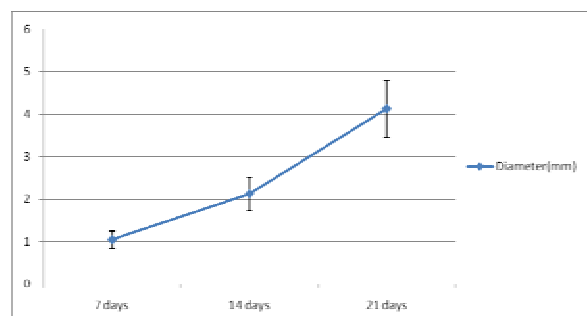
非常重要的過程，因此，抑制血管新生對腫瘤的控制是相當重要的做法。血管新生抑制劑可減少放射線治療的限制，並且增加其治療效果。裸鼠模式用於研究血管新生以及藥物動力模式已有段時日，而 MDA.MB.231 這株乳癌細胞更廣泛地應用於各種乳癌機制以及藥物的研究中。因此，本實驗利用 BABL/ c null 品系裸鼠。建立體內腫瘤血管新生機制，以其研究抗癌藥物的效果以及新式影像系統的發展。TW01 是由台灣學者新研發的抗癌藥物，但是藥物的作用方式仍不明，由電腦模式推斷，可能的抑制區域為 SFKs (Src-family kinase) proteins，為了解 TW01 的抗癌機制並利用電腦模式進行新藥預測及改良是故以裸鼠做為模式動物，研究 TW01 的抑制機制及抑制效果。也利用超音波影像系統觀察 TW01 在裸鼠模式動物中，所作用的情形。並經由化療以及放射線的合併治療利用 DNA microarray 的方式來來研究其中的分子層次的標記，以增加術後預後及控制腫瘤生成為目的。

建立腫瘤移植的模式必先尋找適當濃度的細胞數進行腫瘤移植，因此以各種細胞數量的 MDA.MB.231 進行皮下注射，飼養 3 週後犧牲，進行觀察，結果如表一。在動物飼養 1 週後，僅 10^8 個及 5×10^7 個兩種細胞數，外觀有腫瘤的產生。另外，施

打 10^7 個細胞的組別，則在 3 星期後有小於 1 mm 的腫瘤生成，如圖二所示。而 5×10^6 個以及 10^6 個則在三週內，沒有發現腫瘤的產生。腫瘤生長曲線如圖三所示。



圖二 使用 PBS 施打 3 週後摘下的情形，標記處為腫瘤位置。



圖三 由外觀測量腫瘤直徑的生長情形，圖示為腫瘤外觀所量得腫瘤之直徑，單位為 mm，各資料點為 3 隻老鼠的平均值。

表一 施打 MDA.MB.231 後腫瘤的大小，表中所示為由體外所量得之直徑，單位為 mm。

Cell injected with PBS				
Cell Number	7days	14days	21days	N
1×10^8	1	1	2	2
5×10^7	1	1	2	3
1×10^7	0	0	>1	3
5×10^6	0	0	0	2
5×10^6	0	0	0	2
Cell injected with Matrigel				
Cell Number	7days	14days	21days	N
5×10^7	1	2	4	5

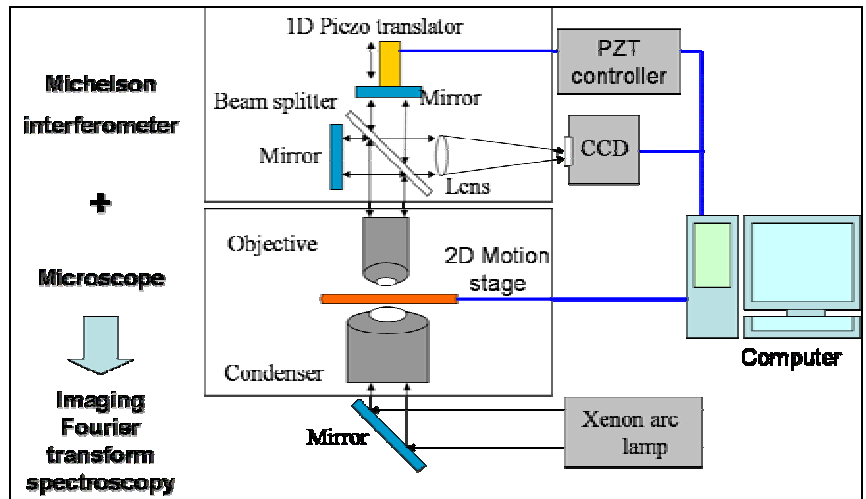
在光譜影像系統方面，此子計畫第一年的目標為：

1. 設計並且架構一個偵測大範圍金屬奈米粒子散射光譜的多光譜影像系統。
2. 挑選出五種金屬奈米粒子作為光學標記。
3. 偵測在玻片基底上的 DNA。

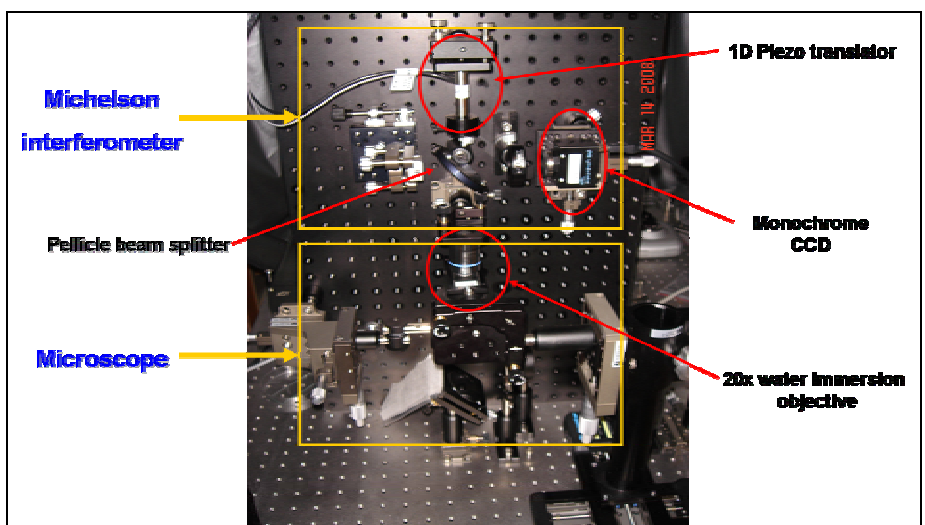
本子計畫第一年已完成項目如下：

1. 影像系統架構(hyperspectral imaging system)，圖四為設計多光譜影像系統的示意圖。
2. 金奈米粒子光學標記(optical tags)：金、銀奈米粒子與金奈米桿是由張煥宗博

士實驗室所合成。我們使用實驗室之前所架設線掃描(line-scan)的多光譜影像系統來測量不同大小與形狀的金屬奈米粒子光譜。合成的單股(single-stranded)DNA 經由修飾與 32 nm 大小的金奈米粒子做結合，使其合併為一個 DNA 分子。我們利用金屬奈米粒子標記 DNA，並觀察在玻片表面上雜交(hybridization)後互補(positive sample)與沒有互補(negative sample)的 DNA 序列，最後以圖片展示。圖五是雜交後結合在一起與實際樣本的示意圖，而圖六是對互補與不互補擷取的彩色影像。

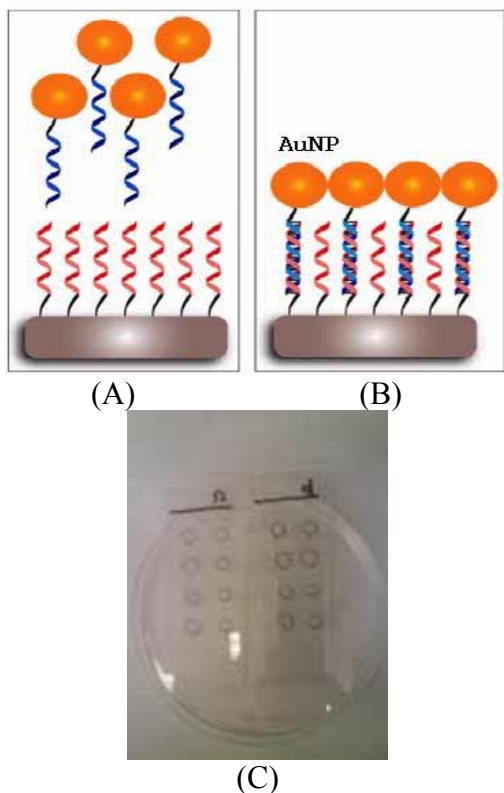


(A)

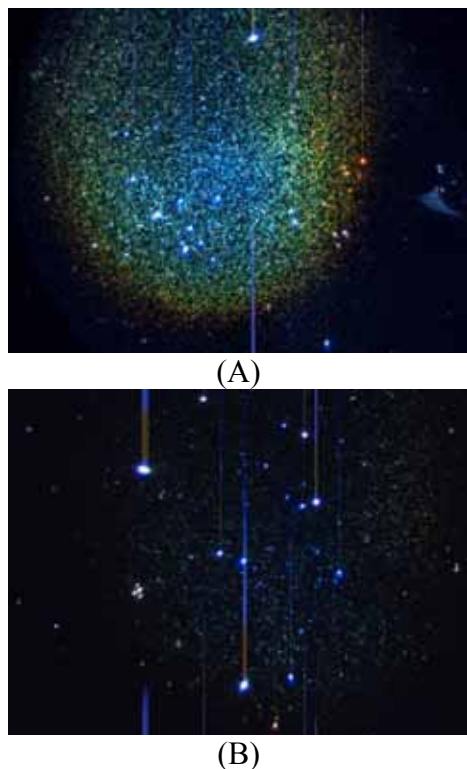


(B)

圖四 白光多光譜影像系統的示意圖(A)與實體圖(B)。



圖五 (A)(B)互補序列結合的示意圖。(C)兩成品的照片，其中各有兩列固定不動的DNA 探針，一列是互補序列(positive)，另一列是不互補序列(negative)。



圖六 (A)互補與(B)不互補的彩色影像。

子計畫三摘要：

血管新生提供癌細胞成長及轉移所需的養分和路徑，因此被視為癌症治療上不可或缺的研究課題。而利用各種藥物抑制癌症血管新生則被視為臨床癌症治療的曙光，但如何有效的評估新生血管被抑制的狀況，仍是目前一大難題。本研究即利用在癌症部位新生血管表面過度表現的蛋白質 $\alpha_v\beta_3$ integrin 作為標靶，製作靶向性高頻超音波對比劑，以利用分子影像方式探討癌症血管新生。高頻超音波具有非侵入性及極佳的解析度，十分適合用以評估癌症部分的血管新生。實驗結果顯示商用對比劑(TargeStar^B)在具有靶向性後，可將腫瘤部位影像提昇(1.3 dB)，而自製之靶向性對比劑在 *in vivo* 實驗中亦能有效的持續增加局部腫瘤的對比效果。經由測量對比劑的高頻仿體影像及穴蝕效應相關參數，則可進一步預期未來發展自製對比劑的必要性及應用潛力。

另一方面，為了增加超音波成像的解析度及速度，本計畫將設計一高頻超音波陣列系統，並進以促進生醫研究之發展。

一般來說，中心頻率在 10 MHz 以上的超音波已可稱之為高頻超音波，而此高頻陣列系統則計畫操作在 40~50 MHz 的中心頻率，估計可提供最小到 20 μm 的空間解析度，而最大穿透深度為 3 cm，足供小動物造影所需。此外，相較於單一探頭高頻超音波，陣列系統可提供較具彈性的波束形成(*beamforming*)，進而提高成像品質。而且單一探頭之掃描是以馬達進行，其系統將受限於機械之時間延遲，降低成像速率，但陣列系統之掃描以電子方式控制，可去除此一限制，因而可提高成像速率，達到即時成像的效果，並增加資料擷取上的時間解析度。

在本計畫的第一年度，我們已完成下列工作項目：

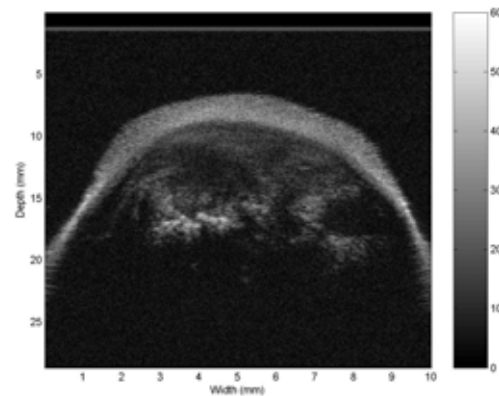
1. 使用商用靶向性對比劑標定腫瘤新生血管表面之生物標記 $\alpha_v\beta_3$ integrin，以加強腫瘤部位對比度。
2. 以寫 albumin 及 avidin-biotin 自製靶向性對比劑偵測裸鼠皮下乳房腫瘤的血管新生現象。
3. 高頻超音波陣列系統整體電路設計。
4. 接收及中樞處理電路板製作及測試完成。
5. 發射及高頻類比電路板佈局設計。
6. 波束形成演算法設計。

二、計畫成果

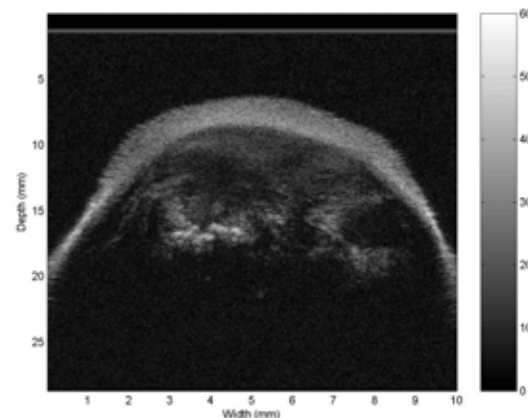
利用本實驗室設計之高頻超音波系統以 40 MHz 為中心頻率及商用對比劑 TargeStar®，以新生血管內皮細胞表面的 $\alpha_v\beta_3$ integrin 為生物標記，將可辨識之抗體 LM609，經過生物素修飾後，以 avidin-biotin 三明治法對商用微氣泡進行表面修飾，可得到具有 $\alpha_v\beta_3$ integrin 靶向性的對比劑(tMB, targeted microbubbles)。在經由尾靜脈注射入老鼠體內後，其影像對比加深的效果相較於無靶向性的對比劑更好，如圖七，其數值結果為 tMB 1.3424 ± 0.5735 dB, $p < 0.001$ vs. MB 0.3083 ± 0.2525 dB, $p = 0.0287$ ，如圖八所示。

另一方面，本實驗室過去即致力於研發高頻超音波對比劑，已用人類血清蛋白及低溶解度過氧化氫氣體製造出具有影像加強效果之微氣泡對比劑。於本計畫中我們更進一步以人類血清蛋白混合白蛋白開發出自製的靶向性對比劑，經由被生物素修飾過的抗體與白蛋白的緊密交互作用，來達到標把性超音波對比劑的效果。在將此自製對比劑(tMB)注射入帶有皮下乳癌

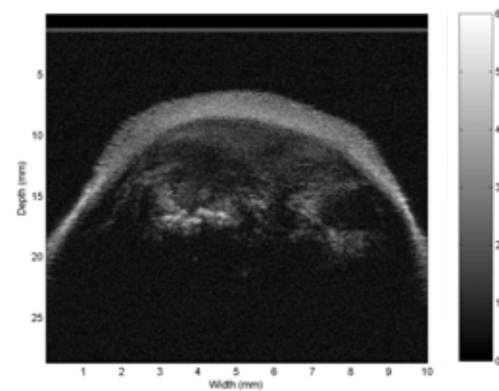
腫瘤的老鼠後，其顯影效果相較於未標的對比劑(MB)俱有持效性(圖九)。由超音波影像圖可知，大部分信號增強的位置是位於腫瘤內部邊緣的位置，此部位應為在癌症血管新生過程中最先發生新生血管的部位吻合(圖十與圖十一)。另一方面，未標地對比劑之時間曲線上亦有一部分的信號增



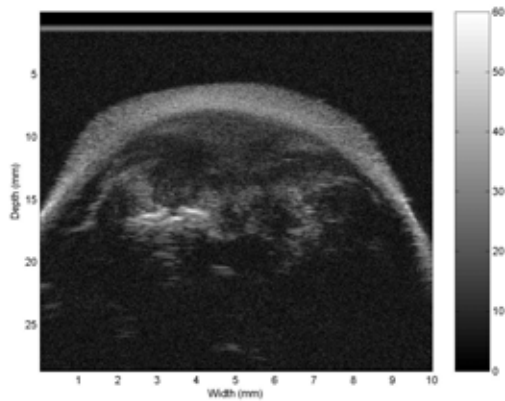
(A)



(B)

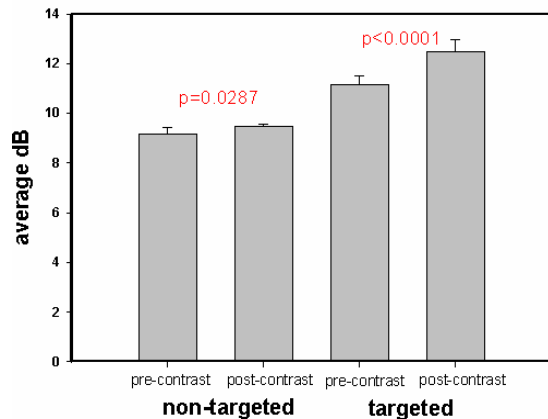


(C)



(D)

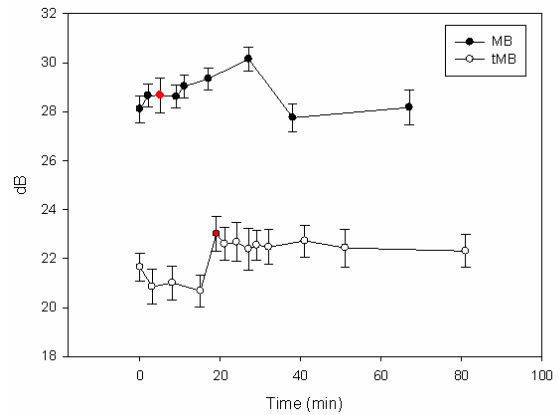
圖七 腫瘤部位高頻超音波影像注射對比劑前後之比較。(A)及(B)為注射無標靶性對比劑之控制組;(C)及(D)為注射標的血管新生靶向性對比劑的實驗組。(A)(C)為注射對比劑前;(B)(D)為注射對比劑後。



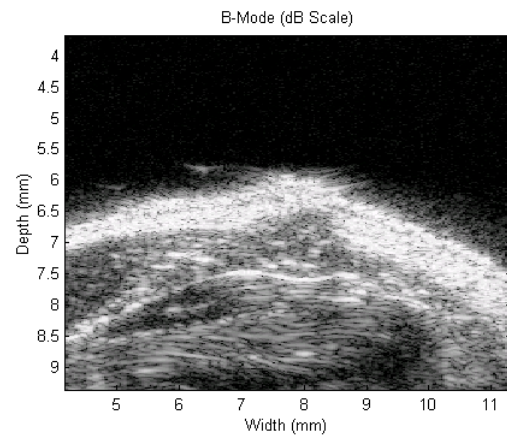
圖八 腫瘤部位高頻超音波影像注射對比劑前後之數值比較。由高頻超音波影像中圈選適當之有興趣部位(ROI)計算其中之平均信號數值。

強，但不具持效性，可能是由於時間上之截面正好位於超音波對比劑通過之部位。整體而言影像增強的效果與過去使用自製對比劑於血液中能達到的信號強度還有一定的差距，可能的原因為對比劑本身的效率尚待測量，或者為實驗中的腫瘤大小直徑約只有 2 mm，因此血管新生的現象尚不明顯。

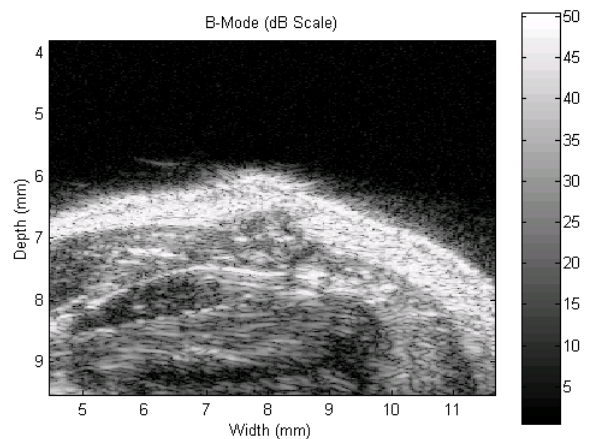
本計畫設計之高頻超音波陣列系統為



圖九 自製對比劑於腫瘤部位的時間強度曲線，紅色圈為對比劑注射入的時間。



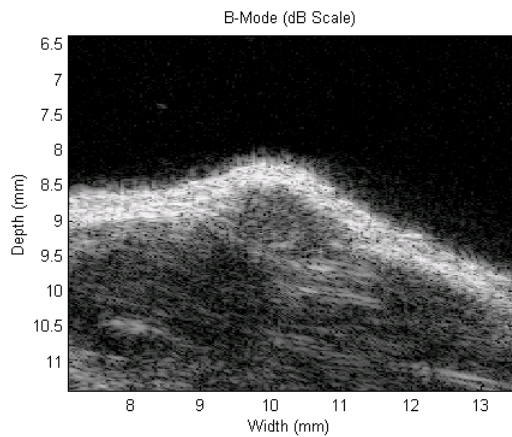
(A)



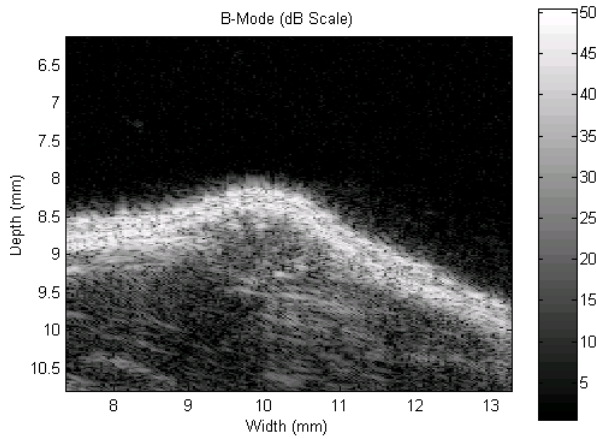
(B)

圖十 腫瘤部位之高頻超音波影像。注射不具有靶向性的對比劑前(A)及注射後(B)。

128-channel，其操作方式如圖十二，其前

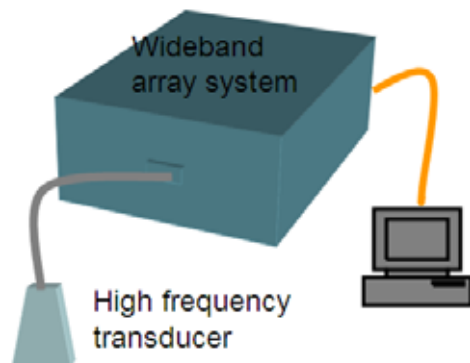


(A)



(B)

圖十一 腫瘤部位之高頻超音波影像。注射具有靶向性的對比劑前(A)及注射後(B)。



圖十二 高頻超音波系統操作架構。

端連接一超音波陣列換能器 (ultrasound array transducer)，以提供發射、接收超音波訊號之介面；而其後端則連接電腦，以

傳送成像資料，並在進一步訊號處理後據以成像，或者接受電腦端各種參數之設計。此陣列系統主要負責功能如下：

1. 發射波形之設定及功率放大。
2. 接收超音波訊號。
3. 波束形成。
4. 各式前端數位訊號處理，以及和電腦間之高速資料傳輸。
5. 與其他儀器間之同步設定。

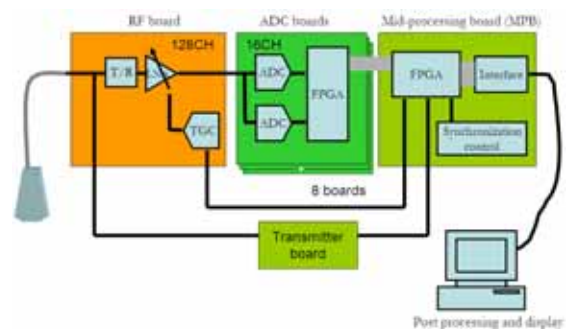
為了達成以上目的，在硬體架構上，本系統將由四個部份組成，分別是高頻類比電路 (RF board)、發射電路 (Transmitter board)、接收電路 (ADC board)，及中樞處理電路 (Mid-processing board)構成，如圖十三，以下將分別簡述其功能。

1. 高頻類比電路：

接收發射電路傳來之發射波形，傳送至陣列換能器，並接收反射回來之超音波訊號，經由低雜訊放大器 (Low-Noise Amplifier, LNA) 處理後，傳至接收電路作進一步處理。此外，此電路還提供 Time-Gain Compensation (TGC)功能，可對訊號衰減效應作補償。

2. 發射電路：

此部份共有兩塊電路板，一塊電路板處理 64-channel 的發射波形。其接收由中樞處理



圖十三 高頻陣列系統設計架構。

電路傳來之波形設定，對發射波形提供寬頻且高功率之放大後，傳輸至高頻類比電路。此外，本電路亦可藉以時間延遲之調整，提供可程式化之波束形成。

3. 接收電路：

共有八塊相同的電路板，一塊電路板處理 16-channel 的 ADC 訊號，共 128-channel。其接收經高頻類比電路放大後之超音波訊號，並根據中樞處理電路之參數設定，進行第一階段之波束形成，並且將資料傳至中樞處理電路進行下一步處理。

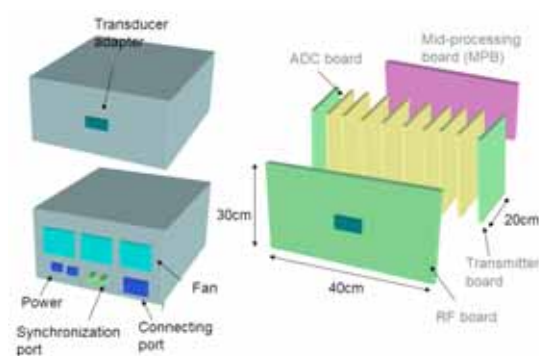
4. 中樞處理電路：

此部份與電腦中介，並提供整個系統之參數設定及時序控制。此外，藉由此部份的控制，本系統亦可和其他儀器進行時序上之同步。

最後，經由這些電路板之組合，本計畫將建構出一完整之高頻超音波陣列系統，其結構、尺寸及各電路板之連結方式如圖十四。

三、計畫執行進度與遭遇困難

本計畫原本預計使用乳癌細胞外基質



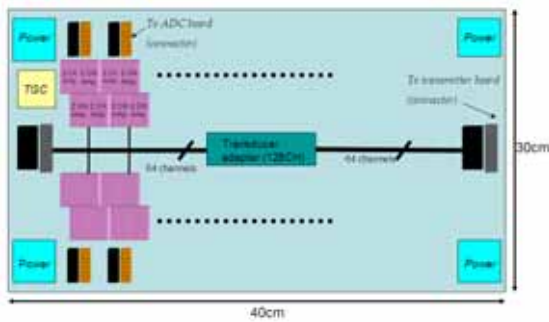
圖十四 高頻陣列系統外觀及內部結構。

之 tenascin-C(TNC) 為生物標記，並以 Aptamer TTA1 來作為氣泡表面休市，但基於此藥劑的來源無法取得，且微氣泡的體積過大無發穿過血管壁深入細胞外基質作罷，因此改使用新研發出的乳癌治療藥物為依據，並以血管新生中內皮細胞表面之生物標記 $\alpha_v\beta_3$ integrin 為標的。目前我們已經完成初步的癌症血管新生超音波分子影像測試，及建構出及時的高頻超音波分子影像系統。在整體實驗進行中，初步遭遇之困難為老鼠腫瘤大小之掌握，由於腫瘤部位之信號強度與血管新生的效率有一定關聯，因此如何有效控制腫瘤的生長速率及血管新生速率為造影的前置步驟。另一方面，腫瘤老鼠的模式設計為缺乏免疫力的裸鼠，而需飼養在無菌房中，在要超音波造影必須取出進行，也使得老鼠的壽命縮短。此外，在未來如何對於已進行完治療的老鼠腫瘤進行定期性的造影和評估，也尚待探討。

在計畫的第一年度，在本系統的建構方面，目前已完成所有電路圖之設計，以及部份電路板之布局及製作，以下將分別簡述各部份之電路設計規格，以及製作、測試進度，已完成下列工作成果：

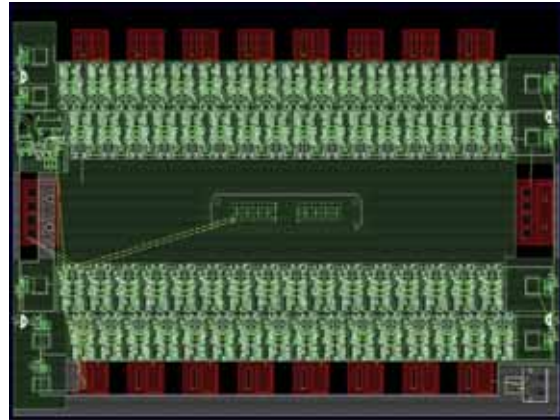
1. 高頻類比電路

圖十五為此部份之電路板佈局示意圖，其中除了各部份的連接介面外，電路元件以 ADI AD8332 (Dual-channel low-noise amplifier, LNA) 為主，由於本系統提供 128-channel 之陣列探頭使用，而 AD8332 為 dual-channel LNA，因此本電路板共配置 64 顆 AD8332，其可提供 55 dB gain，100MHz 的 3 dB 頻寬，並有 Time-Gain Compensation (TGC) 的功能。此部份之電路



圖十五 高頻類比電路板佈局示意圖。

設計已完成，目前正進行 layout 的工作，圖十六為目前接近完成之 layout 圖。



圖十六 高頻類比電路板 layout。

2.發射電路

圖十七為此部份之電路板佈局示意圖，其中發射部份之電路元件以 high-voltage high-speed pulser IC (HV732, Supertex) 及 Xilinx FPGA XC4VLX25-FF668 為主，分述如下：

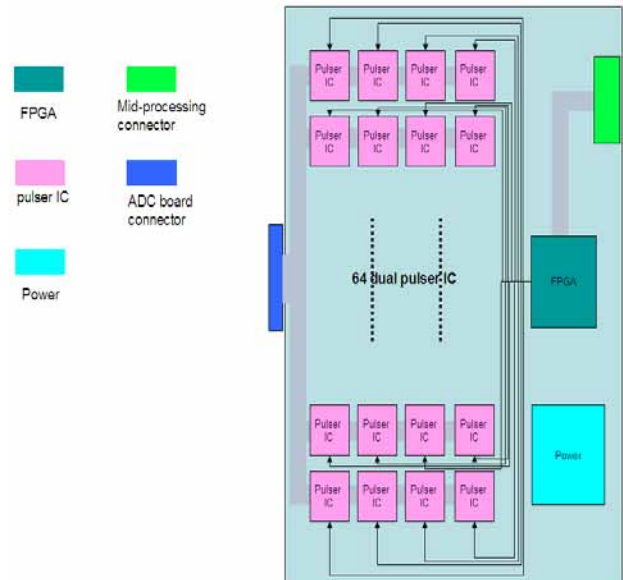
Supertex HV732：可產生高達 $\pm 100V$ 之輸出電壓，最高 40MHz 的操作頻率，以及針對 fast return to zero (RTZ) 波形之阻尼 (damping) 設計。

Xilinx FPGA XC4VLX25-FF668：提供約 172Kbits 的記憶體，448 個高速 I/O，而記憶體及乘法器之操作頻率最高可達 400MHz。經由此 FPGA 之訊號控制，可提供發射波形可調整之對焦。

此部份之電路設計已完成，目前正進行 layout 的工作，圖十八為目前接近完成之 layout 圖。

3.接收電路

圖十九為此部份之電路板佈局示意圖，其中接收部份之電路元件以 ADC TIADS5546 及 Xilinx FPGA XC4VFX60 為

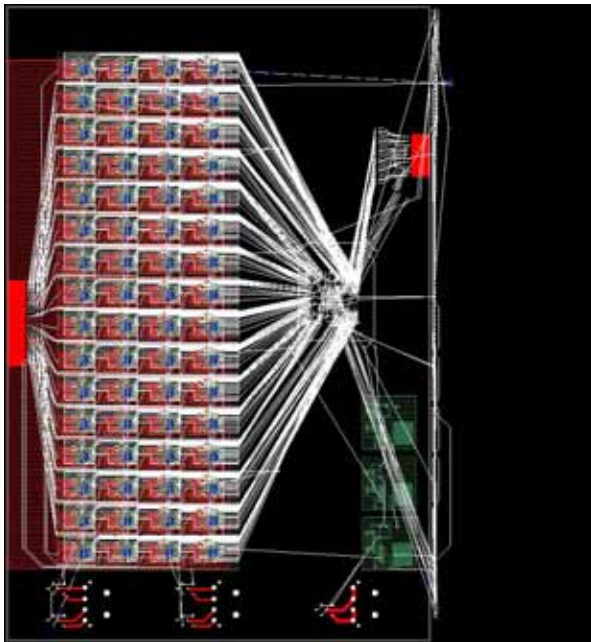


圖十七 發射電路板佈局示意圖。

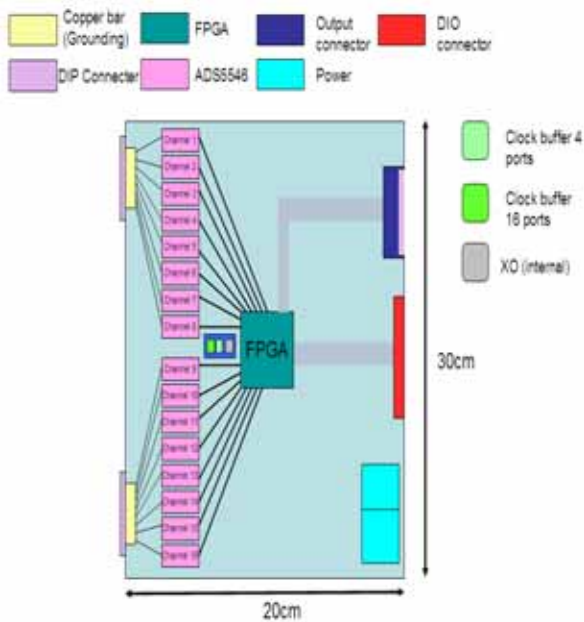
主，分述如下：

TIADS5546：取樣頻率為 200M samples per second (200Msps)，並提供 14bits，即 84 dB 的解析度。本系統共有 128 channel，因此接收電路板將有八塊，每塊配置 16 顆 ADC，以作 16-channel sampling 之用。

Xilinx FPGA XC4VFX60：接收 16 顆 ADC 送來之超音波訊號，有約 4M bits 之記憶體，128 個 18X18 bits 的乘法器，以及頻寬達 1.2Gbps 之 LVDS (Low-Voltage Differential Signal) I/O，而乘法器及記憶體的最高操作時脈為 550MHz。其中之數位電



圖十八 發射電路板 layout。



圖十九 接收電路板佈局示意圖。

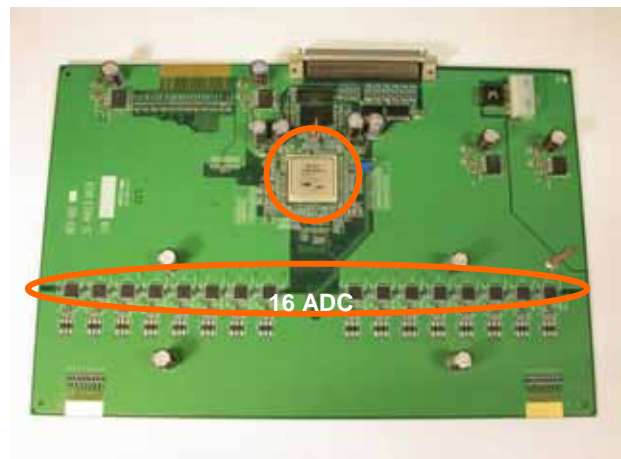
路提供 ADC 參數之設定，亦作第一階段之波束形成，並將處理後的超音波訊號送至後端之中樞處理電路。

此部份之電路板已完成如圖二十，並經過上電測試，其電路元件運作、連結等已確認皆為正常，目前正在進行 FPGA 電路之測試，其中在 ADC 資料高速傳輸方

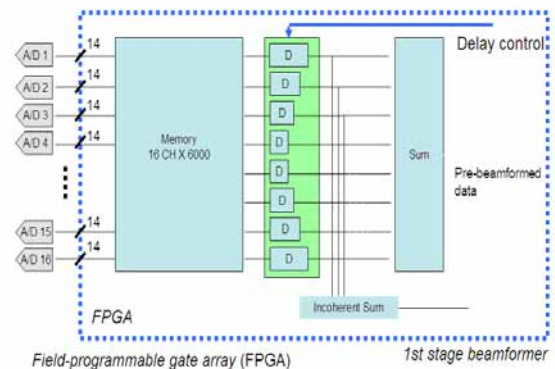
面，在以原先預定之 200MHz 操作時，偶爾會發生資料傳輸不正確之情形，而此困難在降低操作頻率至 80MHz 操作時已獲解決，目前已確認 16 個 channel 皆為正常，如再搭配數位電路之布局、時序等調整，其操作時脈應可再提高。此外，本部份之第一階段波束形成電路，也已設計完成如圖二十一，尚待進一步驗證其正確性及效果。

4. 中樞處理電路

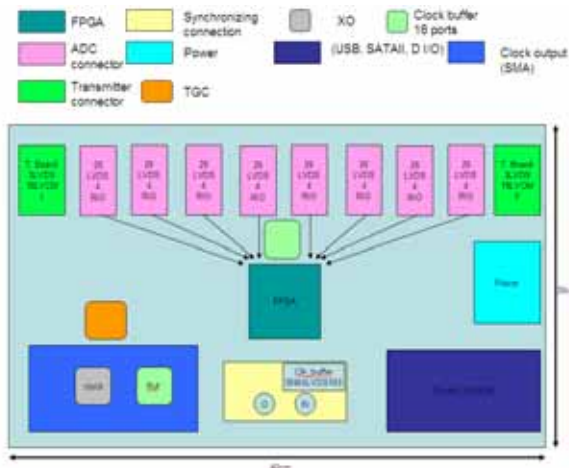
圖二十二為此部份之電路板佈局示意圖，其中除了和發射電路板、接收電路板連接之介面外，最主要的元件為 Xilinx FPGA XC4VFX60，其記憶體約有 4M bits，



圖二十 製作完成之接收電路板。



圖二十一 第一階段波束形成電路設計架構。



圖二十二 中樞處理電路板佈局示意圖。

128 個 18X18 bits 的乘法器，其 I/O 最高可提供 1.2Gbps 頻寬的 LVDS，而乘法器及記憶體的最高操作時脈為 550MHz。

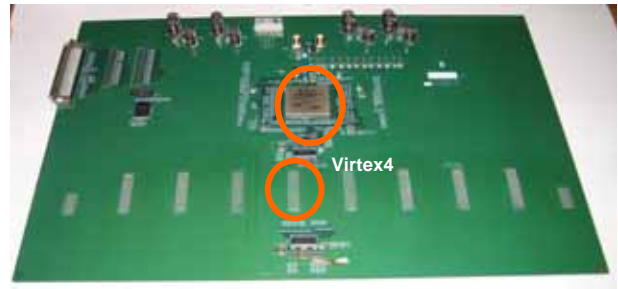
此 FPGA 中數位電路負責的功能有：1. 處理接收電路板傳來之資料。

2. 計算並傳送第一階段波束形成之參數。
3. 處理第二階段波束形成。
4. 觸發訊號處理，包括外部觸發及同步訊號輸出。
5. 經由高速資料傳輸介面，將波束形成後的資料傳至電腦進一步處理成像。
6. 發射波形設定及發射電路控制。
7. 全局時脈訊號產生。

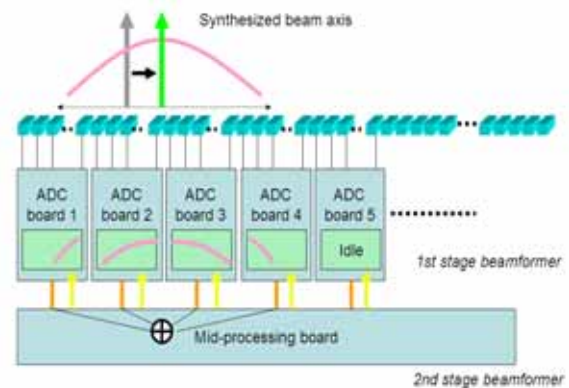
此部份之電路板已完成如圖二十三，經上電測試後，其電路元件運作、連結等已確認皆為正常，另外，觸發訊號之控制電路也已設計完成，目前處於實作並測試波束形成電路之階段，此部份設計之完整架構如圖二十四所示。

四、研究成果之重要性與卓越性

本實驗室已成功自製出即時高頻超音波系統及靶向性對比劑，透過分子影像的



圖二十三 製作完成之中樞處理電路板。



圖二十四 波束形成架構。

方式能非侵入性地偵測腫瘤血管新生，對於乳癌的治療效果達到更精確迅速，預期可以縮短冗長的癌症藥物研發時程。此外，由高頻陣列系統接收電路板之測試可見，在目前積體電路科技之發展下，ADC 之解析度及取樣頻率等規格，皆已達即時高頻超音波成像系統所需；另外，目前 FPGA 所提供之操作頻寬，也已符合高頻超音波陣列系統之波束形成及平行取樣、即時運算等訊號處理需求，待所有電路設計、製作完成後，此高頻超音波陣列系統在提供更佳之成像空間、時間解析度上，將有很大的潛力，進而可加速生醫相關研究之發展。

五、計畫執行內容是否有修正

本計畫原本預計使用乳癌細胞外基質之 tenascin-C(TNC) 為生物標記，並以 Aptamer TTA1 來作為氣泡表面修飾，但基

於此藥劑的來源無法取得，且微氣泡的體積過大無發穿過血管壁深入細胞外基質作罷，因此改使用新研發出的乳癌治療藥物 TW01 為依據，並以血管新生中內皮細胞表面之生物標記 $\alpha_v\beta_3$ integrin 為標的。此外，原本預期由藥物本身對癌症之親和性賦予對比劑靶向性，以達到追蹤治療的效果，但有鑒於癌細胞對於藥物治療的表現非即時性，因此作罷。目前預計改為在藥物治療後做追蹤治療。

六、參考文獻

- [1] 鄭雅健 (2007) 超音波微氣泡之製備與生醫應用。國立台灣大學電機所碩士論文。
- [2] Brooks PC, Clark RAF, Cheresh DA. (1994a) Requirement of vascular integrin $\alpha_v\beta_3$ for angiogenesis. *Science* 264:569–71.
- [3] Skobe M *et al.* (1997) Halting angiogenesis suppresses carcinoma cell invasion. *Nat Med* 3:1222–1227.
- [4] Jain RK (2001) Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7:987–989.
- [5] Hanahan D *et al.* (1996) Transgenic mouse models of tumour angiogenesis: the angiogenic switch, its molecular controls, and prospects for preclinical therapeutic models. *Eur J Cancer* 32A: 2386–2393.
- [6] Analog Devices AD8332 datasheet, Ultralow Noise VGAs with Preamplifier and Programmable RIN
http://www.analog.com/UploadedFiles/Data_Sheets/AD8331_8332_8334.pdf
- [7] Texas Instruments ADS5546 datasheet, 14-bit, 190 Msps ADC with DDR LVDS/CMOS outputs
<http://focus.ti.com/lit/ds/symlink/ads5546.pdf>
- [8] Xilinx Virtex4 FPGA datasheets
<http://www.xilinx.com/support/documentation/virtex-4.htm>
- [9] Supertex High Speed $\pm 100V$ 2A Integrated Ultrasound Pulser datasheet
<http://www.supertex.com/pdf/datasheets/HV732.pdf>

出席國際學術會議心得報告

計畫編號	NSC 96-2627-B-002-014
計畫名稱	乳癌治療抗療性之整合研究--超音波標靶顯微影像：系統開發與分子探針設計(總計畫及子計畫三)(1/3)
出國人員姓名 服務機關及職稱	李百祺/台灣大學生醫電子與資訊學研究所/教授
會議時間地點	2007/10/28-2007/10/31 New York, USA; 2008/1/19-2008/1/24 San Jose, USA
會議名稱	IEEE Ultrasonics Symposium; International Symposium of Biomedical Optics
發表論文題目	(參見與會心得)

IEEE Ultrasonics Symposium

一、參加會議經過

此IEEE 國際超音波研討會(IEEE Ultrasonics Symposium)，今年在美國紐約(New York, USA)舉行。此會議每年舉辦一次，主要是提供世界各地從事超音波相關領域的專家學者一個發表研究成果及討論交換心得的機會，自2007/10/28 到2007/10/31 共四天，於美國紐約之 Hilton New York 舉行。本人參加之重點為生物醫學超音波之相關議程。如同往年，此次研討會參與程度相當踴躍，發表論文亦有一定水準，相信與會者皆感到不虛此行。

二、與會心得

此研討會分為工業超音波及生醫超音波兩大部分，由議程看來，今年度會議在生醫超音波的重點在於新成像技術(beamformation)、高頻探頭製作、光聲影像(Photoacoustic Imaging)及分子影像(Molecular Imaging)等。本人之報告共計六篇，整體來說屬於全球相關領域產出較多的實驗室之一，所發表的題目分別為”In vitro blood flow mean velocity estimation using a fast photoacoustic imaging system”、”Identification of hepatocellular carcinomas with contrast enhanced 40 MHz ultrasound in hepatitis B Virus X protein transgenic mice”、”Breast ultrasound computer-aided diagnosis using both acoustic and image features”、”Error analysis of autocorrelation-based velocity vector estimation in the aperture domain”、”Coded excitation and nonlinear pulse compression in pulse inversion fundamental imaging”、”Fabrication and Assembly of A Monolithic 3D CMUT Array for Imaging Applications”。其中第一篇為新穎之光聲影像系統，是關於血流速度之量測。第二篇為使用高頻超音波對比增強影像應用於肝腫瘤之辨識。第三篇為利用聲學與影像特徵之乳房超音波電腦輔助診斷。第四篇為基於自相關的速度向量估計之誤差分析。第五篇為編碼波形與非線性脈衝波之壓縮於反向脈衝波之基波成像。第六篇為用於影像應用之三維微型電容式超音波換能器陣列之製程。以上成果相當具有學術價值，因此在會場上得到不錯之反應，在會中亦與各國學者有許多交流。整個研討會過程，能與在場的專家學者一起討論，觀摩其他實驗室的研究成果及研究方向，讓本人獲益良多。所發表之六篇論文請參考附件。

International Symposium of Biomedical Optics

一、參加會議經過

此會議為國際生醫光電研討會(International Symposium of Biomedical Optics)，會期自2008/1/19到2008/1/24共計六天，會議地點是在加州接近舊金山的聖荷西市，主辦的單位為國際光電工程協會(The International Society for Optical Engineering)，每年舉辦一次，提供影像處理以及醫學兩大領域之專家學者互相交換研究心得之場所，內容含括甚廣，包含光學理論、光電技術等等，為理論與實務兼具之專業研討會。

二、與會心得

本人參加之section之主要內容為結合光學及聲學之光聲技術，由議程看來，本年度研討會著重於幾個方面：量化影像重建(reconstruction)、奈米粒子(nanoparticles)製成之對比劑(contrast agent)、分子影像(molecular imaging)、臨床實驗以及小動物實驗等...，本人之報告共計兩篇，發表的題目分別為(1) In vivo Photoacoustic Imaging with Multiple Selective Targeting Using Bioconjugated Gold Nanorods、(2) Photoacoustic Wave Propagation Simulations Using the FDTD Method with Berenger's Perfectly Matched Layers。

第一篇所報告之主題為以金奈米桿實現在小動物活體上之光聲分子影像，主要是利用金奈米桿在光學上的獨特性質，將其與抗體接附後，可用來偵測癌症細胞的位置以及得知其各種不同的特性，對於癌症的早期偵測以及有效治療都提供了一新興的方式，此一新的方法、創新的技術和重要的結果助益於社會大眾的病情診斷以及治療，可降低社會成本，節省醫療資源，故無論對於學術上新知的提昇或是臨床上新型技術的應用，都有其具體的貢獻。聽眾對於此主題有幾個問題，包括偵測靈敏度的提升，如何以最小的注射量提高偵測訊號的強度，以及金奈米注射入活體之後的代謝問題，以及其生物毒性等等，還有如何從得到訊號量化計算吸附於癌症細胞上之數目，以及一些實驗以及處理資料上的建議；發問的情形算是相當踴躍，代表同領域之各研究實驗室對此研究甚感興趣，也代表此研究將來之發展性以及潛力。

第二篇為以FDTD方法找光聲訊號的物理模型的數值解。此物理模型包含了熱傳導、兩個狀態方程式、Navier-Stokes 方程式和continuity 方程式等等的非線性系統。我們利用為此系統設計一種吸收邊界來當free wave boundary，且以簡化的解析解來驗證數值解的誤差，遇到的最大困難在於如何確保邊界條件的穩定性。此方法可有效預測實際測量光聲訊號之特性，有助於驗證實驗所得結果正確與否。

在會議中其他的報告論文中，不同的影像擷取架構、新的演算法以及新的想法，皆足以借鏡並與現有之研究成果相驗證。在多天的議程中，能與各地相關研究領域的專家學者討論切磋，並觀摩其研究想法以及方向，可謂獲益良多；較為可惜的地方在於本次大會並未邀請大師級之研究學者來演講，雖然仍有許多很不錯的研究成果發表，但未能聽到較新穎的未來研究方向以及想法，是美中不足之處。

另外在廠商展示上，包含許多新穎的雷射系統以及光學零件；另外，也向多家廠商詢問關於實驗未來計劃使用雷射之規格及近況，並留下聯絡資料，預期在之後進行採買的動作。24日仍有許多的相關報告，並在當天參觀了會場廠商的展覽，包含光學零件，雷射系統，以及光學週邊物件等。