



植物

与



病原体

就在纽约和华盛顿遭受 9.11 恐怖袭击数周后，含有炭疽芽孢的信件被寄往纽约的报社、电视台和国会的两位参议员。尽管信件仅仅几封，却造成 22 人感染（炭疽）并有 5 人死亡。更为严重的是，这次的生物恐怖袭击让人们为今后是否还有范围更广的恐怖袭击而感到惶恐不安。如今佛罗里达中央大学（University of Central Florida）的学者们正在研发一种可以迅速生产数以千万份计、更为安全的炭疽疫苗的新技术以应对今后可能发生的炭疽袭击。

早在 1960 年，美国的微生物学家就用炭疽杆菌生产炭疽疫苗。该菌的毒素主要是由水肿因子（EF），致死因子（LF）和保护性抗原（PA）构成的。水肿毒素使感染的局部水肿，致死因子造成细胞坏死或丧失活力，这两种毒素产生侵害都需要保护性抗原在细胞上形成的通道——保护性抗原和蛋白质受体联结后产生一种联合体，让这两种毒素附着其上。

据 Stephen Leppla，美国过敏与感染性疾病研究中心（NIAID）的一名资深研究员说，如果没有保护性抗原，炭疽杆菌就不会引起感染，“它将从根本上失去活力，毒力也会减弱”。如今的炭疽疫苗正是基于这个原理，将无毒力的保护性抗原接种到体内以产生抗体。这样，将来如发生炭疽暴露，这些抗体就可以中止感染。

寻求保护性抗原

可是，如何获得大量的保护性抗原是个问题。仅有一家公司，密执安州蓝星市的生物港公司（BioPort）经 FDA 许可，获准在美国生产炭疽疫苗。据生物港公司发言人 Kimberly Brenne Root 女士介绍，公司用发酵法每年仅能生产八百万份炭疽疫苗。这对于满足美国国防部（DOD）和卫生福利部（HHS）储备并为军人接种的需要来说已足够了，但无法满足遭遇广泛袭击时为大量市民的接种。

2004 年，为了生产更多的疫苗，美国政府将一个 8.775 亿美元的合同授予加利福尼亚州布里斯班的 VaxGen 公司，要在 2006 年年底生产 7500 万份疫苗。然而，一系列的挫折还是造成了拖延。2006 年 5 月 10 日，公司官员证实，即便以最快的速度，第一批疫苗也不可能于 2007 年下半年之前交付。

同时，生物港公司生产的疫苗的不安全性也引起了人们的关注。几名参加过海湾战争的人员报告说接种后出现健康方面问题。还有报告说该疫苗会引起心脏病、心血管疾病、癫痫、海湾战争综合征，甚至死亡。有正式记录的副作用包括接种部位的疼痛肿胀，炎症、类流感症状、不适、皮疹、关节痛和头痛等。生物港公司的疫苗可能被少量的水肿因子和致死因子所污染而导致了不良反应。

为了解决这些问题，亨利·丹尼尔（Henry Daniell），佛罗里达中央大学的分子生物学和微生物学教授，一直致力于研究获得大量不含水肿因子和致死因子的“干净的”保护性抗原的方法。现在他认为终于找到了。

翻开新的一页

丹尼尔和他的研究小组先从炭疽杆菌分离到保护性抗原的基因，然后把这基因插入烟草作物中。“这对烟草作物有很多好处，”丹尼尔说，“这些烟草作物可以生产出大量生物质……还有，我们不想在粮食作物中生产疫苗以免交叉污染或者在装运时和别的粮食混在一起”。（虽然烟草在装运时也可能被搞混，但点燃烟草吸烟时其中所含的保护性抗原会遭到破坏。）更重要的是，丹尼尔说：“烟草作物的基因操作非常简单。”

丹尼尔的小组选择从叶绿体而不是细胞核插入基因，因为他们可以得到更多的保护性抗原。收获烟草时，丹尼尔的小组发现

每株作物都产出了约 150 毫克炭疽保护性抗原，这样就可以从每英亩烟草作物中得到用于制造 3.6 亿份疫苗的保护性抗原。由于仅提取烟草中的保护性抗原，所以由此生产的疫苗比发酵法的疫苗更纯。

把保护性抗原给小鼠接种，这些啮齿类动物体内就产生了很高水平的抗保护性抗原的抗体。免疫后的小鼠被送往美国过敏与感染性疾病研究中心接受炭疽毒素试验。Leppla 给小鼠注射 150 毫克的炭疽毒素——小鼠致死量的 1.5 倍。但小鼠存活了，证明这种新方法可以生产有效的疫苗。这个发现发表在 2005 年 12 月的《感染与免疫》

（*Infection and Immunity*）一文上。

可行性考虑

印度新德里 Jawaharlal Nehru 大学的生物技术中心主任 Rakesh Bhatnagar，也从事植物生产炭疽疫苗的研究。他签署过一份商业合同，合同要求生产的炭疽杆菌保护性抗原的数量超过了当时生物港用发酵法生产的能力。他相信丹尼尔的研究很重要，它表明植物中提取的保护性抗原可以保护动物免于感染炭疽。但他也认为植物生产疫苗还需假以时日。

“目前研究人员只在少数植物进行了蛋白质表达，也只在小动物身上试验，”Rakesh Bhatnagar 说，“植物疫苗的研发还有很长的路要走，因为该行业要求高生产力的成功运作。另外，每项工作须得到政府许可，这都需要时间。但是，如果让我估计的话，也许还要花十年时间。”

丹尼尔却不同意这样的估计。他说，如今用于对付生物恐怖的

妙用烟草 对抗炭疽

疫苗审批都在“快车道”上，因此获得许可根本不需十年那么长时间。

美国国防部一名不愿公开姓名的发言人声称对植物生产炭疽疫苗感兴趣，但这须经FDA认证许可。他还说：“目前国防部有足够的、经FDA许可的炭疽疫苗以供接种。而一旦炭疽疫苗的供应突然增多，对普通市民购买炭疽疫苗的限制将放宽。”

一项成长的产业？

然而，丹尼尔和他的小组并没有满足于生产3.6亿份炭疽疫苗。他们觉得这现在的初级阶段要走向更远大的目标：发明长在水果里的疫苗，让人们吃水果时就被接种了。

把疫苗放在植物或水果中的想法最早出于现任亚利桑那州立大学传染性疾病与疫苗学中心的副主任 Charles Arntzen。他于1992年在赴泰国考察途中看到一位母亲喂她孩子吃香蕉时萌发了这一想法。Arntzen的想法很简单：如果我们能让疫苗直接从水果中生长出来而免除预防接种的层层障碍，你觉得怎样？

许多疫苗由于昂贵的发酵槽而难以生产，由于必须冷藏而难以运输，由于受限需要卫生专业人员接种而难以普及。所有这些因素使得在发展中国家人群中推广接种特别困难。Arntzen和他的同事们仍按这个思路继续进行探索，在2005年3月1日《美国国家科学院学报》(Proceedings of the National Academy of Sciences)上他们总结道：植物（例如土豆）中生长的口服乙肝疫苗应列入全球免疫策略中的可行的一个部分。



军人优先，那么其他人呢？政府储备了足够的疫苗供应军队，却无法满足公众的需求。（上图）Monica Carpenter, 美空军医务人员为伊拉克机械军士 Ricky Anderson 接种炭疽疫苗。

然而，在我们通过吃香蕉或土豆来加强免疫前，研究者们还有几个关键问题有待解决。

首先，要有一个方法使疫苗的剂量标准化。“其他疫苗都有非常准确的剂量，”Bhatnagar说，“对于植物疫苗，你如何判断？植物中的疫苗剂量水平变化范围可能很大。”

另一个重要问题是植物生长往往要数月时间，甚至像烟草这样的生长快的植物也是如此，而细菌的发酵仅需几天甚至几个小时就可以了。但另一方面，植物生长疫苗相对于发酵法来说更便宜，产量也更大。

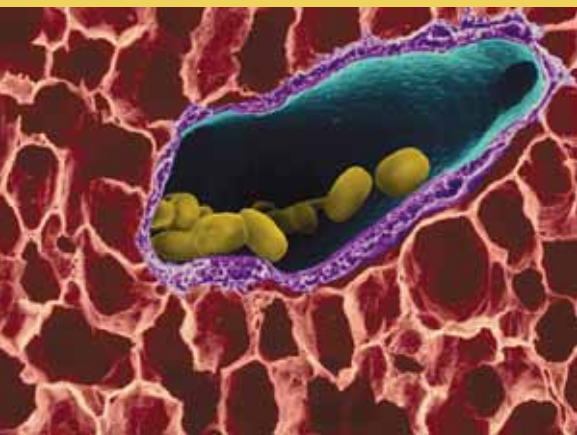
尽管还有不少障碍，但丹尼尔相信他在烟草

中的研究成果可以在未来的某天变成炭疽疫苗。他的研究小组还从事在烟草中产生霍乱、阿米巴、鼠疫和丙肝等其他疾病的疫苗抗原的研究。

“如果疫苗在植物细胞中产生，干燥后的细胞可以放入胶囊分发，因为细胞壁早已保护了蛋白质，”丹尼尔说，“不同的分发方法还有待于认可，但疫苗的费用可以从一百美元降到几美分，因为基本上你所要做的全部工作只是将植物磨成粉并装进胶囊。从这个角度说，我们攻克任何障碍是值得的，因为它将给予我们巨大的回报。”

—Graeme Stemp-Morlock

译自 EHP 114:A364-A367 (2006)



沉睡的巨人？尽管没人能预测何时、何地炭疽爆发会发生，但这种巨大的威胁迫使研发足够的疫苗成了当务之急。（上图）肺组织中的炭疽杆菌芽孢。

参 考 读 物

- Joellenbeck LM, Zwanziger LL, Durch JS, Strom BL, eds. 2002. The Anthrax Vaccine: Is It Safe? Does It Work? Committee to Assess the Safety and Efficacy of the Anthrax Vaccine, Medical Follow-Up Agency. Washington, DC: National Academies Press. Available: <http://darwin.nap.edu/books/0309083095/html/>.
- Koya V, Moayeri M, Leppla SH, Daniell H. 2005. Plant-based vaccine: mice immunized with chloroplast-derived anthrax protective antigen survive anthrax lethal toxin challenge. *Infect Immun* 73: 8266-274.
- Leppla SH, Robbins JB, Schneerson R, Shiloach J. 2002. Development of an improved vaccine for anthrax. *J Clin Investig* 110:141-44.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. December 2005. Anthrax [fact sheet]. Available: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/anthrax.htm>.
- Watson J, Koya V, Leppla SH, Daniell H. 2004. Expression of *Bacillus anthracis* protective antigen in transgenic chloroplasts of tobacco, a non-food/feed crop. *Vaccine* 22:4374-384.