

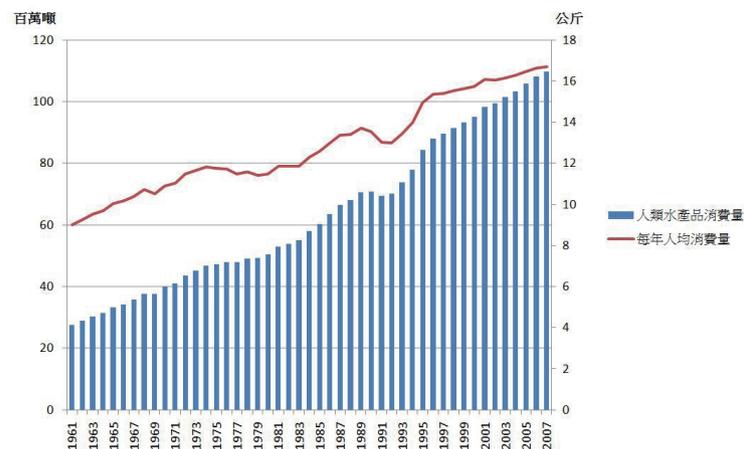
生物技術在水產動物之應用現況分析

撰文/朱鴻鈞

全球人口急遽成長，對食物供應的需求愈趨強烈，加上漁業產品在人類的動物蛋白質需求比重中，所佔比例逐年增加，每年人均消費量超過 16 公斤，全球魚、海鮮食品的總需求量高達每年 1.1 億噸。然而天然漁業資源有限，經由人工養殖生產、具有永續概念的養殖漁業角色漸漸吃重，2008 年水產養殖產量已占全世界食用魚供應量的 45.7%，未來養殖技術的開發與應用，將成為 21 世紀解決人類動物性蛋白質需求的重要手段。目前養殖技術中又以導入生物科技，能有效、快速培育新品種、提升水產養殖漁業價值的基因改造技術為熱門研究領域，美國水產生技公司 AquaBounty Technologies 基因改造魚的研究成果已於 2010 年 9 月獲得美國藥物食品管理局 (FDA) 初步審核通過，雖然 *AquAdvantage*[®] Salmon 尚未取得 FDA 最終的上市核准，但 FDA 這項宣布猶如宣告，基因改造水產動物不再是遙不可及的科技，距離端上餐桌成為你我可能吃下的盤中飧的日子已不遠，因而了解相關科技及產業資訊，也將是未來日常生活「食」中重要的一環。

基因轉殖魚類研發概況

所謂基因改造或是基因轉殖，係透過人工的方式將來自其他生物體之 DNA 片段插入目標生物體之基因體內，使其能在目標生物體表現研究者所欲表達之 DNA 片段，例如：加速魚體生長的成長激



資料來源：FAO；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

圖一 歷年人類水產品需求統計

素基因等。首例基因轉殖魚研究於 1985 年被報導，Zhu 等學者以顯微注射的方式，將人類生長激素基因注射入金魚的受精卵。隔年，學者更進一步研究將人類的生長激素基因導入泥鰍之基因體，並且經過實驗測試，轉殖入的生長激素基因確實發揮效用，基因改造泥鰍成長速度較一般泥鰍提升 3 到 4.6 倍。自 1985、1986 年的成功案例起，魚類基因轉殖領域的研究，如火如荼發展，而不斷精進、改良的實驗技術及設備，也加速了基因轉殖魚類的開發，目前基因轉殖技術已陸續應用於 30 種魚種以上，包括：大西洋鮭魚、吳郭魚、鯉魚、嘉鱘魚等經濟魚種以及斑馬魚、青鱗魚等觀賞魚種，透過基因轉殖

表現出成長快速、飼料轉換率增加、耐寒、耐病、新奇體色等性狀。依照基因類型分類，研究焦點著重在轉殖成長激素基因、抗凍蛋白基因、抗病性基因上，此外螢光基因在新品種觀賞魚的開發上也是一項有趣的應用，以下分別就各類研究進行概況描述（表一）。

（一）生長激素

生長激素 (growth hormone, GH) 是由腦垂腺所分泌之多肽，與細胞的接受器專一性的結合後，誘發生物體合成似胰島素的成長因子 (IGF-I 和 IGF-II)，透過增進食慾、餵食效率與成長率促進個體生長，魚的中央神經系統 (central nervous system, CNS) 控制著生長激素的分泌，GH 的分泌受 CNS 動態調控，在不同環境或生長時期有所不同，而先前的研究發現大洋鱈魚的抗凍蛋白 (antifreeze proteins, AFP) 基因能夠整年都在肝臟中表現，為了跳脫 CNS 對成長賀爾蒙的調控，科學家研究將 AFP 基因的啟動子接上 GH 基因，使得 GH 基因處於持續表現的狀態，增強 GH 的分泌，其所帶來的成效包括使魚體型增大、縮短培育至上市體型的時間、降低感染疾病的機會，並且進而藉此有效的縮減生產成本。雖然目前導入外源的 GH 在某些研究上已可稱為成功，但是惟有將轉殖基因導入 GH 的魚種成功商品化，始能驗證將有效提升成本效益。提升魚隻成長速度是所有可能轉殖基因研究中，研究最為透徹的一項性狀，並且被預測為最有可能商品化的水產養殖商品。然而相關研究仍有一項重大的挑戰尚未解決，由於過量的 GH 會造成魚體產生肢端肥大症、頭部隆起等問題，因此如何適當的調控 GH，讓魚在養殖時保有最高的成長效率而對魚體不產生任何危害，是未來仍需努力的方向。從一開始將人類 GH 基因導入金魚和泥鰍的基因體以來，陸續有其他魚種完成 GH 基因轉殖實驗，近來研究趨勢聚焦在進行基因轉殖試驗時，將所導入的 GH 基因由人類的 GH 基因改為魚類本身的 GH 基

因，希望藉此提高消費者的接受度，此外為了避免基因轉殖試驗中使用來自病毒的啟動子所造成負面的觀感，科學家也朝向將啟動子置換為魚類的啟動子，構築 All-fish (全魚) 的基因轉殖載體，目前全部以魚類基因所構築的基因轉殖載體以及基因轉殖試驗已經應用於多種魚種上，包括：鯉魚、黃錫鯛、嘉鱻魚、吳郭魚與大西洋鮭魚。

以全球水產養殖產量最高的鯉科魚種為例，魚類基因所構築的基因轉殖載體已經成功導入鯉魚的基因體內，並且在試驗中相較於控制組展現了較高的成長率以及飼料轉換效率，顯示出未來產品化的高度潛力。未來養殖時若有轉殖基因鯉魚可供選擇，將可增加人類對於食用鯉魚的可獲得性，對於水產養殖產業發展也將產生極大助益。

黃錫鯛是亞洲重要的經濟魚種，GH 基因轉殖試驗中以虹鱒的 GH 基因、鯉魚的啟動子所構築的載體使用精子載體法 (sperm-mediated gene transfer) 以及精巢內注射法 (testis-mediated gene transfer) 進行黃錫鯛基因轉殖，該試驗約有 56%-76% 的魚隻轉殖成功，其中有許多魚隻與控制組相較成長較為快速。

嘉鱻魚是中國具有高度經濟價值的魚種，但是由於成長速度較緩，產量受到限制，科學家將國王鮭 GH 基因與大洋鱈魚 AFP 基因啟動子所構築的載體，使用電破法的方式轉殖入受精卵內，電破法可在 10 分鐘內處理超過 10,000 顆魚卵的基因轉殖試驗，經過 30 天培育後，29% 的魚苗帶有外源基因序列，7 個月後與控制組相比，轉殖基因的嘉鱻魚體重和體長分別較控制組增加了 21% 和 9.3%。

吳郭魚是全球重要的經濟養殖魚種，養殖國家超過 60 國，轉殖基因吳郭魚利用顯微注射的技術將國王鮭 GH 基因與大洋鱈魚 AFP 基因啟動子所構築的載體轉入基因體內，成功研究出轉殖基因吳郭魚。轉殖基因吳郭魚成長快速幾乎是同一世代非基因轉殖吳郭魚的 4 倍，透過長期的試驗則發現轉殖基因吳郭魚成長率提升 2.5 倍，飼料轉換效率提

升 20%，能夠更有效率的利用蛋白質、乾物質與來自食物的能量。表現位置的研究上，科學家將 AFP typeIII 啟動子與國王鮭 GH 所構築之載體轉殖入吳郭魚，並觀察轉殖基因在魚體表現的情形，研究發現外源 GH 的 mRNA 與一般 GH 相同，不若預期所擔心的累積於肝臟，而是在多種器官包括鰭、心臟、腦、腎臟、脾臟、腸、骨骼肌等均有表現，由於外源 GH 的表現就如同一般 GH 一樣正常分泌，因此該學者認為如此的轉殖模式可使外源 GH 偽裝成一般 GH，使各組織器官以較快的成長速度正常發育，不會造成特定組織器官異常的現象。另一項基因轉殖吳郭魚試驗，由人類巨細胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 的啟動子驅動 GH 基因表現，研究學者從代謝、物理層面的許多指標評估基因轉殖吳郭魚與一般吳郭魚的差異，研究顯示兩者有許多重要的差異：一般吳郭魚所消耗的食物是基因轉殖吳郭魚的 3.6 倍，基因轉殖吳郭魚的飼料轉換效率是一般吳郭魚的 2.9 倍。此外，基因轉殖吳郭魚在成長效率、蛋白質合成、蛋白同化刺激、合成留存的評估上都有較佳的表現。由 CMV 啟動子驅動外源基因表現的轉殖試驗，也應用於印度鯉魚的研究上，其載體構築時，除了 CMV 啟動子外，核醣體內轉譯子 (internal ribosomal entry sites, IRES) 也被放入轉殖載體中，IRES 片段用於表現載體中的兩個基因，包括科學家感興趣的外源 GH 基因以及報導基因 (enhanced green fluorescent protein, EGFP)，雖然轉殖基因印度鯉魚成長速度是未轉殖基因印度鯉魚的 4 到 5 倍，但是在魚卵孵化後的 10 周內，魚苗出現了 99% 的死亡率。

轉殖基因大西洋鮭魚是 GH 基因轉殖非常重要的研究成果，曾有一項轉殖基因大西洋鮭魚的研究顯示，利用顯微注射法轉入全魚 GH 基因載體的大西洋鮭魚，與未轉基因之大西洋鮭魚相比體重足足多了 13 倍，稍後的研究則指出轉入 GH 基因載體的大西洋鮭魚成長率是一般正常鮭魚的 2.62 到 2.85 倍，飼料轉換效率提升 10%，轉殖基因的大西洋鮭

魚攝食量也較多，每日的飼料攝取量是一般鮭魚的 2.14 到 2.62 倍。近期基因轉殖鮭魚的研究則包括：基因表現以及牽涉脊椎生長、骨質密度的生長激素 GH、IGF-I 和相對應的接受器兩者關係的研究，研究指出血漿生長激素最有可能活化骨組織成長，而 IGF-I 對於骨基質形成具有重要意義。自 1989 年即開始研究 GH 基因轉殖研究的學者 Fletcher 在研究論文中報導，已成功發展經過六代仍保有轉殖 GH 基因之大西洋鮭魚，該種基因轉殖鮭魚能較一般鮭魚提早一年達到上市體型，這項專利技術已授權給宣布發展轉殖基因鮭魚、鱒魚、吳郭魚的美國 AquaBounty Technologies 公司，並且未來將以 *AquAdvantage*[®] 商標上市。這些轉殖入國王鮭魚 GH 基因的魚隻，得以終年表現 GH 基因而非僅有特定季節才會表現，根據 AquaBounty Technologies 指出，基因轉殖魚隻達成上市體型的速度是非轉基因魚隻的兩倍以上，此外這些轉基因魚隻無法生育，能夠避免與野生種產生雜交的情形發生。目前 *AquAdvantage*[®] salmon 已在美國進行上市最終的審核程序。

(二) 抗凍蛋白

抗凍 (antifreeze) 的構想源自於棲息於加拿大北拉不拉朵爾沿岸的海水魚，該魚體液的凝固點與海水相同為 -1.7°C 到 -2°C ，而非一般淡水的凝固點 0°C ，這樣的特殊現象由一組分別名為 AFPs 與抗凍醣蛋白 (antifreeze glycoproteins, AFGPs) 的胜肽與糖胜肽所造成，這些蛋白主要在肝臟合成，分泌於血液與胞間，藉由改變微冰晶的構造而抑制冰晶形成，進而降低體液的凝固點。AFPs 有多樣化的結構，根據其蛋白質序列可分為 type I、II、與 III，此外不同魚種 AFP 基因的種類以及重複數有很大的差異，例如美洲鱒 (*Pleuronectes americanus*) 擁有 30 到 40 個重複數 type I 的 AFP 基因；美洲絨杜父魚 (*Hemirhamphus americanus*) 的 AFP 屬 type II，重複數為 12 到 15 個，紐芬蘭大洋鱈魚則有 150 個重

複數的 type III AFP 基因。

大洋鱈魚 type III 的 AFP 基因在先前的研究曾成功轉殖到金魚體內並順利表現，該基因以顯微注射的方式注入金魚卵母細胞，並且遺傳經過兩世代仍能表現，轉殖 AFP 基因的金魚對於寒冷的耐受性與控制組相較有顯著提升，因此有可能利用轉殖基因的方式提升魚類對於寒冷的抗性，AFP 轉殖基因技術對於寒帶國家在發展水產養殖產業時極有助益例如：加拿大大西洋沿岸冬日水溫界於 0 到 -1.8°C 之間，天然環境限制了鮭魚以及其他重要的經濟魚種在此地區的養殖，僅能於加拿大東南部從事養殖，因此利用基因轉殖的研究，包括發展轉殖抗凍基因的大西洋鮭魚或是開發轉殖 GH 基因大西洋鮭魚，加快魚隻成長速度，免去越冬飼養這個環節，將能打破環境的限制拓展養殖區域。儘管大西洋鮭魚已完成轉殖 AFP 基因，順利在魚體表現並且能透過生殖系遺傳給子代，但是轉殖 AFP 基因的大西洋鮭魚仍無法達到耐寒的特性，這有可能因為外源 AFP 基因的蛋白質表現量不足或是 AFP 基因所轉譯出的蛋白質僅為 AFP 的前驅物尚需進一步轉化成具功能型式所造成。

（三）抗病性基因

加強魚體的抗病性是基因轉殖技術應用上一個很重要的特性，由於魚隻養殖通常處於高密度、生存壓力大的環境下，因此魚病爆發是養殖時所需面對的難題，疾病不僅大大影響養殖戶的收益同時也牽涉動物福祉的議題。透過轉基因技術提升魚的抗病能力，可提昇養殖效率產量獲利能力以及養殖魚隻的福祉，根據目前的研究成果也顯示，利用基因轉殖是提升抗病能力一項極具發展前景的研究方式，遺傳資源雖然也可以透過傳統育種方式取得，但是透過基因轉殖方式的輔助，遺傳改良的比率以及一致性或許會有較佳的表現。

Anderson 等學者提供了首次的研究證據，證實轉殖基因應用於提升抗病性的潛力，學者們利用表

現病毒的外鞘蛋白或是反義股的病毒早期基因，增進虹鱒對於病毒性疾病的抗性。基因轉殖帶有桃拉病病毒外鞘蛋白基因序列的蝦在進行攻毒試驗時，相較於控制組的蝦存活率為 44%，基因轉殖蝦達到 83% 的存活率，預估未來將有更多的研究可透過這樣的技術應用於生物體抵禦病毒性疾病。

另一項生物技術在水產養殖產業的應用為利用雙股核醣核酸類似物 poly I:C 處理魚隻，誘導 type I 的干擾素 (interferons, IFNs) 製造，type I 的 IFNs 目前已被知道可刺激抗病毒基因 (myxovirus resistance, Mx) 的表現，Mx 屬於三磷酸鳥苷酶 (GTPases)，能夠抑制單股 RNA 病毒如重創大西洋鮭魚產業的傳染性鮭魚貧血病病毒 (Infectious salmon anemia virus, ISAV) 的複製，當以 ISAV 攻毒時 poly I:C 處理過的大西洋鮭魚相較於控制組，因為歷經抗病毒蛋白 Mx 增量的過程，抑制了病毒的複製進而降低死亡率。未來一旦大西洋鮭魚、日本牙鱒、虹鱒和大西洋比目魚的 Mx 蛋白被成功選殖出來，將有作為候選轉殖基因的潛力，轉入這些基因的魚隻在 poly I:C 處理後便能誘導 type I 的干擾素以及 Mx 蛋白表現，並且進而促進產生對病原菌如 ISAV 的抗性。

細菌性疾病相較於其他病源所造成的疾病，較易使用基因工程的方式使魚獲得抗病性而且也較易研究，實驗證實透過基因轉殖技術可以提升魚對細菌性疾病的抗病性，其中一項為基因轉殖抗菌肽基因，經過轉譯抗菌肽的基因，能提高生物體免疫能力，在應用上更有下列兩項使用優勢：(1) 魚隻在發展初期，遠早於免疫系統成熟至可透過免疫反應誘發免疫專一性的階段即開始受到保護。(2) 轉殖基因提供免疫能力可省去施用疫苗的不便。基因轉殖抗菌肽基因使魚隻天生就具有疾病抗性，將可節省養殖時對於特定疾病在預防上的開銷以及人力，在水產養殖產業的應用頗具潛力。

基因轉殖由 CMV 啟動子所驅動的抗菌肽 cecropin B 證實能提升運河鱈魚對細菌性疾病

如柱狀病 (Columnaris)、河鯰腸敗血症 (Enteric septicemia of catfish) 2 到 4 倍的抗性。Cecropins 最先是從蠶蛾脂肪體與血淋巴球中的溶菌酵素中發現，可浸透脂質體，並在脂質雙層膜上形成一個陰離子選擇性通道進而瓦解病原菌，對於革蘭氏陰性菌有廣泛的抗菌特性。研究人員在一柱狀黃桿菌流行的土池中進行試驗，轉殖 preprocecropin B 基因的魚 (100%) 相對於一般魚隻 (27.3%) 呈現較佳的存活率。再以河鯰腸敗血症的病原菌愛德華氏菌 *Edwardsiella ictaluri* 進行攻毒試驗，基因轉殖魚隻存活率由控制組的 14.8% 提升至 40.7%，此外實驗也證實，除了提高存活率之外，基因轉殖與非基因轉殖魚隻相比，其他項目如成長速度等，兩者並無明顯差異。

轉殖包含昆蟲 cecropin 或是豬 cecropin-like 的胜肽基因並且以 CMV 啟動子驅動表現的基因轉殖青鱗魚 (*Oryzias latipes*) 顯現出對兩種病原細菌 *Pseudomonas fluorescens* 以及 *Vibrio anguillarum* 較強的抗菌能力，Cecropin 轉殖載體利用電破法轉殖入青鱗魚卵內，成功轉殖的青鱗魚其穩定表現外源基因的子代分別以 *P. fluorescens* 和 *V. anguillarum* 攻毒，基因轉殖魚的死亡率分別為 10% 以及 10% 到 30%，而控制組的魚隻在兩種病原菌的攻擊下死亡率皆為 40%。

Lysozyme 出現於魚的血液、黏液、腎臟和淋巴髓質組織中，是非專一性的抗菌酵素，虹鱒本身具有相當高量的 Lysozyme，約是大西洋鮭魚的 10 到 20 倍，其 Lysozymes 有兩種不同的型式，只有 type II 被證實具有良好的殺菌活性，曾有學者將虹鱒的 Lysozyme cDNA 配上大洋鱈魚 AFP 啟動子構築轉殖載體進行基因轉殖研究。

人類乳鐵蛋白 (human lactoferrin, hLF) 是在人和哺乳類動物的奶、唾液、血液等內含有的蛋白質，為一多功能性糖蛋白，具有免疫調節和提升防禦機制的的作用，以抵抗細菌、真菌、病毒的感染，同時也被廣泛研究應用於產製提高抗病性的

轉基因作物如馬鈴薯、菸草上。有學者利用轉殖 hLF 到魚上，增加魚對草魚出血性病毒 (grass carp hemorrhage virus, GCHV) 的抗性。GCHV 誘發草鯉出現出血的症狀，造成中國鯉魚養殖產業發展重大的阻礙。為了誘發魚本身對病毒的抗性，hLF 基因連接鯉魚 β -actin 啟動子所構築的載體，透過電破法的方式進入草鯉精子細胞內，該試驗基因轉殖效率接近 50%，經過 5 個月後約有 36% 的轉殖基因魚隻存活下來，在進行病毒攻毒後，轉殖基因魚苗可能因為 hLF 基因的表現而出現了病徵延後出現的情形。在更近期的研究則以電破法將 hLF cDNA 送入草鯉精子，產生轉基因魚隻的成功率提升至 55%，這些轉基因魚隻經過試驗發現，對於細菌性病原菌 *Aeromonas Hydrophila* 的免疫能力相較於一般魚隻有所提升，學者認為是轉殖基因草鯉的 hLF，藉由刺激其噬菌的活性，得以更快速的防止 *A. hydrophila* 感染，進而增強對於疾病的抗性。

另外也有研究聚焦於利用鯊魚 DNA 增強魚的免疫反應。鯊魚含有高量的免疫球蛋白 (immunoglobulin, IgM)，IgM 是一種抗體，有助於鯊魚對於細菌性入侵開始產生免疫反應。雖然 IgM 在鯊魚體內含量甚高 (最高占血清蛋白質的 50%) 但在其他魚種如大西洋鮭魚 (*Salmo salar*)、大比目魚 (*Hippoglossus hippoglossus*)、黑線鱈 (*Melanogrammus aeglefinus*)、鱈魚 (*Gadus morhua*) IgM 含量則低得多 (分別為血清蛋白質的 2%、8%、13% 和 20%)。當鯊魚的 DNA 注射入尼羅吳郭魚 (*Oreochromis niloticus*) 和吉利種吳郭魚 (*Tilapia zillii*) 幼魚的骨骼肌，這些魚的抗體活性、血清總蛋白和球蛋白有顯著提升。除此之外，注射過的吳郭魚成長也有明顯加快，魚肉的一般成分產生變化，如蛋白質和脂質含量提高，注射過的魚隻也由於鯊魚基因嵌插到吳郭魚肌肉 DNA 而顯現基因的多型性，然而最高劑量注射造成了受試吳郭魚卵巢或精巢的畸形可能影響繁殖及生育能力，因此仍需對注射魚隻的子代進行進一步的研究。

（四）螢光基因（觀賞用途）

目前轉殖基因技術僅應用於少數魚種而且大部分為食用魚類，觀賞魚的研究相對而言少得多，然而基因轉殖技術可快速增加或改善魚的體色、改變體型大小，改變成特殊遺傳品系，很適合應用於觀賞魚，加上觀賞魚僅做為觀賞用途並不像食用魚為供人類食用在安全性上有較多顧忌，因此近年來的研究也愈趨增多。螢光魚是基因轉殖觀賞魚一個相當成功的例子。利用顯微注射法把構築好內含有螢光蛋白 DNA 片段的載體注入到小型熱帶觀賞魚例如：青鱗魚或斑馬魚的受精卵內，經過培育、外表篩選、DNA 檢驗、繼代培養而得到的可全身散發螢光或是特定部位發螢光的特殊品系觀賞魚，其子代

能穩定遺傳這段轉殖入的 DNA 片段，並表現其所攜帶之基因訊息。當然這些特殊品系的觀賞魚也能互配，產生新的螢光品系。有別於先前的研究著重於小型的觀賞魚，最近的研究也成功應用改良後的跳躍子系統以顯微注射的轉殖方式開發中型觀賞魚如：九間波羅。

相關產業發展現況

由於科技的精進，全球基改魚類的研究正方興未艾，有多項研發成果已臻成熟。目前已推出或即將推出基改水產品之公司有邨港科技、Yorktown Technologies 以及 AquaBounty Technologies 三家，邨港科技與 Yorktown Technologies 的產品為基因轉殖之螢光觀賞魚，各自的產品螢光青鱗魚及螢光斑

表一 基因轉殖魚類研究發展概況

物種	轉殖基因	轉殖目的	發展情形	國家	參考文獻
條紋鱸 (<i>Morone saxatilis</i>)	昆蟲基因	抗病	研究初期	美國	FAO, 2000
鯉魚 (<i>Cyprinus carpio</i>)	鮭魚與人類之 GH	提高成長率、抗病力、低溶氧耐受度	研究與生長試驗階段	中國、美國	Zhang <i>et al.</i> 1990 ; Chen <i>et al.</i> 1992 ; Fu <i>et al.</i> 1998 ; FAO, 2000 ; Maclean and Laight, 2000 ; Dunham <i>et al.</i> , 2002a
	草魚之 GH、鯉魚之 β -actin 啟動子	提高成長率	研究階段	中國	Zhang <i>et al.</i> , 2000 ; Wang <i>et al.</i> , 2001
草魚 (<i>Ctenopharyn godon idellus</i>)	反義股 GnRH mRNA	不孕	研究初期	中國	Hu <i>et al.</i> , 2006
	hLF	抗病(bacterial pathogen)	研究階段	中國	Mao <i>et al.</i> , 2004
印度主要鯉科魚類 Indian major carps	hLF、鯉魚 β -actin 啟動子	抗病 (Grass carp hemorrhage virus)			Zhong <i>et al.</i> , 2002
	人類 GH	提高成長率	研究階段	印度	FAO, 2000
南亞野鯪 (<i>Labeo rohita</i>)	鯉魚之 GH、CMV 啟動子、IRES	提高成長率	研究階段	印度、美國	Pandian and Venugopal, 2005

（待續）

表一 基因轉殖魚類研究發展概況

物種	轉殖基因	轉殖目的	發展情形	國家	參考文獻
美洲河鱈 (<i>Ictalurus punctatus</i>)	GH	提高成長率	研究階段	美國	FAO, 2000
	GH、Rous sarcoma virus 啟動子	提高成長率	研究與生長試驗階段		Dunham <i>et al.</i> 1992 ; Maclean and Laight, 2000
	蠶蛾 (<i>Hyalophora cecropia</i>) cecropin 基因	抗病(bacterial pathogen)	研究階段		Dunham <i>et al.</i> , 2002b ; Dunham, 2005
北極紅點鮭 (<i>Salvelinus alpinus</i> L.)	紅鮭魚 sockeye salmon之GH、人類巨細胞病毒(Human CMV)啟動子	提高成長率	研究階段	芬蘭	Krasnov <i>et al.</i> , 1999 ; Pitkanen <i>et al.</i> , 1999b
金魚 (<i>Carassius auratus</i>)	GH、北極比目魚AFP	提高成長率	研究階段	中國	FAO, 2000
	大洋鱒魚 type III AFP	增加抗寒能力		中國	Wang <i>et al.</i> , 1995
	人類GH	提高成長率		中國	Zhu <i>et al.</i> , 1985
青鱈魚 (<i>Oryzias latipes</i>)	昆蟲抗菌胜肽或豬類抗菌胜肽基因、CMV	抗病(bacterial pathogen)	研究階段	美國	Sarmasik <i>et al.</i> , 2002
	黑麴菌 (<i>Aspergillus niger</i>)植酸酶基因、人類巨細胞病毒(Human CMV)啟動子或紅鮭魚 sockeye salmon histone type III啟動子	分解植物中的植酸，增加高植酸食物來源環境下的存活率			Hostetler <i>et al.</i> , 2003
泥鰍 (<i>Misgurnus mizolepis</i>)	Mud loach GH、mud loach和 小鼠啟動子	提高成長率	研究階段	中國、南韓	FAO, 2000 ; Nam <i>et al.</i> , 2002 ; Kapuscinski, 2005
泥鰍 (<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>)	人類GH	提高成長率	研究階段	中國	Zhu <i>et al.</i> , 1986
白斑狗魚 (<i>Esox lucius</i>)	牛之GH與國王鮭之GH	提高成長率	研究階段	美國	Gross <i>et al.</i> , 1992
嘉鱘魚 (<i>Pagrosomus major</i>)	國王鮭之GH、大洋鱒魚AFP 基因啟動子	提高成長率	研究階段	中國	Zhang <i>et al.</i> , 1998

(待續)

表一 基因轉殖魚類研究發展概況

物種	轉殖基因	轉殖目的	發展情形	國家	參考文獻
黃錫鯛 (<i>Sparus sarba</i>)	虹鱒之GH、鯉魚β-actin啟動子	提高成長率	研究階段	中國	Lu <i>et al.</i> , 2002
大西洋鮭魚 (<i>Salmo salar</i>)	北極比目魚AFP gene	增加抗寒能力	研究階段	美國、加拿大、紐芬蘭	Fletcher <i>et al.</i> , 1992 ; Hew <i>et al.</i> , 1995 ; FAO, 2000
	國王鮭之GH	提高成長率	已申請專利並技轉給 Aqua Bounty Technologies, 正邁向商品化	美國、加拿大	Du <i>et al.</i> , 1992 ; Fletcher <i>et al.</i> , 1992, 2004 ; Hew <i>et al.</i> , 1995 ; Cook <i>et al.</i> , 2000 ; FAO, 2000 ; Kapuscinski, 2005
	虹鱒之lysozyme gene	抗病 (bacterial pathogen)	研究初期	加拿大	Hew <i>et al.</i> , 1995
	Mx genes	抗病	研究初期	挪威	Jensen <i>et al.</i> , 2002
國王鮭 (<i>Oncorhynchus tshawytscha</i>)	北極比目魚AFP、國王鮭之GH	提高成長率	研究階段	紐西蘭	FAO, 2000
銀鮭 (<i>Oncorhynchus kisutch</i>)	北極比目魚AFP、國王鮭之GH	提高成長率	研究階段	加拿大	Devlin <i>et al.</i> , 1995 ; FAO, 2000
吳郭魚 (<i>Oreochromis niloticus</i>)	國王鮭之GH、大洋鱈魚type III AFP啟動子	提高成長率	研究與生長試驗已經完成，正尋求監管機構的批准	加拿大、英國	Rahman and Maclean, 1998 ; Maclean and Laight, 2000 ; Caelters <i>et al.</i> , 2005
吳郭魚 (<i>Oreochromis sp.</i>)	吳郭魚GH、人類巨細胞病毒(Human CMV)啟動子	提高成長率		古巴	Martinez <i>et al.</i> , 1996, 2000 ; FAO, 2000 ; Kapuscinski, 2005
尼羅口孵魚(<i>O. niloticus</i>) 以及吉利慈鯛(<i>Tilapia zillii</i>)	白斑角鯊IgM基因	提高成長率、增強免疫力	研究階段	埃及	El-Zaeem and Assem, 2004 ; Assem and El-Zaeem, 2005
割喉鉤吻鱒 (<i>Oncorhynchus clarki</i>)	北極比目魚AFP、國王鮭之GH	提高成長率	研究階段	加拿大	FAO, 2000
虹鱒 (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	北極比目魚AFP、鮭魚之GH	提高成長率	研究階段	美國、加拿大	FAO, 2000
	人類 glucose transporter、大鼠 hexinose type II、viral or 紅鮭魚 sockeye salmon 啟動子	增進代謝效率		芬蘭	Pitkanen <i>et al.</i> , 1999a ; Kapuscinski, 2005

(待續)

表一 基因轉殖魚類研究發展概況

物種	轉殖基因	轉殖目的	發展情形	國家	參考文獻
斑馬魚 (<i>Danio rerio</i>)	櫻花鉤吻鮭n-6-desaturase-like 基因、青鱈魚β-actin promoter	增進轉換ALA成為DHA與EPA的能力	研究階段	日本	Alimuddin <i>et al.</i> , 2005
	反義鮭魚GnRH、鯉魚β-actin啟動子	不孕	研究階段	中國	Hu <i>et al.</i> , 2006
	Cre recombinase、T7 啟動子、fluorescent protein flanked by two loxP sites crossed with T7 RNA Polymerase	特定器官去除外來基因	研究階段	中國	Hu <i>et al.</i> , 2006
	GFP、4牙鯰(Paralichthys olivaceus) 啟動子 (complement component C3, gelatinase B, keratin and tumor necrosis factor)	特定組織發螢光	已可供基因轉殖研究使用	日本	Yazawa <i>et al.</i> , 2005

資料來源：Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety (2007)；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

馬魚 GloFish®，自 2003 年起已分別於台灣及美國市場上市，AquaBounty Technologies 的產品則為基因轉殖食用魚 *AquAdvantage*® Salmon，為目前最接近上市之基改食用魚。

AquAdvantage® Salmon 係透過轉殖入大洋鱈魚的一種啟動子及國王鮭的一種生長激素基因，得以終年製造生長激素，進而將養殖時間由 3 年縮短到 16 至 18 個月，使得養殖戶能加快養殖鮭魚上市販售的速度。在申請上市部分，AquaBounty Technologies 早在 1990 年代中期就向美國 FDA 提出申請，但直到 2009 年，AquaBounty Technologies 才將 FDA 認證所需的文件資料提交完畢。這個過程耗費 10 餘年時間，一方面是因為基因轉殖相關

研究需要耗費較長的時間，另一方面則是 FDA 的原因 --- 和轉基因農作物不同，FDA 自身一直沒有明確應該如何規範基因轉殖動物，直到 2009 年 FDA 公布「Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs」指導方針，明確指出基因轉殖動物視為一種動物新藥，受到聯邦食品、藥物和化妝品法規「Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FFCA」管理，由 FDA 的獸醫中心主管，這才讓基因轉殖動物有了明確可依循之申請法規。2010 年 9 月 FDA 公布 *AquAdvantage*® Salmon 食用安全評估的初步分析報告，表示該基因轉殖鮭魚做為食物與傳統大西洋鮭魚一樣安全，並且認為 *AquAdvantage*®

Salmon 脫逃或危害生態環境的機率渺小。同年 9 月 19-20 日，FDA 召開獸醫諮詢委員會 (Veterinary Medicine Advisory Committee, VMAC)，探討基因改造動物管理規範，並進一步評估基因改造鮭魚的安全性。而根據最新的外電消息報導，美國眾議院已於今年 (2011) 年 6 月通過一項農業支出法案的修訂案，該修訂案禁止 FDA 支付審查 AquaBounty 基因改造鮭魚申請案的相關費用，這也意謂著 *AquaAdvantage*® Salmon 通過 FDA 上市審查的時程將會持續延宕下去。

AquaBounty Technologies 的上市申請案是基因改造食用魚產業發展至為重要的里程碑，此案未來一旦在美國審核通過，將成為供人類食用基因改造動物的首例，後續其它基因改造水產食品甚至是基因改造禽畜食品也將有機會問市，然而儘管基因改造鮭魚距離上市僅剩一步之遙，但相關產業發展，仍端賴各國主管機關對於基因改造產品在食品及生態安全的認定，以及消費者對於基因改造動物產品的接受度，始有進一步發展之空間。

AgBIO

朱鴻鈞 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心
助理研究員

參考文獻

1. 邵港科技，From <http://www.azoo.com.tw>。
2. 許嘉伊 (2010) 基因改造鮭魚再度往餐桌佳餚邁進。GM 基因改造科技網，From http://gm.coa.gov.tw/web/content/news/news_1_c.aspx?sid=542&pid=3。
3. 蔡懷植 (2008) 基因工程及轉殖技術於觀賞魚類之研究與開發。農業生技產業季刊，15:41-46。
4. 劉翠玲 (2008) 專訪邵港科技股份有限公司。農業生技產業季刊，15:62-67。
5. AquaBounty Technologies, From <http://www.aquabounty.com/>。
6. AquaBounty Technologies 2009 annual report.
7. FAO (2011) *The State of World Fisheries and Aquaculture 2010*. FAO yearbook.
8. Fletcher, G. L., Shears, M. A., Yaskowiak, E. S., King, M. J. and Goddard, S. V. (2004) *Gene transfer: potential to enhance the genome of Atlantic salmon for aquaculture*. Aust J Exp Agri 44:1095-1100.
9. Glofish, From <http://www.glofish.com>.
10. Nomura Code Securities Limited (2006) *AquaBounty Technologies Admission to trading on AIM*.
11. Rasmussen, R. S. and Morrissey, M. T. (2007) *Biotechnology in Aquaculture: Transgenics and Polyploidy*. Comprehensive Food Science and Food Safety 6:2-16.
12. Shannon Colavecchio van Sickle (2003) *Want aquarium flair? GloFish*. St Petersburg times online. From http://www.sptimes.com/2003/12/27/Tampabay/Want_aquarium_flair_G.shtml.
13. Zhu, Z., Li, G., He, L. and Chen, S. (1985) *Novel gene transfer into the fertilized eggs of gold fish*. J Appl Ichthyol 1:31-4.
14. Zhu, Z., Xu, K., Li, G., Xie, Y. and He, L. (1986) *Biological effects of human growth hormone gene microinjected into the fertilized eggs of loach *Misgurnus anguillicaudatus**. Kexue Tongbao 31:988-90.