

次世代冠狀病毒疫苗新技術 可能會提供更有效或更廣泛的免疫力 —— 但必須為市場佔有率而戰

【中國醫藥大學醫學院 醫學系
陳俞光 / 林品蕙 / 林曉娟 / 何茂旺 摘評】

Ewen Callaway 在 2023 年 2 月自然雜誌 (Nature) 有一篇很好的綜論 [1]，介紹疫苗的發展趨勢，以下介紹此文的主要內容。新冠肺炎 (COVID-19) 於 2020 年起席卷全球，但也加速疫苗的發展。初代 COVID-19 疫苗效果顯著，但可能無法對抗不斷出現的新變異株。因此科學家們繼續研發次世代疫苗，以期在病毒變異的情況下，還能持續提供人們疫苗所帶來的保護作用。初代 COVID-19 疫苗已經使用超過 10 億劑，為人們提供對 COVID-19 原始武漢株足夠的保護力，並拯救了超過 2000 萬人的生命。但隨著時間的推移與病程的演進，病毒的突變是我們需要面對的課題。病毒突變後可以透過各種機轉去逃避初代疫苗所提供的保護網。因此，全球正在研發次世代 COVID-19 疫苗，其目的是讓疫苗在面對變異病毒時，也能提供長期的保護力。次世代疫苗也希望可以保護

人們免受更廣泛類型的冠狀病毒感染（包括新出現的病毒株），並以更低的疫苗劑量來提供更好的感染預防或病毒散佈。

在疫苗的作用機制上，疫苗會攜帶 SARS-CoV-2 的肽段或能觸發身體產生肽段的指令進入人體，而我們體內的抗原呈現細胞會吞噬這個病毒肽段，並呈現給輔助型 T 細胞，進而誘發 B 細胞產生能和病毒結合的抗體，使病毒無法附著在正常的細胞上。此外，毒殺型 T 細胞也會辨識病毒的特徵來消滅被感染的細胞。最後，疫苗也會刺激人體產生記憶型 B 細胞和 T-細胞以對抗下一次的病毒入侵。更細步的說明：1. 冠狀病毒的防禦機制：初代 COVID-19 疫苗是針對 SARS-CoV-2 的原始株進行研發的。隨著病毒的變異，病毒已經演化出逃避免疫系統追捕的能力。如原文圖 2 所示，疫苗所產生的抗體原先能輕易地和病毒結合；病毒變異後（如我們

熟知的 Omicron)，抗體結合的位置隨之變異，使抗體無法輕易地和病毒進行結合，因而導致人體免疫力及保護力下降。2. 現有疫苗：使用至少四種型態，包括：(a) 核酸疫苗（主要是 mRNA）：能指示細胞製造 SARS-CoV-2 的棘蛋白。(b) 滅活疫苗：使用冠狀病毒本體。(c) 蛋白疫苗：由棘蛋白或其受體結合域所組成。(d) 病毒載體疫苗：藉由改良過後的病毒將棘蛋白的指令運送到細胞中。

另外，次世代疫苗的可能種類有：雙價疫苗、廣效型疫苗、以其他病毒蛋白為目標、自我擴增 RNA (self-amplifying RNAs- saRNAs) 疫苗、搭載冠狀病毒蛋白質的奈米顆粒、鼻噴式疫苗。分述如下：

雙價疫苗是為了應對變異的病毒株，輝瑞藥廠和莫德納藥廠推出了雙價 mRNA 疫苗，其編碼來自冠狀病毒原始株和 Omicron 變異株的棘蛋白。雙價疫苗會刺激初代疫苗所建立的記憶型 B 細胞，進而強化人體對 Omicron 病毒的免疫反應。接著，這些受刺激的記憶型 B 細胞會經過一系列的進化和突變，促使身體產生一批新的 B 細胞。而這批新的 B 細胞會產出和 Omicron 病毒更具親合力的抗體，進而保護身體不受 Omicron 病毒的侵犯。

廣效型疫苗為目前科學家希望研發廣效型疫苗，可以針對未來出現的 SARS-CoV-2 變異株和相關的冠狀病毒。其中一些廣效型疫苗的標

的 (target) 是針對 SARS-CoV-2 的變異株和某些相關冠狀病毒中棘蛋白的某些特定區域，這些區域在新的病毒變異體中不容易發生突變。其中一個區域是受體結合域 (receptor binding domain, RBD)，它能與人體細胞上的 ACE2 受體結合造成感染，同時也是人類抗體在抵抗感染時與病毒結合的好區域。目前有至少兩個團隊，分別位於西雅圖的華盛頓大學和加州理工學院，正在開發「馬賽克」(mosaic) 疫苗，這些疫苗是用含有多種受體結合域 (RBD) 的奈米顆粒來投入人體免疫系統中，其受體結合域是從 SARS-CoV-2 和同一家族（稱為 sarbecoviruses）的其他冠狀病毒擷取而來，這些病毒則來自蝙蝠等動物。原文圖 4 顯示一個受體結合域可以分成兩區，變異區 (variable region) 與保守區 (conserved region)，covid-19 跟其近親病毒在受體結合域的保守區是相同的。由於 B 細胞僅能辨認一種結構，當 B 細胞辨認的是變異區時，就只能和一個受體結合域結合，此結合反應就相對較弱。但若 B 細胞辨認的是保守區，則 B 細胞就能同時和很多受體結合域結合，此結合反應就相對較強，並能啟動後續活化其他 B 細胞的路徑，引起身體強烈的免疫反應，產生更多的抗體和記憶 B 細胞。研究人員希望使用融合奈米粒子的技術進而產生更多的抗體，並能夠識別冠狀病毒物種之間的多種受體結合域。在動物實驗中也顯示，這

些疫苗確實可以誘導對不同種類的 sarbecoviruses 產生保護性免疫反應。而第一批臨床實驗預計在未來兩年內展開。

以其他病毒蛋白為目標，初代疫苗大多以棘蛋白作為免疫辨認標的，而次世代疫苗則能提供棘蛋白以外的病毒蛋白作為辨認標的，以期產生更多元的免疫反應。B 細胞的主要辨認標的為棘蛋白，而毒殺型 T 細胞則能辨認 SARS-CoV-2 的其他病毒蛋白。因此，能提供其他病毒蛋白作為辨認標的的次世代疫苗，有助於保護抗體反應較弱的人。此外，由於棘蛋白以外的病毒蛋白在變異株間差異較小，次世代疫苗也更能抵禦病毒的變異。目前已有公司正在研發這種多蛋白疫苗，如使用 mRNA 技術提供 SARS-CoV-2 多種蛋白的美國生技公司 Gritstone 和使用蛋白質技術提供多種抗原的德州生技公司 Vaxxinity。Vaxxinity 公司的 III 期試驗顯示，該疫苗作為加強劑 (booster) 使用是安全的，且受試者也產生了強烈的抗體反應。該公司計劃在今年申請英國和澳大利亞的授權。

自我擴增 RNA (self-amplifying RNAs- saRNAs) 疫苗，為輝瑞和莫德納兩家公司與美國國家過敏和傳染病研究所 (US National Institute of Allergy and Infectious Disease) 合作研發了一種新型 mRNA 疫苗，稱為自我擴增 RNA (saRNAs) 疫苗。此種疫苗是將經修改的棘蛋白 mRNA 以及

複製酶 (replicase) 基因，一併裝入脂質奈米粒子中。在細胞內製造出複製酶後，能指示細胞生產更多病毒抗原，進而降低疫苗所需的 RNA 劑量。這意味著相比於傳統 mRNA 疫苗，saRNAs 疫苗能以更小的劑量、更少的副作用，達到相同、甚至更強的免疫反應。目前已有許多公司在研發 saRNAs 疫苗。其中，美國 Arcturus Therapeutics 公司已完成一項 III 期試驗，且正在日本進行另一項 III 期試驗。同時，Gritstone 公司利用 saRNAs 技術研發了一款 T 細胞候選疫苗，目前已完成 I 期試驗。

搭載冠狀病毒蛋白質的奈米顆粒，這種新型的蛋白質疫苗是由蛋白質組裝成足球形狀的結構，帶有棘蛋白或受體結合域 (RBD)，其病毒分子的重複排列模擬了實際病毒的樣子，產生了特別強的免疫反應。加州理工學院和華盛頓大學開發的「馬賽克」疫苗就是其中的一個例子，這種疫苗帶有多種冠狀病毒的受體結合域。另一種奈米顆粒疫苗也已經獲得批准：2022 年 4 月，韓國監管機構批准了一種疫苗，也是由華盛頓大學開發，其中包含來自 SARS-CoV-2 原始病毒株的受體結合域。III 期試驗顯示，該疫苗提高了抗體反應的水平 (level)，這個水平比英國阿斯利康和牛津大學開發的病毒載體疫苗高出數倍，後者使用了黑猩猩腺病毒作為棘蛋白的載體。然而，開發該疫苗的韓國公司 SK 在 2022 年底表示，由於

韓國對該疫苗的需求較低，已經暫停生產。目前許多團隊正在研發搭載冠狀病毒蛋白質的奈米顆粒，他們希望這種疫苗能夠產生更強的免疫反應。原文圖 7 舉的例子：使用了鐵蛋白 (ferritin) 的蛋白質，它可以自己組裝成球形，然後與棘蛋白去做結合。該疫苗正進行早期的測試。

鼻噴式疫苗 (nasal vaccine)，部份 COVID-19 疫苗可經口鼻吸入噴霧或經鼻滴入。此種疫苗藉由刺激口鼻黏膜處的免疫反應，在病毒擴散之前阻止 SARS-CoV-2 進入人體。許多動物研究顯示鼻噴式疫苗是可行的，目前已有至少五種鼻噴式疫苗獲准於中國、印度、伊朗或俄羅斯臨床使用。但目前還沒有研究證實鼻噴式疫苗是否比注射型疫苗更有效。

隨著新冠病毒不斷地演化，次世代疫苗需要做出針對性的改變，無論是從成本或作用機轉考量，都需要能研發出更有效且作用更廣泛的疫苗，另外，疫苗公司還須要面對市場佔有率的競爭。雖然 COVID-19 不再像過去一樣是全世界公共衛生的緊急事件，但無論是前面提到的自我擴增 RNA (saRNAs) 疫苗，抑或是搭載病毒蛋白質的奈米顆粒疫苗技術，都將在不久的將來與醫護人員站在第一線面對其它病毒科的嚴峻挑戰。

【譯者評】新冠疫情改變了世界，至今奪走了將近 700 萬條生命 [2]。然而，疫苗的快速誕生也改變了疫情 [3]。假如沒有疫苗，相信將

有更多人失去寶貴的生命，說不定現今的世界仍處在封城階段。新冠疫苗的開發速度迥異於以往需耗時十年，在短短的一年多就上市使用 [4]。當然，這須歸功於先前基礎研究所累積的基本功 [3]，才能有這麼快的速度發展出來。有了這一次的經驗，包括病毒的快速轉變及疫苗的更新，未來在面對各式疾病（包括感染性及非感染性疾病）的處理，或許利用疫苗來預防的想法及做法會比以前更廣泛的應用，這可能是降低抗藥性及感染管制的最有效方式。這篇綜論性文章，告訴我們還有哪些大家不知道的疫苗型態，這些新型態的疫苗有多少能在臨床應用，仍有待時間證明。但是，這些新的想法，其實開拓了我們對疫苗的認知，在學校及醫院的教育課程內容或許應該加上疫苗的相關課程，撒下種子，將來我們才會這方面的人才。

參考文獻

1. Callaway, E. The next generation of coronavirus vaccines. *Nature* 2023;614:22-5.
2. World Health Organization(WHO): Weekly epidemiological update on COVID-19 - 18 May 2023. Available <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2023>
3. Li M, Wang H, Tian L, et al: COVID-19 vaccine development: milestone, lessons, and prospects. *Signal Transduct Targeted Ther* 2022;7:146
4. Mayo Clinic(2022): COVID-19 vaccine guidance from Mayo Clinic. Available <https://www.mayoclinic.org/coronavirus-covid-19/history-disease-outbreaks-vaccine-timeline/covid-19>.