

出國報告（出國類別：其他）

赴日執行動物用疫苗製造研發技術精進 及 WOH 狂犬病國際事務推展工作

服務機關： 農業部獸醫研究所

姓名職稱： 陳燕萍研究員兼組長、曾俊憲研究員、
許愛萍副研究員

派赴國家： 日本

出國期間： 112 年 11 月 28 日至 12 月 7 日

報告日期： 113 年 2 月 17 日

摘要

此行由獸醫研究所陳燕萍研究員兼組長、曾俊憲研究員、許愛萍副研究員出訪，本項赴日工作包含前往日本岐阜大學應用科學部及國立感染症研究所研習、交流或討論動物疫苗研發合作工作(目前先進技術、重組技術、商品化工作等面向)，以及赴農研機構動物衛生研究部門暨農林水產省之動物藥品檢查所 WOAH 合作中心交流國際事務推展工作，以對未來倘若申請成為 WOAH 狂犬病參考實驗室之工作先行計畫。另，本所已於 2022 年成功辦理首屆亞洲區狂犬病診斷能力試驗，為推展未來能力試驗事務，此行亦在訪日本國立感染症研究所時討論亞洲區狂犬病診斷能力試驗網絡精進擴展工作。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、心得建議.....	14

壹、目的

本所前期與日本岐阜大學應用科學部合作，建立 RNA 病毒反向遺傳學平台，獲得日方關鍵指導，近一步應用於動物疫苗研發相關工作，本次前往日本岐阜大學應用科學部及國立感染症研究所，研習暨進行動物疫苗研發交流或合作討論(重組技術、商品化工作等面向)。在 WOAH 狂犬病國際事務推展工作上，本所 107 至 111 年與法國南錫 WOAH/WHO/歐盟狂犬病參考實驗室進行 WOAH 偶合計畫合作，期間成功發動全球首次亞洲區狂犬病診斷能力試驗，並建立狂犬病血清學檢測品質系統而獲日本認可為亞洲地區唯一國外狂犬病抗體檢測機構。偶合計畫達成後已於 112 年 12 月始開始下一階段工作，已向 WOAH 遞件申請，希望可成功同意採認成為 WOAH 狂犬病參考實驗室。為推展未來 WOAH 國際事務，赴日本國立感染症研究所討論亞洲區狂犬病診斷能力試驗網絡精進擴展，以及赴農研機構動物衛生研究部門暨農林水產省 WOAH 合作中心交流國際事務推展工作。

貳、過程

一、行程安排

本次赴日自民國 112 年 11 月 28 日至 112 年 12 月 7 日止共計 10 天 (詳如行程表)。

派赴人員為本所陳燕萍研究員兼組長、曾俊憲研究員、許愛萍副研究員。

行程表

日期	內容
11/28(二)	抵日(松山機場→羽田機場→東京市區)
11/29(三)	國立感染症研究所(實驗室參訪、狂犬病研究與動物疫苗研究交流討論)
11/30(四)	國立感染症研究所(本所簡報我國狂犬病現況暨獸醫所狂犬病活動、亞洲區狂犬病診斷能力試驗辦理討論)
12/1(五)	農研機構動物衛生研究部門暨農林水產省 WOAHI 合作中心交流國際事務推展工作
12/2(六)	東京→名古屋
12/3(日)	名古屋→岐阜
12/4(一)	岐阜大學(本所簡報我國狂犬病現況暨獸醫所狂犬病活動、拜會岐阜大學副校長)
12/5(二)	岐阜大學(實驗室參訪、動物疫苗合作交流工作)
12/6(三)	岐阜大學(動物疫苗合作交流工作)；岐阜→名古屋機場
12/7(四)	返台(名古屋機場→桃園國際機場)

二、拜訪機構簡介

1. 國立感染症研究所

國立感染症研究所 (National Institute of Infectious Diseases, NIID)，是日本的重要研究機構，隸屬於日本厚生勞動省 (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)。該研究所負責進行感染病的研究、診斷和疫苗開發等工作，監控重要疾病傳播及疫情分析，並透過科學研究促進國民的健康，在防止傳染病傳播和保障公共衛生安全方面扮演著重要角色。該研究所在日本的公共衛生和醫學領域具重要功能，具有多個 WHO 的參考及合作實驗室，包含腸病毒、流感病毒等。本次拜訪單位為國立感染症研究所獸醫科學部，該部目前負責人為前田健部長，前田部長是一名優秀研究員，同時也是山口大學獸醫聯合學院的教授，擅長於感染症和疫苗相關領域的研究，在相關領域具有豐富的專業知識和實務經驗，並享有盛譽，非常榮幸可與其交流。獸醫科學部是從事人畜共通傳染病之生物醫學研究與流行病學調查（包含細菌性及病毒性人畜共通傳染病），並進行狂犬病相關研究。自 1956 年日本最後一例人類和狗的狂犬病病例，以及在 1957 年最後一例在貓的狂犬病病例後，日本成功根除狂犬病。於 1970 年發生一例自尼泊爾境外移入病例，之後僅有兩例境外移入狂犬病病例(2006 年皆來自菲律賓)，此兩例皆由該所以分子診斷技術檢測出。

2. 農研機構動物衛生研究部門暨農林水產省 WOAHI 合作中心

農研機構動物衛生研究部門 (National Institute of Animal Health) 隸屬於

國家農業與食品研究機構 (National Agriculture and Food Research Organization, NARO)，是日本研究機構，原為國立農業研究所，是農林水產省管轄機構，1921 年該機構獨立，並於 2001 年整合至 NARO。本次拜訪位於東京小平市的海外疾病研究站，該站負責人為國保健浩研究領域長，其亦為 WOA 與 FAO 的牛瘟參考實驗室專家，該所為全球少數具有牛瘟疫苗生產能力之機構，肩負倘未來國際上再有牛瘟疫情時生產疫苗之任務，國保健浩研究領域長更表示先前 WOA 也才來看勘過牛瘟疫苗生產設施。國保健浩研究領域長近年在非洲豬瘟亦有非常傑出的研究表現，並與我方拜訪人員分享。農研機構動物衛生研究部門具有多項 WOA 認可殊榮(包含參考實驗室及合作中心)，本次拜訪即是針對 WOA 國際事務推展工作進行交流。

3. 岐阜大學應用生物科學部人畜共通感染症學研究室

日本岐阜大學應用生物科學部首創於 1923 年，原先為農業及森林學院，1940 年代開始加入獸醫學系及農業工程學系，1949 年岐阜大學正式成立後合併為應用生物科學部；目前包含有應用生物科學班、農業環境科學班、聯合獸醫學系。在 2018 年岐阜大學與日本名古屋大學共同聯合成立為「東海國立大學系統」。應用生物科學部的人畜共通感染症學研究室目前由伊藤直人教授負責管理，該實驗室過去以狂犬病病毒、輪狀病毒等病毒之致病性為主要研究方向，自源宣之老師及杉山誠老師起，該實驗室已成立四十年，狂犬病的研究更持續三十年，尤其在探討狂犬病病毒的分子致病機轉。由於人畜共通感染症學研究室有深厚的狂犬

病病毒反向遺傳學基礎，本所過去便在 RNA 病毒反向遺傳學操作與之合作，本次行程亦就開發動物疫苗目前研究成果與未來合作進行討論。

三、活動交流等內容

1. 我方簡報我國狂犬病現況暨獸醫所狂犬病活動：

應參訪單位請求，本所就我國狂犬病現況及本所狂犬病研究進行報告介紹，本所對我國自 102 年發現鼬獾狂犬病後之活動(尤其是偵測、預防、控制)進行報告，內容包含 102 年應 WOA 呼籲調查野生動物疾病而發現鼬獾狂犬病之背景、我國狂犬病監測夥伴與網絡系統。十年內我國執行監測計畫下發現疫情主要局限於鼬獾(目前僅有少數外溢至白鼻心 9 例、1 隻幼犬、1 隻黃喉貂、1 之錢鼠之陽性病例)，演化分析下顯示病毒地理區域性地區分為兩個基因族群。相較於一般典型的狂犬病病毒，鼬獾狂犬病病毒在小鼠腦內接種感染性力價較低，常規的乳劑進行肌肉接種亦不會致死。另因應民眾犬貓國際移動需求，本所也建立狂犬病血清中和試驗，並分別於 106 年及 111 年起分別獲歐盟及日本認可，同時於 112 年取得 ISO17025 認證。107 至 111 年，本所與法國南錫狂犬病及野生動物實驗室共同執行 WOA 偶合計畫，並在偶合計畫框架下發展亞洲區狂犬病診斷能力試驗。參訪單位皆深度肯定我國整體狂犬病防疫成效以及本所的相關工作成果，會後對許多狂犬病議題深入討論。

2. 動物疫苗交流與合作交流工作：

(1) 參訪國立感染症研究所，該所研究人員就應用 mRNA 疫苗技術於狂犬病疫苗開發予本所分享，其參考先前默德納疫苗公開發表之成份比例製作脂質奈米顆粒 LNP (lipid nanoparticle) ，製備的狂犬病 mRNA 疫苗成功使免疫小鼠耐過狂犬病病毒攻毒。本所返台後，日方透過電郵表示希望與本所保持密切聯繫，故倘未來開發動物用 mRNA 疫苗，可與該所討論合作可能性。日方也分享將目前在雞纖維母細胞生產的狂犬病減毒疫苗株 Flury HEP 在 Vero 株化細胞進行適應性馴化的初步結果，經馴化之細胞在動物試驗模式顯示安全性極為良好，後續也將分析馴化前後之序列差異。

(2) 本次訪日向具有深厚反向遺傳學操作基礎的岐阜大學應用生物科學部請益豬流行性下痢之重組病毒構築技術以進行動物疫苗開發，日方慷慨分析策略，並引薦其非常熟稔之好友群馬大學的神谷亘教授。神谷亘教授已建立冠狀病毒的反向遺傳學操作平台並應用於 SARS-CoV-2 疫苗開發。本所先前與日本岐阜大學應用生物科學部合作應用反向遺傳學技術開發動物疫苗，本次行程就目前研究成果進行討論，日方深度肯定本所研究發展成果。

3. 亞洲區能力試驗辦理討論：

本所業於 111 年完成首屆亞洲狂犬病診斷能力試驗辦理，當時日方夥伴積極參與，然最後因日本對於狂犬病生物樣材較為嚴格的運輸規定致使日方夥伴未能參加。本次出訪前本所特與具日本官方認可運輸狂犬病生物樣材資格之貨運業者聯繫取得其意願參與未來的運輸服務，並透過本次出訪本所人員介紹能力試驗參與對

診斷實驗室的必要性，並與日方夥伴討論未來參加的可能性，後續也將持續與日方夥伴保持聯繫討論。

4. WOAH 國際事務推展工作交流：

透過參訪農研機構動物衛生研究部門的 WOAH 豬瘟參考實驗室活動，以及其與農林水產省動物藥品檢查所共同運作的 WOAH 合作中心，本所研習 WOAH 參考實驗室國際事務的推展。動物藥品檢查所是隸屬於日本農林水產省下的組織，其與動物衛生研究部門共同運作的 WOAH 合作中心致力於亞洲動物疾病診斷、控制及相關獸醫產品評估推廣工作。目前在日本的 WOAH 合作中心有四個，除了動物藥品檢查所與動物衛生研究部門共同運作的 WOAH 合作中心外，其餘三個分別在食品安全、動物原蟲性疾病的監測與控制以及動物飼料安全與分析領域。動物藥品檢查所是亞太區唯一動物用藥相關的 WOAH 合作中心，近年多次辦理區域抗生素抗藥性相關的教育訓練課程，也提供多項動物用藥檢驗用標準品。日本動物用藥的年銷售額約 7.4 億美元(據西元 2018 年數據)，產品項目逾 2,500 項；顯見大量的動物用藥品檢驗使動物藥品檢查所具有相當實務經驗。另，動物藥品檢查所積極進行相當廣泛的研究以改善動物用藥檢定試驗，並參與 VICH(International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products)的會議活動，都是非常可佩並值得學習的。國家動物衛生研究所分享 WOAH 豬瘟參考實驗室例行活動，以及給予本所申請參考實驗室準備上的建議，包括 WOAH 每年有兩個遞件申請時間點，但統一於隔年

五月通知採認結果。

5. 其他交流活動收穫：

(1) 本次行程有幸參訪國立感染症研究所設施設備，該所狂犬病診斷樣本大致來自於醫院，由醫生懷疑而送樣的病人腦脊髓液或唾液樣本，目前該類來源樣本皆診斷為陰性，其診斷是以分子診斷進行，並於生物感染性二級實驗室內進行。倘若是操作具病原性之狂犬病病毒試驗，或境外移入病例接種小鼠試驗(僅有西元 2006 年境外移入之病例)，則於三級實驗室進行。

(2) 在參訪岐阜大學應用生物科學部的設施設備過程中，意外看到黑色小鼠(典型狂犬病試驗為使用白色小鼠)，參訪人員進一步詢問下得知該實驗室的副教授正谷達膳老師亦進行赤羽病病毒相關研究，其研究為使用偽病毒(pseudovirus)技術探討赤羽病病毒的非結構蛋白(NSs 蛋白)的致病性，最新的研究已於西元 2023 年 12 月刊載在病毒學檔案期刊。

(3) 本次行程拜訪農研機構動物衛生研究部門，國保健浩研究領域長與參訪人員分享近年日本在非洲豬瘟研究的進步技術。農研機構動物衛生研究部門與 Takara 公司共同開發一項快速萃取樣本核酸技術，併應用即時螢光定量 PCR 方法同時檢測豬瘟病毒與非洲豬瘟病毒。該項方法已發表至國際期刊，並被推廣使用。



本所陳燕萍研究員兼組長、曾俊憲研究員、許愛萍副研究員與國立感染症研究所井上智博士(右二)及狂犬病研究同仁合影。



本所陳燕萍研究員兼組長、許愛萍副研究員與國立感染症研究所前田健部長(右)合影



國立感染症研究所同仁向本所參訪人員介紹實驗設施。



參訪農研機構動物衛生研究部門，本所人員進行簡報。



本所參訪人員與農研機構動物衛生研究部門及動物藥品檢查所同仁合影，國保健浩領域長(右三)、川島健司博士(右二)、深井克彥博士(左一)、落合絢子女士(左三)。



本所同仁參訪岐阜大學應用生物科學部人畜共通感染症學研究室，於實驗室前合影。伊藤直人教授(左三)。



本所陳燕萍研究員兼組長、曾俊憲研究員與日本岐阜大學杉山誠副校長(右前)、伊藤直人教授(左前)，於岐阜大學合影。



本所參訪人員與日本岐阜大學應用生物科學部伊藤直人教授討論動物疫苗合作工作。



本所參訪人員與日本岐阜大學應用生物科學部伊藤直人教授討論動物疫苗合作工作。

參、心得建議

感謝農業部經費支持得以順利執行本項訪日交流計畫工作，此行共計與四個日本獸醫單位深度交流(國立感染症研究所獸醫部、農研機構動物衛生研究部門、動物藥品檢查所、岐阜大學應用生物科學部人畜共通感染症學研究室)，交流活動豐富，收穫豐碩。

未來工作上，將持續與日方密切聯繫與合作。就動物疫苗開發上，將持續朝商品化等研發目標前進。若未來本所有幸成為 WOA 狂犬病參考實驗室，除持續辦理區域能力試驗外，擬參考此行 WOA 參考實驗室或合作中心辦理之工作，強化教育訓練辦理等國際事務推展。