

新世紀的藥廠

植物分子農場 生產生物製劑

撰文/余淑美

在過去二十年間，植物分子生物學的知識及研究技術不斷地進步，使植物基因工程技術成爲研究基礎分子生物學與農業生物科技重要的工具，而且已達到運用自如成熟的階段。目前，利用植物基因工程技術，可將各種經過特殊設計或改造的外源基因（包括來自人體、動物、植物或微生物的基因）轉移到植物的染色體內，然後栽培抗病蟲害或殺草劑、或增進品質與產量的改良農作物，或育成生產特殊蛋白質或酵素作爲醫學、食品、飼料、生質能、實驗用試劑等特殊用途的新世代農作物。利用基因轉殖植物生產外源蛋白質，用途極爲廣泛，本文僅就利用植物生產生物製劑提出來討論，說明植物生產基因工程蛋白質特殊之處，及其前瞻性。

一、植物分子農場—新世紀的藥廠

目前市面上治療各種疾病的西藥，絕大多數是人工化學合成或是抽取自礦石或生物體的小分子藥物。由於生物科技快速的進步，已逐漸發展出利用各種生物個體（例如動物、植物、微生物等）或培養細胞來生產替代性的蛋白藥物，包括蛋白質、賀爾蒙、疫苗及單株抗體等。這些蛋白藥物不但能夠改良病人的生理狀況，而且通常效果較佳、副作用較少。因此，利用生物或細胞培養來生產蛋白藥物，也就是所謂的「生物反應

器」或「分子農場」，已成爲全球生技發展的新趨勢，也是生技公司積極開拓的重要且具有極大商機領域。

目前已上市的蛋白藥物，主要以基因轉殖動物培養細胞（取自中國天竺鼠卵巢）生產。這個生產系統成本甚高，而且反應器的容量受到氧氣、養分及熱均勻度的限制，因此難以大量生產以供應市場需求。此外，建立一個這種生產系統的廠房，成本可能高達美金2.5億，風險甚高，如果市場需求估算不準，或是無法通過上市之前法規的認證，很可能造成重大虧損。因此，生技公司也尋求其他生產方法。拜生物科技發展之賜，不同替代性的生產系統乃紛紛運用而生，而能大量生產品質優良、安全性高、且成本相對低廉蛋白產品的分子農場，是許多生技公司及研究機構努力的目標。這些分子農場包括基因轉殖動物（包括牛、羊、豬、雞、昆蟲等）、植物（包括煙草、玉米、水稻、蕃茄、苜蓿草、浮萍、綠藻等）、及微生物（包括真菌、酵母菌、細菌、病毒等）。

基因轉殖動物的乳腺可生產大量的蛋白藥物，好處是其與人類在演化上較接近，因此產品可能較適用於人類；缺點是大型動物的基因轉殖及成長過程費時費工，而且，某些蛋白賀爾蒙或藥物在乳腺中大量生產，可能難以純化或影響動

物的生長發育或健康。此外，動物細胞具有感染人畜共通病原的潛在危險性，因此品質安全檢驗上的成本相當高。細菌系統雖然有生產速度快且產量大的優點，但是所生產的疫苗往往可溶性太低，需要經過種種化學處理及純化的過程，致使疫苗品質大為降低。另外，細菌常會產生毒素，必須在純化疫苗過程中徹底去除方可提供人體使用，以致提高純化成本。酵母菌也有生產速度快且產量大的優點，但與細菌皆有蛋白質後修飾不適當、致使活性降低的缺點。桿狀病毒感染昆蟲培養細胞的系統生產出來的疫苗，雖然品質較佳，製造速度較快，但是生產及純化成本相當高，較適合小規模使用。

我們每天的飲食中不可缺少各種植物來源營養，以獲得碳水化合物、脂質、蛋白質、纖維素、維他命、礦物質及其他養分的補充。因此，農作物是生產外源蛋白質相對極為安全的系統。目前，研發基因轉殖植物作為分子農場，以取代傳統的微生物及酵母菌醱酵系統，或動物細胞培養系統，以生產具高價值的醫學用蛋白質或工業用酵素，仍是一個熱門的研究項目。原因是植物可以大規模種植，用來生產成本低廉、品質優良、安全性高、無毒素污染、無人畜共通病原污染的外源蛋白質。在某些用途，例如作為飼料添加物，或食品、製酒及生質能的原料，或口服疫苗等，含有大量外源蛋白質的基因轉殖植物組織可直接使用，並不需經過高成本的純化過程。此外，利用植物種子生產的外源蛋白質的品質相當穩定，可長期儲藏及降低運輸的費用。作物的栽培相對便宜，栽種面積也相當有彈性，可因市場需求量而隨時做調整，是另一個優點。

利用植物生產外源蛋白質，必須針對蛋白質性質與用途而選擇植物種類及生產蛋白質的植物器官（例如根、莖、花、果實、種子及培養細胞等），再設計可控制性且強度夠高的啟動子及表達質體，然後將外源基因轉殖至目標作物基因體

中表達，以獲得產量最高、品質最佳之蛋白質生產系統。植物可以生產的外源蛋白質種類繁多，用途廣泛，可顯著提高農產品附加價值，及可降低商業生產成本，是一個極具發展潛力的新興生物科技。

許多蛋白藥物需要經過生物體的修飾，例如加上醣基或硫基，以達到結構正確、穩定性高、及效果佳的目的。無論使用哪一種生物系統來生產，大家共同面臨的問題，是如何生產經修飾後仍適用於人類的蛋白藥物。雖然基因轉殖牛或雞生產的蛋白藥物可能與人類蛋白在結構上較相似，但是到底「多相似」才算安全而不會引起過敏反應，尚未十分確定。目前許多研究嘗試利用基因工程方法，使各種分子農場生產出來的蛋白質在修飾上接近人類蛋白質，但是距理想上仍有一段距離。即使有上述問題，大部份分子農場生產的蛋白質仍具有相當良好的活性或功能。

二、台灣已有成熟之植物分子農場技術

台灣的土地及勞力成本雖高，但是氣候良好土地肥沃，農業基礎雄厚，農民素質高，植物相關研究人力豐沛及優秀，非常適合發展不需廣大農地、但是科技先進、產品附加價值高的植物分子農場。產品可以是各種蛋白藥物，或是各種實驗用試劑、動物疫苗、動物飼料添加物及工業用酵素等。動物疫苗有口服、噴劑或注射方式；動物飼料添加物包含各種分解飼料成分的酵素；工業用酵素使用於造紙、清潔劑、纖維、製酒、食品及能源再生等用途。植物分子農場可說是不同種類生物分子農場中用途最廣泛的型式。

目前全球科技先進的國家多半皆位於溫帶，但是台灣的植物相和他們不同，因此產生區隔性；加上台灣的科技在全世界熱帶及亞熱帶國家中相對領先，因此甚有競爭力。目前台灣已有成熟之植物分子農場技術，利用植物的組織器官或培養細胞等系統來生產豬雞飼料用酵素、食品加

工用酵素、及治病用抗體等。我的研究室為全球第一個成功地以農桿菌進行水稻基因轉殖，此技術加速利用稻米為分子農場的發展。臺灣目前已成功研發出各式各樣的基因轉殖稻米。例如，轉殖牛胃植酸酵素用來做飼料用途的植酸酵素米(中研院)、用來生產糖漿與高蛋白米粉的甜甜米(中研院)、用來增加豬免疫力的乳鐵蛋白米(中興大學)等。

三、植物細胞培養是理想的分子農場

雖然利用田間種植的作物生產基因工程生物製劑具有低投資成本及大量生產的優點，但是也具研發時間長、產量及品質不穩定，品質可能受農藥、肥料、病蟲害、土壤條件等影響、以及較難符合優良製造規範 (good manufacturing practice, GMP) 製程的缺點。因此，植物細胞培養系統是一個被視為甚具潛力的系統，這個系統的優點是：

1. 培養基成本低廉 (僅含鹽類、糖、維生素及荷爾蒙)。
2. 培養基不需外加蛋白質當作養分 (使基因工程蛋白質易於純化)。
3. 基因工程蛋白質能夠被修飾及加工 (高等生物蛋白質具活性所必須)。
4. 基因工程蛋白質分泌到培養基中 (簡化蛋白質純化過程)。
5. 基因工程蛋白質生產的量及時間可調節 (啟動子具調節性)。
6. 植物細胞不受人類病原感染或產生毒素。
7. 基因工程蛋白質可在精密環控下機械化生產。

目前常用的植物培養細胞主要源自菸草與水稻。菸草細胞有生長速度快及屬於非食用作物 (較無GM與非GM食用作物種子混雜的問題) 的優點，而水稻細胞則有基因工程蛋白質產量高及屬於食用作物 (對人體相對安全) 的優點。多年前本研究室發展出利用 α -澱粉水解酵素基因啟動子使水稻細胞受缺糖誘導產生胞外分泌性基因

工程蛋白質的系統，至今仍是所有植物培養細胞系統中，生產醫藥用基因工程生物製劑最具潛力者。

四、植物分子農場提高生質能製造效率

由於國際油價高漲，石化能源終有用罄的一天，因此，發展生質能源已成為各國積極進行用於取代石化能源的策略。農業生物科技在這個領域亦有相當大的發展空間。台灣可採取的策略是利用每年稻米採收後大量留下來 (約110萬噸) 卻被當作廢棄物處理 (例如燃燒) 的水稻稈做為酒精能源、造紙纖維、動物飼料及有機肥料的原料。這種農業廢棄物不需要另外耗費土地、能源、肥料、農藥及人工去種植。

植物基因工程生產酵素以應用在生質能源的生產上，中研院已啟動這方面研究。我們首先自不同來源收集分解稻稈能力強的微生物菌株，分離重要的酵素基因，然後以基因工程技術使稻稈在穀粒採收之後，開始自行合成稻稈水解酵素。在加工過程中，這種基改稻稈將可提高分解稻稈中豐富的纖維素成為單糖的效率，再醱酵成酒精作為生質能。這種基改稻稈自行大量生產基因工程酵素的策略，對於廢物再利用以補充生質能源，並減少環境污染及降低空氣中的CO₂廢氣，具有多重功能。

另外，我們亦研發利用基因工程技術在作物的澱粉儲藏器官 (例如馬鈴薯塊莖或甘藷塊根等) 生產耐高溫之澱粉水解酵素。在這些儲藏器官收成後，只需研磨加熱，澱粉即可自行水解成糖，然後進行醱酵生產酒精。這種策略則是以較環保方式生產生質能源。

五、植物分子農場未來的挑戰

利用植物生產蛋白藥物，被研究最多的是口服疫苗，其優勢是 (1) 口服方便，且能刺激人體產生系統性及黏膜型免疫反應，目前已有6種產

品進入人體臨床試驗，第一期試驗顯示植物生產口服疫苗安全且有效；(2) 蛋白質醱基化較其他系統佳；(3) 冷凍乾燥的產品在室溫中多年仍相當穩定；(4) 生產成本低；(5) 可嘉惠第三世界國家；(6) 提供農業生技新的市場。其劣勢是 (1) 研究多由學界主導，較缺乏生技藥廠的全面策劃與參與；(2) 新產品的研發時程相當長；(3) 牽涉甚多智慧財產權的問題；(4) 大眾對基因改造植物的疑慮；(5) 法規過度規範。

相對於數個已成功地導入全球市場的基因改造食用作物，利用基因改造作物生產蛋白質藥物商業化的發展速度卻相對緩慢許多，主要是因植物生產蛋白藥物對環境與人體尚有不確定性，各國的法令制訂速度多半遲遲無法確定。美國在生物科技方面的發展及法令規定一向領先全球，最近，美國農業部首次准許種植含人類基因之水稻品系，包括乳鐵素 (lactoferrin)，溶菌素 (lysozyme) 及血清白蛋白 (serum albumin) 三種蛋白質的生產，前二者有助於緩解兒童嚴重腹瀉，後者有廣泛的醫療用途。

利用植物分子農場生產蛋白質或酵素，先決條件是必須對人體安全及對環境無顯著影響，後者主要針對會產生花粉的植物。植物種植的範圍則必須與一般作物有一段安全距離，而且種子採

收不能與一般作物混雜。目前農委會已制訂出基因轉殖作物田間生物安全管理辦法，衛生署也制訂出基因轉殖食品安全管理辦法。國外已有許多基因轉殖產品通過這些管理辦法的規定，國內則有待推出第一個成功的例子。

一般大眾對基因改造生物仍有所疑慮，因此科學家必須以誠實公開負責任的態度進行分子農場產品的研發，提出對人體及環境無安全顧慮的實驗數據，以便推動產品的上市。另一方面，科學家也有責任教育大眾，認識基因改造作物的本質，接受安全質優的植物分子農場產品。自從1996年開始美國陸續推出抗殺草劑及抗蟲的玉米、大豆、棉花及油菜，至今未發生任何對人體有害的案例，顯見已上市之基因改造食品的安全性。而年年呈直線上升的種植面積、產量及產值，更說明全球民眾對基因改造作物或食品的接受度已逐漸增加。因此，植物分子農場的發展前途是相當看好的，台灣在這方面的研發應該持續努力，期望能發展出領先國際的技術平台或生技產品。一旦全球基因改造作物的市場大幅開放，台灣在全球農業生物科技的競爭舞台上，方能佔有一席之地。

AgBIO

余淑美 中央研究院 分子生物研究所 教授