

串連病毒檢測、藥物應用、疫苗開發，
更快因應瞬息萬變的新興疾病。

新冠病毒來襲

台灣生醫界 緊急動員

棘蛋白：新冠病毒以此
感染細胞

對抗新冠病毒



特別企劃

台灣科學家串連行動

妥善運用 SARS 經驗、現有資源與技術，便能從困境中找出抗疫契機。

撰文／陳其璋 攝影／王竹君

新型冠狀病毒（SARS-CoV-2）所引發的嚴重特殊傳染性肺炎（舊稱武漢肺炎）疫情爆發至今，全球確診人數累積近八萬，死亡案例突破 2000。誰也未能想到，1 月初從中國武漢華南海鮮市場周遭傳出的零星不明肺炎案例，會演變成一場前所未見的危機。

當病例急速增加時，中國政府緊急封城，卻未能阻止病毒持續擴散，匆匆離開武漢的人們，也把病毒帶向更遠的地方，透過火車、飛機、郵輪等大眾運輸工具，宛若連鎖反應，在泰國、日本、新加坡、越南等鄰近國

家相繼出現確診病例。

台灣也不例外。從武漢回來的台商、造訪過中國的遊客、甚至是沒有旅遊史的人，都出現了確診病例。政府早已開展了一連串防疫措施，例如宣佈口罩管制出口、成立防疫指揮中心、延長學校寒假、暫緩中國籍人士入境，同時對返台的疑似個案進行居家隔離或居家檢疫，力求防範任何可能的疫情擴散。

但仍難以完全抵擋病毒滲透，2 月 16 日，一名不具出國旅遊史的白牌計程車司機，因載運浙江台商而感染

群策群力：《科學人》雜誌總編輯李家維與來自全台各地的專家學者舉行閉門會議，商討如何整合研究資源以對抗新冠病毒。

新冠病毒，不幸成為台灣首名死亡案例。而此時全球因新冠病毒死亡的總人數，早已超過 2003 年讓台北和平醫院封院的嚴重急性呼吸道症候群（SARS）疫情。

早在 2 月 4 日，就有一群科學家在台北舉行閉門會議，研討學界該如何合作能快速串聯產官學界、發展病毒快篩、血清、臨床用藥、疫苗等可行方法。這 20 多位學者分別來自於國家衛生研究院、國防醫學院、中央研究院、台灣大學、清華大學、科技部、衛生福利部疾病管制署等，也有來自產業界的專家。他們集結在此的目的只有一個——發揮台灣科學家最大的力量，幫助台灣抵禦來勢洶洶的新冠病毒。

會議後隨即舉行記者會「對抗武漢肺炎 台灣科學家串連行動」，向大眾分析現階段對抗病毒的方針，以及可能遭遇的困難。《科學人》雜誌總編輯李家維擔任此記者會的主持人，他的開場白似乎已為人類面對疫情時的無力下了註解：「面對快速蔓延的疫情你必須悲觀，因為我們不曉得未來的日子怎麼過。」

日前台灣大學化學系助理教授徐承志提出科學模型，預測感染人數可能在 2 月底達到高峰，但也有其他學者認為 3、4 月才會來到高峰。無論如何，在這場風暴平息之前，人們至少還得抗戰好幾個月。流行病學專家、副總統陳建仁也公開表示，新冠病毒未來可能會演變成類似流感的模式，成為「持續存在、週期循環」的傳染病。

不過就在 1 月 30 日，台大醫院成功分離出新冠病毒，朝藥物與疫苗研發之路邁進一步。「生命不必然會找到出路，無數已滅絕物種即為明證，但仰仗科學，人們或可克服這難關。」李家維如此說道。他身為科學家，堅信至今累積的科學知識與過去對抗 SARS 的經驗，能幫助人類突破困境。

從 SARS 到新冠病毒

事實上，SARS 病毒與新冠病毒都是冠狀病毒的一員，具有相似的 RNA 序列。這兩種病毒可能都源自蝙蝠，在偶然之下從動物傳播到人類，再經由突變演化，變成人傳人的型態。

冠狀病毒看似奇特，但其實普遍存在於自然中，有 2~3 成的感冒是由這類病毒引起。不過新冠病毒之所以

如此棘手，原因在於它是一種新發現的病毒，目前沒有特效藥可供治療，而且感染後的潛伏期長達 14 天，約 2% 的致死率也比一般的流行性感冒高。面對這個從未見過的敵手，人類究竟該怎麼做？

遙想 2003 年 SARS 疫情爆發時，初遇 SARS 的科學家在充滿未知的情況下，只能利用症狀（發燒、咳嗽）、旅遊史來判定病患是否為疑似病例，並請民眾採取居家自主健康管理來防止疫情擴散。在確認病原體是 SARS 病毒後，科學家便利用反轉錄聚合酶連鎖反應（RT-PCR，可大量複製特定核酸片段的技術）來檢驗病患體內是否有病毒。在標準療法尚未出現之前，台大醫院就曾以老藥新用策略，使用既有的 RNA 病毒抑制藥物來治療病患。

經此一役，台灣學習到面對緊急疫情時如何正確應變並找出解方。因此新冠病毒來襲時，台灣已比當年面對 SARS 時反應更快，但眾多醫療人員仍在崗位上戰戰兢兢，因為新冠病毒的傳染力更勝 SARS。SARS 只有在發燒時才具傳染力，新冠病毒患者在症狀尚輕時就能透過呼吸道飛沫或分泌物傳播病毒，防堵難度更高。

病毒檢驗是首要任務

面對傳播如此迅速的傳染病，如何縮短檢驗病患的時間以防止疫情擴散，成為對抗新冠病毒的重點。目前醫療院所診斷疑似案例是否感染新冠病毒的方式，主要也是使用 RT-PCR 檢驗人體內是否有新冠病毒的核酸序列。

若有專家協助開發如檢驗流感的快篩試劑，不但能紓解醫療院所的工作量，也能及早治療病患。

當前能夠以 RT-PCR 檢驗新冠病毒的單位，有台大醫院、長庚醫院、榮總等疾病管制署所指定的檢驗機構。身為第一線面對病患的醫療人員、台灣大學醫學系主任盛望微分析 RT-PCR 檢驗現況：「RT-PCR 在實驗室裡大概需 2~3 小時，前面的採檢、問診需要半小時到一小時，後面傳送報告的時間約需半小時。」也就是醫生在早上送出病患檢體，中午才會得到結果，如果病患不是在指定檢驗機構檢查，甚至得花上 24 小時。

隨著台灣越來越多疑似病例出現，耗時較長的 RT-PCR 流程無形中也增加醫療人員的壓力，因此若有專家協助開發如檢驗流感的快篩試劑，便能第一時間獲



審慎分析：國家衛生研究院副院長司徒惠康在記者會上提出研發快篩試劑的可能做法。

得確診結果，不但能紓解醫療院所的工作量，也能及早治療病患。

2月初，陽明大學、交通大學與台北榮民總醫院組成榮陽交研發聯盟，把研發快篩試劑做為主要任務之一。在檢驗試劑開發方面具有豐富經驗的安盛生科技術長陳彥宇認為：「若能從病患體內篩選出合適的抗體，便能發展有效的快篩檢驗試劑，10~15分鐘就能得到結果。」但他也坦承，發展快篩檢驗試劑並不容易：「最大的困難是，這些傳染病的樣本被高度管制，可能只有疾病管制署等單位比較容易取得。」2016年安盛生科在開發登革熱與茲卡病毒相關的檢驗方法時，便碰到了同樣的問題。

但如果結合 SARS 的過往成果，可能有助於解決現況。國家衛生研究院副院長司徒惠康回憶：「2003 年國家衛生研究院曾經和國防醫學院預防醫學研究所合作，產製對抗 SARS 的單株抗體。」新冠病毒與 SARS 基因序列十分相似，所以這批抗體可能也具有辨識新冠病毒的能力。若能配合台大醫院從病患檢體成功分離出的新冠病毒，將有助於開發快篩檢驗試劑。

開發快篩檢驗試劑固然重要，但是其研發過程較為冗長，需要時間來驗證準確性，中央研究院基因體

研究中心研究員馬徹認為：「目前這個階段，確診更重要。」在開發出快篩檢驗試劑之前，RT-PCR 仍是精確且無可取代的重要檢驗工具。

現階段的治療方法

然而，新冠病毒病患確診後，由於缺乏藥物治療，只能採用支持性療法，仰賴病患本身的免疫力來自行痊癒。現階段如何加快尋找具有潛力的治療方法？

過去 SARS 時期，醫療院所就曾有使用人的血清而成功治癒病患的案例，但人的血清製備速度較緩慢，如果有大量且緊急的需求，可考慮利用馬匹生產含有治療性抗體的血清。國家衛生研究院感染症與疫苗研究所的生物製劑廠每年都會固定生產用來治療蛇毒的馬血清，已是非常成熟的技術平台，將可快速轉型用來對付新冠病毒。但國家衛生研究院感染症與疫苗研究所研究員劉士任強調：「重點是要找到對的抗原來誘發對的抗體，而且研發過程可能需要 6~8 個月。」後續還需從其他單位獲取病毒樣本，來證明馬血清的可行性，並在法規單位的認可下，加速馬血清的生產過程。相對於一般新藥動輒 10 年以上的開發時間，馬血清有機會一年內就開發完成。

國家衛生研究院生技與藥物研究所研究員徐祖安則建議，可採取老藥新用策略，在既有藥物名單中篩選具有對抗病毒能力的藥物。2月初研究人員發現，美國

疫苗是提供給健康人使用的，因此需要時間來評估安全性，並與法規單位配合，才可能製作出候選疫苗。

藥廠吉利德科學（Gilead Sciences）原本為伊波拉病毒所開發的藥物「瑞德西韋」（Remdesivir），對於遭新冠病毒感染的患者可能具有療效。台大醫院也與該公司達成合作協議，若有病患急需治療，便可透過「恩慈條款」申請使用瑞德西韋，也就是在國內尚無有效藥物可治療時，允許讓病人使用尚未核准上市的藥物。

疫苗開發需要時間

長遠看來，施打疫苗仍然是防治這類新興傳染病最有效的方法。美國國家衛生研究院（NIH）在 1 月 26 日宣佈

張淑芬：艱辛的時刻，更需要大家團結一心

我很高興《科學人》雜誌在2月4日舉行「對抗武漢肺炎 台灣科學家串連行動」記者會後，持續號召科學家聚集在一起討論如何做新冠病毒的檢測，以及疫苗和藥物的發展。我很敬佩這次衛生福利部在控制疫情上面的成就，一線醫護人員在各個重要機場港口的控制成效很好，也覺得整個疫情的防護與指揮系統非常有效率。跟中國這麼密切來往的我們，相對於鄰近的日本、韓國、新加坡，我們的表現實在很好，深感敬佩與感謝。但是我也同時看見，除了守規矩的民眾外，還是有到處趴趴走的人，一想到這我也還是有些擔憂，擔憂這些少數人造成我們防護網的漏洞。

做為一般老百姓，我當然對醫學研究是外行的，但是我也高興看見台灣的醫藥界也不落人後，看見台灣大學的團隊在抗原跟抗體的分析研究上，和海外同時在做這方面研究的團隊有密切來往。聽到美國正在發展新冠病毒疫苗的科學家中也有一些來自台灣，這層關係，使得我們深感台灣的生物醫學的進步可以媲美其他先進國家，身為一個老百姓的我，感到很驕傲。

謝謝《科學人》雜誌邀請我參加這次台灣醫學界的盛會，讓我一同參加研究單位和學校研究的重要會議，很慶幸自己可以在這場人類與新冠病毒的戰役扮演一點角色，成為台灣科學家串連行動的一份子，謝謝你們信任我以老百姓的觀點，讓我用自己的經驗去闡述出媒體容



易接受的表達方式。

我做事情喜歡站在第一線，所以我同時知道政府在春節前就已啟動疫苗研發工作，雖然仍需一段研發時間，但我深信信心！也感謝這些在最前線對抗著疫情的每位防疫戰將，因為有你們專業的保護，讓台灣人民不必害怕和緊張；這個艱辛的時刻，更需要大家團結一心，相信我們的堅定勇敢，肯定可以共度這一次的挑戰。

張淑芬是台積電慈善基金會董事長。

開始研發新冠病毒疫苗，希望能在三個月內進入第一期臨床試驗。事實上，台灣負責生產流行性感冒、日本腦炎等疫苗的國光生物科技，早在農曆春節前就啟動了疫苗研發程序。2月17日，同屬台灣的「高端疫苗生物製劑」公司也與美國NIH簽署合約，將一同合作開發新冠病毒疫苗。

對於這次新冠病毒的疫苗製作，中央研究院院士翁啟惠認為，若要用去活性的新冠病毒生產疫苗，可能會產生抗體依賴性增強反應（ADE）而加重病症。他建議利用病毒表面的特殊醣蛋白，以安全性高的重組抗原方式來設計分子疫苗。

至於能否短期內就研發出疫苗？國光生物科技研發主管冷治湘對此特別強調：「一般人容易忽略，由於疫苗是提供給健康人使用，需要時間來評估安全性並與法規單位配合，才可能製作出候選疫苗。」雖然社會大眾對疫苗懷有高度期望，但疫苗研發是一場長期抗戰，研

發程序包括病毒株的分離、培養，以及後續的抗原、抗體研究，往往耗費數年才有成果。甚至如SARS風暴過了十幾年，現在也未有研發成功的疫苗。

研發出疫苗後，也並非就此一勞永逸，病毒仍會持續變異，可能在未來以截然不同的型態捲土重來。面對無止盡的病毒戰爭，除了台灣的科學界、業界持續貢獻己力，台積電慈善基金會董事長張淑芬也呼籲，希望政府相關單位投注更多資源，協助整合研究成果。

2月13日，中央研究院院長廖俊智宣佈成立「國內學研單位COVID-19合作平台」，集結病毒培養、抗體、疫苗等全台十多個領域的專家與機構，即時分享研究成果、交流最新資訊，加速對抗新冠病毒的進程。

李家維說：「台灣不能等待別人來救。」此時台灣科學家已開始行動，用國際級的專業能力，聯手打一場對抗新世紀疫病的勝仗。SA

陳其暉是《科學人》採訪編輯。

開放科學平台加速病毒研究

中央研究院院長廖俊智希望透過「開放科學」的精神，促進
全台科學家攜手合作，以達成艱難的抗疫任務。

撰文／陳其璋

農曆春節期間，當台灣開始有零星新冠病毒（SARS-CoV-2）確診病例出現時，緊急備戰的不只是海關的防疫人員或是各大醫院的醫護人員，也包括國內最高的學術研究機關——中央研究院。

光是中央研究院，就有 20 多個團隊具有對抗疫情的相關專長，例如生醫轉譯研究中心代理主任吳漢忠曾發展治療登革病毒的單株抗體；基因體研究中心主任洪上程曾發現人工合成的八醣體能阻擋疱疹病毒感染；生物醫學科學研究所副研究員胡哲銘更曾把薄殼中空奈米粒子製成「冠狀病毒奈米疫苗」，有效幫助小鼠抵禦中東呼吸症候群（MERS）冠狀病毒。

為了凝聚這些研究團隊的力量，中央研究院院長廖俊智在 1 月 28 日召開緊急會議，商討中央研究院對抗新冠病毒的策略，迅速組成「新冠病毒任務工作小組」，在血清抗體檢驗、病毒抗原檢驗、抗病毒藥物以及疫苗等面向上組成合作網絡，讓眾多研究員能互相支援。不過，除了建立中央研究院內部的合作關係外，廖俊智更希望建立「開放科學平台」，讓其他單位的科學團隊也能夠一同參與這場對抗新冠病毒的重要戰役。

推動開放科學

台灣至今在對抗疫情上已累積許多研究成果。1 月 30 日台大醫院率先分離出新冠病毒，讓台灣成為全球第四個成功分離病毒的國家；緊接著 2 月 7 日台大醫院又分離出第二株新冠病毒，同時發現此次分離出的病毒型態和前一株有所不同，顯示新冠病毒持續變異。此外，國家衛生研究院生技與藥物研究所團隊與中央研究院化學所副研究員陳榮傑團隊分別合成出具有對抗新冠病毒潛力的藥物「瑞德西韋」（Remdesivir），未來有望持續提高合成產量，以備不時之需。

然而，如何讓這些重要成果與相關資訊彼此快速交

流，是許多專家所擔心的問題。國家衛生研究院副院長司徒惠康指出，使用與分讓新冠病毒或抗體牽涉到許多法令，需仰賴公權力協調，才能安全提供學界有用的研究素材。因此如果有專責機構能調配研究資源並建立科學平台，讓全台各地的科學家分享並整合迄今的研究成果，才能加速對抗新冠病毒的研究進程。

在這樣的緊急時刻，開放科學無疑是解方之一。廖俊智表示：「開放科學在國外已經推行了很多年，特別是在電腦科學、巨量資料方面。」他認為，此時是讓台灣的學研單位嘗試開放科學概念的好時機，透過實際演練找出限制與可能性，「沒想到大家反應非常熱烈，我們在三天內就邀集了 15 個單位。」廖俊智本來想以小規模的方式建立開放科學平台，沒想到邀請的單位全數出席，包括衛生福利部疾病管制署、台灣大學、清華大學、國家衛生研究院等，而且都是單位主管前來參與會議。於是在 2 月 13 日，中央研究院正式宣佈組成「國內學研單位 COVID-19 合作平台」。

如此的行動力，出自於參與者認為現在是非常時期，科學界應該要用新的做法面對新的病症。「過去在科學研究上，每個人多多少少是競爭關係，大家都想發表更好的論文。」但廖俊智指出，現在眾人的第一要務是解決問題，而且每天疫情可能都有不同的發展，唯有通力合作才能爭取時間。

平台加速研究發展

國內學研單位 COVID-19 合作平台設有 13 項協作子平台，包括病毒培養、分讓、檢測、抗體、疫苗等，涵蓋所有對抗疫情的研究類別。中央研究院沒有限制平台的運作模式，因此許多平台第一步便透過 LINE 群組密切交換資訊，一方面節省查詢相關文獻的時間，也能即時對資訊提出看法，篩選出真正重要的內容。「疫苗平



前瞻部署：中央研究院院長廖俊智帶領中央研究院設立開放科學平台，共同思考科學界的下一步行動。

危難時期所需要的技術以公益授權給其他單位。所以合作平台中也設立了智慧財產權平台，延請細胞與個體生物學研究所的研究技師葉雲卿等人，透過專利法、智慧財產權法、技術授權等專業，協助科學家處理繁複的法律程序。

另外，研究人員在處理病毒、檢體上必須合乎法規，實驗室也需要具備完善設備，以保障所有操作人員的安全，這方面在平台內也有相關法律專家可供諮詢。廖俊智強調，所有的做法都是要加速推動病毒相關研究，「我們現在最大的挑戰，就是如何在最短時間把東西做出來。」不論是檢測試劑、疫苗研發等，都希望逐步縮短開發時程。

合作平台成立不久後，中央研究院的研究團隊已有初步成果，不但已合成出病毒基因，並且能夠生產抗原，可望加速後續藥物與疫苗研發的速度。過去從合成基因到生產抗原的時程一般需要六個星期，這次縮短至10天就成功。中央研究院植物暨微生物學研究所所長吳素幸認為，這次能如此快速達成目標，歸功於中央研究院的提早行動以及合作平台的成立。

對抗新一波疫情

然而，科學家想做的不只如此，「除了應付這一波疫情，我們要思考，將來相同的事情再來一次，該怎麼辦？」廖俊智接著預想，「當新一波疫情出現時，我們是否又需要重新組成這樣的合作平台？」這個問題目前還沒有答案。

許多科學家認為，新冠病毒可能會在明年捲土重來。合作平台中許多具有研發抗原、抗體、血清、疫苗等領域專業的團隊正在積極研發更新的相關技術，如何把這些專業快速應用在新一波疫情上，可能是更大的挑戰，但也是未來台灣面對變化多端的病毒時，重要的致勝契機。SA

陳其暉是《科學人》採訪編輯。

台」召集人胡哲銘表示，現在群組裡已有台灣大學、成功大學、國家衛生研究院等單位的專家，每天都會討論疫情的最新進展。

經驗交換是合作平台的重要環節，胡哲銘解釋：「疫苗研發需要非常多不同領域的專家互相討論，才能有效率地做好研發工作。」例如胡哲銘的實驗室雖然有製作疫苗的生物材料，可是對於動物模式的了解相對有限。透過合作平台分享大家彼此的專業與經驗，才能即時發現具有潛力的研究目標。

但廖俊智也表示，中央研究院有些特殊研究技術，例如抗體或抗原合成，如果沒有妥善處理智慧財產權，不但會損害研究人員的心血，也可能引發國際糾紛。特別是許多研究人員從未接觸過智慧財產權的授權流程，因此必須思考如何在保護智慧財產權的狀況下，把國家

科學家和你站在防疫線上

國家衛生研究院副院長司徒惠康表示，過去對抗 SARS 以及在生物製劑研發和產製的經驗，都成為國衛院累積的研究能量，在這場新冠病毒之疫中，加速克敵利器的發展。

撰文／呂怡貞

當有大規模傳染病爆發時，防疫之路上我們總會看到，大批受檢者焦心等待，以及醫療人力不足造成一線醫護人員體力透支。今年春天，新冠病毒疫情來得突然，此時仍沒有快速準確的篩檢方式，有效的標準治療亦闕如，大眾引頸期盼這些利器問世，早日加入防疫行列。

快篩試劑，驗證中

扮演台灣醫藥衛生最重要智庫角色的國家衛生研究院，當務之急是要趕在新冠病毒疫情燎原之前，以國內醫藥衛生的研究資源和國衛院完備的生物製劑技術做為防疫基礎。

國衛院副院長司徒惠康表示，鑑於新冠病毒可能漸趨流感化及社區化，全球許多醫療及研究機構亟欲投入研發快篩試劑，各家皆有不同的發展策略。以國衛院來說，面對這次未曾交戰過的新冠病毒，運用的是2003年 SARS 病毒襲台時累積的許多抗 SARS「經驗與材料」，而投入快篩試劑研發是首要任務，「以快篩試劑來說，有好的單株抗體是最重要的基礎。所謂好的抗體，就是對新冠病毒抗原具專一性。」

2003年在國衛院和國防醫學院預防醫學研究所的合作計畫中，研究人員經由融合瘤（hybridoma）技術產製對抗 SARS 病毒的抗體。他們把 SARS 病毒抗原打入小鼠，接著分離出可產生對抗 SARS 病毒的抗體的 B 細胞，然後把這些 B 細胞與經過基因篩選過的 B 細胞骨髓瘤結合，形成具有無限增生能力且可產生對抗 SARS 病毒抗體的融合瘤細胞；融合瘤技術現今常用來量產抗體，發明者在1984年獲得諾貝爾生醫獎。

研究團隊當年便藉由融合瘤技術挑選出具有高度辨識 SARS 病毒的單株抗體。值得注意的是，團隊發現，今年初公佈的新冠病毒基因序列，其中會引起宿主免疫反應的棘蛋白（spike protein），當中10幾個胺基酸序列

與當年選出的抗體所辨識的 SARS 抗原胺基酸序列完全相同，意味這批抗體有機會成為未來開發新冠病毒快篩試劑的生物材料來源。司徒惠康認為，這批抗體還有一項優勢，就是不會與其他感染人類的冠狀病毒有交叉反應，可有效判別是否感染新冠病毒。

國衛院正緊鑼密鼓驗證這批抗體與新冠病毒的結合能力，司徒惠康預估今年3、4月就會知道結果。若結合能力佳，將由中下游廠商接手後續的試劑開發。

此外，現階段在新冠病毒檢測上，常發生採樣多次皆呈現陰性、最後卻確診的情況，司徒惠康表示，檢測準確度要提高，除了試劑本身的品質要好，也與受檢者的採樣部位、體內的病毒量等因素有關，還有一項重要條件，就是要有好的抗體，「抗體越好，抗體和抗原的鍵結能力越強，越能明確訂出陰性和陽性的切分點（cutoff）。」

馬血清，前置作業中

另一項國衛院「經驗與材料」兼具的研發項目是抗蛇毒馬血清。

據統計，台灣每年約有1000多人遭毒蛇咬傷，國內利用馬匹產製本土蛇種抗蛇毒血清已有超過70年的歷史。過程是利用稀釋或減毒後的各類蛇毒打入馬匹體內，使馬產生主動免疫反應，採血後再經分離、純化等嚴密過程，最後獲得抗蛇毒血清。而馬至今也常用來製造抗體並製成各式被動免疫反應的疫苗。

國衛院自2012年承接衛生署疾病管制局（現為衛福部疾病管制署）抗蛇毒血清的製造工作，負責供應各類抗蛇毒血清給國內各醫療院所，擁有符合 PIC/S GMP 法規且台灣唯一核可生產馬血清的生物製劑廠。在 SARS 流行期間，國衛院研究人員曾以 SARS 病毒刺激小鼠產生免疫反應，當時也進一步設想以製造馬血清的技術來量產對抗 SARS 病毒的抗體。



發展策略：國家衛生研究院副院長司徒惠康強調，新冠病毒快篩試劑是國衛院現階段研發重點之一，其中最重要的生物材料就是單株抗體。

病毒，希望在今年6月測試馬匹的免疫反應，最快明年4、5月可製備完成馬血清。

娃兒藤生物鹼及衍生物， 有待測試平台建立

大自然也是「經驗與材料」的來源。

2002~2004年，國衛院生技與藥物研究所副研究員李秀珠團隊參與高速藥物篩選抗發炎藥物計畫期間，篩選了該所的化合物庫中四萬個化合物及4000多種由國內天然物學者萃取純化的天然化合物，發現一系列稱為娃兒藤生物鹼（tylophorine）的化合物具有抗發炎及抗癌細胞生長的生物活性，於是投入相關藥理機制探討與藥物研發。根據文獻記錄，娃兒藤生物鹼是印度藥草植物 *Tylophora indica* 及台灣鷓鴣蔓（*T. ovata*，又稱卵葉娃兒藤）主要的活性成份，人們常用來治療氣喘、支氣管炎、關節炎等發炎相關疾病。

2003年李秀珠團隊在SARS病毒計畫中偶然發現，娃兒藤生物鹼及衍生物對豬傳染性胃腸炎病毒（TGEV，一種冠狀病毒）複製與病毒蛋白表現具有強效抑制作用。

近年來李秀珠團隊的研究陸續發現，娃兒藤生物鹼及衍生物對於感染人類、豬、鼠的冠狀病毒，不僅有效抑制病毒的複製與效價（titer），也能進一步抑制冠狀病毒造成的細胞凋亡與病變；藥物動力學研究顯示，口服吸收利用率達52~100%。相關研究、藥物探索與開發技術皆獲得美國與台灣的專利。

李秀珠表示，這些研究結果顯示娃兒藤生物鹼及衍生物具有發展成為廣譜型（broad spectrum）冠狀病毒治療用藥的潛力，但還需審慎評估安全劑量；針對新冠病毒，還需建立細胞及動物模式測試平台以驗證抑制效果，目前正尋求安全P3等級（BL3）實驗室合作。

風暴終將平息，混亂終歸平靜。如同當年SARS之役，台灣社會與新冠病毒這一戰，有科學家同行，防疫列車將加速開向往日生活的日常。SA

呂怡貞是《科學人》主編。

司徒惠康表示，國衛院與疾管署具有產製馬血清完整的供應鏈，而且技術純熟，未來若成功開發抗新冠病毒馬血清，他認為可在新冠病毒疫情防堵失利、病人倍增，且沒有其他可行的治療方式或疫苗時，做為救急之用，也就是備而不用措施。

目前國衛院正進行前置作業，例如挑選適合的馬匹，條件包括年輕、健康、沒有施打過蛇毒或進行任何免疫測試等。研究人員將運用病毒載體，把新冠病毒的棘蛋白基因放入對人體毒性較低的病毒，例如腺病毒或水泡性口炎病毒（vesicular stomatitis virus, VSV），此重組病毒會在套膜表現新冠病毒的棘蛋白，最後以此重組病毒刺激馬匹產生免疫反應。未來若在動物或臨床試驗上有很好的免疫反應，便可把重組病毒納為發展疫苗的一項策略。

司徒惠康預計，國衛院在1~2個月內可完成重組

尋找抗病毒解藥

先了解病毒特性再攻其罩門，老藥或新藥都有機會用於對抗新冠病毒。

撰文／徐祖安

在2003年以前，即使是病毒學家，對於冠狀病毒（coronavirus）都極為陌生，認為它僅會造成輕微感染，人體容易自我恢復。直到嚴重急性呼吸道症候群（Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS）爆發，冠狀病毒才成為焦點。冠狀病毒直徑約125奈米，表面的雙層脂質套膜佈滿棘蛋白（spike protein），棘蛋白在電子顯微鏡下呈皇冠狀，因此命名為冠狀病毒。相對於以DNA為遺傳物質的生物，冠狀病毒的遺傳物質為一段約三萬鹼基的正向單股RNA，這段病毒RNA（vRNA）攜帶許多訊息，透過蛋白酶切割，可以製造出病毒顆粒所需的結構蛋白，以及進行病毒複製週期、調控宿主細胞的非結構蛋白。

不論是老藥新用或是新藥，要針對冠狀病毒發展製作藥物，必須先了解病毒的基本特性，再考慮發展製作藥物的技術，才能攻其罩門（參見《科學人》2003年6月號〈抗病毒的戰爭〉）。冠狀病毒的生活史大致如下：病毒顆粒與細胞表面的受體結合後，啟動病毒套膜與細胞膜融合過程，進入細胞後，隨即綁架細胞的蛋白質轉譯機制，以vRNA為訊息模板，製造病毒所需的蛋白質與酵素，包括RNA複製酶（RNA-dependent RNA polymerase, RdRp）、3CL蛋白酶等。RNA病毒顆粒中內含RdRp，可以在第一時間製造負向單股RNA，再以此為模板，製造更多vRNA傳遞給後代。由上述病毒生活史可以知道，要針對新冠病毒發展藥物，有三個最重要的標靶：棘蛋白、RdRp、蛋白酶。

標靶一：棘蛋白

裸露於冠狀病毒顆粒表面的棘蛋白，是病毒和人體免疫系統接觸的第一道關卡；病毒對人體來說是外來物質，理論上應該能很快被免疫系統辨識並摧毀；但是很多情況下，病毒會干擾免疫反應，使免疫功能失能，或需要較長時間成熟才能做出反應。現在疫苗的設計原理大多

是以棘蛋白當做抗原，搭配有效的疫苗佐劑，期待有效激發出能中和棘蛋白的抗體，產生「主動免疫」，以待病毒感染時能立刻發揮作用；對於無力抵抗的病患，若能投放有效的棘蛋白抗體，也可以提供「被動免疫」，是抗病毒藥物的首選。

目前已有數種可以製作抗體藥物的方式，其中之一是以實驗老鼠生產可辨識棘蛋白的單株抗體（例如再生元製藥公司的VelocImmune技術），再測試中和病毒的能力，以此為標準篩選候選藥物。另一做法是直接從康復患者血液分離出可辨識病毒的B細胞，再以單細胞定序法定出抗體的基因序列，反覆驗證來發展新的抗體候選藥物。

找出抗體候選藥物後，需以基因重組方式生產抗體，這已是相當成熟的技術，以下實例可說明抗體生產技術的成果。針對同樣令人聞之色變的伊波拉病毒（Ebola virus）疫情，最近有兩種抗體藥物成功研發：REGN-EB3是從實驗老鼠而來的三種單株抗體混合物，而mAb114是從康復患者B細胞得到的單株抗體。這些抗體皆可與伊波拉病毒的表面蛋白結合，藉此阻斷病毒蛋白與人類細胞受體結合。在美國國家衛生研究院（NIH）主持的一項臨床試驗中，感染伊波拉病毒的患者使用上述兩種藥物的存活率，比使用最近被寄予高度期待的瑞德西韋（Remdesivir）都高。

標靶二：RNA複製酶（RdRp）

瑞德西韋是美國藥廠吉利德科學（Gilead Sciences）針對伊波拉病毒設計的藥物，尚在進行臨床試驗。此藥廠名稱來自《聖經》中的基列地（Gilead），相傳此處盛產具療效的乳香。

瑞德西韋本身是類似單磷酸腺苷（AMP）的核苷類似物，細胞吸收後會把它加工成瑞德西韋-TP（remdesivir-triphosphate），讓病毒的RdRp把這種分



徐祖安 / 國家衛生研究院研究員

徐祖安（前排左三）畢業於台灣大學化學工程學系，並於美國約翰霍普金斯大學取得博士學位，回台後進入國家衛生研究院生技與藥物研究所，專研標靶藥物及精準醫療在癌症及病毒疾病的應用。曾獲吳大猷先生紀念獎等獎項。

子誤認為可利用的三磷酸腺苷（ATP），進而把它用於vRNA複製，一旦瑞德西韋加入這個過程，vRNA的聚合反應就會終止，達到抗病毒效果。以這類病毒核酸聚合反應終止劑做為藥物，最著名的是治療疱疹、帶狀疱疹的阿昔洛韋（acyclovir），這抗病毒藥物是劃時代的突破，主要發明者伊利昂（Gertrude Elion）也因此在1988年獲得諾貝爾生醫獎的肯定。

伊波拉病毒感染治療的臨床試驗期中結果顯示，瑞德西韋的療效不如REGN-EB3和mAb114（不表示無效），吉利德科學因此宣佈提前退出試驗。然而最近兩篇論文指出瑞德西韋有治療新冠病毒感染的潛力：首先今年2月1日《新英格蘭醫學期刊》（*The New England Journal of Medicine*）報導一位病人服用了瑞德西韋後隔天迅速康復，但這只是個案，不能證明瑞德西韋有效；因為即使不用藥，這位病人也有可能康復。雖然尚未證實療效，但疫情緊迫，中國與吉利德科學已經合作展開正規的臨床試驗，預計4月就可以知道瑞德西韋治療新冠病毒感染的效果。

另外一篇論文於2月14日刊登於《美國國家科學院學報》（*PNAS*），證實瑞德西韋能夠治療中東呼吸症候群（MERS）冠狀病毒，甚至有預防效果，令人更加期待瑞德西韋對於新冠病毒的作用，因為MERS病毒的RdRp與新冠病毒相當相似。

標靶三：蛋白酶

除了開發中的新藥之外，目前所有通過法規單位上市的抗病毒藥物約有100項，其中最多的是治療人類免疫不全病毒（HIV，引起愛滋病的病毒）的藥物。HIV和冠狀病毒有許多相似的特性，因此發展HIV藥物的經驗自然成為發展新冠病毒藥物最好的借鏡，已經通過的各種藥物對新冠病毒的抑制作用也備受期待。

無論是HIV、C型肝炎病毒、腸病毒或各種冠狀病毒，在感染宿主細胞後都需要病毒自身的蛋白酶才能完成病毒複製，因此蛋白酶抑制劑可能成為抗病毒藥物。針對HIV及C型肝炎病毒，目前共有超過10種蛋白酶抑制劑可在臨床上使用，而要把這類藥物拿來對抗

新冠病毒，被寄予高度期待的是洛平納佛／利妥納佛（lopinavir／ritonavir）複方的快利佳（Kaletra），因為在SARS及MERS的經驗中，科學家已取得快利佳在細胞及動物實驗中的活性數據。然而快利佳是相對較老的藥物，或許更新的蛋白酶抑制劑效果更好，這部份仍有待驗證。

蛋白酶還有更複雜的作用，10年前我在國家衛生研究院的實驗室發現，蛋白酶除了為病毒所必需，同時也會破壞宿主的細胞免疫系統，使干擾素訊息傳遞途徑受損，未來我們將朝此方向，探索新冠病毒蛋白酶是如何破壞細胞免疫能力。臨床使用的干擾素常具部份抗病毒成效，但單獨使用藥效往往不夠，合併使用蛋白酶抑制劑和干擾素在治療病毒感染時有非常好的加乘效果。什麼樣的藥物組合（雞尾酒療法）可達最佳療效，是抗病毒藥物發展的另一重要方向。這樣的思路跟我們實驗室目前研究精準醫療抗癌藥物的方向一致：先了解單一藥物的作用、藥理，進而設計合併使用的新策略。

如果能證實老藥對新病毒感染的療效，或是瑞德西韋這種當初為了伊波拉病毒而發展、但效果並不特別出色的藥物，真的能治療新冠病毒感染，那麼我們要大大擁抱這些振奮人心的意外發現（serendipity），歷史告訴人們：疫情仍會持續爆發，而平時的充份準備不但可以使我們臨危不亂，更可能成為渡過危機的解方。■

通寧水中的靈丹妙藥

氯化奎寧曾是抗瘧疾特效藥，現今則用於癌症領域，它能對抗冠狀病毒嗎？

撰文／王慧菁

2019年12月起，一種未知原因的非典型肺炎在中國出現，最早來自湖北省武漢，由於時近中國春節，在極短的時間內迅速擴散至中國各省及其他國家。一個月內，科學家就發現導致這波非典型肺炎的關鍵因子是一種全新病毒。由於基因序列與2003年惡名昭彰的SARS冠狀病毒相似，先由世界衛生組織（WHO）命名為2019新型冠狀病毒（2019-nCoV），後由國際病毒學分類學會（ICTV）正式命名為SARS-CoV-2（Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2）。

新冠病毒的出現，對各國公共衛生醫療系統都是極大的考驗；對於病毒學家以及新藥開發公司而言，則是全新的機會。今年1月12日病毒基因序列公佈後，僅僅不到兩星期，中國武漢病毒研究所便發表了一份全長三頁的研究報告，文中比較了數種藥物對新冠病毒的抑制效果，包含美國食品及藥物管理局（FDA）已認證通過的五種藥物：氯化奎寧（chloroquine）、三唑核苷（Ribavirin）、噴昔洛韋（Penciclovir）、Nitazoxanide以及Nafamostat，還有兩種正在進行臨床試驗的抗病毒藥物：瑞德西韋（Remdesivir）及Favipiravir。

從劑量與作用時段看藥效

在武漢病毒研究所的報告中，科學家使用臨床分離出的新冠病毒，感染一種特別的猴腎細胞，同時加入不同濃度的抗病毒藥物，最後觀測病毒核酸在猴腎細胞中的複製過程，以及新冠病毒核心蛋白的表現情形。結果發現，這七種抗病毒藥物或多或少都能抑制新冠病毒，只是使用的劑量不同。值得注意的是，有兩種藥物在低劑量時也具有抑制新冠病毒的能力，一是美國藥廠吉利德科學（Gilead Sciences）進行臨床試驗的抗伊波拉病毒新藥瑞德西韋，另一種

則是大名鼎鼎的抗瘧疾用藥——氯化奎寧。

科學家進一步比較瑞德西韋與氯化奎寧在病毒感染前後的抑制效果，發現瑞德西韋只在病毒感染後才有作用，若是提前把瑞德西韋加到細胞培養基，之後再加入病毒，細胞仍然會被新冠病毒感染。由於瑞德西韋的主要作用機制是抑制病毒RNA複製，可以合理推論要等到病毒已經感染細胞並開始複製，瑞德西韋才能發揮抑制效果。

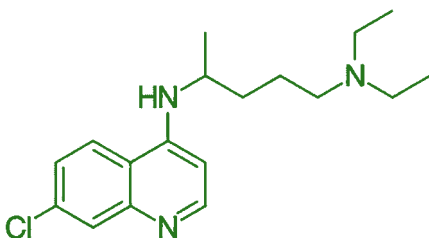
另一方面，氯化奎寧的效果更值得關注，科學家發現在培養基中添加氯化奎寧，不但在已感染的細胞中能抑制病毒複製，還可以抑制新冠病毒感染健康細胞。換言之，氯化奎寧似乎對於新冠病毒具有全時段的保護力，甚至可能有預防的效果。

奎寧類藥物簡史

奎寧原本就是歷史悠久的抗瘧疾用藥，它的身世坎坷，雖是良藥，但苦口；氯化奎寧則是人工合成的化合物，其結構模仿天然物奎寧（quinine）。

奎寧原產於秘魯及玻利維亞地區的金雞納樹（cinchona tree）樹皮，味道苦澀。16世紀瘧疾橫行全球時，秘魯的原住民便發現金雞納樹樹皮熬成的苦汁可以治療瘧疾；17世紀，金雞納樹樹皮傳至歐洲，成為抗瘧疾的神藥，不過當時此種藥材的價格極高，不容易取得；到了19世紀，法國化學家佩爾蒂埃（Pierre-

Joseph Pelletier）及卡芳杜（Joseph Bienaimé Caventou）成功由樹皮粉分離出有效的奎寧分子。因為分離技術簡單，人們自此開始大量製造奎寧，秘魯原生的金雞納樹樹皮不足以應付全球需求，幾近絕跡。後來英國商人成功把金雞納樹移植到斯里蘭卡，從此斯里蘭卡成為金雞納樹樹



氯化奎寧的化學結構



王慧菁

清華大學醫學科學系副教授

畢業於成功大學生物學系並取得該校基礎醫學研究所博士學位，現任教於清華大學，專研病毒致病機制、細胞有絲分裂及癌症新藥開發。2016年獲台灣傑出女科學家新秀獎。

皮的主要產地。到了第二次世界大戰，金雞納樹樹皮難以取得，奎寧產量大減。1944年，兩位美國化學家伍德華（Robert B. Woodward）及德林（William von E. Doering）成功以化學方法合成奎寧，此後奎寧再也不必由金雞納樹樹皮萃取，也讓秘魯跟玻利維亞的原始森林重獲生機。

氯化奎寧則是1934年德國拜耳實驗室基於奎寧的化學結構開發出來的化合物，因為藥效佳，戰後便取代奎寧成為抗瘧疾最佳藥物。不過後來瘧原蟲大量產生抗藥性，氯化奎寧這種抗瘧疾特效藥漸漸失去光芒。此外，氯化奎寧雖然能預防瘧疾，但有時會引起癢覺，而且無法以抗組織胺藥物緩解，使得非洲許多身處瘧疾高感染風險區域的民眾拒絕服用。

雖然氯化奎寧失去抗瘧特效藥的地位，近年來廣泛

用於治療類風濕性關節炎以及紅斑性狼瘡等自體免疫疾病，藉由其輕微免疫抑制的特性，氯化奎寧又重回一線藥物的地位。此外，研究發現氯化奎寧進入細胞後會堆積在溶小體中，進而抑制腫瘤細胞的自噬作用（autophagy），並使腫瘤組織的異常血管變得正常。目前也有幾個把氯化奎寧及其衍生物應用在癌症治療的臨床試驗正在進行，使氯化奎寧這個使用超過80年的老藥，在癌症治療領域找到全新的地位。

值得一提的是，據傳第二次世界大戰時期派往非洲及印度等熱帶地區作戰的英國士兵，為了對抗瘧疾，隨身攜帶奎寧，與糖跟小蘇打一起配成通寧水（Tonic water）飲用。但是因為奎寧味道實在太苦，士兵們發現把通寧水與琴酒混合後一起飲用可平衡苦味，這便是現今熱門調酒琴通寧（Gin Tonic）的起源。

現今市面上仍有販售內含天然奎寧的通寧蘇打水，味道清爽，不過奎寧含量已經大幅降低。例如治療類風濕性關節炎以及紅斑性狼瘡的藥用劑量是每日攝取奎寧200~400毫克，而市售通寧水的奎寧含量大約是65 ppm，相當於每喝一瓶0.5公升的通寧水即攝取32.5毫克的奎寧，遠低於藥用劑量。

老藥新用，安全無虞

武漢研究所的病毒研究報告發佈之後，中國病毒學家已經開始嘗試用氯化奎寧治療新冠病毒感染的患者。由於初步的小型臨床試驗結果顯示樂觀，2月19日中國已把氯化奎寧納入新冠病毒感染診療方案，讓成人每日口服2次、每次500毫克的劑量，試用療程不超過10天，並持續臨床觀察。

新藥開發所需時間冗長，往往需要5~15年以上，面對新冠病毒感染這種來得快又急的傳染病，傳統的藥物開發模式必然無法即時應對快速發展的醫療需求，而使用通過安全驗證的現有藥物的「老藥新用」策略，也許是面對新興傳染病肆虐的可行辦法。氯化奎寧已在市場上使用超過80年，即使廣泛使用於臨床上，安全性也可以控制。2003年SARS肆虐過後，科學家便著手開發對抗SARS的藥物，其中氯化奎寧已被證實能夠保護細胞，有效對抗SARS感染。從對抗瘧疾、自體免疫疾病、癌症及SARS，氯化奎寧能否再度成為拯救新冠病毒感染患者的靈丹妙藥，令人十分期待。SA

疫苗研發難在哪？

疫情爆發後，研究人員在加快疫苗研發速度時，必須優先考量安全性和保護效力。

口述／胡哲銘 整理／李詩慧

不論是SARS、MERS還是今年出現的新冠病毒（SARS-CoV-2），每當疫情突然爆發，大眾的反應往往是：「怎麼都沒有疫苗？趕快做出來。」有些規模較小的公司會立刻回應：「我們2~3週就能找到候選疫苗，三個月後就能做人體試驗。」反觀大公司的動作就比較慢，承諾做出疫苗的時間也比較長。事實上，研發疫苗所需的時間比想像中還要長，許多疾病的疫苗至今都還在研發階段，著名的例子包括登革熱和愛滋病，相關疫苗研究歷經20~30年，尚未有可供廣泛使用的疫苗問世，科學家仍持續在進行更多的抗原實驗。

候選疫苗 安全第一

疫苗和藥物不同之在於，施打對象為健康人體，因此研究人員更加著重安全性及產生的保護力。疫情爆發後，科學家需要先了解病毒的習性及發展，才可能研發安全且具保護力的疫苗，因此時程比較久。需要找到對的抗原，研發出來的疫苗才有夠高的免疫強度和精準度，能在感染初期就中和病毒。過往SARS疫苗研發經驗中，使用病毒身上的整段冠狀蛋白做為抗原，在動物模式試驗上可能產生抗體依賴性增強反應（ADE）等嚴重病症。研究人員在後續研究中把抗原縮減到更精準的受體結合區（receptor binding domain），中和效果才大幅提升。相同做法能否應用於新冠病毒的疫苗，仍需更多研究才能確定。

相較於一般病毒，SARS、MERS、新冠病毒等冠狀病毒（coronavirus）不只會攻擊免疫力不足的老年人，健康的年輕人也可能因過激的免疫反應致死，稱為「細胞素風暴」（cytokine storm）。由於冠狀病毒這類的RNA病毒變異性極高，除了找到對的抗原產生抗體，許多關於SARS與MERS的近期文獻也指出，疫苗研發還需要能有效活化T細胞、產生細胞免疫力、殲滅未被中和的漏網病毒，才能達到全面的保護。過去科學家在

動物模式上發現，沒有足夠的細胞免疫力，疫苗甚至可能引起過敏相關的免疫病變反應。不過要研發出活化T細胞的疫苗，難度相當高：不只抗原相對較小、免疫原性較低，T細胞也只在疫苗施打後一小段時間內增多，之後產生的記憶T細胞數量太少，研究人員偵測到T細胞的難度倍增。

疫苗研發 全面考量

疫苗分為治療性和預防性，癌症疫苗等免疫治療屬於治療性，以活化T細胞為主要目標；冠狀病毒、流感病毒疫苗屬於預防性，以產生抗體為主、活化細胞免疫力為輔；B型肝炎則同時有治療性和預防性疫苗。一般熟知的傳統疫苗型式有：減毒疫苗、死毒疫苗、次單位疫苗，都是使用病原體本身做為疫苗。製造減毒或死毒疫苗（例如流感疫苗）時，需要先大量生產病原體，再使用高溫或化學藥劑降低毒性或殺死病原體。大量生產病毒本身就具有風險，因此傳播率、致死率高的疾病（例如SARS、MERS、新冠病毒等）基本上不會使用減毒或死毒疫苗，而是選擇相對安全的次單位疫苗。

次單位疫苗最初使用病毒身上的蛋白質做為抗原，稱為蛋白質疫苗，一般製程需要先定序病毒基因、找出基因片段來製作蛋白質、細胞培養、分離出蛋白質抗原；後來科學家想出更省事的方式，注射病毒抗原DNA讓人體細胞產生抗原，稱為DNA疫苗，這種做法省略蛋白質抗原的製程，但病毒DNA可能結合到人體基因，因此具有風險；後來科學家更直接省去DNA轉錄過程，施打mRNA就能轉譯製造抗原，稱為mRNA疫苗。只要知道病毒的基因序列，就能生產mRNA片段，因此能快速製作出疫苗，但此一做法尚未確認有效性及安全性，應用此法的癌症疫苗也還在進行人體試驗。此外，mRNA很容易遭胞外核糖核酸酶催化降解，研發上還有許多待克服的問題。



胡哲銘／中央研究院生物醫學科學研究所長聘副研究員

畢業於美國加州大學柏克萊分校化學生物醫學工程學系，並於加州大學聖地牙哥分校取得博士學位，回台後進入中央研究院生物醫學研究所，專研奈米醫藥、藥物傳導、疫苗研究。2016年獲年輕學者創新獎，2019年登榜於全球高被引學者名錄，2020年擔任「國內學研單位 COVID-19 合作平台」疫苗組召集人。

病毒載體 強化效用

由於抗原通常小於10奈米，進入人體後不容易被補體（complement）結合，導致次單位疫苗無法有效刺激免疫系統；此外，用於增強免疫反應的佐劑也可能造成全身性免疫反應。病原體多半是50~100奈米，如果把抗原和佐劑放在100奈米的載體上，補體會結合這些載體並刺激免疫反應，淋巴系統也能有效把這些載體聚集到淋巴結，進而刺激免疫反應，因此科學家找到抗原後，會運用「重組抗原」技術製作「仿病毒」（virus-like）載體。

其中一種使用類病毒顆粒（VLP）載體，是把抗原接在由細菌合成的病毒結構蛋白（capsid protein），因為是病毒空殼，不具感染性。但這種方式涉及生物合成技術，比較難控制；載體的細菌蛋白質也可能干擾人體免疫系統，降低目標抗原的免疫力。另一種是使用病毒載體（virus vector），把抗原接在其他具有感染性但安全很多的病毒上，例如痘瘡病毒（vaccinia virus）、腺相關病毒（AAV）。施打這種疫苗，人體可能會對病毒載體產生免疫性，第二次使用相同病毒載體時，可能會降

低目標抗原的免疫力。除了上述兩種偽病毒，目前最新的做法是使用生物材料做成奈米粒子，包覆人工合成的次單位抗原，安全性更高。

資金挹注 拉長戰線

冠狀病毒和流感病毒都是RNA病毒，變異速度比一般DNA病毒更快，新冠病毒目前已經產生變異。以往的冠狀病毒疫情持續3~4個月就會結束，以現在的傳播率，很有可能轉變成流感型式，夏季減緩但冬季又出現不同的病毒品系，因此要從流感的角度思考疫苗，例如找出不同病毒品系的共通性，製備廣效性疫苗。美國斯克里普斯研究院的教授威爾森（Ian Wilson）在廣效性流感疫苗的研究上相當著名，他的做法是不斷修飾病毒的血球凝集素（HA），找出病毒不易變異的部份，盡可能讓疫苗越廣效越好。在廣效性流感疫苗的研發上還有諸多不同方法，除了把病毒表面的醣修

飾掉，也可以針對T細胞的抗原找出不同病毒的交集處，或是使用病毒體表相同的短蛋白。

相較於癌症、B肝等可預期的疾病，冠狀病毒疫苗研發主要的困難在於疫情難預期、經費週期性波動；疫情一旦緩解，研究資金就難以持續，未來遇到突然爆發的疫情，難以快速應對。其實SARS、MERS都有候選疫苗，但很難受到長期支持。比爾蓋茲夫婦基金會（BMGF）和位在瑞士的流行病防範創新聯盟（CEPI）都意識到資金穩定對防疫的重要，CEPI預計募資10億美元支持製作疫苗的公司或研究單位，目前已和美國Moderna合作mRNA疫苗研發，和美國Inovio合作DNA疫苗研發。除了這些小型公司投入，世界第五大藥廠、法國賽諾菲（Sanofi）近期也宣佈投入DNA疫苗研發，預計3~4年完成臨床試驗（這是法規鬆綁下最樂觀的時程）。與其他病毒疫苗研發不同的是，此次冠狀病毒獲得史無前例的高度關注，不只上述例子，全世界有多家公司及研究機構投入疫苗研發，台灣跨部會學研單位也積極進行學術交流以及資源共享，相信能在最短的時間內找到候選疫苗，加速臨床試驗進行。SA

新冠病毒 知多少？

新冠病毒的可能源頭：

新冠病毒可能與菊頭蝠有關。蝙蝠遭遇病毒感染時，免疫系統的反應速度比其他哺乳動物更快；受感染的細胞會分泌「甲型干擾素」，如同警報般火速通知鄰近細胞啟動防衛機制，免受病毒破壞，並阻止病毒複製。牠還具備另一種能力，可以控制發炎反應，免於反應過度強烈而發病。

新冠病毒如何傳播到人身上：

原本只感染蝙蝠的冠狀病毒能夠攻陷其他物種，主要是因為病毒基因的某些片段發生了突變，導致突出於病毒表面的「棘蛋白」隨之改變。棘蛋白不僅使冠狀病毒在電子顯微鏡下看起來像戴了皇冠而得名，也是用來打開宿主細胞門戶的「鑰匙」，而動物細胞表面接收訊號的受體就是「門鎖」。突變後的棘蛋白猶如改造過的鑰匙，可用來開啟另一種物種的細胞「門鎖」，進入另一個新天地。

酒精為何能殺死新冠病毒：

這是因為新冠病毒具有脂質套膜，而酒精能破壞脂質，並使蛋白質變性，讓病毒失去活性而死亡（也可以殺死細菌）。必須注意的是，酒精的最佳消毒濃度為75%，有利於逐步滲入病原。若濃度過高，脫水作用太強，使病原表面蛋白質迅速凝固，妨礙酒精滲入而沒有效果。（林慧珍 撰文）

