

計畫編號：DOH-98-DC-2011

行政院衛生署疾病管制局九十八年度科技研究發展計畫

製備流感病毒之雪貂抗血清

研究報告

執行機構：衛生署疾病管制局

計畫主持人：劉銘燦

研究人員：林昭樺、張盛進、陳浚榕、林煜晟

執行期間：98年1月1日至98年12月31日

本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見

二、目錄：包括目次、圖次、表次、附錄。

頁數

封面	第 1 頁
目錄	第 2 頁
摘要	第 3 頁
本文	
前言	第 5 頁
材料與方法	第 7 頁
結果	第 10 頁
討論	第 12 頁
計畫重要研究成果及具體建議	第 13 頁
參考文獻	第 14 頁
圖、表	第 15 頁

三、摘要

關鍵詞: 流感病毒、雪貂、抗血清

流感病毒具高傳染性，且每年在很多國家都會造成區域性的流行。流感病毒其基因具高突變性及抗原經常改變，因此，WHO（世界衛生組織）必須依照每年流行的病毒株而更改流感疫苗的組成。流感病毒的抗原型是利用雪貂（ferret）血清進行血球凝集抑制試驗（HI）鑑定，雪貂是目前認為對流感病毒反應最佳的動物模式，其感染流感病毒後的症狀與人類非常相似，因此免疫後的雪貂血清被用來分辨流感病毒的血清型別。為了監控台灣流感病毒的流行情形，建立雪貂感染流感病毒的動物模式及獲得免疫後的血清是很重要的。在本研究中，我們建立了雪貂飼養與流感病毒感染雪貂的動物模式，並且挑選了 7 株流感病毒株進行雪貂免疫，免疫後得到的血清，使用於新分離出的台灣流感病毒的抗原性分析。我們利用此抗血清分析 2008 至 2009 年間台灣流行的病毒的抗原性特性。

Keywords: influenza virus, ferret, antisera

Influenza viruses are highly infectious and cause local outbreaks annually in many countries. The influenza viruses were characterized with high mutation of the genome and frequent change of antigenicity. Therefore, it is necessary that the composition of influenza vaccines are changed and recommended by WHO annually, depending on the circulating viral strains. The antigenic types of influenza viruses were determined by using the haemagglutination-inhibition (HI) tests with postinfection ferret sera.

Ferret is considered as the best animal models for influenza virus. The viral infection symptom of ferret is much similar to human. The postinfection ferret sera are required for identifying serotypes of influenza viruses. For surveillance of influenza viruses in Taiwan, it is important to establish the immunization of influenza viruses to ferret model and generate the postinfection ferret sera. In this study, we used the ferrets as the animal model for influenza viruses, including the breeding and immunization of ferret. We selected the predominant circulating strains of influenza viruses in Taiwan for immunization of ferrets and generated 7 strains of the postinfection ferret sera. We also used the ferret sera to analyze the antigenicity of major circulating isolates in Taiwan during 2008-2009.

四、本文

前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等

流感病毒，屬於正黏液病毒科 (*Orthomyxoviridae*)，內含八個基因片段的負股 RNA 病毒，一般以其外套膜上的二種醣蛋白：血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 和神經胺酸酶 (neuraminidase, NA) 做為分型標準，HA 與細胞表面的受體唾液酸結合，促使病毒進入細胞內，同時可使紅血球發生凝集作用，它的另一特徵是中和抗體的抗原。NA 則具有酵素的活性，能切斷醣蛋白及細胞受器上的唾液酸，除了可避免病毒聚集成塊外，也能促進病毒自細胞釋出。到目前為止，一共發現了 16 種 HA (H1 至 H16) 與 9 種 NA (N1 至 N9) (Fouchier *et al.*, 2005)，禽類可以感染 H1-H16 以及 N1-N9 的所有亞型，不過目前世界各地的禽流感主要由高致病性的 H5 和 H7 兩種亞型引起，人則較易受到 H1 及 H3 亞型的感染。人類歷史上曾發生過三次有記載可驗證的流感大流行，分別是 1918 年的西班牙型流感 (H1N1)，1957 年的亞洲型流感 (H2N2) 及 1968 年的香港型流感 (H3N2)，其所引起的全球大流行，都讓數以千萬計的人類遭受感染，甚至死亡 (Nicholson *et al.*, 2003)。

流感病毒的基因體具有高突變率的特性，可經由突變及基因重組二種方式來產生新型病毒。病毒基因每年所累積的點突變造成抗原小部分的改變，稱為小變異 (drift)，至於大變異 (shift)，則涉及基因段的互換，例如當不同來源的病毒株同時感染同一宿主時，病毒於複製過程就可能產生基因段互換及重新排列組合 (reassort)，導致抗原分子的大幅改變，進而形成全新的流感病毒。此高突變率的特性造成其抗原變異較快，人類無法獲得持久的免疫力，因此當感染無抵抗力的族群時，易進而造成全球性的大流行 (Nicholson *et al.*, 2003)。

流感疫苗為防治流感最有效的方法，然而因流感病毒變異快，疫苗株與流行株不符合將降低疫苗的效率，並使流感相關死亡率增加，如美國 2003-2004 與 2007-2008 流感季增加 (Carrat & Flahault, 2007; CDC, 2004; 2008)。為了盡可能使疫苗株與流行株符合，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 每年分別於二月與九月更新並建議北半球與南半球下一流感季使用之疫苗組成，流感疫苗株的

選擇，主要根據全球流感監測資料，而監測資料來源與疫苗施打期約相差 8-12 個月，若新的抗原變異病毒株於此期間出現，將導致疫苗株與流行株不符合降低疫苗的效率。

對於流感的監視除了需掌握病例數及其分布外，還需高效率之實驗室檢驗來判定，以辨認病毒之型別及變異性，惟目前對於流感病毒分離株之抗原性分析，處理方法為進行抑制凝集反應法(HI)檢驗，其血清來源皆由美國疾病管制局(CDC)或日本 NIID 提供，但由於血清仰賴他國提供，提供時間較遲且提供的量有限。因此自行製備流感病毒抗血清，實在有其必要。為建立病毒抗原分析鑑定時效性，應強化檢驗及鑑定能力，以期能及早採取適當防治措施，避免無謂的損失及民眾恐慌。故本計畫擬建立流感病毒免疫雪貂之動物模式，製備台灣流感病毒株抗原分析鑑定試劑。雪貂對人類流感病毒的高感受度和臨床病徵與人類類似 (Maher & DeStefano, 2004)，故為流感病毒研究常用的動物模式，其抗病毒血清，也為國際上判定不同流感病毒抗原差異的依據。因此本實驗的進行，將有助於台灣流感相關基礎資料之建立與蒐集，提供日後自製疫苗株選擇的參考。

材料與方法

1. 流感病毒株之選用與培養：國家型基因體計畫台灣病原體微生物基因體資料庫

(Taiwan Pathogenic Microorganism Genome Database)，已收集 2003-2009 年台灣疾病管制局病毒合約實驗室分離的流感病毒株，並將流感病毒HA基因部分序列定序。擬分析此基因庫內台灣每年流感病毒株的變化，並從其中挑選主要的流行病毒株與特有的病毒株，作為後續的研究，以及抗病毒血清的製備。流感病毒可接種於MDCK (Madin-Darby canine kidney cell) 細胞。MDCK細胞以DMEM培養基(內含 10%胎牛血清)於 37°C，5%CO₂ 下繼代培養。

2. 雪貂之引進及飼養管理：

1. 雪貂之進口—由美國 Marshall Farm 引進雪貂，該繁殖畜牧場位於 New York 州西北部 Rochester 與 Syracuse 間的鄉村地區，北濱五大湖區中的安大略湖，為經 USDA 許可與 AAALAC 認證合格的動物供應商。該場僅生產 Beagle 實驗犬及雪貂，品質很穩定。在飼養設施的週邊設備上，Marshall 具合乎 USDA 要求的空調運輸車數輛，並有自己的機械保養設備、完備的血液學及血液生化學檢驗室及主要用以作雪貂去勢手術的大型手術設備。雪貂之習性—雪貂對熱很敏感，其最適室溫為 20±3°C，為夜行性動物，夏日照時間 13 小時，冬日照時間 10 小時。2. 雪貂之飼養管理—每隻成貂每日約食用 60 公克貂飼料。

3. 雪貂免疫：

由美國 Marshall Farm 引進實驗用雪貂，建立飼養管理模式，並於生物安全等級二級 (BSL2) 實驗室中進行流感病毒免疫，建立免疫流程。人類流感病毒主要有 A 型 H1N1、H3N2 與 B 型，各型其抗原性不同，免疫動物引起的抗體反應亦有差異。目前最佳化流感病毒免疫雪貂的步驟如下：

1. 雪貂麻醉：使用麻醉劑舒泰 50 內含 Zolezepine 與 Tiletamine (Zoletil 50，法國 Virbac 藥廠製造)，雪貂使用量為 0.1 ml/0.4kg。2. 取 1 ml 流感病毒培養液(HA 價位約 1024~2048/50µl)，分別滴入麻醉雪貂之兩個鼻腔，完成免疫。

3. 十四天後，由頸靜脈採血檢測抗體力價，若抗體力價已達 HI 640 以上，則進行心臟全採血。

4. 若抗體力價尚未達到需求時，再次追加免疫，方式為腳掌皮下注射 0.25 ml 病毒，再經十四天後採血檢測抗體力價。

實驗結果發現，經一次或二次免疫後，產生的抗血清，以 HI 方法檢測，其對病毒的專一性高，若經三次免疫後，其抗體易以同亞型其他分離株，有交叉反應，產生的抗體專一性較低。

4.病毒與抗血清價位測定

血球凝集試驗:

1. 取 U 形底的 96 孔盤，於第二列至第八列加入 50 μ L 的 PBS 溶液，於第一列加入 100 μ l 的病毒抗原原液，negative control 行則以 100 μ L PBS 取代抗原。
2. 取第一列的抗原 50 μ L 加入第二列，以微量吸管充份混合後，再取 50 μ L 加入第三列，如此序列稀釋至第八列，抗原呈現 2 倍~128 倍稀釋。
3. 每孔分別加入 50 μ l 的天竺鼠紅血球 (0.75%)，以手輕微搖晃孔盤後，之後以膠膜封住孔盤，置於室溫或 4 $^{\circ}$ C 下靜置 30—60 分鐘，之後觀察血球凝集，記錄病毒價位。

血球凝集抑制試驗

1. 進行血球凝集抑制試驗前，須先以 PBS 溶液稀釋抗原原液至每 50 μ L 稀釋液中含有 8 HA unit 的抗原。
2. 取 U 形底的 96 孔盤，於第二列至第八列加入 25 μ L 的 PBS 溶液。於第一列加入 50 μ l 的各標準病毒株的標準抗血清，negative control 行則以 25 μ L PBS 取代抗血清。取第一列的抗體 25 μ L 加入第二列，以微量吸管充份混合後，再取 25 μ l 加入第三列，如此序列稀釋至第八列。抗血清呈現 2 倍~128 倍稀釋。抗血清須經 RDE 處理以去除非專一性凝集。
3. 分別加入 25 μ l (8 HA unit/50 μ L) 的待測抗原及標準抗原，以手輕微搖晃孔盤

4. 加入以 PBS 稀釋的 0.75% 的天竺鼠紅血球 50 μL /well，之後以膠膜封住孔盤，
至於室溫或 4°C 下靜置 30—60 分鐘，之後記錄抗血清價位結果。

結果

分析 2008-2009 年台灣疾病管制局病毒合約實驗室分離的流感病毒株，發現 2008-2009 年冬季(2008 年 12 月-2009 年 3 月)台灣主要流行的病毒株為 A 型 H1N1。2009 年 4 月-6 月流感病毒流行活性低。4 月墨西哥、美國爆發新型流感(pandemic H1N1 2009)，疫情迅速蔓延全球。台灣於 5 月 19 日出現首例後，7 月-10 月主要流行的病毒株為新型流感病毒(圖一)。分析流感病毒 HA 基因序列與其抗原性，挑選主要的流行病毒株選與抗原偏離的病毒株，感染雪貂，製備抗血清。

2008-2009 流感季台灣主要的流行株為 A 型流感病毒 H1N1，分析 HA 基因序列，發現 2008 年 9 月有一變異株取代原流行病毒，以 A/Taiwan/2832/2008 為代表，主要突變位置為 N52D, S53N, E85G, K99R, R162K, K205M, A206T。2008 年 11 月另一變異株取代 A/Taiwan/2832/2008，以 A/Taiwan/9042/2008 為代表，主要突變位置為 S158N, G202A, A206T。同時也分離一變異株 A/Taiwan/5857/2008，主要突變位置為 N200S, G202S(圖二)。主要變異株流行情形如圖三，整體而言，2008 年 11 月至 2009 年 3 月台灣主要的流行株與 A/Taiwan/9042/2008 相似。經 HA 基因序列親源分析，三代表流行株 A/Taiwan/2832/2008、A/Taiwan/9042/2008、A/Taiwan/5857/2008 分別位於不同的 clades(圖四)且與疫苗株 A/Brisbane/59/2007 不同。A/Taiwan/2832/2008 位於 C2c 與 2006 分離株 A/Taiwan/731/2006 相近，顯示 2008-2009 年台灣 A 型流感病毒 H1N1 有多個變異株同時流行。將 A/Taiwan/2832/2008、A/Taiwan/9042/2008、A/Taiwan/5857/2008 病毒感染雪貂，這些病毒株之抗血清與新分離之病毒進行 HI 測試，發現 A/Taiwan/9042/2008、A/Taiwan/5857/2008 與 A/Brisbane/10/2007 抗原性相近，但 A/Taiwan/2832/2008、與 A/Taiwan/9042/2008、A/Brisbane/10/2007 之 HI 已大於 4 倍(表一)，A/Taiwan/9042/2008 抗血清與最近分離株之 HI 已大於 4 倍，而 A/Taiwan/5857/2008 抗血清與最近分離株之 HI 小於 4 倍，顯示 A/Taiwan/5857/2008 抗血清與與較廣之病毒有反應。

2009 年台灣分離 A 型流感病毒 H3N2，分析 HA 基因序列，發現主要的變異株有 A/Taiwan/2428/2008、A/Taiwan/4055/2009，兩者主要突變位置為 G5E, K173Q, I214T, R269K 與 E62K, N144K, K158N, K173Q, N189K(圖五)，2009 年 4 月 A/Taiwan/4055/2009 取代原流行病毒，成為 H3N2 亞型中主要的變異株(圖六)。經 HA 基因序列親源分析，A/Taiwan/4055/2009 與 2009-2010 北半球使用的疫苗株 A/Brisbane/10/2007 已位於不同 clade，但與 2010 南半球使用的疫苗株 A/Perth/16/2009 屬於相同 clade (圖七)。將 A/Taiwan/4055/2009、A/Taiwan/2428/2008 病毒感染雪貂，這些病毒株之抗血清與新分離之病毒進行 HI 測試，發現 A/Taiwan/2428/2008 與 A/Brisbane/59/2007 抗原性相近，A/Taiwan/4055/2009 與 A/Brisbane/59/2007 之 HI 已大於 4 倍(表二)，顯示 A/Taiwan/4055/2009 已偏離 A/Brisbane/59/2007。

2009 年 4 月墨西哥、美國爆發新型流感病毒，疫情迅速蔓延全球，將疫苗株 A/California/07/2009 與 A/Taiwan/1338/2009 病毒感染雪貂，並獲得抗病毒血清，新型流感病毒 H1N1 與季節性流感 H1N1, H3N2 抗原性差距大(表三)。分析新分離之新型流感病毒 H1N1，抗原性與疫苗株 A/California/07/2009 相近(表三)。

2009 年已完成 7 株病毒 A/Taiwan/2832/2008(H1N1)、A/Taiwan/9042/2008 (H1N1)、A/Taiwan/5857/2008 (H1N1)、A/Taiwan/2428/2008 (H3N2)、A/Taiwan/4055/2009 (H3N2)、A/California/07/2009(pandemic H1N1)與 A/Taiwan/1338/2009(pandemic H1N1)的雪貂免疫，並獲得抗病毒血清。

討論

雪貂對人類流感病毒的高感受度和臨床病徵與人類類似，故為研究流感病毒常使用的實驗動物，其抗病毒血清，也為國際上分析流感病毒抗原差異的依據。本計畫已建立雪貂的飼養與病毒的感染模式，並可成功製備雪貂抗病毒血清，後續將使用此抗流感病毒的血清，分析比較台灣每年流行的病毒株間免疫反應的關係，並挑選適合的病毒株，再製備雪貂抗病毒血清。目前對於流感病毒分離株之流感病毒抗原，使用抑制凝集反應法(HI)，以往血清來源皆仰賴美國疾病管制局與日本 NIID 提供，其提供的量有限，且無法及時，故無法完整分析台灣每年分離的病毒株，易造成有些病毒抗原性已改變而無法即時偵測。以本次爆發新型流感病毒 H1N1 為例，可自行製備雪貂抗病毒血清，台灣可即時瞭解新型流感病毒 H1N1 抗原的變化。所以，為了能即時偵測台灣流感病毒抗原性的變化，製備雪貂抗流感病毒血清，有其必要性。

台灣 2008-2009 流感病毒的流行特性分析，(1) A 型 H1N1 流感病毒流行特徵：2008-2009 年後的分離株其親源樹狀圖顯示主要有三代表株 A/Taiwan/2832/2008、A/Taiwan/9042/2008、A/Taiwan/5857/2008，A/Taiwan/9042/2008 抗原性與 A/Brisbane/59/2007 相似，A/Taiwan/2832/2008、A/Taiwan/5857/2008 抗原性與 A/Brisbane/59/2007 偏離，台灣 2008-2009 流感季主要以 H1N1 為主，而 H1N1 病毒株中以 A/Taiwan/9042/2008 居多，2009 年測試 154 株 H1N1 病毒，104 株(67.5%) 與 A/Brisbane/59/2007 相似。(2)A 型 H3N2 流感病毒流行特徵：2009 年分離的 H3N2 病毒其親源樹狀圖顯示，A/Taiwan/4055/2009、A/Taiwan/2428/2008 與 A/Brisbane/10/2007 已屬於不同 clade，A/Taiwan/4055/2009 於四月取代原流行病毒，成為主要分離株。抗原性分析發現 A/Taiwan/2428/2008 與 A/Brisbane/10/2007 疫苗株相似，A/Taiwan/4055/2009 則與疫苗株偏離。(3) 新型流感病毒 H1N1 流行特徵：經分析 558 株 HA 基因序列，目前突變位置，屬零星改變，抗原與 A/California/07/2009(pandemic H1N1)與 A/Taiwan/1338/2009(pandemic H1N1)相似。

計畫重要研究成果及具體建議

1. 建立雪貂的飼養與病毒的感染模式。
2. 流感病毒株的挑選與培養。
3. 製備流感病毒株抗原。
4. 製備 7 株流感病毒株雪貂抗血清。
5. 利用抗血清分析 2008-2009 流感病毒株的抗原特性。

參考文獻：

請依台灣醫誌編排方式（例：Travell JG, Rinzler S, Herman M: Pain and disability of shoulder and arm.

J Am Med Asso 1942;120:417-22.）

Carrat F and Flahault A: Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine* 2007; 25:6852-6862.

CDC: Update: influenza activity--United States, 2003-04 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:284-287.

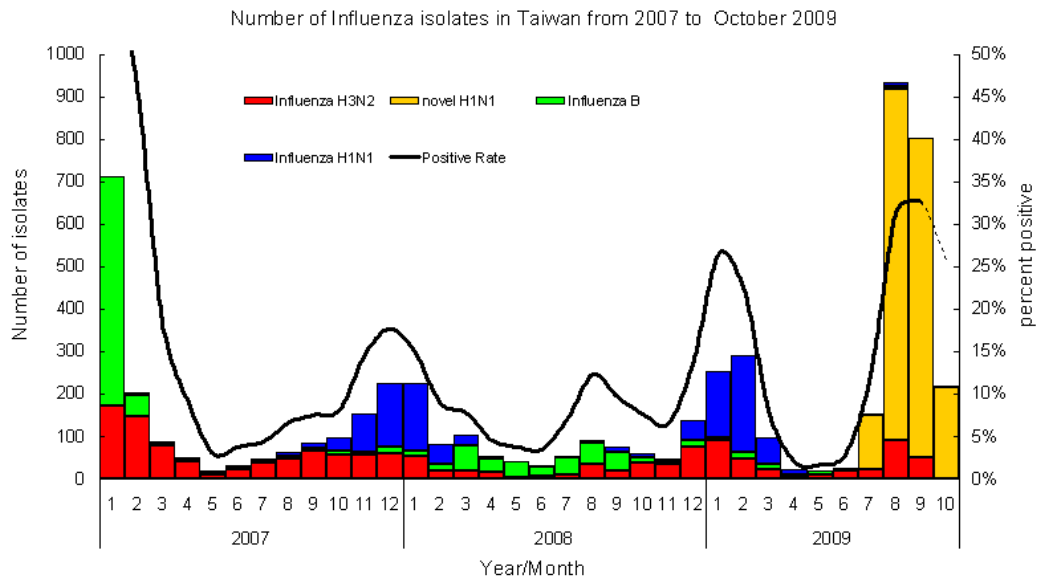
CDC: Update: influenza activity--United States, September 30, 2007-April 5, 2008, and composition of the 2008-09 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:404-409.

Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B and Osterhaus AD: Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79:2814-2822.

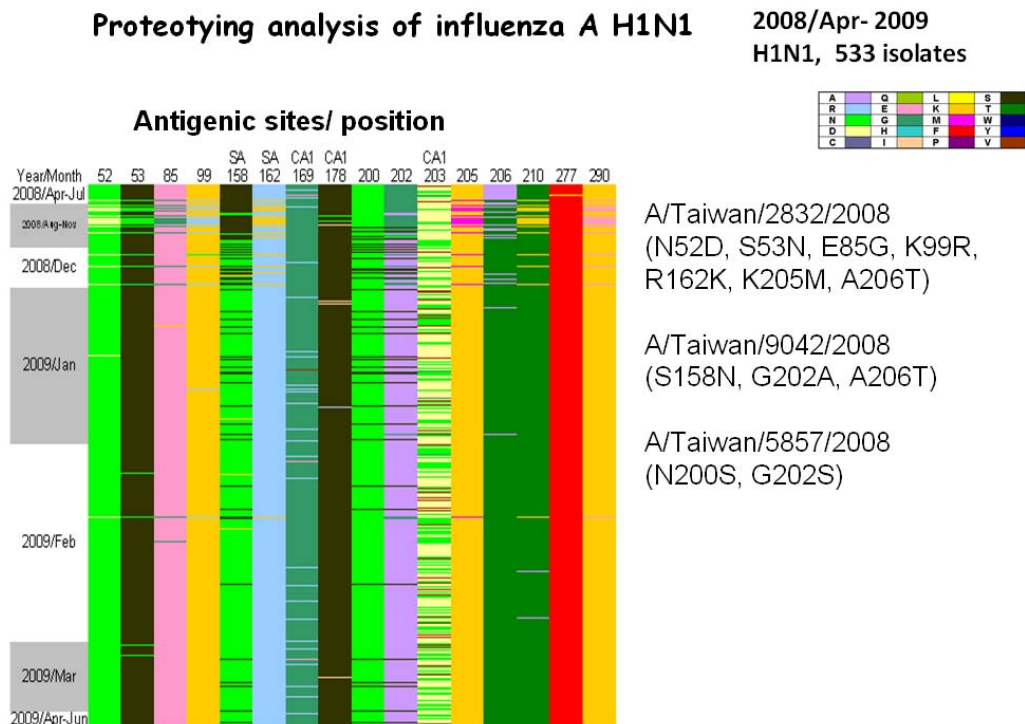
Maher JA and DeStefano J: The ferret: an animal model to study influenza virus. *Lab Anim (NY)* 2004; 33:50-53.

Nicholson KG, Wood JM and Zambon M: Influenza. *Lancet* 2003; 362:1733-1745.

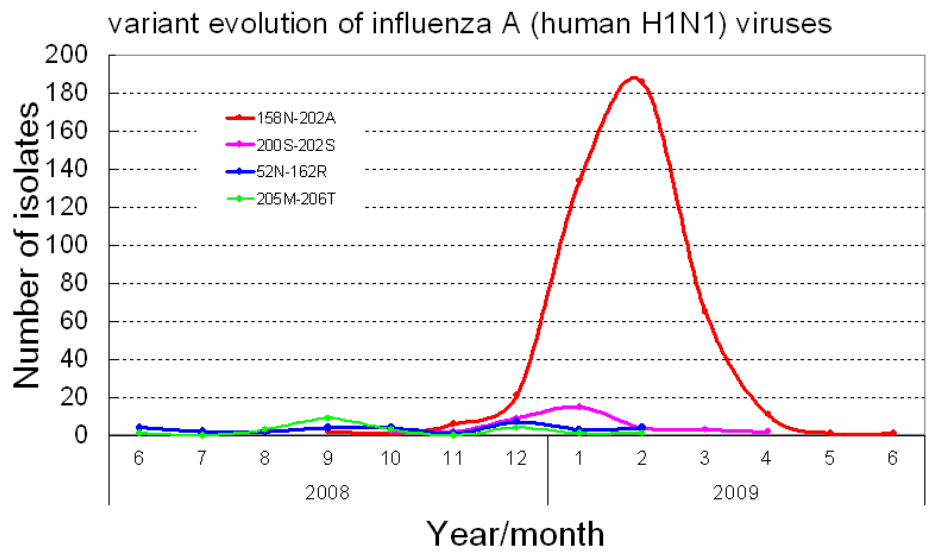
(8)圖、表



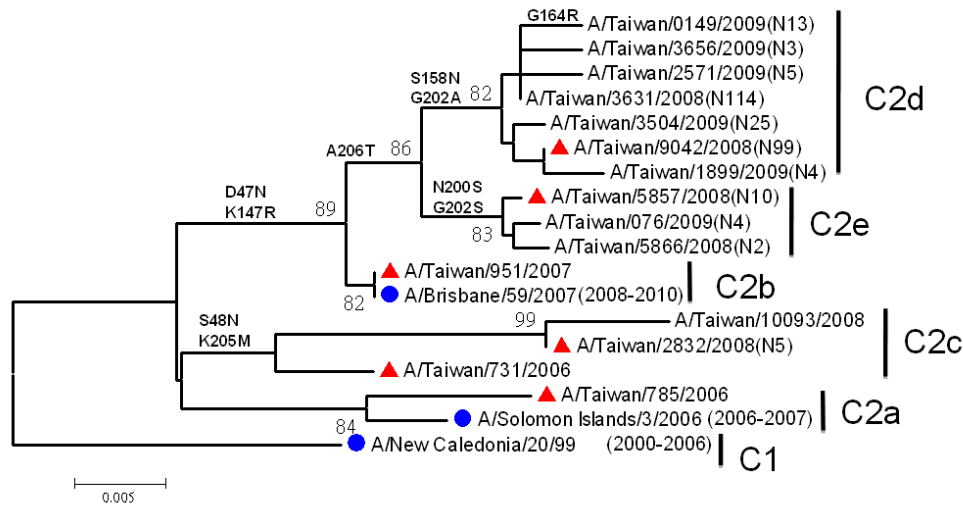
圖一、2007~2009 年台灣流感病毒分離情形。2007-2008、2008-2009 年主要流行型別皆為 A 型 H1N1；2009 年 7 月為新型流感病毒 H1N1。



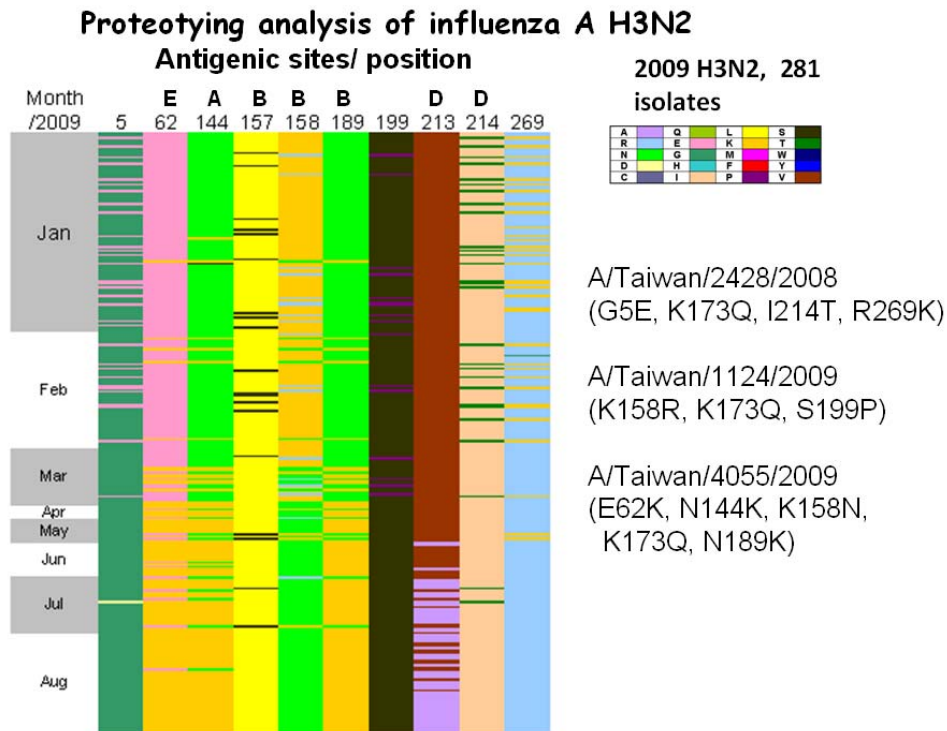
圖二、台灣 2008-2009 年 A 型 H1N1 流感病毒 HA 基因氨基酸序列的變化。y 軸代表不同的分離病毒株依分離時間的先後排列，x 軸為不同氨基酸位置。以不同顏色代表不同氨基酸。



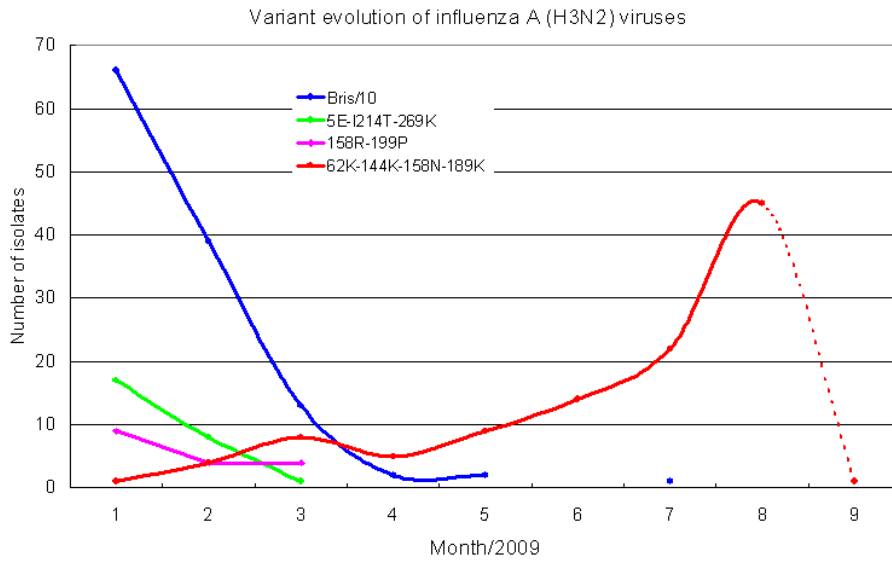
圖三、2008~2009 年台灣 A 型流感病毒 H1N1，變異株演變情形。52N-162R: A/Brisbane/59/2007-like；205M-206T:A/Taiwan/2832/2008-like; 200S-202S:A/Taiwan/5857/2008-like；158N-202A:A/Taiwan/9042/2008-like。



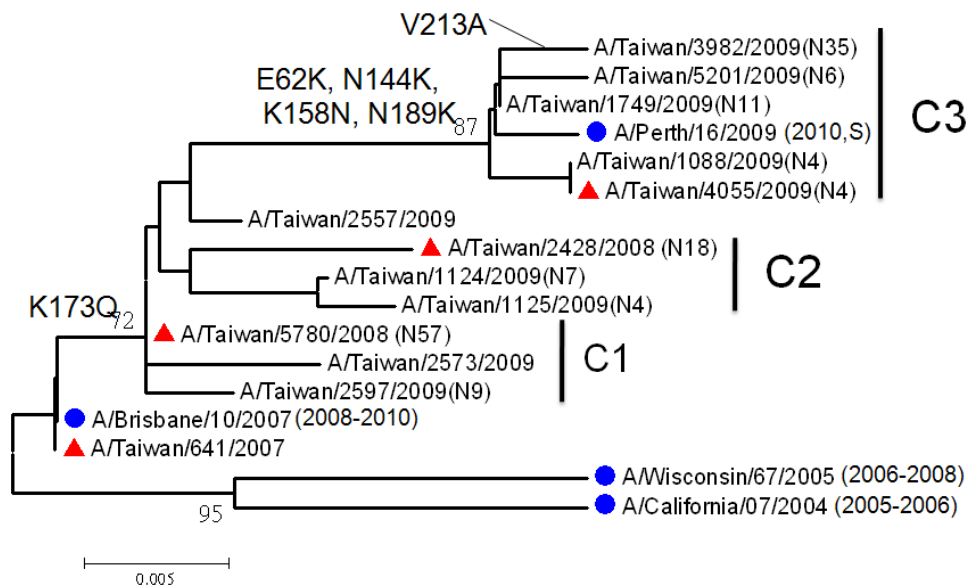
圖四、2008~2009 年台灣 A 型流感病毒 H1N1, HA 基因序列之親源樹狀圖。標示藍色圓形 WHO 建議之疫苗株，其後年代為使用期間；標示紅色三角形為台灣免疫雪貂之參考株。病毒株後之數字，代表相同序列分離株之數目。



圖五、台灣 2008-2009 年 A 型 H3N2 流感病毒 HA 基因氨基酸序列的變化。y 軸代表不同的分離病毒株依分離時間的先後排列，x 軸為不同氨基酸位置。以不同顏色代表不同氨基酸。



圖六、2009 年台灣 A 型流感病毒 H3N2，變異株演變情形。Bris/10: A/Brisbane/10/2007-like；5E-214T-269K:A/Taiwan/2428/2008-like; 158R-199P:A/Taiwan/1124/2009-like；62K-144K-158N-189K:A/Taiwan/4055/2009-like。



圖七、2008~2009 年台灣 A 型流感病毒 H3N2, HA 基因序列之親源樹狀圖。標示藍色圓形 WHO 建議之疫苗株，其後年代為使用期間；標示紅色三角形為台灣免疫雪貂之參考株。病毒株後之數字，代表相同序列分離株之數目。

表一、A 型流感病毒 H1N1 雪貂抗血清與其他分離病毒的血球凝集抑制測試反應。

POSTINFECTION FERRET SERA								
REFERENCE ANTIGENS	Date collected	TW/731	TW/951	Bri/59	TW/2832	TW/9042	TW/5857	Feature
A/Taiwan/731/2006	2006/7/4	1280	40	320	80	40	320	205M-206T
A/Taiwan/951/2007	2007/11/4	320	1280	640	320	80	1280	
A/Brisbane/59/2007	2007/7/1	640	160	1280	80	320	640	
A/Taiwan/2832/2008	2008/10/9	320	160	320	320	40	640	52D-53N-99R-205M-206T
A/Taiwan/9042/2008	2008/12/10	640	40	1280	40	640	320	158N-202A-206T
A/Taiwan/5857/2008	2008/12/08	640	320	640	320	80	1280	200S-202S
Tested viruses								
A/Taiwan/10093/2008	2008/08/05	320	80	1280	320	40	640	52D-53N-99R-205M-206T
A/Taiwan/0076/2009	2009/02/04	320	80	320	80	40	640	200S-202S
A/Taiwan/2571/2009	2009/02/05	640	320	320	160	160	640	158N-202A-206T, K52N
A/Taiwan/0149/2009	2009/2/28	160	160	160	80	40	640	158N-202A-206T, G164R
A/Taiwan/3631/2009	2009/3/3	640	80	1280	80	320	640	158N-202A-206T
A/Taiwan/3656/2009	2009/3/13	320	160	320	160	80	640	158N-202A-206T, N137K
A/Taiwan/1899/2009	2009/06/01	640	40	1280	40	640	320	158N-202A-206T

表二、A 型流感病毒 H3N2 雪貂抗血清與其他分離病毒的血球凝集抑制測試反應。

POSTINFECTION FERRET SERA							
REFERENCE ANTIGENS	Date collected	TW/03941	Bri/10	TW/5780	TW/2428	TW/4055	Feature
A/Taiwan/3941/2007	2007/7/19	1280	640	160	1280	640	
A/Brisbane/10/2007	2007/2/6	1280	320	40	1280	320	
A/Taiwan/5780/2008	2008/8/12	320	320	80	40	40	173Q
A/Taiwan/2428/2008	2008/12/24	1280	640	80	1280	640	5E, 173Q, 214T, 269K
A/Taiwan/4055/2009	2009/1/15	160	40	10	80	640	62K, 144K, 158N, 173Q, 189K
Tested viruses							
A/Taiwan/2557/2009	2009/01/19	320	80	80	160	160	45N
A/Taiwan/2573/2009	2009/02/02	320	160	40	640	80	54N, 312T
A/Taiwan/1088/2009	2009/02/05	320	160	160	160	1280	62K, 144K, 158N, 173Q, 189K
A/Taiwan/1124/2009	2009/02/11	80	40	40	320	160	158R, 199P
A/Taiwan/1125/2009	2009/02/11	320	160	80	320	160	5E, 158R, 199P
A/Taiwan/2597/2009	2009/02/12	320	80	80	80	320	157S, 173Q
A/Taiwan/1749/2009	2009/04/27	160	80	20	80	640	62K, 144K, 158N, 173Q, 189K
A/Taiwan/3982/2009	2009/07/30	80	20	20	80	1280	62K, 144K, 158N, 173Q, 189K
A/Taiwan/5201/2009	2009/08/02	40	20	10	80	640	62K, 144K, 158N, 173Q, 189K

表三、新型流感病毒 H1N1 雪貂抗血清與季節性 H1N1, H3N2，其他分離病毒的血球凝集抑制測試反應。

REFERENCE ANTIGENS	Date collected	POSTINFECTION FERRET SERA			
		California/07	TW/1338	TW/09042	TW/4055
A/California/07(H1N1)*	2009/4/9	640	640	<10	<10
A/Taiwan/1338/2009(H1N1)*	2009/5/24	640	1280	<10	<10
A/Taiwan/9042/2008 (H1N1)	2008/12/10	<10	<10	640	<10
A/Taiwan/4055/2009 (H3N2)	2009/1/15	<10	<10	<10	1280
Tested viruses					
A/Taiwan/496/20009	2009/8/10	1280	1280	<10	20
A/Taiwan/2826/20009	2009/07/27	1280	1280	<10	<10
A/Taiwan/3997/20009	2009/08/07	640	1280	<10	<10
A/Taiwan/7012/20009	2009/08/12	640	1280	<10	<10

*: pandemic H1N1 2009

98 年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：製備流感病毒之雪貂抗血清

主持人：劉銘燦 計畫編號：DOH98-DC-2011

1.計畫之新發現或新發明

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

雪貂實驗動物模式的建立，對台灣流感病毒監測幫助很大，對流感防治與疫苗株選擇亦是必須。