

優勢聚焦：生農學院培育轉譯生物醫學模式利器「小型試驗豬-李宋豬」

朱有田

動物科學技術學系



壹、 臺灣原生小型豬的復育由臺大生農學院開始

臺灣為發展小型豬（miniature pig）實驗動物，於 1970 年代由臺灣大學畜牧學系（現今動物科學技術學系）李登元與宋永義兩位教授展開田間調查。考慮當時臺灣島內原生小型豬因大陸移民帶入中國豬種與日本殖民引入歐洲盤克夏豬種的雜交問題，捨棄臺灣本島原生小型豬，最後由蘭嶼島引入蘭嶼豬（最早稱為小耳種豬）。蘭嶼豬屬於臺灣原生小型豬，最大體重約 70 至 90 公斤，屬小型豬（一般商用豬種最大體重可達 200 至 300 公斤），與人相近。1975 至 1980 年臺灣大學畜牧學系與畜產試驗所因應政府「發展豬隻供作醫學研究之用」的政策，開始進行實驗動物豬的育種及保種計畫。1983 至 1985 年，臺灣大學畜牧學系李登元與宋永義兩位教授將蘭嶼豬與藍瑞斯（Landrace）豬雜交選育出具白色毛皮的李宋豬（75% 蘭嶼豬，25% Landrace，亦屬迷你豬）（如圖 1）。李宋豬選育保種至今仍持續進行閉鎖式選育，維持近親品系。2011 年起動科系李宋豬經由生物材料轉移，財團法人農業科技研究院動物科技研究所進行無特定病原化（Specific Pathogen Free）SPF 李宋豬的異地保種與生產，於是李宋豬在臺大的族群稱為保種族群，農科院稱為 SPF 族群。2014 年生農學院動科系啟用水簾式新豬舍，未來將保種李宋豬族群提高至最低病原族群（minimum disease, MD）。2015 年通過商標登記，同時通過命名登記，李宋豬得以商用開發。2008 年，在李宋豬保種族群中出現無眼球（anophthalmia）與無虹膜（aniridia）兩種自發性眼球發育缺失李宋豬，經相同家族間配種數代後，證實為遺傳缺失（如圖 2），讓李宋豬在研究眼球發育之動物模式占有重要地位。

貳、 李宋豬：適合作為人類臨床試驗的轉譯醫學試驗動物模式

在生物醫學領域中，利用實驗動物模擬人類具有類似的生理反應或病理現象，進行生物醫學、行為試驗或經先天或誘發性導致之病理變化，能用以作為疾病發生原因與治療功效參考，此稱作人類疾病之動物模式。在進行臨床人體試驗前，面對各類未知或是機制尚不明瞭的不同疾病，最主要的研究方式即是選擇最適合的動物模式而進行基礎醫學的研究。自生物醫學發展至今，各項醫學相關研究中，啮齒類動物扮演著研究材料的最多數，在美國每年大約使用五千萬隻小鼠用於生醫研究。然而啮齒動物在生理、解剖、遺傳與壽命等各方面與人類有明顯差異性，因此以啮齒動物做為動物模式研究某些特定疾病所產生的結果無法與人類臨床反應相比擬。而在各類不同的實驗動物中，豬 (*Sus Scrofa*)，為連結啮齒動物模式與人類疾病研究或實際治療應用的最佳試驗與研究動物模式，現今在疾病研究的演進上扮演了一個重要且關鍵的角色。實際的從全世界利用小型豬為動物模式所發表的疾病研究數目上看來，小型豬模式的使用也是以相當顯著的成長速度不斷的向上攀升。另外，生物技術的進步，新藥開發更為快速，但新藥開發為確保上市後人類使用安全考量下，研發標的有嚴格的規範，大約有 90 至 95% 會失敗。因此在臨床前試驗階段，若有一個好的研究轉譯平臺 (translation platform) 去模擬人類族群，將可以提高新藥成功上市效率。小型豬動物模式足成為新藥開發重要的轉譯平臺。

參、 提升生產品質：實驗模式與李宋豬網路銷售平臺的建立

蘭嶼豬與歐亞豬種之間有很遠的遺傳關係，這結果已發表在 *Animal Genetics* 與 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 期刊上。李宋豬具有 75% 蘭嶼豬的血統，具蘭嶼豬的遺傳獨特性、藍瑞斯豬的好脾氣與潔白的皮膚，許多臺灣醫學研究與教學單位利用李宋豬進行生物醫學研究。例如，肝與心移植、整型、人工心臟、皮膚燒燙傷試驗、寄生蟲感染試驗、牙齒萌發再生試驗、排泄試驗、肥胖代謝症候群與心血管疾病、代謝症候群與間葉幹細胞免疫抑制潛能影響、心臟內科試驗、人工近視、角膜形成術與眼球發育研究。另外，2011 年在農科院完善設施下，建立 SPF 化李宋豬豬群。臺大保種李宋豬在動科系努力下，從農科院引回 SPF 李宋豬，強化生物安全與疾病監控，提升李宋豬在生物醫學研究與應用的品質。2015 年本院更與農科院攜手合作，建立「李宋小型實驗豬」資訊與銷售網路平臺 (網址為：

<http://leesung.atri.org.tw/home>)，介紹李宋豬品種發展、生醫應用實例、生理遺傳與生長等等基礎資訊，同時提供購買單位使用之技術支援。服務項目更包括：初代及二代 SPF 李宋試驗豬及一般試驗豬生產供應、隔離密閉式過濾空調及全外氣空調試驗動物房設施設備提供、生醫試驗手術房設施設備提供及操作、試驗豬隻飼養管理與照護、生醫用皮膚敷料、骨材、豬隻器官、組織、血液、DNA 材料採集供應。可提供使用單位在空間與飼養管理技術的不足。另外，目前可提供之動物模式實驗及技術平臺包括：糖尿病疾病動物模式、大量出血性動物模式、傷口癒合之功效評估(切割傷、燒燙傷)、皮膚毒理測試、眼睛疾病及醫材功效測試、心臟呼吸系統安全性測試、醫材相容性測試與藥物動力學試驗。李宋豬之全基因組 DNA 序列亦已解序，網路平台亦可提供檢索。同時「李宋小型實驗豬」資訊與銷售網路平臺更提供申購單位可直接在電腦與手機瀏覽上網訂購，讓申購單位及時了解其訂單內容與採購進度。

肆、 未來展望

基因轉殖小鼠於 1981 年被成功產製出，人類改變哺乳動物基因組變為可行，唯有效率差且基因插入基因組位點無法控制等缺點。配合幹細胞學的發展，1989 年 Capecchi、Smithies 與 Evans 三位學者發表基因剔除 (gene knockout) 技術，成為人類史上第一個精準標的 (targeting) 編輯小鼠特定基因座的團隊。因為基因剔除技術只能用在以獲有胚幹細胞株的模式物種 (如小鼠)，因此當時豬還無法進行基因編輯。2000 年，利用成體細胞的核作為供核細胞，成功進行複製動物 (cloned animal) 的產製。2012 年 Doudna 及 Charpentier 兩位學者發表新一代 CRISPR/Cas9 基因組編輯 (genome editing) 技術，結合複製動物技術得以很容易且很有效率的運用在非模式動物中，如豬、牛與羊等家畜中進行基因編輯，再活體內精準標的改變欲研究動物的基因序列，藉此了解此基因的運作機制及功能。Lee 等人 (2014) 在 PNAS 發表一篇另人振奮的結果，他們結合基因編輯技術 (genome editing) 與動物複製技術將豬的 RAG2 (recombination activating gene 2) 編輯產製出免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency, SCID) 的 Minnesota 小型豬，而後將人類 iPS (induced pluripotent stem cells) 細胞移植入 SCID 豬中，證實 SCID 豬可以運用在人類器官移植生物學 (transplantation biology) 研究運用領域中。簡單的說，未來可在豬的身上可以產製出人的組織，作為醫才。未來，李宋豬將利用 CRISPR/Cas9

基因組編輯技術，研發各項客製化研究與發展的可能性。另外，未來動科系也會與臺大正在發展的中大型動物中心合作，提供小型豬需求單位研究場域與飼養管理技術的支援。

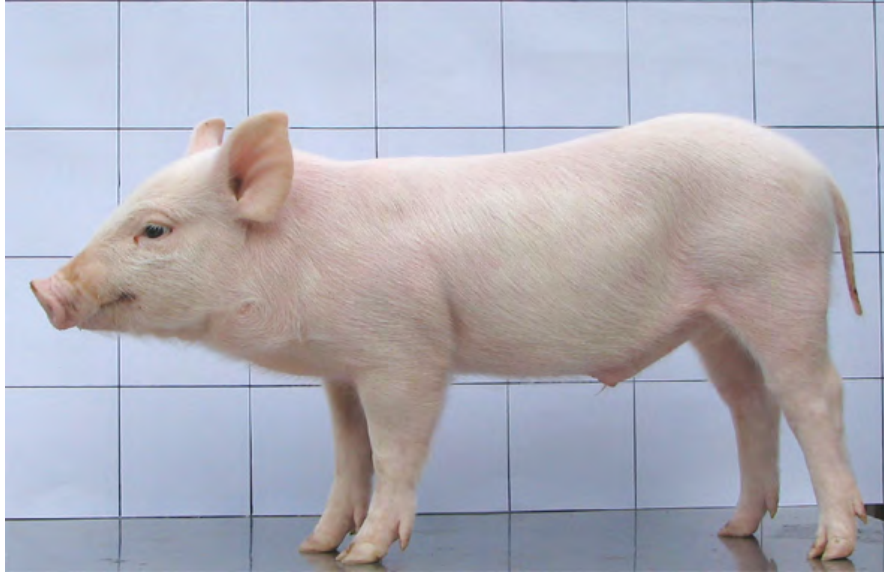


圖 1、李宋豬仔豬（公）。每方格為 10 cm × 10 cm。



圖 2、眼球發育缺失李宋豬仔豬。