

## 基因轉殖及複製技術最近之發展

基因轉殖及複製技術為目前熱門生物科技，世界各國均投入非常多研發能量，惟在產業化過程，複製技術只要未涉及基因改造，其進展似乎較基因轉殖生物技術較快。就技術本身，不論基因轉殖或複製技術，其成功機率雖稍低，但成功率穩定，因此其發展及產業化之步調，端視其在生物技術領域之應用。

複製技術之農業用途，一般在複製高產性能之家畜，因其複製之對象未涉及基因轉殖，因此美國食品衛生管理局(FDA)對於該等複製動物作為食品消費之態度甚為開放，基本態度認為複製出的家畜只要其生理、行為、畜產品組成份與一般家畜沒有差別，複製技術便如同人工授精或胚移置等繁殖技術，其所複製之動物基於科學證據，應可安全消費。2005年4月美國國家科學院院誌(PNAS)刊登由康州大學楊向中教授等發表之文章，所有試驗複製肉牛及乳牛與一般牛隻在相同飼養條件下，針對牛隻之生理及繁殖性能進行比較，乳及肉之組成份以工業化要求分析，該報告在超過100項分析結果顯示所有牛隻並無差異。此分析結果，將鼓舞不涉及基因改造之複製動物進入一般消費之食物鏈。

複製技術在醫學之用途，則以核移置進行複製人類囊胚，再進一

步培養成人類胚幹細胞，最終期望以此幹細胞進行如心肌、神經、胰島或肝細胞等之分化或量產，甚至直接進行治療，惟目前諸多實驗研究結果顯示好壞差異甚大。基因剔除複製豬研發方面，期望以基因改造豬器官進行人類異種移植，2002年美國哈佛大學及 IBL 研究群與美國 PPL 公司均成功產製雙 1, 3-GT 基因剔除之複製豬。目前以雙 1, 3-GT 基因剔除複製豬之腎臟及心臟，進行移植至狒狒體內之非臨床動物實驗，成果證實心臟可存活 2~6 個月(最久可達 179 天)，完全無超級性排斥反應；不必處理自然抗體，亦無補體反應產生。在腎臟移植方面，僅存活 31 天，惟再加豬胸腺配合移植則可延長至 81 天。

豬細胞內遍存內源性反轉錄病毒(PERV)，雖然由過去案例追蹤，證實曾經移植或接觸過豬細胞治療之患者，未發現病患有 PERV 抗體產生，諸多證據顯示 PERV 不會直接感染病患。惟近年 HIV 及 SARS 病毒事件，引起社會大眾對不可預期之病毒突變產生新種超級病毒之可能性的恐慌，降低等待器官移植病患對異種移植之接受度。

研究報告指出，hDAF 基因轉殖豬及 1, 3-GT 基因剔除複製豬所產生之 PERV 或豬泡疹病毒，其外套膜表現 hDAF 基因或不具 1, 3-Gal 抗原，因此減低人血液中補體對此等病毒之殺毒反應，即降低對此等病毒之抵抗能力。

雖然，以豬細胞、組織及器官進行異種移植仍有上述風險，歐美

等先進國家，均已訂定相關產業化之管理法規，甚且發展無指定病原之豬隻飼養環境及豬素食之飼料配方。所謂無指定之病原，是以人類為考量之觀點，包括：牛病源之腺病毒、下痢病毒、布氏流產病菌、腦心肌炎病毒；豬黴漿菌、巴斯德菌、沙門氏菌、鏈球菌、弓蟲、原蟲、藍耳病、感冒病毒、副感冒病毒、假性狂犬病、傳染性胃腸炎冠狀病毒、呼吸道疾病冠狀病毒；以及 E 型肝炎、G1-8 腸病毒等，至少 35 種病原。雖然目前醫學證據認為豬不會感染狂牛病及羊騷癢症等傳染性海綿狀腦病(transmissible spongiform encephalopathy, TSE)，不過發展豬隻素食日糧，即在於防堵豬隻採食動物性蛋白質夾雜狂牛病蛋白質之機會。

日本與澳洲早已有克服補體引起排斥反應之基因轉殖豬，今年進一步發表抗自然抗體引起排斥反應之 1, 3-GT 基因剔除複製豬。韓國在去年正式公告 10 年內投入至少 5200 萬美金，支持國立首爾大學醫學院與醫院發展胚幹細胞及異種移植，其組成成員包含醫學、基因工程、獸醫與畜產各領域之 90 位學者。除建構硬體設施之外，亦同時進行基因轉殖及複製豬產製之研發計畫；估計在 2012 年全球生物性器官產值將有 760 億美元，並發下豪語 8 年內將達 60 億美元出口產值，而確實 2005 年也達成全球首例複製狗之產製。

在基因轉殖技術方面，加拿大研發成功攜帶植酸 之環保豬，

已證實具有降低糞磷達 75%，甚至可使用不含磷之飼料配方，惟因涉及基因改造，目前尚無類似前述複製肉牛及乳牛之分析資料發表。台大鄭登貴教授與中研院鄭國展教授之研發團隊成功產製攜帶植酸及纖維素消化之基因轉殖豬。美國農部之研發團隊，發表抗乳房炎之基因轉殖牛；乳牛之乳房炎 30% 臨床症狀均由金黃葡萄球菌所引起，該研究團隊使基因轉殖牛乳腺表現抗菌素 (lysoataphin)，可消化金黃葡萄球菌之細胞壁，達到抗乳房炎之效果。惟乳中增加異源性蛋白質，將來勢必面臨食品消費安全之議題。

在醫學應用方面，以基因轉殖家畜禽做為生物反應器，生產醫藥蛋白質或抗體，以及基因轉殖豬克服異種移植之排斥反應為主。目前國際趨勢確定，生物性藥品無所謂「學名藥」，意即由不同動物品系所生產之蛋白質，如同不同細胞系所生產者，均需各自進行非臨床及臨床實驗。目前發展最早為美國 GTC 公司之抗血栓藥 ATryn，此藥以孤兒藥方式於 2004 年二月於歐盟申請上市許可，2005 年四月才接獲審查意見，該公司 2005 年六月進行答覆。此藥依美國 FDA 管理法規要求，於美國進行第三期臨床試驗。至於原先一直領先之英國 PPL 公司，以基因轉殖綿羊生產抗胰蛋白，在進行第三期臨床試驗時失敗，造成公司無法營運。

基本上複製動物技術亦可應用於產製基因轉殖山羊或乳牛，做為

生物反應器生產醫藥蛋白質。惟其研發期長，所需之資金甚鉅。此外，以基因轉殖技術或複製技術平台進行代工，其市場亦有其侷限性。

(杜清富撰)

AMBA