

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

白光多光譜影像系統與其生醫應用 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 95-2218-E-002-063-
執行期間：95年11月01日至96年07月31日
執行單位：國立臺灣大學電機工程學系暨研究所

計畫主持人：宋孔彬

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理：巢國山、賴柏禎、留連晉、劉俊佑
博士後研究：黃志清

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 96年10月30日

報告內容

一、前言：

近二十年在光電以及電子相關領域的發展迅速，例如光源的穩定性、品質與強度增加，感測元件的靈敏度與速度之提升以及抗雜訊的能力增加，還有其他各種光學元件(如透鏡、濾鏡、分光、偏光)的材料與製程的不斷創新，再加上半導體電子元件的進展所達成計算與控制單元的速度與效能的提升，使得一些創新的光學量測與影像系統得以實現。在醫療的應用上，由於光學方法不需要破壞組織，又具有極高的靈敏度，非常適合用於疾病的活體診斷工具，特別是癌症的診斷，因為光在生物體的軟組織內傳遞的距離有限(約為 0.5mm~2mm)，而癌症的病變多數肇生於上皮組織，其厚度大約剛好是光可以穿透的距離。近十幾年來，利用光與組織間的交互作用所產生不同的光信號，來作為癌症前期病變的診斷，成為相當熱門的研究主題。主要技術分為測量與分析光譜信號以及發展先進光學顯微影像系統，以得到細胞與組織的生化組成所造成之信號，或經由偵測細胞與組織的型態，獲取能夠幫助疾病診斷的資訊。

二、研究目的：

本計畫主要目的是結合光譜及光學顯微影像的技術，達成以單一儀器系統同時擷取空間與波長兩個面向的訊息，以增加對受測生物細胞或組織的瞭解。包含以下幾個具體目標：

1. 建立一超光譜影像系統(hyperspectral imaging system)，使用白光光源量測樣品之反射(逆散射)光譜，並且具備足夠的空間分辨率以分辨細胞核(直徑約 5-10 μm)之功能。
2. 建立程式碼以 finite-difference time-domain (FDTD)方法模擬不同波長的光受生物細胞散射所產生的光譜特性，並針對本計畫之超光譜影像系統，將數值模擬與實驗結果相互比較。
3. 製造不同大小、形狀與材質的金屬奈米粒子，使用本計畫之超光譜影像系統，測量這些金屬奈米粒子的散射光譜，並根據其散射光譜特徵，選定三種以上差異較大的金屬奈米粒子，作為進一步開發光學標記(optical label)的基本粒子。

三、文獻探討：

在超光譜影像系統方面，Backman 的實驗團隊使用白光光源的光譜顯微影像系統(spectroscopic microscope)，用於測量直徑 3-6 μm 的 polystyrene microspheres 的散射光譜，並且以 FDTD 數值方法模擬這些粒子的散射光譜，與實驗測量數據相吻合，其研究結果並顯示此系統可以分辨直徑相差 50nm 的圓球(分別為 6 μm 和 6.05 μm)產生之散射光譜[1]。另外針對金屬奈米粒子表面電漿共振所產生的散射光譜之測量，Lee 的團隊使用掃描式單色儀(monochromator)選取入射光波長，然後以 CCD 相機擷取在每一波長下的影像[2]。

研究生物樣品受光照射的散射特性的實驗系統，較早期使用單一波長的光源照射細胞並測量不同角度(θ)的散射光強度[3, 4]，或是利用傅氏轉換將空間中的散射光分佈轉換成有關於細胞中散射源大小與形狀的資訊[5]，都需要多次移動樣本與感測元件的相對位置故非常費時。陣列式的感測元件逐步普及且速度與效能提高之後，便有使用色散元件將不同波長光分散至不同位置[6]或是用影像光譜儀直接測量不同角度下的散射光譜強度[7, 8]。最近有一研究測量子宮頸癌細胞在不同角度下的散射光譜，並針對乙酸對於細胞散射特性的影響作分析[9]。另外有一研究利用二維 CCD 測量單一細胞在不同角度(θ, ϕ)的散射場強度，然後以 FDTD 模擬方式提出細胞可能的結構[10]。

Richards-Kortum 的團隊提出以 FDTD 的方法模擬光在生物細胞內的傳遞，計算單一波長入射光經過細胞散射後的光強度與散射角度的關係[11]。相關研究發現較大角度散射($>90^\circ$)的強度與特徵受細胞內次微米的胞器影響最大，而小角度的散射(forward scattering)

主要是受細胞核大小與其相對反射常數的影響[4]，此模擬結果與另一實驗研究的結果相符[3]。此方法被用於模擬子宮頸的癌前病變(cervical intra-epithelial neoplasia, CIN)不同期的細胞，研究結果發現病變細胞的細胞核部分所造成散射特性改變最大，其中細胞核大小和遺傳物質總量等與散射總強度成正相關，散射場在不同角度的分佈則與染色體細部結構以及細胞核反射常數在空間中的變異程度有關[12]。另一研究則模擬癌前病變各時期，在組織中不同深度的細胞的散射強度與角度的關係[13]。在 FDTD 的方法上，除了以上使用單一波長光源外，Drezek 提出使用脈衝光作為激發光源，然後以傅氏轉換獲得散射場的頻率響應，再將頻率轉換成波長[14]。這些研究結果有助於瞭解生物細胞受光照射後散射的產生機制與特性，研究的重點在癌前病變的過程中細胞散射強度與角度的改變，可為發展光學診斷儀器與分析方法提供非常重要的資訊。

在金屬奈米粒子的研究上，Sokolov 的團隊首先將約 20nm 的金粒子與針對 EGFR 的抗體連結(EGFR 是一種細胞表面蛋白質，通常在上皮組織癌前病變細胞有過度表現)，施加於子宮頸癌的活細胞與組織切片樣本，然後以暗視野、共軛焦以及週期性結構(structured-illumination)等光照方式獲取細胞與組織的顯微影像[15, 16]，顯示了此類光學標記增強信號的效果以及對目標的專一性。除了金屬粒子造成散射信號的增強外，也觀察到當金屬粒子聚集(agglutinated)時共振光譜波峰的紅位移現象。El-Sayed 團隊也用類似方法觀察口腔癌細胞被與抗體連接的金粒子(平均直徑 35nm)標記後，其散射影像與吸收光譜的改變[17]。另一種使用金屬奈米粒子作為光學標記的方法是 Nanoshell，由玻璃(silica)的核心與一層金屬外殼(通常是金)組成，改變粒子核心的大小與外殼厚度可以改變其散射與吸收光譜的特性[18, 19]。另一研究使用 120nm 的核心與 10nm 外殼，將吸收與散射的極大值調整在近紅外光部分(800nm)，在醫學應用方面可以增加光源穿透組織的深度，將此粒子與適當的抗體連接可作為反射影像的顯影劑，若增強光照能量則經由溫度上升可殺死癌細胞以達治療功效[20]。在金屬奈米粒子的備製及其光學特性的研究上，有相當多的文獻報告不同材質(如 Au, Ag, Cu, Al 等等)及不同幾何形狀(如 nanospheres, nanorods, nanoprisms, nanowires 等等)的理論與實驗數據，Jain 等人在文章的簡介部分有文獻的整理與摘要[21]。

四、研究方法：

1. 超光譜影像(Hyperspectral imaging)系統

計畫使用線掃描的方式，散射光信號由物鏡收集，經分光鏡之後映像至光譜儀的入口狹縫，由繞射光柵(diffraction grating)將反射信號中不同波長光展開，然後利用二維的感光元件 CCD，擷取(y, λ)兩個維度資料，例如橫軸為光的波長，縱軸則為空間中不同位置(y 方向)，亦即每一張 CCD 影像可以獲得樣本中一段直線區域的光譜資訊，此線段的範圍由光譜儀的入口狹縫以及 CCD 感光部分的高度所決定。空間中的 x 方向，採用電動平台移動樣品的方法進行掃描，並將所有資料擷取的動作自動化。相較於使用單一點的光源照射與光譜擷取方式，本系統可增加效率 n 倍(n 為 y 方向視域除以 y 方向的空間分辨率)。以正立式顯微鏡為基礎，利用底部的鹵素燈光源，以明視野(brightfield)或暗視野(darkfield)的穿透式(transmitted light)顯微鏡觀察樣品以選擇適當的視域，並使用彩色數位相機擷取靜止的樣品影像。這些穿透式顯微影像將作為處理資料時，決定樣品中不同的區域如細胞質、細胞核的主要依據，暗視野的穿透式顯微影像則可用於金屬奈米粒子的定位與彩色影像擷取。測量散射光譜所使用的光源是 Xe arc lamp，因為它的穩定度高且在不同波長的亮度較 Hg arc lamp 均勻。

2. FDTD 模擬

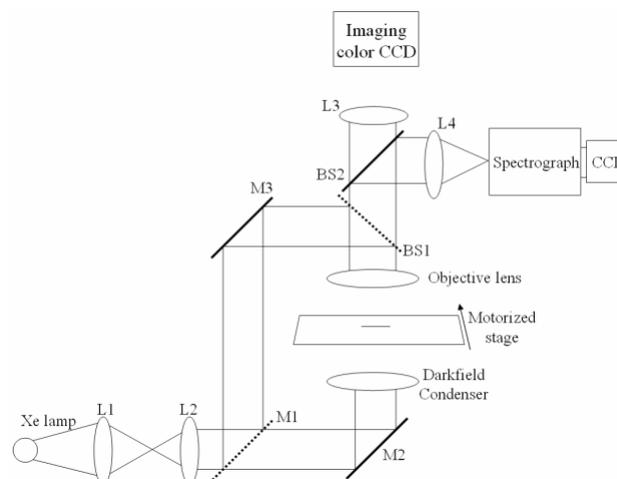
利用 C/C++ 來建立三維的 FDTD 模擬程式[22]，利用完美匹配層 (Perfectly Matched Layer, PML) 吸收邊界條件，界定模擬的範圍，並抑制在介面產生的人為反射[23]。由於我們的實驗架構是測量散射光的波長而非角度，因此以高斯脈衝波作為入射光源，並利用傅氏轉換 (Fourier Transform) 與 power theory，來實現執行一次 FDTD 模擬即可得到一受測樣本在寬頻帶(多波長)的散射場強度分佈[14]。

3. 金屬奈米粒子

採用還原法先產生較小的種子粒子(seed)，然後改變反應物濃度、溶液酸鹼值以及反應的時間以控制粒子的成長並獲得不同大小的球狀粒子，以及其他形狀的粒子如啞鈴與 nanorods。使用前述之超光譜影像系統測量其散射光譜的特性，並且用電子顯微鏡測量粒子的大小與形狀。此部分與台灣大學化學系張煥宗教授合作，由張教授的實驗團隊提供金屬奈米粒子以及完成電子顯微鏡的測量。

五、結果與討論

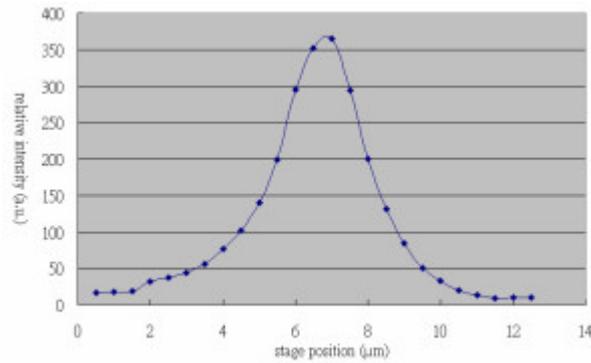
實驗系統架構如圖一所示，由一個 Olympus BX 系列的顯微鏡，外加 Xenon 白光光源組成。虛線所表示的反射鏡 M1 是裝在可以倒下的基座上，搭配顯微鏡上的 beam splitter (BS1)，藉以選擇使用穿透式(用於奈米粒子散射光譜測量)或是反射式(用於逆散射光譜測量)入射光源。上方的 imaging color CCD 相機用於擷取樣本的影像，BS2 則將部分信號導向影像光譜儀以擷取光譜信號。承載受測樣本的玻片裝置於單軸的電動平移台上(最小位移 $0.24\mu\text{m}$)，藉由我們發展的軟體(使用 Microsoft Visual Studio)達成自動掃描多組光譜的功能。如果要進行微米球或是細胞的逆散射光譜的測量時，將 dark-field condenser 換成 bright-field condenser，並移除 M2 後即可使用顯微鏡內建之鹵素燈為穿透光源，獲得樣本的明視野影像。



圖一：實驗系統架構示意圖(L:lens, M:mirror, BS:beam splitter)

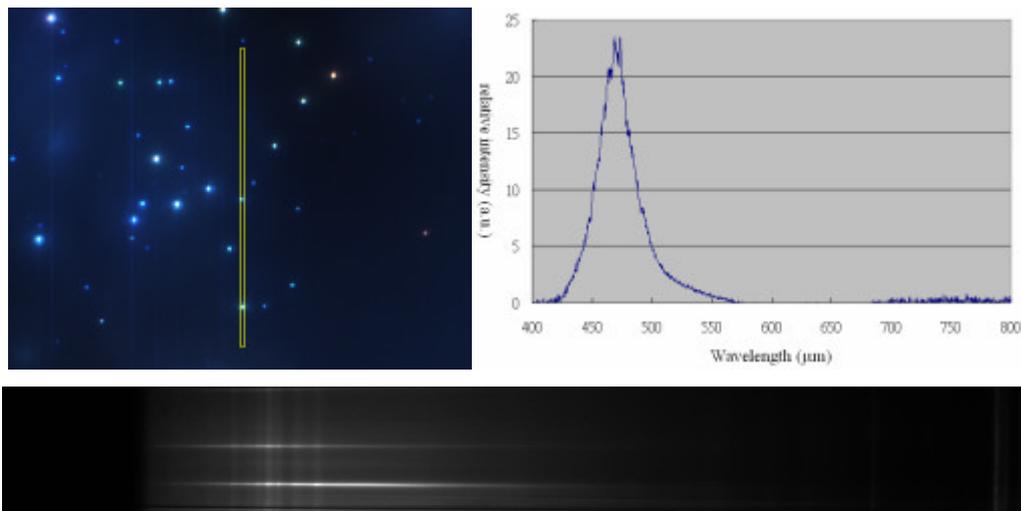
超光譜影像系統的特性測試包含空間與光譜上的量測範圍與分辨率(resolution)。在我們的系統架構下，影像光譜儀之 CCD sensor 所對應在樣本上的線段長度為 $80\mu\text{m}$ ，樣本上另一維度之掃描由電動平移台達成，其最大平移距離為 5mm ，不過目前所使用的彩色 CCD 相機以及物鏡所造成的視野(field of view)約為 $280\mu\text{m}\times 210\mu\text{m}$ ，如果要獲得同一視野下的影像以及光譜資料，則此系統可以達成的範圍是 $280\mu\text{m}\times 80\mu\text{m}$ 。空間中的分辨率測量結果如圖二所示，使用平移間距為 $0.5\mu\text{m}$ 所測量到的單一銀奈米粒子散射光譜的強度變化。由於此粒子直徑小於 100nm ，因此可視為點光源，圖二即為此系統 point spread function 的測量結果，其 full-width-half-magnitude(FWHM)值為 $2.5\mu\text{m}$ 。光譜上的測量範圍是 $400\text{-}800\text{nm}$ ，其中 400nm 以下的光源被 long pass filter 所阻絕，而超過 800nm 的信號可能會受光柵的

higher order 的影響因此摒棄不用。



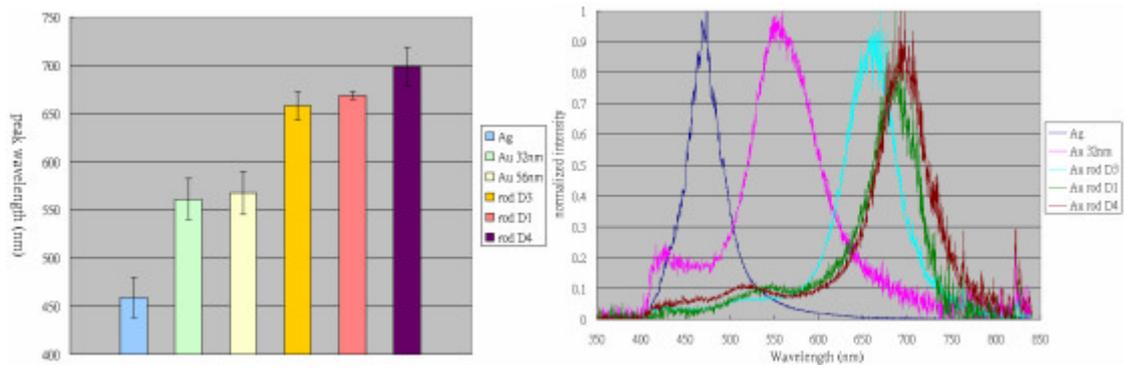
圖二：橫向分辨率的測量結果

使用我們建構的超光譜影像系統測量銀奈米粒子的結果如圖三所示，左圖為彩色 CCD 相機所擷取的暗視野影像(為精簡報告篇幅從全視野選取約 $110\mu\text{m}\times 90\mu\text{m}$ 之區域)，黃色長方形框標示出目前所測量的掃描線位置，下方為影像光譜儀 CCD 的原始資料，在這個例子中可以看到兩個銀奈米粒子在目前的掃描線上。每一次自動掃描完成後，用電腦左右鍵可以選擇不同的掃描線，下方也會顯示其對應之影像光譜 CCD 的原始資料。右圖則是從原始資料取得單一銀奈米粒子之光譜資料，取 5 個 pixels 高的線段上 CCD 讀數的平均值，減去背景並以光源之測量光譜校正後，所得之光譜曲線。

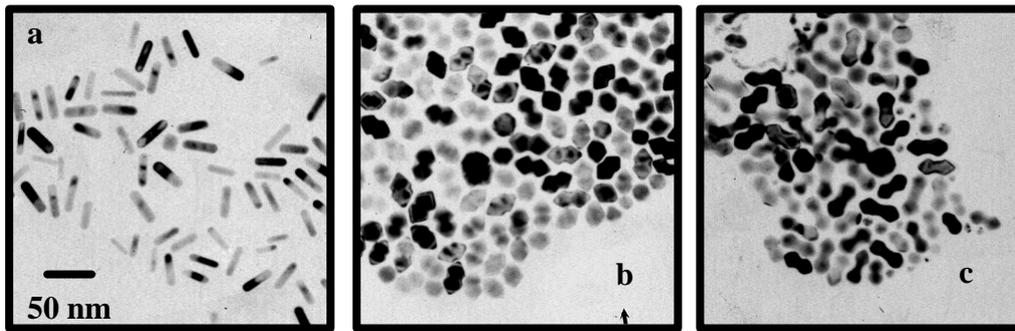


圖三：超光譜影像系統數據擷取實例；單一銀奈米粒子散射光譜

我們利用前述之超光譜影像系統測量了數種金屬奈米粒子的散射光譜，並且調整奈米粒子的密度，使單一奈米粒子的光譜可以清楚分辨。圖四(左)是其中 6 種不同奈米粒子散射強度最大值的波長，誤差線代表 11 至 15 個測量值所得的標準差。由於直徑 32nm 與 56nm 的金奈米球的散射光譜幾乎完全重疊，所以圖四(右)只顯示其中 5 種奈米粒子的散射光譜。實驗結果顯示 nanorods 中 D1 與 D3 的散射光譜過於相近，因此未來在進行光學標記的研究時將會擇一使用，加上金奈米球、銀奈米球以及 nanorod D4，目前共有 4 種奈米粒子可作為未來發展光學標記的原料。金銀 nanorods 的電子顯微鏡(TEM)影像如圖五所示[24]。

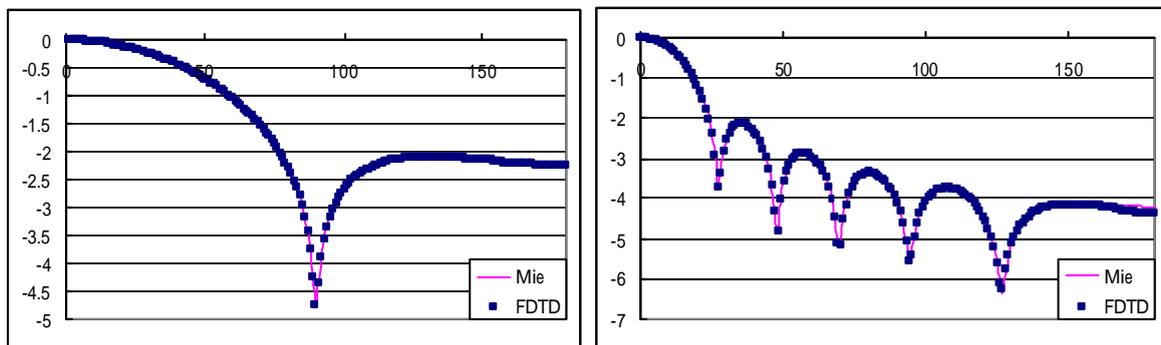


圖四：奈米粒子散射峰值波長；標準化的奈米粒子散射光譜



圖五：金銀 nanorods 的電子顯微鏡影像：(a) D1, (b) D3, (c) D4

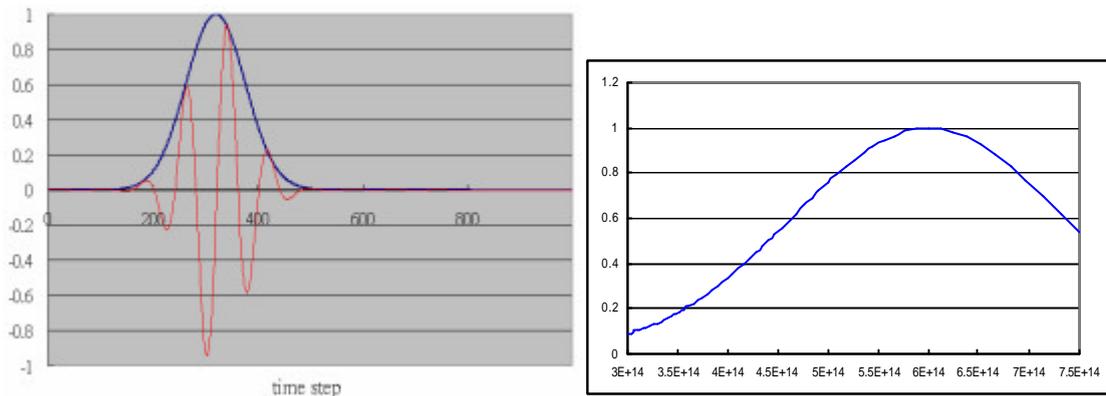
在光學模擬的方面，我們完成了三維的使用脈衝光源的 FDTD 模擬程式，可模擬寬頻帶光源所造成的散射場在各種角度的分佈。圖六顯示均質圓球的遠場散射圖形與 Mie Theory 的結果比較，入射光波長 1000nm，格點大小為 50nm，介質折射率 1.0，物體折射率 1.02，直徑分別為 1 μ m 與 3 μ m 的圓球，模擬 1000 個時間步階。測試結果幾乎都與 Mie Theory 吻合，只有在某些情況下，大角度 ($>165^\circ$) 的地方並沒有與 Mie Theory 吻合。其中一個原因是由於邊界條件的反射場無法等於零，因此還是有很小的人為反射，而且大角度的電磁場強度較小，所以較容易受到影響。另一個原因是空間取樣率不足，由於將 Maxwell's equations 連續函數離散化處理造成之誤差，因此空間取樣率越高越好，但對硬體的需求相對也提高很多。



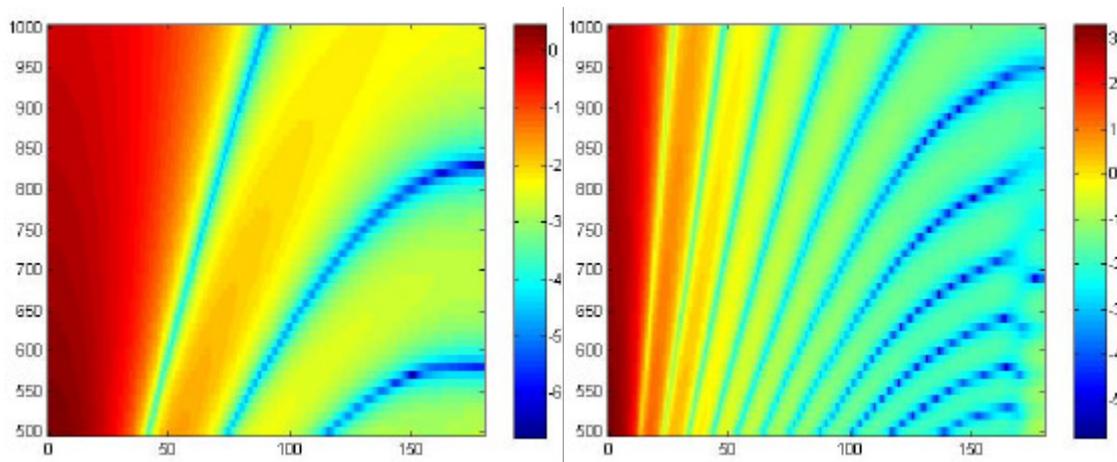
圖六：單一波長下 FDTD 散射圖形與 Mie theory 的比較 (1 μ m 與 3 μ m 圓球)

模擬程式使用的寬頻帶光源我們採用了一個高斯函數的頻譜分佈，同時為了讓光源的峰值對應到可見光的波長 (500nm)，我們加入了正弦波作為載波。圖七顯示在時域所輸入的入射光源波形，以及經過 FDTD 模擬程式所得到的頻域上分佈。此光源頻譜代表不同波長的入射光強度，可作為修正寬頻 FDTD 模擬所得之散射場強度。圖八為寬頻帶的模擬結

果範例，入射光波長 500nm 1000nm，間距 10nm，空間上格點大小 25nm，介質折射率 1.0，圓球折射率 1.02，直徑 1 μ m(左)與 3 μ m(右)，模擬 1000 個時間步階。由圖可看到在角度接近 180 $^\circ$ 時散射場強度有不連續的現象，主要也是前述之誤差所造成。



圖七：實際使用的脈衝光源(紅)與高斯分佈的脈衝光源(藍)的時域波形；光源頻譜



圖八：寬頻帶 FDTD 模擬之散射場強度(log scale)。橫軸：角度，縱軸：波長(nm)。

此外我們還建立了三維的細胞模型，可由使用者輸入細胞核大小及其折射率大小及變異量，以及胞器的個數、大小、空間分佈、折射率大小及變異量等參數。實驗方面則是測量了 Polystyrene microsphere 的逆散射光譜，並且與 FDTD 模擬結果比較，目前尚在整理資料。未來預計進行細胞的逆散射光譜實驗，並針對乙酸對於上皮細胞的逆散射光譜的影響，進行實驗量測以及 FDTD 的模擬。

文獻中使用 FDTD 方法模擬細胞散射的研究，大多是以散射角度為主要變數，主要是因為入射光的波長是固定的，如果想得到不同波長的散射強度，必須在每一波長作一次 FDTD 模擬。本研究將前人以脈衝光源達到寬頻帶散射光譜之 FDTD 模擬方法[14]，擴展到可以實際應用在三度空間的問題。在細胞散射的實驗上，以往的研究幾乎都是對於大範圍的組織或大量細胞(包含懸浮與附著)的測量，但由於個別細胞間的差異使得散射圖形中代表散射源大小或折射率的週期性震盪變得較不明顯甚至完全消失。我們計畫運用本研究所建立的白光超光譜影像系統，進行單一細胞的散射光譜特性測量，並且配合三維的 FDTD 模擬程式，希望能協助解釋細胞內部結構與散射光譜間的關連。相信更多這方面的研究與資料，可以增進瞭解關於細胞在癌症早期病變時內部結構的改變，以及伴隨病變所產生的散射特性的變化，進一步針對癌症早期診斷所需的儀器設計，提出新的方法或如何改進舊有方法的建議。

本研究中建立的超光譜影像系統，具備足夠的靈敏度與分辨率以偵測單一顆金屬奈米

粒子的散射光譜，我們也測得四種散射光譜不互相重疊的奈米粒子。如能將這些奈米粒子應用於生物分子如 DNA 與蛋白質的標記與檢測，未來將可用於同時檢測數種可能的致病因子或是與疾病高度相關的生物標記，進而提高診斷的準確度與效率。而金屬奈米粒子的散射光強度比螢光光學標記的信號更強更穩定，也有可能增進感測的靈敏度。我們未來研究將著重於金屬奈米粒子與生物分子的接合，並且整合此光學標記與超光譜影像系統，應用於生物分子的高靈敏度檢測。

參考文獻

1. Liu, Y., et al., *Elastic backscattering spectroscopic microscopy*. Optics Letters, 2005. **30**(18): p. 2445-2447.
2. Liu, G.L., J.C. Doll, and L.P. Lee, *High-speed multispectral imaging of nanoplasmonic array*. Optics Express, 2005. **13**(21): p. 8520-8525.
3. Mourant, J.R., et al., *Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics*. Applied Optics, 1998. **37**(16): p. 3586-3593.
4. Drezek, R., A. Dunn, and R. Richards-Kortum, *Light scattering from cells: finite-difference time-domain simulations and goniometric measurements*. Applied Optics, 1999. **38**(16): p. 3651-3661.
5. Schiffer, Z., et al., *Fourier analysis of light scattered by elongated scatterers*. Applied Optics, 1999. **38**(16): p. 3626-3635.
6. Backman, V., et al., *Polarized light scattering spectroscopy for quantitative measurement of epithelial cellular structures in situ*. Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 1999. **5**(4): p. 1019-1026.
7. Kim, Y.L., et al., *Simultaneous measurement of angular and spectral properties of light scattering for characterization of tissue microarchitecture and its alteration in early precancer*. Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2003. **9**(2): p. 243-256.
8. Backman, V., et al., *Measuring cellular structure at submicrometer scale with light scattering spectroscopy*. Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2001. **7**(6): p. 887-893.
9. Wu, T.T. and J.Y. Qu, *Assessment of the relative contribution of cellular components to the acetowhitening effect in cell cultures and suspensions using elastic light-scattering spectroscopy*. Applied Optics, 2007. **46**(21): p. 4834-4842.
10. Su, X.T., et al., *2D light scattering patterns of mitochondria in single cells*. Optics Express, 2007. **15**(17): p. 10562-10575.
11. Dunn, A. and R. RichardsKortum, *Three-dimensional computation of light scattering from cells*. Ieee Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 1996. **2**(4): p. 898-905.
12. Drezek, R., et al., *Light scattering from cervical cells throughout neoplastic progression: influence of nuclear morphology, DNA content, and chromatin texture*. Journal of Biomedical Optics, 2003. **8**(1): p. 7-16.
13. Arifler, D., et al., *Light scattering from normal and dysplastic cervical cells at different epithelial depths: finite-difference time-domain modeling with a perfectly matched layer*

- boundary condition*. Journal of Biomedical Optics, 2003. **8**(3): p. 484-494.
14. Drezek, R., A. Dunn, and R. Richards-Kortum, *A pulsed finite-difference time-domain (FDTD) method for calculating light scattering from biological cells over broad wavelength ranges*. Optics Express, 2000. **6**(7): p. 147-157.
 15. Sokolov, K., et al., *Real-time vital optical imaging of precancer using anti-epidermal growth factor receptor antibodies conjugated to gold nanoparticles*. Cancer Research, 2003. **63**(9): p. 1999-2004.
 16. Tkaczyk, T.S., et al., *High resolution, molecular-specific, reflectance imaging in optically dense tissue phantoms with structured-illumination*. Optics Express, 2004. **12**(16): p. 3745-3758.
 17. El-Sayed, I.H., X.H. Huang, and M.A. El-Sayed, *Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: Applications in oral cancer*. Nano Letters, 2005. **5**(5): p. 829-834.
 18. Oldenburg, S.J., et al., *Light scattering from dipole and quadrupole nanoshell antennas*. Applied Physics Letters, 1999. **75**(8): p. 1063-1065.
 19. Oldenburg, S.J., et al., *Infrared extinction properties of gold nanoshells*. Applied Physics Letters, 1999. **75**(19): p. 2897-2899.
 20. Loo, C., et al., *Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy*. Nano Letters, 2005. **5**(4): p. 709-711.
 21. Jain, P.K., et al., *Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: Applications in biological imaging and biomedicine*. Journal of Physical Chemistry B, 2006. **110**(14): p. 7238-7248.
 22. Dunn, A., et al., *Finite-difference time-domain simulation of light scattering from single cells*. Journal of Biomedical Optics, 1997. **2**(3): p. 262-266.
 23. Berenger, J.P., *Perfectly matched layer for the FDTD solution of wave-structure interaction problems*. Ieee Transactions on Antennas and Propagation, 1996. **44**(1): p. 110-117.
 24. Huang, Y.F., K.M. Huang, and H.T. Chang, *Synthesis and characterization of Au core-Au-Ag shell nanoparticles from gold seeds: Impacts of glycine concentration and pH*. Journal of Colloid and Interface Science, 2006. **301**(1): p. 145-154.

計畫成果自評

原計畫的四個具體目標：

1. 建立一超光譜影像系統，使用白光光源量測樣品之反射(逆散射)光譜，並且具備足夠的空間分辨率以分辨細胞核(直徑約 5-8 微米)之功能。
2. 運用本計畫建立之超光譜影像系統，獲得生物細胞和組織，尤其是細胞核的反射(逆散射)光譜特性。
3. 建立程式碼以 FDTD 方法模擬不同波長可見光受生物細胞散射所產生的光譜特性，並針對本計畫之多光譜影像系統，將數值模擬與實驗結果相互比較。
4. 製造不同大小與形狀之奈米金屬粒子，並使用本計畫建立之超光譜影像系統，測量這些奈米金屬粒子的散射光譜，並根據其散射光譜特徵(波峰位置、寬度、形狀等)，選

定三種以上光譜重疊最少之奈米金屬粒子，作為進一步開發光學顯影劑的基本粒子。

其中的三個目標已經完成且在此報告中簡述其結果，唯一尚未達成之目標為第二點，使用我們建構的超光譜影像系統，獲得生物細胞和組織的反射(逆散射)光譜特性。由於本計畫為新進人員研究計畫，執行時程較一般研究計畫短(11月-7月)，且實驗室所有的設備與耗材都要採購，而儀器的部分都是國外廠商製造，因此實際開始進行系統建構的時程比預期延後。不過原本就希望至少能在第一年先完成系統的建構與基本功能的測量與驗證，後續的研究才能順利進行，目前為止算是符合預期。在本計畫執行結束時，我們實驗室已經具備了進行生物細胞散射光譜研究所需的軟硬體設備與模擬工具，未來將針對幾個特定的問題，尤其是在與癌症前期病變相關的方面，進一步探討細胞的結構與其散射特性的關連性。在以金屬奈米粒子為基礎的生物分子感測方面，我們也獲得了初步的成果，達到單一粒子的影像與光譜偵測，並且與台大化學系張煥宗教授的團隊合作，取得四種不同散射峰值波長的奈米粒子，未來將同時與台大生醫電子與資訊學研究所的莊曜宇教授合作，發展用於DNA微陣列晶片的多重標的高靈敏度檢測系統，此一計畫已經獲得三年期國科會跨領域研究計畫經費補助，計畫名稱為乳癌治療抗療性之整合研究—乳癌經放射治療、化學治療或合併治療後分子特徵之比較(子計畫二)，由莊曜宇教授擔任子計畫主持人，張煥宗教授與宋孔彬教授擔任共同主持人。