

# 疫苗研發

## 高成長腸病毒 71 型(EV71)病毒株及其疫苗/ High-growth enterovirus 71 strains and vaccines

發明人：李敏西

本發明係關於一種分離出的腸病毒 71 型(EV71)疫苗株，尤其關於一種腸病毒 71 型(EV71)B5 基因型疫苗病毒株，該病毒株可在哺乳動物宿主細胞(如 Vero 細胞)快速成長，以及誘導交叉反應中和抗其他基因型之 EV71 病毒之抗體效價。

腸病毒 71 型屬於微小病毒科(picornaviridae)，目前已有五個候選疫苗進入臨床試驗，其疫苗株病毒為 B2(新加坡 1 個)、B4(台灣 1 個)及 C4(中國 3 個)基因型，最高病毒效價約  $10^7$  PFU/ml，本發明的 B5 疫苗株病毒是 2008 年台灣分離株。

此 B5 臨床病毒分離株在 Vero 細胞的最高效價  $<10^7$  PFU/ml，經過本發明一系列選殖方法，篩選出高成長病毒株，最高病毒效價  $>10^8$  PFU/ml，產產能提高 10 倍以上。近年來在台灣及東南亞的腸病毒 71 型流行株以 B5 基因型為主，此高成長 B5 疫苗株可提供最佳抗體免疫力。

專利狀態：TWI638048、CN108055827A(審查中)、MYPI2017703328(馬來西亞申請號，審查中)

## 對抗腸病毒感染之基於腺病毒載體之疫苗/ Adenoviral vector-based vaccine against enterovirus infection

發明人：周彥宏、鄒岳良、莊再成

腸病毒 71 型已被證實會引起手足口病和神經系統的病變，且在全世界爆發嚴重的疫情，目前仍無有效的疫苗可供臨床適用，主要原因為使用福馬林去活化腸病毒 71 型疫苗在臨床試驗結果皆顯示引起的中和性抗體只能中和腸病毒 71 型，對克沙奇病毒無效。

本發明以一種重組腺病毒載體，用於產生免疫力以對抗腸病毒感染。本發明利用黏膜性載體(腺病毒載體 Ad)，攜帶並驅動腸病毒類病毒顆粒之結構蛋白的基因，並在疫苗接種者表現類病毒顆粒(VLP)引起具有保護力的抗腸病毒 71 型及克沙奇病毒的免疫保護反應。類病毒顆粒(VLP)具有原病毒所具有的抗原性，但不具備病毒的基因，所以不具備病毒的複製性及致病性，適用於嬰幼兒的接種，以遏止手足口病的散播。

專利狀態：US10004796、CN106794239A(審查中)、KR20170068410A(審查中)、SG11201609062PA(審查中)、TW201602347A(審查中)

**用於穩定油包水乳液及控制釋放生物活性物質之山梨醇酐聚酯複合體/  
Sorbitan polyester conjugates for stabilizing water-in-oil emulsions and  
delivering controlled release of bioactive agents**

發明人：黃明熙 黃瓊儀 莊再成 冷治湘 劉士任 陳信偉

研發疫苗有兩個主要挑戰、一是研發毋需冷藏之疫苗，另一則是使用可於體內吸收的佐劑；前者維持並保留疫苗施用前的品質，而後者則是避免疫苗造成接種過敏反應的關鍵。

本發明提供一種水包油包水(W/O/W)的雙乳化乳液，並提供使用乳化劑製備W/O/W 雙乳化乳液的方法。本發明所製備之「可吸收式高分子體」，由兩性生物吸收高分子材料所構築的油膜載體，無需使用傳統 Tween®與 Span®系列等乳化劑，於製備與儲存時期非常穩定，進入生物體內之後所有成份開始進行分解，所產生的副產物都可以透過體內循環轉化成對人體無傷害性的代謝產物而排出體外，達到高安全性的效果。在體外模擬或小鼠免疫模式試驗，研究團隊驗證了山梨醇酐聚酯複合體優越的控制釋放效果，並有效提升候選疫苗的免疫生成性，可作為生物可分解式疫苗控制釋放系統與藥物緩釋劑，應用於免疫治療方法（癌症、自體免疫疾病、過敏）之免疫調節劑及黏膜遞送媒介。

專利狀態：TWI383806、TWI598114、US10172945、AU2016215757、CN107405304A(審查中)

## 脂質化存活素 (SURVIVIN) 及其用以預防及治療癌症之用途 / Lipidated survivin and the use thereof for prevention and treatment of cancers

發明人：陳信偉、劉士任、冷治湘、莊再成

腫瘤免疫療法的主要目的在於激活人體自身的免疫防禦系統，以對抗並消除現有腫瘤。然而，免疫療法在達到成功的癌症治療方面，面臨到一些固有的困難。包括，腫瘤與正常細胞之間的抗原相似性，低免疫原性的腫瘤細胞生長快速，以及腫瘤細胞具有逃脫免疫監控的逃避天性，因此製造用於增強重組蛋白抗原性的脂蛋白，已成為有希望開發新型疫苗的方法。

存活素(Survivin)係屬防止細胞凋亡及促進細胞增生之細胞凋亡抑制蛋白家族(IAP)的一成員，其表現具有高度的腫瘤特異性，在數種人類癌症中被過度表現，包括肺癌、乳癌、前列腺癌及卵巢癌等。存活素是一種生長因子可誘導的基因，於形成血管之活躍分裂的內皮細胞中強烈過度表現，並且在抵消凋亡刺激及穩定血管網絡中發揮重要作用，因此，存活素可做為一種用於癌症免疫療法的通用標靶抗原。

本發明運用一種由大腸桿菌為主之系統表現的重組人類脂質化存活素(lipo-survivin)或其免疫治療組合物，證實可在動物模式中引發對抗腫瘤生長的免疫反應。此外，藉由使用本發明之平台技術可成功大量表現重組人類脂質化存活素，將非脂質化存活素轉變為脂質化存活素，活化抗原呈現細胞，進而增強免疫反應。

由於重組人類脂質化存活素能有效被樹突狀細胞內化，誘發對抗人類腫瘤之抗腫瘤反應，因此具有比非脂化存活素更高癌症免疫治療潛力。

專利狀態：TWI628189