

國內醫藥生產新平台建構一 以家蠶生產動物用疫苗為例

作者：廖久薰（蠶蜂課助理研究員）

電話：037-222111#317

一、前言

生物科技是二十一世紀的新興產業，與其他產業不同的是，生物科技包括醫藥研發、農業生技及整合生命科學，其中以醫藥研發領域最具熱門。2007年微軟創辦人比爾蓋茲、股神華倫巴非特、台灣首富郭台銘都不約而同地將大部份財產捐出來從事醫療研發，由此可知在生技醫療方面是非常值得發展的。

傳統製藥主要是利用有機合成或微生物發酵方式生產小分子藥物，如抗生素等。蛋白質藥物的生產多是由細菌、酵母菌發酵或哺乳動物細胞培養而來，其生產方式的設備及操作成本、原料、專業人力與品質控制等均相當昂貴，整體而言會大幅提高生產成本。自從1980年代成功產製第1隻基因轉殖動物，首度證實該動物可用來生產蛋白質藥物後，激勵許多生技公司相繼投入，以各種基因轉殖生物作為醫用蛋白質的表現系統，期能大幅降低藥用蛋白的生產成本。

二、分子農牧場的種類及應用

分子農(牧)場(Molecular farming)又稱作生物工廠或生物反應器(Bioreactor)，是指以生物科學方法，如基因重組、基因融合、細胞培養、發酵工程及酵素轉化等為基礎，以細菌、酵母菌等微生物或動植物的細胞及個體，生產人類醫療用之生技藥品、生物製劑或提升產品品質，以改善人類生活素質之科學技術。其種類及應用包括：細菌、酵母菌、植物、大(小)型動物及昆蟲個體及細胞，產品如食用疫苗、單株抗體及乳鐵蛋白等；例如台灣動科所開發雙基因轉殖豬，其乳汁可高量且穩定生產豬乳鐵蛋白及人類第九凝血因子。各類表現平台各有其優劣點及便利性(表一)，常見的細菌或酵母菌可表現高產的醫用蛋白質，但其本身屬於低等生物，生產的蛋白質產物結構簡單，其生物活性較低且品質不佳。

利用昆蟲作為生物反應器可分為基因轉殖及桿狀病毒表現載體兩種，基因轉殖係指外來基因片段運用遺傳工程，以顯微注射等

表一，不同表現平台生產醫用蛋白質之效益比較

表現平台	產量	可萃取性	生物活性	成本
細菌	++++	++	+	低
酵母菌	++++	+++	++	高
基改植物	++++	+++	++	低
基改大型動物	++	++++	++++	高
基改小型動物	++++	++++	++++	高
昆蟲細細胞及個體	++++	+++	+++	低

方式送到昆蟲胚胎細胞中，使其表現並產生蛋白質；將各種螢光基因轉殖至家蠶，則蠶絲可具有多種螢光色彩，此應用於紡織業可提供優質的紡織素材。桿狀病毒表現載體係利用昆蟲桿狀病毒的超強啟動子(promoter)及專一性特性，以特定昆蟲作為寄主，短時間在昆蟲細胞或個體內大量表現蛋白質產物。應用範圍為生物防治及蛋白質表現載體。日本學者Maeda於1983年首次以桿狀病毒作為載體，成功地在家蠶幼蟲表現人類β干擾素。日本Toray Co.建立用蠶生產重組蛋白的技術，感染家蠶使其表現貓干擾素INF- ω ，於1993年獲得日本農林水產省核可用於治療貓的卡利希病毒(calicivirus)感染，以Intercat[®]品牌於日本上市；此產品1997年再獲得日本主管機關核可用於治療犬小病毒(parvovirus)感染，獲准在日本境內、歐洲、瑞士、澳洲、南非、美國等地行銷，並於2001年於歐洲上市時是該地區第一個動物用干擾素產品。之後，Toray公司再接再厲，以家蠶生產重組蛋白的平台生產犬的INF- γ ，獲得日本農林水產省核准用於治療犬的異位性皮膚炎，並以Interdog[®]品牌於日本境內銷售。除此之外，Protein



圖1、以家蠶感染含紅螢光的桿狀病毒可作為建立家蠶生物反應器流程之標的(紅螢光重組桿狀病毒由中研院趙裕展博士提供)

Science Inc.在美國國衛院要求下，8週內以桿狀病毒生產平台製造第1批H5N1禽流感疫苗，效率遠高於傳統細胞培養。美國目前提供昆蟲桿狀病毒產品及服務的市場產值，每年達數千萬美元，估計年成長率約10%。

三、家蠶生產豬瘟E2次單位疫苗之生產平台新建構

台灣養豬產業曾在1996年創下年產值單項農產品之首；然而，1997年國內爆發口蹄疫疫情，重創國內養豬產業，至今尚未回復當年榮景。豬瘟是由濾過性病毒所引起的高度傳染病，以往養豬戶使用兔化豬瘟疫苗即可有效達到預防的效果。但動物一旦免疫此種疫苗後，所產生抗全病毒抗體與來自野外自然感染的該病的血清抗體無法區別，使得在臨床上造成困擾。過去50年以降，台灣豬隻雖然受到疫苗的保護，但是豬瘟病毒依舊持續存在而無法被清除。使用E2次單位疫苗容易和被野外感染的血清抗體區別，達到撲殺防禦的效果。

目前國內生產畜禽用疫苗製造廠主要有7家，以傳統動物、胚胎及細胞培養等方式生產兔化減毒疫苗。因多屬小型企業經營，主要以國內市場為主要銷售目標及經營標的，銷售產品重疊性高，造成市場競爭激烈；加上國內養豬產業因疫情的衝擊，導致商品獲利微薄。

有鑑於此，本場與中研院分生所趙裕展博士及家畜衛生試驗所合作，利用桿狀病毒感染家蠶，開發以家蠶生產豬瘟E2次單位疫苗的生產平台。至於利用桿狀病毒感染家蠶生產的豬瘟新疫苗，因為只用了病毒的一段基因—E2產生E2基因蛋白，因此可與受到野外活病毒感染的病豬(會產生5種蛋白與抗體)明顯區分。方法是先將豬瘟病毒中的E2基因選殖到桿狀病毒中，透過病毒感染家蠶蟲體，讓它表現豬瘟蛋白基因。再將萃取出

的蛋白製成豬瘟疫苗。家蠶生產豬瘟疫苗計畫已通過實驗室實驗，目前已在民間豬場做田間實驗，預計在近年內可完成。一旦階段性試驗完成，將可取得豬瘟疫苗上市許可。

家蠶生物反應器，易飼養且生長快速，流程不需1個月，餵食桑葉的總量才20-25公克，體重即可成長一萬倍，平均一隻蠶可萃取至少1毫克的E2蛋白質，經濟效益相當驚人。目前生技產業及醫藥業製造基因工程蛋白，主要是利用細菌、酵母菌在發酵槽中無菌培養，其缺點是發酵槽非常昂貴，技術層次也高，並非一般實驗人員可以操作，生產出來的蛋白質藥物價格自然居高不下。而家蠶本身就是一個天然的生物發酵槽，不僅飼養成本低廉，生產出來的蛋白質品質也較佳。不同的生物在蛋白質產生後會做不同的修飾（即醱化）；家蠶屬於高等生物，較細菌更接近人類，生產的蛋白質品質活性較高，也較符合動物及人類所需。另外，家蠶已被馴化幾千年，性情溫和不會自相殘殺，可在小廠房內大量飼育。同時，被感染後的家蠶基因不會污染其他生物，也不會傳遞、流竄到野外，沒有基因外逸的疑慮。

近年台灣養蠶工業雖已沒落，但在本場仍每年持續育種、保種，將家蠶的各種不同性狀保存下來。因此可從中篩選出對桿狀病毒最敏感、蛋白質產量最高的蠶種來進行基因工程（圖2）。可別輕忽小小家蠶，雖然1隻家蠶成本低於3元，就可以生產5劑量的豬瘟疫苗。100坪的養蠶室可以養20萬隻家蠶，就可生產100萬劑量的疫苗。以產值來

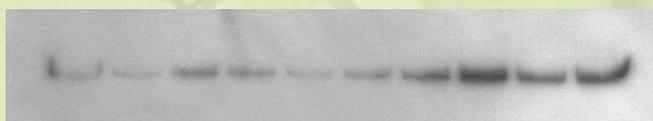


圖2、不同品系家蠶表現E2基因蛋白的情形，條帶愈黑表示家蠶體內E2基因蛋白產量愈高。

論，全球豬瘟疫苗的使用量為8億5,000萬劑（2006年），台灣600萬隻豬，1年使用量約2,000萬劑。目前荷蘭進口、以細胞培養方式生產的疫苗，市售價每劑約30多元台幣；台灣傳統的減毒疫苗每劑約5-8元，未來以家蠶模式生產，1劑成本可控制在2元以內。1劑獲利若以3元計，單就國內市場獲利就相當可觀。

然而，除了台灣外，亞太地區國家如日、韓、印度、越南等國家都有養蠶工業，台灣養蠶的一大優勢是氣候宜人，種植短或無休眠的桑葉品種，即可確保家蠶整年食物無虞。

家蠶能生產的基因工程蛋白範圍甚廣，包括動物疫苗（如豬瘟病毒疫苗）、飼料營養添加物（可取代抗生素）、抗菌需求添加物（如用在化妝品中，取代防腐劑）、檢驗試劑蛋白、實驗室用蛋白、工業用蛋白，甚至人類用的疫苗等。

四、結語

隨著科技日益精進，各國紛紛精進及建立分子農牧場生產醫藥用蛋白，除了節省成本，產品本身的品質也是大幅提升，以促進全人類的健康為宗旨。目前市面上常見的醫藥生產平台種類相當多，各有其優缺點及發展的便利性。用家蠶來生產外源蛋白，是一種高度環保且新興的綠色產業。相較於發酵槽耗費電能，又會排放污染，種桑養蠶不僅沒有上述缺點，而且桑樹可以吸收二氧化碳、綠化環境，家蠶在中國傳統藥理上又是個有用的藥引及藥材。

為早日建立以家蠶作為分子農牧場生產動物用疫苗生產平台，除了選種外，未來本場將積極朝向建立整套養蠶的流程、桑葉品種的改良、省工感染方式及發展人工飼料等方向努力，促使此平台早日產業化之達成。