

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

開發可由葡萄糖醛酸苷酶調控式之金奈米近紅外光造影劑

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：MOST 106-2320-B-041-001-

執行期間：106年08月01日至107年07月31日

執行單位：嘉藥學校財團法人嘉南藥理大學藥學系(含碩士班)

計畫主持人：呂玉玲

共同主持人：鄭添祿

計畫參與人員：學士級-專任助理：林偉琪

碩士班研究生-兼任助理：陳國輝

中 華 民 國 107 年 09 月 25 日

中文摘要：β-葡萄糖酸苷酶glucuronidas (βG)為重要的腫瘤標記，近年來有許多以βG為基礎之前驅抗癌藥物被開發；此外研究也指出，腸道βG活性會促進已解毒物質在腸道的再活化而引起病變，並導致大腸癌生成。因此，建構一個可調控式(off/on)的βG近紅光造影劑來偵測活體內βG活性將有助於以βG為基礎的臨床應用，包含βG前驅藥物與預防大腸癌藥物-βG抑制劑的開發。先前我們已成功建構了βG的近紅外光捕捉型造影劑NIR-TrapG，此造影劑經βG活化後可與附近蛋白結合，可用來偵測腫瘤βG活性並搭配前驅藥物治療。然而，NIR-TrapG活化前後都會持續散發螢光訊號，造成其他區域有高背景值而影響造影結果。為了解決這個問題，我們將開發新一代可由G調控之金奈米(AuNPs)近紅外光造影劑Glu-NIROff-AuNPs，利用金奈米淬熄近紅光訊號，只有在βG水解後才會恢復近紅外光訊號，將可降低在其他區域的背景值而增加造影的敏感度及準確性。目前我們已經完成一系列Glu-NIROff-的合成，成功連接葡萄糖醛酸glucuronide與近紅外光分子IR-775，並連接上SH-linker以提供金奈米粒子修飾用。基於上述成果，本計畫將進行：(1) 建立βG可調控式(off/on)金奈米近紅外光造影劑Glu-NIROff-AuNPs；(2) 利用造影劑Glu-NIROff-AuNPs偵測活體內原位大腸癌βG活性高低並搭配化療藥物CPT-11發展個人化治療；(3) 以造影劑Glu-NIROff-AuNPs檢測活體內腸道βG活性以開發腸道βG抑制劑，進一步預防大腸癌。我們相信本創新造影劑Glu-NIROff-AuNPs的成功，可克服過去βG造影劑高背景的問題，用於即時有效偵測活體內腫瘤及腸道βG活性，將可加速以βG為標的之個人化癌症治療與預防藥物的開發。

中文關鍵詞：β-葡萄糖酸苷酶glucuronidas
近紅光造影劑

英文摘要：-glucuronidase (G) is an important tumor maker, which is used as a prodrug-converting enzyme for selective chemotherapy therapy, thus various G-prodrugs have been developed. Moreover, studies also indicated that intestinal G activity reactivates the detoxified chemicals and releases toxic chemicals thus causing toxicity and intestinal injury, leading to tumorigenesis. Therefore, developing an off/on glucuronide near infrared (NIR) probe for real-time imaging of G activity can accelerate G-based drugs development for clinical application, including G-prodrugs for cancer treatment and G inhibitor for prevention of colon cancer. Previously, we have developed a NIR glucuronide probe (NIR-TrapG) which was used to detect tumor G activity and access the therapeutic efficacy of glucuronide prodrugs. However, sustained releasement of NIR signal increases background signal that interferes the imaging results. To overcome this problem, our strategy is to generate an off/on G-activated NIR gold nanoparticles (Au-NPs) probes, Glu-NIROff-AuNPs. This probe contains Au-NPs that quench NIR signal. The NIR signal is released only

after hydrolysis by G, thus decreasing the background signal and increasing the sensitivity and accuracy for real-time imaging. We have successfully conjugated glucuronide with IR775, and further synthesized with a SH-linker for the Au-NPs to conjugate. Based on these results, the aim of this study is to: (1) Generate an off/on glucuronide NIR probe, Glu-NIRoff-AuNPs, (2) Assess tumor G activity by Glu-NIRoff-AuNPs probe in orthotropic colon cancer models for developing personalized chemotherapy treatment of CPT-11, and (3) Image intestinal G activity by Glu-NIRoff-AuNPs probe for developing intestinal G inhibitor for chemoprevention of colon cancer. We believe upon completion, this new probe will be used to real-time monitor tumor or the intestinal G activity, accelerating G-based personalized cancer treatment and prevention.

英文關鍵詞：-glucuronidase
near infrared (NIR) probe

106 年度科技部研究計畫成果報告

計畫名稱：開發可由葡萄糖醛酸苷酶調控式之金奈米近紅外光造影劑

計畫類別：個別型計畫

科技部計畫編號：MOST 106-2320-B-041-001－

執行期程：105 年8 月1 日 至 107 年7 月31 日

經費：1,335,000 元

計畫主持人：呂玉玲 教授

共同主持人：鄭添祿 教授

計畫參與人員：

學士級專任助理 林偉琪

碩士級兼任助理 陳國輝

執行機構及系所：嘉南藥理大學 藥學系

中華民國 107 年 09 月 25 日

目錄

成果報告內容

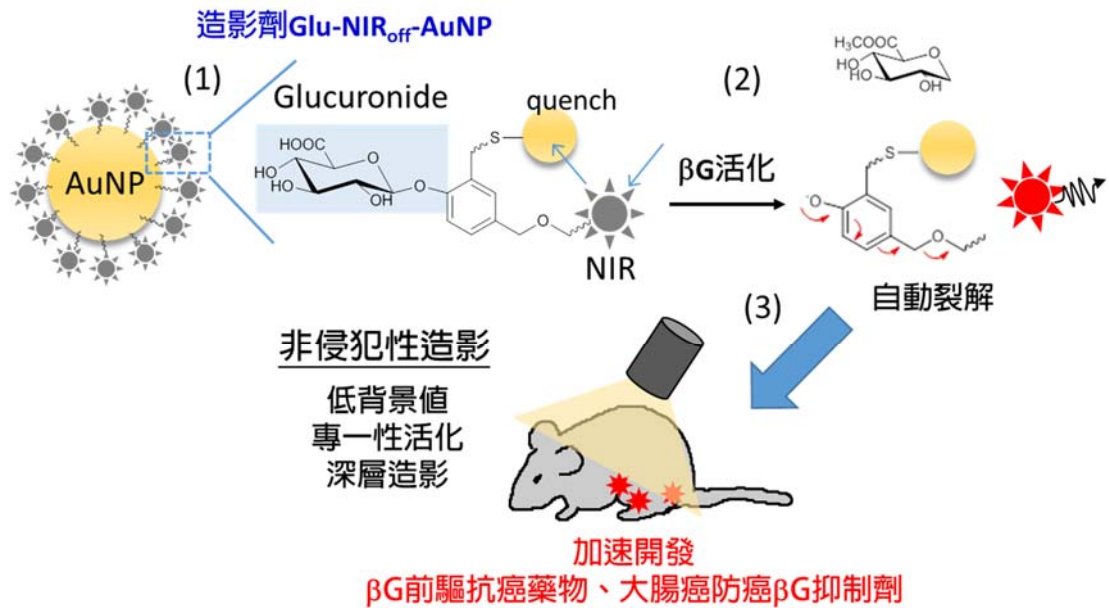
一、前言	1
二、計畫目的	2
三、本計畫完成之工作項目及其實際執行情形	5
四、主要研發成果及重大突破	7
五、主要成果之應用價值與貢獻	7
六、研發成果	7
七、參考文獻	8

一、前言

葡萄糖醛酸酶(β -glucuronidase, β G) 是研究常用的報告基因，也是重要的腫瘤標記¹⁻³。因腫瘤處具有較高的 β G 活性，近年來被廣泛運用於活化前驅藥物之標靶治療，目前有多種臨床化療藥物已成功接上葡萄糖醛酸作為葡萄糖醛酸前驅藥物 (glucuronide prodrug)，如 doxorubicin⁴、etoposide⁵、camptothecin analogs^{6, 7}、paclitaxel⁸、alkylating agents^{9, 10} 等等的葡萄糖醛酸前驅藥物皆已被開發。此類前驅藥物在腫瘤處經 β G 活化才成為毒性藥物^{11, 12}，達到選擇性活化並且毒殺腫瘤之效果，可增加藥物療效並且降低副作用。而目前臨床上常用的化療藥物 CPT-11，其代謝物 SN38G 也是屬於葡萄糖前驅藥物的型式，會被 β G 活化為具有高毒性的 SN38¹³，過去我們發現 CPT-11 對於高活性 β G 的腫瘤具有較佳的治療效果^{14, 15}。因此，**有效偵測腫瘤 β G 活性將有助於評估治療藥物的使用及最佳給藥時機，提升治療效率，達到個人化醫療**。此外，過去研究也指出腸道 β G 在大腸癌生成的過程中扮演著重要的角色。臨床研究發現大腸癌病人其腸道 β G 活性比正常人高達 12.1 倍¹⁶，動物實驗證實了腸道 β G 會提高致癌物質誘發的腸道病變¹⁷。由於肝臟葡萄糖醛酸化(glucuronidation)是體內主要的解毒路徑，當毒性物質鍵結葡萄糖醛酸形成代謝物，其毒性便降低；然而，當此類已解毒的代謝物進入腸道後，會被腸道 β G 水解葡萄糖醛酸而恢復毒性，在腸道釋放有毒物質將造成腸道受損，長久累積會導致大腸癌生成¹⁸。許多研究發現抑制腸道 β G 將可降低化療藥物和致癌劑造成的腸道損傷可避免腸道腫瘤生成^{19, 20}。而先前我們的研究也成功開發了腸道 β G 專一性抑制劑 inhibitor 57²¹，並將此抑制劑開發作為口服佐劑來預防化療藥物 CPT-11 造成的腸道損傷及腹瀉(生技醫藥國家型研究計畫 MOST 103-2325-B-041-001)，我們將進一步檢測抑制劑 inhibitor 57 是否可藉由抑制腸道 β G 活性來降低致癌劑在腸道的破壞及預防大腸癌生成，因此，**有效偵測腸道 β G 活性將有助於發展腸道 β G 抑制劑 inhibitor 57 作為大腸癌預防藥物**。綜合以上，**由於 β G 活性在腫瘤治療與預防皆扮演著重要的角色，建構一個可調控式(off/on)偵測活體內 β G 活性的近紅光造影劑，以非侵犯式即時有效偵測體內 β G 活性，將有助於以 β G 為基礎的藥物發展與臨床應用。**

二、計畫目的

目前市面上常見的 β G 造影劑為 FDGlcU (fluorescein di- β -D-glucuronide)，活化前不具螢光，在 β G 催化後才會釋放螢光訊號(Ex/Em = 492/520 nm)，常用於偵測細胞與組織切片的 β G 活性；我們過去也成功開發了捕捉型綠色螢光造影劑 FITC-TrapG，其 TrapG 被 β G 專一性催化後會與附近蛋白結合而強化具有 β G 活性區域的螢光訊號，然而，因為 FITC (Ex/Em = 492/520 nm) 其綠色螢光訊號的波長短、穿透力不佳，在活體照影的運用僅受限於皮下區域，無法適用於深層的區域^{22, 23}。因此，若要有效偵測深層組織器官的 β G 活性則需要具高穿透力的造影劑。於我們先前研究中，我們已成功建構 β G 的捕捉型近紅外光造影劑 NIR-TrapG (Ex/Em = 710/820 nm)，由於近紅外光具有高穿透力，實驗證實可用於有效偵測皮下腫瘤甚至是深層器官-肝臟腫瘤的 β G 活性。然而，NIR-TrapG 是一個開放式的探針，此近紅外光訊號在活化前後都會持續釋放，注射後初期全身各處具有極高的背景值，尤其是血液灌流高的組織器官，必須等到代謝清除後才可明顯辨別出具有 β G 活性的區域，如此增加了造影所需時間，因而限制它於活體內即時造影的應用。由於金奈米粒子(AuNP)的高度穩定性及生物安全性，更重要的是，其具備可吸收及淬熄近紅外光的特性²⁴。過去已被用來與蛋白酶多胜肽受質片段鍵結而接上近紅外光分子，用來吸收近紅外光訊號，作為近紅外光蛋白質酶前驅造影劑²⁵。因此，為了開發具低背景值、高穿透力的 β G 造影劑，我們的策略是將金奈米(AuNP)修飾上我們先前已開發的 β G 近紅外光造影劑，形成新一代 β G 可調控式(off/on)金奈米近紅外光造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP，此造影劑在活化前不具近紅外光訊號，但經 β G 專一性催化後，會自動裂解醯胺鍵，使淬熄的金奈米脫離近紅外光分子，而釋放近紅外光分子，使即刻呈現近紅外光訊號(Figure 1)。此造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP 具有下列優點：(1) 降低其他組織器官的背景值；(2) 專一性偵測 β G 活性區域；(3) 高穿透力可用於深層造影，將可達到即時檢測 β G 活性的效果。將可用於活體有效偵測腫瘤 β G 活性，作為治療藥物選擇及最佳給藥時機的參考指標，達到個人化醫療、發揮最佳療效；另外也可用於偵測腸道 β G 活性，幫助評估致癌劑對腸道 β G 活性的影響及腸道 β G 抑制劑對腸道 β G 活性的抑制效果，以開發作為大腸癌預防藥物。此外， β G 更是研究上常用的報告基因，有如半乳糖苷酶(β -galactosidase)，造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP 將可提升活體內偵測 β G 活性的敏感度、準確性，可以非侵犯式即時監控、追蹤轉殖鼠體內各個器官甚至深層組織的基因表現情形，而幫助釐清特定基因治病原理等相關研究。從基礎研究到臨床應用上，創新開發的造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP 具有廣泛的應用性及開發潛力。

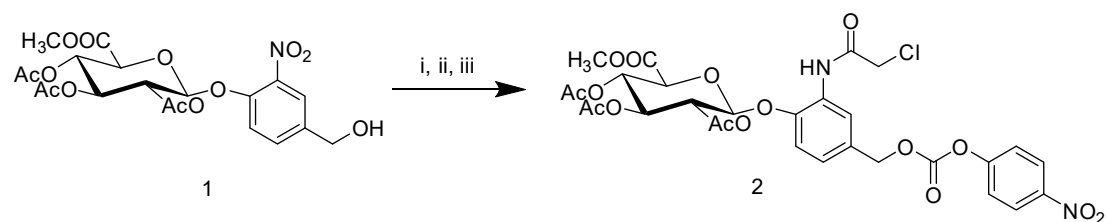


首創βG調控式(off/on)近紅外光造影劑- 具龐大技轉商機

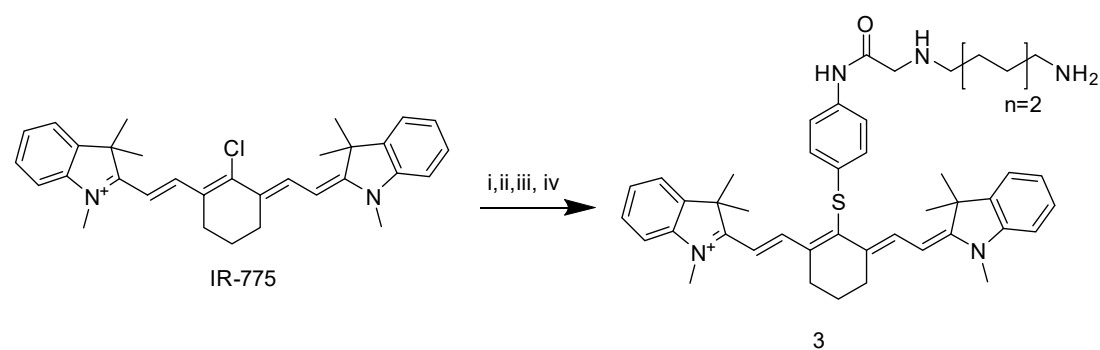
Figure 1. 創新可調控式(off/on)金奈米近紅外光造影劑可即時偵測活體內葡萄糖醛酸酶活性加速藥物開發進入臨床。(1) 利用金奈米可吸收及淬熄近紅外光之特性，將金奈米修飾上多個葡萄糖醛酸近紅外光造影劑，形成新一代可調控式(off/on) βG 金奈米近紅外光造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP。(2) 該造影劑在經過 βG 專一性活化後，會自動裂解醯胺鍵，使金奈米脫離近紅外光分子，使近紅外光訊號即刻呈現。(3) 將可應用於即時偵測活體 βG 活性，加速以 βG 為基礎之 βG 前驅抗癌藥物及 βG 抑制劑應用於預防大腸癌的藥物開發。因此本團隊所創新發開的 Glu-NIR_{off}-AuNP 造影劑具備開發價值及技轉商機。

三、本計畫完成之工作項目及其實際執行情形

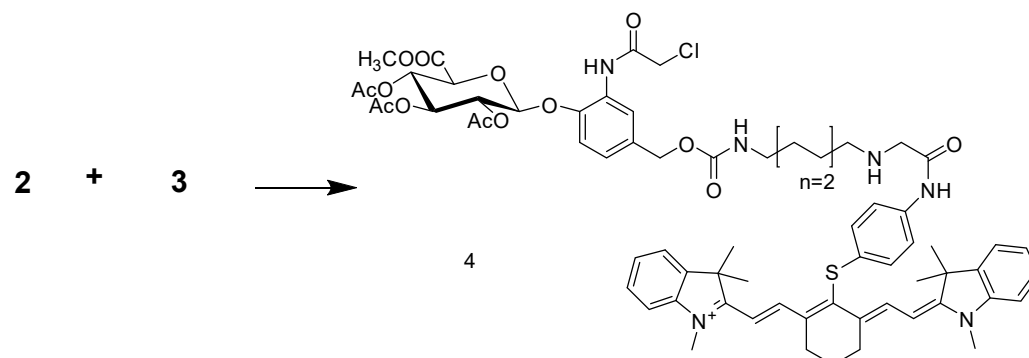
Scheme 1. 葡萄糖醛酸接上中間棒(spacer)



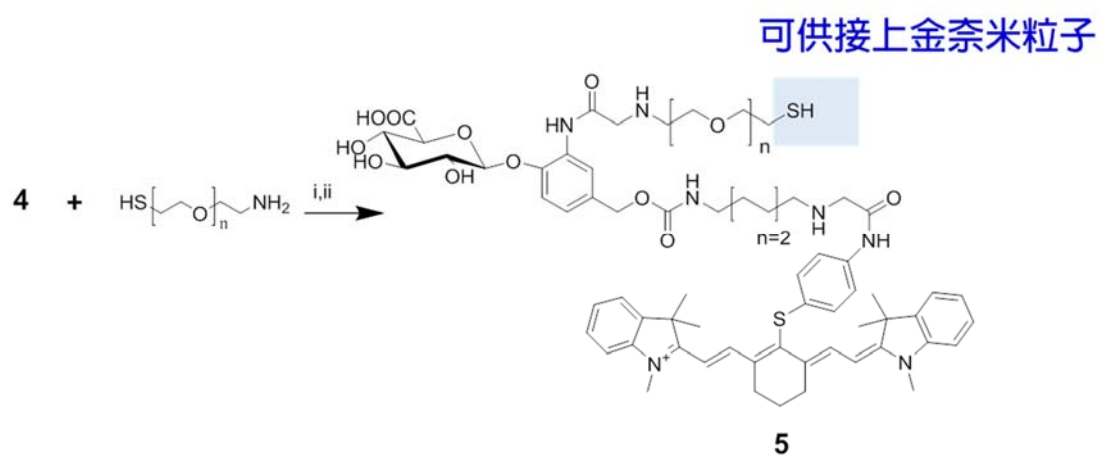
Scheme 2. 將近紅外光分子 IR-775 接上 linker



Scheme 3. 葡萄糖醛酸基團與近紅外光分子 IR-775 連接

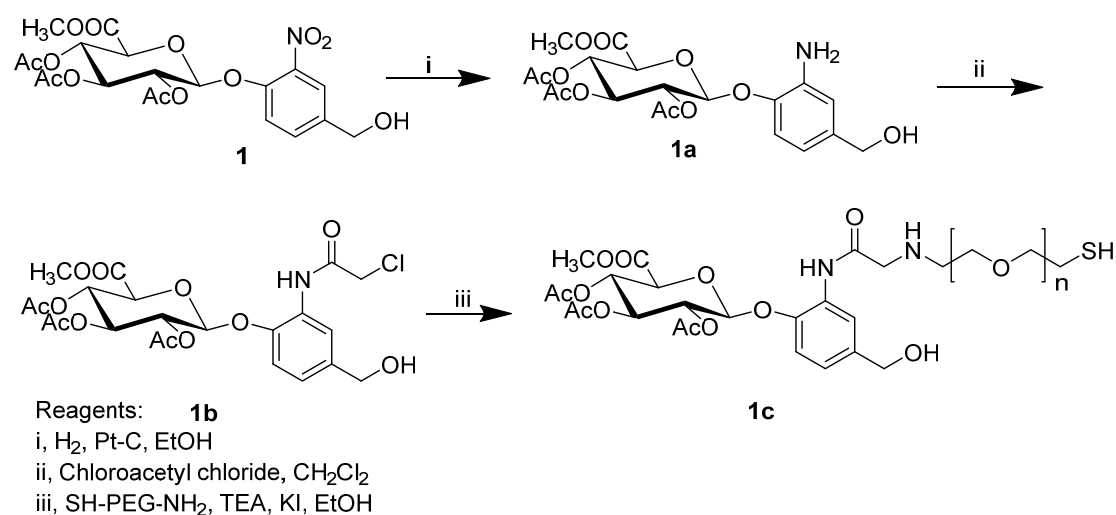


Scheme 4. 將化合物 4 與可結合金奈米粒子的 SH-linker 接合形成 Glu-NIR-SH (compound 5)



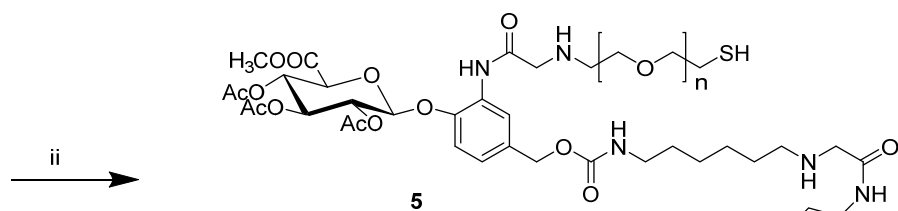
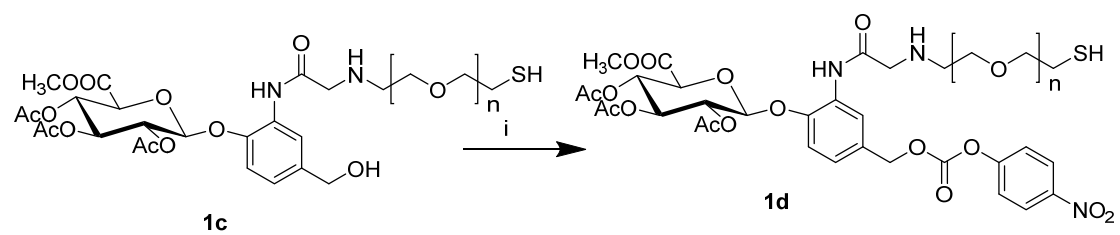
但是, **Scheme 4**. 將化合物**4** 與可結合金奈米粒子的**SH-PEG-NH₂**, 預期接合形成**Glu-NIR_{off}-SH (5)**的步驟中, 無論是用加熱迴流或以微波加速反應, 都無法得到預期產物, 可能是化合物**4** 的分子太大, **SH-PEG -NH₂**也是大分子, 其中的氨基要進行親核性取代反應受立體障礙, 無法進行.

所以, 我們修改合成路徑, 將化合物 **1** 的硝基先氫化得 **1a**, 再與 **chloroacetyl chloride** 修飾成 **1b**, 再以含 **SH** 的 **SH-PEG -NH₂**上的氨基在加熱迴流或以微波加速反應即可得到 **1c**.



如 **Scheme 5**, 化合物 **1c** 以 4-nitrophenyl chloroformate 在 pyridine 和 DMAP 當鹼的催化下, 已經得到化合物 **1d**.再將化合物 **1d** 與化合物 **3** 進行縮合反應, 如期製備目標物 **5**.

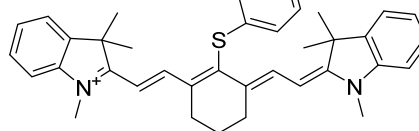
Scheme 5



Reagents:

i, 4-nitrophenyl chloroformate, pyridine, DMAP, , CH₂Cl₂

ii, **3**, CH₃CN



四、主要研發成果及重大突破

已成功製備 β G 近紅外光含 SH 造影劑，可以金奈米，形成新一代 β G 可調控式 (off/on)金奈米近紅外光造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP

五、主要成果之應用價值與貢獻

- 1, 利用造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP 偵測活體內原位大腸腫瘤 β G 活性高低，並搭配化療藥物 CPT-11 發展個人化治療
- 2, 以造影劑 Glu-NIR_{off}-AuNP 檢測活體內腸道 β G 活性以開發大腸癌預防藥物腸道 β G 抑制劑

六、研發成果

- 1, Burnouf, Pierre-Alain; **Leu, Yu-Lin**; Su, Yu-Cheng; Wu, Kenneth; Lin, Wei-Chi; Roffler, Steve R. **Reversible glycosidic switch for secure delivery of molecular nanocargos.** *Nature Communications* 2018, 9,1 1-13 [2017, F=12.35]
- 2, Cheng, Kai-Wen; Tseng, Chih-Hua; Yang, Chia-Ning; Tzeng, Cherng-Chyi; Cheng, Ta-Chun; **Leu, Yu-Lin**; Chuang, Yu-Chung; Wang, Jaw-Yuan; Lu, Yun-Chi; Chen, Yeh-Long; Cheng, Tian-Lu. **Specific Inhibition of Bacterial β -Glucuronidase by Pyrazolo[4,3-c]quinoline Derivatives via a pH-Dependent Manner To Suppress Chemotherapy-Induced Intestinal Toxicity.** *Journal of Medicinal Chemistry* 2017,60,22, 9222-9238 [2017, F=6.25]
- 3、Prijovic Zeljko M; Burnouf Pierre-Alain; Huang Ping-Ting; Chen Kai-Chuan; Cheng Tian-Lu; **Leu Yu-Ling***; Roffler Steve R* **Synthesis and antitumor properties of BQC-Glucuronide, a camptothecin prodrug for selective cancer activation** *Molecular pharmaceutics*, 2016, 13, 4, 1242-1250. [2017, F=4.56]
- 4、Chih-Hung Chuang, Ta-Chun Cheng, **Yu-Ling Leu**, Kuo-Hsiang Chuang, Shey-Cherng Tzou, Chien-Shu Chen * **Discovery of Akt Kinase Inhibitors through Structure-Based Virtual Screening and Their Evaluation as Potential Anticancer Agents,** *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 3202-3212 [2017, F=3.69]

七、参考文献

1. Sperker, B. et al. Expression and function of beta-glucuronidase in pancreatic cancer: potential role in drug targeting. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **362**, 110-115 (2000).
2. Juan, T.Y. et al. Antiangiogenesis targeting tumor microenvironment synergizes glucuronide prodrug antitumor activity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **15**, 4600-4611 (2009).
3. Murdter, T.E. et al. Dose optimization of a doxorubicin prodrug (HMR 1826) in isolated perfused human lungs: low tumor pH promotes prodrug activation by beta-glucuronidase. *J Pharmacol Exp Ther* **301**, 223-228 (2002).
4. Haisma, H.J., van Muijen, M., Pinedo, H.M. & Boven, E. Comparison of two anthracycline-based prodrugs for activation by a monoclonal antibody-beta-glucuronidase conjugate in the specific treatment of cancer. *Cell Biophys* **24-25**, 185-192 (1994).
5. Schmidt, F. & Monneret, C. Prodrug Mono Therapy: synthesis and biological evaluation of an etoposide glucuronide-prodrug. *Bioorg Med Chem* **11**, 2277-2283 (2003).
6. Leu, Y.L., Roffler, S.R. & Chern, J.W. Design and synthesis of water-soluble glucuronide derivatives of camptothecin for cancer prodrug monotherapy and antibody-directed enzyme prodrug therapy (ADEPT). *J Med Chem* **42**, 3623-3628 (1999).
7. Angenault, S. et al. Cancer chemotherapy: a SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) glucuronide prodrug for treatment by a PMT (Prodrug MonoTherapy) strategy. *Bioorg Med Chem Lett* **13**, 947-950 (2003).
8. Bouvier, E., Thiot, S., Schmidt, F. & Monneret, C. First enzymatically activated Taxotere prodrugs designed for ADEPT and PMT. *Bioorg Med Chem* **12**, 969-977 (2004).
9. Wang, S.M. et al. Specific activation of glucuronide prodrugs by antibody-targeted enzyme conjugates for cancer therapy. *Cancer Res* **52**, 4484-4491 (1992).
10. Lougerstay-Madec, R., Florent, J.C., Monneret, C., Nemati, F. & Poupon, M.F. Synthesis of self-immolative glucuronide-based prodrugs of a phenol mustard. *Anticancer Drug Des* **13**, 995-1007 (1998).
11. de Graaf, M., Boven, E., Scheeren, H.W., Haisma, H.J. & Pinedo, H.M. Beta-glucuronidase-mediated drug release. *Current pharmaceutical design* **8**, 1391-1403 (2002).
12. Chen, X., Wu, B. & Wang, P.G. Glucuronides in anti-cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* **3**, 139-150 (2003).

13. Takasuna, K. et al. Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer research* **56**, 3752-3757 (1996).
14. Bosslet, K. et al. Elucidation of the mechanism enabling tumor selective prodrug monotherapy. *Cancer research* **58**, 1195-1201 (1998).
15. Prijovich, Z.M., Chen, B.M., Leu, Y.L., Chern, J.W. & Roffler, S.R. Anti-tumour activity and toxicity of the new prodrug 9-aminocamptothecin glucuronide (9ACG) in mice. *British journal of cancer* **86**, 1634-1638 (2002).
16. Kim, D.H. & Jin, Y.H. Intestinal bacterial beta-glucuronidase activity of patients with colon cancer. *Archives of pharmacal research* **24**, 564-567 (2001).
17. Humblot, C. et al. Beta-glucuronidase in human intestinal microbiota is necessary for the colonic genotoxicity of the food-borne carcinogen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in rats. *Carcinogenesis* **28**, 2419-2425 (2007).
18. Louis, P., Hold, G.L. & Flint, H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature reviews. Microbiology* **12**, 661-672 (2014).
19. Manju, V. & Nalini, N. Protective role of luteolin in 1,2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. *Cell biochemistry and function* **25**, 189-194 (2007).
20. Nalini, N., Manju, V. & Menon, V.P. Effect of coconut cake on the bacterial enzyme activity in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* **342**, 203-210 (2004).
21. Cheng, T.C. et al. Discovery of Specific Inhibitors for Intestinal E. coli beta-Glucuronidase through In Silico Virtual Screening. *TheScientificWorldJournal* **2015**, 740815 (2015).
22. Cheng, T.C. et al. An activity-based near-infrared glucuronide trapping probe for imaging beta-glucuronidase expression in deep tissues. *J Am Chem Soc* **134**, 3103-3110 (2012).
23. Su, Y.C. et al. Gene expression imaging by enzymatic catalysis of a fluorescent probe via membrane-anchored beta-glucuronidase. *Gene therapy* **14**, 565-574 (2007).
24. Jeong, E.H., Jung, G., Hong, C.A. & Lee, H. Gold nanoparticle (AuNP)-based drug delivery and molecular imaging for biomedical applications. *Archives of pharmacal research* **37**, 53-59 (2014).
25. Lee, S. et al. A near-infrared-fluorescence-quenched gold-nanoparticle imaging probe for in vivo drug screening and protease activity determination. *Angewandte Chemie* **47**, 2804-2807 (2008).

106年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：呂玉玲			計畫編號：106-2320-B-041-001-		
計畫名稱：開發可由葡萄糖醛酸苷酶調控式之金奈米近紅外光造影劑					
成果項目			量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)
國內	學術性論文	期刊論文	5	篇	1, Burnouf, Pierre-Alain; Leu, Yu-Lin; Su, Yu-Cheng; Wu, Kenneth; Lin, Wei-Chi; Roffler, Steve R. Reversible glycosidic switch for secure delivery of molecular nanocargos. Nature Communications 2018, 9, 1 1-13 2, Cheng, Kai-Wen; Tseng, Chih-Hua; Yang, Chia-Ning; Tzeng, Cherng-Chyi; Cheng, Ta-Chun; Leu, Yu-Lin; Chuang, Yu-Chung; Wang, Jaw-Yuan; Lu, Yun-Chi; Chen, Yeh-Long; Cheng, Tian-Lu. Specific Inhibition of Bacterial β -Glucuronidase by Pyrazolo[4,3-c]quinoline Derivatives via a pH-Dependent Manner To Suppress Chemotherapy-Induced Intestinal Toxicity. Journal of Medicinal Chemistry 2017, 60, 22, 9222-9238 3、Prijovic Zeljko M; Burnouf Pierre-Alain; Huang Ping-Ting; Chen Kai-Chuan; Cheng Tian-Lu; Leu Yu-Ling*; Roffler Steve R* Synthesis and antitumor properties of BQC-Glucuronide, a camptothecin prodrug for selective cancer activation Molecular pharmaceuticals, 2016, 13, 4, 1242-1250. 4、Chih-Hung Chuang, Ta-Chun Cheng, Yu-Ling Leu, Kuo-Hsiang Chuang, Shey-Cherng Tzou, Chien-Shu Chen * Discovery of Akt Kinase Inhibitors through Structure-Based Virtual Screening and Their Evaluation as Potential Anticancer Agents, Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 3202-3212 5、Ta-Chun Cheng, Kuo-Hsiang Chuang, Steve R. Roffler, Kai-Wen Cheng, Yu-Lin Leu, Chih-Hung Chuang, Chien-Chaio Huang , Chien-Han Kao, Yuan-Chin Hsieh, Long-Sen Chang, Tian-Lu Cheng, Chien-Shu Chen Discovery of specific inhibitors

智慧財產權 及成果					本 章 篇 篇	for intestinal E. Coli β -glucuronidase through in silico virtual screening. The Scientific World Journal (2014, 740815)		
	研討會論文			0				
	專書			0				
	專書論文			0				
	技術報告			0				
	其他			0				
	專利權	發明專利	申請中	0	件	1,The tumor-selective anti-cancer prodrug BQC-G PCT Int. Appl. (2011), 41pp. CODEN:PIXXD2; WO2011066418 2, 具腫瘤選擇性之抗癌前驅藥物BQC-G TWI457127B/TW099140969羅傳倫, 呂玉玲, 皮喬偉, 中央研究院		
			已獲得	2				
		新型/設計專利		0				
		商標權					0	
		營業秘密					0	
		積體電路電路布局權					0	
		著作權					0	
		品種權					0	
		其他					0	
		技術移轉	件數				0	件
	收入			0	千元			
	國外	學術性論文	期刊論文			0	篇	
研討會論文			0					
專書			0	本				
專書論文			0	章				
技術報告			0	篇				
其他			0	篇				
智慧財產權 及成果		專利權	發明專利	申請中	0	件		
				已獲得	0			
			新型/設計專利		0			
		商標權			0			
		營業秘密			0			
		積體電路電路布局權			0			
		著作權			0			
		品種權			0			

		其他	0		
	技術移轉	件數	0	件	
		收入	0	千元	
參與計畫人力	本國籍	大專生	9	人次	本實驗室在此學期教授9名大學專題生，學習合成技術，教導藥物設計的原理，引發學生對研究的興趣
		碩士生	1		學生已經學習藥物設計與合成的專業，順利畢業，即將進入就業
		博士生	0		
		博士後研究員	0		
		專任助理	1		林偉琪有多年的合成工作經驗，可以協助教導本校的專題生，學習合成技術，教導藥物設計的原理，引發學生對研究的興趣
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士後研究員	0		
		專任助理	0		
	其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)				

科技部補助專題研究計畫成果自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現（簡要敘述成果是否具有政策應用參考價值及具影響公共利益之重大發現）或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

☐達成目標

☒未達成目標（請說明，以100字為限）

☐實驗失敗

☐因故實驗中斷

☒其他原因

說明：

本計畫預期需要三年期，但審查結因只核定一年，無法達到預期目標

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形（請於其他欄註明專利及技轉之證號、合約、申請及洽談等詳細資訊）

論文：☐已發表 ☒未發表之文稿 ☐撰寫中 ☐無

專利：☐已獲得 ☐申請中 ☒無

技轉：☐已技轉 ☐洽談中 ☒無

其他：（以200字為限）

製備葡萄糖醛酸glucuronide與近紅外光分子IR-775化合物接上SH-linker形成Glu-NIRoff-SH，此化合物可以結合金奈米粒子的SH-linker接合形成Glu-NIRoff-SH.

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性，以500字為限）

1, 可利用造影劑Glu-NIRoff-AuNPs偵測活體內原位大腸腫瘤 β G活性高低並搭配化療藥物CPT-11發展個人化治療

2, 可以造影劑Glu-NIRoff-AuNPs檢測活體內腸道 β G活性以開發大腸癌預防藥物腸道 β G抑制劑

加速 β G相關前驅抗癌藥物或防癌藥物之開發.

4. 主要發現

本研究具有政策應用參考價值：☒否 ☐是，建議提供機關

（勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關）

本研究具影響公共利益之重大發現：☐否 ☐是

說明：（以150字為限）