

精準健康科技前瞻議題之探討

Exploration on Foresight Issues of Precision Health Technology



政策領航 • 科技創新

精準健康科技前瞻議題之探討

Exploration on Foresight Issues of Precision
Health Technology

洪長春

中文摘要

精準健康是一門新興的科學學科，旨在開發針對健康問題的主動性和個人化解決方案，在健康的遺傳、行為和環境決定因素中整合個體間的變異性。其中包括醫學、人口健康和公共衛生之間的動態聯結以及研究與實踐，目標是採用統一的方法，將全方位的促進、預防、診斷和治療干預措施與基本和可操作的健康決定因素相匹配。不僅要解決症狀，還要直接針對遺傳、生物、環境以及社會和行為的健康決定因素做連結。如此，精準健康不僅涉及增強的風險分析和人口分層，而且還必須包括如何使用這些訊息來改善人們的健康。

本報告會從精準健康的內涵探討目前文獻所定義的範圍，涉及參與者、樣本和 / 或數據集、合格的研究對象、人群或環境等問題。如何區別個人化醫療或精準醫療，針對精準健康的演進，本報告也探討從個人化醫療轉移至精準醫療並過渡到精準健康，最後從精準健康達到健康基因體的境界。移轉的過程中，伴隨著精準醫療或精準健康科技的發展，本報告也透過文獻收集法探討精準健康科技的發展範圍。另外本研究以各國或組織之前瞻報告為主體，篩選有關精準醫療相關之前瞻議題，從議題的描述中探討及分析精準醫療科技的發展資訊，瞭解全球精準健康科技未來的趨勢及願景，可以提供給政府相關單位（如科技部、衛福部及經濟部等）未來發展下世代精準健康醫療產業之參考。最後結論部分，本報告會針對台灣下世代醫療產業發展，就目前現階段來看，提出三大課題亟待克服，包含人才、法規與商用化等的課題。

關鍵字：精準健康、精準醫療、健康基因體學、前瞻議題、商用化

Abstract

Precision Health is an emerging scientific discipline that aims to develop proactive and personalized solutions to health problems and integrate inter-individual variability in the genetic, behavioral, and environmental determinants of health. These include the dynamic link between medicine, population health and public health, as well as research and practice. The goal is to adopt a unified approach to match a full range of promotion, prevention, diagnosis and treatment interventions with basic and actionable health determinants. Not only to resolve symptoms, but also to directly link to genetic, biological, environmental, and social and behavioral health determinants. In this way, Precision Health not only involves enhanced risk analysis and demographic stratification, but it must also include how to use this information to improve people's health.

This report will explore the scope defined by the current literatures from the connotation of Precision Health, involving participants, samples and/or data sets, qualified research subjects, population or environment and so on. How to distinguish between personalized medicine and precision medicine, aiming at the evolution of Precision Health, this report also discusses the transfer from personalized medicine to precision medicine and the transition to Precision Health, and finally from precision health to the realm of Wellness Genomics. In the process of transfer, with the development of precision medicine or Precision Health technology, this report also explores the development scopes of Precision Health technology through the literature collection method. In addition, this report adopts foresight reports from countries or organizations as the main body, screening foresight issues related to precision medicine, and discusses and analyzes the development information of Precision Health technology from the issues descriptions, and understands the future trends and visions of global Precision Health technology, which can provide a reference for government units for the future development of the next generation of Precision Healthcare industry. In the final conclusion, this report will focus on the development of the next-generation medical industry in Taiwan. At the current stage, this report proposes three major issues that need to be overcome urgently, including issues such as talents, regulations, and commercialization.

Keywords: Precision Health, Precision Medicine, Wellness Genomics, Foresight Issues, Commercialization

執行摘要

精準醫療的概念最早是由加利福尼亞大學提出，精準醫療是一種分析個人基因訊息、臨床訊息、生活方式訊息等的技術，可為疾病的診斷、治療、預測、預防和管理提供最佳的定制醫療品質護理服務的技術。精準醫療不僅可用於診斷和治癒疾病，也可用於預防和管理。換句話說，精準醫療透過基於對各種體學訊息和大數據的綜合分析，根據疾病敏感性將每個人分為幾類，並實施用於早期診斷和治療的最佳處方來預防疾病。

為區別個人化醫療或精準醫療，本報告根據過去發表針對健康或醫學成果的原始研究或文獻描述 (Ryan J.C., et al, 2021)，在標題或摘要中包含“精準健康”一詞或它的同義詞，例如，人類參與者、樣本和 / 或數據集 (請參見本文表 1.1)，合格的研究對象不限於特定的人群或環境之文獻篩選，由於缺乏對精準健康的明確定義構成了該領域進步的主要障礙，2010 年 1 月 1 日之後才正式與精準醫療區分開來。

精準醫療旨在透過整合來自多個來源的大量數據，識別可能影響健康的因果關係，從而對遺傳健康風險進行背景分析。隨著專家對多因素風險分層 (multifactorial risk stratification) 的解釋逐漸增強，重點已轉移到為臨床醫生提供更好的工具和更多的權限。風險分層的統計特性導致精準醫療引入了公共衛生目標 (public health goals)，並將其範圍擴大到群體等級，出現了利用基因體和環境數據解決人口水平健康差異的精準公共衛生和精準預防 (Visvikis-Siest, et al., 2018)。許多人開始將人類基因體學的範圍從基於患者的臨床醫學擴展到公共衛生和健康背景下。

2015 年 Collins 和 Varmus 闡明精準醫療的願景 (Eric, H. et al., 2020)，強調疾病的分子特徵，以確定可操作的生物標誌物以支持個人化治療 (Ryan, J.C., et al., 2021)。之後研究人員主張更廣泛的概念化，即精準健康。精準健康是一門新興的科學學科，旨在開發針對健康問題的主動性 (proactive) 和個人化解決方案，在健康的遺傳、行為和環境決定因素 (environmental determinants) 中整合個體間的變異性 (Gambhir, S.S. et al., 2018)。其中包括醫學、人口健康和公共衛生之間的動態聯結以及研究與實踐，目標是採用統一的方法，將全方位的促進、預防、診斷和治療干預措施與基本和可操作的健康決定因素 (determinants of health) 相匹配；不僅要解決症狀，還要直接針對遺傳、生物、環境以及社會和行為的健康決定因素做連結。如此，精準健康不僅涉及增強的風險分析 (risk profiling) 和人口分層 (population stratification)，而且還必須包括如何使用這些訊息來改善人們的健康。

現今精準健康概念融合了精準醫療與精準預防的過程，正是提供另一項改變遊戲規則願景的初步證據 - 即健康基因體學，預期將實現超越醫療保健的目標及重新定位 (Juengst, E.T. et al., 2018)，並對醫學界提出重要的倫理問題。建立對精準健康及其目標

的共識，需要實現精準健康和健康基因體學的全部潛力。目前在市場上可以看到以健康基因體學為標誌的服務，表示人們有興趣使用基因體數據來增進對完全正常人類特徵的理解，其目標是改善我們的生活，超越健康風險 (Eric, T. J. et al., 2018)。

精準醫療始於建立一個大型世代研究 (cohort studies)。該世代收集諸如遺傳訊息，與人類物質相關的訊息，飲食習慣和生活方式訊息之類的數據，並將收集到的訊息與個人的電子病歷 (Electronic Medical Record, EMR) 相關聯用於研究。圖 1.1 顯示依據患者的數據因子之類型 / 來源進行分層，所收集的數據集對重大慢性病及主要照護設置單位之重要性比較。其中對於實踐精準醫療的相關性依次為體學 / 診斷數據 (Omic / Dx) (佔 100%)、臨床資料 (佔 80%)、電子健康保健數據 (佔 40%) 及外部生成數據 (佔 25%)，可看出體學 / 診斷數據是核心精準醫療的主要範疇。

精準健康技術範圍不僅擴展到疾病的診斷和治療，而且還擴展到疾病的預測和預防以及醫療保健等。飲食、生活和鍛煉將根據遺傳分析的結果進行，例如體學訊息、生活方式習慣和現有病史等。因此，精準健康技術的範圍可借鑒各種精準醫療。其範圍包括所有醫療服務，包括與健康相關的個人遺傳訊息之分析和預測、預防、診斷、治療和管理，例如與個人特徵或健康有關的項目包括營養、運動、飲食習慣、個人特徵、保健、血統等。精準醫療中的預測不僅指發生疾病的可能性，而且還指預測藥物反應性和耐藥性。本報告將個人化概念排除在討論範圍之外，例如使用人工智能解釋醫學圖像數據等。

本報告透過文獻收集法探討精準健康科技的發展範圍，包括：(1) 單核苷酸多態性；(2) 基因體分析技術；(3) 次世代定序技術；(4) 生物資訊技術；(5) 伴隨診斷 / 靶向治療；(6) 疾病風險預測；(7) 藥物基因體學；(8) 微生物體學；(9) 液體活檢 / 組織活檢；(10) 表觀基因體 / 營養基因體等。

本研究以各國或組織之前瞻報告為主體，篩選有關精準醫療相關之前瞻議題，從議題的描述中探討及分析精準醫療科技的發展資訊。分析的前瞻報告名稱及其精準醫療科技領域如下：

- (1) Allianz Partners-The World in 2040：個人化醫療、幹細胞醫療、奈米醫學、基因編輯、數位醫療。
- (2) 美國 NATO 科學與技術趨勢 2020-2040：生物訊息學和生物感測器、人類增強、醫療對策及照護、合成生物學。
- (3) Foresight-Prozess III im Auftrag des BMBF：罕見疾病治療、仿生機器人、防止老化、人體治療 / 優化和增強、未來癌症診斷與治療、人體再生醫學。
- (4) 俄國 2030: 科學與技術前瞻：遠程醫療 / 診斷及手術光學產品、高靈敏度生物感測

器及大分子標誌物統計分析軟件、生物電子接口及細胞培養製劑、活細胞藥物及基因護照、生物可替代材料、腦機接口。

(5) 日本第 11 回科學技術預測調查：精準治療、基因體學及大數據智能分析、生物標誌物及其他分子醫學。

透過本研究前瞻議題之探討及分析，可以瞭解全球精準健康科技未來的趨勢及願景，同時可提供給政府相關單位（如科技部、衛福部及經濟部等）未來發展下世代精準健康醫療產業之參考。尤其是相關主管部會針對精準健康科技及產業發展，未來可能面臨的問題（如人才、法規與商用化等）能夠提前部署。

全世界 ICT 產業都積極投入精準健康科技的發展，包括生理監測、行動健康、預防醫學及保健科技。2021 年美國食品藥物管理局 (FDA) 認定的突破性醫材新科技已有九項，多數和 AI 技術有關聯性。台灣擁有厚實的醫療及 ICT、製造業等優勢，若能有效發揮兩者優勢，將有助於掌握下世代醫療產業的龐大商機，然而就目前現階段發展來看，仍有三大課題亟待克服，包含人才、法規與商用化的課題 (TechOrange, 2021)。

1. 跨領域、資料科學人才稀缺

精準醫療成功的關鍵要素就是「健康大數據」，台灣具有 ICT 的優勢產業與優秀的醫療服務業，應能在精準醫療領域有很好的發揮，但其中一個隱形變因在於「不同專業間組織文化整合問題」，跨領域人才的需求非常迫切。再者，一系列的基因體及多體學分析急需資料科學的人才，過去台灣人才培育明顯不足，因應精準醫療的需求，除了持續強化醫療的專業人才與 ICT 產業的人才培育，跨領域和資料分析人才更不可少。

2. 不熟醫療法規，墊高科技產業進入門檻

ICT 製造業者跨入醫療產業，最大衝擊點在於「醫療法規」門檻，過去業者不熟悉醫療法規面臨很大的挑戰。政府於 2019 年底立法院三讀通過《醫療器材管理法》已於 2021 年 5 月正式上路，科技部也已攜手衛福部、經濟部草擬智慧醫療監理沙盒法案，目的是要讓業界快速嘗試創新應用（如智慧醫材、醫療解決方案等），同時也要確保這些應用的安全性。

3. 掌握生物資料庫資產，搭配科技商用化推動

當有效串接醫療與科技產業的鴻溝，提出具創新方案後，下一步商用化推動也是一大挑戰。商業化醫療產業特別重要的關鍵在於架構商業發展邏輯，即便廠商取得 TFDA 許可證，若不知如何進行商業化發展，取得國際性通路輸出產品，即便再有潛力的公司也有可能無用武之地。以新創公司的背景來看，需要培養一套清晰的商業發展邏輯，提

出策略性的方案打通出海口，獲得國際性藥廠與醫療設備商的認可與對話，這是目前台灣最弱的一環。

精準醫療的主要障礙是補償問題，根據研究顯示 (Jim Attridge, 2008)，精準醫療為以生物學為基礎的研發改變，創新過程中出現了兩個重要的新模式。首先，較有希望的生物靶標 (bio-targets) 產生的新藥，與過去相比，新藥可能對多種疾病有效用，在決定進入昂貴的臨床階段的眾多選擇中，代表了更大的挑戰；其次，這種潛在用途的多樣性推動了在產品首次用於其適應症後的時期內更大比例的臨床研究工作。後一種趨勢進一步加劇了歐盟目前在使用事前 (ex-ante) 衛生技術評估 (health technology assessment, HTA) 方法評估新產品的附加價值作為確定價格和補償進入國家市場的基礎上所面臨的嚴重問題。

培植精準健康醫療產業需要仰賴人才、法規、技術與資金的挹注，因此政府預計為期四年 (2021~2024)，總共投入 95 億的科技預算，透過完善台灣精準健康生態系、健康產業產業鏈與接軌國際觸及全球等三大策略，全力扶植台灣精準健康產業發展。

目 錄

中文摘要.....	ii
Abstract.....	iii
執行摘要.....	iv
表目錄.....	x
圖目錄.....	xi
1.1 何謂精準健康.....	1
1.2 精準健康的演進.....	2
1.3 精準健康技術範圍.....	4
1.3.1 單核苷酸多態性 (SNP).....	6
1.3.2 基因體分析技術.....	7
1.3.3 次世代定序技術.....	7
1.3.4 生物資訊技術.....	8
1.3.5 伴隨診斷 / 靶向治療.....	8
1.3.6 疾病風險預測.....	9
1.3.7 藥物基因體學.....	9
1.3.8 微生物體學.....	10
1.3.9 液體活檢 / 組織活檢.....	10
1.3.10 表觀基因體 / 營養基因體.....	10
1.3.11 精準健康產業發展策略.....	11
第二章 前瞻議題探討.....	13
2.1 未來健康、保健和福祉.....	13
2.1.1 個人化醫療.....	13
2.1.2 幹細胞醫療.....	14
2.1.3 奈米醫學.....	14
2.1.4 基因編輯.....	15

2.1.5 數位醫療	16
2.2 美國 NATO 科學與技術趨勢 2020-2040.....	18
2.2.1 生物訊息學和生物感測器	18
2.2.2 人類增強	18
2.2.3 醫療對策及照護.....	20
2.2.4 合成生物學	21
2.3 德國前瞻明日世界方向	21
2.3.1 主流類主題：罕見疾病治療 (極高共識).....	22
2.3.2 前鋒類主題：仿生機器人 (高度共識).....	22
2.3.3 前鋒類主題：防止老化 (中度共識).....	23
2.3.4 前鋒類主題：人體治療、優化和增強 (中高度共識).....	23
2.3.5 主流類主題：未來癌症診斷與治療 (偏高度共識).....	24
2.3.6 前鋒類主題：人體再生醫學 (偏高度共識).....	24
2.4 俄國 2030：科學與技術前瞻	25
2.4.1 遠程醫療、診斷及手術光學產品.....	25
2.4.2 高靈敏度生物感測器及大分子標誌物統計分析軟件.....	26
2.4.3 生物電子接口及細胞培養製劑.....	26
2.4.4 活細胞藥物及基因護照	27
2.4.5 生物可替代材料.....	27
2.4.6 腦機接口	28
2.5 日本第 11 回科學技術預測調查	28
2.5.1 精準治療	28
2.5.2 基因體學及大數據智能分析 (AI in Health).....	32
2.5.3 生物標誌物及其他分子醫學	34
第三章 結論及建議.....	37
參考文獻.....	41
作者簡介.....	46

表目錄

表 1.1 基於研究人群、概念、背景和證據類型的精準健康文獻篩選	1
表 1.2 精準醫療的主要數據來源	6
表 2.1 精準治療相關前瞻議題實現年	29
表 2.2 基因體學及大數據智能分析相關前瞻議題實現年	32
表 2.3 生物標誌物及其他分子醫學相關前瞻議題實現年	34

圖目錄

圖 1.1 核心精準醫療的主要範圍及重要性	5
-----------------------------	---

第一章 精準健康的內涵

1.1 何謂精準健康

談到精準健康之前，先了解一下何謂精準醫療 (precision medicine, PM)。精準醫療的概念最早是由加利福尼亞大學提出，精準醫療是一種分析個人基因訊息、臨床訊息、生活方式訊息等的技術，可為疾病的診斷、治療、預測、預防和管理提供最佳的定制醫療品質護理服務的技術。精準醫療不僅可用於診斷和治療疾病，也可用於預防和管理。換句話說，精準醫療透過基於對各種體學 (omics) 訊息和大數據的綜合分析，根據疾病敏感性將每個人分為幾類，並實施用於早期診斷和治療的最佳處方來預防疾病 (韓國科技資訊部, 2021)。根據過去發表針對健康或醫學成果的原始研究或文獻描述 (Ryan J.C., et al, 2021)，在標題或摘要中包含“精準健康” (precision health) 一詞或它的同義詞，例如個人化醫療 (personalised medicine) 或精準醫療，人類參與者、樣本和 / 或數據集 (請參見表 1.1)，合格的研究對象也不限於特定的人群或環境之文獻篩選，由於缺乏對精準健康的明確定義構成了該領域進步的主要障礙，2010 年 1 月 1 日之後才正式與精準醫療區分開來。

表 1.1 基於研究人群、概念、背景和證據類型的精準健康文獻篩選

	納入	排除
人群	<ol style="list-style-type: none"> 任何描述的人類參與者 (例如成人、兒童、青少年、老年人、特定的健康或醫療狀況、健康的人) 人類樣本 (例如組織樣本、遺傳物質) 分析歷史數據集 (如健康記錄、流行病學數據集) 	<p>評估的新技術不包括人體參與者 (例如評估新的面料抗拉強度、開發新的醫療診斷套件 / 無人類的設備測試)</p>
概念	<ol style="list-style-type: none"> 涉及精準健康或其概念的研究衍生 (例如個人化健康 (personalised health)、個人化健康 (individualised health)、分層健康 (stratified health)、量身定制的健康 (tailored health)) 收集健康相關的臨床，心理或行為訊息的任何研究 (例如體重減輕、疾病患病率 / 風險、體育鍛鍊、心理健康) 	<ol style="list-style-type: none"> 動物研究，計算機模擬研究以及用於精準健康應用的材料測試 非健康成果，包括經濟成果 (例如成本效益研究)、人類 / 運動績效成果 (例如針對健康運動員的身體鍛鍊計劃)
背景	任何地理位置或任何性質的環境 (包括在線學習)	無
證據類型	<ol style="list-style-type: none"> 主要的實證研究 (例如隨機對照試驗、世代研究、橫斷面研究和病例報告) 計劃研究方案 全文文章 全文會議程序 (conference proceedings) 用英文寫的文章 專利 	<ol style="list-style-type: none"> 評論 (例如系統評論、敘述評論) 編輯文章 (例如觀點文章，立場聲明) 摘要或海報 學位論文 (Dissertations)

資料來源：Ryan, J.C., et al(2021)

精準醫療是以基因訊息為中心，但科學家發現要做到精準，光有基因檢測是不足的，因為人體的健康和疾病除了基因外，還要考慮環境、生活型態、社經身份和醫療服務等因素，因此提出了《精準健康》一詞，精準健康是以群體 (population) 為中心 (蔡宗仁, 2018)，將精準提升到促進群體健康的層面，而不是只限於治療疾病，和健康相關的基因研究就稱為《健康基因體學》(Wellness Genomics)。

1.2 精準健康的演進

1960 年代科學充滿對新生物學的研究，新生物學受到破譯的分子遺傳密碼 (deciphered molecular genetic code) 的啟發，技術專家們期盼著一種遺傳醫學 (genetic medicine) 的出現，利用“基因工程”來應對頑固的體質狀況。對於醫師和科學家來說，希望可以用切割和剪接 (cutting and splicing) DNA 分子的技術，使鎌狀細胞性貧血 (like sickle cell anemia) 等遺傳性疾病重新解釋為“分子疾病” (Eric, T. J. et al., 2018)，並且可以在分子水平上設計出新的“基因療法” (gene therapies) 來治療。

1990 年代人類進行了第一個基因轉移試驗，很顯然地主要目的是在補足罕見的孟德爾疾病 (Mendelian disorders)(如鎌狀細胞性貧血) 的遺傳藥物，但也只能解決人口健康問題的一小部分。因此，分子生物學界的注意力逐漸轉向對整個人類基因體進行圖譜 (mapping) 和定序的分析，以對個體遺傳變異有更細緻的理解做為基礎，進而提供一般健康照護新的典範 (Baird, P.A., 1990)。新的典範願景目標是治療個體化，將透過允許醫生根據每個患者的獨特基因體特徵，量身定製藥物的干預措施和生活方式處方，使患者能夠對自己的健康承擔更多責任。在個人化基因體醫學下，將人類基因體學概念化應用於醫療保健的工作，將顯示出一系列不斷發展的轉譯型研究 (translational research) 目標。

2013 年個人化醫療的風潮在促進其發展的基因體學研究界中逐漸減弱 (McGuire, A.L. et al., 2013)。基因體學界的領導者在文獻、會議和機構計劃的標題中迅速轉向為精準醫療，這是因為基於強調專業判斷的必要性。從個人化醫療到精準醫療 (Beaglehole, R. et al., 2011)，顧名思義，該想法是通過臨床醫生進行個人化遺傳健康風險評估 (genetic health risk assessments)，可以用來導引治療、預防和生活方式選擇，從而使個人能夠透過基因體分析 (genomic profiling) 來更好地控制其健康並對其健康負責。不幸的是，遺傳研究方法或臨床基因體學的現實都無法很好地符合這種以患者為中心的願景。首先，基因體科學無法個人化處方，因為與個體遺傳變異相關的健康風險評估是基於將患者分為不同的統計亞組 (statistical subgroups)，將遺傳風險分層從單個患者擴展到人群水平的風險 (Eric, T. J. et al., 2018)。此外，全基因體範圍的篩選和定序產生的統計訊息之數量和複雜性，使單個患者難以同化 (assimilate) 和解釋。因此，批評者認為個人化醫療的言論誇大了基因體訊息提供個體化健康建議的潛力。

精準醫療旨在透過整合來自多個來源的大量數據，識別可能影響健康的因果關係，從而對遺傳健康風險進行背景分析。隨著專家對多因素風險分層 (multifactorial risk stratification) 的解釋逐漸增強，重點已轉移到為臨床醫生提供更好的工具和更多的權限。風險分層的統計特性導致精準醫療引入了公共衛生目標 (public health goals)，並將其範圍擴大到群體等級，出現了利用基因體和環境數據解決人口水平健康差異的精準公共衛生和精準預防 (Visvikis-Siest, et al., 2018)。許多人開始將人類基因體學的範圍從基於患者的臨床醫學擴展到公共衛生和健康背景下。

緊跟著精準醫療的步伐是公共衛生官員和醫療機構努力將轉譯基因體的生物醫學用途重塑為精準健康的特徵 (Khoury, M.J. et al., 2016)。這項行動是由精準醫療致力於將基因體數據與人們的生活方式、環境和社群訊息相關聯，以及隨後需要驅動從單個患者轉移到他們所屬人群的應用 (Chatterjee, N. et al., 2016)。諸如流行病學等健康科學、環境健康科學和健康行為闡明遺傳以外的健康風險，並且傳統上一直關注於保護和促進公眾的集體健康，而不是個人的醫療服務。該行動與人口科學的結合導致出現了新的標語支持者—精準預防 (precision prevention)、精準公共衛生 (precision public health) 和精準健康—使這一理想目標易於在個人和人群之間轉換。支持者認為透過將精準醫療工具應用於疾病預防和風險的早期識別，“精準預防”可能會同時利用科學和有限的資源將預防策略用於人群的特定目標 (Khoury, M.J., 2015)。

在精準健康旗幟下另一個趨勢是透過基因改造研究，從疾病風險管理的角度出發，通過促進健康和健康 (wellness) 的處方，將有關人群水平變異的知識帶回到個人。隨著基因體研究在健康方面的應用，目標轉向“健康” (wellness)、“更長壽” (longer lives) 和“旺盛” (thriving)，這種擴展再一次超出了傳統醫療保健的範圍 (Minor, L., 2021)。隨著人們對科學的興趣日益濃厚，人們越來越需要在一切正常運轉的情況下，識別與我們物種功能範圍最高等級有關的表型 (phenotypes) 相關之遺傳變異，以更好地理解和支持人類生物學。這些有益的遺傳變異，例如包括與疾病異常抵抗力相關的變異，與高於平均水平的壽命和良好健康相關的等位基因 (alleles)，以及高水平的身體和認知表現的遺傳預測因子等 (Guth, L.M. & Roth, S.M., 2013)。在動物研究中，基因編輯 (gene editing) 技術是被用於積極增強性狀的理想工具 (Burkard, C. et al., 2017)，這意謂著醫學和社會可能很快就會面臨一個有趣的難題：一旦我們發現哪些變異不僅“良性”而且與特別高的表型功能相關，為何不將人類基因編輯的應用擴展到預防目標之外，即減少有問題的變異發生率，從而提供個體基因體優化的機會 (Comfort, N., 2012)。從一個角度來看，使人們超出正常功能範圍似乎就是遺傳增強 (genetic enhancement) 的定義，另一方面來說使個人能夠透過趨化因子受體 5 (Cysteine-cysteine chemokine receptor, CCR5) 或 CD195 的基因編輯獲得抵抗艾滋病毒 (HIV) 感染的抵抗力，這在道德上等同於開發愛滋病毒疫苗一樣 (Juengst, E.T., 2017)。

2015 年 Collins 和 Varmus 闡明精準醫療的願景 (Eric, H. et al., 2020)，強調疾病的分子特徵，以確定可操作的生物標誌物以支持個人化治療 (Ryan, J.C., et al., 2021)。之後研究人員主張更廣泛的概念化，即精準健康。精準健康是一門新興的科學學科，旨在開發針對健康問題的主動性 (proactive) 和個人化解決方案，在健康的遺傳、行為和環境決定因素 (environmental determinants) 中整合個體間的變異性 (Gambhir, S.S. et al., 2018)。其中包括醫學、人口健康和公共衛生之間的動態聯結以及研究與實踐，目標是採用統一的方法，將全方位的促進、預防、診斷和治療干預措施與基本和可操作的健康決定因素 (determinants of health) 相匹配；不僅要解決症狀，還要直接針對遺傳、生物、環境以及社會和行為的健康決定因素做連結。如此，精準健康不僅涉及增強的風險分析 (risk profiling) 和人口分層 (population stratification)，而且還必須包括如何使用這些訊息來改善人們的健康。

精準健康系統可以透過同步的集成訊息，使患者和醫療服務提供者主動對健康進行共同管理 - 從出生時進行基因分型 (genotyping)，在整個生命週期中進行定期篩檢 (regular screening) 以及組合式的持續不斷健康監測和提供可採取行動的措施，在個人需要的確切時刻提供建議和早期干預 (Gambhir, S.S. et al., 2018)。以“綜合人類微生物組計劃” (Integrated Human Microbiome Project) 為例，該計劃旨在透過收集和整合有關宿主的縱向多體學 (longitudinal multi-omic) 和功能性數據，尋找和改善早產兒 (preterm) 以及炎症性腸病 (inflammatory bowel disease) 和 / 或 2 型糖尿病患者的健康結果 (iHMP, 2019)；另一例證是科學家透過機器學習技術應用於來自超過 50 萬名孕婦的數據，開發出一種新的妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus) 預測模型的九個問題，代表著一個具有成本效益的條件篩選工具，可以大大改善女性的健康狀況 (iHMP, 2019)。

現今精準健康概念融合了精準醫療與精準預防的過程，正是提供另一項改變遊戲規則願景的初步證據 - 即健康基因體學，預期將實現超越醫療保健的目標及重新定位 (Juengst, E.T. et al., 2018)，並對醫學界提出重要的倫理問題。建立對精準健康及其目標的共識，需要實現精準健康和健康基因體學的全部潛力。目前在市場上可以看到以健康基因體學為標誌的服務，表示人們有興趣使用基因體數據來增進對完全正常人類特徵的理解，其目標是改善我們的生活，超越健康風險 (Eric, T. J. et al., 2018)。

1.3 精準健康技術範圍

人類之間存在的差異主要由先天性因素 (例如基因) 和後天性原因 (例如生活方式和環境) 兩者結合出現。除了水之外，我們的身體主要由蛋白質組成，這種蛋白質的設計圖是 DNA，發生先天性差異是因為 DNA 序列因出生而有所不同。現今醫學領域中幾乎沒有考慮這些個體差異和特徵，結果有些患者對特定藥物或治療效果不佳，一些患者

對某些藥物敏感並具有副作用，有些人甚至可能比其他人更容易感染某些疾病。為克服現有平均和統一醫療服務的局限性，一種新興的適合所有人的精準醫療技術應運而生。

精準醫療始於建立一個大型世代 (或隊列) 研究 (cohort studies)。隊列是流行病學研究中使用的術語，指具有一定特徵的一組人群，透過長期追蹤與比較暴露於致病因素的組別和未暴露於致病因素組別的疾病發生訊息，在研究中使用已建立的世代來確定疾病的原因。該世代收集諸如遺傳訊息，與人類物質相關的訊息，飲食習慣和生活方式訊息之類的數據，並將收集到的訊息與個人的電子病歷 (electronic medical record, EMR) 相關聯用於研究。圖 1.1 顯示依據患者的數據因子之類型 / 來源進行分層，所收集的數據集對重大慢性病及主要照護設置單位之重要性比較。其中對於實踐精準醫療的相關性依次為體學 / 診斷數據 (Omic / Dx)(佔 100%)、臨床資料 (佔 80%)、電子健康保健數據 (佔 40%) 及外部生成數據 (佔 25%)，可看出體學 / 診斷數據是核心精準醫療的主要範疇。

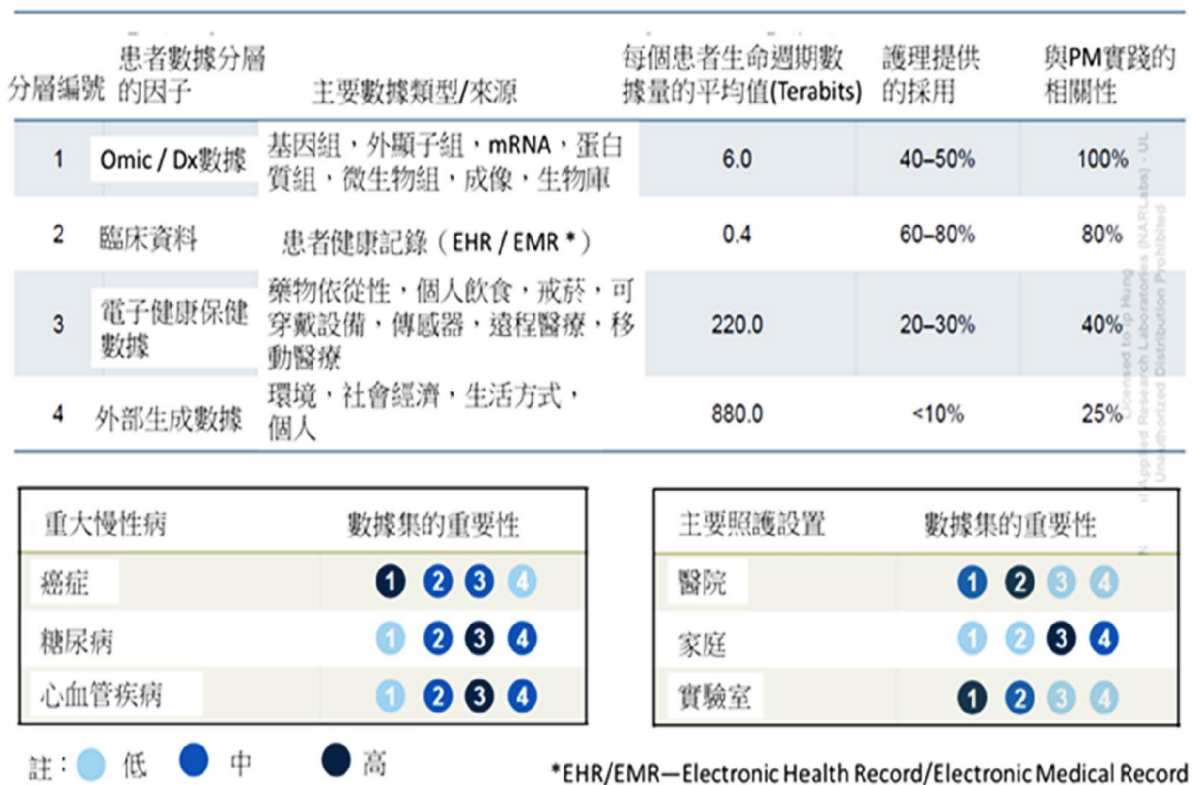


圖 1.1 核心精準醫療的主要範圍及重要性

資料來源：Frost & Sullivan (2020)

前一節提到與精準醫療相類似的術語是個人化醫療，其相似之處在於它是一種考慮了差異的醫學技術，但所涵蓋的數據來源範圍有所不同。個人化醫療旨在利用基因體訊息和臨床訊息來預防和治療疾病，而精準醫療則是從基因體各種體學訊息（例如蛋白質體、轉錄體、代謝物體、生活方式訊息和各種人類用途衍生訊息等。相關精準醫療的主要數據來源如表 1.2 所示。

表 1.2 精準醫療的主要數據來源

數據來源	例子
遺傳訊息	Omics 數據，例如整個基因體，轉錄體，蛋白質體，表觀遺傳（表觀基因體），微生物體等。
臨床資料	圖像數據（MRI，CT，分子圖像，病理檢查圖像等），電子病歷（EMR / HER），患者健康記錄，藥物依從性等。
生活方式訊息	活動量訊息，營養數據，自我測量的臨床數據，通訊數據等
其他等	人體材料（生物庫），外部環境訊息等

資料來源：韓國科技資通訊部網站

精準健康技術範圍不僅擴展到疾病的診斷和治療，而且還擴展到疾病的預測和預防以及醫療保健等。飲食、生活和鍛煉將根據遺傳分析的結果進行，例如體學訊息、生活方式習慣和現有病史等。因此，精準健康技術的範圍可借鑒各種精準醫療。其範圍包括所有醫療服務，包括與健康相關的個人遺傳訊息之分析和預測、預防、診斷、治療和管理，例如與個人特徵或健康有關的項目包括營養、運動、飲食習慣、個人特徵、保健、血統等。精準醫療中的預測不僅指發生疾病的可能性，而且還指預測藥物反應性和耐藥性。本報告將個人化概念排除在討論範圍之外，例如使用人工智能解釋醫學圖像數據等。

1.3.1 單核苷酸多態性 (SNP)

人類之間大多數先天性差異是由基因體鹼基序列的差異所引起的，精準醫療是一種可以認清人與人之間差異的醫療技術。人類基因體就像一本可查詢的百科全書，基因是百科全書中的句子，而鹼基是字母。僅一個字母更改，句子的含義就完全更改，人類從父母端繼承基因，但並不完全相同，這是因為天生具有與父母稍有不同的基因。一個句子中的一個字母與大多數其他人不同，即 DNA 序列中一個核苷酸序列差異（鹼基不同）的突變稱為單核苷酸多態性 (single nucleotide polymorphism, SNP)。SNP 晶片可專門檢測單個字母的變化，揭示有關未來可能導致某些疾病的缺陷基因之訊息。利用 SNP

基因分型技術可以實現基因體的準確分類，基因分型測試可提供有關身體和行為屬性、健康、任何特定疾病和藥物相互作用的載體狀態訊息，有助於檢測鐮狀細胞性貧血等各種遺傳性疾病 (Global Market Report, 2021)。除了 SNP 之外，人類基因中的某些核苷酸序列可能會丟失或重複，就像單詞在句子中被省略或重複一樣，這種稱為拷貝數變異 (copy-number variation, CNV)。

1.3.2 基因體分析技術

人類大多數特徵的差異表現是來自先天性遺傳因素和後天環境因素的複雜結合。大多數疾病 (例如癌症、糖尿病和高血壓) 以及各種特徵 (例如肥胖和性格) 等遺傳因素通常涉及多個基因以複雜的方式起作用，很難找出涉及哪些基因，因此通常只能預測獲得性狀或疾病的可能性增加或減少的機率。在某些情況下，疾病或性狀由單個基因決定，例如罕見的遺傳性疾病，如鐮狀細胞性貧血¹和亨廷頓氏病²(Huntington's) 以及與生存無關的性狀，例如乾耳垢 (dry earwax) 等。由於性狀是由一個基因的突變決定的，因此，如果僅存在突變的基因，則可以幾乎準確地預測該性狀是否會出現。

1.3.3 次世代定序技術

多類型基因 (multiple genotypes) 差異的遺傳學研究需要對許多人的基因體進行比較分析。基因分析方法包括 SNP 基因分型、DNA 晶片 (微陣列)、次世代定序 (next generation sequencing, NGS)、外顯子組定序³(exome sequencing)、全基因體定序 (whole genome sequencing, WGS) 等。1975 年英國生物化學家 Frederick Sanger 開發出一種稱為鏈終止法 (chain termination method) 技術來測定 DNA 序列，這種方法可以利用基因中四個鹼基 A, T, G 和 C 的分子量差異，按順序查看特定部分 (例如全長基因體或一個基因) 內的鹼基，也稱做「雙去氧終止法」(dideoxy termination method) 或是「桑格法」。

1990 年開始人類基因體計劃耗時 13 年，花費 30 億美元於 2003 年完成。從那時起，隨著下一代基因體分析技術的發展和定序設備的普及，成本迅速下降。2007 年，基因分析的時間和成本大大減少，美國 454 Life Sciences 公司的 Jonathan Rothberg 與 Baylor College Medicine 遺傳訊息中心的 Richard Gibbs 教授一起發現了 DNA 螺旋 (helix) 秘密，並對基因進行分析，這時只花了 13 週的時間，將 DNA 片段化後立即讀取多個鹼基。這稱為次世代定序 (NGS)，454 定序儀成為第一台 NGS，在 NGS 中根據不同型號會有一些細微的差別，但是基本上會擴增 DNA 序列，然後通過用相機拍攝熒光標記的圖像處

¹ 鐮狀細胞性貧血：一種基因突變，其中編碼的血紅蛋白 (一種在紅血球細胞中攜帶氧氣的蛋白質) 基因上的一個鹼基被改變，以產生異常的血紅蛋白 (hemoglobin) 沉積在紅細胞上形成鐮刀狀的紅血球細胞，從而干擾血液循環。

² 亨廷頓氏病：一種由腦神經變性引起的先天性中樞神經系統疾病。

³ 外顯子組定序：一種僅分析外顯子區域的測試方法，該外顯子區域包含與人類基因組中蛋白質合成有關的訊息。

理方法來讀取鹼基。

NGS 的發展很大程度上推動了精準醫療技術的可用性。2008 年，NGS 出現在世界各地之後，Yadmi 和 Decode 等 23 家遺傳訊息分析公司開始提供這項服務，隨著 NGS 的發展，基因體解碼的速度已經超過了摩爾定律。2011 年，Life Technologies 發行市售的 NGS，僅用了 48 小時，完成對 3,000 個樣本的分析；2014 年，美國 Illumina 發行了一種裝置，該裝置可將基因體解碼週期縮短至兩週，成本降低至 1,000 美元。同年，英國 Oxford Nanopore 公司推出了一種能夠在 15 分鐘內讀取整個基因體的設備，成本與 Illumina 相同。

1.3.4 生物資訊技術

近年來，諸如基因編輯和細胞重編程等生物相關技術的快速發展，有望加速精準醫療的實現。2003 年人類基因體分析完成之後，上千個物種已經完成了基因體定序，這給眾多領域的科學家帶來前所未有的海量資訊，為分析與解釋這些資料，生物資訊學就成了基因體研究的關鍵，未來幾十年以生物資訊學為核心的計算生物學，預期會有蓬勃的發展。例如大規模基因體定序中的拼接、組裝、基因標注等資訊分析，隨著 Solexa、SoLid、454 等高通量定序平臺的出現，將會產生海量的資料，這對拼接和組裝演算法提出更高的要求，既要考慮演算法實現的時間因素，又要解決拼接過程中的存儲瓶頸問題。只有產生與之相適應的演算法與軟體，才能夠充分發揮高定序深度的優勢，得到更為精細的基因體圖譜。又如利用表達序列標籤 (expressed sequence tags, EST) 資料和基因體資料進行新基因和新 SNPs 的發現與鑑定，通過大規模計算發現新編碼與非編碼基因⁴以及單核苷酸多態性成了未來重要的研究課題。由於 EST 資料量龐大，再加上近年來生物技術的發展，產生 EST 數據的速度更是在快速發展，要想從這些海量的 EST 資料中挖掘出新基因的資訊以及 SNP 的資訊，就需要新的演算法和軟體。

1.3.5 伴隨診斷 / 靶向治療

伴隨診斷 (companion diagnostics, CDx) 是分子診斷技術之一，可預測患者對特定藥物伴隨診斷的治療反應。換句話說，通過診斷個體的基因特徵和變異進行測試以預先預測藥物的反應性和安全性，可以檢測出選擇和治療藥物所必需的證據，以便在患者的治療中使用特定的藥物。

靶向分析專門用於確定導致特定疾病的基因缺陷，靶向治療是針對疾病發生的重要生物學過程的療法，一種特異性抑制使用由引起疾病的基因表達之蛋白質的活性治療劑，由於其控制明確的分子靶標 (或生物標誌物)，因此被稱為靶向療法，生物標誌物

⁴ 非編碼 DNA：非編碼 DNA (或稱“垃圾 DNA”) 是指不包含製造蛋白質的指令或是只能製造出無轉譯能力 RNA 的 DNA 序列，此類 DNA 在真核生物的基因組中佔有大多數。

(biomarker) 是可以利用體內的細胞、血管、蛋白質和 DNA 檢測體內變化的指標，目前主要應用於化學療法。靶向療法是僅在癌細胞中常見的特定蛋白質或特定遺傳變化，以阻斷與癌症的生長和發展有關的信號，這是僅攻擊癌細胞而不破壞正常細胞的方法。

在靶向治療發展中，分子體外診斷 (in vitro diagnostic, IVD) 分析的進展，特別是下一代測試扮演著舉足輕重的角色。生物製藥公司正在將生物標誌物和 CDx 策略納入其正在進行的臨床試驗中，以擴大其靶向治療和免疫治療的產品組合。以核心精準醫療來看，若考慮到市場狀況，PM 市場評估包括伴隨診斷 (CDx)/ 生物標誌物標記的靶向治療藥物 (TRx) 以及所需的體學因素 (包括基因和臨床診斷篩選測試) 用於確定和識別有關患者的特定生物標誌物，以幫助對個別患者或亞健康族群的藥物治療和程序進行分層。

1.3.6 疾病風險預測

透過基因體分析對疾病風險的預測是採取預防措施，例如治療，這些措施可以根據分析個體基因體獲得的遺傳訊息降低特定疾病的發作。最著名的例子是著名演員安吉麗娜·朱莉 (Angelina Jolie) 在 2013 年進行乳房切除術以消除患乳腺癌風險成為熱門話題。基因測試結果是，安吉麗娜·朱莉出生時患有 BRCA⁵ (與乳腺癌相關的基因突變，有 87% 的機會患乳腺癌)。BRCA 突變不僅增加了乳腺癌的發病率，還增加了卵巢癌的發病率，安吉麗娜·朱莉的母親和姨媽分別死於卵巢癌和乳腺癌。朱莉進行了乳房切除術作為預防措施，並將患乳腺癌的風險降低到 5%。如此，影響疾病或個人行為治療的決定性基因被稱為“可行突變” (actionable mutation) 基因。

1.3.7 藥物基因體學

研究不同遺傳背景的患者對藥物作用的應答 (藥效和安全性) 差異，針對人種和個體的藥物吸收代謝相關蛋白質 (例如藥物代謝酶⁶、藥物轉運蛋白⁷等) 的基因變異譜，例如藥物代謝中涉及的酶或基因表達以及藥物受體的核苷酸多態性等以及代謝相關蛋白質對藥物反應的差異和影響。運用現代分子生物學、基因體和蛋白質體學技術，開發各種個人化基因診斷生物晶片和各種個人化治療藥物，可以為每個患者知道合適的藥物和劑量，從而防止副作用，提高疾病治療效果和安全性，減少藥物不良反應和毒副作用。目前藥物基因體學 (pharmacogenomics) 主要研究基因體差異對藥物反應和藥物對基因表達的作用，前者主要研究基因序列變異和可遺傳的臨床顯型的相關性，應用快速定序和單核苷酸多態性測試技術，找出個體遺傳指紋圖譜和可能的個體藥物反應間的關係；後者

⁵ BRCA 全名為 BReast CAncer susceptibility gene

⁶ 藥物代謝酶：個體間的單核苷酸多態性 (SNP) 會影響對疾病的抵抗力、藥物安全性及有效性。搭配不同族群及基因遺傳表現出的不同代謝體質資料，可以發展出更精準的用藥，使其增加療效、且副作用更少。

⁷ 藥物轉運蛋白：體內藥物處置的決定因素，可能影響吸收、藥物代謝動力學、藥物-藥物相互作用和安全性。

是應用基因體和蛋白質體技術研究藥物對個體基因的表達及基因體所有產物的影響，獲得個體對藥物反應的基因體和蛋白質體資料。理想的藥物應當是有效地治療疾病，並且沒有任何副作用，然而很少有一種藥物對所有的患者都是有效和安全的。藥物的療效和毒性存在著人類種族的差異，例如前幾年上市的靶向抗癌物易瑞沙 (Iressa) 對亞洲肺癌患者的療效 (60% 以上的患者有效) 遠高於歐美患者 (有效率僅 10% 左右)，主要原因是易瑞沙作用靶標表皮生長因子 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 受體酪胺酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 的單核苷酸多態性在亞洲和歐美肺癌患者中存在顯著的差異之故 (王金洲, 2020); 另一例為 2019 年針對心血管疾病患者使用的抗凝劑華法林 (warfarin) 顯示，北亞祖先的族群特別是韓國人、中國人、日本人和蒙古人更容易出現敏感反應，目前已知有 50% 劑量反應差異是由於解毒酵素 CYP2C9 (cytochrome P450, CYP2C9) 及維他命 K 環氧化物還原酵素 (vitamin K epoxide reductase subunit 1, VKORC1) 的基因變異，影響病人對 Warfarin 的敏感度。根據個體的代謝酵素 CYP2C9 與 VKORC1 的 SNP 基因分型資料、體重、年齡、疾病史等因素，換算最適合每一個人所需的 Warfarin 劑量，可以提高臨床使用的有效性與安全性 (林宇馨, 2019)。

1.3.8 微生物體學

生存在人類身體各個部位的微生物種群被稱為本土微生物群 (indigenous microbiota)，其全部遺傳訊息被稱為微生物體，微生物體最近與人體中的各種生命現象或疾病有關。2006 年華盛頓大學 Jeffrey Gordon 的“無菌大鼠實驗”研究顯示腸道微生物不僅有助於營養的吸收，而且還會影響肥胖等疾病。從那時起，對腸道菌群的研究一直在迅速發展，迄今為止，微生物群一直致力於肥胖和糖尿病等新陳代謝疾病，以及特應性和類風濕性關節炎等免疫疾病，抑鬱症和自閉症等精神疾病研究 (한겨레, 2019)。

1.3.9 液體活檢 / 組織活檢

精準醫療技術中引起關注的另一種新興技術是液體活檢 (liquid biopsy)，相關行業正以每年超過 22% 的速度高速成長 (韓國科技資通訊部, 2021)。液體活檢是指透過從血液，尿液或唾液中的特定器官飲食中獲取更好的 DNA、RNA、蛋白質等來診斷疾病。目前液體活檢被積極地用於癌症診斷領域，可以代表癌症異質性 (heterogeneity) 或多樣性 (diversity) 更好的測試方法，因為它相對容易獲得樣品，並且檢查是從整個癌症組織中去除的 DNA 而不是從特定區域移走的 DNA；相對地組織活檢是從現有組織被去除後以侵入性方式進行檢查，例如注射或開放式手術相對危險，並且難以頻繁獲取標本。

1.3.10 表觀基因體 / 營養基因體

表觀基因體 (epigenome) 也是精準醫療的新興領域。基本上繼承父母的基因 (表觀遺傳學) 不會改變，但是由於生活中各種環境變化，基因表達因而發生變化並傳遞給後

代。影響基因表達的環境變化包括化學污染物、消耗的養分和嚴重的壓力等。對基因體 DNA 和蛋白質以及與染色體中 DNA 結合之 RNA 的一組化學修飾 (例如 DNA 甲基化或組蛋白修飾等) 會影響如何打開和關閉基因的方式和時間。基因序列本身僅構成生物學圖像的一部分, 探索如何打開和關閉基因的方式和時間, 包括表觀基因體的角色, 受控的基因表達和表觀基因體改變會影響組織的發展和分化方式, 在癌症和胚胎發展等領域會產生臨床效果。從藥物開發和臨床過程中, 強調要指定目標患者群體並充分預測藥物療效時, 生物標誌物變得越來越重要。表觀遺傳的生物標誌物, 例如代謝產物和蛋白質, 以及遺傳易感性和被定量測量的各種生物特徵信號, 隨著精準醫療技術的發展, 從基礎研究到各種技術領域中用於發現和驗證生物標誌物的範例和商業化技術之間的融合和鏈接, 皆具有很高的功能性。另外某種特定疾病具有遺傳敏感性, 但若吃適當的食物, 鍛煉並緩解壓力, 則可以盡可能延遲該特定疾病的發生。同樣, 營養素的代謝和功能因個體基因體變異而異, 因此產生每人攝入不同食物和營養素的限制, 因此近年來出現了營養基因體學 (nutritional genomics) 的研究。

1.3.11 精準健康產業發展策略

精準醫療包括四個階段, 分別為疾病檢測、診斷、治療到後續的追蹤, 不同的階段都有不同的儀器設備進行相關的檢測。例如在檢測技術方面有免疫檢測, 液態 / 組織活檢, 影像分析及基因體 / 蛋白質體等; 診斷技術方面有次世代定序, 定量 PCR 及微陣列等; 治療技術方面有靶向藥物, CDx 及醫材等。根據 Frost & Sullivan 的研究報告指出, 精準健康產業發展的增長機會有 (1) CDx 和基於生物標誌物的靶向治療藥物 (TRx); (2) 用於精確診斷的基因體學技術; (3) 精準醫療資訊學解決方案。

國際生物製藥公司正將生物標誌物和 CDx 策略納入正在進行的臨床試驗中, 以增加其靶向治療和免疫治療產品組合, 超過 80% 的 CDx 應用程序著重於靶向治療 (TRx) 選擇和藥物基因體學 (PGx) 見解, 而在治療監測方面的應用卻很有限。藥物診斷共同開發是靶向療法成功的關鍵因素, 在研發過程中早期識別正確的藥物及其相應的生物標誌物測定可加快監管審批速度並降低成本。目前採用精準醫療的主要障礙是克服補償問題的新定價模型應由監管機構優先解決, 台灣發展策略建議需要具有適當的患者選擇工具的創新, 建立基於價值和證據的定價模型。

在診斷方面, MDx (分子診斷) 技術的突破正在革新現代醫學, 強大的 MDx 測試的出現有助於識別與特定健康狀況或疾病相關的人類遺傳物質或蛋白質的信息, 可以實現有效的治療作用, 例如基於逆轉錄 PCR (reverse transcription-PCR, RT-PCR) 和熒光原位雜交 (fluorescent in situ hybridization, FISH) 等測定技術, NGS 新興領域結合這些技術是 MDx 領域中用於精確診斷最有吸引力的子領域。建議台灣的 MDx 公司可與生物製藥公司和提供商合作, 以需要較少樣品量獲得高通量技術, 例如多路復用和液體活檢等。

目前腫瘤學和傳染病是正在走向的兩個主要細分市場，將在短期內刺激 NGS 的增長。

在資訊學解決方案方面，精準醫療的主要挑戰是患者數據通常位於多個數據系統中。為了在臨床環境中推行 PM 實踐的最後一步，產業需要可以無縫管理並提供診斷、臨床和財務數據的統一視圖的信息學平台，加上從已完成 / 正在進行的人口基因體學計畫生成的個人健康數據，將成為 PM 信息學解決方案的主要驅動力。未來，建議台灣可以在 PM 的生態系統中建立基於軟體即服務 (SaaS) 的 PM 認知見解平台，具備所需的互操作性和減輕補償問題的能力，並且能夠證明其用於新的或現有診斷測試的臨床實用性。經由儀表板報告患者的臨床或分子概況提供現場護理決策支持，同時透過 IT 平台幫助患者在整個護理過程中接入和管理與 PM 相關的臨床和財務信息的能力，如此可以幫助醫生識別或驗證適當的治療，並改善護理體驗至關重要。

第二章 前瞻議題探討

2.1 未來健康、保健和福祉

此研究報告取自 Allianz Partners-The World in 2040--The future of healthcare, mobility, travel and the home, future health, care and wellbeing (Ray Hammond, 2019)。報告中提到未來 20 年醫療及照護將有多元化的革新，包含五大構面：(1) 個人化醫療：基於個人 DNA 分析及電子健康數據進行醫療；(2) 幹細胞醫療：運用幹細胞 (stem cells) 來修復及再生組織與器官；(3) 奈米醫學：在亞微觀層級 (sub-microscopic levels) 進行新藥開發及藥物傳遞過程；(4) 基因編輯：改變人類 DNA 以促進健康；(5) 數位醫療：使用 AI 及數位技術來進行診斷及監測病人健康。這五大構面中的每一次革新都會分別改變人類的健康和壽命，若五大構面結合起來將為醫療保健提供一個全新的範例，消費者將收集自己的健康數據，遺傳學家將從人群中消除遺傳性疾病，人工智慧系統將例行地幫助診斷和並針對個別患者量身定制治療。

2.1.1 個人化醫療

腫瘤學家正在率先使用 DNA 分析來提供真正的個人化醫療。每個癌症患者都有獨特的基因變化組合，廣泛使用腫瘤 DNA 定序 (tumour DNA sequencing) 識別癌症特有的 DNA 變化。在某些情況下，了解癌症的基因變異可以幫助腫瘤科醫生確定治療計劃，有些療法 (特別是某些標靶療法) 僅對癌細胞具有導致細胞失控生長的特定基因改變的人有效，例如在某些患者的肺癌細胞中發現了使細胞迅速分裂的 EGFR 基因突變。肺癌細胞帶有 EGFR 突變的患者可能會對使用稱為 EGFR 抑制劑的藥物治療產生最佳反應，臨床腫瘤 DNA 定序可以揭示患者的肺腫瘤是否具有 EGFR 突變。

使用 DNA 定序來檢測與特定基因相關的罕見疾病，在診斷上約有 7,000 種所謂的孟德爾疾病和病症中特別有用。到 2040 年，醫學界將可以從數千萬患者中收集到 DNA 定序數據，對該龐大數據庫的分析將使疾病與基因序列之間的關聯和相關性更加準確。過去 10 幾年中直接面向消費者 (DTC) 的 DNA 定序，並未準確預測個體將感染哪些疾病，以及有可能避免哪些疾病之疑慮。現今人們都逐漸了解到哪些基因和基因體與特定的疾病和狀況有關，因此 DTC 的 DNA 定序比 10 年前更加準確。未來遺傳學家和數據科學家在遺傳數據上將逐漸提高轉化為有用的洞察能力，可以預測哪些人的平均心臟病發作風險或者確定罹患乳腺癌風險高的女性，即使沒有家族病史或 BRCA 基因突變。

2.1.2 幹細胞醫療

幹細胞是人類的生物細胞，可以分化為任何其他類型的細胞，然後分裂產生更多相同類型的細胞。簡而言之，幹細胞可以被誘使以生長任何種類的人體組織，甚至可以生長整個替換器官。幹細胞在醫學上有兩大類：一類是實際療法，其二是一種用於生長組織以模擬疾病來幫助研究人員開發治療的方法。目前有幾種類型的病症正在以幹細胞為基礎的療法中進行治療，或者在將來為這種療法提供了前景，這些包括自身免疫性疾病，神經系統疾病，癌症和不育症；正在測試幹細胞療法的特定疾病包括多發性硬化症 (Multiple Sclerosis)，類風濕性關節炎 (Rheumatoid Arthritis)，青少年特發性關節炎 (Juvenile Idiopathic Arthritis)，克羅恩病 (Crohn's disease)，I 型糖尿病 (Type I diabetes)，自身免疫性血細胞減少症 (Autoimmune Cytopenias)，系統性紅斑狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus) 和系統性硬化症 (Systemic Sclerosis)。

幹細胞研究最有治療前景之一是可以修復或替換受損的器官和組織，即複製通常僅在體內發生的生成過程。例如 2008 年利用成年幹細胞為 30 多歲的女性創建新的氣管 (trachea)；透過骨髓移植使用成年幹細胞療法成功治療白血病 (Leukaemia) 和相關的骨/血癌多年。最近研究是使用造血幹細胞 (hematopoietic stem cells) 在實驗室中成功培養了用於輸血的人類紅細胞。為了培養這些細胞，研究人員需要找到合適的生長因子混合物，以誘使造血幹細胞成功分化，雖然這代表著幹細胞療法的重大突破，對許多需要輸血的患者肯定是有益的。儘管幹細胞療法仍處於開發階段，在其廣泛使用和常規使用之前，仍需要進行更多的試驗，但是很明顯到 2040 年幹細胞醫學將成為主流醫學中重要而有力的工具。

2.1.3 奈米醫學

奈米醫學是將奈米技術的知識和工具應用於疾病的預防和治療。這涉及到奈米級材料的使用，例如生物相容性奈米粒子，並且隨著時間的推移，人們希望可以創造出奈米機器人 (nanorobots)，以用於在生物體中進行診斷、藥物輸送、感測或驅動等目的。根據 Frost & Sullivan 的一份報告發現，4D 列印⁸ 仍處於起步階段，可用於組織工程，自組裝人類規模的生物材料，奈米顆粒的設計以及用於化學療法的奈米機器人。目前奈米醫學仍處於以亞微觀規模開發醫學治療的早期階段。

奈米材料的微小尺寸類似於大多數生物分子和結構。因此奈米材料既可用於活體患者的治療，也可用於實驗室生物醫學研究和應用。迄今為止，奈米材料與生物學的整合已導致診斷設備、造影劑 (contrast agents)、分析工具和物理療法應用的發展。當

⁸ 4D 列印：一種 3D 列印方法，將時間和移動元素引入 3D 列印，可讓列印的物體在受熱時永久轉變為不同的形式。開發各種不同的可列印材料，如形狀記憶聚合物 (SMP)，一旦暴露於水和熱等元素，它們就會改變形狀。

前正在開發的奈米技術在醫學中最廣泛的應用是涉及使用奈米顆粒將藥物、熱、光或其他物質輸送到特定類型的細胞(例如癌細胞)。對顆粒進行工程設計,以使它們被吸引到患病的細胞上直接治療,減少對身體健康細胞的損害,並允許較早發現疾病。通過僅將藥物活性物質沉積在患病區域且劑量不高於所需劑量,可以顯著降低患者的總體藥物消耗(以及產生副作用的可能性)。例如正在開發將化學治療藥物直接遞送至癌細胞的奈米顆粒。

2.1.4 基因編輯

在胚胎或成人類中編輯 DNA 的想法是醫學上最具有潛力的想法之一,也是最有爭議之一。過去 10 年中,隨著基因編輯新技術的發展,人們對基因編輯的倫理問題更加擔憂。CRISPR-Cas9⁹ 的基因編輯形式比較如同“剪切和粘貼”文字處理技術,大大簡化基因編輯過程,CRISPR 基因編輯無需重新排列單詞而可以重寫 DNA,主要區別特徵是它使用 RNA 序列而不是蛋白質片段,透過互補鹼基配對識別 DNA 中的特定序列。透過基因編輯,研究人員可以關閉(disable)標靶基因,糾正有害突變並改變動植物(包括人類)中特定基因的活性。

個人化癌症免疫療法是精準醫療領域中一項重要的治療方法,將為癌症衍生的類癌器官¹⁰(canceroid, cancer + organoid)提供新的應用潛力。癌症類器官可用於生產具有增強癌症攻擊能力的免疫細胞,也可用作評估抗癌免疫療法藥物有效性的平台。CRISPR 等基因編輯技術的進步有望在現實精準醫療中發揮重要作用。將來使用 CRISPR / Cas9 技術建立精準的類器官腫瘤模型,將極大地促進功能性癌症基因體學的研究,並促進癌症治療的發展。此外,基於免疫細胞的個人化細胞(例如 CAR-T¹¹),CRISPR / Cas9 系統的開發成功地以更快,更輕鬆的方式促進 CAR-T 細胞中多個基因編輯,因此基因體編輯可以作為生產“通用”CAR-T 細胞的良好平台。

基因編輯技術可用於修飾人類的免疫細胞,以抗擊癌症或抵抗人類免疫缺陷病毒(HIV)感染,也可以用於修復人類胚胎中的缺陷基因,從而防止嬰兒免以遺傳嚴重的疾病。目前探索基因編輯技術應用於各種疾病的研究中,包括單基因疾病,例如囊性纖維化(Cystic Fibrosis)、血友病(Haemophilia)和鎌狀細胞病。2018 年 4 月歐洲批准了一項基因編輯的臨床試驗,以治療人類 β-地中海貧血(Beta-Thalassemia),自從 CRISPR-cas9

⁹ CRISPR- Cas9: CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeats) 是指最初在細菌中發現短而重複的 DNA 片段,這些片段結合與 Cas9(一種 RNA 定向核酸酶)或相似的核酸酶配對的短 RNA 序列,並且可以很容易地進行編程以編輯特定的 DNA 片段。比以前對基因組進行更改的策略更具優勢

¹⁰ 類癌器官: 荷蘭癌症研究所 Ayley Boest 博士團隊於 2018 年在《自然》雜誌上發表的一項研究,該研究表明,源自患者的癌症類器官可以激活其免疫系統,用於開發抗癌免疫療法。

¹¹ CAR-T: 嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR) T 細胞,通過引入將癌細胞識別為抗原的受體基因,為患者 T 細胞更有效地破壞癌細胞。在腫瘤治療中,個人化的患者治療是未來癌症治療發展的重要方向,而 CAR-T 治療有望成為實現這一目標的理想治療方法。

基因編輯技術問世以來，這項臨床試驗是 10 幾項試驗發起之一。這些試驗中大多數在中國，致力於在癌症中使用 CRISPR，但美國也有一些正在進行中。

全球每年約有 60,000 出生的人患有 β 地中海貧血，這是一種罕見的血液病，其中異常的血紅蛋白 (haemoglobin) 會導致貧血和血液中的低氧水平。在歐洲進行的這項試驗使用 CRISPR 技術關閉了導致這種疾病的基因，而幫助紅細胞製造出一種新生嬰兒產生不受該突變影響的血紅蛋白形式。

2.1.5 數位醫療

數位科技應用於醫學、醫療保健方面正在迅速發展。人們正在利用人工智慧 (AI) 來改善醫學診斷和治療，正在使用機器人來照顧年老的弱勢群體，正在使用計算機功能 (computer power) 來解碼 DNA，正在使用收集的基因體數據來個人化醫療治療病重的患者。

智慧手機現在出現廉價，超便攜式心電圖¹²(electrocardiogram, ECG) 單元配件，使心臟病患者可以在日常生活中監控自己的心律，必要時立即將結果傳送給心臟專家進行解釋 (並且借助人工智慧，患者現在可以自行進行基本解釋)。蘋果最新推出的智慧手錶可在配戴者的手腕上提供簡單的 ECG 測量，還提供低成本的手持式超聲波掃描儀作為智慧手機的附件，孕婦可以在家中舒適地實時觀看嬰兒的運動。

長期以來機器人一直在手術室中用於執行精密手術，但隨著機器人成本的急劇下降以及其功能的增加，現在越來越多的機器操作是在人工監督下進行工作的。以外科醫生能夠遠程控制外科手術機器人 (robotic telesurgery) 為例，使稀有的外科手術專業知識現在可以在世界各地都可以使用。到 2040 年，機器人手術輔助 (robotic surgical assistants) 的能力以及網路通信的速度和可靠性將達到人類手術專家的水平。增加機器人輔助手術 (RAS) 的需求前景將可以拉長醫療保健系統的迫切需要，使用機器人輔助手術時，通常以精確、小型化、較小的切口、減少失血量及疼痛和縮短癒合時間來完成手術，對於醫院而言，減少住院時間至關重要。

現在患者需要即時醫療建議可以使用智慧手機上的應用程序諮詢醫生，或透過視頻應用與合格的醫生交談，醫生可以開處方 (依各國監管而異) 並進行轉診 (referrals)。較有爭議的是一種 AI 驅動的“聊天機器人” (chatbot)，可以響應患者有關其症狀和健康問題的查詢。該應用程序上可以在需要時提供與人類醫生的虛擬連接，但批評者建議應該對直接與公眾互動的 AI- 醫生技術進行監管。

¹² 心電圖：一種經體壁以時間為單位記錄心臟的電生理活動，並通過接觸皮膚的電極捕捉且記錄下來的診療技術，為一種無創性的記錄方式。

藥物開發公司對新藥進行嚴格的臨床試驗時，普通人群中藥物開始使用時必須等待很長時間才能獲得真實的半軼事反饋 (semi-anecdotal feedback)，通常由醫生對患者經歷的二手描述中提供。如果製藥公司能夠直接從真實世界中使用其藥物的人那裡獲得動態數據，可想像使用導引甚至藥物本身可能會有所改進。目前製藥公司正在使用數位科技來監控患者並記錄真實世界 (real world data, RWD) 情況下的藥物性能數據。提供此類數據的見解分析，使藥物研究人員能夠改進藥物和發明新療法，並在更真實的條件下比以往任何時候都可以更有效地進行測試。從可穿戴健康技術中收集的數據，將使醫生進一步對個別患者個人化的治療，結合患者 DNA 定序獲得的訊息，將使醫生能夠以極高的精確度為患者量身定制治療方案。

未來幾年，從可穿戴設備、智慧手機應用程序和感測器收集的數據將可提供對代謝、心血管和胃腸道狀況的監控和記錄。其他監測的功能包括睡眠、神經功能、運動障礙和心理健康、孕產婦，產前和新生兒護理以及肺部健康和環境暴露等。這樣的歷史動態數據以前從未提供給醫生、製藥公司研究人員或人工智慧演算法的設計者，所獲得的見解將使醫生能夠進一步針對個別患者進行個人化治療。

人工智慧系統已經被證明具有與人類醫生一樣的能力，可以診斷某些有限和特定的疾病和狀況，但是隨著技術的速度和能力的提高，人工智慧可以診斷疾病的數量和範圍將迅速增加。在醫學中使用 AI 系統的最大好處之一是有可能解鎖隱藏在海量數據中的臨床相關訊息，進而可以幫助做出臨床決策；第二種形式的 AI (稱為機器學習) 可以從這些數據中學習，以提高自身決策的準確性。現今，AI 被用來讀取醫學掃描檢測癌症，診斷阿爾茨海默氏病，透過數以百萬計的循證醫療證據之網頁進行篩選建議診斷，提供虛擬護理服務和援助製藥企業藥物開發等。AI 還提供演算法來改善和加速 MRI 掃描，甚至創建跳動心臟的 3D 運動圖像 (同時還即時顯示每次收縮泵出多少血液)。人工智慧驅動 (AI-powered) 的自動化有可能通過減輕醫生和護士的日常活動來提高醫療保健生產率。將來，配備深度學習算法的 AI “聊天機器人” 可以減輕急診室工作人員趨向於大量湧入非緊急情況需要的患者。

從患者日常生活中收集的健康數據或動態數據 (ambulatory data collection, ADC) 是一種全新的現象，數以千萬計的人連續穿戴健康可穿戴設備產生的數據流將是巨大的，但是現在已經開發出 “大數據” 分析數據挖掘工具 (data-mining tools)，將有助於研究人員了解這些龐大的生物識別訊息庫 (biometric information)。隨著確定數據集，這些數據集可為即將發生的生理問題或疾病徵兆提供預警，從而開闢出一個全新的 “預測醫學數據挖掘” (predictive medical data mining) 領域。舉例來說，人類從事日常工作 (和睡眠) 時，從未獲得過長期的心臟數據 (cardiac data)，研究人員很有可能開發新的演算法來自動識別即將出現心血管問題的最初徵兆；同樣醫學研究人員也從未長期記錄過睡眠模式，呼吸頻率，血壓，血糖水平，壓力水平等。因此可以想像把民眾穿戴在身上的感測器整

合到所穿的衣服、居住所用的浴室磅秤、環境周邊其他的廉價感測器等，轉變為功能強大的人類預警健康系統，嶄新視野的預測醫學即可浮出水面。

2.2 美國 NATO 科學與技術趨勢 2020-2040

此研究報告取自 Science & Technology Trends 2020-2040, Exploring the S&T Edge, NATO Science & Technology Organization(Reding,D.F. & Eaton, J., 2020)。報告中提到八大新興技術中，與精準醫療有關為生物科技和人體增強技術 (bio and human enhancement technologies, BHET)，主要由 4 個 R&D 領域組成 (彼此之間有很大的重疊和協同作用)。

2.2.1 生物訊息學和生物感測器

隨著人類基因體計畫的完成，生命科學進入了“後基因體時代”(post-genome era)，出現了不同於以往經典生物實驗科學的全新研究方式“生物大科學”，如基因體學、蛋白質體學和代謝體學，從整體的角度去研究和認識生物系統中所有組成成分(基因、mRNA、蛋白質、代謝小分子等)的構成以及在特定條件下這些組成成分間的相互關係。生物資訊學及其與計算生物學有關的領域，涉及生物數據的存儲、檢索、組織和分析，特別是與人類或人類活動相關的數據，處理如此大量可用於開發和評估的數據(通常是即時的)，使人們對生物學、生化、生理及認知和社會行為有了更深入的了解。相反地，這也支持了醫學、遺傳學和生物學領域的新技術發展。

生物感測器的發展(尤其是廉價和廣泛使用的感測器)極大地促進生物數據的爆炸。生物感測器是測量生物或生化過程(免疫、壓力、熱等)，並將其轉換為電信號的設備，如今已被廣泛使用並且以多種形式出現。生物感測器可用於許多目的，例如嵌入在智慧服裝中的奈米感測器用於檢測 CBRN 劑(化學-生物-放射-核子)；治療監測(例如糖尿病)；矽光子(silicon photonic)生物感測器(Luan, E., et al., 2018)(為早期診斷工具提供更高的靈敏度、特異性和可靠性，從而可以提高體內和體外診斷的效率)；快速使用紋身(tattoos)來監測生理或認知壓力(Starr, M., 2019)；並支持生物醫學研究(Bhalla, N. et al., 2016)。目前人類生理監測技術已經可以在商業上獲得應用，並且更高級的感測器套件預計將在 2030 年以後更加成熟。

2.2.2 人類增強

人類增強(human enhancement)是指用於改善人類形態(human form)或發揮超出恢復或維持健康所必需的功能之技術。關於 BHET 涵蓋包括人類領域的範圍-生理、認知和社會領域，以及機器人外骨骼(robotic exoskeletons)，智能紡織品(smart textiles)，藥物和無縫人機界面的使用。

新的增強技術發展有可能顯著改變人體的能力，並創建集成的人機共生體 (human-machine symbiotes) 無與倫比的功能。透過跨越各種感知模態 (sensory modalities) 可以增強人類的功能，例如通過植入物、眼鏡或隱形眼鏡對成像 (imaging)、視力 (sight) 和態勢感知 (situational awareness) 等的視覺增強 (ocular enhancements)。這些視覺增強功能將可以支持數據共享，增強目標識別；人機協作 (man-machine teaming)，並且將視覺範圍擴展到可見光譜之外 (Keller, J., 2019)；另外示例為大腦的直接神經增強用於雙向數據傳輸 (data transfer)，為最複雜的腦機接口 (brain machine interface, BMI)，既可以記錄神經系統，也可以刺激神經系統。這項技術可能是最具破壞性的，2050 年之前不太可能廣泛使用，目前真正可能性是支持雙向數據傳輸和網狀網絡 (mesh networks) 的直接神經-SiO₂ (neural-silica) 連接的發展。鑑於近年來對於理解大腦的神經系統組成部分和認知結構方面取得了進步，有效地實現類似於大腦的算法，可以提供可能的神經電子組件直接與生物濕體 (biological wetware) 進行腦機接口的新技術，例如一種新型的“人工突觸” (artificial synapse)，由一個“電化學神經形態有機裝置” (ENODE) 組成。神經形態計算方法的靈感來自於人腦的工作方式，在生物大腦中當學習某些東西時，電脈衝跨過突觸從一個神經元流向另一個神經元，突觸包括由神經遞質 (neurotransmitters) 組成的突觸前末梢 (pre-synaptic ending) 和具有這些神經遞質受體位點的突觸後末梢 (postsynaptic ending)，這些突觸前和突觸後末端之間存在小間隙或突觸間隙。具有非馮諾依曼 (non-von Neumann) 架構和類似模擬處理器的超高速、超低功耗的神經形態電子組件提供了包含自動系統和異構計算機 (heterogeneous computer) 架構這些設備的可能性。這樣的系統將能夠執行大腦擅長但當前阻礙傳統計算機的任务，例如廣泛的異構數據分析 (heterogeneous data analysis) 和視覺場景處理 (visual scene processing)。這些設備與生物系統的接口將為神經疾病提供新的治療方法，並改善大腦和電子設備之間的接口機制，從而更好地控制假肢 (artificial limbs)。

由於費用高昂 (每套超過 25,000 美元)，外骨骼在商業領域的廣泛部署在短期內可能仍會受到很大限制。然而諸如在物流 (例如倉庫)、建築和製造 (例如汽車和航空) 等領域，外骨骼時代已經開始 (Best, J., 2019)，以減輕工人負擔提高效率並減少傷害。預計到 2025 年，外骨骼市場將達到 18 億美元，高於 2014 年的 6800 萬美元 (Thilmany, J., 2019)。

其他增強人類能力的方法包括開發新的生理和藥理學認知增強 (physiological and pharmacological cognitive, PCE) 技術，並具有良好的可重複性、醫學、倫理、法律和政策方面的考慮。直接周圍神經刺激和其他非侵入性方法也可用於增加突觸可塑性 (synaptic plasticity)，以改善認知能力和學習能力 (DARPA, 2019)。

混合實境 (mixed reality) 是人類增強的另一個示例，它融合了現實世界和虛擬世界，以創建新的數位或製造實境，其中實際和數位物件即時共存並互動。應用情境包括

用於飛行員的抬頭或頭戴式顯示器，以即時了解情況；數位座艙 / 窗戶 (digital cockpits/windows)，逼真的訓練環境或提供免提的工作 (hands-free job) 表現幫助。擴增實境 (augmented reality) 和虛擬實境 (virtual reality) 是混合實境的子集，計算機模擬模型通常用於提供這些體驗。最近針對頭戴式，透明的虛擬顯示器 (virtual displays) 發布了大規模商業產品的嘗試，重新引起了人們對使用頭戴式或身體佩戴式虛擬顯示器的興趣。根據參考文獻指出 (Emanuel, P. et al., 2019)，這些技術將在未來 20 年迅速成熟，並且主要由商業市場驅動。

社會領域 (social domain) 是人類生存的基本要素，社交網絡 (social network) 和媒體的形式提供了社會增強的技術。社交網絡是社交互動和個人關係的網絡，社交媒體 (social media) 是可以用於社交網絡的一組媒體。在過去 15 年中 (Mohsin, M., 2019; Guzman, A., 2016)，社交媒體和網絡幫助重塑了社會、經濟和政治世界，每日用戶超過 35 億 (佔世界人口的 45%)。社交媒體已被廣泛且迅速地接受，並且具有影響個人和社會觀念和行為的巨大力量。因此，對於聯盟的防禦、資訊安全性 (security and safety) 變得至關重要。

2.2.3 醫療對策及照護

提出生物標誌、生物感測器 (含體內和體外) 和微陣列技術用於合成或天然病原體之診斷及反應，即時監控治療情況。生物標誌、新型藥物、基因治療及生物工程將提高護理及康復有效性。新的醫療對策以及更普遍的生物醫學技術發展方面，在生物資訊學、生物感測器、人體擴增 (human augmentation) 和合成生物學領域應齊頭並進。例如傷亡護理和神經接口方面的應用研究將有助於支持循證醫學 (evidence-based)、手術準備 (operational readiness)、增強的免疫能力、疾病 / 生物威脅的預測和檢測，以患者為中心的醫學，快速發展的 CBRN 對策，透過新的神經接口和具有 AI 功能的機器人假肢技術改善康復，並為輕度顱腦損傷 (mild traumatic brain injury, mTBI) 和創傷後應激障礙 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 提供新的診斷和治療選擇。

合成生物學涉及生物體的精確基因操縱 (genetic manipulation) 和工程化 (engineering)，以用於科學研究以及開發自然界中未見的獨特特徵和能力。合成生物過程可以產生新的有機分子，無法直接製造的新材料，甚至是新的生物製造範例。合成生物學是建立在人類傳統上的遺傳操作，例如作物育種 (crop breeding)、馴化 (domestication) 等。儘管如此，由於分子生物學、系統工程、資訊科學和其他新興技術領域的融合，合成生物學已經開始迅速發展。

合成生物學涉及 DNA 序列操作和所得複雜分子開發的協同技術 (synergistic technologies)，例如 CRISPR/Cas9 (Plumer, B., 2018) 的集成環境。前者包括涉及數據和資

訊科學以構建新分子；後者涉及專門的生物和化學工程以擴大生物學領域，生產出有意義數量的新生物及其產品。

生物工程是一個具有廣闊前景的研究領域，使用 AI 和基因設計構建多細胞生物系統 (multi-cellular biological systems) 或系統中系統 (systems-of-systems)，目標是創建具有工程特性的生物材料。該領域的發展包括用於奈米級製造 AI 優化的異種機器人 (xenobots)(即專門的生物機器人) (Guardian,T.,2020；Kriegman,S.,2020) 和活的生物感測器 (例如持久性水生或陸地感測器或 CBRN 監測) (DARPA, 2019)。

2.2.4 合成生物學

合成生物學是人類基因體計畫實施以來基因體學、生物資訊學和系統生物學等學科交叉的產物。近期主要是在微生物學領域的應用，基本目的是要利用高通量基因合成的方法合成基因、基因功能模組，最後達到重塑生命體的目的。主要研究方向有：重新設計或改造自然存在的細菌和病毒等簡單生命系統，設計和構建新的生命元件，合成新的生物材料 (如核酸和蛋白質) 等生命物質，利用現有生物系統規模化生產氨基酸、多肽、小分子藥物等產品。實際應用實例包括開發新的巨噬細胞 (macro-phages)(Yang, H. et al., 2019)、植物、昆蟲 (Bextine, B., 2018)、病毒構建的電池 (viruses constructed batteries) (Oberhaus, D., 2020) 和用於奈米規模製造的異種機器人等。

合成生物學對民用和國家安全部門的未來貢獻範圍和大小，目前還很不確定。但是無論在何處應用或利用，該技術領域都會產生實質性影響。對於新的病原體、新的生物製劑或化學製劑將具有更明確的工程設計和目標效應，需強化應對能力來避免其可能帶來的重大健康和 safety 之挑戰，包括許多道德和體制上的挑戰需要緩解。可以想像合成生物學將在未來人口健康等領域得到廣泛地應用，例如借助新型生命體實現藥品、疫苗的批量生產，製造和構建自然界中不存在的人工生命系統，通過修復細胞功能、消除腫瘤、刺激細胞生長和使某些決定性細胞再生，實現治療各種疾病的目的。

2.3 德國前瞻明日世界方向

此研究報告取自 Foresight-Prozess III im Auftrag des BMBF (BMBF, 2020)。報告中提到德國前瞻計畫建立四類不同的未來雷達 (主流、利基、前鋒、實驗室四大類) 以建立未來趨勢導向的研究及教育政策。主流類主題是指在學術界或政治領域已被廣泛關注，未來具備特殊發展動力，且可預期將出現質與量發展變化之主題；利基類主題是指泛及公眾所知，但在感受與認知上尚未得到必要關注；前鋒類主題是指目前雖仍僅被個別的領域專家群討論，但卻具有改變典範結構的潛力；實驗室類主題是指目前仍處於研發早期階段，包括新的構想、論文或當前具爭議性，無法評估其長期發展趨勢。

2.3.1 主流類主題：罕見疾病治療 (極高共識)

世界衛生組織列出 5000 多種所謂的罕見病疾病，每 2000 人中就有一人受到影響，儘管發病率低，但對罕見疾病總病例數而言，患病率卻相對的高，整個歐盟估計有 3000 萬人罹患罕見疾病，光德國就有約 400 萬人。許多罕見疾病目前仍無可靠的診斷，患者平均等待正確診斷的時間為三年，由於症狀會與其他疾病之症狀類似，醫療專業人員會根據經驗法則，但反而造成誤判。為了能夠在將來更迅速與準確地診斷出諸如囊性纖維化或亨廷頓舞蹈症患者 (Huntington's Disease, HD) 之類的罕見疾病，全球醫學專家致力提供有效的醫療技術和為罕見疾病發明孤兒藥 (orphan drugs)。治療罕見疾病的成功關鍵在於對患者早期和準確的診斷，提供有效的治療，並對疾病本身有更多認識。德國慢性罕見疾病聯合協會 (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V.) 擔綱協助患者、患者家屬及主治醫生之重任，該協會正著手建立中央資料庫，由於並非每一種罕見疾病皆可確保有效的治療，孤兒藥分級對罕見疾病治療有某程度的幫忙，預期到 2025 年透過人工智慧技術，罕見疾病診斷程序與結果得以持續進步與更為精準。例如柏林健康醫療研究中心 (Berliner Institut für Gesundheitsforschung) 所建置的智慧搜索引擎工具 Phenomizer，在資料庫中可以搜索到已標準化的醫療術語和可能的診斷建議，提高診斷罕見疾病的效能。新生兒篩檢 (neugeborenen-screening) 將來透過一滴血就可得知是否出現嚴重的罕見疾病。大多數罕見疾病主要來自基因突變，因此科學家也希望透過 CRISPR / Cas9 人體基因編輯 / 基因剪補技術研究來進行基因治療。

2.3.2 前鋒類主題：仿生機器人 (高度共識)

機器人經過編程可分析人類臉部表情，能當看護也能與孩子一起學習。他們與人類越來越相似，可以看、聽與觸摸以及精通各種人類動作 (例如跑步或跳躍)，但是到目前為止，這些仍然是電子機器人。為了進一步改善對機器人的認知和將來的可能用途，科學界正在研究新一代活機器人 (仿生機器人)，結合合成生物學與機器人技術，將活細胞和電子元件相互結合，並且使用幹細胞創造 100% 生物組織組成的生物機器人 (bioroboter)。

一些研究人員的目標是研發具有嗅覺的機器人，Fraunhofer IPA 和加州新創公司 Koniku 正在研究生物感應器做成機器人的電子鼻 (elektronische Nasen)。應用活細胞於感應器中，並對細胞受體進行編程以設定它們應識別的物質，透過對受體 DNA 的基因操作，機器人將來可能比人類和動物的嗅覺更精確。2.2.2 節提到以神經電子組件直接與生物濕體進行腦機接口製造所謂濕體機器 (wetware-Maschinen) 外，機器人可以包括生物系統等有機特徵，例如聞到人的健康狀況 (疾病、懷孕) 或稽查走私毒品和爆炸物。更進一步的活生物機器人 (bioroboter) 是由活細胞製成，必須被餵食以使細胞保持生命。佛蒙特大學 Xenobot 是第一個可以用電腦編程的生物，該生物機器人由青蛙細胞組成，

可以運動、游泳、輕量運輸、甚至可以團隊合作。它的形狀不像傳統的(人形)機器人，而是可以按照其任務而不同，可以想像將來使用 Xenobots 作為世界海洋的清潔人員或操作中的迷你助手等。目前生物機器人的研究仍處於起步階段，預期到 2035-2040 年伊利諾伊大學可以建造由肌肉纖維製成毫米大小的生物機器人(bio-bots)，Osh Agabi 公司發明出一個具有 100 億個神經元(人腦大約 860 億個)的濕體機器人。

2.3.3 前鋒類主題：防止老化(中度共識)

未來有多種方法將衰老的極限往後延長人的壽命，同時也正在研究延壽的老年族群如何造就更高的生活品質，例如減少因高齡引起的相關疾病，增進身心健康。目前研究顯示，生物標誌物將會是影響老化的重要因素，可以確定一個人的生物年齡，例如不同的氨基酸或好膽固醇與壞膽固醇的比例等，基於此將來可以開發出停止、或甚至逆轉老化的方法。最新研究衰老和老化引起的病變主因是免疫系統的逐漸退化，從白細胞(leukocyte) 活化出的 T-細胞是一種淋巴組織的細胞，它們在免疫系統中扮演重要角色，當淋巴系統的胸腺組織收縮時，受到損傷和失去活力的體細胞無法被完全消滅，它們便會在體內蓄積並引發典型的衰老跡象。

解決衰老問題最直接的因應療法就是利用藥物檢測和破壞體內衰老細胞，方法之一是利用特殊活性物質幫助胸腺的再生(regeneration des thymus)。第一個實驗研究中可以將受試者的表觀遺傳鐘(epigenetische uhr)倒轉(進一步的科學評論仍在進行中，例如進行對照組的測試)；另一個更長壽更健康的來源是青少年血液的管理(verarbeitung juvenilen bluts)，實驗顯示，用年輕同種異體血液處理的年長實驗鼠不但有更好的記憶力，大腦發炎症狀也更少。維持健康或延長壽命的療法仍處於早期測試階段，並且大多侷限在小範圍人類受試者群體。真正有擴大性影響的時間點很有可能落在 2030 年代間。生物標誌物鑑定(identifizierung von biomarkern)的進展是該過程中必不可少的步驟。

2.3.4 前鋒類主題：人體治療、優化和增強(中高度共識)

人類一直努力自我超越讓自己變得更好，生物科技和工程技術為人類開啟更接近夢想的路。過程中研究人員成功將新的感知植入老鼠體內，或是人類利用思想控制外骨骼機器人或機械手臂。越來越多的私募資金流入新研發案。埃隆·馬斯克(Elon Musk)的公司 Neuralink 正在研發使人與人工智慧的融合。

完善人類的傳統方法幾乎都是從增強專注力和記憶力之類的神經增強劑(neuro-enhancer)著手，亦即借助 CRISPR/Cas9 人體基因編輯/基因剪補技術，將來可以精確快速地改變生物和植物的遺傳物質。以這種方式可以消除諸如癌症和抵抗 HIV 之類的疾病，預期至 2040 年可以調整胚胎的遺傳特徵以預防病變，2018 年中國科學家就聲稱已經改變了兩個胚胎的基因體，進而使它們對 HIV 免疫，因此可以防止父母感染嬰孩，

此公告引發憤怒，因為它違反了道德界限。讓孩子可以變得更高、肌肉更健全、更聰明，這類生物技術性的干預可能會改變未來世代人類的特徵。另一種研究方向是改善人類身體活動的功能。現代義肢 (prothesen) 和植入物 (implantate) 不僅可以彌補缺陷，還可突破人類可能的極限，例如人造眼睛 (künstliches auge) 不僅能恢復喪失的視力，還可知覺到以前難察覺的事物。其中的關鍵技術是人與機器之間透過腦機接口溝通，如果使用這些技術在大腦和延伸物件 (erweiterung) 之間建立一個介面，如此一來，機器人手臂就可以像自己在控制一樣，還有人造眼睛所感官的訊息也如同大腦處理感官訊息一樣。

2.3.5 主流類主題：未來癌症診斷與治療 (偏高度共識)

德國每年大約有 48 萬人被診斷出罹患癌症，癌症形成是因免疫系統無法正確識別錯誤分裂的細胞，因而無法消滅癌細胞。癌症是世界人口主要死因之一，根據世衛組織專家預測，隨著診斷和治療技術的進步，但到 2040 年全球新病例的增長仍達到每年約 2900 萬至 3700 萬例。

癌症的病因及病程具有多樣性，因此不能採用通用的方法治療。對症性的確認癌症類型及不同治療方法是研究人員和患者的期望。透過「液體活檢診斷」(liquid-biopsy-diagnostik) 能夠在早期階段檢測出患者血液中某些類型癌症的機會，並同時分析其可治療性。AI 將越來越能協助醫生進行癌症診斷，例如治療中使用「免疫檢查點抑制劑¹³」(immuncheckpoint-inhibitoren) 可解除免疫系統對腫瘤細胞的盲目性，免疫檢查點抑制劑是一種單株抗體，可以阻斷腫瘤對免疫系統的抑制，間接活化免疫系統的「辨識」與「毒殺」癌細胞的功能，增強身體內源性抗腫瘤免疫反應，達到抗癌的效果。

利用 CRISPR/Cas9 人體基因編輯 / 基因剪補技術可進行類似「再活化過程」，讓免疫系統 T 細胞的細胞表面可被修補到有能力再次攻擊腫瘤細胞。借助分子診斷技術則可更具體、有效地設計診斷出癌症 (例如乳腺癌，肺癌或白血病) 的治療方法，從而實現個人化的治療。先進治療藥物在幾年內亦有希望提供高度個人化的治療方法。活細胞內、或從活細胞及組織中產生高度特殊合成活性的成分，則可在體內擔任特定的防禦任務。目前已存在多種癌症的治療方法，將來癌症治療會更加專業化，預期至 2040 年更能針對每個癌症患者的具體情況與類型對症下藥，個人化治療將成為抗癌最有力武器。

2.3.6 前鋒類主題：人體再生醫學 (偏高度共識)

再生醫學是醫學領域最新興起的一門綜合性強的交叉學科，是通過生物體內組織與器官中自身所具有修復功能的幹細胞或者植人具有多分化潛能的幹細胞、功能組織與器

¹³ 免疫檢查點抑制劑：殺手 T 細胞是對付癌細胞的主力部隊，但殺害力過強有時會誤殺正常細胞 (稱為免疫過激反應)，因此有一種阻止機制。殺手 T 細胞身上有一種叫 PD-1 的表面蛋白稱為「檢查點」，與它匹配的是正常細胞身上的 PD-L1，當 PD-1 與 PD-L1 成功結合時，殺手 T 細胞就認為這是個正常細胞，不能殺。

官來修復、替代和增強人體內受損、病變與有缺陷的組織與器官，達到治療重大疾病的目的。墨西哥水棲型兩棲動物蠵螈，俗稱六角恐龍 (Axolotl)，本身具有再生能力，可以恢復四肢、器官以及大腦和心臟的整個部分，顯然是再生醫學的一個研究典範。

幹細胞與基因治療是血癌的治療標準，未來還可用來治療糖尿病和肥胖症等常見疾病，人工組織再造 (組織工程) 領域正迅速增長。科學家越來越強化利用 3D 列印去取得細胞的組織和載體材質，以使用於腫瘤研究，亦能產生替代性組織和具功能性的器官。透過使用器官受贈者自己的細胞組織，將來可以防止排斥反應，增加捐贈器官的成功利用率，並降低成本。然而，未來技術的推廣及私人企業相關的研發製造，都會面臨到品質和數據資料保護標準的挑戰問題。再生醫學的另一個未來領域則是嵌合體研究，其使用異種移植嘗試在動物體內生長出人體器官和細胞簇。最近幾年來，美國繁殖了第一批人類-豬與人類-猿猴的嵌合體，由於其與人類的生理解剖相似，可被視為將來的器官供體，藉此希望提高目前僅 20% 以下移植器官的利用率，並降低等待器官病患的死亡率。然而，醫學倫理仍對靈長類和嵌合體之相關動物研究持批評與保留的態度。世界各國的法律規範及嚴謹度都不同，社會對動物實驗的接受度也不一。

雖然異種移植領域各國在道德上持保留態度，但也都認同再生醫學的益處。再生醫學研究仍處於初期階段，迄今尚未有 3D 列印的器官或動物器官移植體內之基礎實驗。預計 2023 年全球每年會有 20% 的增長速度，尤其是組織工程學。雖然存在障礙，但生物和人工器官的備件庫落實存在，似乎只是時間早晚的問題。

2.4 俄國 2030：科學與技術前瞻

此研究報告取自 Russia 2030: Science and Technology Foresight (Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 2016)。由俄羅斯聯邦教育與科學部 (Ministry of Education and Science of the Russian Federation) 發布，透過對超過 2,000 名專家所進行的德菲調查，篩選出重點發展之科學技術領域，藉以解決未來可能發生之各種社會和經濟問題以及提升該國的競爭優勢，七個優先領域的研究包含資訊和通訊技術、生物科技、醫學與醫療保健、新材料和奈米技術、環境管理、運輸和太空系統、能源效率和節能。報告中提到“醫學和醫療保健”優先領域中激烈影響世界市場動態的創新產品和服務之年代預測。

2.4.1 遠程醫療、診斷及手術光學產品

積極引入資通信技術，使用設備來監測生物體的當前狀況，尤其是遠程監測，可以同時監測一大批患者，持續監測生物體的參數和患者的健康狀況 (必要時採取任何緊急措施)，提供醫生指示的正確性和及時性，並使各個監控設備與醫生的遠程工作地點之間能夠進行通信。如此可以滿足遠方對診斷方法和監測日益增長的需求，以提供遠距離

的諮詢、操作和程序；導入新的手術光學設備以替代（或補充）傳統醫療設備可減少組織創傷，不僅減少手術所需的時間，而且還可以減少患者住院的時間；另外硬件和軟件系統分析低和高分子標記物分子數據，可使用小型質譜儀對蛋白質、核酸和低分子代謝產物進行高性能分析。這些系統的獨特之處在於它們具有快速識別分子結構的能力，使得這些技術解決方案在生化診斷中非常需要。相關的創新產品市場在手術設備方面如侵入式可視化系統、機器人、手術雷射及微操縱系統（用於高精度手術操縱）等；在診斷系統方面如高靈敏度感測器、蛋白質體和基因體生物標記、低/高分子的標記定性和定量數據多因素統計分析等，這些創新產品在 2020 年之前已經實現。

2.4.2 高靈敏度生物感測器及大分子標誌物統計分析軟件

高靈敏度生物感測器基於儀器或實驗室研究方法，根據客觀操作指標（物理或化學等）的變化，測量人體生理參數，診斷和識別體內各種器官和生理系統功能的偏差和故障，將會出現多成分測量系統，該系統將與基於化學計量方法 (big data and advanced analytics, BDAA¹⁴) 和人工智慧的分析程序集成在一起，對人體生化數據進行收集、分類、存儲及檢索和分析。研究探索新的高靈敏度生物感測器和生物數據 (bio-data) 收集方法，以檢測生物標誌物，以及處理和利用大量的個人化、世代 (cohort)，情報 / 監視和偵察 (intelligence, surveillance and reconnaissance,ISR) 和環境數據；分析靜態大分子標記物的軟件系統能進行更深入的基因診斷（主要用於遺傳和孤兒疾病），此產品組的市場擴展將有助於最大程度地減少臨床實驗室中的分析過程，並出現特定的個人化診斷方法，不需要昂貴的設備和組件的新系統可以成功地與質譜儀和其他現代分析技術相競爭。這些創新產品技術將在 2020-2025 年實現。

2.4.3 生物電子接口及細胞培養製劑

醫學領域通常以“仿生學” (bionics) 來描述用機械代替或增強身體的各個部位。用更寬廣的觀點來看，仿生學的目標是“融合有機體與機器”。這種方法將產生一個混合系統，將生物和機械部分融合為“機器人” “cyborg” (“cybernetic organism” 的縮寫)。生物電子接口是將電子設備與生物組織（通常是神經細胞膜）整合在一起，以在各種條件和環境下執行重要的過程和身體機能。從醫學角度來看，必須將可植入式晶片、仿生假肢、植入的人工感知器官以及各種生物技術系統和醫療設備的電極之間相連接。因此，電子感官器官以及由新材料製成且具有更高兼容性的假體很可能會得到開發。仿生學不僅限於可見的四肢或器官，一種結合電子設備和活體組織的仿生心臟貼片 (bionic heart patch)(Tal, D., 2016)， “像人的心臟組織一樣收縮和膨脹，但像機器一樣自身進行調節”，該貼片可以將藥物直接遞送到心臟，並且可以對其進行遠程監控。另一項正在

¹⁴ BDAA：大數據分析是對非常大的、多樣化的大數據集使用先進的分析技術，這些大數據集包括結構化、半結構化和非結構化數據，來自不同的來源，大小從 TB 到 Zettabytes 不等。

研究的仿生胰腺(bionic pancreas)，智慧手機從葡萄糖監測儀接收數據，計算正確的劑量，並驅動兩個泵來管理胰島素或胰高血糖素(glucagon)。另外一項創新市場是使用細胞培養製劑刺激再生過程將有可能克服以前被認為是無法治癒的疾病，因為患者具有繁殖自己的細胞或將細胞引入體內的潛力。改變細胞培養條件(例如將其置於低氧環境中)，可以根據所需結果改變各種因素之間的關係，例如刺激或抑制血管生成，凋亡和受體細胞的增殖等。這些創新產品技術將在 2020-2023 年實現。

2.4.4 活細胞藥物及基因護照

引入活細胞藥物，無論是自體、供體、原代、培養、分化和修飾等途徑，將是構成細胞療法和組織工程的基礎，將幹細胞移植到人體的某些部位，並在此基礎上設計等同物幹細胞，可以恢復受損組織和器官的結構和功能。從患者組織獲得幹細胞的技術將可能使治療材料在數小時內製造。選擇性培養和分化這種類型細胞的技術將允許對各種病理進行快速有效的治療。這些技術新的基本特徵是，從患者自身分化的組織中提取的幹細胞與患者身體完全兼容，在這方面可以排除感染。另外一項創新市場是個人化醫療，其關鍵範例是以“對患者的治療”取代“對疾病的治療”，這是指新的監測、診斷、預防(prophylaxis)和治療技術。在診斷中，方法的個人化將引發對於分子篩選(molecular screening)和分析生物大分子結構的高性能實驗室技術的需求。基因體篩選技術在近期的將來以及中長期，高性能的蛋白質譜分析技術(protein profiling technologies)將特別需要。而過渡到預測和個人化醫療的重要步驟是廣泛傳播來自個人DNA分析數據的基因護照，根據所提供的遺傳信息，醫生不僅可以正確地提出診斷並選擇最合適的治療方法，而且可以在揭示病理過程的真實圖像之前，警告患有特定疾病的任何可能的疾病發展。這些創新產品技術將在 2024-2026 年實現。

2.4.5 生物可替代材料

刺激體內細胞再生、活性和分化的新材料為治癒肌肉骨骼系統疾病、各種病因傷口、心血管疾病等提供了應用潛力。新的生物材料為細胞提供了適合其生長、基質合成及發揮其功能的生物活動空間，生物材料支架降解前為三維組織形成提供了臨時的機械支撐，同時也是未來所構建組織與器官的三維形態模板。細胞與生物材料之間的相互作用是組織形成，即組織工程化組織構建的關鍵，生物材料上細胞接種必須保持一定的高密度，生物材料降解速率必須與細胞的生長與細胞外基質合成速率相互匹配，可生物降解的聚合物材料離開組織，並分解為天然代謝產物，才能保證組織構建的成功。創新技術領域是基於生物工程“移植”技術，並且需要以必要的速度再生細胞，並隨後基於這些細胞直接在體內形成各種組織和器官。新技術將有助於加快所有類型組織的癒合，防止粘連的形成，並減少術後併發症的發生，從而顯著提高患者的生活品質。這些創新產品技術將在 2026-2029 年實現。

2.4.6 腦機接口

腦機接口在某些方面也稱為心機接口 (mind-machine interface, MMI)、直接神經接口 (direct neural interface, DNI) 或腦計算機接口 (brain computer interface, BCI)，是大腦與外部設備之間的直接通信路徑。BMI 既可以從大腦收集訊息，又可以將訊息輸入大腦，例如恢復失去的感覺，使其能夠與環境互動。一種增強的、更複雜的是“雙向” BCI，它可以記錄大腦活動並將刺激傳遞給神經系統，例如以增強或重新分配來自大腦受傷部位的訊息。從長遠來看，預計會出現“腦機接口”，這些系統可以將電子脈衝從人體的神經系統傳遞到電子設備，然後再傳遞回去。這一成就將在神經假體中找到廣泛的應用，特別是在發展仿生感知器官時，該領域的發展未來將會導致創建人類智力 (外皮層) 功能部分的系統，以進一步改善認知過程。相關創新產品技術將在 2028-2032 年實現。

2.5 日本第 11 回科學技術預測調查

此研究報告取自 2019 年日本科學技術政策研究所 (National Institute of Science and Technology Policy) 以 2040 年為目標年度，展望至 2050 年，透過水平掃描 (horizon scanning)、visioning、德菲調查與情境法來描繪科學技術的未來樣貌與社會的未來藍圖，並將之整合，以擘劃科學技術發展帶來的社會未來樣貌，調查範圍包括 7 大領域，共 702 個議題，報告中有提到健康、醫療、生命科學領域，區分為健康資訊及社會醫學、腦科學 (包括精神 / 神經疾病，認知 / 行為科學)、衰老和非傳染性疾病、藥品 (包括再生 / 細胞藥物產品和基因治療產品)、醫療器械開發、生命科學基礎技術 (包括測量技術、數據標準化等)、健康危機管理 (包括傳染病、緊急醫療、災害醫療)。本報告將相關議題區分為 3 類如下所述：

2.5.1 精準治療

精準治療議題是利用基因體編輯或蛋白質基因工程技術開發出來的基因藥物及細胞療法，相關前瞻議題的實現年如表 2.1 所示：

表 2.1 精準治療相關前瞻議題實現年

議題	技術實現年	社會實現年
利用細胞移植與基因療法來治療中樞神經網路功能不全(帕金森綜合症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、脊髓損傷等)	2029	2030
利用新一代基因體編輯技術,廣泛實現基因修復治療、單基因遺傳病治療的基因治療法	2029	2033
使用基因改造 T 細胞產生對實體腫瘤具免疫控制的免疫療法	2028	2030
透過系統性理解慢性病病況(理解基因調控網絡)的藥物治療法	2028	2032
以先天性遺傳疾病為對象的高安全性子宮內遺傳治療法(胚胎基因體)	2032	2037
預防生殖細胞劣化以免不孕	2032	2035
細胞靶向性治療的胜肽、抗體醫藥新技術	2027	2029
能夠靶向性送達組織、器官並實現細胞內藥物傳輸系統(DDS)技術的核酸藥物	2028	2030
(核酸以外)能將藥物或基因輸送至標靶細胞內特定部位的奈米載體系統	2030	2033

同種異體幹細胞來源是一個具有相當吸引力的選擇,可以提前獲取足夠數量的幹細胞,並將其用於廣泛的存儲和分發。其來源可以從健康的成人供體或多能性來源,例如胚胎幹細胞(embryonic stem Cell, ESC)獲得。目前使用 ESC 針對黃斑營養不良(macular dystrophy)、黃斑變性(macular degeneration)和脊髓損傷(spinal cord injury)進行 I 期試驗(ClinicalTrials.gov 標識符 NCT01345006、NCT0134493 和 NCT01217008)如果是安全的,臨床試驗的數量可能會以前所未有的速度增長,並且擴大幹細胞治療在創傷性損傷、肌肉營養不良(muscular dystrophy),帕金森氏病(Parkinson's disease),甚至多發性硬化症(Multiple Sclerosis)和肌萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis)中的應用範圍。

基因療法也稱為“活藥物療法”(living-drug therapy)是用於治療或預防基因觸發的醫學病症的多種類基因改變技術。基因治療著眼於產生異常蛋白質(或根本不產生蛋白質)方式的突變基因。除了變異之外,基因治療的基本原理是這些缺陷基因被治療性基因(也稱為“功能性基因”)替代或失活,該基因通過病毒或“裸露的 DNA”進入人體。過去 10 年中,基因療法的研究吸引了私人 and 公共投資的興趣,研究通常集中於可追溯至特定基因功能且無法透過其他知名方法治療的疾病。因此,大約 80% 資金用於癌症,

單基因疾病 (即由一對基因觸發的疾病) 和心血管疾病 (Samantha, L. et al., 2018)。

網絡藥理學在基因體學、蛋白質體學、代謝體學等體學研究的基礎上，綜合應用數理科學、資訊科學以及傳統的藥理學、分子和細胞生物學方法和技術，構建、分析疾病相關生物網路，研究其網路動力學行為。在此基礎上發現和評價新的藥物或對現有藥物的作用機制進行深入研究。目前的網路藥理學研究技術是將高通量篩選 (high throughput screening, HTS) 技術和藥物設計等方法與高內涵篩選 (high content screening, HCS) 技術相結合。高內涵篩選是指在保持細胞結構和功能完整性的前提下，盡可能同時檢測被篩樣品對細胞生長、分化、遷移、凋亡、代謝途徑及信號轉導等多個環節的影響，從單一實驗中獲取大量相關資訊，確定其生物活性和潛在毒性。國外業界人士認為，如果說高通量自動化 DNA 定序技術對順利完成人類基因體計畫的貢獻是革命性的，高內涵篩選等技術在今後藥物發現中將起到同樣的關鍵作用。因此，網路藥理學代表著創新藥物研究策略、方法和技術發展的必然趨勢。

在體內進行胎兒的治療性編輯，編輯機制是以原位修飾細胞傳遞給胎兒。當許多器官系統充分發展時或發展中，早期對引起疾病的變異進行原位校正可能比出生後的體內編輯更有效。子宮內幹細胞療法已經嘗試過 (但效果有限) (Couzin-Frankel, J., 2016; Waddington, S. N. et al., 2005)，因此新興醫學領域接受了子宮內療法的一般概念。現在也成立了國際胎兒移植和免疫學學會，該學會每年舉行會議，審查胎兒基因治療的前景和進展。目前監督機制解決了關鍵問題，胎兒外科手術已經用於臨床護理中，子宮內胎兒基因治療引起了越來越多的關注 (McClain, L. E. & Flake, A. W., 2016; Waddington, S. N. et al., 2005)。

多能幹細胞起源於早期胚胎，這些細胞可以在培養中產生 ES 細胞。理解人類胚胎發育將可提供對多能性的起源和調控以及如何將這些知識轉化為用於再生醫學改良幹細胞的見識。此類研究的潛在好處不僅限於胚胎幹細胞，還可以在植入前的早期胚胎中確定產生卵黃囊 (yolk sac) 和胎盤 (placenta) 的細胞類型。卵黃囊和胎盤在懷孕期間與母親建立了至關重要的聯繫，並提供營養和其他使胚胎得以存活的因素，這些組織中的缺陷會損害妊娠，導致流產 (miscarriage)、早產 (premature birth) 或產後異常 (postnatal abnormalities)。更好地了解卵黃囊和胎盤是如何產生的，將有助於改善克服不孕症和預防早期流產的技術，以及了解和預防先天性畸形。

單株抗體 (monoclonal antibody, mAb) 是目前針對多種疾病的靶向治療藥物，早期的單株抗體具有免疫原性和免疫複合物形成的傾向，因此治療潛力有限。將鼠雜交瘤細胞系產生的編碼抗體可變區的基因與編碼人類 IgG 恆定區的基因連接，然後轉染到鼠骨髓瘤中，再轉染到永生的哺乳動物細胞中，即可產生具有人源化 (humanized) 及確定特異性的嵌合 (chimeric) 抗體。嵌合和人源化技術的進步極大地改善了單株抗體的性能。最

近，人類轉基因 (transgenic) 和噬菌體展示技術的使用已允許開發完整的人類單株抗體。儘管通過這些修飾大大降低了免疫原性，但在患者中誘導免疫反應的潛力仍然是一個重大問題。由於快速的腎臟清除和蛋白酶降解，胜肽的半衰期很短，許多策略可以減輕胜肽的不穩定性，市售治療劑中使用的一種方法是將胜肽或蛋白質與 PEG 化學綴合，即聚乙二醇化 (PEGylation)，以增加分子的半衰期。這種方法顯著增加了胜肽的流體動力學半徑，通過逃避快速的腎臟清除而延長循環半衰期。其他半衰期延長策略，包括與天然長半衰期蛋白，例如白蛋白或人類可結晶的抗體片段 (crystallizable antibody fragment, Fc) 結構域的基因融合，或胜肽候選物和惰性多肽的基因融合和重組生產，例如 “重組 PEG” 或均質氨基酸聚合物等。因此對於前導性胜肽分子 (lead peptide)，需要對蛋白酶抗性 (protease resistance) 的氨基酸序列進行改造以提供改善藥物代謝動力學的特徵，包括對胜肽的許多化學優化，特別是胜肽的環化 (cyclization)，或摻入非天然氨基酸或其他化學修飾以保護胜肽免受蛋白酶降解。

外源性核酸傳遞至靶細胞的基因治療被認為是預防和治療多種疾病具有前途的策略方法，包括癌症、囊性纖維化、心血管疾病、艾滋病和糖尿病等。然而，由於核酸在生理條件下不穩定性和無法穿透質膜 (plasma membrane) 的能力，因此不能直接良好地遞送核酸。為了成功地進行基因治療，不可避免地需要安全有效的基因傳遞系統 (gene delivery system) 來協助核酸的封裝 (encapsulated) 並傳遞到細胞的有效位點 (Ziyao Kang, Q. M. et al, 2019)。病毒載體 (viral vectors)，如腺病毒、腺相關病毒和逆轉錄病毒載體 (retrovirus vectors) 由於具有精確編程 (precisely programmed) 的感染特性，因此在基因傳遞中很有效果。但臨床應用中的使用具有幾個基本缺點限制，包括其固有的免疫原性 (immunogenicity)，最小的核酸封包能力 (packaging capacity) 以及與野生型病毒重組的風險。非病毒基因傳遞載體可以由多種材料製成，例如無機奈米顆粒、碳納米管、脂質體 (liposomes)、蛋白質和肽基奈米顆粒 (peptide-based nanoparticles)，以及奈米級聚合物材料，近年來，由於其安全性，靈活性而受到關注。然而，非病毒載體也有其自身的挑戰，例如相對較低的轉染效率 (transfection efficacy) 和細胞毒性 (cytotoxicity)。在開發非病毒基因遞送系統時，需要克服以下生物學障礙：(1) 有效的基因封裝 (encapsulation) 來防止降解；(2) 限制與血清蛋白和非靶細胞的有害相互作用；(3) 運送到目標地點 / 組織；(4) 細胞攝取 (cellular uptake)；(5) 使錯合物從降解的內體 / 溶酶體 (endo/lysosomal) 途徑中逃逸，並保護 DNA 免受溶酶體降解；(6) 將錯合物安全地遞送進入細胞質 (cytosol) 中；(7) 核酸治療劑在細胞內的適當定位 (localization) 以進行轉錄 (transcription)。因為理想的基因載體應具有多種功能，以克服基因轉染過程中不同階段的障礙，所以人們廣泛研究，以透過合理和半合理的設計來提高非病毒基因的遞送效率進行努力。

2.5.2 基因體學及大數據智能分析 (AI in Health)

針對功能性癌症基因體學、人類幹細胞、病毒的宿主基因及多種遺傳因素相互作用的疾病研究。蒐集體學因子、個人因子與環境因子形成健康資訊資料庫，進行數據分析及決策演算，產生精準預測、預防或治療的指引，相關前瞻議題的實現年如表 2.2 所示：

表 2.2 基因體學及大數據智能分析相關前瞻議題實現年

議題	技術實現年	社會實現年
產前期至嬰幼兒期環境因素的生活習慣疾病的預防、治療藥	2032	2036
透過全基因體學分析與控制來維持身體恆定性	2030	2034
透過健康高齡者基因分析與環境因子分析以瞭解疾病抑制機制與老化機制	2032	2035
有助於實現精密醫療、提高醫療品質，基於搭載 IC 晶片保險證等的病歷、藥歷、個人基因體資訊管理系統	2026	2029
持續收集基因體、診療資訊以及穿戴式設備感測器與智慧裝置所得生物與行動資訊的健康醫療資料庫（有助於推進大規模世代研究）	2027	2029
基於分子藥理知識、生物分子相互作用及患者基因體資訊，搭載藥物個人副作用風險智慧推測演算法的資訊系統	2029	2031
1 萬日元以下、數小時以內從體液樣本監測基因體、體學數據（表觀基因體、蛋白質體、代謝物體學）的檢查技術	2028	2031
收集人接觸到的所有生物的基因體資訊（含植物、單細胞真核生物、原核生物）與數據庫化	2029	2030
用於健康醫療，運用大數據有助於健康的 AI 應用技術	2027	2029
闡明基因體非編碼區 50% 以上區域的功能	2029	2033

從可穿戴設備、智慧手機應用程序和感測器收集的數據將可提供孕產婦、產前和新生兒肺部健康和環境暴露之監控和記錄。近年來，精準醫療科技正用於胎兒的產前診斷，使用具有胚胎植入前基因診斷 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 的體外受精 (in vitro fertilization, IVF) 來鑑定受影響的胚胎，以便父母可以選擇僅植入沒有診斷出突變的胚胎。但是，這種選擇並非沒有潛在的風險和成本，而且還涉及丟棄受影響的胚胎，有

些人認為這是不可接受的。通過使用胎兒的產前遺傳診斷，對受影響的胎兒進行選擇性流產，可以避免將遺傳突變傳遞給下一代。這種情況下，對於意識到自己有可能發生突變的人，使用遺傳基因體編輯技術可提供遺傳性相關兒童免於突變的一條潛在途徑。這種編輯形式可以在配子（卵，精子），配子前體或早期胚胎中進行，但是要注意的是，需要 IVF 程序才能產生用於後續基因體修飾的胚胎。

全基因體是攜帶一個物種遺傳訊息的 DNA 鹼基之完整序列。針對不同疾病的靶向藥物，例如針對已知致癌部位的靶向藥物，將特異性結合致癌成分（基因片段或蛋白質）並誘導腫瘤細胞凋亡而不影響正常組織細胞。隨著轉錄體資料的大規模產生，對基因標注的工作量大大增加，尤其是通過比較基因體學的方法對新測得的全新基因體進行快速的基因標注。未來基於 CRISPR / Cas9 技術，科學家建立了哺乳動物全基因體突變庫或與某些功能相關的基因突變庫，與通過功能篩選和後續 PCR 進行表型分析擴增和深度定序分析有關的篩選，整個過程稱為 CRISPR/Cas9 gRNA(guide RNA¹⁵) 文庫篩選技術 (Wong, A. S. et al., 2016; Yu, J. S. L. & Yusa, K., 2019)。gRNA 文庫 (library) 是進行藥物篩選或靶向治療的理想工具之篩選特定途徑，gRNA 文庫的建立將在功能基因篩選、疾病機理研究和藥物開發中發揮重要作用。功能性使用 CRISPR 系統進行基因體篩選可以揭示在癌症藥物治療後的基因表達的變化，有助於通過添加小分子來研究藥物基因相互作用之擾動，從而確定精準的新目標治療並提供有關疾病發展的見解。

研究人種和個體的藥物吸收代謝相關蛋白質（藥物代謝酶、藥物轉運蛋白等）的基因變異譜及其對藥物反應的差異和影響，探討基因序列的變異如何影響藥物治療，利用基因體序列資訊，來預測藥物的治療反應。每個人的藥物代謝基因密碼有很高的多樣性，導致每個人體內的解毒能力以及代謝酵素數量都有極大的差異。在此基礎上，研究開發適合患者基因型的藥物並確定其合適劑量，提高針對人種或個體的藥物治療效果，減少藥物不良反應和毒副作用。實現藥物個人化的目標，還有很長的路要走，未來的發展趨勢是系統生物學、網絡藥物學等新興學科的發展與藥物遺傳學和藥物基因體學技術的融合，將大大加快個人化藥物的研發進程。

人類基因體計畫的完成和哺乳類轉錄體資料的不斷累積，揭示出人類和其他高級真核生物的遺傳物質中只有極小一部分是編碼蛋白質，約占人類基因體的 3%，其餘 97% 左右的 DNA 序列很多目前仍不清楚其功能，習慣上把這部分 DNA 統稱為“非編碼 DNA”。近年來大量的新實驗結果顯示，非編碼 DNA 是可以表達的，其表達產物是許多對生命過程富有活力的資訊載體，稱為非編碼 RNA(NcRNA)。非編碼 RNA 是轉錄體的一個主要組成部分，其功能複雜多樣，大大擴展了人們對基因轉錄調控複雜性的認

¹⁵ guide RNA：嚮導 RNA，也稱為單鏈嚮導 RNA，是作用於動質體體內一種稱為 RNA 編輯的後轉錄修飾過程中。也是一種小型非編碼 RNA，可與 pre-mRNA 配對，並在其中插入一些尿嘧啶，產生具有作用的 mRNA。

識。隨著近些年來新的非編碼 RNA 的大量發現，對非編碼 RNA 的生物學功能研究得到了空前的重視。非編碼 RNA 可能在蛋白質分泌到廣泛的基因調節細胞的過程中起到重要作用。對非編碼 RNA 及其基因的研究已成為近年來生命科學領域的熱點。

非編碼基因的出現重新喚起了科學家們對“RNA 世界”的重視及對“生命起源於 RNA 分子”的興趣。有的科學家認為成千上萬非編碼蛋白質的 RNA 分子組成了巨大的分子網絡，調節著細胞中的生命活動，它們與蛋白質-蛋白質相互作用網路相對應，好比宇宙學中的暗物質，將為基因體和生命科學研究提供無比美好的前景。

2.5.3 生物標誌物及其他分子醫學

標記系統、器官、組織、細胞及亞細胞結構或功能的改變或可能發生的改變的生化指標，從自然屬性的角度可將其分為核酸 (DNA、RNA) 類、蛋白類、糖及其衍生物類等不同類型，相關前瞻議題的實現年如表 2.3 所示：

表 2.3 生物標誌物及其他分子醫學相關前瞻議題實現年

議題	技術實現年	社會實現年
基於阿爾茨海默症等神經退化疾病發病前生物標記，對預防發作及治療有效的療法	2032	2035
利用血液對癌症或失智症進行早期診斷、病況監測	2027	2029
有助於預防醫療、先制醫療，運用動態網絡生物標誌物的疾病發作、病況惡化徵兆檢測技術	2029	2033
以 1 個蛋白質分子為試樣進行結構分析的成像技術	2029	2030
從蛋白質一級序列資訊及作用於蛋白質的物質的立體結構資訊推測活性狀態蛋白質動態立體結構的技術	2029	2033

生物標誌物技術是從人類人群、疾病模型和臨床樣本中大規模生產與人類疾病相關的基因體信息，並與臨床生物學特徵、基因體、蛋白質體學和與病因、病程、治療反應及癒後等相結合。這項技術可以大規模發現代謝物、糖或脂質等生物標誌物，也是一項開發分子指標的技術，該分子指標可透過驗證生物標誌物對臨床樣品的有效性或通過臨床試驗，用於預防患者和正常人的疾病特異性診斷。越來越多的證據和接受基因型導引的治療方法，USFDA 已開始將藥物基因體生物標誌物訊息納入藥物標籤中，以支持個人化治療。2020 年全球以治療領域劃分的 FDA 藥物基因體學生物標誌物中，前三名分別為腫瘤科 (佔 41%)、精神病學 (佔 9%) 及傳染性疾病 (佔 9%) (Frost & Sullivan Report, 2020)。其中以 CYP2D6¹⁶ 為生物標誌物的數量最多，研究藥物代謝酶 CYP2D6，

¹⁶ CYP2D6 基因：位於 22 號染色體上，為隱性遺傳，CYP2D6 基因呈多態性約有 70 餘種等位基因變異型，也存在特異人群差別，因而導致所編碼的酶活性不同，這些資料有助於理解藥物代謝的個體差

現在則已延伸到人類的多基因。

神經退行性疾病 (Neurodegenerative Diseases, NDs) 目前沒有具體的診斷方法或既定治療 ND 方法背後的一些潛在致病機制，包括結構異常、泛素-蛋白酶體受損 (impaired ubiquitin-proteasome) 和 / 或自噬溶酶體 (autophagic lysosomal) 受損的蛋白質積累途徑 (Hu, Z. et al, 2015)、氧化應激 (oxidative stress) 和電路交替等。當前的知識無法說明為何人類基因庫中出現高頻率的 APOE4 等位基因 (alleles) 與阿爾茨海默氏病風險增加明顯相關的原因。這些機制表明 NDs 是由複雜的誘導性多種遺傳因素的相互作用影響，基因編輯平台的出現提供了方便 NDs 相關基因功能的研究方法。市場上一家美國公司 Helix OpCo LLC 提供一種阿爾茨海默病 ApoE 測試的產品，基於 ApoE 等位基因組合的結果，可以根據遺傳和年齡計算遲發性阿爾茨海默病的 ApoE 相關遺傳風險。

真實的生命過程需要瞭解生物分子反應的調控途徑和代謝途徑等基因網絡。還要把所有的單元 (基因、細胞、組織及器官) 之間、層次之間的關係耦聯整合在一起。這樣才能模擬生物系統的行為，預測如果這個系統一旦受到刺激和外界的干擾將如何演變。系統生物學就是基於這樣的觀念而產生的，不同層次關聯建立起來的複雜系統，並不是簡單系統的疊加，複雜系統會出現一些突現性行為及規律，並逐漸表現出生物體在細胞或亞細胞層次的結構和功能特徵。生命體是一個複雜的動態變化網絡，對於生命的研究需要從整體出發，研究生命網絡中這些複雜的相互作用和調控關係，而不是僅僅單獨地研究一個個網絡中的節點。生物大分子的相互作用是一個多層次、多元素的複雜網絡，這個網絡中既有不同種類型的相互作用或調控關係構成的邊，也有不同種性質的分子構成的節點，目前還沒有現成的方法能夠對這種網絡的性質進行分析，這對網絡分析的演算法提出新的挑戰，透過網絡分析可以深入地認識代謝和疾病途徑的發生。

基於物理和化學的生命科學研究技術進一步的發展與完善，包括測定生物大分子複合物的同步輻射技術、核磁共振技術和冷凍電鏡三維重構技術，細胞內單分子運動和進行單分子操縱的多色超高解析度的光學成像技術。其中冷凍電鏡三維重構 (簡稱冷凍電鏡) 技術，使用電子束作為光源，是一種能在原子解析度水準上觀察並測定蛋白質分子結構的有力工具。伴隨著最近幾年的技術突破，冷凍電鏡三維重構技術成為測定蛋白質及其複合物結構的關鍵技術。冷凍電鏡三維重構的基本方法是，首先利用冷凍電鏡對冷凍於液態氮溫度的生物大分子顆粒進行成像，以獲得數萬到數百萬張生物大分子照片，然後通過一定的演算法來整合這些圖像，計算出生物大分子的三維結構，適於分析難以形成三維晶體的膜蛋白等大的複合體三維結構的分析。高解析度電鏡三維重構技術方面，高穩定性的高解析度場發射電鏡成像技術將進一步提高三維重構的解析度；自動化資料收集和新演算法開發將使得用低溫電鏡技術來解析膜蛋白、超分子複合體和亞細胞

異及預測藥物之間的相互作用。

組織的奈米級解析度三維結構成為可能；新成像理論的研究和應用將有可能把三維重構的解析度推進到近原子解析度的水準。

結構生物學技術是測定生物大分子三維結構的技術，為從分子水準深入瞭解生命現象的本質提供基本的結構模型，為藥物設計、篩選和開發提供關鍵的理論依據。未來結構生物學技術的發展將在硬體更新、流程整合、技術成熟和方法創新等多個方面出現突破性進展。在樣品製備方面，針對膜蛋白、蛋白複合體和生物超分子複合體的研究將產生一系列新的技術和方法，包括新的重組表達系統、新的提取純化方法和新的結晶技術。在晶體繞射技術方面，高亮度、微聚焦、高穩定性的自動化同步輻射技術將成為結構生物學新技術和新方法研究的熱點；另外，基於 X 射線自由電子鐳射的單分子成像技術將有望克服生物大分子結晶的瓶頸。在核磁共振波譜技術方面，將著力發展對瞬態、不穩定的複合物以及活細胞內蛋白質的結構測定，研究蛋白質結構的動態變化，固相核磁技術的成熟將有力推進膜蛋白的三維結構解析。

第三章 結論及建議

2016 年美國制定「21 世紀治療法」提出 All of US 計畫，美國國家衛生研究所 (NIH) 預計 10 年內 (2016-2025) 研發經費投入約 14.5 億美元，藉由 mHealth¹⁷ 技術快速且全面收集個體資訊，至 2020 年已達 20 萬參與者，進一步以技術開發強化精準醫療和智慧醫療的技術連結。目標為建立百萬志願者基因資料庫，收集及分析基因、種族、性別、病歷、職業、生活方式等訊息，以建立數據庫進行跨世代研究，頭兩年的投資約為 5 億美元。2017 年日本厚生勞動省提出健康資料改革規劃，包括：(1) 建構全國健康照護場所網絡，允許醫療人員便利共享患者資料；(2) 健康醫療照護大數據之連結與活用，共享健康資料蒐集、分析、個人健康紀錄 (personal health record, PHR)，允許健康大數據與個人之連結及分析；(3) 引進最先進的技術，用於癌症基因資料之蒐集及活用。從美國、日本兩國精準醫療科技政策可看出都在致力於透過科技提升全民健康，台灣必須要加緊腳步跟上。

隨著 AI 愈趨成熟，加上 COVID-19 疫情的肆虐，精準健康發展因之崛起，世界各國無不爭相搶進卡位，2020 年我國將精準健康產業訂為六大國安戰略產業之一，準備引領台灣迎向更健康的時代。回想過去醫療產業大多聚焦為病人提供診斷、治療與照護等，而精準健康則是擴展到健康照護的層面，隨著醫療的進步，當今精準健康發展趨勢將擴及到預防醫學，其中基因檢測將扮演重要角色。以罹癌為例，在大眾化醫療時代，民眾可能只知道家族史因素，但如今透過檢測能夠找出基因特性，得知未來風險，從而改變生活方式，達到預防的目的。目前台灣也成立了精準醫療產業協會，目的是協助廠商為基因檢測、基因資料分析等藥物、細胞治療等提供解決方案，打通環境、機制與法規環節，同時提供更多的教育和行銷工作，幫助廠商接軌國際。

健康大數據和人工智慧是推動精準醫療、精準健康的 2 大核心要素。雖然台灣擁有豐沛的健保資料庫大數據，但因只來自申報資料，要進入 AI 運算時代仍是不足的，必需結合生物檢體特性，加上臨床數據，建立大數據資料庫。台灣多數人體生物資料都在醫院，少數落在健檢中心、衛生單位，這些資料雖被搜集、處理、運用，卻各自分開無法形成大資料庫。有鑑於此，政府於 2019 年委託國衛院建置「國家級人體生物資料庫整合平台」，推動生物資料格式標準化、統一申請窗口，以及提供串聯其他資料庫，如癌症登記、死亡資料等的加值服務，藉由大數據、人工智慧的協助，推動以使用者為導向的服務。

¹⁷ mHealth：Mobile Health 縮寫，是移動設備支持的醫學和公共衛生實踐。最常用於將移動通信設備和可穿戴設備用於健康服務、訊息和數據收集。

從美、日等國有關精準健康科技政策發展的脈絡，本報告從精準健康的內涵探討目前文獻所定義的範圍，涉及參與者、樣本和 / 或數據集、合格的研究對象、人群或環境等問題。如何區別個人化醫療或精準醫療，針對精準健康的演進，本報告也探討從個人化醫療轉移至精準醫療並過渡到精準健康，最後從精準健康達到健康基因體的境界。移轉的過程中，伴隨著精準醫療或精準健康科技的發展，本報告透過文獻收集精準健康技術範圍，包括：單核苷酸多態性、基因體分析技術、次世代定序技術、生物資訊技術、伴隨診斷 / 靶向治療、疾病風險預測、藥物基因體學、微生物體學、液體活檢 / 組織活檢及表觀基因體學 / 營養基因體學等資訊。

本研究以各國或組織之前瞻報告為主體，篩選有關精準醫療相關之前瞻議題，從議題的描述中探討精準醫療科技的未來發展。分析的前瞻報告名稱及其精準醫療科技領域如下：

- (1) Allianz Partners-The World in 2040：個人化醫療、幹細胞醫療、奈米醫學、基因編輯、數位醫療。
- (2) 美國 NATO 科學與技術趨勢 2020-2040：生物訊息學和生物感測器、人類增強、醫療對策及照護、合成生物學。
- (3) Foresight-Prozess III im Auftrag des BMBF：罕見疾病治療、仿生機器人、防止老化、人體治療 / 優化和增強、未來癌症診斷與治療、人體再生醫學。
- (4) 俄國 2030: 科學與技術前瞻：遠程醫療 / 診斷及手術光學產品、高靈敏度生物感測器及大分子標誌物統計分析軟件、生物電子接口及細胞培養製劑、活細胞藥物及基因護照、生物可替代材料、腦機接口。
- (5) 日本第 11 回科學技術預測調查：精準治療、基因體學及大數據智能分析、生物標誌物及其他分子醫學。

透過本研究前瞻議題之探討及分析，可以瞭解全球精準健康科技未來的趨勢及願景，同時可提供給政府相關單位（如科技部、衛福部及經濟部等）未來發展下世代精準健康醫療產業之參考。尤其是相關主管部會針對精準健康科技及產業發展，未來可能面臨的問題（如人才、法規與商用化等）能夠提前部署。

全世界 ICT 產業都積極投入精準健康科技的發展，包括生理監測、行動健康、預防醫學及保健科技。2021 年美國食品藥物管理局 (FDA) 認定的突破性醫材新科技已有九項，多數和 AI 技術有關聯性。台灣擁有厚實的醫療及 ICT、製造業等優勢，若能有效發揮兩者優勢，將有助於掌握下世代醫療產業的龐大商機，然而就目前現階段發展來看，仍有三大課題亟待克服，包含人才、法規與商用化的課題 (TechOrange, 2021)。

1. 跨領域、資料科學人才稀缺

精準醫療成功的關鍵要素就是「健康大數據」，台灣具有 ICT 的優勢產業與優秀的醫療服務業，應能在精準醫療領域有很好的發揮，但其中一個隱形變因在於「不同專業間組織文化整合問題」，跨領域人才的需求非常迫切。再者，一系列的基因體及多體學分析急需資料科學的人才，過去台灣人才培育明顯不足，因應精準醫療的需求，除了持續強化醫療的專業人才與 ICT 產業的人才培育，跨領域和資料分析人才更不可少。

2. 不熟醫療法規，墊高科技產業進入門檻

ICT 製造業者跨入醫療產業，最大衝擊點在於「醫療法規」門檻，過去業者不熟悉醫療法規面臨很大的挑戰。政府於 2019 年底立法院三讀通過《醫療器材管理法》已於 2021 年 5 月正式上路，科技部也已攜手衛福部、經濟部草擬智慧醫療監理沙盒法案，目的是要讓業界快速嘗試創新應用（如智慧醫材、醫療解決方案等），同時也要確保這些應用的安全性。

3. 掌握生物資料庫資產，搭配科技商用化推動

當有效串接醫療與科技產業的鴻溝，提出具創新方案後，下一步商用化推動也是一大挑戰。商業化醫療產業特別重要的關鍵在於架構商業發展邏輯，即便廠商取得 TFDA 許可證，若不知如何進行商業化發展，取得國際性通路輸出產品，即便再有潛力的公司也有可能無用武之地。以新創公司的背景來看，需要培養一套清晰的商業發展邏輯，提出策略性的方案打通出海口，獲得國際性藥廠與醫療設備商的認可與對話，這是目前台灣最弱的一環。

另外第 1.3.11 節提到精準醫療的主要障礙是補償問題，根據研究顯示 (Jim Attridge, 2008)，精準醫療為以生物學為基礎的研發改變，創新過程中出現了兩個重要的新模式。首先，較有希望的生物靶標 (bio-targets) 產生的新藥，與過去相比，新藥可能對多種疾病有效用，在決定進入昂貴的臨床階段的眾多選擇中，代表了更大的挑戰；其次，這種潛在用途的多樣性推動了在產品首次用於其適應症後的時期內更大比例的臨床研究工作。後一種趨勢進一步加劇了歐盟目前在使用事前 (ex-ante) 衛生技術評估 (health technology assessment, HTA) 方法評估新產品的附加價值作為確定價格和補償進入國家市場的基礎上所面臨的嚴重問題。PM 藥物通常很昂貴，有時無法達到補償的成本效益標準，在歐盟關於此類療法的補償門檻以及相對於其價格結果比率的成本效益衡量標準尚缺乏共識。德國，義大利和西班牙分別進行了 Rx-Dx 評估，Rx 可能會被資助，而 Dx 則沒有或者延遲資助；法國有一個協調性 Rx-Dx 評估，其 Rx 和 Dx 部門高度一致。在國家衛生與臨床卓越研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 診斷評估計劃的支持下，英國正在朝著聯合 Rx-Dx 評估的金標準邁進，出現調整解決伴隨

診斷和藥物的補償決策方案。亞洲方面，日本高度採用 CDx，是亞太地區唯一提供基於 NGS 的 CDx 補償的國家，但是仍然存在 TRx 的補償不足或缺乏的情況；中國大陸，台灣和澳大利亞在 PM 採用方面取得長足的進步，但是補償問題仍然是 CDx 採用的主要挑戰 (Frost & Sullivan Report, 2020)。

培植精準健康醫療產業需要仰賴人才、法規、技術與資金的挹注，因此政府預計為期四年 (2021~2024)，總共投入 95 億的科技預算，透過完善台灣精準健康生態系、健康產業產業鏈與接軌國際觸及全球等三大策略，全力扶植台灣精準健康產業發展。

參考文獻

- 王金洲 (2020)。酪胺酸激酶抑制劑 (TKIs) 的新進展，高雄長庚紀念醫院。取自 <http://web.tccf.org.tw/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=4623&blogId=1>
- 林宇馨 (2019)。1 分鐘搞懂副作用與藥物代謝基因，豐技生技公司。取自 <https://fcbiotech2.pixnet.net/blog/post/350690908-【基因的故事】百變的藥物代謝基因>
- 蔡宗仁 (2018)。《精準健康》 <https://blog.xuite.net/tjtsai27/twblog/585413429-%E3%80%8A%E7%B2%BE%E6%BA%96%E5%81%A5%E5%BA%B7%E3%80%8BPrecision+Health>
- 韓國精準醫療技術的未來 -2020 年技術影響評估結果 (2021)。韓國科技資通訊部網站，取自 https://www.kistep.re.kr/board.es?mid=a10305080000&bid=0002&act=view&list_no=34316&tag=&nPage=2
- TechOrange (2021)。當世界大國都在透過科技提升國民健康，台灣精準健康產業仍有三大挑戰。未來科技館，2021-10-21。
- Baird, P.A. (1990). Genetics and health care: a paradigm shift. *Perspect Biol Med*.33(2):203-213.
- Beaglehole, R. & Bonita, R. & Horton, R. et al. (2011). Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* ;377:1438–47.
- Best, J. (2019). Robotic exoskeletons: Coming to a factory, warehouse- or- army-near- you- soon URL <https://www.zdnet.com/article/robotic-exoskeletons-coming-to-a-factory-warehouse-or-army-near-you-soon/>.
- Bextine, B. (2018). Insect Allies. URL <https://www.darpa.mil/program/insect-allies>.
- Bhalla, N. & Jolly, P. & Formisano, N. & Estrela, P. (2016). Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry* 60, 1-8 URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986445/>.
- BMBF (2020). Foresight-Prozess III im Auftrag des BMBF, URL <https://docplayer.org/190640532-Foresight-prozess-iii-im-auftrag-des-bmbf.html>
- Burkard, C. & Lillico, S.G. & Reid, E. et al.(2017). Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function. *PLoS Pathog.*,13(2):e1006206. doi:10.1371/journal.ppat.1006206

- Chatterjee, N. & Shi, J. & García-Closas, M. (2016). Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.*;17(7):392-406.
- Comfort, N. (2012). *The Science of Human Perfection: How Genes Became the Heart of American Medicine*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Couzin-Frankel, J. (2016). Ailing fetuses to be treated with stem cells. *Science*, April 14. URL <http://www.sciencemag.org/news/2016/04/ailing-fetuses-be-treated-stem-cells>.
- DARPA (2019). Defense Advanced Research Projects Agency • Budget Estimates FY 2020 • RDT & E Program. Tech. Rep., URL https://www.darpa.mil/attachments/DARPA_FY20_Presidents_Budget_Request.pdf.
- Emanuel, P. et al. (2019). Cyborg Soldier 2050: Human/Machine Fusion and the Implications for the Future of the DOD. Tech. Rep. CCDC CBC-TR-1599, TRADOC - US ARMY, Fort Eustis, VA URL <https://community.apan.org/wg/tradoc-g2/mad-scientist/m/articles-of-interest/300458>.
- Eric, T. J. & Michelle, L. M.(2018). Why Does the Shift from “Personalized Medicine” to “Precision Health” and “Wellness Genomics” Matter?, *AMA Journal of Ethics*®, Volume 20, Number 9: E881-890
- Eric, H, & Jasmin, A. T. & Christine, M. H. & Camille, N.(2020). Precision Health: The Role of the Social and Behavioral Sciences in Advancing the Vision. *ann. behav. med.* XX:1–22, DOI: 10.1093/abm/kaaa018
- Frost & Sullivan Report (2020). National eHealth Initiatives Advancing Global Precision Medicine Market, 2018–2025, Taiwan, Estonia, and Finland Emerging as Key Markets Fueling Growth Opportunities in Precision Medicine Informatics.
- Gambhir, S.S. & Ge, T.J. & Vermesh, O. et al. (2018). Toward achieving precision health. *Sci. Transl Med*;10:eao3612.
- Global Market Report (2021). Direct-To-Consumer (DTC) Genetic Testing Market Report, 2028. Global Market Insights Research Private Limited.
- Guardian, T. (2020). Scientists use stem cells from frogs to build first living robots. *The Guardian* URL <https://www.theguardian.com/science/2020/jan/13/scientists-use-stem-cells-from-frogs-to-build-first-living-robots>.
- Guth, L.M. & Roth, S.M. (2013). Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin*

- Pediatr. ,25(6):653-658.
- Guzman, A. (2016). 6 ways social media is changing the world. URL <https://www.weforum.org/agenda/2016/04/6-ways-social-media-is-changing-the-world/>.
- Hu, Z. & Yang, B. & Mo, X. & Xiao, H. (2015). Mechanism and regulation of autophagy and its role in neuronal diseases. *Mol. Neurobiol.* 52, 1190–1209.
- Integrative HMP (iHMP)(2019). The integrative human microbiome project, Research Network Consortium. *Nature*;569:641–8.
- Jim, A. (2008). Innovation and regulation in the biopharmaceuticals sector, Pharmaceutical policy: cost containment and its impact, *Eurohealth Vol 14 No 2*, LSE Health, London School of Economics and Political Science, Houghton Street, London, WC2A 2AE, United Kingdom.
- Juengst, E.T. (2017). Crowd-sourcing the moral limits of human gene editing. *Hastings Cent Rep.*,47(3):15-23.
- Juengst, E.T. & McGowan, M.L. (2018). Why does the shift from “Personalized Medicine” to “Precision Health” and “Wellness Genomics” matter?, *AMA J Ethics*, 20:881–90.
- Keller, J. (2019). DARPA is Eyeing a High-Tech Contact Lens Straight Out of ‘Mission: Impossible’ URL <https://nationalinterest.org/blog/buzz/darpa-eyeing-high-tech-contact-lens-straight-out-mission-impossible-54617>.
- Khoury, M.J. & Iademarco, M.F. & Riley, W.T. (2016). Precision public health for the era of precision medicine. *Am J Prev Med.*;50(3):398-401
- Khoury, M.J. (2015). The success of precision medicine requires a public health perspective. *Genomics and Health Impact Blog*. <https://blogs.cdc.gov/genomics/2015/01/29/precision-medicine/>
- Kriegman, S. & Blackiston, D. & Levin, M. & Bongard, J. (2020). A scalable pipeline for designing reconfigurable organisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117, 1853 URL <http://www.pnas.org/content/117/4/1853.abstract>.
- Luan, E. & Shoman, H. & Ratner, D. M. & Cheung, K. C. & Chrostowski, L. (2018). Silicon Photonic Biosensors Using Label-Free Detection. *Sensors (Basel, Switzerland)* 18 URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210424/>.

- McClain, L. E. & Flake, A. W. (2016). In utero stem cell transplantation and gene therapy: Recent progress and the potential for clinical application. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 31:88-98.
- McGuire, A.L. & McCullough, L.B. & Evans, J.P.(2013). The indispensable role of professional judgment in genomic medicine. *JAMA*, 309(14):1465-1466. Minor, L. (2021) We don't just need precision medicine, we need precision health. Stanford Medicine. <http://med.stanford.edu/school/leadership/dean/dean-minor-on-precision-health.html>.
- Ministry of Education and Science of the Russian Federation (2016). Russia 2030: Science and Technology Foresight. https://www.researchgate.net/publication/301326877_Russia_2030_Science_and_Technology_Foresight
- Mohsin, M. (2019). 10 Social Media Statistics You Need to Know in 2020 [Infographic] (2019). URL <https://www.oberlo.com/blog/social-media-marketing-statistics>.
- Oberhaus, D. (2020). The Next Generation of Batteries Could Be Built by Viruses | WIRED URL <https://www.wired.com/story/the-next-generation-of-batteries-could-be-built-by-viruses/>.
- Plumer, B. (2018). A simple guide to CRISPR, one of the biggest science stories of the decade. URL <https://www.vox.com/2018/7/23/17594864/crispr-cas9-gene-editing>.
- Ray, Hammond (2019). The world in 2040--The future of healthcare, mobility, travel and the home, future health, care and wellbeing. Allianz & Partner, <https://www.allianzpartners.com.au/the-world-in-2040-the-future-of-healthcare-mobility-travel-and-the-home-exclusive-allianz-partners-report/>
- Reding,D.F. & Eaton, J. (2020). Science & Technology Trends 2020-2040, Exploring the S&T Edge, NATO Science & Technology Organization.
- Ryan, J.C. et al.(2021). Defining precision health: a scoping review protocol, *BMJ Open* ;11:e044663. doi:10.1136/bmjopen-2020-044663
- Samantha, L. & Ginn, A. K. & Amaya, I. E. & Alexander, M. E. & Mohammad, R. A. (2018). Gene therapy clinical trials worldwide to 2017 – an update, *The Journal of Gene Medicine*, Wiley online library, URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jgm.3015>
- Starr, M. (2019). These Incredible Real Tattoos Change Colour as Biomarkers Like Glucose

- Levels Shift URL <https://www.sciencealert.com/there-is-now-an-actual-tattoo-that-can-change-colour-based-on-glucose-levels>.
- Tal, D. (2016). TAU creates cyborg cardiac patch for diseased hearts, TAU's Department of Microbiology and Biotechnology, Department of Materials Science and Engineering. https://english.tau.ac.il/news/cyborg_cardiac_patch
- Thilmany, J. (2019). Exoskeletons in Construction: Everything You Need to Know URL <https://constructible.trimble.com/construction-industry/exoskeletons-for-construction-workers-are-marching-on-site>.
- Visvikis-Siest, S. & Gorenjak, V. & Stathopoulou, M.G.(2018). Personalised medicine: the odyssey from hope to practice. *J. Pers. Med*;8:31.
- Waddington, S. N. & Kramer, M. G. & Hernandez-Alcoceba, R. & Buckley, S. M. & Themis, M. & Coutelle, C. & Prieto, J. (2005). In utero gene therapy: Current challenges and perspectives. *Molecular Therapy* 11(5):661-676.
- Wong, A. S. et al. (2016). Multiplexed barcoded CRISPR-Cas9 screening enabled by CombiGEM. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 113, 2544–2549.
- Yang, H. et al. (2019). Engineering macrophages to phagocytose cancer cells by blocking the CD47/SIRP. *Cancer Medicine* 8, 4245–4253.
- Yu, J. S. L. & Yusa, K. (2019). Genome-wide CRISPR-Cas9 screening in mammalian cells. *Methods*. 164–165, 29–35.
- Ziyao Kang, Q. M. & Keliang, L. (2019). Peptide-based gene delivery vectors, *J. Mater. Chem. B*, 7, 1824, DOI: 10.1039/c8tb03124j
- 한겨레 (2019) .” 장내 미생물은 저 멀리 뇌에도 영향 미친다” , URL https://www.hani.co.kr/arti/science/science_general/889000.html

作者簡介

洪長春

任職於科技政策研究與資訊中心，專長領域為環境分析、儀器分析、專利分析、技術移轉、市場分析等。曾任財團法人印刷工業技術研究中心組長，現為國家實驗研究院科政中心創新議題團隊副研究員，負責科技前瞻議題研究業務或其他產業創新研究。

精準健康科技前瞻議題之探討

Exploration on Foresight Issues of Precision Health
Technology

作 者：洪長春

發 行 人：林博文

出 版 者：財團法人國家實驗研究院科技政策研究與資訊中心

地 址：10636台北市大安區和平東路2段106號1樓、14-15樓

網 址：<http://www.stpi.narlabs.org.tw/>

電 話：(02) 2737-7657

傳 真：(02) 2737-7448

出版日期：中華民國111年8月初版

ISBN：9789576193286

DOI：10.978.957619/3286

