

出國報告（出國類別：開會）

出席國際疫苗研討會發表

服務機關：行政院農業委員會家畜衛生試驗所
姓名職稱：曾俊憲研究員兼組長、許愛萍副研究員
派赴國家：土耳其
出國期間：108年12月18日至12月22日
報告日期：109年3月16日

摘要

本次參加國際研究研討會（學術聯盟組織）所辦理的跨學科性研討會，並於其中國際疫苗研討會章節（2019年疫苗及免疫國際研討會）中發表兩項動物疫苗開發成果，分別是”發展第七基因型新城病弱毒疫苗及其載體疫苗技術應用”及”水禽病毒性疾病三價疫苗的開發”；本所前揭兩項研發成果在國際場合上首次揭露，研討會中國際學者對我國動物疫苗研發量能與成果，以及先端的科技技術給予深度肯定，本所將加緊腳步加快疫苗開發至商品化階段。本次行程中，在當地學者進一步推薦下，本所出訪人員一併參訪伊斯坦堡大學分子生物暨遺傳學系及生物學系，並與其學者交流。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
參、心得建議.....	15

本文

目的

本所製劑研究組執行動物疫苗開發工作近年研發成果趨於成熟，包含改良組織培養豬瘟疫苗量產製程提高疫苗病毒產出力價後技轉於國內動物疫苗廠；水禽三價活毒疫苗及卵黃抗體製劑開發(鴨/鵝小病毒及鴨肝炎病毒)已近完成而逐一待技轉；重組第七基因型新城病弱毒活毒疫苗已解析關鍵減毒機制並在申請試製階段以進行基改動物用藥試驗後邁向取証等商品化路程。本次出訪土耳其參加研討會主要係對本所開發之”第七基因型新城病活毒疫苗”及”水禽三價活毒疫苗”研發成果於2019年疫苗及免疫國際研討會中發表，以在國際場合上揭露我國前瞻性之動物疫苗開發成果，刺激討論提高我國研發量能國際曝光度。在研討會交流過程中當地學者更進一步推薦本所出訪人員參訪伊斯坦堡大學分子生物暨遺傳學系及生物學系，參訪中實地了解土耳其在生物醫學研究發展。

過程

12月18日	台北時間12月17日晚間班機飛往土耳其伊斯坦堡機場，12月18日抵達土耳其，機場接駁至依斯坦堡市區，探勘研討會場地路線
12月19日	研討會第一天
12月20日	研討會第二天、參訪依斯坦堡大學

12 月 21 日	市區接駁至伊斯坦堡機場，搭乘飛機返台
12 月 22 日	上午抵達台灣

一、2019 年疫苗及免疫國際研討會

1. 本所研究研討會中發表與交流

本次於國際研究研討會（學術聯盟組織）所辦理的跨學科性研討會中關於疫苗開發研究之主題，僅有本所兩篇論文投稿後接受，分別是”發展第七基因型新城病弱毒疫苗及其載體疫苗技術應用”及”水禽病毒性疾病三價疫苗的開發”。

新城病在雞隻具高度傳播性並造成高死亡率致嚴重經濟損失，雖目前全球新城病疫情已多屬為第七基因型病毒造成，但市面上仍未有廣為接受之第七基因型新城病疫苗產品。為了有效控制及預防全球第七基因型新城病，家畜衛生試驗所（畜衛所）使用連續繼代培養手續及反向遺傳學操作技術，成功開發第七基因型新城病弱毒活毒疫苗，並解析毒力減化機制以進行專利申請。該疫苗安全性高，且當與其他市售新城病活毒疫苗比較時，對於對抗第七基因型野外毒之攻毒有更佳之保護效力；未來也朝向應用該疫苗骨架進行載體疫苗平台的發展。

為了預防鴨隻感染鵝源、鴨源水禽小病毒感染症以及鴨病毒性肝炎（三種疾病於雛鴨皆造成高發病率與死亡率，進而導致養鴨產業嚴重經

濟損失)，畜衛所開發水禽病毒性疾病三價疫苗，該產品是包含鵝源水禽小病毒、鴨源水禽小病毒、鴨肝炎病毒三種減毒疫苗之多價疫苗。本疫苗在一日齡雛鴨安全性佳、無不良反應、小鴨健存亦無顯著體重差異。效力試驗結果顯示本疫苗可以有效提供對抗三種鴨隻疾病的保護力，減少疫苗免疫次數及人力。

本所的兩項研發成果在研討會中激盪許多迴響，會後紛紛有出席者前來討論，包含想了解我國及亞洲地區鴨隻產業結構與三價疫苗的使用、反向遺傳學建立的方法以及如何應用在疫苗的開發、兩項疫苗未來商品化的規畫；在場聽眾亦對於我國動物疫苗的尖端科技發展，以及商品化試驗的安排表示讚賞。

2. 獲邀主持疫苗及免疫研討會章節收穫

由於本所近年來在狂犬病 OIE 偶合計畫工作下，辦理多場次區域間國際活動，本次本所許愛萍副研究員於研討會前被大會通知邀請主持疫苗及免疫研討會章節，對於獲邀主持國際會議之機會甚為珍惜，期可運用相關經驗於未來國際活動之辦理，因此許員對於大會對主持人之要求規定特為充分準備。

大會對於主持人之章節主持要求摘錄如下：在該節演講開始前，至少前 10 分鐘需抵達研討會會場，在現場與該節演講者會面並向該節演講者介紹自己，與演講者討論等等演講的內容，提醒大會演講時間限制

以及時間將近之提醒方式。在該節研討會一開始時，優先向聽眾介紹主持人自己、公告該節會議名稱、對於該節發表演講的摘要與每個演講間的相關性稍做說明。每一個演講開始前，介紹演講者（包含演講標題、演講者名字、簡要地介紹演講者的機構及背景，若演講者非第一作者則需稍作點明）。為了避免任何一個演講者獨佔研討會時間，每一個演講的時間限制必須嚴格執行，另外主持人應試圖引發聽眾的參予與提問，來提升與刺激討論。

3. 研討會上其他發表之收穫摘錄

本次國際研究研討會所辦理的跨學科性研討會中包含多領域的研究，雖然僅有本所發表疫苗相關之研究，但在生醫及生物科技領域下之研究仍有許多值得關注，尤其本次研討會辦理地點在土耳其，其地理位置介於歐亞大陸交際，因此可窺見許多中東地區的研究成果，這是以往在歐美一般研討會上比較難見的機會，出訪人員特別摘錄研討會上其他發表之收穫如下。

- ✓ Tirana 的 C 型肝炎診斷的研究：C 型肝炎病毒（HCV, Hepatitis C Virus）主要透過血液傳播路徑造成人類的慢性肝炎、肝硬化、肝癌，全球人口約 3% 感染 HCV，約其中 1.5 億人口呈現慢性 HCV 的感染，而每年更有超過 35 萬人死於與 HCV 相關的肝臟疾病。HCV 的急性感染通常是無症狀的，以致於正確的診斷對於 HCV

治療是非常重要關鍵的介入。HCV 的診斷有許多方法，包含免疫色層分析（Immunochromatography assays/ ICA）、螢光免疫色層分析（Fluorescence immunoassay/ FIA）、免疫螢光酵素分析法（Enzyme-linked fluorescent assay/ ELFA）、酵素連結免疫吸附試驗（Enzyme-linked immunosorbent assay/ ELISA），上述方法是來針對血清中的 HCV 抗體做檢測以診斷。研討會中這項研究是收集並分析從 2016 年 9 月至 2018 年 5 月期間在 Tirana 之 2913 名有 C 型肝炎臨床症狀的患者血清樣本，於其中分析是否存在 HCV 抗體，進行的免疫分析方法包括有 ICA、FIA、ELFA、ELISA，以及 CLIA 分析。結論是本研究中 82% 的患者的血清都偵測到 HCV 之感染後抗體。

- ✓ 阿爾及利亞壁蝨媒介的血液寄生蟲疾病調查（寄生蟲之分子證據）：
研究透過定量聚合酶鏈鎖反應、常規聚合酶鏈鎖反應，或定序法探究在阿爾及利亞的 Souk Ahras 之山羊及綿羊血液中以及身上壁蝨的壁蝨媒介之相關微生物流行病學研究，結果顯示 *Borrelia theileri*、*Anaplasma ovis*、*Rhipicephalus bursa*、*R. turanicus*、*Coxiella burnetii*、*Theileria ovis*、*Babesia ovis* 皆被檢出陽性。
- ✓ Adjara 地域河水中食媒性大腸桿菌調查：產 Shiga toxin 的大腸

桿菌 (STEC, Shiga toxin-producing *E. coli*) 菌株是可導致人類高死亡率溶血性尿毒症綜合群和 thrombotic thrombocytopenic purpura 的食媒性病原。反芻動物胃腸道是該細菌的主要儲存來源，因此食用未煮熟之肉品特別是牛肉產品是本病主要導因。雖然產品很容易在食物生產線上任何病原體存在的地方受到污染，水源（例如灌溉水）是食媒病原（包含 STEC）的其中一個感染源。因為全球暖化可能導致細菌分佈生態改變，而 Adjara 地域之地方衛生統計顯示夏季又有胃腸感染之病例也可能是起因於 STEC，因此在該研究中特別在 Adjara 地區河流水中，於夏季至秋季收集 10 個樣本，於培養基培養。結果檢測出 3 株大腸桿菌並進一步分析，其中兩株 O:H 血清型已被確認，且這三株沒有一株屬於 O:157，後續將繼續調查其他河流水源。

- ✓ 支氣管肺發育不全早產兒的神經發展研究：早產兒有較高的機率罹患慢性肺病，包含支氣管肺發育不全 (BPD, bronchopulmonary dysplasia)。為了預防 BPD 的發生，醫療處置上常給這些嬰兒 dexamethasone (類固醇藥物)。該研究探討了早產兒 BPD 對長期神經系統發展之影響，並評估給 dexamethasone 是否會也造成神經系統發展的負面影響。Preterm Infant Multicentre Growth Study (PreMGS) 回顧性收集了加拿大兩個城市 Calgary 及

Regina，2001~2010 的早產兒數據（嬰兒出生於 32 週或更早的胎齡），使用 logistic regression 來探討有沒有發生 BPD 和其三歲時是否呈現正常之智商（IQ 大於等於 90）的相關性。研究結果顯示，BPD 的發生對長期智商的發展在統計上沒有顯著的相關性，然而 dexamethasone 的投予則對 IQ 分數的發展可能存在有負面的影響。

- ✓ 應用子宮頸抹片檢查和聚合酶鏈反應方法檢測人乳突病毒的敏感性和特異性的比較（文獻綜述）：人類乳突病毒（HPV，Human Papillomavirus Virus）是常見的一種性交傳播感染病原，是導致子宮頸癌之一的原因，因可早期診斷與治療其被認為是可預防的。研究比較巴氏塗片檢查（Pap Smear）和聚合酶鏈反應（PCR，Polymerase chain reaction）診斷效率、敏感性和特異性。文獻搜索結果發現 PCR 檢測之敏感性比 Pap Smear 高，為了提升檢測質量，建議除了使用子宮頸抹片檢查方法，也應結合 PCR 技術。
- ✓ 排鐵劑對化療藥物 doxorubicin 誘導大鼠心臟毒性之保護作用評估：化療藥物 doxorubicin 治療癌病過程中引發的心臟毒性是最廣為所知的併發症，由於尚未知排鐵劑 deferiprone（DFP）是否可以透過抑制自由基反應來降低 DOX 誘發的心臟毒性。因此，該研究以大鼠模式來評估 DFP 對 DOX 誘導的心臟毒性的保護作用。

分別在大鼠評估給予不同劑量之 DFP 對於投予 DOX 之後心臟病理指標差異（包含水腫、充血、出血、心內膜炎、心肌炎、心周炎、hyaline degeneration、心肌壞死、心肌纖維退行性變化、核染質變異）。結果顯示 DFP 的投予可顯著改善 DOX 誘發的心臟損害，但近一步的應用仍需進行臨床研究以在人體驗證這些發現。

- ✓ 生物毒素對肺癌細胞 Bax 和 P53 基因表現的影響：肺癌是非常致命的癌症，EGFR、TP53、KRAS、PIK3CA 突變是肺癌中最常發現的遺傳變異。存在於海蝸牛的生物毒素可能抑制癌團塊質量增長，該研究是探討 canotoxin 對 A549 肺癌細胞株 p53 和 Bax 基因表現的抗癌作用，結果顯示轉染可表現 canotoxin 質體到 A549 肺癌細胞可誘使 p53 和 Bax gene 表現上升，因此推論 canotoxin 可誘發細胞凋之及抗腫瘤效應。

二、參訪依斯坦堡大學

參加研討會過程中，經會議上學者的推薦，進一步前往依斯坦堡大學參訪。斯坦堡大學有多個校區，主要校區位於土耳其的歐洲區（伊斯坦堡市），該大學學術研究風氣盛行，曾經有兩位諾貝爾得獎主，分別是在文學領域的 Ferit Orhan Pamuk 先生（後來長年於美國哥倫比亞大學工作），以及在化學領

域的 Aziz Sancar 教授。斯坦堡大學共計有 22 個學院，全校學生大約 17 萬人次（包含遠距教學學程之學生），教職員約 1 萬多人。

本次參訪伊斯坦堡大學主要由生物學系的 Murat Belivermi 教授及分子遺傳生物學系的 Murat Pekmez 助理教授接待。Murat Belivermi 教授的研究主要在生態學，特別是海洋動物及其生態，其表示海洋生態研究在土耳其具有重要性，將來如果有機會，希望可以與台灣的相關學者交流。雖然時間上無法參觀伊斯坦堡大學獸醫學院（其位於 Avcilar 校園區），在本所參訪人員詢問下，Murat Belivermi 教授向我們簡要介紹了伊斯坦堡大學獸醫學院。二次世界大戰後，土耳其人口增長促進了畜牧產品需求的提升，進一步導致獸醫學研究與教學的蓬勃發展，因此在 1970-1980 年代，伊斯坦堡大學開始獸醫教育，獸醫學院目前設有五個主要學系（基礎醫學、前臨床醫學、臨床醫學、動物營養及飼養、食品衛生及技術），討論下 Murat Belivermi 教授特別說明在土耳其小動物臨床醫學的研究可能沒台灣盛行，但伊斯坦堡大學獸醫學院在馬病（包含傳染病）研究上頗具盛名。

Murat Pekmez 助理教授本身的研究在於神經學及腫瘤相關的研究，交流過程中討論到目前台灣鼬獾狂犬病病毒在現有的細胞系統上診斷需要比較多代的培養及診斷，Murat Pekmez 助理教授建議也許可能可運用神經癌細胞株於台灣鼬獾狂犬病之診斷。Murat Pekmez 助理教授也帶領本所參訪人員參訪他的實驗室，參訪後本所人員深感台灣科學環境相對更為先進，應更加珍惜努力科研。在

討論到狂犬病管理上政府對民眾的宣傳推廣，也深覺目前我國對社會大眾教育的公共意識推廣相較國際上其他國家做得更為紮實，與 OIE 的狂犬病管理政策推動精神更為接軌。



本所參加國際疫苗研討會發表兩項疫苗開發成果。

研討會中該節與會者合照。



獲邀擔任章節主持人。

擔任章節主持人主持過程。



研發成果口頭發表過程。



參訪伊斯坦堡大學，與 Murat

Belivermi 教授及 Murat Pekmez 助理

教授合照。

心得建議

感謝農委會及本所長官提供本次珍貴機會使我們得以前往土耳其參加國際研討會，讓本所兩項研發成果在國際場合上首次揭露，也在研討會中以及參訪伊斯坦堡大學中學習，在交流討論上激發了許多後續研發工作的方向重點。本次研討會中國際對我國動物疫苗研發量能與成果，以及先端的科技技術給予深度肯定，本所將加緊腳步加快疫苗開發至商品化階段。

心得建議：

1. 本次獲國際研討會邀請擔任章節會議主持上收穫良多，國際研討會的辦理是一個國家學術成熟度呈現的機會，本所近年來在狂犬病 OIE 偶合計畫工作下辦理多場次區域間國際活動，本次國際會議上擔任章節主持之收穫將進一步運用於未來國際會議之辦理，以提升我國國際形象。
2. 參訪伊斯坦堡大學與其分子生物及遺傳學系學者交流中，其分享到也許可能運用其他神經癌細胞株於台灣鼬獾狂犬病之診斷，未來本所將依工作排程及目標重要性考量下，考慮相關診斷程序之嘗試。