

全球新興育種生物技術發展與機會

撰文/張羽萱·李盼·余祁暉

生物技術發展日新月異，新興育種生物技術於近幾年開始快速發展，如鋅指核酸酶 (zinc finger nuclease, ZFN)、TALENs(transcription activator-like effector nucleases) 及 CRIPSR(clustered regularly-interspaced short palindromic repeats) 系統、寡核苷酸定點突變 (oligonucleotide-directed mutagenesis, ODM)、同源基因轉殖 (cisgenesis/ intragenesis)、依賴 RNA 的 DNA 甲基化 (RNA-dependent DNA methylation, RdDM)、嫁接 (grafting)、反向育種 (reverse breeding)、農桿菌滲入法 (agro-infiltration *sensu stricto*, agro-inoculation, agro-infection, floral dip) 及合成基因體學 (synthetic genomics) 等，專家們認為此類新發展的生物技術可對基因進行精確編輯，較同功能技術更為快速且成本低廉，更重要的是對物種本身的基因進行編輯和調控，屬於透過「非人為轉入外源基因」的方式來改良。

依據各種新興技術於育種應用上之差異，可依其目標特性初步分為三類(表一)，分別為「輔助育種」、「新品種育成」及「栽培技術」，其中輔助育種又可再分為「突變」及「篩選」。ZFN 及 ODM 藉由誘發細胞自我修復產生突變，故歸類於輔助育種之突變，RdDM 則是藉由 RNA 誘發基因啟動子被甲基化，亦被歸類於突變中。反向育種藉由優良異型合子植株篩選得到同型合子的母本，以利未來穩定生產優良的子代，而農桿菌滲入法可初步篩選具有抗性的品系，以縮短傳統篩選品系之時間，故將以

上兩種技術歸類為輔助育種之篩選技術。cisgenesis/intragenesis 為利用同種相容的基因轉移，使植株性狀加強或產生新特性，故將其歸類為新品種育成技術。嫁接為傳統栽培技術，現今可將經濟價值較高的品系嫁接到可抗病的基改砧木，以利增加產量，因此歸類為栽培技術。本篇整理新興技術的研究、專利現況及商業價值，供國內產業發展之參考。

技術發展現況

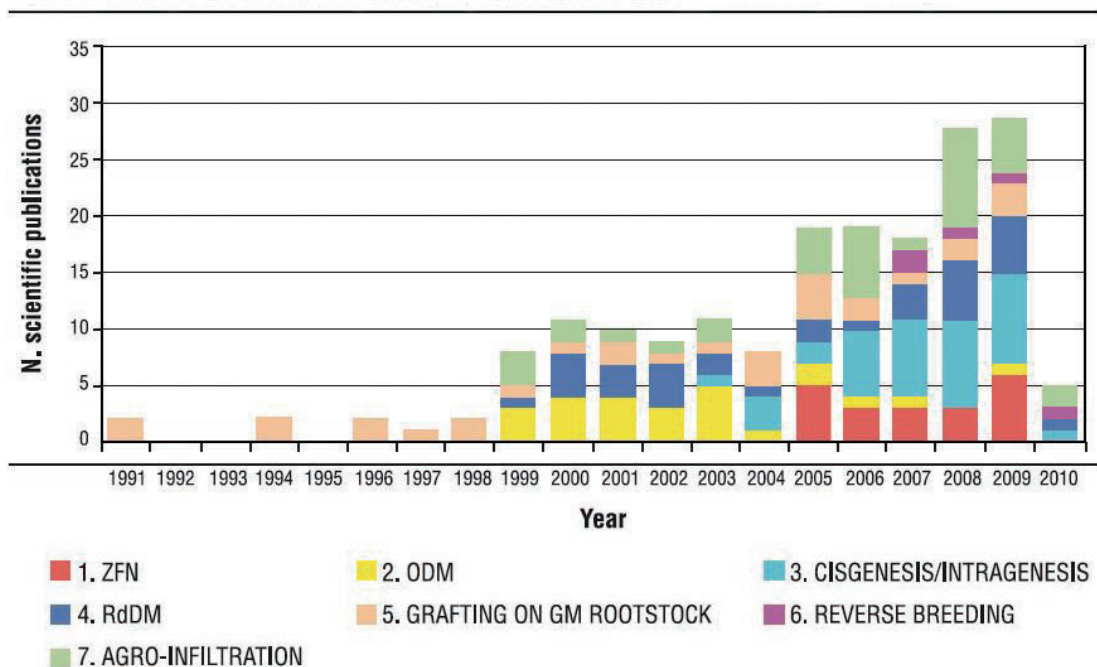
(一) 學術研究發展

為了評估研究活動的發展，並確定先進國家和機構於新興植物育種技術領域的研究現況，歐盟

表一 新興育種植物技術之分類

目標	技術
輔助育種	突變 鋅指核酸酶(ZFN)、寡核苷酸定點突變(ODM)、依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)
	篩選 反向育種(reverse breeding)、農桿菌滲入法(agro-infiltration <i>sensu stricto</i> , agro-inoculation)
新品種育成	同源基因轉殖(cisgenesis/intragenesis)
栽培技術	嫁接(基改砧木)(grafting on GM rootsrock)

資料來源：台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。



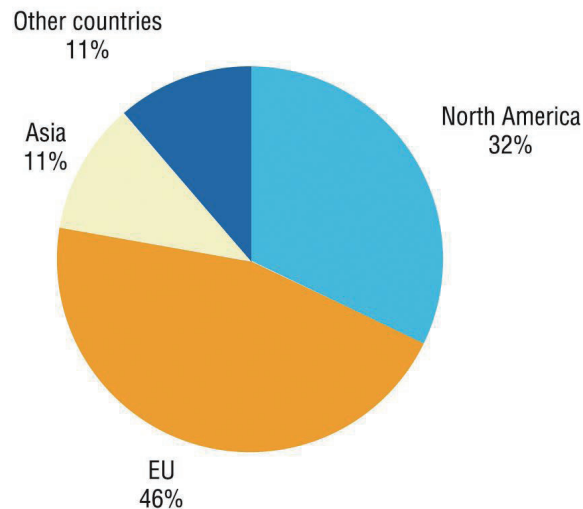
資料來源：JRC(2011)。

圖一 新興植物育種技術科學文獻發表數量

JRC 委員會 (Joint Research Center Working Group) 於 2011 年建立科學資料庫蒐集各方資訊並統整，供各研究單位互相對照。

截至 2010 年，有關植物育種的科學文獻目前有 187 篇，從圖一可知各種技術研究情形，除了基改砧木的研究較少外，整體的研究量逐年增加；反向育種為植物育種中最新技術，而成長量最多者則是 cisgenesis / intragenesis。表二和圖二顯示所有技術發表的分布區域，以歐洲最多占 45%，其中又以荷蘭占 14% 為最多。發表單位則以政府機關為主，約占 81%，而公私立合作占 10%，而私立機構所發表占 9%。

目前主要 10 間研發機構如表三所顯示，以發表數目及技術研究數目來看，荷蘭的瓦赫寧恩大學 (Wageningen University) 所做研究最多，美國的 J.R. Simplot 公司則是唯一私立研究機構，且只有該單位研究 intragenesis 技術。



資料來源：JRC(2011)。

圖二 新興植物育種技術科學發表各洲占比分布圖

表二 新興植物育種技術科學發表國別分布

Authors country	ZFN	ODM	CIS/INTRA	RdDM	GRAFT	REV. BREED.	AGROINFILTR.	Total	% in total
BJ27	3	10	24	25	20	5	17	104	45,6
Netherlands	1	-	17	4	2	4	3	31	13,6
UK	-	1	3	1	4	-	8	17	7,5
Germany	1	6	1	3	4	-	1	16	7,0
Austria	-	-	-	10	1	1	-	12	5,3
France	1	-	-	3	3	-	4	11	4,5
Italy	-	-	3	1	1	-	1	6	2,6
Belgium	-	3	-	1	-	-	-	4	1,8
Sweden	-	-	-	-	4	-	-	4	1,8
Cz. Republic	-	-	-	2	-	-	-	2	0,9
Finland	-	-	-	-	1	-	-	1	0,4
North America	17	13	11	3	9	1	19	73	32,0
USA	17	12	11	3	8	1	15	67	29,4
Canada	-	1	-	-	1	-	4	6	2,6
Asia	2	2	3	7	7	1	3	25	11,0
Japan	1	2	-	5	1	-	-	9	3,9
Korea	-	-	1	1	5	-	-	7	3,1
China	-	-	-	-	1	1	1	3	1,3
India	1	-	1	-	-	-	1	3	1,3
Bangladesh	-	-	1	-	-	-	-	1	0,4
Thailand	-	-	-	1	-	-	-	1	0,4
Philippines	-	-	-	-	-	-	1	1	0,4
South America	-	-	1	1	1	-	4	7	3,1
Argentina	-	-	-	1	-	-	1	2	0,9
Brazil	-	-	1	-	1	-	-	2	0,9
Peru	-	-	-	-	-	-	2	2	0,9
Cuba	-	-	-	-	-	-	1	1	0,4
Australia	-	1	1	2	-	-	1	5	2,2
Switzerland	-	1	3	-	1	-	-	5	2,2
New Zealand	-	-	2	-	1	-	-	3	1,3
Israel	-	-	1	-	1	-	-	2	0,9
Norway	-	-	2	-	-	-	-	2	0,9
Russia	-	-	-	1	-	-	-	1	0,4
South Africa	-	-	-	-	-	-	1	1	0,4

資料來源:JRC(2011)。

表三 新興植物育種技術發表前10名機構

INSTITUTION	COUNTRY	CITY	N.PUBLIC	TECHNIQUES
WAGENINGEN UNIVERSITY	NL	Wageningen	21	C,R,G,B,A
UNIVERSITY OF CALIFORNIA	USA	Riverside, CA	11	O,R,G,A
JOHN INNES CENTRE	UK	Norwich	9	C,R,G,A
J.R. SIMPLOT COMPANY	USA	Boise, ID	9	C
AUSTRIAN ACADEMY OF SCIENCES	AT	Salzburg	9	R
UNIVERSITY OF AMSTERDAM	NL	Amsterdam	6	Z,O,C,R
IOWA STATE UNIVERSITY	USA	Ames, IA	6	Z
MAX-PLANCK INSTITUTE	DE	Köln	4	O,R,G
UNIVERSITY OF MICHIGAN	USA	Ann Arbor, MI	4	C,Z
INSTITUTE OF PLANT GENETICS AND CROP PLANT RESEARCH (IPK)	DE	Gatersleben	4	O,G

資料來源：JRC(2011)。

註：發表總數（第三欄N.PUBLIC）及所包含技術項目（第四欄TECHNIQUES，技術簡寫表示如下：Z=ZFN、O=ODM、C=Cisgenesis/Intragenesis、R=RdDM、G=Grafting嫁接、B=Reverse breeding反向育種、A=Agro-infiltration農桿菌滲入法），淺黃色為政府發表，淺綠為私立機構發表。

而對於每項研究所用的植物（模式植物或作物）進行分析，可初步了解其發展和可能的應用如下（表四）。

1. 鋅指核酸酶(ZFN)

ZFN-1 以模式植物菸草為主，另外也有使用耐殺草劑 ALS(acetolactate synthase) 基因突變或帶有篩選目標的報導基因 GUS(beta-glucuronidase gene) 或 GFP(green fluorescent protein) 植株；ZFN-2 利用模式植物阿拉伯芥及帶有突變報導基因 GUS 植株；ZFN-3 利用帶有耐殺草劑基因 PAT(phosphinothricin phosphotransferase) 的菸草及玉米，目前只有 ZFN-3 應用在一般作物。

2. 寡核苷酸定點突變(ODM)

ODM 所利用的植物多為作物，此項技術應用於稻米、ALS 基因突變含油種子油菜及 AHAS(acetohydroxyacid synthase) 基因突變玉米中；另外，也有研究指出此技術利用在模式植物菸草和

抗抗生素基因變異之作物（玉米、香蕉、小麥與菜籽油）及模式植物阿拉伯芥中。

3. 依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)

此技術主要使用模式植物菸草及阿拉伯芥，只有少數幾篇研究利用於作物，如玉米（玉米不孕）、馬鈴薯（顆粒澱粉合成酶或蠟）、紅蘿蔔(carrot-leafy cotyledon 1 C-LEC1，一種特殊胚胎轉錄因子) 或開花植物（開花色素）。

4. 反向育種(reverse breeding)

至今只有少數有關反向育種的研究，僅三篇與此研究領域相關，且並非用於作物。

5. 農桿菌滲入法(agro-infiltration *sensu stricto*, agro-inoculation)

目前已有超過 300 篇研究乃使用農桿菌滲入法，而浸花法較少被研究，且尚無法區分其和其他基因轉型方法之差異。

大部分農桿菌滲入法的研究皆是以模式植物為主，特別是使用菸草，其主要是在研究活細胞中基因產物的交互作用、植物病原作用機制或調控因子的功能分析。10 篇研究指出利用農桿菌滲入法篩選抗病蟲害之植物，包含菸草、稻米、馬鈴薯、番茄及豆科，馬鈴薯中已找到對卵菌 *P. infestans* 有抗病之品系，而在其他植物中也有發現抗病毒的品系。此外，有 26 篇研究指出已藉由農桿菌滲入法生產高價值重組蛋白，如疫苗及抗體；除了番茄以外，萵苣及白苜蓿已有 3 篇研究指出可以用其產生重組蛋白，而其他研究之植物都是以圓葉菸草 *Nicotiana benthamiana* 當作使用材料。大部分生產之重組蛋白為對人類疾病有療效的蛋白，如疫苗、抗體及血液蛋白，也有少數例子是對動物有療效蛋白，如牛。

6. 同源基因轉殖(cisgenesis/ intragenesis)

除了一篇 intragenesis 利用菸草當做研究植物，其餘皆以作物為主，如馬鈴薯、蘋果及甜瓜。以馬鈴

薯為例，其中含有抗真菌、耐黑點瘀傷及降低丙烯醯胺 (acrylamide) 產生的特性；而在蘋果及瓜類則經由此技術擁有抗真菌的能力。

7. 嫁接(基改砧木) (grafting on GM rootsrock)

研究報告指出使用基改砧木主要是用在抗病毒，如馬鈴薯、葡萄、西瓜、豌豆和黃瓜。此外，目前基因改造已改善砧木根系(蘋果、玫瑰、胡桃及葡萄)、耐病蟲害：特別是真菌、細菌(蘋果、葡萄、桃子及柑橘)、改善生長(西瓜)及滲透壓控制(柑橘)。

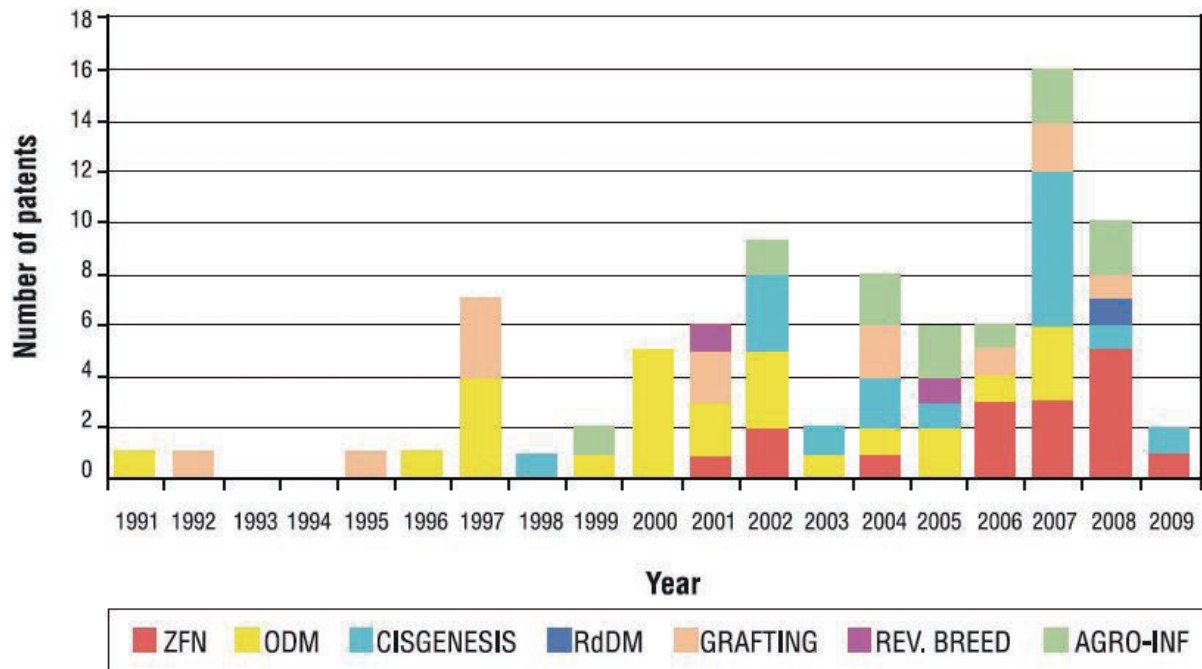
(二) 專利發展

智慧財產權在研究的開發控管及投資保護中乃為根本，而在植物育種中，植物品種保護權及專利權最為重要。植物品種權是用於一個獨特、一致及穩定的新品種的育成，其代表擁有販售及繁殖此新品種的專有權。

表四 各技術學術研究之作物及項目

技術	作物	研究項目
鋅指核酸酶(ZFN)	ZFN-1 菸草	耐殺草劑基因ALS 報導基因GUS、GFP
	ZFN-2 阿拉伯芥	報導基因GUS
	ZFN-3 菸草、玉米	耐殺草劑基因PAT
寡核苷酸定點突變(ODM)	稻米、油菜、玉米	耐殺草劑基因ALS 基因AHAS
依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)	菸草、阿拉伯芥、玉米、馬鈴薯、紅蘿蔔、開花植物	玉米不孕、顆粒澱粉合成酶、C-LEC1、開花色素
反向育種(reverse breeding)	非作物	N/A
農桿菌滲入法(agro-infiltration <i>sensu stricto</i> , agro-inoculation)	菸草、稻米、馬鈴薯、番茄、豆科	抗卵菌及抗病毒品系
同源基因轉殖(cisgenesis/ intragenesis)	菸草、馬鈴薯、蘋果、甜瓜	抗真菌、耐黑點瘀傷、降低丙烯醯胺
嫁接(基改砧木) (grafting on GM rootsrock)	馬鈴薯、葡萄、西瓜、豌豆、黃豆、蘋果、玫瑰、胡桃、柑橘、桃子	抗病毒、改善根系、耐病蟲害(真菌、細菌為主)、改善生長、滲透壓控制

資料來源：JRC(2011);台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。



資料來源：JRC(2011)。

圖三 新興植物育種技術專利數量圖

根據 JRC(2011) 針對世界智慧財產權組織 (World Intellectual Property Organization, WIPO)、歐洲專利局 (Europe Patent Office, EPO)、美國國家專利商標局 (United State Patent and Trademark Office, USPTO) 之專利分析，以上 7 項新興育種技術目前已有 84 項專利，其中 70% 屬於私立機構，26% 屬於大學，4% 為公私立合作所有。7 項技術中 ODM 擁有最多專利 (26 項)，其次為 cisgenesis/intragenesis 及 ZFN (16 項)，基改砧木嫁接 (13 項)，農桿菌滲入法 (11 項)，而反向育種及 RdDM 分別有 2 項和 1 項。

圖三表示 7 項新育種技術逐年的專利數量，可見近十年專利數量明顯增加。根據研究顯示專利的數量會呈現 S 型曲線，初期專利數量較少，但在研究中中期會大幅增加，當研究成熟後又區於穩定。圖三中可以明顯看到數量的成長，但其數量仍太少而沒有達到 S 型曲線。

專利權人的分布如表五所示，就結果而言，美國所有的專利超過半數 (65%)，而其次為歐盟，擁有 26% 的專利，其中又以荷蘭貢獻最多 (占全部的 14%)。根據美國及歐盟所申請的專利顯示，美國在嫁接、ODM 與 ZFN 的專利數皆比歐盟多，但在反向育種及 RdDM 則相反，雖然以上兩項的數量較少，但皆為近期發表之專利，而 cisgenesis/intragenesis 及農桿菌滲入法兩項專利數在兩地區相似。

以上現象與學術研究發表的結果相差甚多，在研究發表中為歐盟發表數量較多，顯示歐盟較注重學術研究的發表，而美國在專利上較為積極，此原因可能是因為美國普遍重視專利創新，而歐盟智慧財產權體系在各國有所差異所造成；另外，美國對於植物品種權保護較弱，目前也致力於將品種權納入專利中。

經由專利分析得知，目前 50 間機構積極參與新

表五 新興植物育種技術專利權人所屬國家分布

Authors country	ZFN	ODM	CIS/INTRA	RdDM	GRAFT	REV. BREED.	AGROINFILTR.	Total	% in total
USA	18	20	7	-	11	-	6	62	65
EU-27	2	6	9	1	-	2	5	25	26
NL	-	4	7	-	-	2	-	13	14
UK	-	1	2	-	-	-	1	4	4
Germany	1	1	-	1	-	-	1	4	4
France	1	-	-	-	-	-	2	3	3
Italy	-	-	-	-	-	-	1	1	1
Israel	1	-	-	-	2	-	-	3	3
Russia	-	-	-	-	-	-	2	2	2
New Zealand	-	-	2	-	-	-	-	2	2
Singapore	-	1	-	-	-	-	-	1	1
South Africa	-	-	-	-	-	-	1	1	1

資料來源:JRC(2011)。

興植物育種專利，表六顯示擁有最多專利的 10 間機構中，8 間為私人機構，其中多屬於美國，其次為荷蘭及英國；而每一間機構所擁有的專利技術，除了 Pioneer 與 Plant Bioscience 外，大部分皆專攻於同一項技術，美國 J.R. Simplot 公司及荷蘭瓦赫寧恩大學在研究發表及專利擁有權中都被列為前 10 大機

構。雖然專利權大部分皆屬於私人機構，但政府機關仍有積極參與其中，特別是在美國，其 53 項專利權中有 17 項為政府所有（在所有專利中占 32%），而歐盟政府在 23 項專利中擁有 4 項（占 17%），其中 3 項為與私人機構共同合作。由此可知，美國政府較歐盟政府更為積極參與在專利開發中。

表六 新興植物育種技術專利前10大擁有機構

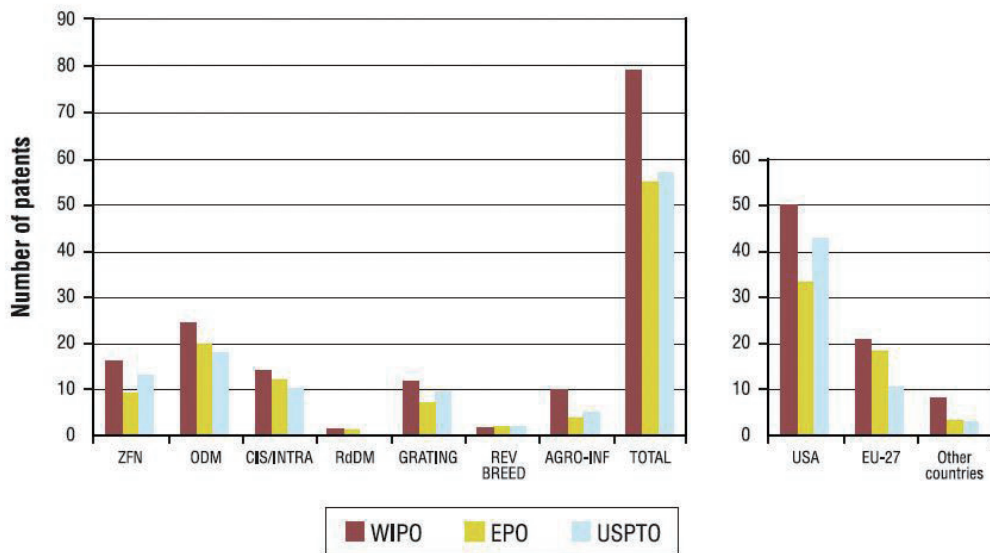
INSTITUTION	country		TOTAL	TECH
SANGAMO BIOSCIENCES INC	USA	private	11	Z
DOW AGROSCIENCES LLC	USA	private	5	Z
UNIV DELAWARE	USA	public	5	O
SIMPLOT CO J R	USA	private	5	C
CORNELL RES FOUNDATION INC	USA	private	5	G
KEYGENE NV	NL	private	4	O
PIONEER HI BRED INT	USA	private	3	Z, O
CIBUS GENETICS	USA	private	3	O
WAGENINGEN UNIVERSITY	NL	public	3	C
PLANT BIOSCIENCE LTD	GB	private	2	C, A

資料來源:JRC(2011)。

圖四為各項技術之專利在 USPTO、EPO 及 WIPO 的申請情形，而 USPTO 及 EPO 所有的專利比例相近（分別為 57%、55%）。圖四（右）顯示三個專利機關的各國委託人數，在美國的委託人申請 USPTO（43 件）較 EPO（33 件）多，而在歐盟地區則是 EPO（19 件）較 USPTO（11 件）多，由此可知，

大部分的公司及機構皆傾向於申請自己國家的專利機構，推論其技術所產生的商品也會和此地區分布相似。

以下統整每一項技術對於植物及性狀的專利情形（表七）：



註：左為每項技術數量、右為專利權人地理分布。
資料來源：JRC(2011)。

圖四 新興植物育種技術專利所申請機構（WIPO、EPO、USPTO）數量

表七 各項技術所申請之專利內容及作物

技術	主要專利內容	主要作物
鋅指核酸酶(ZFN)	耐殺草劑能力、特殊突變得到較低植酸含量植株	菸草、阿拉伯芥、牽牛花、玉米
寡核苷酸定點突變(ODM)	耐殺草劑、抗病性、避免裂果、改變染色體組裝	菸草、開花植物、玉米、十字花科
依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)	導正植物有害基因及不需要之性狀如過熟	N/A
反向育種(reverse breeding)	建立親本提供F1子代種子	一般植物
農桿菌滲入法(agro-infiltration <i>sensu stricto</i> , agro-inoculation)	重組蛋白如抗體、疫苗、藥品（血液蛋白）或酵素	煙草、雙子葉植物
同源基因轉殖(cisgenesis/intragenesis)	油炸時產生較少丙烯醯胺、耐黑點瘀傷、低溫誘導甜度、抗病蟲害	菸草、小麥、茄科作物、
嫁接（基改砧木）(grafting on GM rootsrock)	抗病蟲害砧木（真菌、病毒、細菌、線蟲、昆蟲）	葡萄、蘋果、柑橘、針葉樹

資料來源：JRC(2011);台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

1. 鋅指核酸酶(ZFN)

目前的專利在於將特殊序列放入菸草、阿拉伯芥、牽牛花及玉米中，其中只有 ZFN-3 有申請植物性狀專利。ZFN-1 及 ZFN-2 只有應用在菸草、牽牛花及玉米中，使其植物有耐殺草劑能力，另一項專利則是經由特殊突變得到較低植酸含量的植物。

2. 寡核苷酸定點突變(ODM)

ODM 的專利在於菸草、開花植物、玉米及十字花科植物，主要性狀專利在於耐殺草劑，但也有抗病性及避免裂果等技術。

3. 依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)

RdDM 只有一項專利，且其沒有申請特殊植物，只有主張藉由基因靜默導正植物有害基因、或去除不需要的性狀如過熟。

4. 反向育種(reverse breeding)

目前有兩項專利權，兩項專利所提供的植物皆是一般植物，並針對特定品種或作物，主要目的在於建立親本提供 F1 子代的種子。

5. 農桿菌滲入法(agro-infiltration *sensu stricto*, agro-inoculation)

農桿菌滲入法一般乃用於研究，如於植物中大量表現特定基因，此項技術擁有數百項專利，其中，只有高層次表現重組蛋白者被認為是和育種相關，而菸草為主要申請專利之植物，其他則為雙子葉植物居多。除此之外，經由農桿菌滲入法所得到的重組蛋白包括抗體、疫苗、藥品（如血液蛋白）或酵素。

6. 同源基因轉殖(cisgenesis/ intragenesis)

Cisgenesis/intragenesis 的專利包括作物及菸草，作物包含小麥及茄科作物，如番茄及馬鈴薯，而植物性狀專利在於組成的改變（改變馬鈴薯中胺基酸成分，使其在油炸時產生較低之丙烯醯胺）、耐黑點瘀傷、降低低溫所誘導的甜度及抗病蟲害，如真菌及線蟲。

7. 嫁接(基改砧木)(grafting on GM rootsrock)

許多不同的作物皆有嫁接於基改砧木的專利，如葡萄、蘋果、柑橘或針葉樹，專利主要在於基改的砧木具有抗病蟲害，包括抗真菌、病毒、細菌、昆蟲及線蟲，其他專利申請為砧木的結構修飾及接穗的基因靜默。

商業應用趨勢

新興植物育種技術的研究與發展及專利在近十年非常活躍，JRC 為了確定這些技術於產業界應用之現況，並評估這些技術所開發之產品商業價值，乃針對植物育種生技公司及專門的生技公司（提供植物育種技術）27 家公司進行調查。受調公司規模廣泛，從小公司到大公司，員工範圍從 10 人至 100,000 人。百分之六十的公司為獨立公司，而其他為國際集團分公司或其他商業體系的一部分，2 家公司為技術服務商，15 家為植物育種業者，5 家為科技提供商。大部分公司對穀物、含油種子及馬鈴薯最有興趣，而只有少部分公司專注在蔬菜上。

（一）技術採用及發展

調查中每一項植物育種技術皆有被 2-4 個植物育種公司所用，代表所有技術都被商業育種所採用。其中 ODM、cisgenesis/intragenesis 及農桿菌滲入法為最常使用的技術，且使用該項技術的作物皆有達到商業發展第一至三期¹。研究結果顯示 ZFN、RdDM、嫁接與反向育種為較少使用之技術，主要仍運用在研究上，以下提供每項技術細部商品發展的情形（表八）。

1. 鋅指核酸酶(ZFN)

受調育種公司已將 ZFN 應用於玉米、油菜及番茄之應用（從第一期至第三期），性狀則未透露，ZFN-2 在 3 個 ZFN 的方法中較少被研究，企業指出 ZFN 技術所生產之作物需要 2-3 年的時間才能販售。

2. 寡核苷酸定點突變(ODM)

受調 4 家公司採用 ODM，其中以油菜及玉米耐

¹Phase I（第一期）：gene optimization, crop transformation. Phase II（第二期）：trait development, pre-regulatory data, large-scale transformation.

Phase III（第三期）：trait integration, field testing, regulatory data generation(if applicable). Phase IV（第四期）：regulatory submission(if applicable), seed bulk-up, pre-marketing.

殺草劑多樣化為主。

3. 依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)

專家表示將 RdDM 用於玉米（仍在研究階段）及油菜（第三期）的商業育種，所開發之性狀則尚未公開。

4. 反向育種(reverse breeding)

反向育種已有公司參與其研究，亦有主要作物及蔬菜的育種工廠，但目前仍在研究階段。

5. 農桿菌滲入法(agro-infiltration *sensu stricto*, agro-inoculation)

部分受調公司表示已將農桿菌滲入法用於作物研究，如馬鈴薯、油菜子和萵苣，以萵苣為例，藉由農桿菌注射帶有露菌病 (*Bremia lactucea*) 基因測試抗露菌病的植株，但藉由此技術所篩選的性狀目前尚未公開。

6. 同源基因轉殖(cisgenesis/ intragenesis)

已有 4 間受調公司將此技術應用在作物育種，包括玉米、油菜和馬鈴薯（抗真菌），產品從第一期至第三期；專家提及 cisgenesis/intragenesis 應用於

抗瘡痂蘋果、抗晚疫病 (*Phytophthora infestans*) 馬鈴薯及耐乾旱玉米，但其產品發展方面則未具體說明。

7. 嫁接(基改砧木) (grafting on GM rootsrock)

對於基改砧木嫁接者目前仍在研究或第一期，作物與其性狀皆尚未公開，受調者僅提到近期（5 年）將有產品上市。藉此提供 4 種不同嫁接至基改砧木的作物：在蘋果與梨中，嫁接後改善了根部的狀況；對葡萄而言，使其對葡萄扇葉病毒有抗病性；對於柑橘，其根部則可以抗卵菌；在枳橙砧木中大量表現氧化酵素基因，改變植株結構；其中也發現兩件基改蘋果嫁接到非基改砧木的田間試驗。

為了比較新興育種技術與其他已建立生物科技，一般企業也提出基改技術（為開發基改植物）和標記輔助育種 (marker assisted breeding)（藉由生物科技的育種篩選技術，為非基改植物）的使用差異，15 家育種公司皆表示標記輔助育種的作物目前皆可商品化，80% 基改技術的公司表示作物大多達到開發和商業化的後期階段。企業表示除了上述 7 種外，其他植物育種技術如雙單倍體育種 (dihaploid

表八 各項技術商業發展作物及現況

技術	作物	商業特性	發展階段
鋅指核酸酶(ZFN)	玉米、油菜、番茄	N/A	I-III
寡核苷酸定點突變(ODM)	油菜、玉米	耐殺草劑多樣化	N/A
依賴RNA的DNA甲基化(RdDM)	玉米、油菜	N/A	0-III
反向育種(reverse breeding)	作物、蔬菜	育種工廠	0
農桿菌滲入法(agro-infiltration <i>sensu stricto</i> , agro-inoculation)	馬鈴薯、油菜籽、萵苣	抗露菌病(<i>Bremia lactucea</i>)基因測試	N/A
同源基因轉殖(cisgenesis/ intragenesis)	玉米、油菜、馬鈴薯、蘋果	抗真菌、抗瘡痂、抗晚疫病、耐旱	I-III
嫁接(基改砧木) (grafting on GM rootsrock)	蘋果、梨、葡萄、柑橘	改善根部、抗病毒、抗卵菌、表現氧化酵素基因	0-I

資料來源：JRC(2011);台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

breeding)、加倍單倍體育種(double haploid breeding)、胚拯救(embryo rescue)、基因輔助育種(genomic assisted breeding)、體外受精(*in vitro fertilization*)、多倍體誘導(polyploidy induction)、誘發突變(mutagenesis)和細胞/原生質體融合(cell/protoplast fusion), 大部分的技術皆使用 20 年以上。另外, 部分企業表示 meganuclease 之技術特性與 NTWG 表列之 NPBTs 相似, 有兩家企業表示有應用 meganuclease 技術於第一期的玉米中, 而性狀部分則尚未公開。

(二) 上市產品發展現況

2015 年 10 月底, 經由 CRISPR 系統所生產的蘑菇, 被美國農業部認定為不須管制之植物, 成為第一個可直接種植及販售的 CRISPR 產品。該蘑菇為近 5 年美國農業部所認定不須管制的 30 種新興育種技術產物之一, 美國動植物衛生檢驗署 (Animal and Plant Health Inspection Service, APHIS) 認為每個個案 (大部分為植物) 皆與現有管理範疇有所區別, 因此不須要受到管制。此次經由 CRISPR 所開發出的蘑菇是由賓夕法尼亞大學植物病理學家 Yinong Yang 所研發, 利用 CRISPR 技術將蘑菇中造成褐化的蛋白基因 polyphenol oxidase(PPO) 做部分的基因剔除 (6 個剔除 1 個), 使蛋白活性降低 30%, 進而延緩蘑菇的褐化。水果與蔬菜的抗褐化可以使其在切開後保持色澤、不易氧化, 進而延長保存時間。在過去一年半中, 已有不易褐化的蘋果及馬鈴薯商業化。

2014 年 11 月底, 台灣植物保護劑廠商龍燈公司與聖地牙哥 Cibus Global 公司, 於美國推出第一個利用基因編輯技術 RTDS(the rapid trait development system) 開發油菜籽品種 SU Canola (耐硫醯脲類高效除草劑), RTDS 屬於 ODM 技術, SU Canola 為 Cibus 首個商品化的種子產品, 2015 年在美國已種植約 4,000 公頃, 並預計在 2017 年於加拿大上市, 2018 年取得中國上市許可, 另外, 龍燈針對該產品開發出兩項除草劑, 並搭配其種子於美國販售。

發展效益

目前新興植物育種技術仍有許多限制, 業界表示法規情況、消費者接受度、使用者的不確定性、管控的不確定性、潛在的管理規定、可能的花費、登記程序及使用此技術是否會被歸類基改作物等問題都是其限制。企業也高度重視新興植物育種控管的不確定性, 這些技術用在育種的前期, 約須花費 15 年的時間, 因此立法方向若無法預期, 企業很難決定是否要使用以上方法來研發產品。

運用新興植物育種技術的產品, 其經濟效益可參考基改作物及傳統育種作物進行比較。傳統育種技術花費較低且品種上市申請花費也較低, 而基改技術花費較高且申請的花費及時間都較高, 只能在特殊計畫或傳統育種尚無法克服困難時使用。新興植物育種技術依技術的不同, 其花費從低 (如農桿菌滲入法) 到高 (如 cisgenesis) 都有, 而申請的費用及時間依照其是否被判定為基改作物相關。

基改作物的安全評估非常廣泛, 其評估根據包含基改作物及非基改的相似度、分子特性、毒性及過敏性研究、環境衝擊評估及未預期之結果等, 所需提供的評估資料持續增加。除此之外, 其他國家如美國、日本及韓國, 其特定評估資料需求、時程不確定性或過長等, 對於歐盟開發者來說是極大的負擔。

在商品化花費上, 基改品種推廣至市場約花費 7,000 萬至 9,000 萬歐元, 其中 1,000 萬至 1,500 萬為申請包裝費用, 申請許可所花的時間至少 2 至 3 年, 若一品種要進入歐盟市場, 除了品種許可外, 亦須申請栽種許可, 因此上市時間將更久。

另一方面, 若新興植物育種技術的作物被歸類為非基改作物, 其作物只須通過品種登記, 其費用約為 1 萬歐元, 若是在歐盟以外的區域販售則不需要進口申請, 若在歐盟區域販售, 其品種申請需花費 2 至 3 年的時間, 與基改作物相比較, 每早一年推出作物至市場銷售, 預估可以增加 70 萬至 7,000 萬歐元的收入。

表九 基改與非基改作物之花費比較表

	品種登記	法規成本	包裝	預估花費
基改作物	N/A	30-1,000萬	1,000-1,500萬	7-9,000萬
非基改作物	10,000	7,000	N/A	N/A

資料來源：JRC(2011);台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

除了相關申請費用外，一個作物的法規成本與其新穎性有相當的關係，OECD 2009 年的報告列出生技產品的法規成本，基改作物商品化的法規成本約為 30 萬至 1,000 萬歐元，而被分類為非基改的標記輔助篩選 (marker assisted selection, MAS) 的作物產品預估只需 7,000 歐元，雖然 MAS 與基改技術相比為較近期的技術，但其利用已比基改技術為多。

在非官方研究中，法規為新興植物育種技術發展的關鍵影響要素。在歐洲，OECD 指出基改的田間試驗在 1999 年後已持續下降，而在政府單位也有相同的情形，而北美政府機關所有的田間試驗數目則比歐盟要多。

對於小規模、多品系、有特殊性狀之作物及小規模的企業而言，法規成本是非常大的負擔，若新興植物育種技術被歸類為非基改技術，則可以提供企業更多的選擇，以取代高花費的基改技術。專家提出，歐盟與各國間新興植物育種技術的管理差異，會造成歐盟此技術之競爭劣勢，更可能進而導致知識及技術的外流。

總結

在傳統植物新品種育成上，首先須要創造新的基因變異，經過多年種植後篩選，再經過測試及評估，新品種才得以繁殖及釋出，時間則依照作物及特性的差異一般為 15 年 (有些果樹須 50 年)，而新興育種技術優勢在於其可大幅縮短創造新基因變異及篩選所需花費的時間。現今新品種的育成可透過雜交、化學或物理突變、原生質體融合、基改及新興育種技術，如 cisgenesis、ZFN、ODM 或 RdDM 創造基因的變異；而篩選則可以藉由分子標記、農

桿菌滲入法或細胞培養的技術，最後得到新品種。

有鑑於傳統育種只能經由基因庫中物種的已知變異基因或相容性品種尋找可用基因，新興育種技術可以從更多的基因庫選擇，有些技術可以改變特定的基因體序列，與傳統育種的化學或物理突變及基改無法確定基因放入位置相異，如 ODM、ZFN-1 及 ZFN-2 皆可造成特定的基因體位置突變。新興植物育種技術的使用加速了育種的速度，如 cisgenesis 與傳統育種皆運用同種相容的基因庫做雜交，但卻可以省去許多回交的步驟，而農桿菌滲入法則提供了更準確的基因特性篩選。大部份新興育種技術在植物中所表現的基因大多只有短暫表現或是穩定表現在中間植物，因此商品化的作物通常不帶有外來的基因。

新興植物育種技術才剛起步，除了基改砧木已研究 20 年外，其餘皆只有 10 年左右，這些技術在近幾年成長的速度非常迅速。歐盟所發表的研究數量占全球第一，而美國第二，兩國皆扮演非常重要的角色，目前主要研究成果以耐殺草劑及抗病蟲害的性狀為主，雖然已有於作物上的實驗結果 (如嫁接於基改砧木)，但仍有些技術 (如 ZFN) 只使用在模式植物上。

新興植物育種技術專利數量近十年仍在增加當中，絕大多數的申請來自美國，主要為美國私人公司 (占 65%)，其次為歐盟 (占 26%)，這樣的結果與學術發表的結果相反。而美國在部分技術中擁有較多的專利，如嫁接、ODM 及 ZFN；除此之外，每一家公司所擁有的專利種類在七項技術中只有一種或最多兩種。

整體而言，企業已導入新興植物育種技術的運用，ODM、cisgenesis/intragenesis 和農桿菌滲入法為最常用技術，利用此方法的作物已達到商業發展第一至三期；而 ZFN、RdDM、基改砧木嫁接與反向育種雖為較少使用之技術，但主要應用在研究上。而若新興植物育種技術被歸類為非基改技術，開發出的新品種則可快速 (預計約 2-3 年) 商業化。

結語

新興植物育種技術的採用對於育種技術是非常大的助力，除了可廣泛應用於植物育種外，也比傳統育種技術有較多的技術優勢，在經濟效益方面，新興育種技術可以加速育種過程及降低成本。新興植物育種技術可否快速導入新品種開發中，除了需再強化技術效能外，法規成本乃為發展主要關鍵。法規成本高低取決於是否被歸類為基改作物，若認

定為基改作物則花費可能將高出千倍。由此可見，若該技術認定為最終產物可能於自然界發生、且於最終產物中無法測得外來基因之「非基改」新興育種技術，將強化此類技術在實務上的運用、發展和推廣，提升作物育種效能。

AgBio

張羽萱	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	助理研究員
李 盼	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	專案經理
余祁暉	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	總監

參考文獻

- Gaj, T., Gersbach, C. A. and Barbas, C. F. III. (2013) *ZFN, TALEN, and CRISPR Cas-based methods for genome engineering* Cell 30:397-405
- Gocal, G. (2014) *Non-transgenic trait development in crop plants using oligo-directed mutagenesis: cibus' rapid trait development system* NABC Report 26, Part III Section 1
- James, C. (2015) *Global state of commercialized biotech/GM crop: 2015*. ISAAA Brief No. 51. ISAAA: Ithaca, NY
- Lusser, M., Parisi, C., Plan, D., and Rodriguez-Cerezo, E. (2011) *New plant breeding techniques. JRC reference reports.*
- Waltz, E. (2016) *Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation.* Nature 532:293
- 富聯網 From <http://ww2.money-link.com.tw/>
- Cibus, From <http://www.cibuscanola.com/>
- Physorg From <http://phys.org/news/2016-04-gene-edited-mushroom-gmo-dialogue.html>
- The Western Producer From <http://www.producer.com/>