

出國報告（出國類別：訪問）

中英國際夥伴關係建立暨交流計畫：
流感病毒之監測(2/2)

服務機關：國防醫學院預防醫學研究所

姓名職稱：李孟璋助理研究員

派赴國家/地區：英國

出國期間：108/12/06-108/12/16

報告日期：109/02/05

摘要

此次英國訪問交流，是執行科技部補助中英國際夥伴關係建立暨交流計畫:流感病毒之監測(2/2)。行程中，拜訪英方計畫主持人 Dr. Holly Shelton、Dr. Munir Iqbal 及其研究團隊暨參訪其研究機構與實驗設備。過程中 Dr. Holly 安排其博士生報告他們目前正在進行的流感病毒研究方向，此外 Dr. Holly 也安排了我們與其單位內之其他研究學者進行交流，透過彼此的分享，也更了解對方的研究能量與研究主軸，為未來的研究合作奠定了基礎。

目次

摘要.....	I
目次.....	II
一、執行計畫概略一覽表(含目的).....	1
二、執行國際合作與移地研究過程.....	2
三、心得.....	5
四、建議.....	20
五、本次出國若屬國際合作研究，雙方合作性質係屬：(可 複選).....	21

一、執行計畫概略一覽表(含目的)

日期：109年2月5日

計畫編號	MOST-108-2911-I-016-501		
計畫名稱	Taiwan-UK Partnering Awards: Surveillance of influenza viruses		
出國人員 姓名	李孟璋、金遠凡、 謝欣倫、李佳穎	服務機構及 職稱	國防醫學院預防 醫學研究所： 助理研究員、研 究助理(*3)
出國時間	108年12月6日至 108年12月16日	出國地點	英國
出國研究 目的	<input type="checkbox"/> 實驗 <input type="checkbox"/> 田野調查 <input type="checkbox"/> 採集樣本 <input checked="" type="checkbox"/> 國際合作研究 <input type="checkbox"/> 使用國 外研究設施		

二、執行國際合作與移地研究過程

由英方計畫主持人 Dr. Holly 安排整個參訪交流行程，在參訪 the Pirbright Institute 過程中，主要以高等實驗室 Plowright building 及研究大樓 Jenner Building(其建築內相關設計及大樓內之照片請參閱三、心得 金遠凡)為活動範圍，其中高等實驗室 Plowright Building 以進行研究禽類動物感染病症、畜產動物感染病症及蟲媒感染病症研究等為主，而 Jenner Building 則兼具部分研究人員、研究生的研究室及一般 Biosafety Level 2 之實驗室。

雙方研究人員之交流：

(1) **與 Dr. Holly 及其博士生 Lizzie Billington 之研究交流：**

由 Dr. Holly 及其博士生 Lizzie Billington 報告流感病毒之 PB1-F2 truncated forms 如何去影響病毒本身之複製，另外目前 Dr. Holly 也發現 Human factor H 可能可以 binding 至流感病毒進而抑制其複製，但需要更多的實驗驗證。(由於對方仍在進行實驗中且尚未發表，因此不做過多論述)。

(2) **與 Dr. Munir 及其博士生 Angita Shrestha 及 Deimante Lukosaityte 等之研究交流：**

Dr. Munir 之研究主要集中在禽流感病毒及其疫苗及診斷等開發上，Dr. Munir 目前主持多項大型研究計畫，其中由英國政府生物技術和生物科學研究委員會 (Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC) 所資助之其中一項研究計畫：BBSRC-Pirbright Institute

(2017-2022): Understanding evolution, pathogenesis and immunity of avian influenza viruses infecting poultry and causing zoonotic infection in humans.

是探討禽流感如何感染家禽乃至人類，由於流感病毒是屬於 RNA 病毒，突變非常的快速，一旦可以透過禽類感染至人類時，可能會對人類的健康及生命造成極大的危害，因此在這項研究上，未來或許可以有合作的空間。另外 Dr. Munir 之博士生 Angita Shrestha 及 Deimante Lukosaityte 等則帶我們至其 Biosafety Level 2 之實驗室進行參觀及一同參與其實驗之進行。

(3) **與 the Pirbright Institute 其他計畫主持人之研究交流：**

此次接觸的其他計畫主持人計有 Dr. Andrew Broadbent、Dr Helena Maier、Professor John Hammond 等多位科學家。Dr. Andrew

Broadbent 為 Birnaviruses Group Leader，主要研究傳染性華氏囊病 (Infectious Bursal Disease; IBD)，其致病之來源為傳染性華氏囊病毒 (Infectious bursal disease virus)，屬於 Birnaviridae 病毒科，可對家禽類，例如雞，以其具有高度傳染性且感染後死亡率高，因此為一個重要的傳染性疾病。

Dr. Helena Maier 為 Nidovirus-cell Interactions (Coronaviruses) 之 group leader，研究 Nidovirus-cell interactions，另外探討 avian coronavirus, infectious bronchitis virus (IBV) 與宿主間可能的分子交互作用機轉、病毒於感染禽類及哺乳類細胞後所造成的 cellular autophagy 現象，並提供了第一個在研究禽類 autophagy signaling 上的 reagents。此外 Dr. Helena Maier 亦利用 electron tomography 技術建立 coronavirus 感染細胞時的 3D images，並從中發現到了新的結構，並持續在研究 coronavirus 如何利用宿主細胞膜產生病毒複製時所需要的結構蛋白。

Professor John Hammond 為 Immunogenetics 及 Bioinformatics, Sequencing & Proteomics 之 group leader，研究哺乳類動物的免疫系統在遺傳變異時的機轉調控，特別是在家畜類的免疫細胞接受器之生物學及其演化例如 major histocompatibility (MHC) class I、自然殺手細胞接受器及免疫球蛋白。Professor John 也向我們介紹了他們機構現有的 Next Generation Sequencing (次代定序) 的機器，例如 Illumina 機種之 MiSeq, NextSeq 550, iSeq 100 及可測長讀本之 the Oxford Nanopore MinION 定序儀，另外他們也採購了 Dolomite Bio micro-encapsulator 可做為 droplet-based protocols 上使用，以利 single cell 研究等；特別的是他們建構了 The Immunological Toolbox 網站

(<https://www.immunologicaltoolbox.co.uk/>)，由於 the Pirbright Institute 具有超過 500 種以上可以產生單株抗體的融合瘤 (hybridomas)，並已啟動其定序計畫，同時也與英國其他機構例如 the Roslin Institute 或與來自歐洲及北美其他機構進行合作，俾利其開發抗體上之產學合作。此外，他們機構也歡迎欲使用 the UK Immunological Toolbox facility 之研究學者申請，目前提供的服務有下列項目等：

- a. Expansion of hybridoma stock
- b. Antibody production and purification (from our existing Hybridoma cells or from supernatants supplied by Researchers)
- c. Protein expression
- d. de novo generation of monoclonal antibodies

- e. Assay development
 - f. Monoclonal antibody sequencing and cloning
 - g. Expression of recombinant antibodies
- (<https://www.pirbright.ac.uk/unique-collections/immunological-toolbox>)

三、心得

以下為此次訪問之其他同仁心得，分別由金遠凡、謝欣倫及李佳穎所撰寫。

Pirbright X IPM communication visiting in Dec 2019

國防預醫所 金遠凡 上尉研究助理

簡介

1914年起 The Pirbright Institute 就作為全英國很重要的牛隻結核桿菌檢驗機構，隨著時代演進，漸漸從檢疫機構轉型成為研究機構，到現在成為全世界人畜共通疾病重要的研究機構之一，目前致力於以禽畜類為主之感染致病微生物研究為主。

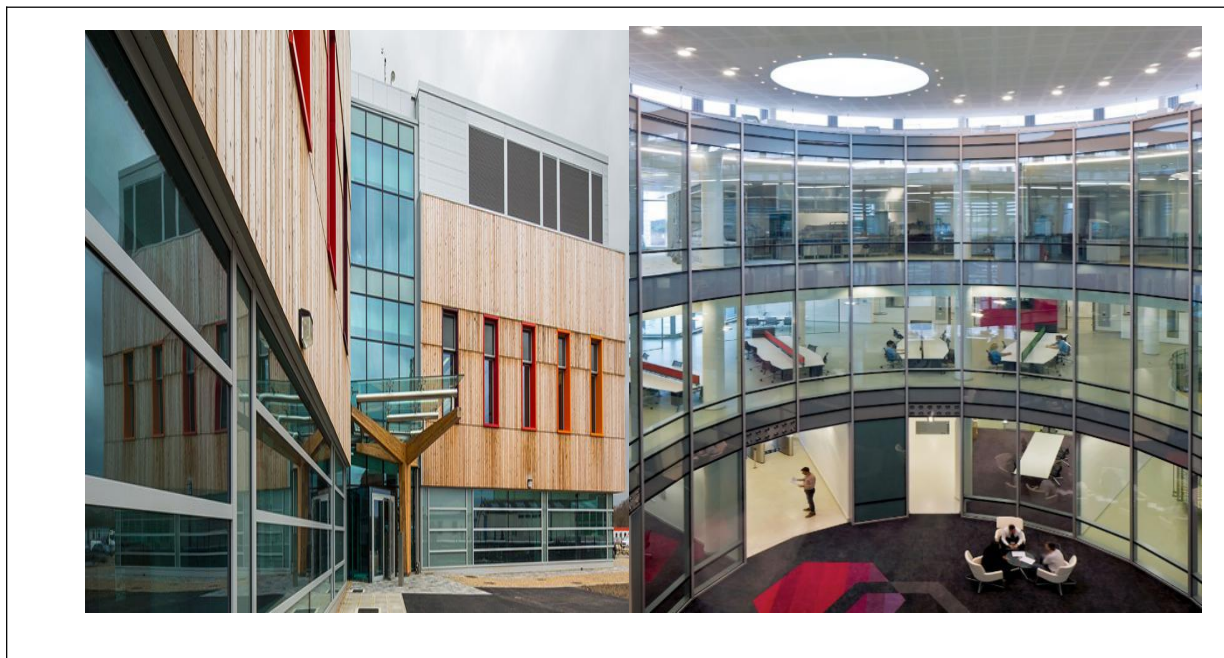
The Pirbright Institute 內有兩座重要的且新穎的建築物，Plowright Building 與 Jenner Building。這兩座建築的名字是以歷史上重要的科學家 Walter Plowright 與 Edward Jenner 而來。前者是帶領人類消滅牛瘟 (rinderpest) 的學者，而後者則是牛痘疫苗的開發醫生。Plowright Building 內著名的設施是高等級實驗室(High containment laboratory)。

圖一：藍色註記為 Jenner Building；橘色註記則為 Plowright Building



(圖片來源：網路 google map 截圖)

圖二左：Plowright building 外觀與入口處；右：Plowright building 中庭向上照。

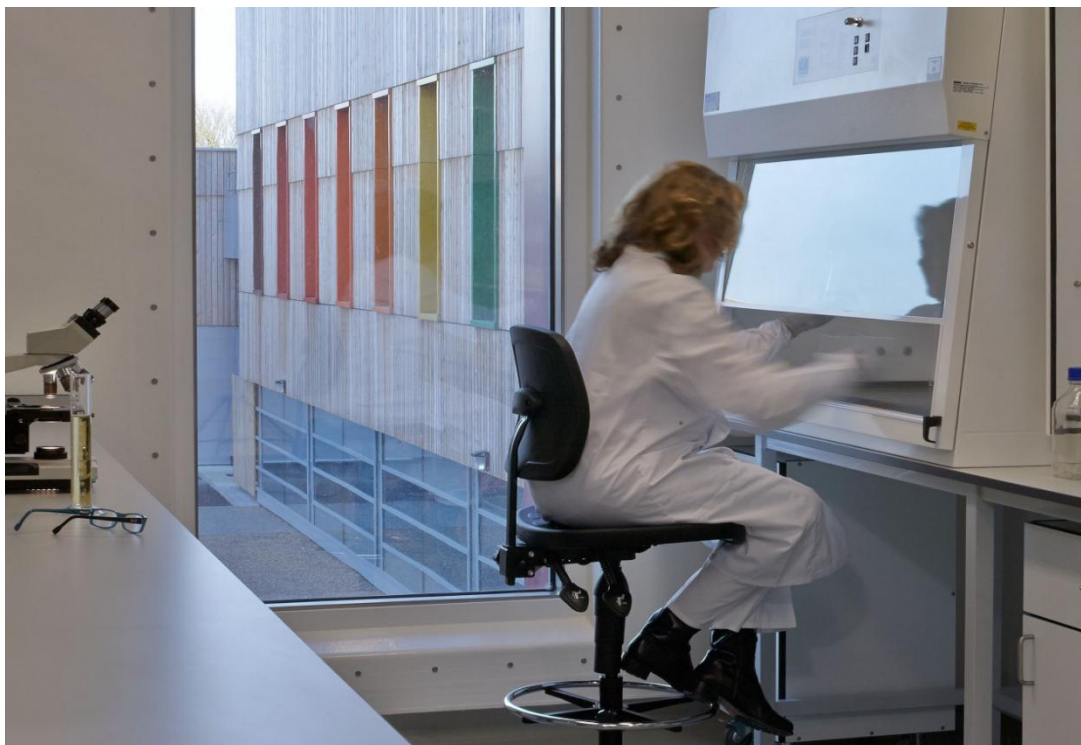


(圖片來源：網路 Powerproject Case Studies_ <https://images.app.goo.gl/TgSbS2S6yDHCgFa7>)

Plowright building(高等級實驗室)

內有第三級與第四級實驗室，可以操作高危險的病原，實驗室的設計使用隔絕廂操作，並搭配獨立空調系統與高效濾網達到保護操作之研究人員。建築造價約 1.75 億英鎊，換算台幣約為 70 億。主要資金來源為英國生物技術暨生物科學研究委員會(BBSRC, Biotechnology and Biological Sciences Research Council)，同時也是本研究機構重要之研究經費來源。值得注意的是，此建築設計與以往高等級實驗室的設計很不相同，以往因為實驗室特性，會以高聳且封閉的牆面將危險阻隔在內，一層一層的方式(box-in-box)，使得在裡面操作的人員彷彿置身在牢獄一般，Plowright building 打破以往設計邏輯，將陽光引入實驗室內，引入自然光線，大片落地窗可觀賞到外界景色，良好採光的同時，也不在生物安全上做妥協，不僅提升實驗人員士氣，也讓世界了解到，在高等級實驗室工作也可以很明亮。

圖三：Plowright building 內實驗室一景(非高等級區域)



(圖片來源：網路 Building Design+Construction_ <https://images.app.goo.gl/VvauSnw51BfvNBZZ9>)

圖四：



Plowright building 內高等級實驗區研究人員休息與用餐區域，利用安全且巨大的玻璃，將一般區域與阻隔區域區分，同仁不僅可以利用玻璃透明的特性觀看彼此，甚至可以進行交流，達到安全上的隔離，而非社交上的區隔。除此之外阻隔區內空調是完全獨立，所有產生的廢棄物，廢水等均需經過清消滅菌過程後才能丟棄。

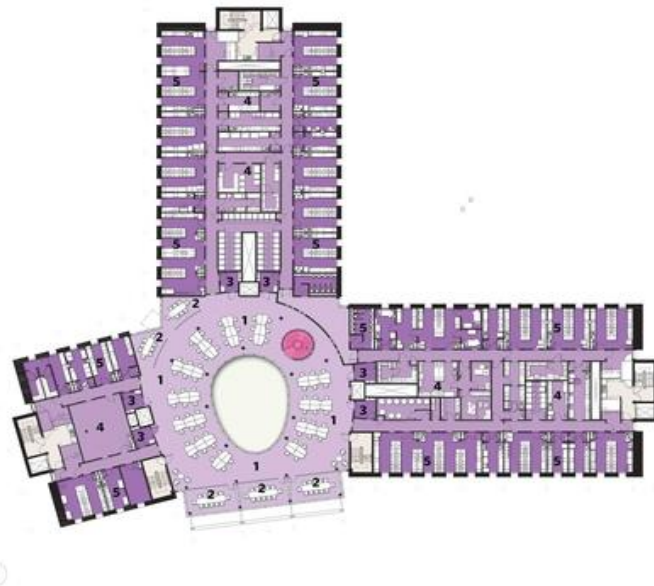
(圖片來源：網路 Building Design+Construction_

<https://www.bdcnetwork.com/breaking-out-box-pirbright-institute%E2%80%99s-radical-approach-biocontainment-facility-design>)

圖五：Plowright building 內平面圖，紫色區域為阻隔區(高等級實驗室區域)，米色為一般區域，深灰色則為機電設施位置。

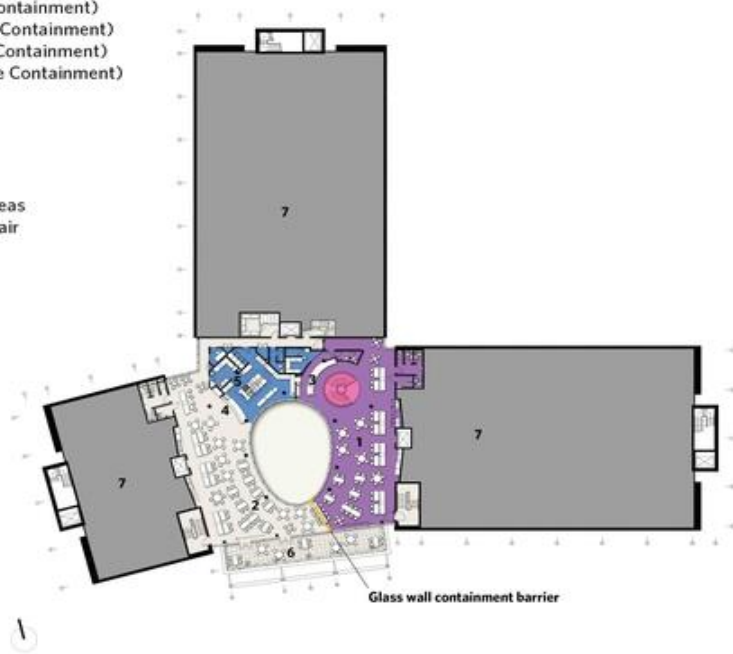


- 1 Write-up/Office/Collaboration
- 2 Conference
- 3 Ante-room
- 4 Lab Support
- 5 Labs
- Containment Lab
- Containment, Lab Support
- Containment, Non Lab
- Collaboration Stair



- 1 Dining (Inside Containment)
- 2 Dining (Outside Containment)
- 3 Servery (Inside Containment)
- 4 Servery (Outside Containment)
- 5 Kitchen
- 6 Patio
- 7 Mechanical

- Containment Areas
- Collaboration Stair
- Kitchen



(圖片來源：網路 Building Design+Construction_

<https://www.bdcnetwork.com/breaking-out-box-pirbright-institute%E2%80%99s-radical-approach-biocontainment-facility-design>)

Jenner Building(研究人員辦公區與第二等級實驗室)

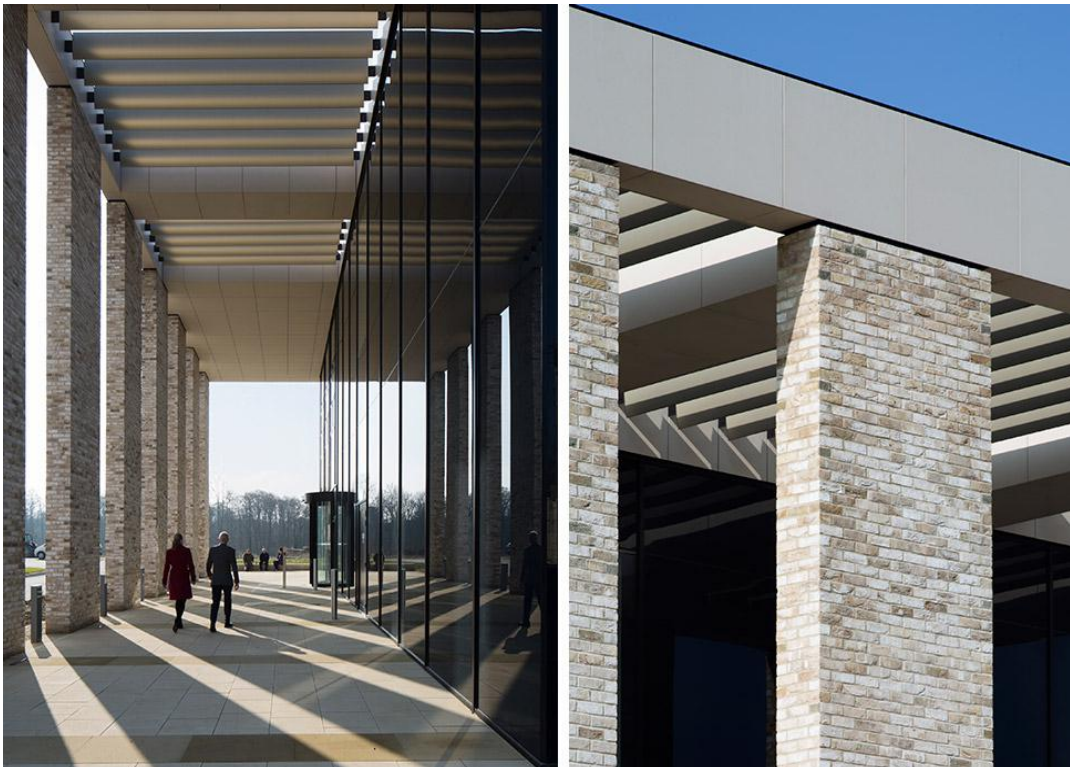
以歷史上著名的疫苗學者 Edward Jenner 為名的建築物共計兩層，每層內各區分兩大區域，一半邊為研究人員辦公區域，包含機構內的計畫主持人，博士後研究員與博士班學生均在這邊處理行政與研究工作。另一半邊則是第二等級實驗室。與 Plowright building 的設計理念一樣，建築物採用大量落地窗與透明玻璃將建築物內各區域隔開，透過大量陽光的引入，縱使在陰天，也不會使建築物顯得灰暗與沉鬱。同時辦公區的設計不採用傳統辦公室 OA 隔板，打破藩籬，採用全開放空間，僅有計畫主持人具有小型辦公室，其他人屬於同一空間，不因空間隔離而阻絕彼此交流機會，使得同一空間有不同領域科學家，彼此碰撞摩擦，對產生科學火花非常有幫助。

圖六：2017 年 3 月 24 日由長公主安妮主持揭幕儀式。不僅展現出此建築物的重要性，也表示英國政府對此機構的重視。這張照片展示在 Jenner Building 的一樓門廊，一進建築物就可以看到。



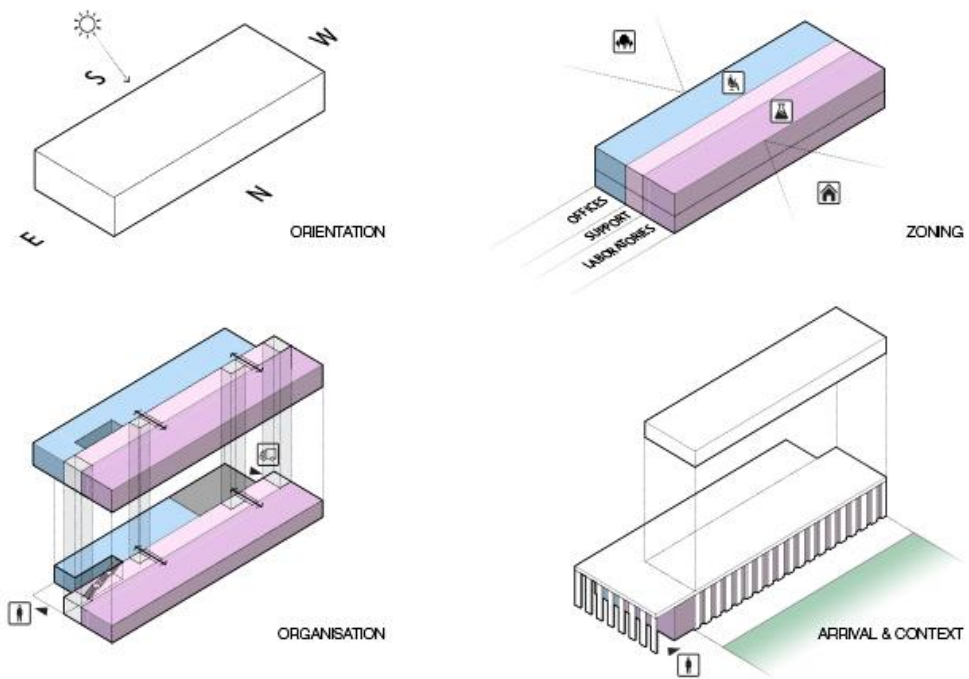
(圖片來源：網路 British Society for Immunology <https://images.app.goo.gl/JVN6Hq6WpFk7shZf6>)

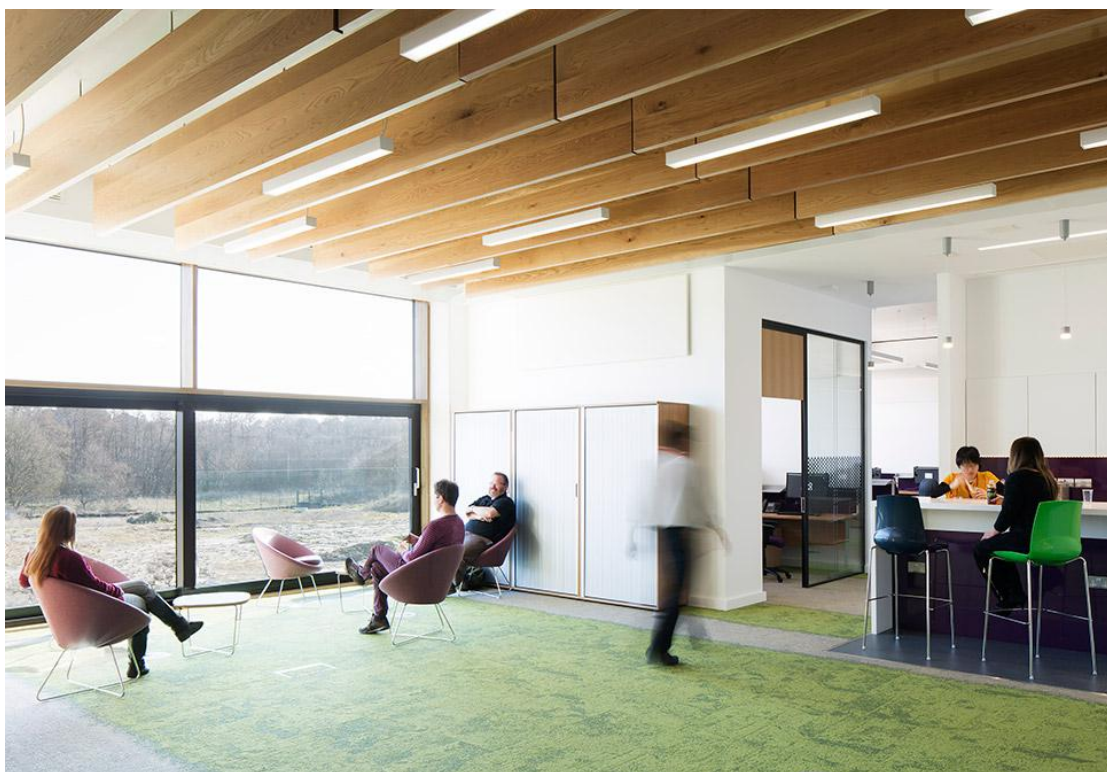
圖七：Jenner building 外觀。



(圖片來源：網路 NBBJ Revitalizing Research <http://www.nbbj.com/work/the-pirbright-institute-jenner-building/>)

圖八：Jenner building 內部設計。研究人員辦公區域。





(圖片來源：網路NBBJ Revitalizing Research_ <http://www.nbbj.com/work/the-pirbright-institute-jenner-building/>)

圖九：Jenner building 內部設計；實驗室區域。





(圖片來源：網路Architects' Journal First look: NBBJ' s high-tech home for scientists_

<https://www.architectsjournal.co.uk/buildings/first-look-nbbjs-high-tech-home-for-scientists/10018590.article>)

The Pirbright Institute 交流參訪心得總結

本次參訪共計有參與討論許多研究計劃，目地在於可以深入了解 The Pirbright Institute 內的研究能量，並期望未來能夠與預防醫學研究所內研究有所結合。關於流感病毒(人與禽類)就有三個題目，尚包含其他病毒研究與機構內生物資訊小組等等。本次參訪也包含實驗室組員的跟隨觀摩見習(lab member shadowing)，可以近距離的一對一對了解機構內的實驗人員操作實驗方式與實驗室規劃與安排等資訊。雖然本次參訪未能進入該機構的高等級實驗室，但也可透過他們的高等級實驗室進入前教育訓練影片，了解到實驗室內部規劃與動線等等資訊，收益很多。除了前面提到的 Plowright building 與 Jenner building，這次交流，也有參觀了機構內的蚊媒研究大樓、實驗動物中心、實驗用養殖雞舍，透過管理人員的解說，多面向的深入了解了 The Pirbright Institute 不僅增廣見聞，也體會到其實台灣的研究能量也不會有太大的差距，期能學習將對方所長，供自己所用。

圖十：The Pirbright Institute 機構 Logo，機構內以病毒為研究主題，特別將代表病毒外殼的幾何圖形設計在機構 Logo 上，顯示出機構特性與任務目標。



(圖片來源：網路 The Pirbright Institute_ <https://www.pirbright.ac.uk/>)

The Pirbright Institute 參訪-謝欣倫

此次參訪 The Pirbright Institute 機構，為「中英國際夥伴關係建立暨交流計畫:流感病毒之監測」的第二年。第一年的時候，只負責接待英方四位學者-Dr. Holly Shelton, Dr. Mark Fife, Dr. Paolo Ribeca, Dr. Dagmara Bialy，且參與「國際學術交流圓桌會議」以及「47 週年所慶流感病毒國際交流研討會」，但沒有實際參訪過該機構。因此，此次有幸能透過該計畫增加自身學識涵養，並尋求更多的合作空間。

經過去年的參訪以及今年更深入的學術交流，今年的再次參訪，有三個重要的任務：1. 學術交流； 2. 實驗室規畫與管理借鏡；3. 建立雙邊學術研究合作。該機構為英國政府生物技術和生物科學研究委員會（Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC）的一部分，主要負責研究由動物攜帶的傳染性病毒之研究、診斷及監測，目前著重於禽類、畜產及蟲媒傳染性病毒。

首先，此次參訪聽取多位學者的報告以及進行數次的學術討論。一開始由英方計畫主持人 Dr. Shelton 及共同主持人 Dr. Munir Iqbal 的博士生 Lizzie Billington 介紹 PB1-F2 對於流感病毒感染能力的影響 接著 Dr Helena Maier 介紹其團隊專注於研究 Nidovirus 與細胞之間的交互作用，為疫苗或藥物開發提供新角度，其中利用電子斷層掃描獲得病毒複製的相關訊息。Dr Andrew Broadbent 團隊的研究重點在於傳染性法氏囊病病毒 (infectious bursal disease virus, IBDV) 與宿主之交互作用，其包含致病機轉、毒力因子、免疫抑制及疫苗平台建立。其中，在致病機轉中又分成兩部分：宿主 (host) 及因子 (factor)，而免疫抑制中：原因 (cause) 及結果 (consequence)。還有 Dr. William Mwangi 及 Dr. John Hammond Dr. Yongxiu Yao 分別介紹 immunological toolbox 及禽癌病毒 (avian oncoviruses)。其中，Immunological Toolbox 為一個整合多種雜交瘤 (hybridoma) 產生針對不同標地的單株抗體 (monoclonal antibodies, mAb) 的線上資源 (<https://www.immunologicaltoolbox.co.uk/>)。目的是透過資訊的交流和協作來減少疫苗開發的阻礙，並促進免疫學研究。因此，任何經過註冊的使用者都可以上傳其單株抗體的任何相關資訊，並透過共同檢視確保資訊的正確性。

在實驗室管理與設計部分，此次參訪主要的兩棟建築物 -The Plowright Building 及 The Jenner Building。2014 年完工測試，於 2015 年啟用的 Plowright 有不同於一般的高等實驗室規畫，以落地玻璃畫分阻隔區與一般區，並在阻隔區內再區分不同等級的實驗區域。因此，阻隔區內的研究人員可以在阻隔區內進行文書處理、用餐與開會，且可以透過落地玻璃與一般區的研究人員進行互動。雖然在如此明亮而開放的高等級實驗室，仍有嚴格的人

物流控制，例如：不能攜帶紙張離開阻隔區，因此，研究人員會掃描實驗記錄以電子化方式傳出阻隔區，或者將實驗紀錄貼於落地玻璃上後轉騰紀錄。Jenner 於 2017 年正式啟用主要進行一般性體外研究，因此不同組的研究人員共用實驗室設備與操作台，但因為執行的病毒株總類多，所以採用一種病毒株一套操作器材方式避免交叉汙染，並以許多透明箱子標記並整齊疊放於層架上。

最後，除了研究結果的分享與討論之外，也可以透過許多管道建立與 The Pirbright Institute 機構合作關係，例如以訪問學者的方式進行合作，並以雪貂實驗動物模型是應用做為起始，配合雙方長處，進行深入且廣泛的探討。

The Pirbright Institute 參訪-李佳穎

本次參訪英國 Pirbright 機構，該機構具百年歷史，原為英國牛隻肺結核檢疫站，後主力投入研究口蹄疫，經多年成長已成為世界級動物病毒研究機構，由世界動物衛生組織（World Organisation for Animal Health, OIE）列為口蹄疫參考實驗室。Pirbright 隸屬英國政府生物技術和生物科學研究委員會（Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC），後者為非部門型公家機關，亦為英國學術機構主要資助者之一。Pirbright 研究面向多元，包含微生物學、流行病學、病理、影像、免疫、分子生物等。

機構內主要由科學家與其帶領的數名博士後研究員或博士生組成之實驗室為單位，同一實驗室有共同研究主題；但每一人，包含實驗室主持人，都各自進行計畫與實驗，學術能力非常強。Pirbright 與我方主要接觸研究員為 Holly Shelton 博士，Shelton 博士主持流感病毒實驗室，研究重心為 A 型流感病毒各病毒株基因變異對傳染、宿主生理反應、以及病理之影響。

參訪內容主要分為會談、實驗室簡報、以及實地參觀。會談以一對多方式進行，一名 Pirbright 研究員或學生與我方部份或全體參訪人員介紹自己獨立或實驗室整體研究內容。期間另一位主持禽流感病毒實驗室之 Munir Iqbal 亦與我們有接觸，該實驗室有研究以重組抗體治療禽流感感染個體；探討引起宿主免疫反應、具協助疫苗開發潛力之禽流感病毒表面蛋白；以及流行於亞洲區之不同株禽流病毒的流行病學與基因特質，以為新興超級病毒風險做準備等。實驗室簡報為研究多元的 Pirbright 機構重要溝通管道，除研究員、博士生可與實驗室主持人討論研究現況與方向外；各實驗室主持人會進行中型簡報會議，橫向溝通並互相學習機構內的研究發展與資源；所長亦會對外向不同研究機構、BBSRC 定期舉辦大型簡報，互通有無以外亦具監督研究品質與效率功能。我們旁聽 Holly 博士實驗室簡報，其中一主題為影響病毒進入宿主細胞之 X 蛋白，研究欲完整了解該蛋白在流感病毒感染中參與之各種生化途徑，包含感染、複製、增殖、傳播等。

此行實地參觀了第二生物安全等級實驗室、昆蟲實驗室、與雞舍。與一般對傳統實驗室想像非常不同的是，Pirbright 新建實驗室建築內外都以天井、大型落地窗營造採光良好環境，以實驗室內外雙軌生活辦公區與嚴謹標準操作程序打破傳統實驗室謹守封閉、孤立、壓抑的特性，大幅改善機構人員每天的研究品質。昆蟲實驗室主要研究動物傳染病之病媒昆蟲，除供動物感染實驗用外亦已有許多以昆蟲為主體的研究。實驗室內有許多簡易製作的養殖、誘捕、操作設備，充滿昆蟲研究需在田野工作的創意，如以沾糖水或血液的棉花或紗布倒扣在紗網上餵食蚊子；以潮濕濾紙收集蟲卵；再以淺盤水孵化，並以自製旋轉葉片維持水流動。雞舍是此行唯一參觀的動物實驗室，其中印象最深刻的

是禽流感實驗的控制組並沒有養在隔離箱，而是在雞舍地面以柵欄圍起、有溫度濕度監測的開放式養殖環境。當研究人員對病原特性以及標準操作程序有高度掌握，生物安全並不一定要繁複的隔離手續。

四、建議

傳染性疾病，一直是公共衛生的重要議題之一，無論是人傳人或是跨物種間的傳染，都有可能造成人類健康、醫療成本激增及世界經濟等重大的危害，因此國家對於平時科研人員的培訓、儀器或相關軟硬體設備或建築的更新，必須恆常的進行，除能增進國家整體科研能力外，也能在緊急疫情發生時扮演協助的角色，以共同維護國人的健康。本研究計畫英方計畫主持人的團隊與工作夥伴，除在人流感與禽流感中有深入的研究外，他們機構的科研人員對於家畜類動物之傳染性疾病上的科研成果，也是有目共睹，值得我方學習。除此之外英方對於其高等級實驗室的投資，亦是與時俱進，相信對於其國家而言有著無可言喻之重要性，也是值得我方學習與效法。

五、本次出國若屬國際合作研究，雙方合作性質係屬：(可複選)

- 分工收集研究資料
- 交換分析實驗或調查結果
- 共同執行理論建立模式並驗證
- 共同執行歸納與比較分析
- 元件或產品分工研發
- 其他 (請填寫) 國際夥伴關係建立暨交流計畫