

對抗新型冠狀病毒之疫苗與藥物發展趨勢

林哲志 田至峰 余冠儀

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

高致病性高死亡率的冠狀病毒 (Coronavirus, CoV) 感染，常對人類造成極大威脅與惶恐，如 2003 年嚴重急性呼吸道症候群 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 及 2012 年中東呼吸道症候群 (middle east respiratory syndrome, MERS) 的爆發許多人仍餘悸猶存。2019 年 12 月底開始在中國武漢發現有許多具傳染性的嚴重肺炎病人，一度以為是 SARS 的再度爆發，後經病原鑑定發現是由新型的冠狀病毒 (新冠病毒; 2019-nCoV) 感染造成的肺炎，因病毒序列與 SARS 冠狀病毒相近，後經世界衛生組織定名為 SARS-CoV-2，所造成的疾病統稱為 COVID-19。迄 2020 年 1 月至今，在中國已有超過八萬確診 COVID-19 病例與四千以上的死亡病例，病毒亦已散播到全球 187 個國

家，累積近六百萬名病例，新確診病例數仍在持續增加中，新冠病毒對人類威脅與經濟衝擊是全球防疫的嚴峻考驗。藥物與疫苗是對於疫情控制的兩樣重要武器，但我們開發的速度如何趕上病毒的傳播速度並及時擋下病毒感染持續蔓延是現下的課題。

冠狀病毒介紹

冠狀病毒可細分為 α -、 β -、 γ - 及 δ -CoV 四個屬。在七種人類冠狀病毒中，229E、NL63 屬於 α -冠狀病毒，HKU1、OC43、SARS-CoV、MERS-CoV，以及目前的新冠病毒則屬 β -冠狀病毒[1]。很多冠狀病毒起源於蝙蝠或齧齒動物進而傳到人類，以資料庫序列比對，新冠病毒源頭可能是蝙蝠，目前但是否有中間宿主還無定論[2]。臨床上，229E、NL63、HKU1、OC43 為常見致病源造成普

通感冒等上呼吸道疾病，偶爾引起嚴重的肺炎和細支氣管炎[3]。SARS-CoV 及 MERS-CoV 則在病人造成嚴重的下呼吸道病症及高致死率[4,5]。類似於 SARS-CoV，目前的新冠病毒也多造成下呼吸道感染，不過病人可能無症狀或是輕度或重度肺炎，有效的醫療照護下死亡率約為 2%，在缺乏醫療照護或是有其他共病人者，如糖尿病、高血壓等的病人，致死率則會提高[6]。

冠狀病毒為單股、正股的 RNA 基因組，長度約 30 kb，病毒顆粒的外套膜鑲嵌有棘蛋白 (Spike glycoprotein, S) 使病毒顆粒在電子顯微鏡下呈現冠狀。棘蛋白主要的功能為在病毒感染的過程中與宿主細胞表面受體接觸，也因此是阻斷病毒感染的重要標的。冠狀病毒複製需要靠許多非結構蛋白來完成生命週期，包括幾個重要的病毒蛋白酶：papain-like protease (PLpro)、3-chymotrypsin-like protease (3CLpro)、RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 和解螺旋酶 (Helicase)，這些分子皆是藥物發展的重要標的，可以阻斷病毒在感染的宿主細胞大量複製增殖[3,7]。新冠病毒的 RNA 序列與 SARS-CoV 相似度高達 79%，基因排列結構相似，也同樣利用血管收縮素轉化酶-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 作為受體感染細胞[8]，預期抗 SARS-CoV 病毒藥物或是疫苗等

相關的研究發現與經驗，可應用於加速新冠病毒的相關研究。

藥物發展

迄今為止，尚未有冠狀病毒臨床用藥可以直接用於治療新冠病毒感染病人。為加速新冠病毒的抗病毒藥物開發，目前的開發模式有採用老藥新用模式或是針對新冠病毒本身開發新藥。老藥新用策略是以現有臨床用藥或是已在進行臨床試驗用藥，包括非專一性廣效型抗病毒藥物、針對其他病毒感染或其他疾病的用藥，來找尋可能的抗新冠病毒藥物，可以大量縮短臨床試驗的時間，最有機會應用於這一波疫情，尤其是已知可有效對抗 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的藥，有很高機會用於新冠病毒。例如一般抗病毒的干擾素、抗瘧疾 Chloroquine 和 Hydroxychloroquine、以及已通過臨床二期用於 MERS 病人的 Remdesivir，現在可能對抑制新冠病毒有效[3,9]。尤其由美國生物製藥公司吉利德科學 (Gilead Sciences) 所開發的廣效性抗病毒藥物 Remdesivir，主要是抑制 RNA 病毒 RdRp 的活性，過去曾用於治療 Ebola virus、Marburg virus、Nipah virus、Respiratory syncytial virus、Junin virus 以及 Lassa fever virus 感染病人[10,11]。於 2020 年 1 月底 Remdesivir 已被用來臨床治療美國首位新冠肺炎病人，發現病人在服用藥

物一天後病情好轉[12]，因此各國皆積極參與 Remdesivir 針對新冠肺炎病人的臨床試驗。目前多國多中心的臨床試驗結果顯示，接受 Remdesivir 治療的病人，其康復時間比接受安慰劑的病人快。Lancet 期刊亦於 4 月底發布 Remdesivir 臨床試驗結果，發現 Remdesivir 對抑制體內病毒複製和重症病人的臨床改善可能無效，但若於症狀發作的 10 天內，接受治療則可加速康復的速度[13]。美國、英國、加拿大、德國、法國和日本皆發出緊急使用授權，允許 Remdesivir 作為治療新冠肺炎的藥物。此外，過去利用老藥新用策略對 SARS-CoV 和 MERS-CoV 進行大規模篩選所得的藥物，亦值得對新冠病毒進行測試，例如 Lycorine、Chlorpromazin、Loperamide、Saracatinib 以及 Cathepsin inhibitor 等藥物，雖然在臨床上的適應症與作用機制不同，但皆有抑制效果，若也能在動物模式實驗上對抗新冠病毒感染，將可評估進入人體試驗[3]。近期澳洲的研究團隊發現，過去常用的抗寄生蟲藥物 Ivermectin，在體外細胞實驗中，能在 48 小時內殺死新冠病毒[14]，若是確定有療效，將對逐日嚴重的疫情控制有極大的幫助。

新冠病毒的高傳播率和無症狀病人的存在，使防疫更加困難，很容易發生社區型傳播，有可能會像流感一樣長期存在於人群中，因此新冠病毒具有專一性的藥物開發也是刻不容

緩。新藥的研發上，可以採用的策略很多，可針對病毒特定酵素或蛋白進行抑制，或是針對宿主阻斷病毒的感染。配合新的工具如抗體蛋白藥篩選技術的精進和人工智慧運算技術協助藥物的設計，預期能加速新藥的開發。尤其新冠病毒與 SARS-CoV 的高度相似性，讓新藥研發有好的基礎，例如兩種病毒在感染過程同樣利用病毒棘蛋白與宿主受體 ACE2 作用進入細胞，先前已發現能阻斷 SARS-CoV 棘蛋白與 ACE2 作用的單株抗體或小分子物[12-14]，可能有機會直接或是加以修飾後應用於測試阻斷新冠病毒感染的可行性，可大幅降低新藥開發的時程。此外，病人恢復期血清可能含有中和性的抗體，可做為緊急治療中抗體的來源，在中國的研究顯示 11 名新冠病毒感染的重症病人接受恢復期血清注射治療有顯著療效[15]。更值得期待的是從恢復的病人分離出具有分泌中和抗體的 B 淋巴細胞，用以產生治療性的中和抗體。

疫苗開發

新冠病毒新藥的開發對於降低感染病人的症狀或是疫情的控制極為重要，如何增強一般民眾對於新冠病毒的免疫力，就需要有效疫苗的快速開發，目前國內外有許多產業界及學研單位已開始進行新冠病毒的疫苗開發工作，多是以新冠病毒棘蛋白為標靶，誘發免疫反應造成中和病毒或是

迅速清除體內受感染的細胞。以國衛院目前啟動的研發策略來說，將同步測試針對新冠病毒棘蛋白所合成的胜肽疫苗、DNA 疫苗、重組腺病毒及水疱性口炎病毒疫苗以及次單位疫苗搭配獨特的專利設計，並將在第三危險等級的動物實驗室快速建立動物感染模式，以利於評估各候選疫苗的效力，作為後續人體試驗的依據，也會與國內疫苗公司合作，開發這些候選疫苗。國外各國也都陸續投入資金與人力進行疫苗研發，最值得關注的是 2017 年成立的流行病防範創新聯盟 (the coalition for epidemic Preparedness Innovations, CEPI) 在一月 23 日就宣布支持三個疫苗研發計畫，希望能將辨識病毒基因序列到疫苗臨床試驗縮短到 16 週，比一般的疫苗研發計畫的時程縮短許多。CEPI 支持的計畫包括 Inovio 公司的 DNA 疫苗開發策略，澳洲昆士蘭大學的分子鉗 (molecular clamp) 技術以及 Moderna 的 mRNA 疫苗平台。一週後，CEPI 再宣布支持 CureVac 公司的 mRNA 疫苗平台參與新冠病毒的開發，後續英國與挪威政府相繼宣布投入資金贊助 CEPI 的各項疫苗研發計畫[16]。雖然這些計畫能否成功尚未可知，但確實加快了疫苗研發的速度，若能成功，將對這一波新冠病毒的疫情或是未來新興感染症的防疫有直接的幫助。

新冠病毒與 SARS-CoV 的高度相似性，從先前 SARS-CoV 的研究

基礎出發，各國科學家、大型藥廠以及疫苗公司的相繼投入，結合各界的努力，相信這一場來勢洶洶的新興病毒防疫戰人類可以寫出新頁。

參考文獻

1. Forni D, Cagliani R, Clerici M, et al: Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol* 2017;25:35-48.
2. Cui J, Li F, Shi Z-L: Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92.
3. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M: Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today* 2020.
4. Bradley BT, Bryan A: Emerging respiratory infections: The infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and Legionella. *Semin Diagn Pathol* 2019;36:152-9.
5. Hui DSC, Zumla A: Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:869-89.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
7. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio* 2012;3.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
9. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al: GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep* 2017;7:43395.
10. Lo MK, Feldmann F, Gary JM, et al: Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge. *Sci Transl Med* 2019;11.
11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al: First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-36.

12. Ohnuma K, Haagmans BL, Hatano R, et al: Inhibition of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection by Anti-CD26 Monoclonal Antibody. *Journal of Virology* 2013;87:13892-9.
13. Adedeji AO, Severson W, Jonsson C, et al: Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms. *J Virol* 2013;87:8017-28.
14. Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, et al: Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor. *Hypertension* 2004;44:903-6.
15. Zhuang P, Josephine M (2020, February 14): Plea for plasma after positive results with coronavirus patients in China. *South China Morning Post*. <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3050698/plea-plasma-after-positive-results-coronavirus-patients-china>
16. Megan M (2020, March 4): Everything You Need to Know about coronavirus vaccines. *Wired*. <https://www.wired.com/story/everything-you-need-to-know-about-coronavirus-vaccines/>