

李宋豬的過去、現況與發展

朱有田

臺灣大學 生物資源暨農學院 動物科學技術學系

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臺灣小型豬的田野調查。於 1975 年自蘭嶼引進蘭嶼豬至臺灣大學附設農業試驗場保種。1983 年將將蘭嶼豬與藍瑞斯 (Landrace) 豬雜交選育出具白色毛皮的李宋豬 (75% 蘭嶼豬, 25% Landrace)，並持續進行閉鎖式選育，維持近親品系至今。2015 年同時通過商標登記與命名登記。為改善李宋豬之品質與動物福利，2011 年轉移李宋豬至財團法人農業科技研究院 (簡稱農科院) 進行無特定病原 (Specific Pathogen Free, SPF) 化的異地保種與生產。2014 年臺大保種李宋豬生物安全提升至最少疾病 (minimum disease, MD) 族群。2015 年建立「李宋小型實驗豬」資訊與銷售網路平臺，提供品種背景、技術支援、訂購與產銷履歷等資訊。2017 年獲得國際實驗動物管理評鑑及認證協會 (AAALAC) 與 ISO9001-2015 認證。目前廣受生物醫學研究、醫療暨生技器材產業、生技新藥產業使用。李宋豬的全基因組已解序，未來會結合基因編輯技術、囊胚代償技術研發各項客製化研究與發展的可能性。總而言之，李宋小型實驗豬之動物模式開發，除可以增加小型豬的商業價值與保種效益外，整合人醫、獸醫與動物科學領域加速多元化生醫領域應用與創新產業開發。

關鍵語： 小型豬，李宋豬，動物模式

The past, present and future expansion of LeeSung Pig

Ju, Yu-Tien

Department of Animal Science and Technology, College of Bioresources and Agriculture, National Taiwan University

The development of miniature pigs as experimental animals in Taiwan started in the 1970s at National Taiwan University's (NTU) Department of Animal Science and Technology (formerly Department of Animal Husbandry). Prof. Lee T.Y. and Sung Y.Y. were the two professors who expanded field investigations. In 1975, National Taiwan University's Department of Animal Husbandry gathered an endemic population of Lanyu pigs from Lanyu Island at an experimental farm of the College of Agriculture, NTU. In 1983, crossbreeding of Lanyu pig with Landrace pig was first performed followed by selective breeding of pigs in isolated herds to produce white-coated Lee Sung pigs (75% Lanyu, 25% Landrace). In 2015, trademark registration was undertaken in conjunction with new breed registration. To improve the quality of Lee Sung pig, its welfare and off-site conservation, some pigs were transferred to the Agricultural Technology Research Institute to establish a Specific Pathogen Free (SPF) population. The herd at NTU was also promoted to the status of a minimal disease population. Also, in 2015, a specific website was established for registering Lee Sung pig's basic data, technical support, and animal traceability. In 2017, certifications were obtained from the authentication association, AAALAC and ISO (ISO9001-2015). These standards are widely used in biomedical research, medical services, and medical equipment industries. The entire genome sequence of Lee Sung pig is also available meaning genome editing technologies, and blastocyst complementation technologies can be applied for the development of customized research models. In conclusion, the development of the Lee Sung pig animal models has not only increased the small pig's commercial value through the benefits of breed conservation, but has also added benefit to human medicinal research as well as to the fields of veterinary and animal science to help accelerate the development of biomedical innovations and other applications.

Key Words: Miniature pig, Lee Sung pig, Animal model

一、緒言

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。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。雖然非人類的靈長類動物無論在各方面皆與人類接近，但飼養成本高與動物倫理的爭議性高。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，而且失敗率高，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。小型豬動物模式成為新藥開發重要的轉譯平臺。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，以下簡稱臺大動科系）李登元與宋永義兩位教授展開臺灣小型豬的田野調查。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，體重與人相近。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）。臺大動科系李宋豬選育保種至今仍持續進行閉鎖式選育，維持近親品系至今。維持近親品系的重要性，是成為一個實驗動物必須的要件，可使得利用李宋豬的研究，獲得一致的結果。

二、生物醫學品質提升

為了提升李宋豬的品質與生物安全，2011 年臺大動科系經由生物材料轉移程序，將李宋豬轉移至財團法人農業科技研究院動物科技研究所（簡稱農科院）進行無特定病原（Specific Pathogen Free, SPF）的異地保種與生產，稱為 SPF 族群。臺大李宋豬經由農科院的李宋豬的 SPF 清淨化後，將可以應用至如疫苗測試、生物醫材運用與皮膚敷料等對生物安全品質需

求較高的研究與運用上。2014 年臺大生農學院動科系啟用水簾式新豬舍，為清淨化豬隻，從農科院引回 SPF 李宋豬，強化環境與飼養管理的生物安全與疾病監控，將臺大動科系保種李宋豬族群品質提高至最低疾病族群（minimum disease, MD）。此 MD 族群將可以供應一般研究與教學利用。為符合動物福利、人道運輸、飼養管理操作標準化、風險管理與客戶滿意度，農科院已獲得國際實驗動物管理評鑑及認證協會（AAALAC）與 ISO9001-2015 國際認證；臺大李宋豬族群亦獲得 ISO9001-2015 國際認證，使得李宋豬的生產與管理獲得品質的保證。2015 年通過商標登記，同時通過命名登記，李宋豬得以符合畜牧法用於產銷開發。



圖 1.臺大動科系保種李宋豬族群。

為推廣李宋豬，2015 年臺大生農學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，同時提供飼養管理、獸醫協助、實驗技術等等相關支援。所提供的技術支援除一般的飼養管理諮詢外，亦提供電腦斷層、血管造影、核磁共振造技術、無線生理監控、行為軌跡監控等等技術（圖二）。



1975至1980年因應「發展豬隻供作醫學研究之用」的政策，開始進行開發本地小耳種實驗動物用小型豬的育種及保種計畫，其中包括李宋豬。李宋豬之基礎種為蘭瑞斯種與藍瑞斯種。蘭瑞斯種原為自臺灣東南方外海蘭嶼島的黑色小型豬種 (miniature pig)。

1975年，國立臺灣大學畜牧系 (即現今動物科學技術學系) 畜產研究室以自蘭瑞斯種之一公三母小耳種為基礎換種進行繁殖。經性能觀察與近親配種選育後，供作育成李宋豬之母系品種 (maternal breed)。藍瑞斯種之原始種畜群係購自民間種豬場選種繁殖之後裔種公豬，並作為育成李宋豬之父系品種 (paternal breed)。李宋豬之育種乃將蘭瑞斯種與藍瑞斯種雜交一代母豬回交配種繁殖公豬，以繁殖具有75%蘭瑞斯種與25%藍瑞斯品種組成之後代，作為近親配種與選育，因成熟體重低於70公斤，故李宋豬屬小型豬。李宋豬育成目標乃以選育出體型小、白色毛皮、鬃毛好且與蘭瑞斯種保種品系有顯著遺傳分化等特徵以供未來作為生物醫學研究的動物模式。

圖 2. 「李宋小型實驗豬」資訊與銷售網路平臺。

三、代養試驗場域與動物模式開發

蘭嶼豬與歐亞豬種之間有很遠的遺傳關係。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，器官移植、醫學美容、組織工程、皮膚燒燙傷試驗、寄生蟲感染試驗、牙齒萌發再生試驗、代謝症候群、心血管疾病、幹細胞、腦心智、癌症醫學、角膜形成術與眼球發育研究。為了解決小型豬訂購與使用單位在飼養空間不足與缺乏豬隻飼養管理經驗，臺灣大學實驗動物資源中心與農科院同時提供隔離密閉式過濾空調及全外氣空調試驗動物房、生醫試驗手術房設施。生物醫材服務項目更包括：初代及二代 SPF 李宋試驗豬及最低疾病 (MD) 試驗豬生產供應、生醫用皮膚敷料、骨材、豬隻器官、組織、血液、DNA 材料採集供應 (圖三)。另外，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。目前，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。李宋豬之全基因組 DNA 序列解序可幫助未來想利用基因編輯技術產製基因突變的豬隻，進而研究該基因功能。



圖 3.李宋豬電腦斷層造影。

四、未來展望與結論

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。但基因轉殖技術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已獲有胚幹細胞株的模式物種 (如小鼠)，因此當時還無法將基因剔除技術運用在豬的動物身上。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，在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客製化的產製出人的組織，作為醫材。這項技術也可降低異種器官移植所產生嚴重的免疫排斥後果。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，李宋小型實驗豬之動物模式開發，除可以增加小型豬的商業價值與保種效益外，整合人醫、獸醫與動物科學領域加速多元化生醫領域應用與創新產業開發。