

# 出國報告（出國類別：開會）

## 2018 疫苗年會

服務機關：衛生福利部疾病管制署

姓名職稱：許靜侖助理研究員

派赴國家：美國

出國期間：107.04.21～107.04.28

報告日期：107.06.08

## 摘 要

本次奉派參加之會議為「2018 疫苗年會」(2018 Annual Conference on Vaccinology Research)，由 NFID (National Foundation for Infectious Diseases) 舉辦，此基金會主要工作為傳染病研究、防治、教育等之推動，進而協助政府達到控制傳染病疫情的目的，因疫苗是傳染病防治之重要一環，為此，NFID 自 2001 年以來籌辦疫苗年會，匯集美國境內疫苗研發、公共衛生、臨床醫療等專家，分享疫苗研究進度、研發技術、不良免疫及接種情況，期望經由專家之討論及交流，使疫苗能更有效更安全的被研發出來。

本次會期訂於 2018 年 4 月 23 日~4 月 25 日在美國馬里蘭州貝塞斯達市舉行，除開幕演講及閉幕演講外，其餘議程採同時段在不同會議室舉辦座談會，恕無法全部參與，僅能選擇與出國目的有關的主題：新興傳染病疫苗發展近況、疫苗不良免疫、通用疫苗的研發等內容摘要介紹，並簡述本次會議心得及建議。

## 目 次

壹、目的	第 4 頁
貳、過程	第 5 頁
一、行程準備	第 5 頁
二、議程	第 6 頁
三、座談會主題介紹及內容摘要	第 9 頁
參、心得及建議	第 18 頁
一、心得	第 18 頁
二、建議	第 19 頁

## 壹、目的

本次參加會議為「2018 疫苗年會」，由 NFID(National Foundation for Infectious Diseases) 舉辦，訂於 2018 年 4 月 23 日~4 月 25 日為期 3 天，於美國馬里蘭州貝塞斯達市的君悅酒店舉辦。NFID 以傳染病防治、教育及研究為目標而創立，因早期與美國疾病管制署共同舉辦疫苗研討會，加上歷經新興傳染病如伊波拉、SARS 等疫情爆發後，深切體認疫苗是傳染病防治重要的一環，故自 2001 年以來，NFID 定期舉辦疫苗年會，藉著匯集美國境內傳染病專家、臨床醫療人員、疫苗研發學者等，分享目前疫苗研發及臨床疫苗不良通報經驗及建議，是故，本次出國目的為了解傳染病疫苗之研發進度、疫苗不良反應之處理及建議等。

## 貳、過程

### 一、行程準備

本次會議召開地點於華盛頓地鐵之貝塞斯達站 (Bethesda Station)，距離最近之機場為華盛頓雷根機場 (Ronald Reagan Washington National Airport)，該機場可連通地鐵，惟屬班次較少之美國國內機場；另有轉機次數較少之航程，可惜到達時間過晚，而直飛之行程，又無法配合會議日期，故本次行程採多次轉機航程，行程表如下，

「2018 疫苗年會」行程表

日期	工作	地點	行程內容
107/04/21	啟程、轉機	台北→香港→波士頓	路程
107/04/22	轉機、抵達	波士頓→華盛頓	路程
107/04/23 ~ 107/04/25	會議	貝塞斯達	開會
107/04/26	返程、轉機	華盛頓→芝加哥	路程
107/04/27	返程、轉機	芝加哥→香港→台北	路程
107/04/28	抵達	香港→台北	路程

## 二、議程

年會採報名制，且線上報名匯款完成後，隨即請報名成功者填寫對於此次同時段座談會之意願問卷，用來統計人數以規劃會議室的空間。

### 2018.04.23 議程

Monday, April 23, 2018	
7:00 AM - 5:00 PM	Registration
8:30 AM - 10:00 AM	1000 - The Power of Partnerships: Vaccinology as a Team Sport
10:00 AM - 11:00 AM	1100 - Recent Progress and Developments in Preventing Emerging Infectious Diseases <span>▼</span>
10:00 AM - 11:00 AM	1101 - Using Vaccines to Combat Antimicrobial Resistance Learn about utilizing vaccines as a tool to combat antimicrobial resistance. Presentations will also include discussion of typhoid and influenza vaccines case studies. <span>▼</span>
11:00 AM - 11:30 AM	Coffee Break
11:30 AM - 1:00 PM	1200 - Vaccines to Combat Gastrointestinal Illness <span>▼</span>
11:30 AM - 1:00 PM	1201 - New Developments in Influenza Vaccines <span>▼</span>
1:00 PM - 2:15 PM	Lunch (on your own): NFID Fundraising Event at Gusto
2:15 PM - 3:30 PM	1300 - Communicating About Vaccines in a Post-Fact World <span>▼</span>
2:15 PM - 3:30 PM	1301 - The Science of Vaccine Adverse Events <span>▼</span>
3:30 PM - 4:00 PM	Coffee Break & Poster Presentations
4:00 PM - 5:15 PM	1401 - Designing and Evaluating CMV Vaccines This session will review the state of CMV vaccine development and discuss gaps in understanding the mechanisms of immunological protection, congenital transmission and regulatory strategies for licensure. <span>▼</span>
4:00 PM - 5:15 PM	1400 - Mumps Control with Current Vaccines Understand the challenges associated with the epidemiology of mumps as well as the latest vaccine research and US immunization recommendations. Experts will also discuss the role of public health communications in mitigating mumps outbreaks in various settings. <span>▼</span>

## 2018.04.24 議程

Tuesday, April 24, 2018	
7:00 AM - 5:00 PM	Registration
7:30 AM - 8:30 AM	Building Research Careers in Vaccinology
8:30 AM - 9:30 AM	2000 - Mary Lou Clements-Mann Memorial Lecture in Vaccine Sciences: Strategies for Induction of Protective HIV Antibodies
9:30 AM - 10:00 AM	Coffee Break & Poster Presentations
10:00 AM - 11:30 AM	2100 - Biomarkers in the Development of Preventive Vaccines <span style="float: right;">▼</span>
10:00 AM - 11:30 AM	2101 - Epidemiology Mysteries in Vaccinology This session will explore different approaches and considerations when evaluating vaccine effectiveness. <span style="float: right;">▼</span>
10:00 AM - 11:30 AM	2102 - Ethical Considerations in Vaccine Trials <span style="float: right;">▼</span>
1:30 PM - 3:00 PM	2301 - Novel Discoveries in Vaccine Development <span style="float: right;">▼</span>
1:30 PM - 3:00 PM	2300 - Vaccine Design, Monitoring, and Measurement <span style="float: right;">▼</span>
3:00 PM - 3:30 PM	Coffee Break & Poster Presentations
3:30 PM - 4:30 PM	2400 - Communicating Science: Writing and Presenting Effective Scientific Papers (WORKSHOP) Learn how to write and publish high quality abstracts and scientific manuscripts from an experienced journal editor and medical writer. Infectious disease trainees and those in the early stages of their careers are strongly encouraged to attend. <span style="float: right;">▼</span>
3:30 PM - 4:30 PM	2401 - Vaccine-Preventable Diseases in Humanitarian Crises This session aims to identify vaccination challenges among displaced populations, with special focus on outbreaks and diseases among refugees. Expert speakers will discuss evaluating the need for continued vaccination once resettled, outlining the recent 2017 Minnesota measles outbreak as an example. <span style="float: right;">▼</span>

## 2018.04.25 議程

Wednesday, April 25, 2018

7:00 AM - 1:00 PM	Registration	
7:30 AM - 8:30 AM	Dr. Richard J. Duma Meet the Experts Breakfast Sessions	
8:30 AM - 10:00 AM	3100 - Novel Vaccine Technologies & Applications in Infectious Diseases This session will examine recent technological advances that should accelerate and improve vaccine development. Experts will review current studies to elucidate the mechanism of vaccine induced protection and to rationally design and rapidly evaluate new vaccines.	▼
8:30 AM - 10:00 AM	3001 - Universal Vaccine Development	▼
10:00 AM - 10:30 AM	Coffee Break	
10:30 AM - 11:30 AM	3200 - Designing Adjuvants to Address Durability of Protection (non-CME)	▼
10:30 AM - 11:30 AM	3201 - Live Attenuated Influenza Vaccine (LAIV): What Have We Learned & Where Do We Go Next? This session will present a current status of and historical perspective on the efficacy of live attenuated influenza virus (LAIV) vaccine in children and provide a global perspective of LAIV beyond the US.	▼
11:30 AM - 1:00 PM	3300 - Closing Keynote: A Vision for Accelerating Translational Development: Introducing the Gates Medical Research Institute The closing keynote talk for the 2018 Annual Conference on Vaccinology Research will be given by Penny Heaton, MD, who is the Chief Executive Officer of the Bill & Melinda Gates Medical Research Institute (Gates MRI), a new nonprofit organization.  Dr. Heaton will discuss the aim of the Gates MRI; to accelerate translational science to combat diseases that disproportionately affect the poor in low- and middle-income countries. She will review highlights of the institute's work to capitalize on new strategies to increase the identification, selection, and optimization of novel candidates for drugs, vaccines, monoclonal antibodies, and diagnostics to eradicate malaria, accelerate the end of the TB epidemic, and prevent diarrheal deaths from occurring in children.	

### 三、座談會主題介紹及內容摘要

本次年會除開幕演講及閉幕演講外，其餘議程採同時段在不同會議室舉辦座談會的方式進行，而年會中座談會主題的分類，採同性質題目為同一主題，而非以傳染病種類來歸類，故關心研發的人則可以在同時段了解不同疾病疫苗的設計與研發；在乎疫苗接種近況的人，可以在同時段知道各種疫苗在美國接種的比率及效果。

會議室的擺設為圓桌會議，有別於以往常見的排排坐研討會，歷經 3 天會期觀察下來，與會者相當放鬆，或取出筆記型電腦記錄心得，或同桌學者（即使不熟識）就主題討論交流，是相當有趣的研討會場地佈置，如下圖。



由於此次奉派人員僅本員一人，恕無法全數參與，故選擇與本次出國目的相近之座談會主題及閉幕演說簡要報告。

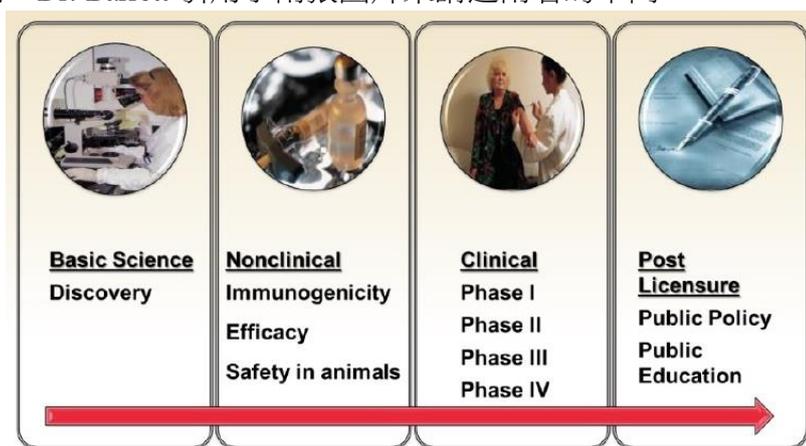
#### 1. 新興傳染病疫苗發展近況 (Recent progress & development in preventing Emerging Infectious Diseases)：由二位學者分別論述，主要內容為談及新興傳染病疫苗發展近期所利用的技術與遇到的困難。

首先由 Kayvon Modjarrad 主持並導引內容。Dr. Modjarrad 認為在新興傳染病中，以蚊蟲為媒介的病毒造成的傳染病居多，造成的經濟及生命的影響甚大，使得疫苗研發迫在眉睫，由於近期疫苗研發技術之突破，以病毒顆粒或脂載體等為基礎的平台技術 (platform technologies) 來加速研發疫苗，又因為動物模式 (animal models) 已被大量研究，可快速選擇適當的實驗動物，故動物臨床實驗階段也被縮短，但由於此種蚊蟲媒介的新興傳染病大都短暫且區

域性爆發，人體試驗數量不足，安全性其實還是有疑問的，但如果不使用，可能造成疫情爆發無法控制，故應該常規性的對疫區民眾施打，但安全性有待觀察，還是一次製造囤積起來等疫情出現再施打以快速控制疫情，將是政府的一個難題。

### 新興傳染病疫苗研發與傳統性疫苗研發

接續由 Alan D. T. Barrett 講述新興傳染病疫苗研發與傳統性疫苗研發的不同，Dr. Barrett 引用了兩張圖片來講述兩者的不同。



utmb Health  
Sealy Institute for Vaccine Sciences

WHO Collaborating Center  
for Vaccine Research,  
Evaluation and Training on  
Emerging Infectious Diseases

Figure 1:傳統疫苗研發流程



utmb Health  
Sealy Institute for Vaccine Sciences

16  
WHO Collaborating Center  
for Vaccine Research,  
Evaluation and Training on  
Emerging Infectious Diseases

Figure 2:新興傳染病疫苗研發流程（以 ZIKA 為例）

傳統疫苗研發流程，耗時且成本高昂，一種可上市之疫苗，所花費的時間平均需要 20 年以上、16 億美元的成本，而新興傳染病的特色為無預警爆發且致死率高，如果要以這樣的流程來研發新興傳染病疫苗，不只緩不濟急，而且製藥商也無意願進行研發，是故平台技術的發展及動物模式的研究，使得研發及實驗動物臨床試驗的時間及經費縮短，以伊波拉病毒為例，因致死率高，難以取得復原者的中和抗體，也無有效治癒方法，且因往年多

侷限在非洲少數區域而使得製藥商無開發意願，惟 2014-2016 年疫情擴散到歐洲，故各國專家學者集結起來，利用平台技術，於是在短短 1 年內研發出有效的疫苗。

新興傳染病疫苗的研發看來已經有一條新的途徑，但還是得面臨到底是應該常規施打，還是應該一次製造後囤積的難題，最後 Dr, Barrett 還幽默地告訴大家，民眾心目中的理想疫苗有哪三個要點：百分之百有效、百分之一百五十安全及每劑不到 2 美元的價錢。

## 2. 疫苗不良免疫 (The science of vaccine adverse events)：由三位學者分別論述，主要內容為疫苗可能造成的不良反應。

本座談會主題的主持人為 Saad B. Omer。

### 孕期施打疫苗之安全性研究

首位報告學者為 Elyse O. Kharbanda，所講述之主題為孕期施打疫苗之安全性研究。乃針對美國建議孕婦施打之疫苗，即破傷風白喉疫苗 (Td)、B 型肝炎疫苗 (Hep B)、流感疫苗 (IIV)、百日咳破傷風白喉三合一疫苗 (Tdap)，應在孕期何時接種，且對胎兒之安全性之研究。

以上四種疫苗會建議在孕期接種，實為了將母親產生的抗體經由胎盤輸送給胎兒。以流感疫苗為例，南非<sup>1</sup>及孟加拉<sup>2</sup>研究在孕期中接種流感疫苗，對母親而言，預防流感之效力有 36~50%，而胎兒則有 49~63% (Figure 1)，但接種人數卻屢創新低，2016 年美國孕婦接種率約 1/2 而已。其實，連 Tdap 的接種狀況也一樣。

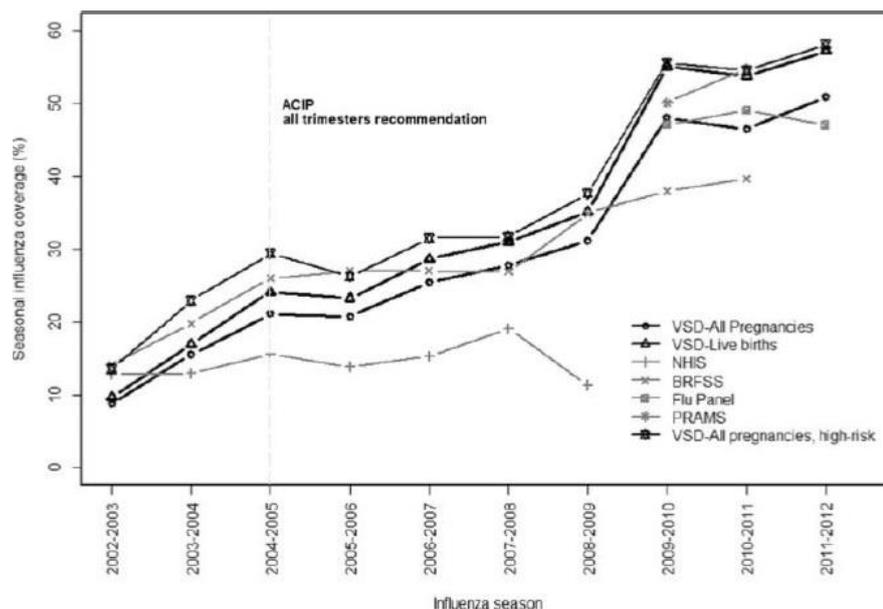


Figure 3: Seasonal influenza coverage among eligible pregnant women, 2002 - 2003 through 2011 - 2012 influenza seasons. From: Groom HC et.al. Influenza Vaccination During Pregnancy: Influenza Seasons 2002-2012, Vaccine Safety Datalink. Am J Prev Med. 2016 Apr;50(4):480-488.

孕期疫苗接種之推廣率之所以未達預期，其實與疫苗安全性有關，所以 Mrs. Kharbanda 將歷年來，對於孕期疫苗之安全性研究彙整如 Table 1。

Selected published studies with maternal vaccine safety outcomes					
Approach	N (exp)	Vaccine	Safety Outcomes	Signals	Author (year)
Clinical trial	48 Preg	Tdap	Local reaction/fever/headache/malaise	None	Munoz (2014)
	3693 Preg	IIV	SAB/stillbirth/maternal death/b. defects	None	Steinhoff (2017)
	4193 Preg	IIV/MCV	Local reaction/stillbirth/LBW	None	Tapia (2016)
Retrospective cohort	123,494 Preg	Tdap	SGA/Preterm/Preeclampsia/Chorio	Chorio aRR=1.19 (1.13-1.26)	Kharbanda (2014)
	324,463 LB	Tdap	Birth defects	None	DeSilva (2016)
	9,554 Preg	Tdap	Local reaction/fever/SGA/preterm	None	Sukumaran (2015)
	92,579 Preg	4vHPV	SGA/Preterm/Preeclampsia/birth defects	None	Lipkind (2017)
	8870 Preg	4vHPV	SAB/stillbirth/birth defect/SGA/preterm	None	Scheller (2017)
	13,284 Preg	H1N1	SGA/preterm/birth defect	None	Pasternak (2012)
	1730 Preg	IIV	Birth defect, preterm, SGA, SAB	B. defect RR 1.87 (0.97-3.59)	Chambers (2016)
	1046 Preg	2vHPV	SAB/preterm/SGA/B. defect	SAB HR 2.55 (1.09-5.93) 2nd	Bari (2015)
	425,944 LB	IIV	Birth defects	None	Kharbanda (2017)
86,171 Preg	H1N1	ICU/eclampsia/GDM/fetal death/SGA/birth defect	None	Trotta (2014)	
Case-control	25,222 Hosp	IIV/Tdap	Infant hospitalization/mortality	None	Sukumaran (2018)
	485 SABs	IIV	Spontaneous abortion (SAB)	aOR=7.7 (2.2-27.3) vac prior	Donahue (2017)
Registry	1752 Preg	4vHPV	SAB/stillbirth/birth defects	None	Goss (2015)
	981 Preg	VZV	Congenital varicella/birth defects	None	Wilson (2008)
	376 Preg	Smallpox	SAB/stillbirth/preterm/birth defect	None	Ryan (2008)
Passive reports	28 Reports	Any	Birth defect	None	Moro (2017)
	147 Reports	4vHPV	SAB/TAB/fever/birth defect	None	Moro (2015)

Table 1: Selected published studies with maternal vaccine safety outcomes.

從表中看出孕期施打疫苗是安全的，故講者建議孕婦應該遵照醫師指示在孕期中接種疫苗。

### 疫苗造成的不良反應

再來由 Cosby A. Stone, Jr. 講述疫苗造成的不良反應。要知道疫苗不良反應就是對於疫苗的過敏反應，而過敏的類型大致分為即發型、延遲型、Guillain-Barré syndrom 三種，所以疫苗不良反應所呈現出來的症狀，也不脫這三種型態，如 Table 2。

類型	立即反應	延遲反應	格林-巴利症候群及其他
機制	可能有 IgE 的產生	Type III & Type IV 過敏反應	可能是自體免疫
症狀	蕁麻疹、呼吸急促、腹瀉、血管性水腫、噁心、低血壓、休克等	丘疹、蕁麻疹、血管性水腫，結節性紅斑	漸進式肌肉無力
發作	1 小時內	1 小時到數天	可長達 6 週後才發作
治療	施打腎上腺素，追加抗組織胺及類固醇	類固醇	注射免疫球蛋白，避免巨噬細胞攻擊神經

Table 2: 疫苗不良反應之分類、機制、症狀、發作時間及治療方法。

疫苗的不良反應還可能來自疫苗製造時所添加的成份，如佐劑、安定劑、防腐劑、抑菌劑等等，列舉目前有通報不良反應之病例，歸納出數種成分及相對應之傳染病疫苗 (Table 3)。

成分	使用於…	檢測方法
明膠	MMR、MMRV、Varicella、Zoster、日本腦炎、Dtap、流感、 狂犬病、黃熱病	皮膚測試
蛋	黃熱病、MMR、流感、狂犬病	黃熱病用皮膚測試；流感可問蛋過敏史
雞肉	黃熱病、狂犬病	過敏史
酪蛋白	Dtap	接種後應觀察
酵母	B 型肝炎、HPV	皮膚測試
乳膠	疫苗瓶橡皮塞	過敏史
Dextran	MMR(義大利與波蘭使用)，現已少用	接種後應觀察
Alpha-gal	MMR、Zoster	皮膚測試
Tween 80	疫苗佐劑	接種後應觀察

Table 3. 可能造成疫苗不良反應之成分與檢測方法。

Dr. Stone 的結論是疫苗研發所使用之成分日新月異，應該持續研究其成分與不良反應的關係，施打疫苗前務必多了解接種者過敏史，以減少不良反應的發生。

### 疫苗不良事件

最後，由 Neal A. Halsey 講述疫苗不良事件。近期重大之免疫不良事件，就屬歐洲青少年注射流感疫苗 Pandemrix 所引發之猝睡症 (Narcolepsy)，平均 10 萬劑則出現 3.3 個病例，而其他流感疫苗，則少有猝睡病例發生，近年由 Emmanuel Mignot 發表，認為其原因是疫苗的佐劑 ASO3 與下視丘的 Hypocretin 受體相互作用，使原本維持人類清醒的 Hypocretin 分泌減少而導致猝睡症，離奇地是，後來 Emmanuel Mignot 又以無法重複該實驗的結果而要求撤銷論文，使這個機制變成一種假說，也有研究認為是因人種的特異性，而非佐劑造成。

Dr. Halsey 彙整近期研究的結論是，以疫苗的種類而言，活毒疫苗比減毒疫苗的安全性來得高，主要認為活毒疫苗中的非特異效應 (non-specific effect)，可能給予非預期的保護力，並可修飾免疫反應，故近年來疫苗接種，有些學者建議減毒疫苗施打後 4 至 6 週，施打活毒疫苗以減少減毒疫苗的不良反應。

由於現有疫苗技術多以平台技術來研發疫苗，雖說平台所使用的載體之基因序列都是已知的，但重整後的結構，是否會對人體造成不良反應，沒有人有把握，就目前上市的登革熱疫苗：賽諾菲公司生產的 Dengvaxia，已有不少不良反應案例通報，連賽諾菲公司自己都警告這款疫苗建議使用在已經感染登革熱的病患，而不建議使用於預防登革熱，WHO 也建議在使用前最好先對接種者測試。

Dr. Halsey 的結論為疫苗不良事件是用來檢驗疫苗是否安全的證據，疫苗的研發技術不斷精進，新型態免疫不良反應必然會發生，也愈來愈難了解造成不良反應的原因，在在考驗著疫苗安全性的評估。

### 3.通用疫苗的研發 (Universal vaccine development)：由四位學者分別論述研發通用疫苗的進度。

主持人為 Kayvon Modjarrad。

#### 通用流感疫苗的研發

首先由 Peter M. Plaese，說明目前研究通用流感疫苗的進度，現今流感疫苗製造的原理是選擇最新流感病毒的 Hemagglutinin 片段，製造成疫苗後，進入人體時免疫細胞辨識並產生中和抗體，但因流感病毒的 Hemagglutinin 常常變異，但變異幅度之小，又無法讓免疫細胞察覺已經突變而產生對應的抗體，使得免疫細胞之攻擊徒勞無功，也因為這樣，我們必須每年接種疫苗廠商根據流感病毒的變異而研發的疫苗。

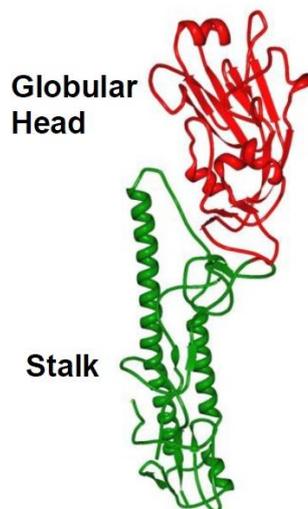


Figure 4.Hamagglutinin 蛋白。

於是學界開始考慮通用流感疫苗的可能性，由於 Hemagglutinin 分為頭部 (Head)、莖部 (Stalk)兩部分(Figure 4)，變異較大的是頭部，而莖部很穩定，甚少變異，經研究 Hemagglutinin 莖部蛋白，亦能引起免疫反應，且有激化 Fc receptor (FC  $\gamma$  R)，進而吸引可產生 ADCC 作用的免疫細胞，故若將流感疫苗再加入莖部蛋白所製成的疫苗(Figure 5)，在小鼠實驗中，確實可針對不同的流感有交叉保護力。

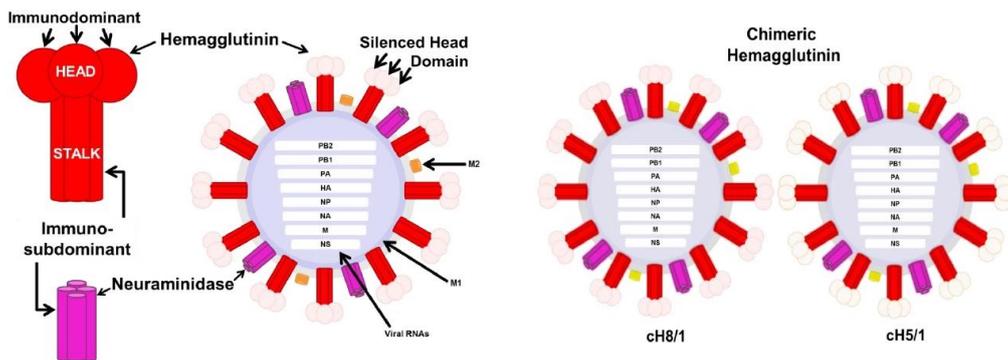


Figure 5.通用疫苗製備示意圖。

Dr. Palese 的結論為傳統的流感疫苗抗原中加入 Hemagglutinin 的莖部蛋白，可以增加免疫抗原性，為目前流感通用疫苗的研發方向。

### 黃熱病毒屬的通用疫苗

再來由 M. Gorton Joyce 講述發展黃熱病毒屬通用疫苗之近況。黃熱病毒屬如登革熱病毒、日本腦炎病毒、西尼羅河病毒、黃熱病毒及蜱媒病毒等病毒造成的疫情不容小覷，近年來爆發的 Zika 病毒也是此屬，以上六種病毒各界正積極研發疫苗，換個想法，研發通用的疫苗將更能節省時間及成本。

黃熱病毒屬的 E glycoprotein 中，有兩處是抗體辨識區，分別為 DIII epitope、E-dimer epitope，而旗下各病毒該區域之蛋白序位，相似性極高，稱為 EDIII，故利用六種病毒之 EDIII 蛋白與鐵蛋白(Ferritin; 24-mer)的片段結合，形成一個含六種病毒的 Nanoparticle，來研發疫苗，由於還在起步階段，講者未提供實驗數據。

### 冠狀病毒通用疫苗

由 Kizzmekia S. Corbett 說明冠狀病毒通用疫苗的近況。冠狀病毒屬的傳染病，近年如 SARS、MERS 等疫情爆發，該病毒已成為全球健康的威脅，所以我們需要快速、可靠的通用疫苗來應對。

用來冠狀病毒外圍有 spike protein，這除了是攻擊宿主細胞的工具外，也是供宿主細胞抗體辨識的位置，此蛋白又可分解為 S1、S2 兩種，S1 為結合宿主細胞受體用，但容易變異，所以現在採取以 S2 蛋白來做為免疫抗原，以 MERS 為例，以 S2 蛋白所重組而成的 trimer 來免疫小鼠，其結果與 S1 蛋白、S-WT 的兩種抗原相比，產生較多的中和抗體(Figure 6)。

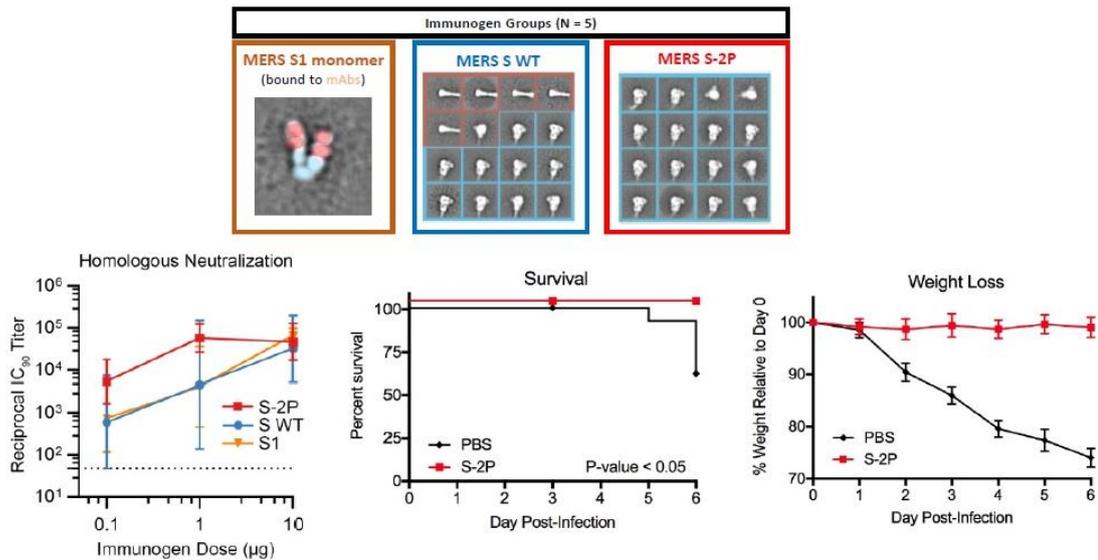


Figure 6.以 S1、S-WT、S2 三種蛋白各自組合的抗原，對小鼠試驗，S2 的抗體力價較高。

目前冠狀病毒屬的疫苗，多研究 MERS，主要因為此病仍在中東傳播，以駱駝、蝙蝠為宿主，多數的 MERS 疫苗仍在動物試驗階段，僅有一種疫苗已經進入人體試驗階段。講者希望能夠應用實驗室的發現，開發冠狀病毒屬的通用疫苗。

### 對付病毒性出血熱的神奇子彈

最後由 M. Javad Aman 分享絲狀病毒科 (Filoviridae) 的伊波拉病毒屬 (Ebola virus) 通用疫苗的研究成果。以薩伊伊波拉疫苗 (VSV-EBOV) 為例，疫苗的研發是利用薩伊伊波拉病毒糖蛋白 (GP)，以腺病毒及改造後痘病毒 (MVA) 為平台，來表現 GP 的抗原性，進而產生中和抗體，但因伊波拉病毒屬亞種間之 GP 差異較大，使這種方法製作的疫苗不能通用於伊波拉病毒屬的其他亞種。

伊波拉病毒侵入宿主細胞時，先成為 endosome，在增殖前，有兩個步驟，其一為 GP 被 cathepsin 處理變成  $GP_{cl}$ ，其二為  $GP_{cl}$  與宿主細胞內的 NPC-1 結合，開始進行融合 (fusion)，病毒得以複製。所以理論上只要將這兩個步驟中斷，病毒就無法進行增殖，所以陸續也有學者注意到這個特性，於是出現了以 FVM04 附著在病毒的 RBS 上；或用 CA45 把 GP 上可被 cathepsin 切割成  $GP_{cl}$  的位置卡住，都各有成效，在這裡 Dr. Aman 為了製造出通用疫苗，而將兩者合一製成 CA45/FVM04 雞尾酒疫苗。(Figure 7)。

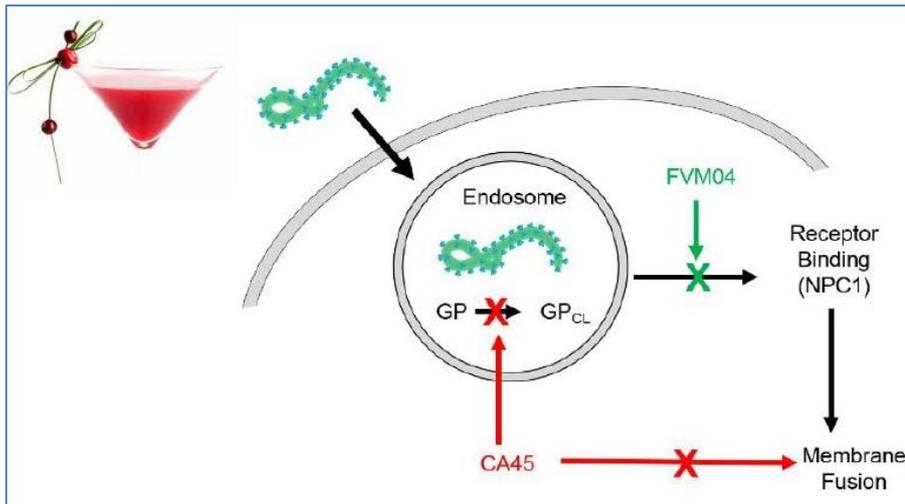


Figure 7. 雞尾酒疫苗示意圖，用以阻斷病毒與宿主細胞融合(fusion)，使融合無法完成。

經由動物試驗後，CA45/FVM04 雞尾酒疫苗比單用 CA45 或 FVM04 疫苗的感染後存活率要來得高，即使是不同的伊波拉病毒亞種，也可以得到很好的保護力。

#### 4.閉幕演說：由 Dr. Heaton 介紹所主持的 Bill & Melinda Gates Foundation 的研究目標。

Penny M. Heaton 為 Bill & Melinda Gates Foundation 的 CEO，此基金會的目的為預防及消滅落後國家的傳染病，目前疫苗的研究有瘧疾疫苗及結核病疫苗兩種，而這邊要簡述的是結核病疫苗。Dr. Heaton 表示，現今結核病疫苗僅有 BCG，但因生產成本高及不良反應比例高兩個因素，使落後國家罹患結核病的比例始終無法降低，所以基金會以 CMV 載體嵌入結核病蛋白來研製疫苗，目前在恆河猴的試驗，約有 68% 的保護力。

此番演說讓與會者反應熱烈，會議閉幕後，有很多專家學者與 Dr. Heaton 討論，因為台灣以 BCG 來預防結核病，所以我主動上前遞交名片，Dr. Heaton 聽到我來自台灣，非常熱情地說他正需要找可以交換臨床意見的機構，希望以後有機會合作。

## 叁、心得與建議

### 一、心得

本次疫苗年會的座談會內容除了疫苗研發、現況的經驗分享及疫苗不良反應的探討，第二天下午還安排了科學論文撰寫與演說技巧的主題，所以此行可謂獲益良多，唯一可惜地是，因為同時段有不同主題在不同會議室舉行，沒辦法聽到全部的內容。

在參與新興傳染病研發近況這個主題時，驚訝地發現傳統疫苗的研發竟是如此耗時又昂貴，所以製藥商在無利可圖的情形下，不太可能願意用傳統研發過程去開發疫苗，而此情形也讓我想到本署的疫苗中心，原本生產破傷風、破傷風白喉、卡介苗及抗蛇毒血清等疫苗，因部分疫苗可外購而停止生產，唯獨抗蛇毒血清疫苗因成本過高，無廠商願意獨力生產，但國家有肩負國內疫苗供應量穩定之責任，故仍由本署生產抗蛇毒血漿，再委由國家衛生研究院製成抗蛇毒血清疫苗供應，這樣的狀況，讓人感到現實又無奈。

在參加年會前，我最有興趣的主題就是疫苗不良性反應，在參與了座談會後，讓我了解到疫苗的不良反應不僅僅是疫苗的免疫造成人體的不適，疫苗的成份、賦形劑等等，都是讓過敏的原因。另外孕期施打疫苗的安全性，也是很多民眾心中的疑慮，尤其我本身有兩個小孩，在懷孕過程中，常常面臨孕期疫苗到底要不要施打的選擇，經由本次的會議，讓我了解孕期疫苗是安全。疫苗不良反應的事件中，就屬流感疫苗佐劑造成歐洲猝睡症的新聞讓我印象深刻，主要是因為這個並至今無藥可救，很多發病的青少年的人生可能就得跟這個病共存了，雖然目前始終無確實的證據證明疫苗佐劑是事件的元兇，但也足以讓人緊張，未來新研發的疫苗，是否還會有同樣大規模的不良事件發生。

全球通用疫苗這個主題之所以吸引我，是因為用了 universal 這個詞，雖然大都還未進入人體試驗階段，但通用疫苗的確是一個新目標，同一個病毒屬的病毒，如果可以用同一種通用疫苗來預防，可大量減少研發時間，而且若有同屬同病毒新疫情爆發時，如當年台灣的 SARS，後來又爆發 MERS，可以用通用疫苗來控制疫情。

## 二、建議

就本次參與的主題，有以下幾點建議。

- 1.台灣曾經發生且造成重大疫情的 SARS，目前疫苗研發因 SARS 再發機率低，使研發者及製藥商缺乏興趣而停滯，但還是應該鼓勵學界研究 SARS 疫苗，為下次面對 SRAR 時，預先做好準備。
- 2.疫苗不良反應的研究，除了以往認為是疫苗免疫反應造成人體不適外，成分也要考慮，所以臨床醫師在施打疫苗前，應被充分告知疫苗的過敏成分有哪些，讓醫師可以在疫苗施打前，詳加詢問接種者的過敏史，或是做檢測，以減少疫苗不良反應事件。