DOI: 10.6526/ICJ.202008_30(4).0006

專　欄

疫苗對感染症的預防
—新型冠病毒疫苗開發

周彥宏

國家衛生研究院　研究員

疫苗，是利用接種以使人或動物體內產生免疫反應的生物製劑，主要用途為預防感染性疾病。目前已知最早使用的疫苗接種可溯源至人痘接種術 (variolation) [1]。一千五百年前，中國晉代葛洪即發明以瘈犬之臟，治瘈咬之症。為免疫學發軔之始祖。唐代則有「江南趙氏始傳鼻苗種痘之法」，且「種痘者八九千人，其莫救者，二三十耳。」。清代醫書[2]描述認為，11 世紀起於北宋時期即開始種天花痘，宋仁宗時 (西元 1023~1063 年)，曾以天花痘痂吹入鼻腔內，而抵禦天花，而據推測可能使用的是毒性較低的天花，使欲免疫天花之受試者接觸患者的膿狀囊皰，但此做法無法確保有效，且風險仍高，死亡率達 1~2% [3]，隨後這項技術沿絲路傳播開來。18 世紀初種痘技術由君士坦丁堡引入西方。1718 年，英國駐土耳其大使夫人孟塔古．瑪麗 (Mary Montagu) 乃將人痘接種法傳入西歐。1760 年，丹尼爾．伯努利成功地讓世人發現，儘管種痘技術有其危險，仍能為一般預期壽命 (life expectancy) 延長三年。英國醫師愛德華．金納 (Edward Jenner) 聽聞民間普遍相信牛痘可以預防人類天花，於 1796 年 5 月 14 日對一名兒童接種由感染牛痘的農婦手中抽取的膿汁作為疫苗，三個月後，他將天花接種至兒童身上，並証實該名兒童對天花免疫，這個方法因此傳遍整個歐洲，因此在使用拉丁字母的語言中，皆以拉丁文中，代表「牛」的「vacca」作為字源，紀念愛德華．金納使用牛痘作為疫苗實驗的里程碑。

路易．巴斯德及其同事 (Émile Roux 及 Duclaux) 於 1881 年 5 月 5 日成功研發綿羊的霍亂疫苗，並於 1885 年 6 月 6 日讓一位兒童接受狂犬病的疫苗注射[4]。

疫苗的種類很多，大致可歸納為二大類[5]：一為治療型疫苗。即利用抗體或免疫因子可以中和並阻斷傳染疾病的感染。接種的對象為已受感染的病患。當病患於狀況緊急時，直接協助患者施打治療型疫苗以壓制病原的活動力。具保護性抗體或免疫因子可來自於亦即一種由具備該疾病抵抗力的個體中，抽取血液並且純化出該種抗體，或是經由生化合成。二為預防型疫苗。活毒疫苗、死毒疫苗，類毒素。同時利用基因重組技術製造疫苗，以及化學合成之疫苗，如次單位抗原疫苗即利用菌體內之抗原成分以取代整個菌體，而研製成肺炎球菌疫苗及百日咳可溶性疫苗。結合疫苗，核酸 (DNA, RNA) 疫苗，重組載體疫苗等。可以引發自體的免疫反應包括抗體及免疫細胞反應。

由於抗體不可重複使用，會受到體內自行代謝分解，個體仍須自行產生抗體，以自發的免疫反應辨識外來物，才能予以記憶並持續製作抗體抵禦病況，才能真正地痊癒。

預防型疫苗

一、活毒疫苗：活體疫苗乃是利用經過減毒後之病原細菌，或病毒加以培養製造而成，此種疫苗又分為毒力減弱之活菌疫苗，與減毒之活病毒疫苗兩類。(一) 減毒之活病毒疫苗 (attenuated living virus vaccine)：1. 乾燥痘苗：利用痘苗病毒 (vaccenia virus) 接種於小牛或綿羊皮膚上，待其發痘，刮下痘疱，經過各項處理及凍結乾燥，而成米黃色之乾燥製劑。天花痘苗自 1798 年發展成功，到目前已將近二百年，今世界衛生組織宣布天花已自世界絕跡。2. 小兒麻痺症疫苗：小兒麻痺症疫苗有不活化之病毒疫苗 (inactivated polivirus vaccine) 與減毒之活病毒疫苗 (live attenuated polivirus vaccine) 兩種。前者係沙克氏疫苗 (Salk vaccine)，乃小兒麻痺症疫苗最初發展成功的死體疫苗，內含三型 (1, 2, 3) 以甲醛殺死之病毒，需以注射為給藥途徑。後者為沙賓氏疫苗 (Sabin vaccine)，係一種減毒的活病毒口服疫苗。3. 麻疹疫苗：係以減毒後之麻疹病毒，經數代組織培養與雞胚胎接種等手續製造而成。過去使用之麻疹疫苗，由於部分病毒減毒欠徹底，致使用後易產生發熱發疹等反應，經改良後之麻疹疫苗，其副作用已大為減少。4. 黃熱病疫苗：係利用減毒之 17D 病毒株，經雞胚胎培養製造而成之活病毒疫苗。5. 腮腺炎疫苗：亦為減毒之活病毒疫苗，經雞胚胎培養製造而成。(二) 毒力減弱之活菌疫苗：卡介苗 (Bacillus Calmette-Guerin, BCG)。1908 年，法國巴斯德 (Pasteur) 研究所加默特 (Calmette) 及介林 (Guerin) 以牛型結核桿菌，培養於含有膽汁之人工培養基中，經過數百次繼代培養後，使細菌原有之毒力已經減弱，對人不再引起結核病。利用卡介二氏菌種以 Santon 培養收集

菌膜，並將菌體壓成半乾菌塊，繼之研製成原液，並經無菌、耗氧率、安全及效力等試驗而成。

二、死毒疫苗：此種疫苗，可分為死菌性疫苗，與不活化病毒性疫苗。(一) 死菌性疫苗：1. 霍亂疫苗：利用霍亂弧菌以石炭酸殺菌完全後，混合而成。2. 傷寒及副傷寒疫苗：由傷寒桿菌 (*Salmonella typhi*)、A 型副傷寒桿菌 (*Salmonella paratyphi* A) 及 B 型副傷寒桿菌 (*Salmonella paratyphi* B)，加熱完全殺菌後，以 4:1:1 將上述病菌混合而成，並以 0.5% 石炭酸為防腐劑。3. 鼠疫疫苗：係由鼠疫桿菌 (*Yersinia pestis*) 以甲醛殺菌及添加 0.5% 石炭酸為防腐劑。4. 百日咳疫苗：百日咳桿菌 (*Bordetella pertrussis*) 以硫柳汞 (thimerosal) 殺菌，並以生理鹽水稀釋。(二) 不活化病毒疫苗：1. 日本腦炎疫苗：係以日本腦炎病毒感染小白鼠所得之腦乳液，經乙醇及硫酸魚精蛋白純化處理，再以甲醛使之不活化等過程製成並含有 0.01% 硫柳汞為防腐劑。2. 狂犬病疫苗：鴨胚胎疫苗 (duck embryo vaccine, DEV) 為目前較常使用之狂病病疫苗，此種疫苗係以巴斯德腦固定毒 (Pasteur rabbit brain fixed virus) 感染鴨胚胎，再經丙酸內酯 (Propiolactone) 消除其活性後而製成。近年來利用細胞培養研製之狂犬病疫苗正發展中。3. 流感 (influenza) 疫苗，將低毒性的流感病毒株 (又稱疫苗株) 在感染雞胚胎後大量複製，經甲醛使之不活化等過程製成。由於流感病毒的蛋白質血球凝集素 (hemagglutinin, HA)：鳥類 H1~H18、人類 H1~H3，以及神經胺酸酶 (neuraminidase, NA)：鳥類 N1~N11、人類 N1~N2，等多種基因型。因此根據流感病毒所帶的 HA 型及 NA 型 (例如 H1N1, H3N2…等) 每年 WHO 會在 6~7 月開會根據公衛資料預測下一年流行的流感基因型來告知疫苗大廠生產此型的流感疫苗。近年來利用細胞培養研製之流感疫苗為發展趨勢。4. 腸病毒 71 型疫苗：將腸病毒 71 型疫苗株在感染細胞後大量複製，經甲醛使之不活化等過程製成。目前台灣發展之腸病毒 71 型疫苗已進入臨床試驗三期。預計年底將會完成。

三、類毒素：類毒素乃係利用細菌培養過程中，所產生之外毒素，以醛溶液等處理法，使其原有之毒力減弱，但仍具有抗原性之毒素，如破傷風類毒素與白喉類毒素等。(一) 破傷風類毒素：利用破傷風梭形菌所得之破傷風毒素，以甲醛處理，使其充分無毒化製成粗毒，再以此粗毒用磷酸鋁吸著精製而成。(二) 白喉類毒素：本品係由培養白喉桿菌所得之白喉毒素，經甲醛處理，精製後，再以磷酸鋁吸著而成。

利用基因重組技術製造疫苗，以及化學合成之疫苗。分述如下：

四、結合疫苗：利用細菌表面多醣結構，有時這些結構對免疫系統的

辨識上效果不佳，藉由將這層結構連結上許多特殊物質，例如特殊結構的蛋白質、毒素或醣類，可以增進免疫系統的判斷力，這種方式已成功用在 B 型流感嗜血桿菌疫苗 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib)。

五、次單位抗原疫苗：即利用菌體內之抗原成分以取代整個菌體，而研製成肺炎球菌疫苗及百日咳可溶性疫苗，或是 B 型肝炎疫苗僅含有該種病毒的表面蛋白質 (Surface protein) 之疫苗。

六、DNA 疫苗：對人或動物組織，藉由改造過的病毒或細菌感染，以插入目標基因或調節基因表現 (gene expression) 的手法，引起免疫系統的活化，若這些細胞因此在表面呈現異於接種者本身的物質，將會被免疫系統辨識後受到攻擊，儘管此項技術仍在試驗中，卻有可能成為未來治療癌症、遺傳疾病的重要療法。

七、重組載體疫苗：以微生物載體的生理運作為基礎，基因轉殖其他目標感染性微生物的蛋白質之 DNA 到此微生物載體，這種方式研發出的疫苗，可能對感染過程複雜的疾病有所幫助。例如將細菌的 DNA 切成片段，組合至酵母菌的染色體中，利用酵母菌製作該片段之細菌蛋白質作為疫苗，可免除致病細菌對人體的實質傷害，達到免疫效果。例如腺病毒 (adenovirus) 載體基因轉殖流感病毒的 HA 基因製作成的疫苗，用於預防流感病毒的感染。重組腺病毒載體具備在接種者細胞組織內不複製性及高引起免疫反應特性。，致使此技術已廣泛運用於多項傳染病的預防 (表一) [6]。

同時國際上針對這次新型冠狀病毒也積極展開研發，目前正在研發的疫苗種類如下 (表二)。(https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines)

為了因應這次新型冠狀病毒疫情，國家衛生研究院啟動兩個主軸究計劃：

一、治療型抗體：1. 符合 GMP 法規且國內唯一核可生產馬血清之生物製劑廠，產製治療型馬血清，提供急重症患者在非常緊急狀況下治療。利用新型冠狀病毒表達的 spike 蛋白

表一　臨床上試驗之各種傳染病的重組腺病毒疫苗

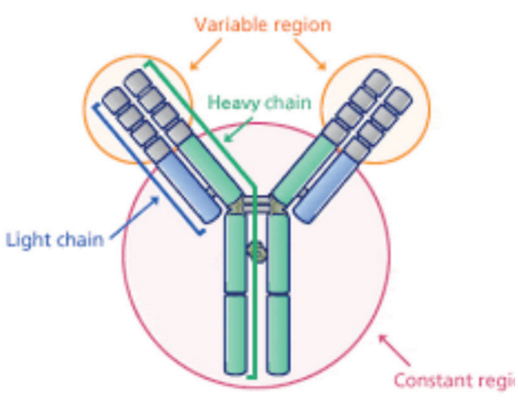
Pathogens	Ad vectors	Antigens	Study models	Clinical trials	References
HIV/SIV	AdHu5, AdHu26,AdHu35	Gag,Pol, Env,Nef,GRIN	Mice, nonhuman primates, humans	Yes	51-58
Influenza virus	AdHu4, AdHu5,	HA	Mice, humans	Yes	59-62
Ebola virus	Chimpanzee Ad3, AdHu5, AdHu26, AdHu35	GP	Mice, guinea pigs, nonhuman primates, humans	Yes	72-78
Mycobactrium tuberculosis	AdHu5,AdHu35	CFP10, ESAT6, Ag85A, Ag85B, TB10.4	Mice, nonhuman primates, humans	Yes	79-82
Plasmodium falciparum	AdHu5, AdHu35, Chimapanzee Ad63	AMA1,MSP1,CSP	Mice, nonhuman primates, humans	Yes	83-88

表二　全世界目前 13 種在臨床試驗階段的新冠肺炎疫苗 (更新至 06.02.2020)

Platform	Type of candidate vaccine	Developer	Coronavirus target	Current stage of clinical evaluation/regulatory status- Coronavirus candidate	Same platform for non-Coronavirus candidates
DNA	DNA plasmid vaccine Electroporation device	Inovio Pharmaceuticals	COVID-19	Pre-Clinical	Lassa, Nipah HIV Filovirus HPV Cancer indications Zika Hepatitis B
DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax	COVID-19	Pre-Clinical	
DNA	DNA plasmid vaccine	Zydus Cadila	COVID-19	Pre-Clinical	
Live Attenuated Virus	Deoptimized live attanuated vaccines	Codagenix/Serum Institute of India	COVID-19	Pre-Clinical	HAV, InfA, ZIKV, FMD, SIV, RSV, DENV
Non-Replicating Viral Vector	MVA encoded VLP	GeoVax/BravoVax	COVID-19	Pre-Clinical	LASV, EBOV, MARV, HIV
Non-Replicating Viral Vector	Ad26 (alone or with MVA boost)	Janssen Pharmaceutical Companies	COVID-19	Pre-Clinical	Ebola, HIV, RSV
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1	University of Oxford	COVID-19	Pre-Clinical	influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
Non-Replicating Viral Vector	adenovirus-based NasoVAX	Altimmune	COVID-19	Pre-Clinical	influenza

質來免疫馬，使其血液產生抗新型冠狀病毒的抗體，利用符合 GMP 法規製程生產馬血清作為治療用。2. 擬人化單株抗體 (humanized monoclonal antibody)：抗體的結構 (圖一) ，其中抗體由一對重鏈 (heavy chain) 及一對輕鏈 (light chain) 組合而成，其中變異區 (variable region, Fab) 為與抗原結合的部位。保留恆常區 (constent region, Fc) 則可以與帶有 Fc 接受體 (Fc receptor) 的淋巴細胞結合。利用新型冠狀病毒表達的 spike 蛋白質或胜肽免疫小鼠引起的抗體反應，經由篩選所獲所得具有中和病毒並阻斷其感染的單株抗體，候選的單株抗體保留其 Fab 部位，在 Fc 部位基因重組成人類 Fc 胺基酸序列，所獲得的擬人化單株抗體，可用於治療新冠肺炎病毒患者。

二、預防型疫苗：1. 合成胜肽疫苗。屬於上述所提的疫苗種類的次單位抗原疫苗。此技術是利用 SARS 冠狀病毒可以引起生成具保護性的中和抗體的已知 spike 蛋白質中的片段 (分子小的蛋白質稱之為胜肽) 辨識位。利用合成方式取得作為疫苗抗原，經加入免疫促進佐劑使得到疫苗。可先於小動物試驗，順利即可在二至三個月得到結果，並前進臨床試驗。2. 重組病毒疫苗：(1) 利用腺病毒 (adenovirus) 載體轉殖帶有新冠肺炎病毒的蛋白質抗原基因：接種後可引起保護性抗體及細胞免疫反應，達到阻斷病毒的感染。(2) 水疱性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV) 載體轉殖帶有新冠肺炎病毒的蛋白質抗原基因：接種後可引起保護性免疫反應。3. DNA 疫苗：合成新冠肺炎病毒的蛋白質抗原 DNA 作為疫苗，注射於受試者來引起保護性免疫反應。4. 次單位疫苗：在大腸桿菌表達新冠肺炎病毒的蛋白質抗原作為疫苗。



圖一

以上這些平台技術開發之新冠肺炎病毒疫苗開發皆已完成小動物藥理測試，目前正進行疫苗免疫後的新型冠狀病毒攻毒測試以驗證對新型冠狀病毒的保護效力，有望在二個月內取得實驗結果並在通過法規驗證後於半年內進入臨床前試驗及臨床人體試驗。

參考文獻

1. Lombard M, Pastoret PP, Moulin AM: A brief history of vaccines and vaccination. Revue scientifique et technique 2007;26:29-48.
2. 朱純嘏：《痘疹定論》。1713：康熙五十二

年，1713 年。
3. 武榮綸、董玉山：《牛痘新書》。1884:1884 年。
4. 刁連東：實用疫苗學 2015.
5. Decker JM: Vaccine Type. University of Arizona, US. 2003-06-10.
6. Zhang C, Zhou D: Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. Human vaccines & immunotherapeutics 2016;12:2064-74.