

## 複製動物及相關研發最新進展

1996 年出生、1997 年發表、2003 年安樂死的複製羊桃麗(Dolly)是以體細胞核移植(somatic cell nuclear transfer, SCNT)術成功。SCNT 技術面複雜、耗時間，但已具某種程度低效率、穩定(迄今成功率平均僅約 1~5%)水準。目前使用最普遍 SCNT 技術包括：去除未受精卵質染色體 DNA 及第一極體、供核細胞打入卵黃膜腔(perivitelline space)(或卵質)、去核卵及細胞融合(fusion)、融合 SCNT 卵激活(activation)、體外培養、胚移置、分娩複製仔畜等步驟。雖然 SCNT 在理論上因為供核細胞基因上位再程序化(epigenetic reprogramming)問題短期內無法有效克服，成功率不易戲劇性提高；惟迄今，利用 Dolly 相類似技術，不同種複製動物陸續被成功製造出來，此包括牛(1998)、小鼠(1998)、山羊(1999)、豬(2000)、貓(2002)、兔(2002)、魚(2002)、驢(2003)、馬(2003)、大鼠(2003)等；相反地，狗、猴等動物目前仍無成功報告。

利用 SCNT 技術可無限增殖個體，配合分子生物技術可有效加速基因改變。利用 SCNT 相關技術產製複製動物，應用範圍充滿想像空間，市場潛力無窮；例如純複製優良家畜、寵物及野生動物、量產蛋白質、疾病模式、異種器官移植等。

雖然 SCNT 複製動物仍有少數爭議，但全世界目前普遍接受可以複製動物(複製人則禁止)。美國 2003 年已有私人商業公司開始公開販售 SCNT 所得複製高產乳牛胚。一個具高產性能冷凍複製荷蘭母牛囊胚約收費美金 500 元。該公司保證此複製胚有超過 20% 懷孕率、新生牛存活率 70%、年泌乳量超過 15 噸(臺灣荷蘭母牛年泌乳量平均約 5 噸)，並提供完整系譜並正式營運(<http://www.evergen.com>)。單純複製動物及產製品、後代，並無基改食品疑慮，因此全世界目前普遍傾向接受進入食物鏈。2003 年 10 月，美國 FDA 公布複製動物食用安全評估草案(目前處於公開供社會大眾發表意見階段)，內容顯示複製動物本身、後裔及其產品(例如乳及製品)食用上並無不妥(<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00968.html>)，預估 2 年左右應可正式核准上市供食用。2003 年紐西蘭得到提高牛乳蛋白質 13% (可直接提高乳酪產量)的 SCNT 複製基因轉殖乳牛(Brophy et al., 2003. Nat. Biotechnol. 21:157-62)；本案較複雜，因為牽涉到基改食品。

SCNT 複製貓在 2002 年成功。美國私人公司 2004 年以每案美金五萬公開接受複製貓業務(<http://savingsandclone.com>)。複製貓產業是否順利及未來複製狗的成功將可為複製寵物產業的重要觀察指標。

馬及驢雜交可得到兼俱兩者優點的騾，騾因此自古即被大量

役用。不過會複製騾的主要原因和役用無關，反而與賽騾競技高額獎金有關，因為騾不具生殖能力；利用複製技術可以製造冠軍騾。事實上，複製技術影響相對更大的可能會是賽馬；因為冠軍賽馬一次成功的自然配種費可以高達美金 50 萬。美國賽騾協會 (American Mule Racing Association) 及賽馬會的態度將左右複製競賽動物的未來，惟後者相對而言極端堅守傳統、保守，迄今仍不接受人工授精(實質上係金錢考慮?)，複製馬「錢」途未來仍不可知。

SCNT 複製動物潛在的用途之一是做為人類異種動物器官移植來源。人類器官移植迄今頗為成功，但因為宗教信仰、倫理及道德顧慮和法律面消極處理，因此全世界器官捐贈數目遠少於病人所需，而此現象在可見未來仍無法克服。製造有特定形狀、功能且可長期使用的人造器官遠比複製動物及細胞治療困難，可見未來亦無法有效成功；因此可能的解決方法之一是利用非人類動物進行異種動物器官移植。基於動物權、來源方便性、體型大小、疾病管控、成本等考量，目前全世界一致認為豬是最佳候選動物。異種動物器官移植成功的關鍵是能夠有效克服免疫排外問題。2003 年 10 月，美國哈佛大學 David Sachs 教授以剔除  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase 基因 SCNT 複製豬腎臟異種移植入狒狒存活 81 天 (一般者存活 30 天)(<http://www.nature.com/nsu/031201/031201-9.html>)。目前研究顯示，人類異種動物器官移植有機會可能成功，惟長路漫漫。

南韓國立漢城大學獸醫學院及醫學院於 2004 年三月發表利用 SCNT 所得人類囊胚，成功建立成胚幹細胞株(Hwang et al., 2004. Science 303:1669-74)。胚幹細胞很容易無限增殖，並在培養皿被誘導分化成各種特定細胞，臨床細胞治療上具極大潛力；惟宗教、倫理及道德上仍有諸多疑議，且法律上仍舉棋不定，未來在再生醫療上扮演的地位仍不確定。

利用 SCNT 相關技術產製(基因轉殖)複製動物、胚幹細胞及再生醫療相關研發，近年發展快速，各國爭相投入。以漢城大學獸醫學院 Hwang Woo Suk 教授實驗室為例，90 年代末期開始進入複製動物研究，1999 年得到南韓第一頭複製牛；期間政府大力支持，目前實驗室約有 40 人、12 套顯微操作系統，進行與 SCNT 產製(基因轉殖)複製動物及胚幹細胞相關研發。醫學院 Shin Young Moon 教授實驗室有超過 30 人進行胚幹細胞相關研發。總計漢城大學約有 180 人進行複製動物、胚幹細胞及再生醫療相關研發(Cyranoski, D. 2004. Nature 429:12-4)；台灣目前投入研發相對則保留太多了，不但態度保守、經費亦極度不足。

(李坤雄 撰)