

臺灣森林抗癌植物的栽培與生產

◎文、圖/林業試驗所育林組·張淑華 (shchang@tfri.gov.tw)、何政坤

根據世界衛生組織WHO (2014)指出全球在2012年有14.1百萬癌症新案例，其中8.2萬人因癌症死亡，佔全球死亡人數的14.6%。為了對抗癌症，許多治療方法包括手術、放射線、荷爾蒙、標靶、生物療法等，都是非常昂貴且有副作用的療法。因此從天然植物篩選低成本、低或無毒性之有效抗癌成分成為研究方向，從1963年至2010年來經美國食品藥物管理局FDA核准的抗癌藥物，有74.8%來自天然物，其中以長春花(4種)、盾葉鬼臼(3種)、喜樹/青脆枝(3種)、紅豆杉(4種)的衍生藥物最多，且在近幾年來都有新藥研發(Tyagi and Prasad 2015)，2012年由日本粗榧提煉的高三尖杉酯鹼，也核准用於治療慢性骨髓性白血病。上述在全球重要的抗癌植物中，除長春花原生在馬達加斯加、印度，其它在臺灣森林資源都有原生或親源植物，可以生產相同

的抗癌成分，其中青脆枝與紅豆杉都發展成栽培產業，生產抗癌藥物。與盾葉鬼臼同屬小檗科的八角蓮(*Dysosma pleiantha*)也含有抗癌成分鬼臼毒素(podophyllotoxin)，被稱為東方鬼臼，有分類學者認為與鬼臼同屬。臺灣粗榧與日本粗榧同屬，原認為抗癌成分高尖三酯鹼(homoharrintonine)低，但經母樹選拔，也發現含有高濃度的品系。這些森林植物，在近幾年林試所都有相當程度的研究，利用栽培生產植物原料，或利用生物反應器生產抗癌成分。

抗癌植物的選拔與生產利用之研究架構

為使得原生抗癌植物能進行系統研究，我們架構了抗癌植物的研發模式(圖1)，首先調查抗癌植物在臺灣的分布，採集母樹枝葉與果實，進行成分分析與利用枝葉扦插及組織培養培育苗木。當選拔出枝葉含有高濃度

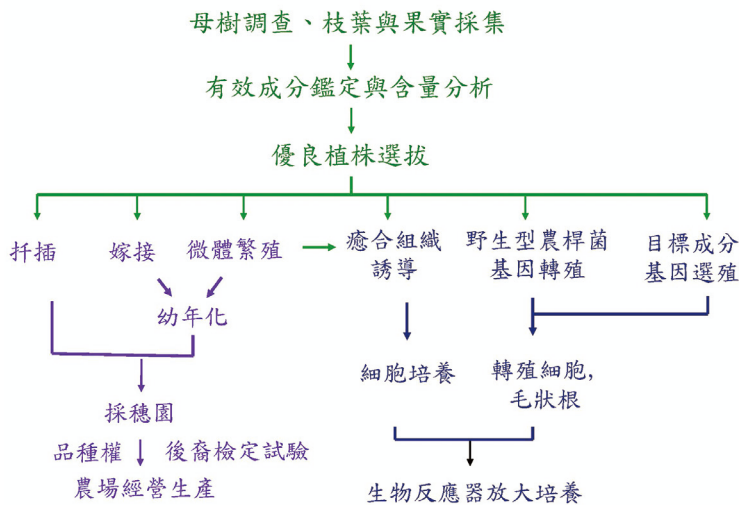


圖1 森林藥用植物選拔與植物原料生產模式。

藥用成分的母樹時，即利用無性繁殖大量培育營養系苗。如因老樹的枝葉不易扦插發根，或者發根後因生理年齡生長緩慢，或因生長惰性無法直立生長，可利用嫁接在年輕的種子苗，促進苗木的年輕化或利用組織培養的微體繁殖大量繁殖年輕化苗木。經選拔培育之優良化學品系，在臺灣選擇適量產栽培區，建立營養系檢定，評估枝葉、目標成分產量與生產成本，確定具有商業化生產潛力後，建立該化學品系的採穗園，量產培育營養系苗及評估申請品種權保護的可行性。另一方面利用組培苗發展的細胞與毛狀根培養，選殖可促進目標成分合成的基因，建立基改細胞與毛狀根，利用生物反應器生產目標成分，評估比較農場生產與生物反應器生產的商業化潛力，提供產業生產抗癌藥物的最佳選擇策略。

鬼臼毒素的生產

被列為瀕臨絕滅的植物的八角蓮是林試所最早發展抗癌藥物組織培養的植物，在1987年即建立八角蓮的微體繁殖與體胚再生，林試所也提供八角蓮根莖原料給英國分析鬼臼

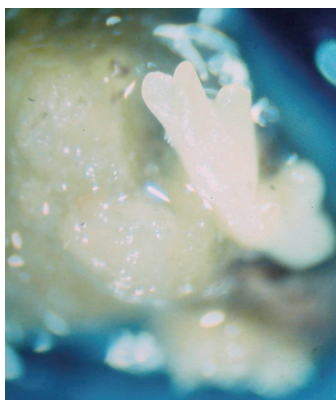
毒素的含量，不過當時檢測含量並不高。根據 Bedir et al. (2002)年的分析鬼臼類葉片的鬼臼毒素含量，八角蓮含量為3.17 mg/g，而盾葉鬼臼的含量則高達21.3 mg/g。長庚大學在2006與2007年利用八角蓮細胞培養生產的鬼臼毒素含量約0.619 mg/g。甘肅農業大學於2009年利用六角蓮(*P. hexandrum*)毛狀根生產之含量為0.151 mg/g。細胞與毛狀根生產量目前仍低於天然植物的產量，仍須努力。

紫杉醇與多烯紫杉醇之生產

紫杉醇的全球產值在1999年為15億美元，到2011年降為10億美元，多烯紫杉醇的產值在2010年為31億美元，顯示利用紫杉醇的前驅物10-DAB合成的多烯紫杉醇漸成為市場主流。全球需求紫杉醇的需求量估算需要1,310 kg (Yvon 2013) 至3,000 kg左右(Nhat 2011)。2016年Phyton Biotech公司申稱其在位於溫哥華的生物反應器可年生產太平洋紫杉醇500 kg；而中國栽培3,000公頃紅豆杉，成為全球紫杉醇原料的主要供應國(Nosov et al. 2014)。林試所從1997年選拔臺灣原生南洋紅



八角蓮微體繁殖。



八角蓮體胚再生。



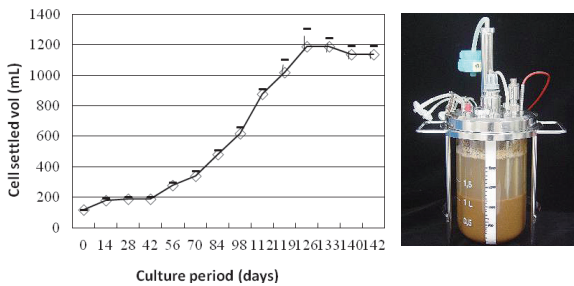
臺紅1號溫室大量育苗。



臺灣紅豆杉以採茶機採收枝葉。



林下永續栽培生產枝葉，降低氣候逆境的壓力。



紅豆杉細胞培養之細胞生長體積曲線(A)與利用攪拌式反應器生產紫杉醇20週。

豆杉(*T. sumatrana*)含有高含量的紫杉醇與10-DAB化學品系，目前已取得南洋紅豆杉臺紅1、2號的品種權，在臺栽培面積約20公頃。利用生物反應器生產紫杉醇，細胞生長快速，紫杉醇與其前驅物巴卡亭III含量頗高，且可釋放到培養液。此利用生物反應器生產紫杉醇的體系，產業曾申請在竹科設廠的計畫獲准，但因投資額超過10億元，最後並未投資。

喜樹鹼生產

喜樹鹼全球產值在2012年為22億美元，年需求約600公斤，預估需求為3,000公斤，主要植物來源為喜樹(*Camptotheca acuminata*)



喜樹農場栽培生產喜樹鹼。

與青脆枝(*Nothapodytes nimmoniana*)(Cui et al. 2015)。1994~2005年日本養樂多公司曾在臺灣栽培原生蘭嶼與綠島的青脆枝，面積達約200公頃來生產喜樹鹼，為該公司創造約2億美元的產值，主要原因是該公司有將喜樹鹼半合成為『抗癌妥』的抗癌藥。林試所在93年與產業合作，選拔喜樹鹼含量高的喜樹與青脆枝品系，在臺南、嘉義建立喜樹與青脆枝的栽培。喜樹之喜樹鹼含量最高的部位在嫩葉，而青脆枝則以根部含量最高。喜樹種子苗的喜樹鹼濃



青脆枝密植栽培生產喜樹鹼。



青脆枝毛狀根培養於10L氣舉式生物反應器。



青脆枝毛狀根以2L波浪式生物反應器培養。

度範圍在900~2,000 ppm之間，成熟苗木扦插繁殖不易，利用組織培養可大量繁殖優良化學品系。由於喜樹嫩葉的喜樹鹼含量最高，因此需要每月採收嫩葉，生長季節每年至少可採收4次，每公頃每年可生產約2.58 kg喜樹鹼。不同於喜樹，青脆枝的成熟枝葉含有喜樹鹼較高，一年採收1次即可。青脆枝不同家系種子苗枝

葉生產喜樹鹼的差異也頗大，不同家系苗每公頃生產喜樹鹼在0.6至6.6公斤間。因此選擇優良母樹的種子育苗可獲得較高的喜樹鹼產量。喜樹細胞培養與基改毛狀根培養都生長極佳，但含量低，目前的研究都無法與農場栽培相比。而青脆枝的基改毛狀根培養在各式反應器生長都頗佳，毛狀根的喜樹鹼含量為2,135 ppm比枝葉含量高，商業化潛力頗大。⊗

FDA核准從天然植物萃取合成的抗癌藥物(引自Tyagi and Prasad 2015)

植物名	藥物名稱	核准年	治療癌症種類	目標	半合成
長春花 <i>Catharanthus roseus</i>	敏克瘤注射液 Vincristine	1963	急性淋巴細胞白血病、非何傑金氏淋巴瘤、何傑金氏淋巴瘤	微管	
長春花 <i>Catharanthus roseus</i>	敏畢瘤凍晶注射劑 Vinblastine	1965	肺癌、乳癌、何傑金氏淋巴瘤、組織細胞增生症	微管	
長春花 <i>Catharanthus roseus</i>	長春地辛Vindesine	1965	黑色素瘤、乳癌、淋巴瘤、急性淋巴性白血病、肺癌	微管	
盾葉鬼臼 <i>Podophyllum peltatum</i>	Teniposide	1965	急性淋巴細胞白血病	第二型拓樸異構酶	由podoohyllo-toxine半合成
盾葉鬼臼 <i>Podophyllum peltatum</i>	滅必治Etoposide	1965	尤因氏肉瘤、肺癌、睪丸癌、卡波西氏肉瘤、急性淋巴性白血病、多形性膠質母細胞瘤	第二型拓樸異構酶	

植物名	藥物名稱	核准年	治療癌症種類	目標	半合成
玫瑰樹 <i>Ochrosia</i> <i>boborbonica</i> , 古城玫瑰樹 <i>O. elliptica</i>	依利醋鉍Elliptinium	1983	乳癌、轉移性乳腺癌	第二型拓樸 異構酶DNA (T2T)	
歐白英 <i>Solanumdu</i> <i>lcamara</i>	澳洲茄邊鹼 Solamargines	1989	肺癌、結腸癌	腫瘤壞死因 子受體	
長春花 <i>Catharanthus roseus</i>	溫諾平口服藥 Vinorelbine	1989	轉移性乳腺癌、非小細 胞肺癌、橫紋肌肉瘤	微管	由Vinca Alkaloid半 合成
太平洋紫杉 <i>Taxus brevifolia</i>	太平洋紫杉醇 Paclitaxel	1992	膀胱癌、黑色素癌、卡 波西氏肉瘤、前列腺癌	微管蛋白	
拉瑞爾 <i>Larrea</i> <i>tridentata</i>	馬索羅酚 Masoprocol	1992	皮膚癌	脂氧合酶	
喜樹 <i>Camptotheca</i> <i>acuminata</i> 青脆枝 <i>Nothapodytes</i> <i>nimmomiana</i>	抗癌妥 Irinotecan HCl	1994	結腸癌	第一型拓樸 異構酶	
歐洲紅豆杉 <i>Taxus baccata</i>	多烯紫杉醇 Docetaxel	1995	卵巢癌、頭癌、胃癌、 頸癌、肺癌、乳癌	微管	由10-deacetylbaaccatin III半合成
盾葉鬼臼 <i>Podophyllum</i> <i>peltatum</i>	癌妥滅Etoposide Phosphate	1996	肺癌、乳癌、皮膚癌	第二型拓樸 異構酶	
喜樹 <i>Camptotheca</i> <i>acuminata</i>	癌康定 Topotecan HCl	1996	卵巢癌、肺癌	第一型拓樸 異構酶	
亮綠蒿 <i>Artemisia glabella</i>	Arglabin	1999	胃癌、乳癌、肺癌、肝 癌、直腸癌、卵巢癌	法尼基轉移 酶FTase	
胡蘿蔔 <i>Daucus carota</i>	9-順式維甲酸 Alitretinoin	1999	卡波西氏肉瘤	視黃醇類X 受體	
喜樹 <i>Camptotheca</i> <i>acuminata</i>	貝洛替 Belotecan HCl	2004	小細胞肺癌	第一型拓樸 異構酶	
太平洋紫杉 <i>Taxus brevifolia</i>	亞伯杉Abraxane	2005	乳癌、肺癌、轉移性胰 腺癌、非小細胞肺癌	微管	
太平洋紫杉 <i>Taxus brevifolia</i>	多烯他賽膠束 Nanoxel	2007	乳癌、頸癌、頭癌、卵 巢癌、卡波西氏肉瘤	微管	
歐洲紅豆杉 <i>Taxus baccata</i>	去癌達Cabazitaxel	2010	前列腺癌	微管	由10-deacetylbaaccatin III半合成
長春花 <i>Catharanthus roseus</i>	長春氟寧Vinflunine	2010	膀胱癌	微管	由Vinca Alkaloid半 合成
日本粗榧 <i>Cephalotaxus</i> <i>harringtonia</i>	Omacetaxine/ Homoharringtonine	2012	慢性骨髓性白血病	抑制蛋白質 合成	半合成