

本土樹種—台灣紅豆杉生產紫杉醇類 抗癌藥物之開發與利用

◎林業試驗所育林組·何政坤、張淑華

紫杉醇的發現與市場潛力

紫杉醇是一用來治療卵巢癌與乳癌的昂貴抗癌藥物，它首先在1966年時，由美國的「國家癌症研究中心」從太平洋紫杉(*Taxus brevifolia*)的樹皮發現，經過一連串的臨床試驗，在1995年美國藥物管理局核准上市。由於它的治療效果甚佳，使得太平洋紫杉被預言為「二十世紀對人類貢獻最大的植物」。不過太平洋紫杉生長緩慢，從樹皮萃取紫杉醇的產量又甚低，以治療一個卵巢癌病患需要2公克紫杉醇而言，就需要砍伐2-3棵50-60年生的太平洋紫杉，如要萃取1公斤的紫杉醇，就需要砍伐2000-4000株的太平洋紫杉。所以當時候1kg紫杉醇售價高達80萬美元，於是全世界研發人員開始投入如何量產紫杉醇的研究工作。對林木育種家而言，最直接的方式就是選育高紫杉醇含量的品種，而且最好是枝葉含有紫杉醇濃度最高的品種，原因是枝葉是可以不斷再生、不斷採收，如果紫杉醇的取得是從樹皮的話，因樹木一經剝皮就會死亡，其生產成本勢必過高且收成時間過久。對化學家而言，就是利用合成的方式由簡單且便宜取得的化學單元體開始合成紫杉醇，在1994年時確實成功了，總共經過三十多個合成步驟！當時可是一件科學界的大事，雖然最後合成紫杉醇的收率僅有0.5%，沒有商業生產價值。不過化學合成的努力始終沒有停止過，經過分析紅豆杉植物的枝葉顯示紫杉醇的前驅物10-DAB濃度高達1000~2000ppm(每公斤乾重的毫克數)以上，

是紫杉醇含量的4倍以上。因此利用10-DAB作為合成的起始物，只要約10個步驟就可合成紫杉醇，這種半化學合成法的開發使得目前紫杉醇類藥物來源泰半都是來自此一成分！。因此經過育種家與化學家的努力，目前紫杉醇類藥物的來源大都來自栽培植物的枝葉，少部分來自細胞培養。其中生產10-DAB品種為英國紅豆杉(*T. baccata*)，生產紫杉醇的品種為曼地亞紅豆杉(*T. x media*)與加拿大紫杉(*T. Canadensis*)。目前全球紫杉醇市場高達20億美元，台灣市場約6百萬美元，每公斤紫杉醇價格約在20萬美元，而10-DAB價格約在2.5萬美元。目前的市場仍呈現成長的趨勢，預估到2008年時紫杉醇與10-DAB會成長1倍，紫杉醇需求量約為1200kg，而10-DAB需求量約為2,200kg，所以紫杉醇用藥以來雖已近12年，但仍呈現成長趨勢。

台灣紅豆杉的研發與利用

當全世界紛紛投入研究紅豆杉屬相關樹種的開發研究時，台灣原生的台灣紅豆杉(*T. mairei*)，或稱南洋紅豆杉*T. sumatrana*)究竟是否有潛力，可以發展出跟國外競爭的品種或生產模式？尤其是當我們開始要研究台灣紅豆杉是否有開發價值時機為1993年，比國外的研究晚了將近5年。因此當我們提出台灣紅豆杉的優良化學品系選育計畫時，就有許多人質疑國內的品種可以跟國外具有完備設備與人才的研究競爭嗎？如果真的有優良的化學品種，以台灣高土地與人力成本，其生產成本具有競爭力嗎？當我們想進一步研發



圖1 建立採穗園生產優良穗條(何政坤 攝)



圖2 大面積扦插繁殖(何政坤 攝)

利用台灣紅豆杉細胞培養生產紫杉醇時，就會質疑紅豆杉細胞培養國外已經專利了，台灣有能力跟國外競爭嗎？研發出來的技術可能也在國外專利的範圍內，有經濟價值嗎？品種選育與細胞培養的研發時間長，當開始商品化時，紫杉醇市場是否仍存在或已經被取代？常常我們也會自我反問這些問題，最後我們覺得為了瞭解台灣本土的資源並建立保存及可能產品化的機制，應該進行相關的研究。經過12年的研究，我們選育出優良品系、建立農場經營系統、建構枝葉粉碎乾燥

生產平台，生產出具有競爭力的高品質葉粉，也成功的技轉給國內知名的藥廠，並與藥廠合作建造了10ha栽培區，今年預估將有15噸乾葉粉的產量，約可生產約5kg紫杉醇，隨著植物的生長，未來紫杉醇產量將成倍數成長。在台灣建立紫杉醇的產業已經看到光明的前景，不過在開發利用的過程，研究人員可是備嚐艱辛、挫折與壓力。

台灣紅豆杉產業化過程

1. 台灣紅豆杉天然母樹調查

林業試驗所從1993年開始對台灣紅豆杉進行全國性的枝葉採集，分析各母樹的10-DAB與紫杉醇含量，再建立扦插與組織培養繁殖技術，將大部分母樹用扦插苗與試管苗的方式保存下來，扦插苗在北、中、南部各設立一營養系園。試管苗則建立低溫保存技術，利用低溫將母樹的芽體保存在4℃，每2年更換一次培養基，可以最經濟及省工的方式保存珍貴的種質。

2. 選育過程

我們認為要利用枝葉採收方式永續生產紫杉醇的品系必須具有5個重要性狀：(1)可以在低海拔生長，枝葉產量高，農場經營成本低，且可與溫帶紅豆杉品種有市場區隔。(2)10-DAB與紫杉醇濃度要穩定且要高於國外品種。(3)因應一年採收1~2次枝葉，因此當年生枝葉的紫杉醇濃度要高。(4)容易扦插繁殖，可大量育苗，供應農場所需。我們先篩選速生的營養系，在在北、中、南、東部各設立一營養系檢定園，定期調查枝葉產量與紫杉醇類濃度，經過4年的選育，發現可符合上述標準的只有2個品系。

3. 利用產學進行量產過程

1998年政府通過「科學技術基本法」，農委會依據本法在2001年訂定「農業委員會科學技術研發成果歸屬暨應用辦法」，開始產學計畫的實施。我們在當時也將此二品系公告徵詢廠商加入量產試驗，當時具有將10-DAB半合成紫杉醇專利技術的藥廠與林試所進行3年的產學合作，在台糖低海拔具有大面積栽培潛力的農地先進行0.1ha的密植試驗，以驗證枝葉產量與10-DAB產量。當時紫杉醇每公斤高達60萬美元，雖然台糖地租每ha租金高達20萬元，但算計成本仍具有極高的經濟價值。該藥廠也積極規劃技術轉移，後來因藥廠在農場經營及萃取廠並無經驗，必須仰賴其他相關企業，而終止在台灣栽培的計畫。接著2004至2005年一家萃取廠商認為在台灣栽培紅豆杉的枝葉產量仍具有商業價值，但枝葉採收、乾燥粉碎等技術仍有待開發，因此又與我們進行此方面技術的開發，並申請在屏東生技園區進廠生產，但後來因找不到地租便宜且適宜經營的農地而放棄投資。



圖3 扦插苗健化管理(何政坤 攝)



圖4 建立密植栽培區(何政坤 攝)

4. 商業化過程

2006年時，台灣一家具有栽培、萃取及製藥能力的藥廠，分析林試所的品系與單位面積產量，認為有商業生產價值，表達願意技轉及大面積栽培的意願，並與林試所簽署合作備忘錄。廠商希望栽培至少50ha，相當於年產850公噸的枝葉，此時土地與枝葉處理廠房變成商業化的瓶頸。恰好當時政府正在推動促進農業生技廠商成功投資案例的計畫，利用此一計畫我們將原來僅有0.1ha規模的產區推展到5ha產區，並因應大量枝葉處理，建立一枝葉粉碎、乾燥與包裝的中型生產線。為尋覓5ha產區，我們與原住民勞動造林合作社結盟，再可農耕的原住民保留地建立農場，並訓練該合作社具有農場經營能力，確實評估出在台灣生產每公斤枝葉成本的競爭力，終於成功的將此一從品種、栽培、採收、處理的技術移轉給藥廠。

結語

利用台灣紅豆杉生產紫杉醇的研發到商品化的過程，是一條非常艱辛的路，多數不是研發的問題，反而是量產所面臨的土地與農場經營人才的尋覓、及改良式機械化產線、商業營運模式、成本控制及評估、與技轉的技巧及法律知識等等許多非研究專業領域的問題。中間曾好幾度想放棄，回歸研究正途。但考慮如未能商品化，以前研究即是白忙一場，且浪費國家資源。也幸好量產研發過程，一直得到許多人的相助，終於有

了初步的成果。在此謝謝農委會的大力支持、研究團隊的同心努力、所有幫忙我們的人，以及提供正反面意見的人。

目前雖然技轉成功，但僅是小成。隨著栽培面積增加，如何制訂農場經營作業流程？隨著枝葉採收量的暴增，如何規劃採收期、枝葉運送、粉碎、乾燥與倉儲的流程？隨著枝葉產品的製造，如何控管與監測品質以制訂產品履歷，提昇產品價值？這些都是考驗產業能否永續經營的關鍵，仍有賴研發團隊的繼續努力。⊗



圖5 以採茶機採收台灣紅豆杉枝葉(何政坤 攝)