



動物生物科技

財團法人養豬科學研究所應用生物系主任 / 毛仁淡博士

過去15年生物科技主要是遺傳工程的發展，例如將人類蛋白質insulin（胰島素）之分子利用細胞生產。量產後再將insulin純化，直接注入糖尿病患者，如此可以降低病人血糖。最近又有erythropoitein（簡稱EPO即造紅血球素）利用遺傳工程大量生產，這種EPO可以刺激骨髓中製血細胞而增加貧血患者之紅血球數目。另外尚有生長激素之製造也是異曲同工，所以現在侏儒症之病人已有救星了。有些分子因為其蛋白質之構造複雜，而不能在普通細菌中組合或者不能解決量產之問題，而在開發產品中受到限制。但若能在動物體內直接製造又能量產，似乎是解決問題的方法之一。

1997年以前生物科技之研究者就想到利用動物來當成一個分子製藥工廠（biopharmaceutical pharming）（亦有人稱謂molecular farming分子農場），就是將所需要的分子基因直接利用顯微注射植入動物胚胎內，待胚胎成長為個體後就攜帶特有之基因而形成基因轉殖動物（transgenic animals）。利用這種轉殖動物來製造所需的醫藥用分子成功後，要抽取血液抑是將動物犧牲後再抽取？抽血可造成動物貧血，犧牲則成本太高。最具有建設性及突破性的新發展是利用這種基因轉殖技術在動物乳腺中表現，使這些藥用分子在乳中獲得如：牛、豬及羊奶中。目前發展中的有人類凝血因子（Factor VIII 及IV）就是利用羊奶生產。理論上牛是最好的動物，因為牛奶生產量大，每頭母牛每天最少可收取4公升牛奶，泌乳期為300天，因此每頭牛可製造1200公升，但是製造基因轉植牛所需時間太長（約五年），可能失去商機不合乎商業經濟效益。而基因轉殖羊只需要1-2年，其次是家豬，其所需時間也在1年即可投入生產，作者所負責之應用生物系之團隊在台灣養豬科學研究所，現在就是利用豬來生產藥用分子乳鐵蛋白（lactoferrin）。目前成果具有雙重意義，其一是乳鐵蛋白，可用來抵抗腸胃道細菌之感染，由於口服有效，暫時不需純化時間。其二是可為家豬品種改良，這種基因轉殖豬本身可以防止初生幼豬之細菌感染，提高生產率，目前正在進行生物體實驗。

在1997年以後，動物科技中最大的突破之一是複製動物（animal cloning），首先在英國Scotland由Wilmut等人所製造的Dolly羊，它的製作過程是將成年羊之體細胞經過核轉殖進入去核卵細胞後，植入一個代母子宮而成長為一個體與本來成年羊外型及遺傳DNA完全一致。緊接在1998年，其他研究者也由此法產生複製牛與小鼠。將複製的技術運用在人類，我們可以製造出無限的科學家愛迪生及愛因斯坦，運動家楊

主題探討 374

傳廣及Michel Jordan，甚至美貌的帥哥王力宏及美女蕭薈等，但是目前在法律與道德上先進國家已明文規定禁止複製人類，以現在之生物科技要秘密製造也絕非難事，也有些人揚言要自行複製自己，如此投胎轉世，美夢成真指日可待矣！



毛仁淡博士（中立者）攝於心臟血管比較醫學中心

複製動物的技術在農業與醫學上可以解決許多問題，農業上可以利用的是直接將優良品種進行無性生殖，因為複製不需配種，並無限制的繁殖數量，絕對是將來保種及繁殖之方法，如中國之panda（熊貓）及冠軍賽馬賽鴿子之製造，當然同時也具有其商業之意義。醫藥上可以提供解決不孕症（如不需精細胞）、遺傳、藥物測試、及動物模式等。那麼複製動物又與人工醫藥分子（therapeutic biomolecule）有何關聯？今年1999年加拿大科學家，直接將以生物科技改造基因，將所需基因加入正常細胞之DNA（有如衣服裁縫師），已成功的將蜘蛛絲（Silk）gene加入山羊體細胞，然後利用無性生殖方法複製山羊，而在山羊奶內產生大量的蜘蛛絲，因為這種“生物鋼絲”可以用在太空（aerospace），工程及醫學使用，也似乎只有利用動物工廠（bioreactor）才能如此大量生產。同樣在1999年美國生技公司也用此法將人類抗血凝素（AntithrombinIII）在複製羊奶內大量生產。量產的抗血凝素可以防止在心血管中的血栓而代替心臟血管繞道之外科手術，目前美國正準備臨床實驗。如果成功，此例是利用基因轉殖動物產生人類蛋白的第一個臨床應用產品。

未來的方向特別值得大家來思考的是“生物藥廠”所製造出來的產品全是屬於大分子的蛋白質而不是傳統口服藥物的有機小分子，絕大多數的蛋白質在腸胃中已被破壞，無法直接吸收達到療效，所以“生物藥廠”之產品只能由血管或身體注射代替口服，生物製藥廠是否可以製造出一些小分子？如蛇毒蛋白（約10個氨基酸之peptide），此種毒蛇蛋白peptide可以減低高血壓，而直接以飲料或純化後以口服方式使用，是將來努力目標之一。另外這種藥用分子的療效應該是強而不需太大的劑量，生物藥廠的產品才足以應付，至於那些是王牌產品也是值得大家一起來思考的。

有關人體細胞老化的疾病，如帕金森氏症（Parkinson disease）（四肢顫抖、不聽

二十一世紀最亮眼的產業 生物科技

指揮)及老年癡呆症(記憶力消失),現在的作法是將嬰兒臍帶細胞取出,在試管中培養後注射至成年病患腦中幫助正常細胞活化,有一定的效果(尤其是Parkinson disease),另外的想法是將人類化之豬腦細胞移轉至人腦,這種可能性非常大,因為腦部之器官排斥力較少,過去也有證明豬腦細胞可存活於人類腦中達8年以上。

除了細胞以外,更進一步的科技則是將家豬器官人類化,這種器官可以考慮用在異種器官移植,第一、家豬與人之器官結構上非常相似,遺傳分子(DNA)相似度也達90%以上。第二、家豬是民生經濟動物供應消費量不是問題。本系團隊已成功地將某些人類抗排斥基因表現在家豬器官,而希望利用這種基因轉殖家豬器官及組織作人類器官移植(Xenotransplantation)而無排斥作用,目前正與台大醫學院,腎臟移植專家李俊仁教授進行臨床先導實驗。

在美國生物科技之發展,人力上之投資可謂相當龐大,但與電腦或電子科技來比,可利用之產品似乎仍相當有限,成果並非顯而易見。因為電子業是一個產品導向,研究化較集中(focus),有如建築物之興建,汽車之製造,在一定的時間必須完成。這就是為什麼在美國每20家生物科技創業公司只有少數幾家成功。華爾街的股票在電子與電腦業也一致看好成爲主流,欲在美國股票市場投資的朋友,請多留意,不要由於華爾街日報報導而急於投資生物科技股(biotechnology),因為短時間的投資未必見到公司成長。中華民國生物科技發展有其優點,因為地方小人力比較集中,與臨床醫師容易配合加上溝通機會大,將成爲21世紀科技研發的主流。

毛仁淡博士小檔案

學歷：美國Baylor醫學院Houston, Texas 心臟血管及細胞學博士

專長：生物化學、心臟血管研究、蛋白質免疫化學、Thrombosis



毛仁淡博士攝於捷克