

非人類靈長類動物應用於生物醫學及新藥研發實驗

報告人：黃金城 研究員（製劑研究組）

壹、緒言

由於與人類的遺傳基源最相近，非人類靈長類動物在生理、代謝、發育等表現出與人類近乎相同的生命現象，因而非人類靈長類是支持生醫研究從基因醫學研究、臨床前研究到人體臨床研究的重要動物模式；尤其 AIDS 相關的疾病機轉研究、發育生物學 (development biology)、功能基因學(functional genomics)、免疫學(immunology)、生殖生物學(reproductive biology)、腦神經生理學(neurophysiology)及幹細胞生物學(stem cell biology)等研究。

生技產業是台灣既定的重點新興高科技產業，靈長類實驗動物是生技研發鏈的必要基礎建構。台灣發展靈長類動物實驗需求及利基說明如下：a.補足 pre-clinical 生醫研發鏈的實驗動物缺口。目前台灣的實驗動物只有發展至鼠、兔、狗，欠缺靈長類動物實驗經驗。b.生醫研發能量升級：台灣的臨床試驗及生醫研究多以小動物為動物模式，小動物的研究成果在人體應用上有一段難以克服的差距，例如人體免疫機制和靈長類較為相似，因此若不發展靈長類動物實驗，很難在研究品質上升級。c.建立生物防禦研究能力：如 SARS、禽流感的感染及醫療機轉，皆需以靈長類動物進行研究。d. 發展蛋白質類藥物，不管新藥研發或仿製藥研發，皆需仰賴靈長類動物進行藥動學及毒理試驗。目前全世界包括亞洲正大力推展蛋白質類藥物研發及生產製造，對靈長類動物實驗需求高。

目前本所飼養有 30 隻實驗用靈長類實驗動物包括馬來猴及台灣獼猴，現有設施維護及養猴的經費來自國科會。培養靈長類實驗動物研究經驗及人才，並有效運用國家資源及既有設備，可作為將來建置靈長類實驗動物研究中心的基礎。

貳、材料與方法

1.研究方法與原因：

本所主要是提供動物資源及實驗動物操作技術協助欲進行靈長類動物病原、生醫與藥物動力學之實驗。關於病原實驗 2003-2005 年已建置 BSL-3 實驗室，可進行第三級病原攻毒實驗，而藥物動力學實驗則本所正建置外科實驗房及獸醫師接受細部訓練。

2.重要儀器之配合使用：

過去本所已建置部分設施例如：解剖台及簡易外科器械。這些設施的建置及技術之操作熟練為相關實驗所需具備者。進行檢疫或藥物動力學實驗尚需填購設備包括：(1) 動物吸入麻醉設施。(2) 血球分析儀。(3) 超音波檢測儀。(4) 心跳監測儀。(5) 外科燈。(6) 血清生化檢測儀。(7) 外科器械等設施。

3. 本所現有靈長類實驗動物設施及猴隻飼養管理:

- (1) 猴子數量及種類：目前畜養 30 隻猴子，其中 13 隻為從模里西斯進口的馬來猴，另外 17 隻為台灣獼猴。關於進口馬來猴模里西斯只許可公猴出口，而品質上也能符合台灣檢疫條件。因此若為實驗需要尚可再考慮進口。
- (2) 檢疫：參考防檢局輸入實驗動物檢疫條件。
- (3) 畜養空間：本所現有 24 個分隔籠舍(isolate cage)，為符合實驗動物標準的檢疫籠，大小約為長 62 公分、寬 62 公分、高 76 公分，此規格符合美國 NIH 實驗動物操作規範(Fortman et al.);另有 3 個大型籠舍(group cage)，每個大型籠舍可容納 10 隻猴子左右。

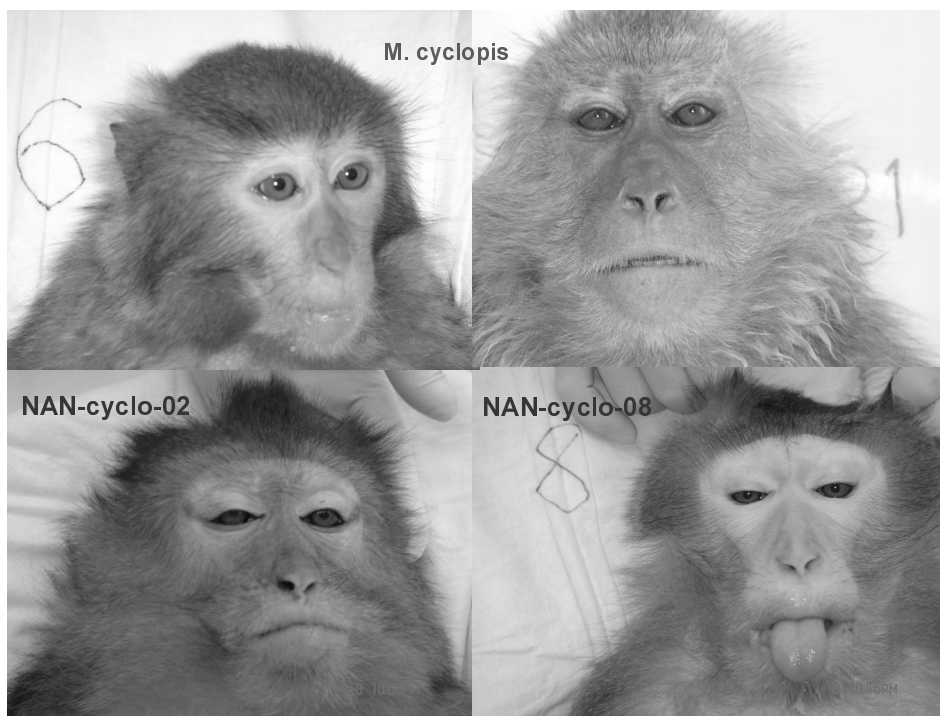
參、結果與討論

我們已參考美國杜蘭大學 (Tulane University) 國家靈長類研究中心 (National Primate Center)，建立獼猴操作標準作業程序包括：制定非人類靈長類之接收與檢疫標準，依流程操作並留存記錄。這些經驗的累積可協助國內欲進行靈長類動物之實驗單位進行成功的試驗。

利用核苷酸比對我們已証實台灣獼猴與恆河猴(Macacus rhesus)在種源、外貌及基因型方面非常相近,恆河猴已被廣泛利用於醫療試驗並建立標準數據及實驗模式,目前已不准出口。因此若能建立研究顯示台灣獼猴與恆河猴的相似度且適合用於醫療研究,則為台灣在生化產業鏈的發展利基。

目前本所擁有之猴子已檢疫血液生理條件上符合醫療用實驗動物標準，另在抗 HAV、HCV、HBV、HIV、SARS-CoV 抗體亦呈陰性反應，Tuberculin test 為陰性，且留存每隻猴的 X-Ray 負片。唯一檢測抗體呈陽性者為 B-virus，顯然台灣獼猴為 B-virus 的帶原者，我們曾經協助國內動物園及動物收容中心篩選約有 60%動物呈抗體陽性。此結果顯示現階段建立純淨之台灣獼猴群尚是可行的。

在 2008-2009 年內國科會生物處透過 call for proposal 方式補助 6 個實驗計畫包括神經修復、器官移植及牙床矯正等，完成這些實驗對國內靈長類動物之操作水準將大幅提昇。



圖一、不同年齡之台灣獼猴容貌特徵

Herpes B Virus Immuno-Dot Assay

Esoterix Inc.

In nature, this virus is present only in *Macaca* spp.

[illegible]

圖二、台灣獼猴抗 B-virus 抗體檢測結果