

# 疫苗的發展與實驗動物在疫苗上的應用 = The development of vaccination and the application of laboratory animals in vaccine

張淵俊、顏裕鴻

E-mail: 9708307@mail.dyu.edu.tw

## 摘要

疫苗是近代醫學上的重要發明，過去人們對於傳染病的流行往往都是束手無策，但是自從疫苗被發明之後，許多原本是不治之症的傳染病亦都逐漸獲得控制，甚至還有傳染病（天花）已經在世界上絕跡了。這就是疫苗在公共衛生上的重大貢獻。疫苗的種類共可區分成四類：不活化疫苗、減毒疫苗、次單位疫苗以及DNA疫苗。前二種疫苗為傳統疫苗，雖然是古老且製法簡單的疫苗，但至今仍是使用廣泛且有效的生物製劑。另外隨著生物技術的進步，次單位疫苗及DNA疫苗則是未來新一代疫苗研究發展的趨勢。實驗動物的使用在科學研究上已經有悠久的歷史，而實驗動物在疫苗上的應用也非常地多。其實許多的醫藥產品在使用於人類之前，除了必須經過很多的體外測試之外，還需要在實驗動物體內來作測試，以證明這些醫藥產品的安全性及有效性。疫苗亦是如此。例如在新疫苗的研發上，就必須要有相當多的動物試驗數據來支持。在疫苗製程上，過去及現在所使用的傳統疫苗，也有部分是利用實驗動物來進行的。此外在疫苗產品的品管上，動物試驗的結果更能保證疫苗的產品品質。可見未來疫苗的開發，仍需依靠實驗動物來做研究。因此實驗動物對於疫苗的開發有著功不可沒的地位。

關鍵詞：疫苗；生物製劑；天花；實驗動物

## 目錄

目錄 封面內頁 簽名頁 授權書iii 中文摘要iv 英文摘要v 誌謝vi 目錄vii 圖目錄xi 表目錄xii 第一章 緒論1 第二章 免疫學的原理3 第一節 人體的防禦系統3 第二節 對抗感染的天然防禦5 第三節 非專一性的免疫反應6 一、吞嚥作用6 二、發炎作用7 三、發燒7 第四節 專一性的免疫反應9 一、B細胞免疫反應12 二、T細胞免疫反應17 第三章 疫苗的發展19 第一節 疫苗的原理19 一、被動免疫19 二、主動免疫20 第二節 疫苗的內含物21 第三節 疫苗的發展歷史22 一、中國歷史上的記載22 二、西方歷史上的記載23 三、其他的疫苗發展24 第四節 疫苗的種類26 一、不活化疫苗26 二、減毒疫苗29 三、傳統疫苗的比较32 四、次單位疫苗33 五、DNA疫苗34 第五節 疫苗的製程36 第六節 台灣目前疫苗接種的情況39 一、台灣預防接種政策的演化39 二、台灣常規預防接種的疫苗39 第四章 實驗動物的簡介41 第一節 實驗動物的定義41 第二節 實驗動物的使用41 一、科學的研究42 二、產品的測試42 三、學校的教育42 第三節 實驗動物的類型43 一、無菌動物43 二、含特定菌動物43 三、無病原動物43 四、無特定病原菌動物44 五、無病毒抗體動物44 六、傳統式清潔動物44 七、傳統式動物45 第四節 實驗動物的種類45 第五節 實驗動物的飼養管理46 一、硬體的環境及設施管理46 二、軟體的照料管理48 第六節 人類疾病的實驗動物模式49 一、實驗動物模式的種類50 二、良好動物模式的基本條件50 三、相當於人類的動物模式組合51 四、目前人類疾病的實驗動物模式52 第五章 實驗動物在疫苗上的應用54 第一節 實驗動物與疫苗的關係54 第二節 在疫苗製程上的應用55 一、日本腦炎疫苗55 二、流行性感疫苗56 第三節 在非臨床試驗上的應用56 一、單一劑量毒性試驗58 二、重覆劑量毒性試驗59 三、免疫毒性試驗59 四、局部容許劑量試驗60 第四節 在疫苗品管上的應用60 一、異常毒性試驗60 二、不活化試驗61 三、安全性/無毒化試驗61 四、熱原試驗61 五、效價試驗62 第六章 結論64 第一節 疫苗未來的展望64 第二節 實驗動物與疫苗關係的展望65 參考文獻67 圖目錄 圖1.發炎反應8 圖2.免疫細胞的成熟過程及遭遇抗原後的分化11 圖3.抗體的結構圖15 圖4.疫苗之製造程序37 圖5.流行性感疫苗製程圖38 圖6.生物製劑（疫苗）上市流程圖57 圖7.日本腦炎疫苗效價試驗流程圖63 表目錄 表1.抵禦病原入侵的三道防線4 表2.各種免疫細胞及產物所扮演的角色14 表3.免疫球蛋白的類型與功能16 表4.T細胞在感染疾病所扮演的角色18 表5.預防用之免疫球蛋白來源20 表6.人類使用各種疫苗的時間25 表7.不活化疫苗產品28 表8.減毒疫苗產品31 表9.傳統疫苗的優缺點比較表32 表10.預防接種時程表40 表11.相當於人類的動物模式組合51 表12.研究人類疾病常用的動物模式53

## 參考文獻

- 1.王聖予、李麗俐、吳秀玲、周啟馥、楊志元、陳建和 編譯。2001。最新醫用微生物學（上）。第95-160頁。藝軒圖書出版社。臺北，台灣。
- 2.王明升。2003。簡介標準化實驗動物設施。九十二年度實驗動物飼養管理專題講座暨訓練課程:第60-62頁。2003年4月20日。國立台灣師範大學生物系和國家實驗動物中心。國立台灣師範大學。
- 3.王志鵬。2005。兔子熱原與內毒素試驗。中華實驗動物學會會訊18:16-18。
- 4.行政院衛生署 編。2006。中華藥典第六版。行政院衛生署。臺北，台灣。
- 5.行政院衛生署 編。2000。藥品非臨床試驗安全性規範。行政院衛生署。臺北，台灣。
- 6.行政院衛生署國民健康局 編。2006。兒童健康手冊。第64-65頁。行政院衛生署國民健康局

。臺中，台灣。7.余玉林 主編。2007。實驗動物管理與使用指南。中華實驗動物協會。臺北，台灣。8.李慶雲和謝維詮 總編輯。2002。感染與疫苗。財團法人李慶雲兒童感染暨疫苗發展醫學文教基金會、財團法人謝維詮教授感染醫學文教基金會。臺北，台灣。9.李慶雲 編著。2006。疫苗接種的昨日、今日、明日。健康文化事業股份有限公司。臺北，台灣。10.李碧珍。2001。實驗動物飼養管理。九十年度實驗動物飼養管理專題講座暨訓練課程:第27-36頁。2001年11月14日。國家實驗動物繁殖及研究中心。中央研究院。11.李碧珍。2005。實驗動物照養I。九十四年度實驗動物人道管理訓練課程:第25-55頁。2005年10月6日。國家實驗動物中心。國立中興大學。12.李忠明 主編。2003。當代新疫苗。五南圖書出版股份有限公司。臺北，台灣。13.李龍湖、翁仲男、張甘楠和龐飛 著。1993。獸醫學要覽 - 獸醫免疫學。第1-22頁。中華民國獸醫學會。臺北，台灣。14.吳彰哲。2007。疫苗。國立台灣海洋大學生命科學院電子報 2:1-6。15.吳文騰。2003。生物產業技術概論。第14-17頁。國立清華大學。新竹，台灣。16.周京玉。2005。實驗動物照養。九十四年度實驗動物人道管理訓練課程:第57-64頁。2005年10月6日。國家實驗動物中心。國立中興大學。17.邱華賢、何景富、林全信、劉仲康、王恆隆、葛孟杰、吳佳鴻、蔣鳳琳、韓台賢 編譯。2005。生物科技概論。第149-196頁。學富文化事業有限公司。臺北，台灣。18.林宜玲。2003。第二十三章 人體疫苗之發展。醫藥基因生物技術教學資源中心主編。後基因體時代之生物技術，Part V 生物技術於臨床醫學上之應用。第343-357頁。教育部顧問室。臺北，台灣。19.林文理。2000。人用疫苗產業。生物產業發展策略與資源應用研討會論文集:第11-30頁。2000年11月23日。中華民國生物產業發展協會。臺北，台灣。20.林文理。2002。疫苗之研發與應用。疫苗發展技術產官學聯合講座論文集:第41-50頁。2002年12月20日。國立中興大學獸醫學院。國立中興大學。21.徐泰浩、顏裕鴻、洪淑嫻、張德明、吳芳禛、林芳儀、陳南吟、王懿丞、葉淑幸 編譯。2004。瞭解生物科技。第282-284頁。台灣培生教育出版股份有限公司。臺北，台灣。22.梁善居。2001。人類疾病實驗動物模式及實驗動物命名。九十年度實驗動物飼養管理專題講座暨訓練課程:第45-67頁。2001年11月14日。國家實驗動物繁殖及研究中心。中央研究院。23.梁善居。2001。實驗動物的使用及IACUC的介紹。九十年度實驗動物飼養管理專題講座暨訓練課程:第11-25頁。2001年11月14日。國家實驗動物繁殖及研究中心。中央研究院。24.梁善居。2003。第九章 人類疾病之動物模式。醫藥基因生物技術教學資源中心主編。後基因體時代之生物技術，Part II 功能性基因體。第113-138頁。教育部顧問室。臺北，台灣。25.梁鍾鼎。1993。實驗動物模式。國家實驗動物繁殖及研究中心簡訊1(2)。26.梁鍾鼎。1994。人類疾病實驗動物模式。國家實驗動物繁殖及研究中心簡訊1(4)。27.張天傑。2002。疫苗發展簡介。疫苗發展技術產官學聯合講座論文集:第5-12頁。2002年12月20日。國立中興大學獸醫學院。國立中興大學。28.張照夫、張甘楠、宣大衛、林龍參、陶祕華、李尚熾、林茂勇和翁仲男。2003。第四章 疫苗之介紹與研發。動物基因轉殖與疫苗發展技術教學資源中心主編。疫苗發展技術與實驗。第27-94頁。教育部顧問室。臺北，台灣。29.張維正。2003。實驗動物的使用及動物實驗管理小組的介紹。九十二年度實驗動物飼養管理專題講座暨訓練課程:第11-27頁。2003年4月19日。國立台灣師範大學生物系和國家實驗動物中心。國立台灣師範大學。30.許書刀。1972。國內生產之預防疫苗及其接種。中兒醫誌 13:174-183。31.康熙洲。2005。第十章 非臨床安全性評估。醫藥基因生物技術教學資源中心主編。特定標的之新藥開發。第127-142頁。教育部顧問室。臺北，台灣。32.陳筱苓。2006。臨床前安全性測試。中華實驗動物學會第九屆會員大會暨學術研討會:第11-12頁。2006年12月7日。中華實驗動物學會。中央研究院。33.傅祖慧、陳吉源、費昌勇 編譯。1986。獸醫免疫學。徐氏基金會。臺北，台灣。34.楊惠郎。2003。第二十七章 動物疫苗。醫藥基因生物技術教學資源中心主編。後基因體時代之生物技術。第411-430頁。教育部顧問室。臺北，台灣。35.潘建雄。2001。發展日本腦炎 DNA 疫苗及其保護機轉之研究:第9-15頁。國防醫學院生命科學研究所博士論文。臺北，台灣。36.賴秀穗。2003。第三章 免疫系統簡介。動物基因轉殖與疫苗發展技術教學資源中心主編。疫苗發展技術與實驗。第13-26頁。教育部顧問室。臺北，台灣。37.Balkwill, F. 1993. Cytokines in health and disease. *Immunol Today*. 14:149-150. 38.Beames, B., Chavez, D. and Lanford, R. E. 2001. GB virus B as a model for hepatitis C virus. *ILAR J*. 42:152-160. 39.Binn, L.N., Bancroft, W.H. and Marchwicki, R. 1988. Inactivated hepatitis A virus vaccine produced in human diploid MRC-5 cells. In Zuckerman, A.J. ed., *Viral hepatitis and Liver disease*. p.91-93. Alan R.Liss, New York, USA. 40.Brewer, T.F. and Colditz, G.A. 1995. Relationship between BCG stains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 20:126-135. 41.Campbell, I.L. 1991. Cytokines in viral diseases. *Current Opin Immunol*. 3:486-491. 42.Chattergoon, M., Boyer, J. and Weiner, D.B. 1997. Genetic immunization: a new era in vaccine and immune therapeutics. *FASEB J*. 11:753-763. 43.Davis, H.L. and McCluskie, M.J. 1999. DNA vaccine for viral diseases. *Microbes and Infection*.1:7-21. 44.Decker, M.D. and Edwards, K.M. 1998. Haemophilus influenzae type b vaccine: history. Choice and comparisons. *Pediatr Infect Dis J*. 17: s113-s116. 45.European Pharmacopoeia (EP) sixth edition. 2008. The Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe. 46.Fukai, K. 1986. Minimum Requirements for Biological Products. Association of Biologicals Manufacturers of Japan. Tokyo, Japan. 47.Gershon, A.A., LaRussa, P. and Hardy, I. 1992. Varicella vaccine : the American experience. *J Infect Dis*, 166 ( Suppl 1 ) : s63-s68. 48.Gurunathan, S., Wu, C.Y., Freidag, B.L. and Seder, R.A. 2000. DNA vaccine: a key for inducing long-term cellular immunity. *Current Opin Immunol*. 12:442-447. 49.Hasemann, C.A. and Capra, J.D. 1989. Immunoglobulins: structure and function. In Paul, W.E. ed., *Fundamental Immunology*. Raven Press. p.209-234. N.Y., USA. 50.Hillman, M.R. 2000. Vaccine in historic evolution and perspective:a narrative of vaccine discoveries. *Vaccine*. 18:1436-1447. 51.Hsieh-Li, H.M., Chang, J.G., Jong, Y.J., Wu, M.H., Tsai, C.H. and Li, H.2000. A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nat.Genet*. 24:66-70. 52.Hunter, C.A. and Reiner, S.L. 2000. Cytokines and Tcells in host defense. *Current Opin Immunol*. 12:413-418. 53.Lahita, R.G. 1987. Introduction. In Lahita, R.G., ed., *Systemic Lupus Erythematosus*. p.1-3, John Wiley and Sons, New York, USA. 54.Lanford, R.E., Chavez, D., Brasky, K., Burns, R. and Rico-Hesse, R. 1998. Isolation of a new hepadnavirus from the woolly monkey, a New World primate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 95: 5757-5761. 55.Lee, P.I., Lee, C.Y., Huang, L.M. and Chang, M.H. 1995. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B antigen. *J Pediatr*. 126: 716-721. 56.Lu, C.Y., Lee, C.Y., Lee, P.I., Tsai, H.Y., Chiu, T.F., Lin, H.C. and Huang, L.M. 1999. Immunogenicity of Oral Poliovirus Vaccine in Taiwan. *J Formos Med Assoc* . 98:859-862. 57.Marky, P. 2002. Institutional animal care and committee guidebook. Office of Laboratory Animal Welfare.

MD, USA. 58. Marrack, P. and Kappler, J. 1994. Subversion of the immune system by pathogens. *Cell*. 76:323-332. 59. Migaki, G. and Capen, C.C. 1984. Animal models in biomedical research in *Laboratory Animal medicine*. p.667-723. Academic Press, California, USA. 60. Montagnon, B. 1988. Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: A redlity for Vero cell line. *Dev Biol Stand* . 70:27-47. 61. Nielsen, L.L., Gurnani, M., Catino, J.J. and Tyler, R.D. 1995. In wap-ras transgenic mice, tuor phenotype but not cyclophosphamide-sensitivity is affected by genetic background. *Anticancer Res*. 15:385-392. 62. Oya, A., Katow, S., Arai, Y., Asano, T., Chino, F., Miyamura, R.M .and Sato, H. 1996. *Vaccine Handbook*. Researcher ' s Associates The National Institute of Health. Tokyo, Japan. 63. Redd, S.C., Markowitz, L.E. and Katz, S.L. 1999. Measles vaccine. In Plotkin, S.A., Orenstein, W.A., editors. *Vaccines*. 3th ed. p.222-266. WB Saunders Company, Philadelphia, USA. 64. Shultz, L.D., Schweitzer, P.A., Christianson, S.W., Gott, B., Schweitzer, I.B., Tennent, B., McKenna, S., Mobraaten, L., Rajan, T.V. and Greiner, D.L. 1995. Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-scid mice. *J. Immunol*. 154:180-191. 65. Siglin, J.C. and Rutledge, G.M. 1995. *Laboratory Animal Management*. In Derelanko, M.J. and Hollinger, M.A. ed. *CRC Handbook of Toxicology*. p.1-50. CRC Press, Boca Raton. 66. Svendsen, P. and Hall, J. 1993. *Handbook of Laboratory Animal Science*. Vol II. *Animal Models*. p.1-6. CRC Press. 67. Takaku, K., Yamashita, T. and Osanai, I. 1968. Japanese encephalitis purified vaccine. *Biken J*. 11:25-39. 68. Talbott, H. 1987. Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus. In: Wallace, D.J., Dubois, E.L., eds. *Lupus Erythematosus*. p.3-11. Lea & Febiger. Philadelphia, USA. 69. Tang, D.C., DeVit, M. and Johnston, S.A. 1992. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*. 356:152-154. 70. Tizard, I. 1999. Grease, Anthraxgate and Kennel cough: a revised history of early veterinary vaccines. *Advances in veterinary medicine* ed. R.D. Schultz . 41:7-24. 71. Ulmer, J.B., Donnelly, J.J. and Parker, S.E. 1993. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*. 259: 1745-1749. 72. USP 24. 2000. Uuited States Pharmacopeial Convention, Inc. MD. USA. 73. van Zutphen, L.F.M., Baumans, V., Beynen, A.C. 1993. *Principles of Laboratory Animal Science*. p.189-196. Elsevier Science Publishers. 74. Vesikari, T. 1997. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet*. 350:1538-1541. 75. Wolff, J.A., Ludtke, J.J., Acsadi, G., Williams, P. and Jani, A. 1992. Long-term persistence of plasmid DNA and foreign gene expression in mouse muscle. *Hum Mol Genet*. 1:363-369. 76. Wolff, J.A., Malone, R.W. and William, P. 1990. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 247:1465-1468. 77. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J.M. 1995. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372: 425-432.