出國報告（出國類別：參加學術會議）

（會議名稱）
2014 年國際微生物學聯盟主辦
第 16 屆國際病毒學醫學會議
16th International Congress of Virology, International Union Microbiology Societies Congresses, IUMS 2014

服務機關：國防醫學院

姓名職稱：陸軍軍醫中校 李奇峰 博士

派赴國家：加拿大 蒙特婁

出國時間：自**103**年**7**月**25**日至**103**年**8**月**4**日

報告日期：中華民國 **103** 年 **9** 月 **4** 日

會議摘要

爲了解國際目前病毒預防及治療等相關醫藥學術發展之重點，進而習得病毒醫藥新觀念及傳染病防制新技術，以提昇醫藥研究教學能力，依103年1月28日國防部軍醫局國醫衛勤字第1030000859號令所核定之103年國軍軍醫人員出國參加醫學會議計畫，職前往參加在加拿大蒙特婁舉行之第16屆國際病毒學醫學會議 (16th International Congress of Virology, International Union Microbiology Societies Congresses, 2014)。 此次大會乃由加拿大國家研究委員會 (National Resaerch Council of Canada, CNRC) 及加拿大微生物人學會 (Canadian Society of Microbiologists, CSM) 所共同主辦之年度國際病毒學演講活動盛會。 在國際微生物學聯盟(International Union Microbiology Societies, IUMS) 豐沛的人力支援與合作投入下，此次大會邀請近100位講者及1千5百多位學者專家參與此次會議之報告與討論。 此次與會除了參加國際微生物學聯盟大會議程，很榮幸能以責任作者發表「以重組痘病毒爲基礎之疫苗具抗結核分枝桿菌作用」論文爲題，被大會接受以壁報論文發表。 綜觀本次會議，共有來自世界30餘國學者專家與會，爲加拿大年度大型國際性研討盛會之一，會議主題涵蓋最新病毒研發進展與病毒致疾機轉之研討。 此外，大會在會議議程安排主題豐富多元，討論重點涵括病毒感染之細胞生物學研究、病毒與自然世界研究、病毒構築建築學研究、系統病毒學研究、病毒在免疫執行研究等病毒傳播機轉的討論報告等。 此行透過會議參與，主要就病毒學領域與各與會學者專家進行心得交流，除了解目前國際在病毒學醫學科技發展重點，也深刻瞭解醫療先進國家不但在系統病毒學研究扎根，近幾年來在病毒基因重組科技及抗病毒藥物開發之新觀念與新技術不斷演進下，逐步取得科技突破的產業化發展，更朝向病毒致病機轉研究爲技術重點扎根發展目標，以有效取得病毒治療之方，尤其在病毒防制策略上也不斷與時俱進，值得我國內學術界及產業界所學習。 尤其加拿大國家研究委員會首度與國際微生物學聯盟合作成功舉辦此一在國際醫學會議，突破該國病毒研究應用於醫療與農業科技整合的努力，值得政府在推動病毒研究應用於提昇產業政策所參考學習。

參加 2014 年國際微生物學聯盟舉辦
第 16 屆國際病毒學醫學會議
目　　錄

頁 碼

會議摘要 2

壹、會議緣起 4

貳、參加目的 5

參、會議過程 6

肆、會議心得..... 10

一、病毒感染與細胞生物學研究議程之心得..... 10

二、病毒與自然世界研究議程之心得..... 11

三、病毒構築建築學研究議程之心得..... 13

四、系統病毒學研究議程之心得..... 14

五、病毒在免疫執行研究議程之心得..... 15

伍、回單位後報告情形 18

陸、建議事項 21

柒、參加此會議對單位之貢獻 29

捌、附件資料..... 31

壹、會議緣起

21 世紀全球氣候變遷已直接或間接的衝擊人類生存條件以及健康，尤甚氣候因子的改變更已經影響自然生態與環境中動、植物及微生物之病毒傳播、分佈及傳染途徑，病毒所引發伺機性感染的傳染病流行模式已有所改變。 無疑的，新興病毒傳播也衍生國際社會所關切的健康、環境、食物議題，更多基礎研究與臨床試驗正可提供傳染病流行的預防與治療解決之道。 病毒科技的進步除了進一步滿足提供生命奧秘的解答，有關病毒製藥產業也進一步影響國計民生與、健康。 本次**會議緣起**國際微生物學聯盟(International Union Microbiology Societies, IUMS) 所發起舉辦之第 16 屆國際病毒學醫學會議(16th International Congress of Virology, International Union Microbiology Societies Congresses, 2014)，大會由加拿大微生物人學會 (Canadian Society of Microbiologists, CSM) 及 加拿大國家研究委員會 (National Resaerch Council of Canada, CNRC) 所共同主辦。 爲了解國際目前病毒相關醫藥學術發展的重點，進而習得病毒醫藥新觀念及傳染病防制新技術以提昇醫藥研究教學能力，依 103 年 1 月 28 日國防部軍醫局國醫衛勤字第 1030000859 號令所核定之 103 年國軍軍醫人員出國參加醫學會議計畫，前往參加在加拿大蒙特婁舉行 2014 年國際微生物學聯盟之第 16 屆國際病毒學醫學會議。 此次參與此一年度國際病毒學人活動盛會，除了出席參加國際微生物學聯盟大會議程，很榮幸能以責任作者發表「以重組痘病毒爲基礎之疫苗具抗結核分枝桿菌作用」論文爲題被大會接受以壁報論文發表。

貳、參加目的

生物體是由細胞構成的多層次複雜系統，由於病毒結構是有別於所有生物細胞的結構和功能的基本單位，而病毒體的生命分化及其致病奧秘都必須深入到分子機轉中去尋求解答。 本次**與會目的**主要前往報告近年來參與國家型計畫以新一代痘病毒載體研究疫苗階段成果，希望藉由此一整合性會議，能與國際病毒學及生醫疫苗領域之學者專家進行心得交流，以了解目前國際病毒學在科技發展重點，在病毒研究與科學應用上提供更寬廣的學術交流空間。 此行與會地點位於加拿大蒙特婁，共有來自世界各地學者、學生與廠商逾 1 千 5 百餘人與會，共發表約 5 百多篇的論文。 會議流程包括 (一) 病毒學專題演講、(二) 病毒學特別演講、(三) 病毒學論文壁報展示會、(四) 病毒學持續教育課程、與(五) 產官學研各界聯合醫藥產品展等內容。 其中第 16 屆國際病毒學醫學會議依本次大會主題，分別邀請相關領域頂尖學者與會進行專題演講報告，分享學術上的最新研究資訊和成果。 由於本次會議涵蓋層面主要包括病毒感染之細胞生物學研究、病毒與自然世界研究、病毒構築建築學研究、系統病毒學研究、病毒在免疫執行研究等病毒傳播機轉的討論報告等，都有深入研討報告。 此次會議議程安排獨具特色，討論主題多元且具備深度，由於在國際微生物學聯盟會議所發表論文質量普遍受到科技論文引用，備受學術界重視，對新興傳染病 (emerging infectious diseases) 疫苗科學研究而言，也提供極佳的交流與學習的機會。

參、會議過程

2014 年國際微生物學聯盟 (IUMS) 所發起舉辦之第 16 屆國際病毒學醫學會議頗具科學建設性的前瞻思考，本次參與此國際會議活動的成員多達 100 餘位講者，議程內容包括專題演講、論文演講與壁報展示等三項，共發表論文約 5 百多篇，其中專題演講分 5 大主題，有效的會議組織除了提供與會者專注於科學計畫成果的討論場地外，大會也積極營造青年研究人員與同儕或資深科學家進行交互討論的議程。 爲了使大會活動達到學術高點，會議過程中主辦單位特邀請國際知名病毒學學者及專家與會，進行病毒學醫學回顧與前瞻病毒學科技研究成果的報告與討論。 議程規劃安排緊湊充實，論文演講主題多元，與會病毒學及醫學領域學者專家，亦就論文演說發表最新研究成果口頭報告。 本次第 16 屆國際病毒學醫學會議由加拿大微生物人學會 (CSM) 及加拿大國家研究委員會 (CNRC) 所共同主辦，爲期 6 天，共有 1 千 5 百多位來自世界各地學者專家與會。 **會議過程**邀集國際各界生物醫學領域學者專家，特針對病毒感染之細胞生物學研究、病毒與自然世界研究、病毒構築建築學研究、系統病毒學研究、病毒在免疫執行研究等病毒傳播機轉的討論報告。大會並於議程中安排專區，就大會所接受論文，安排壁報展示，進而提供與會學者學術交流與互動討論的空間。 大會首日 (2014.7.27) 舉辦一場開幕式特別演講揭開序幕，主辦單位也邀請來自魁北克的 3 位舞者進行 30 分鐘的高空藝術精彩表演，並於接下來六天會議之議程共舉行 10 場特別演講 (Keynote lectures)及近 76 場平行研討會 (Plenary lectures)，與會學者計有來自 30 餘國家的學者專家與會，其中加拿大、美國、英國、法國、德國、日本、俄羅斯及瑞士等國家都有大量的論文發表，從亞洲前來參與大會的台日韓學

者也有不少，尤其在抗病毒疫苗研究報告內容也是不容小覷。 由於會議的主題豐富而深入，每一場演講內容安排有該研究領域知名學者進行引言，論文發表以英文爲主要報告語言，此次與會就相關前瞻病毒學科技研究成果及目前有興趣抗病毒疫苗研究主題參與聆聽及討論。

接著主辦單位分別於大會議程第二日 (2014.7.28)，安排「病毒感染與細胞生物學研究」之議程，主辦單位於上午安排來自歐洲西班牙馬德里國家科技中心 (CNB) Dr. Cristina Risco 就 RNA 病毒複製機轉之主題進行 『RNA virus replication assemblies 』 之專題報告，議程中發表有關病毒複製機轉研究論文報告近 20 篇。 位於蒙特婁市郊全國排名頂尖的 MacGil 大學師生在此次大會發表有關 RNA 病毒複製機轉相關論文質量與學術成就，更令人刮目相看。 本日除了出席各專題報告議程，當天上午 11 時職亦以責任作者於大會以壁報論文發表「以重組痘病毒爲基礎之疫苗具抗結核分枝桿菌作用 (Recombinants Based on Poxvirus as Vaccines Against Mycobacterium tuberculosis)」論文報告。 由於重組痘病毒 (poxviruses) 曾被廣泛運用於外源基因傳遞系統，成爲研究許多目標基因生物學功能，且於科學及臨床領域特別可設計成爲有效疫苗對抗許多致病源。 與會學者專家包括此次大會所邀請病毒學翹楚，也是現任日本東京大學 Dr. Yoshihiro Kawaoka 教授等多位前輩有興趣主動詢問相關重組痘病毒技術並與筆者討論，也取得意見交流與寶貴建議。 基於臨床使用的安全性議題，重組減毒且修飾後痘病毒安卡拉株疫苗 (MVA) 因具有表達效率且具有專一性抗菌免疫活化能力之特性，已經是一種確認可進一步施用於人體之活病毒載體。 因此，基於科學及臨床重要性，我們以新一代重組痘病毒載體發展重組多價型結核分枝桿菌疫苗（recombinant multivalent vaccine multi-rTB） 所攜帶結核分枝桿菌培養濾液

之高免疫抗原，可誘導免疫保護力對抗結核分枝桿菌。 根據我們研究結果顯示，重組多價型結核分枝桿菌疫苗所攜帶新的結核病基因編碼 30 kDa 抗原、25 kDa 膜蛋白、40 kDa 磷酸同源轉蛋白及 6 kDa 早期分泌的抗原目標蛋白，於動物活體實驗模式結果發現爲有效可誘導抗結核病的五種高度免疫保護性分子。 目前我們所開發多價型重組結核桿菌疫苗接種策略在生物安全第三等級 (BSL-3) 有效性動物試驗發現，除了可顯著產生抗結核病免疫保護力，且比傳統卡介苗可更有效地減少結核分枝桿菌數在肺部感染的水準。 以候選重組痘病毒載體優勢所發展多價型重組結核桿菌疫苗實具以下三點特色：第一、減毒性疫苗具有安全性及穩定性，更易於製程開發及施用於人體。第二、痘病毒載體具基因體包裝彈性，所建立細胞質產製外源抗原表達模式，讓更大量的基因組可被刪除且可藉由病毒感染而嵌入外源基因。 第三、單次疫苗注射下即可同時刺激產生抗體及毒殺性 T 淋巴細胞免疫反應，引起抗病原體長期免疫力。 目前 MVA 痘病毒已被歐美先進國家應用於愛滋病疫苗、禽流感疫苗、攝護腺癌疫苗及伊波拉疫苗等疫苗開發，且分別已進入臨床前試驗及人體臨床試驗，職所主持相關研究結果相信有助於提供多價型重組結核桿菌疫苗發展基因重組修飾痘病毒安卡拉株疫苗對抗結核病之證據。

接著主辦單位於議程第三日 (2014.7.29)，大會安排「病毒與自然世界研究」之議程，主辦單位於上午安排來自亞洲日本東京大學 Dr. Yoshihiro Kawaoka 就禽流感 H5N1 病毒傳播機轉之主題進行 『Influenza virus transmission 』 之專題報告，議程中有關病毒與自然世界研究之研究論文報告發表近 30 篇。 與會學者提出若干人畜共通傳染病如禽流感及狂犬病等，導因於人類和動物細胞表面具有共同特異受體分子，因此這些人畜共通傳染病毒可感染於人類和動物細胞，造成人與動物相互傳染。 另有學者報告指出，禽流感病毒的 HA 可以與

存在於禽鳥類、豬及人類的肺臟細胞接受器 Sia2～3Gal 結合，因此是 H5N1 禽流感病毒在人類造成重大傷亡的主要原因。　於議程第四日 (2014.7.30)，大會安排「病毒構築建築學研究」之議程，主辦單位於會議特別安排來自歐洲德國 Tubingen 大學 Dr. Thilo Stehle 就醣蛋白結合病毒貼附宿主傳播機轉之主題進行『Attachment strategies of glycan-binding viruses』之專題報告， Dr. Stehle 亦主持大會病毒構築建築學研究之議程所發表近 20 篇相關論文報告。於議程第五日 (2014.7.31)，大會安排「系統病毒學研究」之議程，主辦單位於會議安排來自美國耶魯大學 Dr. Joan Steitz 就疱疹病毒非編碼核醣核酸特性及演化機轉之主題進行『Herpesviral noncoding RNAs: insights into evolution』之專題演講報告， Dr. Steitz 主持大會系統病毒學研究之議程，共發表近 25 篇相關論文報告。 當日與會學者就干擾素抗病毒之複雜作用機制有相當精彩報告及討論，對於干擾素啓動細胞內酵素系統以分解 mRNA、抑制蛋白之合成、抑制病毒核酸之轉錄及如何使病毒生長受到抑制等演化機轉都有相當精彩報告及討論。 最後，於議程第六日 (2014.8.1)，大會安排「病毒在免疫執行研究」之議程，主辦單位於會議安排來自澳大利亞 Melbourne 大學 Dr. Stephen Turner 就宿主樹突細胞 (dendritic cells) 在病毒感染專一性 CD4 T cell 免疫反應重要性之主題『Helping themselves: optimal virus-specific CD4 T cell responses require help via CD4 T cell licensing of dendritic cells』，進行專題演講報告，議程中發表近 30 篇相關病毒在免疫執行研究之論文報告。 當日與會學者針對自然殺手細胞對病毒感染的反應過程中，自然殺手細胞接受器如何參與其專一性配體 (ligand) 相互作用的研究發現所進行動物病毒感染活體試驗，報告讓與會學者印象深刻，也使這一次科學的互動和溝通讓參加大會來賓都有一個令人難忘且圓滿的學術饗宴。

肆、會議心得

本次 2014 年第 16 屆國際病毒學醫學會議， 由國際微生物學聯盟所發起，大會由加拿大微生物人學會 (Canadian Society of Microbiologists, CSM) 及 加拿大國家研究委員會 (National Resaerch Council of Canada, CNRC) 所共同主辦。 國際微生物學聯盟(IUMS) 是國際學術界最知名的學術團體之一，國際微生物學聯盟也是歷史優久的學會。 會議由目前知名病毒學翹楚 Dr. Geoffey Smith 擔任大會科學委員會主席，並邀請來自美國、英國、德國、法國、義大利及西班牙等病毒學者專家主持各研討會議程。 並邀請近 100 位講者及 1 千 5 百多位學者專家參與會議之報告與討論。 由於大研討議題採同步進行方式，無法每一議題均可親往參加討論，因此茲就相關焦點議程與會參與討論之主題內容進行歸國後以下會議心得報告：

一、病毒感染與細胞生物學研究議程之心得：

病毒 (virus) 是最小的感染性病原體，直徑約 20-300 毫微米，含有一種核酸 (RNA 或 DNA) 做爲基因體。 病毒分爲 RNA 及 DNA 病毒。 病毒核酸是包裹在一種蛋白質外殼內，整個感染性單位即稱爲病毒體 (virion)。病毒的複製過程期間，即產生很多病毒的核酸與外殼蛋白質。 外殼蛋白質可聚結在一起，形成蛋白外套 (capsid)。 由於包裹及穩定病毒的核酸可以對抗細胞外之不利環境，使病毒再接觸到新的易感細胞時更易吸附和穿入。本次會議首日論文演講之議程中，主辦單位於會議特別安排來自歐洲西班牙馬德里國家科技中心 (CNB) Dr. Cristina Risco 就 RNA 病毒複製機轉之

主題進行 『RNA virus replication assemblies 』 之專題報告， Dr. Risco 並擔任引言主持病毒感染與細胞生物學研究之議程，發表近 20 篇論文報告。Dr. Risco 過去研究病毒感染與宿主細胞間的關係，尤其是 RNA 病毒誘導宿主細胞凋亡的機轉，具有較多的學術積累。 Dr. Risco 目前負責西班牙國家科技中心國家病毒診斷研究，此次專題報告發表其最近取得病毒選殖顯微技術 (clonable tag for microscopy) 在病毒診斷研究應用課題。 近十年來病毒感染與細胞生物學之研究重點主要針對病毒持續感染的細胞生物學特徵、細胞反應性、病毒存在形式、複製機轉等。 隨著分子生物學在病毒感染方面的研究發展，病毒感染與細胞生物學研究也開始應用於病毒的診斷技術。 且病毒的診斷技術已由傳統病毒培養方法擴展至新的快速診斷技術。 病毒感染的快速診斷有利於對病毒感染者的治療，從群聚感染角度分析，確定病毒感染的病源在監控病毒的流行病學方面也有重要的意義存在。Dr. Risco 身爲西班牙國家科技中心一位女性病毒科學家，在研究 RNA 病毒感染複製與宿主細胞間的關係有很豐碩成果，此次在大會報告上也針對病毒選殖顯微技術應用於病毒實驗室鑑定方法做重點介紹，期能提高臨床上對於病毒鑑定方法之認知，充分利用 RNA 病毒感染複製機轉資源，有效且正確鑑定出新興病毒感染症。

二、病毒與自然世界研究議程之心得：

病毒感染宿主細胞和複製過程，當病毒面對環境因子與免疫壓力改變時，其核酸常藉由點突變 (point mutation)、基因重整 (gene reassortment) 及 基因重組 (gene recombination)等方式，發生核酸變異以求生存。 以流行性感冒病毒 (influenza virus) 與呼吸道腸道病毒 (reovirus)爲例，其基因

體可呈分段而非共價連接。 此種分段特性，當細胞受兩種病毒株 (virus strain) 感染時，即有利於彼此間 RNA 片段之交換，因而獲得遺傳訊息之互換，此過程稱之爲基因重整。 基因重整尤常見於流行性感冒病毒，此現象可能係定期性病毒主要抗原變異 (variation)之機轉，因而導致病毒傳播大流行。 本次會議第二日論文演講之議程中，主辦單位於會議特別安排來自亞洲日本東京大學 Dr. Yoshihiro Kawaoka 就禽流感 H5N1 病毒傳播機轉之主題進行 『Influenza virus transmission 』 之專題報告， Dr. Kawaoka 並擔任引言主持大會病毒與自然世界研究之議程,發表近 30 篇相關論文報告。每次新型流感出現都會引發各界的異論，即使專家的看法也相當分歧，其中最大的問題是未能了解病毒體特異性接受體分子 (receptor) 實際情況，卻一味強調人傳人及高死亡率，結果不僅引發大眾的恐慌，也間接影響經濟活動。 Dr. Kawaoka 認爲人類細胞表面具有特異受體分子，因此只有能夠與受體分子結合之病毒方可進入細胞內增殖，才可致病。 此種趨細胞 (cytotropism) 之特性，因細胞表面具有特異受體分子而可識別病毒外殼蛋白質之特定胺基酸序列。 Dr. Kawaoka 認爲若干人畜共通傳染病如禽流感及狂犬病等，由於人類和動物細胞表面具有共同特異受體分子，因此這些病毒可感染於人類和動物細胞，造成人與動物可互相傳染之人畜共通傳染病。 目前有學者報告指出，禽流感病毒的 HA 可以與 sia2～3Gal 結合，此接受器存在於禽鳥類、豬及人類的肺臟細胞，因此只感染禽鳥類、豬及人的肺臟細胞。 這也是 H5N1 禽流感病毒在人類造成重大傷亡的主要原因。Dr. Kawaoka 過去研究 H5N1 禽流感病毒傳播之機轉著名於醫學界，過去也在伊波拉病毒(Ebola virus) 結構研究上也曾發表 VP40 蛋白是誘導病毒體雙層脂肪膜蛋白主要因子。

三、病毒構築建築學研究議程之心得：

對於蛋白質體學技術 (proteomic technology) 能在短時間內大規模分析特定樣品內的眾多蛋白質身份，國際上病毒學界有越來越多的研究人員開始利用蛋白質體學技術探討人類病毒結構的特定課題。 其中核酸監護子是具有協助核酸解開不正確結構同時阻止核酸形成不正確結構的蛋白質，近年來有關醣蛋白結合病毒貼附宿主傳播機轉研究核酸監護子活性，陸續被發現存在於不同的核酸結合蛋白中，目前已有數個人類病毒之蛋白質被發現，且具有核酸監護子活性，然而學術界對其作用機制的了解非常有限。本次會議第三日論文演講之議程中，主辦單位於會議特別安排來自歐洲德國 Tubingen 大學 Dr. Thilo Stehle 就醣蛋白結合病毒貼附宿主傳播機轉之主題進行 『Attachment strategies of glycan-binding viruses 』 之專題報告，Dr. Stehle 並擔任引言主持大會病毒構築建築學研究之議程，發表近 20 篇相關論文報告。 目前 Dr. Stehle 利用低溫電子顯微鏡及三維結構立體重組技術，精確做出 3D 立體病毒醣蛋白結構。 病毒研究者為了精確做出 3D 立體病毒醣蛋白結構，以探討病毒貼附宿主傳播機轉，近年來改以基因反轉錄 (reverse genetics) 及定點突變策略研究病毒，分別對數種可造成人畜疾病的病毒製造出可以在哺乳類小鼠紅血球細胞 (murine erythroleukemia cells) 持續複製的病毒次基因。 Dr. Stehle 也採取相同的策略研究呼吸道腸道病毒 (reovirus) 之貼附性蛋白 (attachment protein)，為此構築了病毒 3D 立體病毒醣蛋白結構，建立了數個可讓病毒次基因體持續複製的哺乳類細胞株，進而分析各個病毒非結構蛋白質在病毒複製時的扮演的角色，探討病毒 5' 及 3' 非轉譯區對病毒複製和病毒蛋白質轉譯的貢獻。 Dr. Stehle 近幾年研究重點為蛋白質結構與功能之關係、作用機制的探討、及此活性

對呼吸道腸道病毒體複製及病毒顆粒組裝的重要性。 認爲利用病毒 3D 立體病毒醣蛋白結構分析可進一步提升鑑定這些細胞株內的病毒基因體是否已發生適應性突變，期以克服宿主細胞的防禦機制或強化干擾病毒複製的效率。 Dr. Stehle 在病毒非結構醣蛋白質結晶技術有豐富國際論文發表，尤其在 Sialylated oligosaccharides 於病毒 reovirus attachment protein σ1 複製時所扮演的角色，於會議中也有深入報告。

四、系統病毒學研究議程之心得：

多年來以系統病毒學 (system virologies) 研究病毒感染症一直爲臨床重要之課題，雖然有許多病毒感染症，到目前爲止仍然沒有有效之抗病毒藥物來治療，但由於病毒科學家之努力，近年來已有多種抗病毒藥物被研發出來，並廣泛使用於臨床之治療上。 已在臨床上使用或研發中抗病毒藥物之抗病毒機制主要可包括，干擾病毒核酸合成之藥物、干擾病毒附著於細胞表面之藥物、干擾病毒脫殼步驟之藥物、干擾核酸早期轉錄及轉譯病毒調控蛋白合成之藥物、抑制病毒組裝成熟之藥物，以及抑制病毒由細胞釋出之藥物。 除了上述各種抗病藥物開發外，干擾素 (interferon) 亦爲一種有效之抗病毒藥物。 干擾素抗病毒之作用機制相當複雜，在細胞內干擾素會啓動酵素系統而分解 mRNA、抑制蛋白之合成、抑制病毒核酸之轉錄等，最後使病毒生長受到抑制。 病毒與人類間的互動關係從古至今實仍持續地演化，本次會議在系統病毒學研究議題上，於大會第四日論文演講議程中，主辦單位於會議特別安排來自美國耶魯大學 Dr. Joan Steitz 就疱疹病毒非編碼核醣核酸特性及演化機轉之主題進行 『Herpesviral noncoding RNAs: insights into evolution』 之專題演講報告， Dr. Steitz 並擔任引言主

持大會系統病毒學研究之議程，發表近 25 篇相關論文報告。 Dr. Steitz 近年來針對 small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) 在 DNA 病毒轉錄 (DNA transcription) 的研究成果馳名國際。 尤其疱疹病毒感染導致狼瘡 (lupus) 所引發的自體免疫疾病致病機轉中 snRNPs 所扮演關鍵角色，Dr. Steitz 在大會報告中有一精彩論述。 Dr. Steitz 身爲美國耶魯大學一位女性生物物理學家，在研究病毒 snRNPs 於感染複製與宿主自體免疫疾病間的關係有很豐碩成果，2013 年也因此第 17 位獲得美國生化醫學界矚目的範德比爾特獎 (Vanderbilt Prize)。 本次大會在相關細胞訊息傳遞激酶等相關系統病毒學研究議題上也有令人印象深刻的報告與討論。 期待未來在系統病毒學的致病關係分析將能使我們在分析及探討有效之抗病毒藥物來治療人類疾病與病毒感染症上建立新領域。

五、病毒在免疫執行研究議程之心得：

早在 18 世紀科學家對於疫苗可以保護人類的機制並不甚清楚之年代，英國金納博士即發現擠牛奶的婦女因感染牛痘病毒可以免於天花病毒的感染，於是利用接種牛痘的方式來預防天花。 之後，法國科學家巴斯德發現把培養多日的細菌液化後注射於雞群，這些雞隻若再注射新鮮的菌液則不會致病。 巴斯德因而證明減毒的活菌可以做爲疫苗，並以類似的方法製造出狂犬病毒和炭疽桿菌的疫苗。 這兩位科學家所發展的疫苗不僅曾拯救人類生命，也啓發了病毒感染在免疫執行的研究進展。 由於病毒必須寄生在宿主細胞中，並利用宿主細胞內的成分幫助它複製本身的核酸才得以大量增殖。 越來越多的證據顯示人類輔助性 CD4+ 淋巴細胞免疫反應及 NK 自然殺手細胞對某些病毒感染宿主的免疫反應的重要性。本次會議有關

病毒在免疫執行的研究議題上，於本次會議第五日論文演講議程中，主辦單位於會議特別安排來自澳大利亞 Melbourne 大學 Dr. Stephen Turner 就宿主樹突細胞 (dendritic cells) 在病毒感染專一性 CD4 T cell 免疫反應重要性之主題『Helping themselves: optimal virus-specific CD4 T cell responses require help via CD4 T cell licensing of dendritic cells』，進行專題演講報告， Dr. Turner 並擔任引言主持大會病毒在免疫執行研究之議程，發表近 30 篇相關論文報告。 在本次大會中，Dr. Turner 也針對了 NK 自然殺手細胞對病毒感染的反應，以及在這些反應過程中 NK 自然殺手細胞接受器參與其專一性配體(ligand) 的相互作用進行報告。 因此，不論是在小鼠和人類在病毒感染的實驗研究發現，體內存在的 NK 自然殺手細胞扮演適應性免疫系統的功能性細胞，在病毒感染期間會放大和保存過去接觸特定抗原的記憶性免疫反應。 然而，科學家必須再更進一步的研究這些免疫細胞的特性以及它在病毒感染中扮演的角色。

此次與會，我們也根據過去在國內實驗研究驗證重組 BCG 痘病毒 MVA (modified vaccinia virus ankara) 疫苗接種後刺激活體產生 CD4+與 CD8+ T 淋巴細胞免疫力之研究發現於大會議程中進行發表及與專家討論。 接種重組 BCG 痘病毒 MVA 疫苗可在早期誘發強烈對抗結核分枝桿菌之細胞性免疫反應。 關於這點，實驗動物完成接種重組 BCG 痘病毒 MVA 疫苗之第七天起即可顯著免疫誘導 Th1 細胞激素之干擾素 γ 濃度。 活體動物實驗結果發現於也具有顯著誘導 IL-2 及 TNF-α 增加，這些研究結果相信應有助提供重組 BCG 痘病毒 MVA 疫苗於臨床前試驗有效之證據。 雖然疫苗所誘導後天免疫系統可以產生高專一性和記憶性的免疫反應對抗病原感染，且第一次遇到外來病原所引起的後天免疫反應的時間約需 7 天，那麼，在第 7 天

之前，宿主如何對抗病原的感染呢？我們認爲生物體內的吞噬細胞或補體可以對抗早期病原感染，但仍不甚了解其中的詳細機制。 與會中，來自美國國家過敏與感染疾病研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) Dr. Nancy Sullivan 所領導團隊根據重組腺病毒所開發伊波拉病毒醣蛋白疫苗在長尾彌猴所進行免疫力試驗發現，可於 5 週內提供 100% 免疫保護力，且 CD8+ T 淋巴細胞誘導力可能與未來開發有效發伊波拉疫苗有重要關聯。 此外，最近 Dr. Sullivan 在結合德國 Bavarian Nordic A/S 所開發試製的重組伊波拉 MVA 痘病毒疫苗之”prime-boost” 免疫策略下，該研究團隊已取得重要成果，於長尾彌猴有效致死性伊波拉病毒免疫保護力試驗發現，必須追加注射以 MVA 痘病毒爲載體的第二劑，才能提供 100%存活率可達 10 個月以上長效免疫，相關免疫機轉持續研究中。

身處地球村一份子的臺灣寶島民眾，對於這次西非爆發的伊波拉疫情，似乎很少有比官方所發布死亡統計數字而有更多的感受，即使國際伊波拉病毒在西非疫情失控，所造成驚人的統計數據，也難在國內眾多傳播媒體所報導資訊中贏得大眾關切的議題。 僅管如此，此行參與病毒疫苗抗病毒藥物的開發議程討論，瞭解目前西非的伊波拉病毒，其嚴重程度確實值得全球政府與民眾認真面對與了解「伊波拉病毒國際疫情與防疫」現況。建議政府相關單位，應盡快做好伊波拉病毒衛生教育及疫病防治之宣導工作，各項防疫工作應以最高標準進行衛補整備，以強化醫療人員對疫情的認識和處置，並應進一步積極了解是否目前尚有民眾前往在西非疫區從事工商活動，以確保全體國民都能得到適當的醫療協助與照顧。

伍、回單位後報告情形

本次參與第 16 屆國際病毒學醫學會議，由國防部軍醫局經費補助，於加拿大所學習先進國家病毒學發展重點，將於計畫主辦機關軍醫局審核後，本書面報告除上傳至出國報告資訊網外，將依軍醫局審查後通知將就心得報告與建議事項採行公開發表，建議辦理本機關出國報告座談會(說明會) 與同仁進行知識分享。 尤其生化科技發展一日千里，國軍不論在疫苗及抗病毒研究上都無可避免與世界各角落的實驗室競爭，藉由本次參與國際上的學術經驗分享交流，也瞭解到最新的病毒學研究工具及其技術未來發展的趨勢，這也有助於將來在工作崗位上規劃相關研發專案時有更周全且通盤的考量。 尤其研發抗病毒藥物或疫苗確實能抑制傳染病的擴散，讓人類免於病毒的威脅，儘管如此，有些疫苗使用純化的次單元蛋白抗原，在人體內仍無法產生很好的免疫反應。 因此，在疫苗發展過程中，科學家們發現佐劑 (adjuvant) 的使用可以加強疫苗的免疫反應，以及促進免疫記憶性的產生，而鋁鹽即是最早使用的疫苗佐劑。 此行與會發現，有學者報告一種研發自沙門氏菌的脂多醣體衍生物佐劑 3-O-desacyl-42-monophosphoryl lipid A（MPL）的使用能經由先天免疫訊息傳導，促使樹突細胞成熟且增強樹突細胞之吞噬病毒能力，進而產生更多的細胞激素以增強後天免疫反應的活化。 此次與會習知，目前科學家發現它主要能促進第四類鐸受體（toll-like receptor 4, TLR4）下游訊號傳導的活化，並可增強宿主 B 細胞的抗體產生，建議可運用於抗人類乳頭狀瘤病毒及抗 B 型肝炎病毒等抗病毒疫苗開發。 此次與會，行前除了準備論文發表資料外，也針對病毒免疫學相關文獻進行閱讀，隨身所準備的錄音機及照相機也幫助我

在會場中蒐集到許多回國後可供單位研究參考的資料。 此次與會所蒐集到各國學者在抗病毒疫苗所報告最新科技研發資料，也引發日後開發有效疫苗應從基因體學與免疫學理論觀點解決疫苗保護效力的思考，從而思考取得實驗設計的靈感，回國後建議可將所取得資訊分享報告給有興趣同仁參考。

此行與會發現，近年來國際上以蛋白質體學科技應用於疫苗開發及傳染病病毒診斷上之應用已逐漸被臨床及學術界所重視，由於痘病毒免疫療法一直是職有興趣的研發主題，此次與會習知有關病毒與細胞受器系統化篩選研究技術應用於疫苗開發及傳染病防治的議題也帶來啓發，回國後將參考這些新觀念進行第三代重組非複製型 MVA 痘病毒疫苗載體開發、設計及改良新型疫苗開發之前瞻性宏觀思考。 目前 MVA 痘病毒已被歐美先進國家應用於最新一代天花減毒活疫苗、炭疽菌疫苗、愛滋病疫苗、禽流感疫苗、攝護腺癌疫苗及伊波拉疫苗開發，除第三代 MVA 天花疫苗已上市，餘分別已進入臨床前試驗及人體臨床試驗。 此次與會聆聽國際上以痘病毒重組技術進行伊波拉病毒疫苗開發報告，從中也深刻學習驗證到痘病毒重組技術不像過去傳統次單元疫苗在疫苗生產及臨床試驗上所被採用傳統疫苗的局限，實際上痘病毒重組技術應用於致病原微生物疫苗及腫瘤疫苗開發已逐漸應用於臨床上使用，尤其在當代科學注重理論與實證驗收下，相信痘病毒重組技術必可在廣爲應用及逐步探索中開發出一片生技藍海。

此行綜合與會專家學者報告發現，近十年來病毒學家利用電腦模擬分子生物技術研究抗病毒新型製劑之設計，已在抗病毒生物製劑及抗病毒疫苗開發領域開啓一扇明窗。 至今陸續所發現許多病毒抗原辨識受體，這些

受體以不同模式表現於細胞膜、細胞質和核內體，用以辨識病毒體的成分，包含病毒體結構性蛋白成分、病毒體非結構性蛋白成分以及病毒體的核酸成分，來促進先天免疫反應的活化。 目前實驗室所執行新型重組 MVA 病毒疫苗開發中，以攜帶有效免疫抗原，進而開發活病毒疫苗載體以預防治療微生物感染之臨床前動物模式試驗，已初步證明頗具可行性。 尤其最近參與進行新型且高安全性重組非複製型 MVA 病毒與重組 BCG 桿菌減毒疫苗株之開發，透過載體的篩選，以解決開發技術上所面臨的實驗瓶頸，在重組多價疫苗動物保護力實驗也有許多重要發現，將努力進行論文整理與發表。 實際上體液性與細胞性免疫之間的關係雖然複雜，但卻也需相輔相成，其中尤須要有特定生物活性的細胞激素作用下免疫系統反應才有放大作用；由於在開發重組蛋白次單元疫苗中，傳統上由於重組蛋白產量有限，因此也影響疫苗在臨床前的實驗進度。 因此，在未來新一代疫苗研發中，以新一代 MVA 病毒載體攜帶重組蛋白疫苗及重組細胞激素誘導產生免疫保護力上，應具有提高重組疫苗及細胞激素藥物之生物特性，在提昇新型疫苗藥物安全性及保護力專一性開發上相信必可降低製造成本且大幅提升疫苗使用效益。

陸、建議事項

第一次參與第 16 屆國際病毒學醫學會議，透過會議的參與，有機會就前瞻性病毒醫學研究議題與國際與會學者專家進行心得交流，了解目前歐洲在病毒學發展重點，此行獲益良多，對未來前瞻性病毒學研究之發展、應用及面臨之挑戰有進一步之瞭解，也給予職目前相關病毒學研究帶動相關之啓發。 也非常高興有機會透過此次會議與全球病毒學領域學者專家就病毒疫苗開發領域進行交流，不但深刻體認到全球近幾年來已經從基礎醫學研究轉變成爲以發展解決疾病與健康處促進爲重點目標，如何對抗病毒感染在全球都成爲刻不容緩的議題，而疫苗基因重組科技的發展確實已成爲拯救人類免受病毒感染的救星。 在新觀念及新技術不斷改變下，國內學術界、醫學界與生物科技產業更應進一步急起直追。 先進國家在有關對抗新興傳染病預防與管制上，也早與國防工業及生物科技產業結合，**據此茲提出以下四點淺見與建議，供出國計畫主辦機關軍醫局參考:**

一、加拿大 MacGil 大學結合理工學院的厚實設施合併蒙特婁醫學中心設立，所研究成果帶動加拿大生物科技發展與臨床上的應用。為建立國軍厚實生物防護疫苗研發科技競爭力，我們應重視生命科學持續教育投資之紮根，以培養並激勵國防醫學院學生對於生命科學研究的興趣，進而鼓勵畢業生願意投入軍陣醫學研究:

此行綜合與會生技製藥產學專家報告思考認爲，「知識經濟」的價值核心即在於智慧財產之產生、運用及保護，而人才紮根策略實可成爲生技製藥產業用以提高產業價值鏈及縮短產品推出時程的重要投資策略。 目前與生物科技最爲相關之生命科學，乃一結合科學、工程、醫學、生物之跨

領域應用科學，其內容更涵蓋『生物化學』、『微生物學』、『免疫學』及『分子生物學』等基礎醫學專長領域。 據此次大會學者報告瞭解蒙特婁 MacGil 大學結合理工學院的厚實基礎，近三年來努力推動完成合併蒙特婁醫學中心設立醫學院組織架構下，所研究成果短短幾年內顯著帶動加拿大生物科技發展與臨床上的應用。

目前正積極籌備改制大學的國防醫學院所整合國防醫學中心爲我國軍唯一醫學中心級醫學院，目前在生命科學博士班學生教學訓練上主要結合博士班所開設的生命科學相關課程，並在國內首創結合中央研究院與國家衛生研究院優良師資及國家級實驗設施，直接提供修課學生教學及實驗室實習與訓練。 因此，在具有生命科學特色課程及國家級實驗室實際參與學習，主要希望可以基礎與理論並重，將生物科技人才實務經技術提前根植於醫學院博士班學生的教育中。 目前學生在博士班若能從實驗室習得正確的實驗態度、技巧及研究精神，相信對其將來投入學術研究或產業界時都會有極大的影響，此一觀念過去在研究所授課時一直經常強調灌輸給學生，讓研究所學生了解研究不懈的精神與國際競爭力同樣的重要。 爲此，教學人力的投資，進而培養並提昇學生對生命科學興趣，以鼓勵其願意投入軍陣醫學研發工作也是非常重要的傳承。

二、美國軍方軍陣醫學有關生物防護用疫苗開發不僅是國防工業發展要項，也是國家生技產業重要一環。 對抗病毒的藥物及疫苗在軍陣醫學科研項目係最需爭取經費的研發項目之一，我們更應整合國家與民間豐沛資源以進行國防工業有關軍陣醫學科研經費投入及生物防護製劑研發人才養成:

生技產業通常又被稱爲「生命科學 (life science)」產業。此行與會參

與疫苗及對抗病毒藥物的開發專題演講討論給職一個啓示，不論政府或是企業，都應非單從製造及技術端去創造市場 (technology push) ，而該進一步積極地從法規及安全需求面去尋找市場 (demand pull)。 由於對抗病毒的藥物及疫苗不論在生物製劑產業，抑或在軍陣醫學科研項目，係最需爭取經費的研發項目之一，需要複雜且長久的有效性及安全性研究，其中 GCP 臨床實驗、GMP 認證程序及取得進入臨床人用標準的許可證更是耗費時間。

過去兩年，在國防部軍醫局支持下，我們曾有難得機會與國際著名德國 Bavarian Nordic 疫苗製劑公司(Bavarian Nordic A/S)及美國 Charles River 生物製劑開發服務機構 (Charles River Biopharmaceutical Services) 進行第三代 MVA 疫苗臨床前試驗及 GMP 產程開發，與細胞培養疫苗製程認證技術之專業學習與研訓交流。 爲提昇未來國軍軍陣醫學有關生物防護用疫苗品質與安全性之認證，進而與國際疫苗認證開發技術接軌，未來如何透過國際技術合作，進行生技專業新興傳染病疫苗研發，以解決目前遭遇問題的瓶頸，包括相關法令、技術規章、國家標準及有效運作的相關創新策略突破之競合，才能進而提昇疫苗研發融入國家安全認證的一環。 此行與會觀察發現，美國軍方軍陣醫學所報告有關生物防護用疫苗開發不僅是國防工業發展要項之一，更已融入國家生技產業提昇之重要一環。 因此，建議在生產成本與品質考量前提下，爲補足生物防護用疫苗全民防衛需求，國防部應考量本單位核心能力，除選定關鍵研發成果於國內完成開發試製，據以保持上游研製技術外; 產品下游開發重點建議應可彈性技術授權委託民間研究契約組織 (CRO) 執行研發委外服務，以完成相關人體臨床試驗。

由於生物技術與人類的生、老、病、死息息相關，較之其他任何科技更能直接改善人類的生命與生活品質，其產業的未來發展及潛在商機深受

矚目。 近年來，生物技術的快速進步，使得疫苗生技產業被公認爲是繼資訊產業之後最具發展經濟潛力的產業。 世界各先進國家，莫不卯足全力，投入各種資源，以強化自有的競爭優勢，冀望在這一波生技產業發展的浪潮中搶得先機。 美國是全球生技產業的霸主，發展迄今已有二十餘年的歷史，其崛起實是學研與創投所共同創造的佳績，實爲可成爲全球發展生技產業的成功範例。 然而不可諱言的，美國政府的多項政策及法案，卻也扮演了強化競爭優勢的推手角色。 以農業與會環保科技著稱的加拿大，此次與會就近觀察加拿大國土雖緊臨美國，也面臨生技產業競爭，在環保意識抬頭中卻仍能保持該國生技產業的發展且急起直追於美國，透過政府及產業的共同合作，促使生技產業的持續成長。 除冀望在未來 10 年可趕上美國，強食全球高達 3 兆歐元的生技產業市場；也希望透過生技產業的成長，帶動國家競爭力，以分享國際生技產業的地位。 台灣也一樣，沒有資源，只有人才，過去靠製造業打天下，現在唯有靠人才養成的凝聚才有機會創造出高附加價值的生技產業。 加拿大在突破該國生物科技應用於農業與醫療的努力，值得我政府在推動生技產業所學習，儘快研修生技法規的可行性，進而整合有限資源以進行經費投入，及法規與研發人才的培訓。

三、疫苗相關創新開發技術的取得、生產設備的提升、以及人力或資金的合作投入等是維持國軍軍陣醫學有關生物防護用疫苗開發成功的要素；國軍軍陣醫學有關生物防護用生物製劑人用疫苗開發目標，應以能通過藥品優良製造標準，以保證疫苗製劑安全品質基本門檻為優先考量:

此行綜合與會生技製藥產學專家報告發現，生技製藥機構爲求企業的永續生存，必須不斷推出產品以維持營收的成長。 除自行開發新產品或購併外，如何縮短疫苗產品推出時程以促進機構成長也是重要競爭策略之一。

又以美國生技製藥產業發展爲例，由於趨勢掌握得當，美國生技製藥產業在結合生化科技的研究成果已帶動生物科技發展與疫苗製藥產業在臨床上的應用。 我國生技製藥產業不論是在產品的開發或後續的行銷均有許多難題尚待突破，相關創新技術的取得、生產設備的提升、以及人力或資金的投入等更是維持機構成功營運的要素。 由於新藥開發是一項高風險的投資，新藥研發時間長、研發費用高昂，所開發的產品一旦順利上市，往往能藉由智慧財產的保護取得市場獨占性，因而獲得倍數的報酬回收。 據此，爲有效達成我國疫苗緊急應變開發目標，考量目前人力、設備與經費短少投資之客觀現況，我們更應仿傚美國政府投資歐洲 Bavarian Nordic A/S 專注於具有「高應用性」、 「高平台性」及「高安全性」的疫苗開發模式，建立第三代重組 MVA 痘病毒疫苗產品，以有效成本管理與人力運用。

以生物防護疫苗而言，從細菌、病毒、毒素三大重點疾病至少有 200 餘種重點標的，參考目前美國軍方重點鎖定完成 30 餘種重點傳染病進行相關診斷試劑及疫苗開發，在生產成本與品質考量前提下，目前美國也考慮研發成本及採購預算之平衡，美國政府爲補足反恐天花疫苗開發之全民防衛需求，積極進行第三代 MVA 痘病毒疫苗開發及屯儲，以汰換第二代傳統疫苗。 並已將軍方部份研發成果採直接投資入股委託歐洲 Bavarian Nordic A/S 等國際生技機構方式，投入第三代非複製型 MVA 痘病毒疫苗之生產製造，除了透過商業途徑直接向歐洲國際生技疫苗藥廠逕行投資生產或採購外，在國際商業契約合法簽署下也保障了疫苗品質與穩健儲備所需相關診斷試劑及疫苗。 理所當然相關傳統疫苗安全性與副作用問題也是我們應正視的議題，唯有不斷改進、求真務實、引進技術，相關疫苗試劑開發才有機會達成具有「高應用性」、 「高平台性」及「高安全性」的產品成功開

發。 隨著高安全性、單一平台化且又符合重點多樣化重組 MVA 痘病毒疫苗試劑開發下，所取得疫苗開發獨特性與競爭力技術相信必可更為提昇。

四、因應西非伊波拉病毒國際疫情可能有全球擴散趨勢，試驗用戰備疫苗不易取得，我應與歐美各國取得研製伊波拉病毒藥物及疫苗之交流，且應儘速指派專責機構，妥善建立國軍軍醫院診斷及檢驗伊波拉病毒之標準流程，進而研擬頒布國軍軍醫院確診或疑似伊波拉病毒病患就醫後送流程：

自今年 3 月以來西非伊波拉病毒疫情，死亡及感染人數瞬間攀升，且似乎已失去控制，我們不禁會問，自 1978 年非洲地區爆發第一例伊波拉病毒個案以來，已經近 36 年，難道沒有藥物及疫苗可以阻止這場瘋狂的災難嗎? 雖然答案是沒有，但卻未令人失望。 此行與會參與病毒疫苗抗病毒藥物的開發議程討論，瞭解目前美國陸軍醫學研究傳染病研究所 (United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; USAMRIID) 近年來已重點鎖定進行相關伊波拉病毒診斷試劑及疫苗開發與評估。 亦看到美國國家過敏與感染疾病研究所(NIAID) Dr. Sullivan 所領導團隊所開發伊波拉病毒醣蛋白疫苗已成功結合美國生技製藥業巨擘葛蘭素史克藥廠 (GSK)、嬌生集團 (Johnson & Johnson Family of Companies, J&J) 及德國以第三代 MVA 痘病毒人用疫苗開發製造著名的疫苗廠 Bavarian Nordic A/S 之產官學合作聯盟，完成彌猴感染致死性伊波拉病毒之保護力試驗，接下來可望展開人體臨床試驗。 美國國家過敏與感染疾病研究所 (NIAID) 所研發的伊波拉疫苗，是以腺病毒當載體，攜帶 2 個伊波拉病毒基因，疫苗接種 5 周後就可刺激人體免疫系統對伊波拉病毒攻毒產生抵抗力，但疫苗效力隨時間遞減，於 10 個月後 50% 受試彌猴即會失去疫苗保護效價，須追加注射以 MVA 痘病毒為載體的第二劑，才能提供長效免疫。 國家過敏

與感染疾病研究所 (NIAID) 所研發的伊波拉病毒雙價疫苗，未來計劃將委託葛蘭素史克藥廠 (GSK) 生產 1 萬劑緊急戰備疫苗，但若要在人體實驗證明疫苗安全有效，恐需 10 年以上。 另外，加拿大所研發伊波拉病毒疫苗於報告中指出，經猴子實驗亦證實有效，未來也將展開人體試實驗。 除疫苗外，多種可能治療伊波拉的新藥，先進國家也正加緊腳步開發中。

2014 年 3 月，西非國家幾內亞政府宣佈國內爆發伊波拉病毒，不只在於新興病毒帶來的健康危險，試問如果伊波拉病毒爆發，身處防疫第一線的專業醫護人士願意服用實驗藥物或注射實驗疫苗嗎？ 事實上到目前爲止，市面上尚未有任何一種已通過人體試驗並經認證的伊波拉藥物。 國際上開發最快的伊波拉病毒疫苗可望提出人體臨床試驗，最快也要等到今年 9 月底才能開始，對於西非當地政府及聯合國世界衛生組織(WHO)而言，難道只能繼續看著疫情延燒嗎？ 其實不只是病患受苦受難，連同前進西非第一線醫療人員及人道救援機構人員也都暴露於極大的生命危險中。 實驗藥物與疫苗它更已引發國際間對於醫療倫理及使用藥品施用道德上極大的爭議。使用實驗藥物與疫苗對醫療體系造成的危機，主要來自於藥物本身效果和副作用的不確定性，若是效果不佳，甚至造成病情惡化，民眾對醫療人員的信任將會崩解；倘若，實驗藥物或疫苗有一定療效，實驗藥品的存量不足，也將導致無法使患者獲得公平治療機會，因此而引發社會動盪，造成國家安全問題，且易危及當地醫療人員安全。 站在醫病關係角度思考，面對伊波拉所帶來高死亡率危機下，實驗藥品所造成副作用之風險是否可以簡單忽視? 當醫療人員實施治療若無效，抑或出現未預期的併發症而導致病患死亡，藥物療效及併發症本身的落差，便會令醫病關係產生恐懼及不信任感，若民眾開始選擇不就醫，疫情也將更爲失控，連帶因缺乏藥物使用病例統計試驗數據，將會拖延有效抗伊波拉病毒藥物的研發進度。

誠如前面一再提到，目前可供使用的都是實驗疫苗藥物，也因此，這些藥品製劑仍未進入量產階段，只有極少的劑量，其存量實在供不應求的狀態下，誰可以公平先拿到藥？該以何標準來診斷？ 在面對目前已經成千上萬的病患和日益可能升高的國際疫情下，無疑地未來也將衍生一聯串道德面、經濟面與政治面的討論議題。 因此，伊波拉疫情還要多久才能獲得控制？ 國際間如何協助西非建立伊波拉隔離病房？如何協助保護派駐西非外國醫護人員安全？如何進行流行病學疫情調查以阻止疫情持續延燒甚至發生病毒變種？如何避免跨海傳播到國內而演變成公衛危機？相關議題雖然未能深入討論，但目前與會專家結論仍將防堵伊波拉疫情最大的希望放在有效疫苗身上，認爲藥物只是事後彌補，若能在危險地區廣泛接種有效疫苗，才能徹底阻止擴散危機，否則以西非疫情失控現況，遲早可能擴散到全球。

2003 年抗 SARS 期間疫情爆發，一夕間台灣國際情勢一度感到孤立，非常時期，疫苗等於戰備物資，當時醫藥衛生界便提倡疫苗自製，才能自救。 2010 年，H1N1 新流感在全球肆虐，台灣買不到疫苗，必須自行生產，國光生技是台灣少數有能力生產疫苗的廠商，只是在質疑 H1N1 疫苗安不安全的同時，也再度暴露政府長久以來對於疫苗產業的不夠重視。 疫情爆發如前車之鑑，人類在 21 世紀仍會面對許多新型疾病，尤其是各種新型流行病，疫情隨時可能發生，進步的國家要能自製疫苗，這一點台灣顯得相當落後。 不論過去、目前，抑或未來十年，新興傳染病問題相信一直會是我們仍待解決的問題，疫苗更是國家防疫的基本武器，如何使生化基礎研究成果進一步透過研發而得以完成關鍵生劑產品開發，不啻是我們下一階段更要積極努力的目標。

柒、參加此會議對單位之貢獻

在爭取出國開會經費補助漸趨不易下，此行能參與第 16 屆國際病毒學醫學會議，首先要感謝國防部軍醫局經費補助，有機會前往加拿大了解目前先進國家病毒學發展重點，爲服務單位進一步帶回新觀念及新技術以增進疫苗開發之能量。 本次與會於加拿大所學習先進國家病毒學發展重點，回國後期可於計畫主辦機關軍醫局審核後，本書面報告除上傳至出國報告資訊網外，將依軍醫局審查後通知 將就心得報告與建議事項採行公開發表，建議辦理本機關出國報告座談會(說明會) 與同仁進行知識分享後，期盼可藉此國際醫學會議學術活動參與心得，強化單位同仁間病毒學技術交流，參加本屆國際會議，從病毒學前瞻性研究觀點，亦提供在職進修教育及相關議題之交流討論機會。 此行參與會議，除了裨益職工作任務及學術專業之發展，也取得與相關研究學者交換研究心得及邀訪國際學者交流之機會，希望對於未來在生物製劑之新型疫苗開發應用於新興傳染病治療啓迪及交流上有莫大幫助。 對未來前瞻性病毒學研究之發展、應用及面臨之挑戰有進一步之瞭解，也給予職目前相關病毒學研究帶動相關之啓發。

目前全球生技產業以歐美日爲比較發達的地區。 尤其以歐洲及美國向來是科技研發大國，生技研發也不例外。 這與歐美長年支持基礎研究有相當大的關係； 惟有在以產品開發基礎研究上聚焦於安全有效的品質開發，才能綻放亮麗的成績。 因此任何一個想在科技發展有所突破的國家，對於基礎科學研究及相關的教育扎根工作，都不能忽視。 此次與會從各國所發表論文之豐富也深感新藥開發不易，尤其新藥開發在臨床階段是否成功，是任何人都無法準確預測的。 每個新藥專案都有很大的失敗率，因此

若沒有足夠的標準以專注產品組合開發，可能最後連一個專案產品都沒有辦法通過層層 GCP 臨床試驗和 GMP 審核。 國外小型的生技機構的失敗就是因爲早期研發上投入太多資源於許多產品組合開發。 當一家生技機構只有一兩個產品在臨床試驗階段時，即使實驗數據顯示該產品失敗機率較大時，管理階層也很難下決定將其立即放棄，往往要到臨床試驗完全失敗而做不下去時才不得不停止。 我們也看到國外某生技機構因爲考慮放棄開發的沉沒成本太高，而不斷浪費寶貴的資金在同一個失敗的產品上，甚至在臨床試驗失敗後還想從過去實驗數據中找出繼續做下去的理由，終至倒閉。反思，在政府經費預算與科研人力資源有限條件下，若仍需面對多樣化的生劑產品開發，實不利於即早達成符合政府法規符合人用品質認證的疫苗產品開發；建議是否應採行著眼於綜效產品開發的聚焦策略，回歸扎根於任務逐步鎖定可通過符合法規品質認證的產品開發評估，相信才不致於落入動輒投入龐大資金以改善硬體設施的困境。

回顧過去歷史，全球各地曾發生多次瘟疫流行，也直接造成人類大規模的死亡。 其中天花病毒的傳染更是歷史上導致最慘重且致命性的疫災。過去台灣在登革熱、SARS 等病毒感染所造成的疫情，都曾危害國人的健康。 因此疫苗的發展成爲拯救人類免受病毒感染刻不容緩的議題，疫苗的接種雖然能有效預防日本腦炎病毒及 B 型肝炎病毒等傳染病的發生，但是仍有許多傳染病，如伊波拉、愛滋病、登革熱及禽流感等，仍無法用來開發有效疫苗以抑制其蔓延。 因此如何建立符合現行 cGMP 及 PIC/S GMP 法規相關生物製劑試驗製造設施之緊急疫苗開發平台，進而協助爭取政府預算以改善設備之不足，進而導入成本管控制度與觀念，相關法規配合更需上級單位之支持與協助。

捌、附件資料

論文發表中文摘要

會議選擇：第16屆國際病毒學會議

摘要標題：以重組痘病毒爲基礎之疫苗具抗結核分枝桿菌作用

Recombinants Based on Poxvirus as Vaccines Against Mycobacterium tuberculosis

主題選擇：疫苗類

摘要敘述：

重組痘病毒 (poxviruses) 曾被廣泛運用於外源基因傳遞系統，成爲研究許多目標基因生物學功能，且於科學及臨床領域特別可設計成爲有效疫苗對抗許多致病源。基於臨床使用的安全性議題，一種已確認可進一步施用於人體之減毒且修飾後痘病毒安卡拉株疫苗 (MVA)，因具有表達效率且具有專一性抗菌免疫活化能力之特性。 因此，基於科學及臨床重要性，我們以新一代重組痘病毒載體發展重組多價型結核分枝桿菌疫苗（recombinant multivalent vaccine multi-rTB）所攜帶結核分枝桿菌培養濾液之高免疫抗原，可誘導免疫保護力對抗結核分枝桿菌。 根據我們研究結果顯示，重組多價型結核分枝桿菌疫苗所攜帶新的結核病基因編碼 30 kDa 抗原、25 kDa 膜蛋白、40 kDa 磷酸同源轉蛋白及6 kDa早期分泌的抗原目標蛋白，於動物活體實驗模式結果發現爲有效可誘導抗結核病的五種高度免疫保護性分子。 多價型重組結核桿菌疫苗接種策略在動物試驗發現，除了可顯著產生抗結核病免疫保護力，且比傳統卡介苗可更有效地減少結核分枝桿菌數在肺部感染的水準。 以候選重組痘病毒載體優勢所發展多價型重組結核桿菌疫苗具以下三點特色：第一、減毒性疫苗具有安全性及穩定性，更易於製程開發及施用於人體。第二、痘病毒載體具基因體包裝彈性，所建立細胞質產製外源抗原表達模式，讓更大量的基因組可被刪除且可藉由病毒感染而嵌入外源基因。第三、單次疫苗注射下即可同時刺激產生抗體及毒殺性T淋巴細胞免疫反應，引起抗病原體長期免疫力。 以上相關研究結果相信有助於提供多價型重組結核桿菌疫苗發展基因重組修飾痘病毒安卡拉株疫苗對抗結核病之證據。