



本刊取得美國麻省理工學院Technology Review  
期刊圖文授權  
Technology Review,  
Published by MIT.  
TECHNOLOGY REVIEW  
internet URL: www.  
technologyreview.com

**MIT  
Technology  
Review**



# 抗疫有功， 基因體監測漸成顯學

拜基因體監測之賜，  
我們得以發現新的新冠變種病毒，  
摸索出因應之道。  
這項技術還有何其他好處？

撰文／諾汀（Linda Nordling）  
攝影／歐瓦吉（Lee-Ann Olwage）  
翻譯／連育德

基因體研究人員奧利韋拉是南非流行病  
因應與創新中心的主任。



來到南非的史德蘭波希大學（Stellenbosch University），新建不久、造價1億美元的生物醫學研究大樓外頭，奧利韋拉（Tulio de Oliveira）在停車場來回走著，顯得形單影隻。1月初，南非正值盛夏，學生與教職員大多放假去了，但奧利韋拉不得閒，正在跟南非總統拉馬福薩（Cyril Ramaphosa）進行電話會議。

這是他們這1個多月來第二度通話，第一次是在他的基因體定序實驗室發現新冠變種病毒後不久。他們今天討論的不是這個，奧利韋拉不願意透露細節。電話講了一段時間，奧利韋拉走來走去，他事後坦誠自己是個沒有耐性的人。不過，看到自己的研究成果能夠左右政策，他覺得很欣慰。

「疫情改變了科學的研究方式，」他講完電話後對我說。首先，科學步調加快。6個星期前，南非第一大省豪登省（Gauteng）的新冠確診人數再度激增，讓他的研究團隊突然覺得「不太對勁」，因此展開一連串的定序工作，結果只花了1天時間，就發現是一個具有高度傳染力的變種病毒在作祟，也就是如今大家熟知的Omicron病毒。他們將結果呈報衛生部長與總統，又花了1天檢驗流程。2021年11月25日，奧利韋拉將這個新發現公諸於世。

相較於先前幾個變種病毒，Omicron更容易躲避人體的免疫防禦機制，至今已蔓延全球各地，釀成空前疫情。2022年1月初，Omicron疫情的單週病例成長率在歐洲達65%、東南亞達78%、美洲達100%。死亡人數亦有增加，只是速度較慢。

儘管疫情擴大，但多虧了奧利韋拉的團隊在11月檢測到變種病毒，全球得以及早獲得關鍵的預警。接下來的幾個星期，科學家針對Omicron病毒進行一連串測試，立刻展開大規

模實驗，想要了解Omicron對現有新冠疫苗的敏感度，它的感染率與致死率又是如何？政策方面，這個發現也帶動追加劑施打人數增加，而各國也再度祭出限制措施與旅遊禁令。

疫情爆發前，奧利韋拉在位於德班市（Durban）的根據地為幾種重大疾病定序，例如茲卡病毒、屈公病毒（Chikungunya）與結核病等。新冠疫情為他的研究領域注入前所未有的資源，政治圈也對他的研究成果產生莫大興趣。走進他成立不久的流行病因應與创新中心（Centre for Epidemic Response and Innovation），實驗室裡裝備有幾百萬美元的設備，絕大多數都是其他單位的捐助，包括財力雄厚的實驗室、各國國際衛生組織、製造商等。這裡最終預計成為非洲最舉足輕重的定序實驗室。

隨著新冠疫情蔓延，全球各地爆發基因體定序潮。目前上傳到全球共享流感數據倡議組織（GISAID）這個全球資料庫的病毒序列已經超過750萬筆，科學家將幾百萬筆資料整理出3個圖表，追蹤新冠病毒的演化過程，定序筆數與分享數目比其他病菌更多。此外，某些地方原本並沒有定序技術，如今愈來愈常見，未來對偵測到新的威脅很有幫助。

有了大量新冠病毒數據，科學家幾乎得以即時追蹤病毒如何演化。主持英國新冠病毒基因體學聯盟的劍橋大學微生物學家碧考克（Sharon Peacock）說，也因為病毒數據，基因體定序在公衛政策的角色徹底轉變，「在以前的疾病威脅中，大家把定序當成是事後研究工具，」碧考克說：「我們現在發現定序可以提供具體可行的資訊。」

科學家針對新冠病毒的基因定序找出變異，想知道能否預測出變異株在人體的行為，

甚至預估病毒下一步會如何演變。全球各地的定序工作存在落差，變異株可能在未經偵測的情況下傳播，儘管如此，非洲等大陸的定序產能已經大幅增加。奧利韋拉與同事希望再接再厲。

關注新冠病毒的同時，他們也考量到基因體定序蓄積了不少研究動能與資金，希望趁勢研究其他疾病，如結核病、HIV與病毒性肝炎，也希望了解能否借重定序技術之力，克服目前致死率日增的抗生素抗藥性。

這項研究工作要看到完整成果，恐怕必須等到疫情落幕很久之後。

目前的病毒基因體定序技術相對簡單。為了定序新冠病毒的基因體，科學家會從病患樣本（例如呈陽性的測試拭子）分離出病毒RNA，接著將RNA加工成定序儀可以讀取的形式。

20年前，定序一個人類基因組要花1億美元，現在費用不到1千美元。然而，為了尋找新的變種病毒就定序每個陽性樣本，仍舊不具成本效益，因此奧利韋拉與團隊優先處理高危險區的樣本，亦即國家級實驗室或在地醫生通報感染人數意外增加的地區。

藉由他稱為「非線性定序」的重點突破方式，研究團隊成功在南非發現值得關注的兩種變種病毒，並發出警告：一個是2021年11月的Omicron，另一個則是更早1年在東開普省（Eastern Cape）發現的Beta變種病毒。

快速偵測到傳染力更高的新冠變種病毒，雖然有助於各國政府與公衛體系採取行動，卻難以抵擋疫情傳播。但碧考克說，知道有新的

變種病毒出沒，確實為大家爭取到一些應變時間。科學家證實Omicron病毒更容易躲避人體免疫防禦後，許多國家陸續推出疫苗追加劑，「即時定序在疫情期間發揮很大的效益，這點絕對沒有人懷疑。」她說。

定序技術對住院或死亡人數有何確切影響，並不容易量化，但從一項研究或可看出端倪。美國科學家以南非等國為研究對象，蒐集Omicron病毒的行為數據，在1月初提出預估：倘若追加劑施打人數加倍，預計可以在4月底前預防4萬1千人死亡、逾40萬人住院。

加拿大溫哥華西門菲莎大學（Simon Fraser University）的基因體數據專家葛莉芬斯（Emma Griffiths）說，透過基因體監測，我們能夠了解為什麼診斷工具、疫苗、治療方式的效力隨時間遞減，進而更新抗疫武器。她補充說，疫情還催生出跨境共享基因體數據的框架，有助於防治未來的疫情；另一個重點是，隨著全球掀起新冠病毒定序熱潮，疫情前沒有、或幾乎沒有定序技術的地區也建立起相關技術。

在秘魯利馬市，卡耶塔諾赫雷迪亞大學（Universidad Peruana Cayetano Heredia）微生物學家津山（Pablo Tsukayama）說，爆發疫情前，基因體定序在秘魯屬於非常「利基型」的技術，但自2020年4月以來，他的實驗室獲得愈來愈多政府資金，因此得以在2021年中發現Lambda變種病毒。

可惜他發現得太晚，秘魯還是爆發一波Lambda疫情，超額死亡率排名全球前列，但他表示，秘魯現在建立起定序能力，未來將可追





蹤源自於亞馬遜雨林的新病原體，因為亞馬遜的生物多樣性豐富，疾病很有可能由動物傳染給人類。

「我們必須要能及早拉警報，」他說：「這是我的實驗室正在走的方向。」

從利馬往南2千哩，來到阿根廷首都布宜諾斯艾利斯，康柏絲（Josefina Campos）也受惠於疫情期間的定序熱潮。她的基因體實驗室在疫前並不從事基因體監測，因為定序是回溯型的科學工作，而不是輔助公共衛生的工具。如今，「每個人都想要定序，」她說。

「疫情讓我們闖出名號，」康柏絲說。她負責一家新成立的研究機構，從事即時基因體監測，工作內容不只針對新冠病毒，亦涵蓋其他疾病。其中一項計畫將密切關注結核病：阿根廷的病例數經過一段時間的下滑後，自2013年起每年成長逾2%，她的實驗室將研究結核菌的抗藥性，協助醫生判斷採用何種治療方式。

康柏絲另外參與的一項計畫，旨在將阿根廷的定序工作去中心化，整合全國各地的定序據點，建立起聯邦級網絡。「樣本從阿根廷北部送來布宜諾斯艾利斯，驗完再送回去，我們沒有時間這樣空等。」她說。

拜奧利韋拉等專家之賜，非洲的定序實力亦迅速增強。2020年

奧利韋拉的實驗室有4台新的定序儀，市價合計300萬美元，但全數是其他機構的贊助。

10月，位於衣索比亞阿迪斯阿貝巴市（Addis Ababa）的非洲疾病管制暨預防中心（Africa Centres for Disease Control and Prevention）宣布，將啟動一項病原基因體研究計畫，資金高達1億美元，資助單位包括定序設備公司 Illumina與牛津奈米孔（Oxford Nanopore）、蓋茲基金會（Bill & Melinda Gates Foundation）與微軟。跟其他基因體投資專案一樣，這項計畫將鎖定新冠病毒以外的疾病。

奧利韋拉目前所在的史德蘭波希大學醫學校區裡，不乏南非一流的人類遺傳學家與當地致死疾病（如結核病）專家。樣本原本必須送到非洲以外定序，如今這些專家在奧利韋拉的新實驗室裡就能做到，還能支援非洲大陸的定序工作。

2021年11月，流行病因應與創新中心舉辦第一場定序工作坊，共有來自15個非洲國家的專家參與，接受新冠病毒的定序訓練。考量多數與會者的國家只有相對基本的實驗室，奧利韋拉並未讓大家進到他的高科技實驗室受訓，而是在會議室裡搭起臨時實驗室。奧利韋拉說，設施比較簡單，這樣參與者才能知道回國後能做到什麼程度，許多人回國後劍及履及，現在已經在定序新冠病毒樣本。

各界為了解新冠病毒，已經投入數10億美元的研究資金，再加上累積了大量的定序數據，科學家再度有機會嘗試之前難以達成的工作，那就是預測新冠病毒與流感等病毒如何演化。

科學家每年會挑選下一個流感季節可能會流行的流感菌株，進而生產疫苗，但預測的準

確率只有一半左右，近年也不乏預測錯得離譜的例子。簡單來說，光是觀察去年的幾個流感菌株，希望從中判斷出未來一年哪個菌株會大流行，難度非常高。

科學家如今握有新冠病毒的演化數據，企圖藉此進行類似預測，只是效果好壞不一。根據2021年6月的一份預印本論文，科學家爬梳全球共享流感數據倡議組織的資料庫，分析了逾90萬種新冠病毒棘蛋白，亦即病毒打開人類細胞的「鑰匙」（細胞是病毒發生突變的地方），希望從之前幾個變種病毒的演化情況取經，找出未來可能會出現何種突變。

論文作者之一、舊金山免疫學公司Vir Biotechnology首席數據科學家特蘭提（Amalio Telenti）說，論文發表後半年，Omicron病毒現蹤，等於為上述的概念進行「壓力測試」。他與研究同仁在今年1月證實，Omicron病毒是他們之前發現可能的突變之一，但一種狀況是從已知的突變中預測哪個可能會流行，一種狀況是具體預測下一個突變，兩者存在很大的差別。

為什麼後者這麼難達成呢？科學家調整新冠病毒棘蛋白的每個組成單元，觀察這樣會如何影響它在實驗室裡的特性，但同時觀察多項突變會導致預測工作更加困難。

想測試棘蛋白中兩種突變組合的所有可能性，需要製造出約80萬個版本。三重突變組合的版本數目可能增加到10億種，數量之大，實驗室難以預測，至少使用現有方式辦不到。

其他科學家以新冠病毒數據訓練人工智慧，希望藉此開發出病毒演化模型，但西雅圖佛萊德霍金森癌症研究中心（Fred Hutchinson Cancer Research Center）的病毒演化專家布魯恩（Jesse Bloom）說，即使這樣能取得一些大



方向的寶貴資訊，這個目標還是很難，甚至不可能預測病毒會如何演化。他說，突變本來就是隨機發生，因此一般認為病毒演化無法預測。也就是說，如果疫情重頭來過，變種病毒可能跟現在的不一樣。

但布魯恩認為，即使無法預估病毒會如何演化，但基因體數據不斷累積，有助於預測特定變種病毒的行為。

他指出，科學家將Omicron病毒送交實驗室測試後，很快就評估出它遇到不同的免疫防禦機制會有何狀況。但他說：「我們必須做得更好、更快。」他認為，知道變種病毒的序列後，研究它會如何作用，再搭配蒐集到的相關數據，進一步了解突變對病毒行為的影響，最終可能只要觀察新型變種株的序列，就能判斷它是否更容易傳染或造成更多危險症狀。

位於士里夫波特市（Shreveport）的路易斯安那州立大學免疫學家卡米爾（Jeremy Kamil）說，大家目前念茲在茲都是新冠病毒與疫情。但透過疫情的相關研究，我們也能更深入了解寄生蟲疾病（如瘧疾）、抗生素抗藥性、致病性真菌與黴菌、病毒如RSV（一種可能導致

儘管如此，奧利韋拉說：「不需要造價幾百萬美元的設備也能進行基因體監測。」他希望協助其他專家以更少的成本做得更多。



2021年11月，  
流行病因應與創新中心  
舉辦第一場定序工作坊，  
共有來自15個非洲國家  
的專家參與，  
接受新冠病毒的定序訓練。

嬰兒死亡的呼吸感染)等。受惠於基因體偵測系統，這些病原的衝擊可望降低，拯救人命也節省成本。

牛津大學抗生素抗藥性基因體監測全球健康研究中心(Global Health Research Unit on Genomic Surveillance of Antimicrobial Resistance)主任安奈森(David Aanensen)說，與病毒比較起來，從基因序列來預估細菌的行為更加複雜。原因之一在於細菌比病毒複雜得多，複製的方法也更複雜。

但他說，無論是細菌還是病毒，監測基因體的基本概念大同小異，目標是要找到令人擔心或有抗藥性的變異株，找出它的傳播途徑，善用基因體數據來了解它為什麼會跟藥物玩貓捉老鼠。這樣或許能夠及早發現抗藥性病菌，迅速消滅，以免釀成地方性流行病。「因爆發新冠疫情，才有辦法讓這項工作動起來。」安奈森說。

但卡米爾表示，發展至今，還有很大的成

長空間，原因不是成本高昂，而是受到缺乏合宜法規、不願分享數據、無人帶頭領導等因素使得進展有限(至少美國是如此)，「感覺就像我們在黑暗中走來走去。」他說。

英國的碧考克認為，應該以基因體定序技術為基礎來研發與推出現有病毒與有害細菌的疫苗。她說這點現在應該比較容易做到，因為許多相關基礎建設在疫情期間陸續到位。她也希望，定序技術的場域可以從實驗室轉到醫院，藉此提供即時相關數據，例如抗藥性疾病的傳播方式。這是因為使用方便的可攜式定序儀愈來愈進步，由醫院進行也能夠改善感染控制與病患護理。

儘管定序技術比以前便宜許多，但基因體監測的成本會很高昂。儘管如此，牛津大學的安奈森認為，有些標準的實驗室測試定期進行，例如測試會導致肺炎、腦膜炎與敗血症的肺炎鏈球菌，可以用基因體定序來取代，抵銷部分成本。「這是一大筆投資，但好處很多，」他說：「可以追蹤與搶先掌握新的菌株譜系，進而推動開發出新的防治方法。」

回到南非，奧利韋拉計畫上半年讓新實驗室的產能全開，接著希望為流行病因應與創新中心籌資1億美元，半數將資助全球各地缺乏定序經費的研究計畫。他表示，會優先考慮有機會對健康與政策產生立即影響的研究。

「南非有一點做得很好，而且可能比全球其他國家都好，那就是非線性定序。對公共衛生有影響的因素都應該優先定序。」他說。對於這股定序動能是否能夠維持到疫後時代，他樂觀以對。■

---

諾汀(Linda Nordling)是駐南非的自由記者。

---

Copyright©2022, Technology Review. All Rights Reserved.