

# 喜伯樂(HIPRA)養豬革新生物技術論文

## 【 蔘精-G】 (HIPRAMUNE®-G)<sup>d</sup>

### 動物疫苗新型佐劑

喜伯樂(HIPRA)大藥廠 研發中心 提供  
建盈(CYC)公司 栗筱嵐 譯

## 引言

綜觀疫苗發展史，科學家不斷在尋找最安全、有效的免疫反應。自十八世紀末英國醫師簡納(Edward Jenner)首次進行天花疫苗試驗、十九世紀巴斯德博士的疫苗研究至今，這個目標始終不變。(Riedel 2005)<sub>1</sub>。

1920 年代，研究人員首次在報告中提到佐劑<sub>2</sub>；自此，隨著疫苗技術發展(如次單位疫苗、胜肽疫苗、核酸片段疫苗)，各種可作為佐劑的物質也不斷開發出來。近數十年，現代免疫學已敲開研究大門，深入探討佐劑物質的免疫特性，以研發更新、更有效的佐劑。(Schijns, 2001)<sup>2</sup>

## 免疫關鍵

現代免疫學近年在「抗原辨識受器」(PRRs)方面頗有進展，研究方向包括「類鐸受體」(Toll-like receptor)或探討樹突細胞在免疫反應中的角色(Iwasaky et al. 2004)。這些新知對疫苗發展裨益不少，使研究人員得以開發更優良的佐劑。由此看來，為非特異免疫反應和特異免疫反應建立堅固的合作關係似乎是佐劑發展當前最重要的工作。(Werling et al. 2003, Mazzoni et al. 2004, Garlapati et al, 2008)

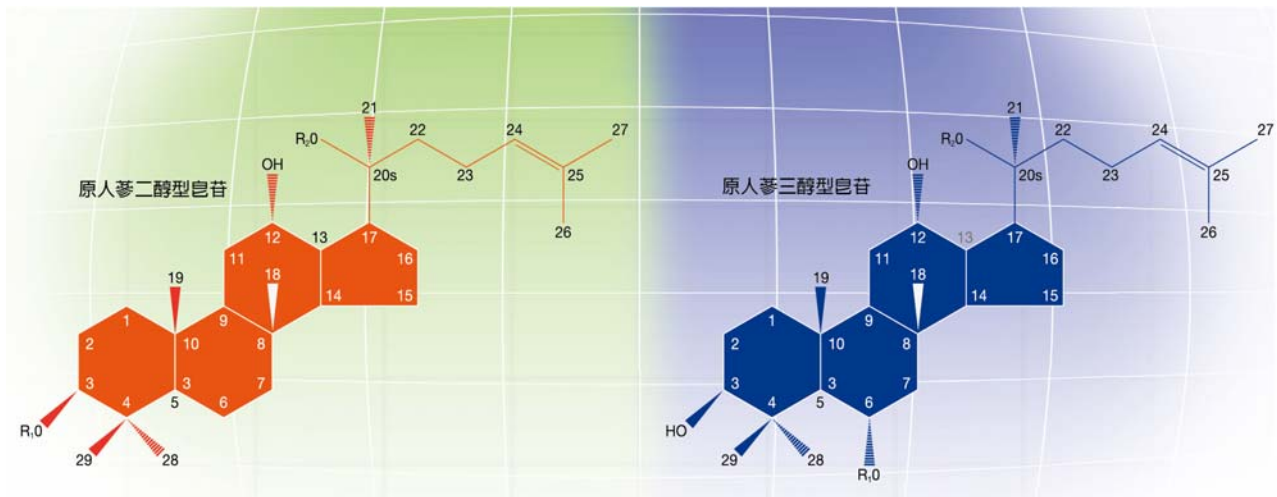
注射疫苗後，注射部位即開始一連串免疫反應。首先登場的是以巨噬細胞和樹突細

胞為主的抗原呈現細胞(APCs)。這些細胞負責捕捉抗原，將抗原傳送給其他免疫夥伴，進行後續反應。疫苗進入動物體後(不論是肌肉注射、口服或透過呼吸道)，即可在肌肉或皮下組織內發現樹突細胞的蹤影。抗原呈現細胞一旦捕捉外來抗原，旋即引發一連串後天免疫反應(或稱應變性、特異性免疫反應)。

傳統上多認為先天(非特異性)和後天(特異性)免疫反應各自獨立運作。但事實上，這兩種免疫反應的關係至為密切，至少在免疫反應初期確實如此。現在我們已經知道，非特異性免疫反應辨識抗原的基本機制對於特異性免疫反應的生成也很重要(Werling et al. 2003)。單核球如何辨識病毒相關分子型態(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)乃是這套機制的建構基礎。類鐸受體及單核球具備的其他抗原辨識受器系統乃是辨認病毒相關分子型態(PAMPs)的主要途徑。換言之，單核球藉此系統察覺是否有抗原出現，並刺激樹突細胞成熟。此外，有報告指出，人蔘可透過第四型類鐸受體(TLR-4)的作用，活化單核球。

## 人蔘皂苷佐劑

透過這份簡介，各位可以了解，疫苗誘發的免疫反應乃是疫苗內各成分共同作用而產生的結果。喜伯樂(HIPRA)大藥廠獨立研發



圖一：人蔘皂苷之化學結構(Sun et al, 2007)。

的新型佐劑<蔘精 G>(HIPRAMUNE®-G)含氫氧化鋁膠及植物抽出物(人蔘皂苷)兩種成分(Sun et al. 2008, Rivera et al. 2003.)。

人蔘皂苷乃具藥理活性的人蔘根部抽出物。人蔘皂苷不像其他種類的植物抽出物具有低毒性及溶血作用，所以是疫苗佐劑的理想選擇。

目前已有科學文獻指出，人蔘具有多項免疫功效。若從初級免疫反應來看，不少論文皆提出人蔘能普遍增加多形核白血球(polymorphonuclear leukocytes)和巨噬細胞的氧化作用及吞噬作用(Oh et al.2004)。另外也有不少研究提到，在小鼠、牛、禽類和兔子，人蔘皂苷具有某種特殊活性，能誘發免疫細胞增殖(Hoe et al. 2004, Sun et al. 2005)。

若將範圍進一步縮小至特定抗原的特異性免疫反應，許多文獻指出人蔘能誘發特定抗體增殖；包括小鼠、大鼠、兔子、雞、豬和人類皆偵測到免疫球蛋白(抗體)數量增加的現象(Scagilone et al. 1996)。

近年，研究人員已成功掌握人蔘衍生物活化細胞因子的表現形態：1990年，Keranova等人觀察到小鼠巨噬細胞的第一型細胞因子(IL-1)表現活躍；2004年，Nayaka等人觀察到第六型細胞因子(IL-6)與λ型干擾素(IFN-λ)也

有反應增加的情形；1998年Kim等人亦曾在報告中提到，受激化的白血球會增加第二型細胞因子(IL-2)分泌量。另一項以小鼠脾細胞為素材的實驗中，研究人員指出F3型人蔘皂苷會誘發並增加第二型細胞因子及λ型干擾素合成，同時抑制第四型及第十型細胞因子表現(IL-4、IL-10)Yu et al.2004)。2004年，Larsen等人以人類周邊血液單核球(PBMCs)進行體外試驗，發現人蔘皂苷可促進第十二型細胞因子(IL-12)合成，故推測人蔘皂苷亦為誘發第一型助手T細胞(Th1)產生反應的強力因素。然而，其他研究團隊(Lee et al.2004)卻也發現，人蔘皂苷會促使CD4+型T淋巴球合成第二型及第四型細胞因子(IL-2、IL-4)；根據這些觀察及研究結果，Lee等人推測人蔘可誘發第二型(Th2)免疫反應。同年，Liou等人也發表另一項研究結果，顯示人蔘可同時促進第一型助手T細胞和第二型助手T細胞表現；前者透過第二型細胞因子(IL-2)及λ型干擾素(IFN-λ)進行調控，後者與第四型及第十型細胞因子(IL-4、IL-10)有關。另外他們也觀察到IgG、IgM、IgA受人蔘激發而增殖的現象。因此Liou等人推論，人蔘萃取物能刺激第一型助手T細胞合成第二型細胞因子(IL-2)及λ型干擾素(IFN-λ)，同時刺激第二型助手T細胞合成第四型及第十型細胞因子(IL-4、IL-10)，進而調節抗體產量。

## <麥精-G>(HIPRAMUNE®-G)：人蔘皂苷+氫氧化鋁

將不同物質組合成理想佐劑是一塊浩瀚的研究領域，仍待探索；惟其最終目標是找出更新、更好、更符合經濟效益又不失原料特性的佐劑組合。多種動物試驗皆證明，<麥精-G>的「人蔘皂苷+氫氧化鋁」組合具有良好的協同效果。

Sun 等人(2008年發表)透過接種卵白蛋白(ovalbumin)，針對不同佐劑組合進行評估。試驗用的卵白蛋白疫苗分為僅含人蔘皂苷、僅含氫氧化鋁及含有人蔘皂苷加氫氧化鋁三組，研究人員以血清 IgG 抗體濃度及第五型細胞因子、λ 型干擾素(IL-5、IFN-λ)的合成標示免疫反應程度(意即第一型及第二型助手 T 細胞的表現程度)。該研究的主要結論是，人蔘皂苷會促進第一及第二型助手 T 細胞產生反應，而人蔘皂苷與氫氧化鋁的組合可調節這

兩種助手 T 細胞的反應，進而改善並增強免疫保護力。

Rivera 等人(2003)為天竺鼠接種含人蔘皂苷與氫氧化鋁的疫苗，亦觀察到相同效應。研究結果顯示，與僅含單一佐劑(人蔘皂苷或氫氧化鋁)的疫苗相比，同時含有兩種佐劑成分的疫苗更能有效促進抗體生成。Rivera 等人在後續研究中改以豬隻為實驗對象，所得的結果也和天竺鼠的實驗結果相同。研究顯示，接種含有兩種佐劑的疫苗的實驗組，其血清所含特定抗體(IgG)的濃度最高。在作用機制方面，研究人員推測，氫氧化鋁的儲存效應(延遲釋放)再加上人蔘皂苷的免疫促進特性應是造成前述結果的主要原因。

註:為方便您參閱，本文彩色圖文刊登於建盈(CYC)公司網站 [www.cycltd.com](http://www.cycltd.com)。

