

植物

分子

農場

農業藥物毒物試驗所生物藥劑組 羅致述

自1983年以來，利用生物來生產對農業，環境，與人畜有用的物質之研究即不曾中斷，相關的技術也日漸成熟。例如早期的植物基因工程技術（第一代基因轉殖作物）可將經過特殊改造的外源基因轉殖到植物的染色體內，再利用植物來產生具有抗蟲，抗除草劑，抗病毒，與延緩成熟的基因轉殖作物。但由於各國環境不同，導致第一代基因轉殖作物遇到很大的挫折，有很多產品取得銷售許可後又自動放棄生產，或自動撤銷。或因種子污染導致鉅額罰款，或受到期滿撤銷登記之處分（羅，2006）。迄今第一代的基因作物能穩定占有主要市場的，僅有玉米，棉花，大豆，與油菜。對於第一代的基因轉殖作物的前景，研發人員態度愈來愈不樂觀，也導致每年向主管單位申請的件數減少很快（羅，2006）。

如何利用現有的生物技術再增加可能的應用方向，就成了研發人員與廠商積極思考的方向，因此第二代基因轉殖植物的方向，就由 Input-traits 改成 Output-traits，利用轉入的特定外源基因來生產特定的營養物與胺基酸等。例如可生產植酸酵素（phytase）的基改水稻，基改玉米，可生產普魯南糖酵素（amylopullulanase）的基改甜甜米，與可增加免疫力的乳鐵蛋白（lactoferrin）基改水稻。

在1998年後，研發人員又發現可以利用基因轉殖植物來生產醫用蛋白（pharmaceutical

protein），疫苗（vaccine），或進行環境復育（phytoremediation）等，由此進入了第3代基因轉殖植物的利用：植物分子農場（plant molecular farming）。但也很可惜，14年後，這方向的進度也是很有限。例如加拿大至2012年5月24日止仍然沒有一個可作為分子農場的基改植物被同意進行商品化的田間生產，目前規模仍限於研究室與溫室的研發階段，僅有少數的分子農場植物在隔離試驗田進行。主要的限制是加拿大主管當局 CFIA（加拿大食品檢驗局，Canadian Food Inspection Agency）認為植物分子工廠的植物管理要較其他 PNTs（具新穎性狀植物，plants with novel traits）更嚴格。因植物工廠植物對人的健康與對環境的衝擊可能比第一代的 PNTs 更大。

加拿大食品檢驗局認為在考慮植物分子工廠的植物所生產的物質對人及環境的安全評估時可能還要考慮下列7點因素：

- (1). 農場操作工人或旁觀人員在田間生產操作時，可能的意外取食或接觸到基改植物。
- (2). 家畜與野生動物在田間意外取食或接觸到基改植物。
- (3). 花粉污染（同種或近親植物）。
- (4). 非故意性的污染到人畜食物的生產供應鏈。
- (5). 較其他 PNTs 需要更大的隔離距

離。

(6) . 某些案件可能需要增加不同的毒性與過敏性資料。

(7) . 政府要介入及確認基改植物殘留物質的棄置與銷毀。

在美國原先認為以第一代的基因轉殖植物管理原則應可適用於第三代的植物分子農場上，但在 2002 年所發生的案例，使美國農部 (USDA) 認為這觀念要再修改。ProdiGene 公司研發利用基改玉米生產可抗豬傳染性胃腸炎病毒 (transmissible gastroenteritis virus or TGEV) 之豬疫苗，在進行田間試驗一年之後，該田改種大豆，但是前一年所種之基改玉米並未確實清除，導致採收大豆時，田間自行生長的基改玉米也污染到了大豆中。在 2002 年 11 月 12 日美國農部發現在供人食用的大豆中，含有這些基改玉米成份，顯示該公司未確實執行污染的防止。因此 ProdiGene Inc. 生技公司被美國農部罰款美金 25 萬元，並強迫該公司執行污染清理的工作 (美金 280 萬元)，同時該公司再被要求提供美金 100 萬元至分子農場研發基金，最後導致該公司無力繳付罰金，而由其他公司購併。所以如何管理好分子農場植物，使不污染環境與人類及動物的食物鏈是進行相關研發前非常重要的課題。

其他要注意的是純化技術與產品品質的穩定性。生物技術對國內研發人員而言不是問題。找到基因，轉入植物，國內很多研究生都會作，但如何進入生產線，則是另一個要注意的問題。

在 2008 年作者應邀至紐西蘭參加第 10 屆基因改造生物體生物安全國際研討會 (10th International Symposium on the Biosafety of Genetically Modified Organisms) 發表專題講演時 (羅，2009)，曾與美國 GTC Biotherapeutics 公司 Dr. Meade 討論 ATryn (r)：第一個商品化的基因重組人類抗凝血酵素。Dr. Meade 說這些技術要注意穩定性與安全性，例如把帶有

人類抗凝血酵素基因連結到羊奶專一性的啟動子，以生產人類抗凝血酵素 (antithrombin α) 的上游處理過程 (upstream processing, USP)，要考慮到這個基因結構在羊的基因體中要相當穩定，且可以遺傳到很多代。相關的轉殖技術該公司有申請專利，但是最困難部份是萃取與純化 (downstream processing)，該公司不打算申請在這方向的專利。因如此作法就可列入商業機密，別人無法得到自大量的羊奶回收到可用的抗凝血酵素純度與保存的方法。抗凝血酵素的純度必需是無病菌，及無其他蛋白之污染，或其他蛋白污染量在 5ppm 以下。這不說的下游處理過程 (downstream processing, DSP) 才是秘密，才是真正利益的中心，這資料提供台灣的研究人員參考。

在歐洲至 2011 年止，仍無植物分子農場的基改植物取得商品登記，相較於美國而言，歐洲仍是嬰兒的階段。在歐洲約有 80% 的研發還在 pre-clinical 與 phase I clinical trials，少部份仍約 (15%) 在 phase II，另 5% 在 phase III。而歐洲主管植物分子農場生產醫藥蛋白 (plant-derived pharmaceutical proteins, PDPs) 的 MEA (歐洲醫藥品管理局, European Medicines Agency) 與主管是否可同意種植這些植物的 EFSA (歐洲食品安全局, the European Food Safety Authority) 對植物分子農場的態度並不是很積極 (Spok and Karner, 2008)。

在美國商品化的情形較多，但仍以供應研究試驗為主，例如 Sigma 公司賣的 Avidin (產品編號 A8706, Sigma) 是由 ProdiGene 公司利用玉米生產的為第一個非藥用蛋白，主要作為診斷試劑用。Lactoferrin (產品編號 L4040, Sigma) 是由 Ventria Bioscience 公司利用基改水稻生產的。第一個利用植物生產的疫苗是 Dow Agro Sciences，利用於草細胞生產抗 Newcastle 疾病的疫苗，雖然獲得 USDA 同意與登記，但迄今仍無商品。而第一個進入商品化的則是在古巴，利用於草細胞生產可辨認 B 型肝炎

炎病毒 (hepatitis B virus) 的抗體，以純化 B 型肝炎疫苗。

在美國大多數的人類藥品與診斷試劑是由 FDA 來管理與發證，而畜牧的疫苗則是由 USDA 來管理與發證。因此早期利用植物來生產的藥用蛋白的管理草案是由這兩單位共同研提的 (FDA/USDA, 2002)，這時的想法對 GMP 執行還是允許一些彈性。但歐洲的情形較複雜，相關的管理由 EMEA (EMEA, 2002) 進行，但 EMEA 的規範則較 FDA/USDA 狹窄，僅包含穩定的轉基因植物，且其主要考量是放在細胞與發酵器 (cells and fermenters)。如要是以整株植物 (whole-plant systems) 作生產平台，則會有管理的問題，因植物器官的變異，標準作業程序 (SOPs)，下游處理等都要注意。

無論是第一代基因轉殖植物或至第三代之基因轉殖植物，在政府相關管理部門均依照相關的規範法令執行。只是當使用植物分子農場時，政府的管理，特別是對醫用這領域，就會更謹慎。因此其未來的前途，仍是有許多障礙要去克服。如以分子農場來製造醫用物質，還要注意衛生部門的一些規範，以確保藥品的安全性，有效性，及品質安定性。例如 GMP (藥品優良製造規範，good manufacturing practice)，GLP (優良實驗室操作，good laboratory practice)，GCP (藥品優良臨床試驗規範，good clinical practice) 等管理，以及農業部門的 GAP (優良農業操作，good agriculture practice) 規範。

另外要注意的是萃取與純化。如使用的分子工廠為植物，如何建立自植物中萃取有效的成份，及純化至可商品化規格的技術都要考量。例如一般實驗室用的萃取，純化技術雖可產生純的蛋白，但有時會喪失部份活性。有時為了生產數毫克的高純度蛋白，卻製造了數升或數公斤的實驗室廢棄物，這些方法就不能應用在實際商品生產上。因在實際的商業生產，

萃取與純化要同時顧及環保，以及附近居民的抗議。因此減廢，減碳，回收再利用都是以有利於環境的方向進行。這些環保減碳又經濟的技術對台灣的學界而言，可能又是一個嚴峻的考驗。因此即便是上游技術專利得到很多國家同意，但如無下游的純化，萃取技術的支援，這些產品的價值就會受到很大的限制。

有些研究人員認為儘量選擇管理限制較少的領域去發展分子農場，例如基改植物由作物改成非食用作物，生產的藥品由口服藥物改成外用藥物，由使用農地種植改成溫室栽培，由發酵量產改成植物株之利用等等。或許是可行的，但是否可突破各國管理規範仍要密切注意。

研發人員常會有另一個困惑的是管理規範一直落後在研發之後，不能緊密配合研發成果。這點可能要請研發人員多多諒解，因沒有實體，政府主管單位很難用想像去建立一個管理規範。最簡單的例子就是基因轉殖植物的發展與管理，在建立規範前，美國 USEPA 與 USFDA 也不知道如何管理這些第一代基改作物，因此只好延用農藥管理的規範。但是多年下來，研發人員與消費大眾都了解，兩者管理的物質差異很大，特別是在食用安全與環境安全上。如引用農藥管理規範，動物試驗找不到有意義的有毒劑量，而環境安全也找不到可能的生態影響 (羅，2006)，因而導致美國與其他各國在基因轉殖植物管理上的差異。這些差異可能仍會存在很長的時間，研發人員可能要有這方面的心理準備。

參考文獻

1. 羅致述，2006。基改植物之環境安全風險評估。科技發展政策報導，2006年5月：446-470。
2. 羅致述，2009。第十屆基因改造生物體生物安全國際研討會記要。農業世界雜誌，2009年3月(307期)：64-72。

3. Spok, A. and Karner, S. Plant molecular farming. Opportunities and challenges. Final Report. Seville: The Institute for Prospective Technological Studies. (2008) .
4. FDA/USDA. Draft guidance, Drugs, biologics, and medical devices derived from bioengineered plants for use in humans and animals. FDA, Rockville MD ; 2002. <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Guid->

[anceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM055424.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM055424.pdf)

5. EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) . Points to consider on quality aspects of medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plant (EMEA/CPMP/BWP/764/02) . London UK: EMA ; 2002.