

國際農業基因編輯科技發展現況與趨勢分析

撰文/余祁暉·張羽萱·譚中岳

前言

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，其中又以基因編輯技術(gene-editing techniques)，如CRISPR系統(clustered regularly-interspaced short palindromic repeats)、TALENs(transcription activator-like effector nucleases)、鋅指核酸酶(zinc finger nuclease；ZFN)及寡核苷酸定點突變(oligonucleotide-directed mutagenesis；ODM)等發展最受矚目，歐洲法院(European Court of Justice)、美國農業部(United States Department of Agriculture；USDA)及專家們認為此類新發展的生物技術可精準誘發生物本身特定功能基因發生改變，技術及原理與傳統誘變育種相同，但更為快速且成本低廉，可加快新品種的育成，並產出「非人為轉入外源基因」且與傳統育種產物無異的品系，國際上已有多項基因編輯作物上市，本文將分析國際農業基因編輯科技發展現況與

趨勢。

發展現況

近年來新興生技如CRISPR系統、TALENs、ZFN、ODM等(表一)，透過誘發突變輔助育種，誘導生物不表現特定基因片段等方法達成目的。ZFN為1996年發現可以辨認基因特定位置並截切的酵素，其為一種定點核酸酶(site-directed nuclease；SDN)，具有辨識特定核酸序列及使雙股DNA斷裂的功能，以此技術概念為基礎，後續研究發現ODM、TALENs及CRISPR等技術，皆可以使特定序列產生斷裂，進而誘發細胞中DNA自我修復機制造成改變，而不同於基因改造所造成的諸多議題及限制，基因編輯技術可使用「非人為轉入外源基因」方式精進傳統育種技術，降低新品種開發成本與效率，可較傳統誘變技術更快、更精準地掌握特定性狀之育種材料，在培育新品種時程上節約數年至數

表一 新興育種植物技術之分類

類別	技術
輔助育種	誘變 CRISPR、TALENs、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 sensu stricto, 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。

十年。

（一）研究發展現況

截至 2017 年，與植物基因編輯技術相關之文獻超過 450 篇，從圖中可知各種技術研究情形，其中又以 CRISPR 發展最為快速，在 2017 年更達到 172 篇文獻探討，可以看出其為近年來最常使用的技術（圖一）。

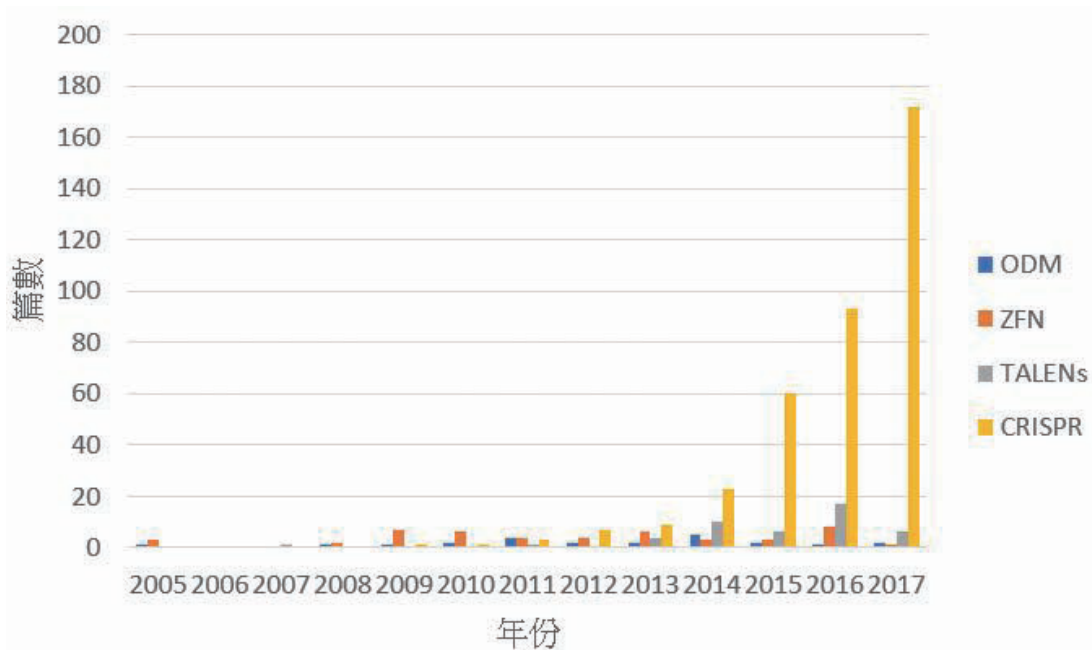
以 CRISPR 為例，經由分析得到目前主要研發 CRISPR 的 10 國，以發表數目來看，發表文獻最多的國家為中國，占整體 37.7%，研究作物以稻米為主，其次為美國，占整體 34.4%（表二）。在研究單位的部分，主要仍以中國研究單位最多，依次為中國科學院、中國科學院大學、中國農業科學院，在美國部分，主要以加州大學及明尼蘇達大學為主要發表單位，日本則以國立研究開發法人農業生物資源研究所，而德國則以 Helmholtz Association 為主要發表單位（表三）。

（二）產品發展現況

從 2012 起，已有企業藉由基因編輯技術開發出新品種，如耐除草劑油菜籽品種 SU Canola、抗褐化蘑菇及高油酸 (oleic) 低亞麻酸 (linolenic) 之大豆等，目前已通過美國農業部動植物衛生檢驗署 (Animal and Plant Health Inspection Service; APHIS) 審查，並認定為一般新植物品種而無需管制（表四）。

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 ODM 發展 RTDS 系統 (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，預計在 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。

2015 年 10 月底，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



資料來源：web of science(2018/11查詢)；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

圖一 2005-2017基因編輯技術發表文獻數

表二 CRISPR科學發表主要國別分析

	國家	篇數	占比
1	Peoples R China	139	37.7%
2	USA	127	34.4%
3	Germany	39	10.6%
4	Japan	35	9.5%
5	France	18	4.9%
6	South Korea	16	4.3%
7	Australia	10	2.7%
8	England	10	2.7%
9	Belgium	8	2.2%
10	Israel	7	1.9%

資料來源：web of science(2018/11查詢)；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

中造成褐化的蛋白基因 polyphenol oxidase(PPO) 做部分的基因剔除，使蛋白活性降低 30%，進而延緩蘑菇的褐化，此藉由 CRISPR 系統所生產的蘑菇，被美國農業部認定為不須管制之作物，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 種生物之一，美國動植物衛生檢驗署認為每個個案（大部分為植物）皆與現有基改作物管理範疇有所區別，因此不須要受到管制。除了經由 CRISPR 所開發出的蘑菇外，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品種商業化。

發展趨勢

（一）產品發展趨勢

在產品研究發展上，基因編輯技術在初期便將範圍擴大到大宗作物，而非只針對模式植物，使其研究結果未來可以快速應用於產業。根據 Hilscher 等人在 2017 年的分析結果顯示，2015 至 2017 年 CRISPR 成功應用於作物品種、細胞及組織的主要作物為稻米最多，共有 22 筆，其次為阿拉伯芥、菸草、大豆、番茄、小麥、玉米及馬鈴薯等（圖二）。

而對於每項研究所用的植物進行分析，可初步了解其發展和未來應用如下。

表三 CRISPR科學發表主要單位分析

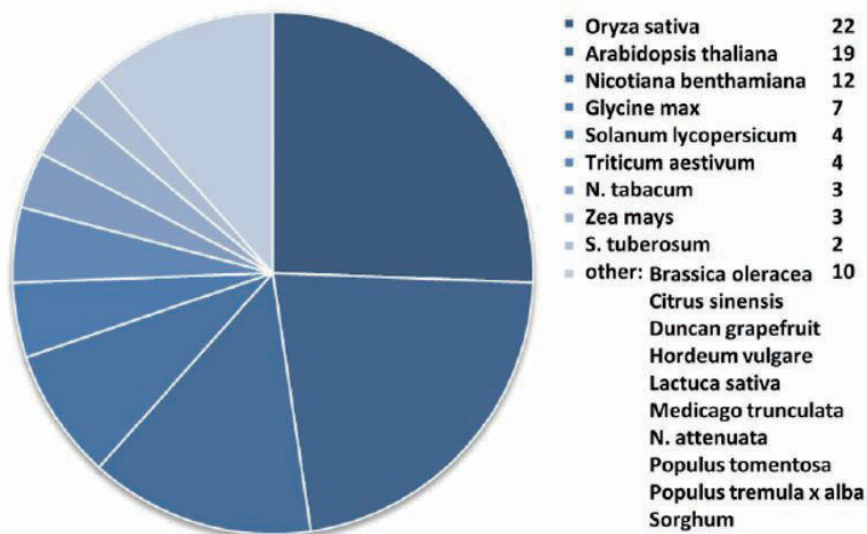
	單位	國家	篇數	占比
1	Chinese Academy of Science	中國	47	12.7%
2	University of Chinese Academy of Sciences Cas	中國	21	5.7%
3	Chinese Academy of Agricultural Sciences	中國	20	5.4%
4	Institute of Genetics Developmental Biology Cas	中國	18	4.9%
5	University of California System	美國	16	4.3%
6	University of Minnesota System	美國	14	3.8%
7	University of Minnesota Twin Cities	美國	14	3.8%
8	National Institute of Agrobiological Sciences Japan	日本	13	3.5%
9	Helmholtz Association	德國	12	3.3%
10	Southwest University China	中國	12	3.3%

資料來源：web of science(2018/11查詢)；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

表四 美加基因編輯作物產品

作物	基因編輯技術	育種目標性狀	開發單位	歸屬一般產品認定年度
玉米	CRISPR-SDN1	高支鏈澱粉	DuPont Pioneer	2016
蘑菇	CRISPR-SDN1	防褐化	Pennsylvania State University	2016
小麥	TALEN-SDN1	抗白粉病	Calyxt	2016
玉米	Meganuclease-SDN1	葉片及莖澱粉累積	Agrivida	2015
水稻	TALEN-SDN1	抗白葉枯病	Iowa State University	2015
大豆	TALEN-SDN1	高油酸	calyxt	2015
玉米	Meganuclease-SDN2/3	提高光合作用效率	Benson Hill Biosystems	2015
大豆	TALEN-SDN1	高油酸	calyxt	2015
馬鈴薯	TALEN-SDN1	減糖、減丙烯醯氨	calyxt	2014
油菜	ODM	耐除草劑	Cibus	2013
玉米	ZFN-SDN3	降低植酸產生	Dow Agro Science	2012
大豆	TALEN-SDN1	高油酸	calyxt	2015
馬鈴薯	TALEN-SDN1	減糖、減丙烯醯氨	calyxt	2014
油菜	ODM	耐除草劑	Cibus	2013
玉米	ZFN-SDN3	降低植酸產生	Dow Agro Science	2012

資料來源：Hilscher, *et al.*(2017)；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。



資料來源：Hilscher, *et al.*(2017)。

圖二 CRISPR應用作物成功案例

1. CRISPR

目前 CRISPR 應用作物除模式植物阿拉伯芥及菸草外，包括大宗作物，如水稻、小麥，以上兩種作物以開發新抗病或耐逆境品種為主要研究方向，如抗白粉病小麥、抗白葉枯病水稻等，其他作物還包括玉米、高粱、番茄、地錢、柑橘、大豆等，目前已有提高 waxy corn 的支鏈澱粉 (amylopectin) 含量的基因編輯品種上市，除一般作物外，CRISPR 更應用在真菌類，如抗褐化蘑菇，目前有許多廠商正積極開發相關作物，並已有相關產品通過認定準備上市。

2. TALENs

TALENs 目前開發之作物除模式植物阿拉伯芥及菸草外，包括水稻、番茄、小麥、大豆和馬鈴薯等，在水稻部分有開發出抗白葉枯病水稻，在番茄部分則是進行生長激素調控的研究，而馬鈴薯也有降低褐變速率及減少丙烯醯胺 (acrylamide) 的產生的品種上市。

3. 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。

4. ODM

ODM 所利用的植物多為作物，而非模式植物，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（表五）。

(二) 法規管理

1. 國際組織

2018 年 APEC 農業生物技術高階政策對話 (High Level Policy Dialogue Agriculture Biotechnology, HLPDAB)，由美國、澳洲及 APEC 主辦經濟體巴布亞紐幾內亞在澳洲布里斯本共同舉辦，時間自 8 月 1 日至 8 月 3 日，會議內容包含兩部分，首先探討農業生物技術衍生產品於經濟體間的法規調和與合作，以及如何促進產業發展，其次為介紹基因編輯技術並進一步探討相關法規及政策。

2018 年 11 月於日內瓦，世界貿易組織 WTO 實施衛生和植物檢疫措施委員會上更發布「國際精準生物技術農業應用的聲明」(The International

表五 基因編輯技術研究作物及項目

技術	作物	研究項目
CRISPR/Cas	阿拉伯芥、菸草、水稻、小麥、高粱、番茄、地錢、柑橘、蘑菇、大豆、玉米	小麥抗白粉病、蘑菇抗褐化、水稻白葉枯病抗性、育種
TALENs	阿拉伯芥、菸草、水稻、番茄、小麥、大豆、馬鈴薯	抗水稻白葉枯病、番茄生長激素調控、育種、報導基因
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

資料來源：JRC(2011)；Gao(2013)；Bortesi(2015)；Nature(2016)；台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

Statement on Agricultural Applications of Precision Biotechnology)，希望能夠透過農業新興技術於各經濟體間的法規調和與合作，進而促進產業發展，目前已有 14 個政府或區域簽署支持此聲明，包含阿根廷、澳洲、巴西、加拿大、哥倫比亞、多明尼加、瓜地馬拉、宏都拉斯、約旦、巴拉圭、美國、烏拉圭、越南和西非國家經濟共同體秘書處等。

2. 美國

2018 年 3 月 28 日，美國農業部發表聲明，表示基因編輯技術可培育不含外源基因的植物，因此不會對使用基因編輯技術育種的農作物進行監管。

USDA 部長 Sonny Perdue 在聲明中指出，根據其生物技術法規，只要這些新技術沒有利用植物害蟲，不會對使用這些新技術培育的農作物進行監管。其表示，基因編輯等新技術擴大了植物育種工具庫，它們可以更快、更精準地培育出農作物新性狀，可能在育種方面節省數年甚至數十年時間。植物育種創新前景廣闊，新技術有助於農作物增強抗旱、抗病蟲害的能力，還可增加營養價值。

美國現行法律規定，只有由細菌等植物病原體或其 DNA 構建的轉基因作物被認定為「管制作物」，基因編輯育種使用 CRISPR/Cas9 或鋅指核酸酶 (ZFN) 等技術對植物基因進行編輯，可設計出不含外源 DNA 的作物。最新聲明再次明確表示基因編輯作物不會受到監管。

3. 歐盟

2018 年 1 月歐洲法院 (Court of Justice of the European Union, CJEU) 針對基改生物規範指令提出一份解釋文件，認為使用基因編輯 (gene-edited) 新技術的生物，只要不包含來自其他外來的 DNA，便不屬於基改。然而同年 7 月卻裁定基因編輯生物視為基因改造產物，主因歐洲法院認為誘變之技術不會在自然情況下發生，但對具有長期安全記錄 (long safety record) 的傳統作法，則不在此限。

這項裁定主要起因於 2016 年，法國農民與環保組織向法國政府提出徵詢意見，因為他們認為

使用基因編輯技術產生抗除草劑的作物，對環境所造成的風險與基因改造作物無異，並針對法國法律對「誘變」(mutagenesis) 的定義提出質疑。同年法國政府便要求歐洲法院 (簡稱 Case C-528/16) 對 2001/18/EC 指令 (簡稱為 GMO 指令) 進行解釋，2018 年 1 月由歐盟法院 Michal Bobek 總檢查長 (Advocate General) 所撰寫的司法意見 (Judicial opinion)，(According to Advocate General Bobek, organisms obtained by mutagenesis are, in principle, exempted from the obligations in the Genetically Modified Organisms Directive)，該解釋文件由歐盟法院 Michal Bobek 總檢查長提出，認為使用像是 CRISPR/Cas9 這類型基因編輯新技術的生物，只要不包含來自其他外來的 DNA，不該直接適用傳統基因改造生物 (GMO) 法規之規範。由於這項公告是正式意見，照慣例歐盟法院會依循總檢查長的意見進行後續判決。

然 2018 年 7 月 25 日，歐洲法院裁定使用基因編輯技術之生物應被視為基因改造生物，並回歸現行相關法令規範。法院於聲明中表示，只要通過誘變 (mutagenesis) 所獲得的生物體，根據指令就應屬於基因改造生物範疇。不過，對具有「長期安全記錄 (long safety record)」的傳統作法，如 1950 年代前便開始使用的輻射或利用化學物質誘導突變等技術，則不在此限，成員國可以根據歐盟法律為具有長期安全記錄的傳統作法和豁免的誘變方法制定具體的規則。其裁決的三項重點如下：

- 所有誘變技術都是屬於 GMO 指令所定義的 GMO 技術。
- 生物體是藉由具有「傳統用於多項應用並有長期安全記錄」的技術或方法，則可排除在 GMO 指令的規範之外。
- 成員國可以根據歐盟法律為那些“經典”和“豁免的誘變方法”制定具體的規則。

歐洲法院主要的理由為其認為基因編輯使生物基因物質改變的方式並非自然發生，因此符合

2001/18/EC 指令中對 GMO 的定義，因此須適用相同的管制規定。再加上基因編輯和基因改造技術皆能直接修改生物的基因物質，讓修改生物基因的速度遠快過任何傳統的誘變方式，因此如果不將它納入轉殖基因的法規限制中，會有損該指令的管制效果。此外，歐盟法院同時裁定，任何在該指令生效之後，開發的誘變技術，無論是否屬於基因編輯，都不符合例外之規定。

此判決針對 GMO 指令及其附件 IB 提供了明確且嚴格的法律解釋，而這個判決對所有會員國都具有約束力且不能申訴 (cannot be appealed)。而這樣的判決在歐盟體系稱為「初步判決」(preliminary ruling)，因為這案件是由法國提出到歐盟法院解釋指令，歐盟法院只是提供法令的解釋，最後的判決權是在法國法院。

歐盟法院做出了基因編輯作物是屬於基改作物法規規範的範疇內，此決定尚未通過歐盟委員會的核可，而根據衛報 (The Guardian) 的新聞評論中指出，歐洲委員會可能會尋求做出推翻法院裁決的變更，但大部份的專家認為這樣的判決被推翻的機率低。

在歐盟明確且嚴格的法律解釋之下，仍有許多法律上的問題存在，在標的認定上，如僅僅澄清了新的誘變技術的現狀，但其他的新育種技術在法律上沒明確規範，誘變與非誘變的新育種技術之間的界限無法明確釐清，所謂的「傳統用於多項應用並有長期安全記錄」，也無針對「傳統」「長期」和「安全記錄」做出定義。在法律執行上，雖然歐盟法院判決可讓各成員國制定針對“經典”和豁免的誘變方法所產生的物種進行規範，但是在各成員國在不違反判決的情況下，特別是在歐盟內的市場銷售的

規則，各國針對監管規範有多大的彈性，都是未來觀察各成員國在監管及市場銷售上的重要課題。在歐盟法院判決後，由於判決對新興育種技術開發者不利，且與總檢查長的意見相左，二方的持續角力下，主管機關歐盟執委會的態度將是重要的關鍵。

結語

在沒有外源基因插入的情況，基因編輯可視為一「精準誘變」培育新品種的技術，大幅縮短育種所需時間及降低成本，而其育出作物，在風險或安全性與傳統育種方式無異。

法規管理上，2018 年 3 月美國農業部已認定基因編輯技術培育作物屬一般傳統作物，歐盟法院則於 7 月的判決中，傾向以較為嚴格的規範對基因編輯作物進行管理，判決對新興育種技術開發者不利，正反方將持續角力，主管機關歐盟執委會的態度將是重要的關鍵。而世界貿易組織 WTO 中已有 14 個經濟體於 2018 年 12 月共同發表「國際精準生物技術農業應用的聲明」，希望能夠透過農業新興技術於各經濟體間的法規調和與合作，進而促進產業發展。未來基因編輯是否屬一般傳統作物無需列管，目前國際上尚未達成共識。

在技術上，基因編輯的最終產物若被認定可在自然界發生且無法測得外來基因，及應用上，基因編輯技術除了可產生高產量、耐逆境、抗病蟲害的作物外，有更多的研究是朝向提高作物對消費者健康有益處的方向發展，如高油酸，與低亞麻酸之大豆、減糖與降低丙烯醯氨產生的馬鈴薯，甚至是有助產少農損的抗褐化的蘑菇、蘋果等，將更強化此類技術在實務上的運用、發展和推廣。

AgBIO

余祜暉	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	總監
張羽萱	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	專案經理
譚中岳	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	副研究員

參考文獻

- Hilscher, J., Bürstmayr, H., and Stoger, E., 2017, *Targeted modification of plant genomes for precision crop breeding*, *Biotechnology journal*, 12(1), 1600173
- JUDGMENT OF THE COURT (Grand Chamber), 25 July 2018, In Case C-528/16.
- Lusser, M., Parisi, C., Plan, D., and Rodriguez-Cerezo, E., 2011, *New plant breeding techniques*, JRC reference reports,.
- Web of science, From www.webofknowledge.com/.