

前瞻動物生技未來發展趨勢

撰文/陳政忻

隨著生物技術的快速發展，DNA 定序 (DNA sequencing)、基因改造 (genetic modified, GM)、及生物資訊學 (bioinformatics) 等技術已應用在畜禽及水產等動物，協助改善動物育種與繁殖效率、疾病診斷及治療，甚至於管理野生動物的數量，悄悄地為動物領域注入新的活力。動物生技主要涵蓋動物育種、動物繁殖，及動物疾病診斷暨治療等三層面，因此，以下將介紹現今動物生技的發展及未來趨勢。

現今動物生技的發展

(一) 動物育種

目前生物技術於動物領域最為廣泛應用之技術係分子標誌輔助技術 (marker assisted selection, MAS)，各國動物育種者已將此技術導入其畜群育種計畫，藉此提升傳統育種效率及準確性。如歐洲豬隻育種者已應用此技術篩選遺傳缺陷豬隻，並於畜群中移除之；台灣亦以此技術，選拔出不具緊迫敏感綜合症候群 (porcine stress syndrome, PSS) 相關基因之豬隻，提升國內核心豬群品質。另外，估計歐盟水產養殖產業以 MAS 技術所養殖之物種約占整體養殖產值的 15%；其中，鮭魚及鱒魚銷售額的 30% 為 MAS 品系，而生蠔銷售額的 10% 為 MAS 品系。

此外，MAS 技術亦可協助育種者確認其所需要

之基因，如近來動物育種者紛紛將目光朝向可提高動物瘦肉率之 Myostatin 基因。此基因為一肌肉生長抑制基因，屬於一種生長調節因子，會抑制哺乳動物肌肉的生長，包括人類；當基因受到抑制或改變時，則會促進哺乳動物肌肉的生長並減少脂肪的貯存。如此一來，動物育種者將可藉由 MAS 技術確認動物是否帶有此基因，選拔並培育此性狀之動物，提升肉品產量。

生物技術於動物領域之另一項重要應用為基因改造技術，利用此技術可大規模生產人類所需之特殊蛋白質，或改善食品品質，或降低大規模養殖動物所造成的環境衝擊。其中最為人所矚目的即是一款人類抗凝血酶藥物 ATryn[®]，該藥物係利用基因轉殖山羊之乳汁生產人類抗凝血酶 III，用於避免血液凝結與血管栓塞的情況。此產品已於 2006 年 8 月獲得歐洲醫藥管理局 (The European Medicines Agency, EMEA) 許可販售，成為市場上第一個利用基因轉殖動物生產醫藥用蛋白質之產品。該藥物 2007 年第二季在歐洲上市後，又於 2009 年 2 月獲得美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准販售，激勵更多廠商投入相關產品研發。

如荷蘭 Pharming 公司利用基因轉殖兔乳汁生產的重組人類 C1 inhibitor 蛋白藥物 Rhucin[®]，已於 2009 年 9 月向歐洲藥品管理局提出上市許可申請，最終審查結果可望於 2010 年第三季獲得。Rhucin[®]

為遺傳性血管水腫 (Hereditary Angioedema, HAE) 治療藥物，而 HAE 乃體內 C1 inhibitor 缺乏或活性異常所引起的遺傳性疾病，容易造成免疫系統過度反應。

在降低環境衝擊方面，加拿大科學家利用基因改造技術，成功培育出環保豬 (Enviropig™)。由於磷為豬生長發育所必需的重要營養元素，但豬本身無法有效利用磷，進而影響周遭生態環境。因此，科學家遂將植酸酶基因轉殖至豬體內，使環保豬的唾液具有內源性植酸酶，使環保豬可有效分解利用植物性飼料之植酸鹽；同時豬飼料不需額外添加磷元素，進而減少豬糞便的含磷量，達到更環保的豬肉生產。

而水產動物亦應用基因改造技術，提升其生長速率、或增加其抗病性及抗逆境之能力。如基因轉殖鮭魚係從太平洋王鮭篩選生長荷爾蒙基因，再將改造後之基因轉殖至大西洋鮭，大量表現生長荷爾蒙，即可加速大西洋鮭的生長速度，縮短鮭魚養殖至可上市的時間。然而，研究指出，基因轉殖鮭魚因其食慾大增，會搶奪其他野生鮭魚的食物，造成野生鮭魚的數量銳減；同時，在食物嚴重短缺的情形下，基因轉殖鮭魚轉而自相殘殺，導致魚群瀕臨滅絕，造成生態浩劫，故基因轉殖鮭魚至今仍無法上市。

此外，基因剔除技術 (gene knockout technology) 可用來剔除或關閉動物的特殊基因，開啟人類替代器官的可能性，這種將不同物種的細胞、組織或器官移植到另一物種即稱為異種器官移植 (xenotransplantation)。目前豬被認為是人類異種器官的最佳供應來源，但因為豬細胞表面存在一糖化的抗原決定位 (alpha1, 3 galactose)，而人類細胞並未有，因此人類細胞會產生抗體去攻擊此一抗原決定位，進而引發急性的免疫排斥反應，利用基因剔除技術便可剔除或關閉此基因。然而，近來新興疾病不斷出現，人們重視人畜共通傳染疾病所帶來的社會及經濟衝擊，因此異種器官移植之產業化應用

仍有待科學家的努力。

(二) 動物繁殖

生物技術於動物繁殖的最主要應用為體細胞核轉置複製 (somatic nuclear transfer cloning) 技術，最為人熟知的即是 1997 年誕生之體細胞核轉置綿羊 - 桃莉。雖然目前複製動物的成本逐漸降低，但若要廣泛應用至動物育種計畫仍顯得過於昂貴。

然而動物複製被視為一種輔助繁殖技術，使家畜育種者及農民得以持續擁有與保存最優良的經濟動物，甚至是一般民眾所飼養的寵物。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 2006 年 12 月所發布的一份風險評估草案指出，利用複製動物及其子代所生產之肉類及乳類製品，與其它利用傳統育種方式所生產之食品並無不同，並無人類食用上之疑慮。又於 2008 年 1 月中再度確認部分複製動物肉、奶與後代的食品安全無虞，並且准許上市。然而，來自酪農、肉品及其他食品製造業者紛紛反對，普遍認為消費者不容易接受產自複製動物之牛乳或肉品；同時，美國農業部擔心引發消費者的恐慌，遂要求畜牧業與複製動物業在此「過渡期」不可讓複製動物進入食品供應鏈。

除此之外，複製技術亦可以用來保存基因改造動物之轉殖性狀。近來亦開發如胚胎著床前診斷 (pre-implementation genetic diagnosis, PGD) 等技術以改善複製成功率，然而存活率及出生缺陷仍舊是問題所在。

(三) 動物診斷及治療

受惠於人用醫療檢測診斷產業的蓬勃發展，寵物及農場動物的診斷產品亦相繼問世，其中最受人重視的即是寵物診斷產品，此乃人們視寵物為家庭的一分子，願意付更多的醫療費用以維繫寵物的生命；然而，寵物相關診斷產品依舊稀少。

世界動物衛生組織於 2005 年表示，動物與人類相關的疾病共有 91 種，但目前相關檢測產品僅能檢測其中的 26 種。2007 年共有 160 個獸醫診斷套

組產品，可診斷 57 種疾病，其中有 18 種為寵物專用診斷產品。上述 160 種診斷產品中，有三分之一係於 2002-2007 年間開始銷售，顯示廠商看好相關產品的市場潛力；從技術面來看，上述產品共運用 69 種不同技術，其中有 39 種是以生物技術開發而成，顯示不少產品已導入生物技術。同時，已有數種水產動物診斷產品應用生物技術，來檢測養殖魚類及甲殼類的病原病毒，未來將進一步開發微陣列 (microarray) 晶片，以檢測更多的水產動物疾病，如日本漁業研究所開發出的生物晶片，可一次檢測 23 種不同細菌性感染原。

動物用生技藥品及生技疫苗產品僅有極少數獲得批准上市，推測可能的原因乃相關產品對畜牧業而言不具成本效益，或缺乏寵物及賽馬等高價動物之應用。然而，隨著生物技術的快速發展，相關技術陸續導入動物用藥及疫苗產品，如近年於人用醫藥廣泛應用的干擾素 (interferon, INF) 亦用於動物用生技藥品。如 Virbagen® Omega 係以基因工程製造的貓干擾素 (interferon, INF)- ω 重組蛋白，2001 年於歐洲上市時是該地區第一個動物用干擾素，可用來治療犬小病毒 (parvovirus) 感染及貓反轉錄病毒 (retrovirus) 感染。

除此之外，生物技術亦廣泛應用於動物用疫苗，如貓白血病疫苗 Leucogen® 係全球第一個以基因工程製造的抗反轉錄病毒疫苗，1991 年已在美國及歐洲上市。此外，尚有適用於野生浣熊及貓的重組狂犬病疫苗，而美國於 2006 年 12 月相繼批准適用於家畜之基因重組西尼羅病毒 (West Nile Virus) 疫苗及基因重組馬用流感疫苗 Recombitek®。2007 年 3 月，美國農業部 (U.S. Department of Agriculture, USDA) 以有條件核准方式，准許一款 DNA 犬黑色素瘤 (canine melanoma) 疫苗上市，為第一個可適用於動物癌症治療之疫苗產品，且由於此疫苗含有一小段人類酪胺酸酶基因片段之 DNA 質體，未來可能適用於人類的疾病治療。

至於水產動物方面，2007 年雖有 13 種魚類疾

病治療產品，但部分嚴重病毒性疾病可造成魚類高達 100% 的死亡率，而其中僅兩種疾病有相關疫苗。有鑑於此，大型動物保健公司紛紛將目標鎖定在水產動物之疫苗，現已有針對日本鯉魚 (Japanese yellowtail) 的弧菌疫苗 Norvax® Vibrio 及溫水魚抗鏈球菌疫苗 Norvax® StrepSi 等產品上市。

(四) 其他

生物技術亦可應用於海洋資源的管理，如利用 DNA 指紋 (DNA fingerprinting) 管理野生及養殖魚種的數量，亦可用來監測復育海洋生物的野外存活率。估計海洋約占全球生物資源的 90%，孕育地球 80% 的生命，科學家們已從海底深處找出許多耐高溫菌種，若輔以生物技術妥善利用，將可為人們帶來更多的益處，顯示海洋資源將在未來整體生物經濟扮演重要的角色。然而，生物技術應用於昆蟲授粉與害蟲上仍在研究階段。

2015 年動物生技的發展

根據 OECD(2009) 指出，分子標誌輔助技術將在 2015 年廣泛應用於家畜禽、水產動物及蜜蜂，藉以提升產量或品質。其他生物技術將使得寵物及經濟動物之疾病診斷暨治療產品種類快速增加，而 GM 與複製技術因民眾的接受度與成本問題仍會受到限制，但可應用在新化合物的生產以及高價值動物的繁殖上。

(一) 家畜禽

2015 年 MAS 及其他不涉及基因改造之生物技術將廣泛應用於豬、肉牛、乳牛及羊等商用品種。由於複製食用動物的高成本及民眾反對的態度，OECD 國家將限制此一應用於改善育種效率上。至於 2015 年基因改造及複製技術最有可能的應用，則是以動物乳汁生產藥物或其他高價值化合物；另外，家庭寵物的複製則是另一小眾市場。

（二）海洋及水產

海洋生物技術到 2015 年最大的潛力應用則是以 DNA 指紋技術管理野生魚種數量，而 MAS 技術與其他不涉及基因改造等技術將被用來培育各式各樣適合養殖之魚種、軟體動物及甲殼類。至於基因改造魚類雖然已成功開發出來，但受限於公眾疑慮及環境衝擊等問題，仍將無法上市。

（三）蜜蜂及昆蟲

昆蟲最有可能應用生物技術乃是以 MAS 或基因改造技術培育抗殺蟲劑及抗害蟲品系之蜜蜂。改良蜜蜂無法於 2015 年前達到商業規模，但新型診斷技術將於屆時開發完成。基因改造技術也可降低農業害蟲的存活率，但此技術將與其他既有的抗蟲及耐除草劑作物競爭。

（四）動物診斷及治療

動物診斷產品目標係開發出微陣列晶片，使農民能於農場檢測一系列的動物病原。2005 年即有報告預測，農場動物對疾病抵抗力的遺傳檢測將於 2010 年大量被使用，然而，儘管相關檢測診斷市場快速起飛，至今動物疾病之遺傳檢測仍不發達，但隨著不斷投入研發，預料 2015 年仍會有部分產品可順利上市。至今美國農業部已列出 41 種正在開發的

動物檢測診斷套組，未來將可測試 15 種疾病，其中有 4 種被 OIE 視為「造成社會經濟或公眾健康損失之疑慮」之疾病，另有 12 種是用來診斷寵物疾病。動物診斷的另一市場商機則是檢測家畜遺傳育種計畫中，具傷害性或有益處基因之 DNA 微陣列晶片。

2015 年將會有數種家畜用生物製藥產品順利上市，如豬用生長賀爾蒙、抗蟲藥及基因重組疫苗。由於生技藥品或生技疫苗的高製造成本，未來相關產品將侷限在高經濟價值種畜禽及寵物之慢性疾病治療，而製藥公司持續將人用藥物產品導入寵物市場，以治療類似的病症。

2030動物生技的發展

畜禽及水產等動物已利用生物技術來改善其經濟性狀，除了基因改造技術外，動物育種尚應用基因洗牌 (gene shuffling)、種間基因改造 (intra-genics)、及分子標誌輔助技術 (MAS) 等生物技術，2030 年這些生物技術將普遍使用在動物及其飼料，其中 MAS 技術將廣泛應用在畜禽及水產養殖。由於動物疾病診斷及治療快速採用生物技術，使得生物技術與非生物技術的界線不再明顯，更多的遺傳性狀或疾病檢測應用於畜禽及水產養殖。動物複製技術受限於經濟及社會觀感問題，依舊無法大規模應用，2030 年最有可能的應用係以此技術

表一 OECD預測2015年動物生技的發展

| 技術領域 | 目前現況 | 2015發展概況 |
|---------|--|---|
| 動物育種及繁殖 | 目前畜禽及水產動物已廣泛使用MAS技術提升動物繁殖之速度與準確性；複製雖然也已經可運用於繁殖，但成本甚高，因此目前僅應用在高價值的種畜禽及寵物上；產業界已成功利用GM動物生產所需的化合物。 | MAS 仍為應用於動物繁殖的主要生物技術，並將持續廣泛使用。GM與複製技術因民眾的接受度與成本問題仍會受到限制，但可應用在新化合物的生產以及高價值動物的繁殖上。 |
| 動物診斷治療 | 目前有數十種以生物技術為基礎的動物診斷技術已經開始應用，其中包括寵物及重要經濟動物的疾病診斷。在疾病預防與治療方面，僅有少數生物藥品與生技疫苗已經核准使用。 | 目前一些發展中的動物診斷技術到2015年將開始商業化使用；家畜的診斷將朝向晶片化發展，並可直接由非專業人員在田間實地使用；因應重要家畜傳染病之疫苗也開始進行開發；一些可加速成長與提高肉品品質之生物藥品也開始商業化使用。 |

資料來源：OECD；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

複製高價值種畜禽或寵物。此外，運用分子農（牧）場生產醫藥品及高價值化合物等特殊蛋白質將會是動物生技的另一應用。2030 年動物生技將滿足永續發展之需求，持續提升人類福祉。

AgBIO

陳政忻 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 專案經理

參考文獻

1. OECD (2009) *The Bioeconomy to 2030, Ch3-4*. Organization for Economic Co-operation and Development: Paris.
2. 陳政忻等人 (2008) 全球動物生技產業發展專題報告。台灣經濟研究院生物科技產業研究中心。

