

豬在生物醫學研究的最新進展

近十餘年來，豬成為人類在生物醫學研究上很重要的動物模式，在許多不同的醫學領域。例如心血管疾病、生殖醫學、器官移植等都可以見到以豬作為動物模式，本文將簡短的介紹這些研究，以及當前最新的進展。

一般而言，利用動物模式來研究人類疾病，可幫助科學家更瞭解相關的致病機制。不僅如此，動物模式也可成為發展基因療法(Gene Therapy)達到治病及維持健康目的之工具；目前許多擬人化小鼠(humanized mouse)使得我們廣泛地瞭解造血作用、先天和後天免疫機制、自體免疫、感染性疾病、癌症生物學和再生醫學等等。不幸地，擬人化小鼠與疾病之啮齒類動物模式，常常不能忠實模擬人體相關生理狀態。因此要更好更接近實際狀況的動物模式，例如：已經建立很好的「豬動脈粥狀硬化動物模式(swine atherosclerosis model)」(譯者註：動脈粥狀硬化為常見的慢性動脈疾病，當血液裡含有過多的低密度脂蛋白(LDL)時，會在心臟冠狀動脈血管或是腦血管的管壁堆積，造成動脈管腔逐漸狹窄，導致血管阻塞，形成慢性心肌缺血或腦血管栓塞)，豬的心血管構造與人類非常相似，甚至於血脂蛋白組成與結構都很接近。因此，豬可成為動脈粥狀硬化之動物模式，不但更容易分析動脈硬化疾病變化過程、病理變化，以及加速新藥療效的測試及最新療法的開發，且讓未來治療此病的契機更明朗化。

■應用豬隻作為生物醫學動物模式的優點

豬成為近年來最主要的哺乳動物模式之一，其主要的優點有器官尺寸和人類相近(尤其是迷你豬)、生理機能和人體相似、為一胎多產的動物、加上基因轉殖與複製技術已日趨成熟、以及已經取得為數眾多且定義明確之豬細胞株，豬和人體有類似的疾病惡化成因(如新陳代謝疾病、肥胖、

心臟病、感染性疾病…等許多人畜共同傳染病)。因此，豬可以說是最好的人體生物醫學動物模式。不僅如此，豬更提供了接近人體生理實際狀況的研究材料，利用豬為實驗動物可以得到充沛而豐富的組織樣品，讓實驗有充足的研究時間，進行更謹慎、多重複性驗證。由於豬為多胎性動物，所以能夠利用同一窩出生的仔豬，進行複製或轉殖基因豬的研究，簡化了基因圖譜。更難能可貴的是，豬的基因序列與染色體結構和人類具有高度同質性。目前的科學進展迅速，也使得新的基因體學與蛋白質體學研究方法持續地在改善，加速了在基因表現和藥物篩選上研究的進展。

■豬隻作為生物醫學的動物模式

近十年來，豬成為生物醫學非常重要的動物模式。表 2 列出許多

以豬為模式動物所進行的研究範圍及方向，其中某些研究已經利用基因體學的方法，例如心臟移植和黑色素瘤模式。而其他的研究也證實了以豬的生理條件而言，豬是很合適的人類生物醫學模式動物。

表 2. 豬的生物醫學模式

- * 心臟生理→動脈支架設計、血管組織工程、動脈粥狀硬化、心肌梗塞、活體外心臟模式、急診處理程序。
- * 生殖功能→母體與胎兒的相互影響、胚胎發育、精子。
- * 移植→細胞與器官移植、異種器官移植、藥物治療與生物療法。
- * 皮膚生理→經皮膚的滲透作用、接觸性皮炎、類皮膚的等價物培養模式、黑色素瘤。
- * 大腦→中風—局部性腦缺血、愛滋病痴呆—多核巨細胞結構、藥物結合位置和交互關係。
- * 腸生理與營養學→腸的結構和新陳代謝、肥胖、益生菌和腸生理、過敏性食物的生物學和免疫學根據。
- * 生物力學模式→傷害反應、影像技術、骨骼密度分析—骨質疏鬆症。
- * 組織工程→軟骨組織修復—軟骨細胞、脊髓融合手術、器官專一性基因傳遞、晶狀體囊膜層上皮細胞對白內障的修補、聚合物支架、牙齒的形成—瑛瑛質。
- * 呼吸功能→新生兒呼吸窘迫、胸腔人工肺臟、氣喘疾病模式與治療。
- * 感染性疾病模式→治療:疫苗，生物療法，藥物治療、發育生長相互影響、黏膜組織反應、宿主的基因體反應。

動脈粥狀硬化和糖尿病是以豬為人類生物醫學模式動物的最佳例子，因為肥胖已經成為美國現今重要問題疾病之一，而且越來越來嚴重的趨勢。研究人員以豬動物模式來確認遺傳因子在肥胖所扮演的角色以及證實可以利用營養、運動和藥物等方法來緩和惡化及避免病變。如果要學習或練習一些急診室常見的醫療技術，例如心肺復甦術、心室纖維性顫動和體外心肺循環等，在人體上實際操作會有危險性和安全上的顧慮，但是豬卻是一個很好預先學習的應用工具。不僅如此，基因體學也提供了一個良好的分析工具去詳細研究豬動物模式。

豬在生殖功能的研究上也扮演了重要的角色，無論是基本的母親和胎兒的相互影響、胚胎發育、基因轉殖對精子功能和品質的影響或者是在基礎精子生物學，如生精作用過程中染色體的位置及經精液傳染的感染性疾病皆為研究焦點。豬的基因圖譜也正加快腳步的解開，這些成果帶給我們更了解生殖功能許多重要的調控途徑。

因為豬的大小和生理機能與人類相近，使得豬成為組織工程和影像技術良好的模式動物，許多影像處理技術也在進入人體試驗前，先以豬作為動物模式，如偵測前哨淋巴腺(sentinel node)增多，對癌

症治療是很重要的。內視鏡結腸影像化和切除程序，也可在豬模式中使用。組織工程亦利用聚合物支架，取代因撕裂損傷的膝蓋半月板軟骨，另亦可做出人造膀胱構造。

豬皮研究是非常重要的，尤其是黑色素瘤模式的建立特別有價值。採用不同化學物質，經皮膚滲透作用的標的研究分析，將會影響國際間生物防禦效果，就如同對於生物毒素產生的反應一樣；腸道生理與附帶益生菌的腸道培育，已經在豬隻中進行，在豬隻培養時可降低抗生素的使用，也可以作為重要的人類模式；而評估的重點在於益生菌種的篩選、時間、劑量，特別是對於初生的腸道生理產生的影響。

(林燁嘉摘譯/莊景凱審 International J Biological Sci, 3(3):179-184, 2007)