

台灣紅豆杉栽培產業開路先鋒 何政坤 林業試驗所 產業前景與競爭力

撰文/劉翠玲

1963年美國國家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 首度證實來自太平洋紫杉 (*T. brevifolia*) 樹皮萃取物可在體外模式下抑制癌細胞生長。1966年 Monroe Wall 博士從中分離出主要活性成份紫杉醇 (Paclitaxel)，商品名為 Taxol，其相關分子結構則於 1971 年被發表，科學家更在 1977 年發現紫杉醇可抑制人類腫瘤細胞有絲分裂的過程達到制止腫瘤生長的效果，而在往後的 10 年中 NCI 從 30 噸的樹皮中萃取出 2 公斤的紫杉醇進行各項臨床試驗。1988 年紫杉醇被用於化療失敗的卵巢癌患者，發現有 30% 改善效果；1990 年在轉移性乳癌試驗中，48% 的結果有腫瘤縮小現象，此時，紫杉醇開始被認為具有對抗癌症的潛力化合物。

根據 BCC Research (2006) 產業報告顯示，2006 年全球紫杉醇藥品市場規模約有 12 億美元，估計至 2011 年約達 18 億美元，平均年成長率約 8.4%。我國林業試驗所自 1993 年開始投入台灣紅豆杉調查與枝葉含紫杉醇濃度的分析研究，其中以現任育林組 何政坤 組長投入最深，堪稱相關研究領域的關鍵人物，從早期的品種選育，至後期產學

合作，一路走來究竟遭遇如何的困難？他又是以何種策略突破困境？其執行經驗，值得農業生技產業所有成員學習參考。

紫杉醇量產平台

「太平洋紫杉生長緩慢，從樹皮萃取紫杉醇的產量又低，如果以治療一位卵巢癌病患需要 2 公克紫杉醇而言，需要砍伐二到三棵 50-60 年生的太平洋紫杉，除了造成林木的減損外，當時 Taxol 藥品價格也因量少而昂貴。於是全世界研發人員紛紛投入如何量產紫杉醇的研究工作」何組長說。

何組長進一步解釋，以林木育種觀點，首要目標乃選育出高紫杉醇含量的品種當作生產平台，且以枝葉含高濃度紫杉醇的品種為佳，如此只要採收枝葉進行加工，而後枝葉又可再生。如果紫杉醇的取得是來自於樹皮，樹木一經剝皮就會死亡，其生產成本勢必過高，而且收成時間也較久。

1990 年美國 Bristol-Myers Squibb 公司發現歐洲紫杉 (*T. baccata*) 的葉子及小樹枝中含有高濃度的紫杉醇主結構 10-DAB(10-deacetylbaccatin III)，利用 10-DAB 作為合成的起始物，只要約 10 個步驟就



可合成紫杉醇，在實驗室中的合成率高達 80%，此法屬於半化學合成 (semisynthesis)，成為供應現今臨床上紫杉醇藥物原料的主要方法。比起從太平洋紫杉樹皮萃取，造成樹木大量死亡，可大幅降低對生態系統的不良影響。「運用這個生產方式以產業化觀點是更有效率的！天然的紫杉醇再怎麼純化，仍有可能含微量雜質，且雜質會隨著栽培方法、環境變化而異，造成品質上的困難。反之，半合成紫杉醇經過合成步驟，純度高且每批產品品質幾乎一致，合乎藥物生產及檢驗標準，儘管比天然紫杉醇生產複雜，但是生產成本不一定比天然紫杉醇高。」何組長補充道。

目前運用該法生產紫杉醇的主要企業為美商

Bristol-Myers Squibb 和 Mayne Pharma 公司。

台灣紅豆杉品種選育

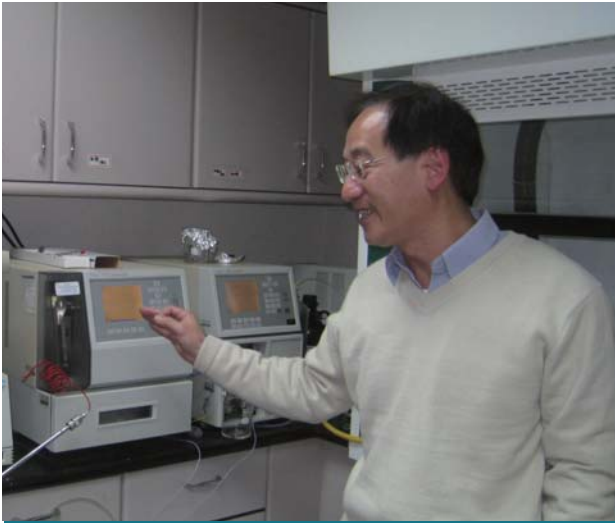
台灣紅豆杉 (*Taxus sumatrana* (Miq.) de Laub.) 或稱南洋紅豆杉，屬於裸子植物，是臺灣貴重針葉五木之一。分布在臺灣全島海拔二千公尺上下的山區，木材顏色較其他四種針葉顏色豐富，為很好的雕刻木材。1980 年代因具有經濟及藥用價值，使其飽受盜伐之害。

為了避免樹木的基因流失，林業試驗所的研究團隊於 1994 年，開始著手台灣紅豆杉的研究調查，分別採集種子與枝條，發芽育苗或扦插發根成苗，以保存母樹的基因。此外，也開始研究評估台灣紅豆杉生產紫杉醇的潛力。何組長回憶，當時國外的研究已領先五年之久，許多關鍵技術的專利可能掌握在國際大廠，加上台灣的土地資源有限、人力成本高昂等不利條件，是否還能建立產業競爭優勢？最後，考量為妥善保存及有效運用本土資源，建立產業化機制，遂義無反顧的投入紅豆杉栽培產業的研究。

植物組織培養 扦插繁殖技術

「當初考量若在國內大面積栽培紅豆杉，並建立具有經濟效益的生產方式，必須符合幾個要點：枝葉中的紫杉醇或 10-DAB 濃度高，便於採收；具耐熱性可在低海拔快速生長，有利大面積栽培。再加上建立機械化的採收枝葉模式，就可形成像茶園的經營模式。」何組長指出。

為了篩選出符合上述條件的品系，何組長從全台灣各地採集天然紅豆杉枝葉，分析其中紫杉醇與 10-DAB 含量，篩選出濃度高的優秀品系。之後利用微體繁殖及扦插繁殖法，培育出與母樹基因相同的營養系苗，再將營養系苗栽培到低中海拔地區，測試生長狀況與紫杉醇含量分析。為此，何組長也在實驗室建立一系列紫杉醇萃取、純化和濃度測定的方法，以配合在不同生長條件的研究設計下，掌握紫杉醇與 10-DAB 濃度變化情形。



紫杉醇定量/定性分析設備

「經過八年的選種作業，我們已選育出台灣紅豆杉 T1 品種，可在低海拔生長快速、耐熱，且枝葉紫杉醇含量高。該品種與栽培生產技術現已專屬授權給國內廠商，也朝向申請植物品種權方向進行。但台灣紅豆杉現還不屬於植物品種權適用申請作物的範圍，關於智慧財產保護這部分有待突破。」何組長說明，「從 2001 年起，陸續就有國內業者對我們選育的紅豆杉有興趣，表達合作意願。但當研發計畫開始走出實驗室，落實產業化的時候，許多產業界問題也逐漸浮出，大大挑戰研究人員解決問題的能力。」

產學合作 產業化困難浮現

「成本」是廠商考量產業化的重要因素，包括：土地種植成本、枝葉採收、及後處理成本等。對廠商而言，如果在本地生產無法達到低單位成本的生產模式，產品在國際上的競爭力勢必下降，也降低廠商在台灣設立生產中心的意願。目前國際生產紫杉醇的植物原物料成本約每公斤 2.5 美元。」何組長指出，「由於林試所擁有的土地較為貧瘠，所以當時除尋覓適合栽種的土地外，土地租金為一大考量因子，早期有業者考慮承租台糖土地與林試所進行

產學合作，但當時每公頃租金要新台幣 20 萬元，最後因無完整的規劃案，而宣告失敗。現階段台灣紅豆杉栽培區是與原住民合作社合作，建立在台東地區原住民的可農耕保留地上，租金每公頃約新台幣 2 萬元，雖然運輸成本較高，但整體栽種成本相對之下是可被接受的。」

此外，根據廠商產業經驗與林試所研究團隊執行結果發現，枝葉採收與後處理成本在整體生產平台中，可能超過農場經營的種植成本。「枝葉採收階段與後處理係指利用採收機採收枝葉、運輸、乾燥、粉碎、包裝等。以目前的設備僅能處理小規模約 3 公噸的枝葉，未達到可以處理大量枝葉的穩定生產流程，在產能放大與處理效率提昇的問題仍有待解決。」何組長認為，結合農機公司合作開發出自動化枝葉採收與處理設備，才可有效降低生產平台的成本。

建立台灣紅豆杉量產紫杉醇生產平台

藉由專屬授權取得台灣紅豆杉 T1 品種的業者，已計畫在今 (2008) 與明 (2009) 年分別栽種 10 公頃的紅豆杉，並委託林試所培育 16 萬株苗木，預計三年後每公頃可生產 6 噸的乾枝葉，萃取出約 1.8 公



台灣紅豆杉組培苗

斤紫杉醇。林試所團隊提出一研發產業聯盟，建立台灣紅豆杉量產紫杉醇的生產線，聯盟成員及任務為：

1. 林試所：選育優良品種，建立栽培採收技術。
2. 原住民：提供土地及農作經驗。
3. 造林業者：種苗繁殖與農場經營技術。
4. 農機業者：開發自動化枝葉採收、粉碎乾燥設施。
5. 藥廠：紅豆杉枝葉萃取紫杉醇及純化技術。

首先，協助造林業與原住民成立原住民合作社，建立台灣紅豆杉農場經營、枝葉採收、運輸、粉碎、乾燥等作業流程；協同農機業者開發自動化採收設備，以支應未來每公頃 20 噸枝葉的產量。對於後端萃取純化作業，則與藥廠建立品管分析標準，用以確認苗木繁殖與栽種過程中品質變化。未來，對於大面積農場化栽培的台灣紅豆杉，建立標準作業流程及風險管理，如遭遇蟲害、天災等危機處理原則。而大量枝葉採收後處理的乾燥粉碎生產平台由於處理效率未能提升，加上投資設備金額亦高，亦成為聯盟成員亟待克服的問題。

植物細胞生產模式

除了從紅豆杉萃取紫杉醇，美國 Bristol-Myers Squibb 公司在 2002 年便建立植物細胞培養方式，並直接萃取其中紫杉醇。和半化學合成比較，細胞培養的產物不需再經過化學轉換，可免除中間化學產物的生成，也不需使用到樹葉或樹枝，減少固體廢棄物生成，大幅減少化學品使用與廢棄物處理的成本。近年來，各國科學家則朝向利用基因轉殖植物細胞生產紫杉醇平台的目標建立。「現在全球紫杉醇原料來源仍是以枝葉萃取為主。但植物細胞生產平台有其研發的必要性，除了利用基因改造技術大幅提升生產效率外，與枝葉生產平台因環境或氣候變化因素所造成的收穫量降低之情況比較，細胞培養的產量相對是穩定的。」何組長說明，「利用植物細胞培養生產紫杉醇，優良的細胞株仍為關



台灣紅豆杉枝葉

鍵因素，來自不同母樹的細胞株，對培養基的生長條件及產生紫杉醇或 10-DAB 的濃度也大不相同。所以篩選具生長快速、可穩定生產紫杉醇的紅豆杉細胞也耗費我們相當長一段時間。接續則是將紫杉醇生合成相關基因，如 taxadiene synthase (TS) 與 10-deacetylbaocatinIII-10-O-acetyl-transferase (DBAT) 轉殖入紅豆杉細胞，希望可大幅提升產量。」

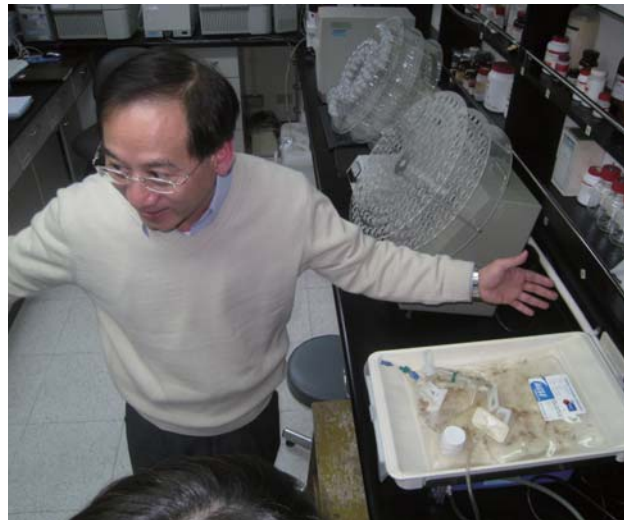
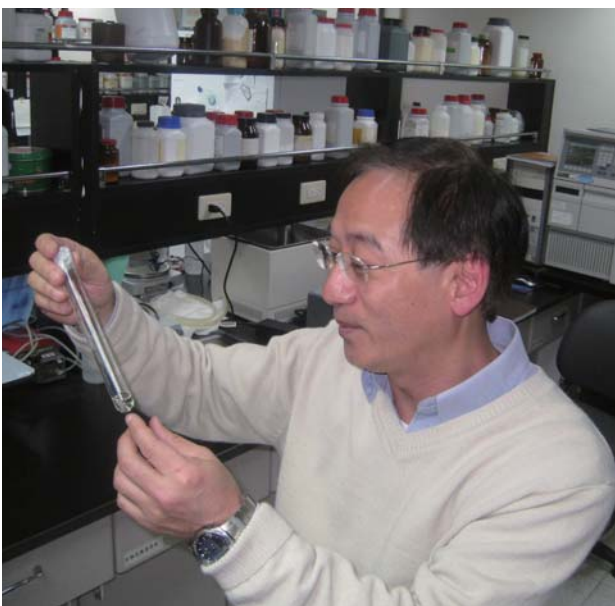
何組長是利用農桿菌為媒介，將植物生長激素基因轉殖到台灣紅豆杉細胞，誘導出轉基因細胞與轉基因毛狀根群，可大量生產紫杉醇前驅物。此外，收集細胞培養液，從中萃取 10-DAB 等紫杉醇前驅物，其純化過程較從天然枝葉中容易，原因是培養液成分較簡單，雜質較少。隨著對紫杉醇生合成基因的逐漸瞭解及基因重組、轉殖、表現平台等生物技術的進展，可預期的是，未來紫杉醇原料來源將逐漸轉向植物細胞生產模式。

「目前以紅豆杉細胞生產紫杉醇的平台，也是在產業化上遭遇到困難！主要關鍵在於製程放大的量產階段。」何組長指出，「曾有廠商依據我們的毛狀根群與細胞培養的特性，開發出 5 公升國產生物

反應器，細胞在其中的生長效率良好，且紫杉醇類產出濃度亦符合在實驗室生產的標準。然當繼續朝大型 20 公升的反應器開發時，細胞生長相關條件的研發在此遭遇瓶頸，而終止投資研發計畫。「建立生物反應器的投資額很高，一個 20 公升的反應器及相關設施，需新台幣 320 萬元，若是建立一組 5000 公升的反應器則大約需要 4 億元設備投資。但若無法在量產放大階段證實植物細胞生產紫杉醇平台是具有商業潛力，則更難吸引產業界投入。目前我們是傾向波浪式反應器來建立紅豆杉細胞量產線，主要是利用可拋棄的培養袋培養紅豆杉轉基因毛狀根群，利用該培養袋生產亦可符合 cGMP 的生產規範，然而以一個 1 公升的培養袋就約 1 萬元，相關機器則約 26 萬元，以目前研發角度來看成本仍算高。」

雙平台並行 培育有價苗木 推動產業化

「跟產業接觸後，才真正知道產業的需求在那。」對研究人員而言，產業概況與市場資訊的蒐集是很困難的，但卻是廠商關心的問題之一，究竟現在投入研發可行性高嗎？何組長清楚點出學研界與產業界的藩籬。而他從實驗室的”trouble-shooting”，到產業化的”problem-solving”，累積超



波浪式生物反應器培養紅豆杉毛狀根群

過十年的經驗也就更顯得珍貴。請教他接下來的研究規劃是什麼？「台灣紅豆杉量產紫杉醇的生產平台，仍還有許多瓶頸有待克服。雖然台灣紅豆杉的研發速度較國外是落後的，但整個研發體系與生產平台是建立在本土，包括植物育種、研發團隊及產業聯盟等，這對建立台灣的紅豆杉栽培產業是很重要的。」藉由台灣紅豆杉量產紫杉醇計畫，我們已在研究室成功建立”植物品種選育與繁殖”和”植物細胞培養”雙平台，未來針對有價值苗木開發計畫都採取雙軌進行，最終再選出成本較低、具商業潛力的生產平台，進行產業化推動。目前正在執行植物品種培育計畫包括青脆枝、牛樟、桉樹、麻瘋樹都是具有經濟價值的樹木。」農業的角色之一在於提供各產業所需之原物料，台灣農業在知識經濟趨勢下，應用生物技術育種出最具成本效益的優良品系，並開發出穩定的的高品質生產平台，可提升台灣跨產業之整體競爭力。何組長樂觀表示，台灣具有深厚的農業科技基礎，加上生物技術的突破，以及產學合作的經驗累積，台灣農業生技產業化勢必更加快速且成熟。

AgBIO

劉翠玲 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 專案經理