



# 「生技」與「人生」 Biotechnology and Our Lives

王玉麒

[biowyc@ntnu.edu.tw](mailto:biowyc@ntnu.edu.tw)

國立臺灣師範大學生命科學系

# 甚麼是生物技術(Biotechnology)?

- 「利用生物程序、生物細胞或其代謝物質來製造產品及改進人類生活素質的科學技術。」

—中華民國行政院科技顧問組

- 「At its simplest, biotechnology is technology based on biology - biotechnology harnesses cellular and biomolecular processes to develop technologies and products that help improve our lives and the health of our planet.」

—Biotechnology Innovation Organization

# 生物技術是發展歷史悠久的技術

- 早期

- 農業生物(禽畜、作物)的傳統育種
- 製作「臘肉」、「豆腐」、「泡菜」、「乳酪」等
- 釀造「酒」、「醋」、「醬油」等

- 二十世紀初、中期

- 「抗生素」、「疫苗」的生產製造

- 當前，何以被多數先進國家視為重點發展產業？

# 二十一世紀的十大熱門工作

## • 時代雜誌 (2000、5、22)

### 1. 細胞組織工程師：

- 製造醫用組織與器官

### 2. 基因科學家：

- 鑑定與修改基因

### 3. 科技農夫：

- 種養高附加價值的基改生物

### 4. 科技食物監測員：

- 監督與檢測基改食品

生物技術：

「組織工程」 +  
「基因工程」



# 組織工程 (Tissue engineering)

- 定義：

- 將細胞植入於一個模仿組織與器官形狀的模具中，使細胞依著模具形狀來長成新的組織與器官，以供修復人體組織缺損的技術

- 發展歷程

- 1970 年代末，Dr. Eugene Bell (MIT) 成功地在體外培養出了皮膚、血管等組織
- 1980 年代，Dr. Robert Langer (MIT) 等人：利用可降解的高分子材料結合細胞的植入，培養出新生的軟骨組織。
- 1990 年代，組織工程的原理及技術雛形大致建立，成為生物技術領域的一顆崛起新星。



人類幹細胞培養

人造耳



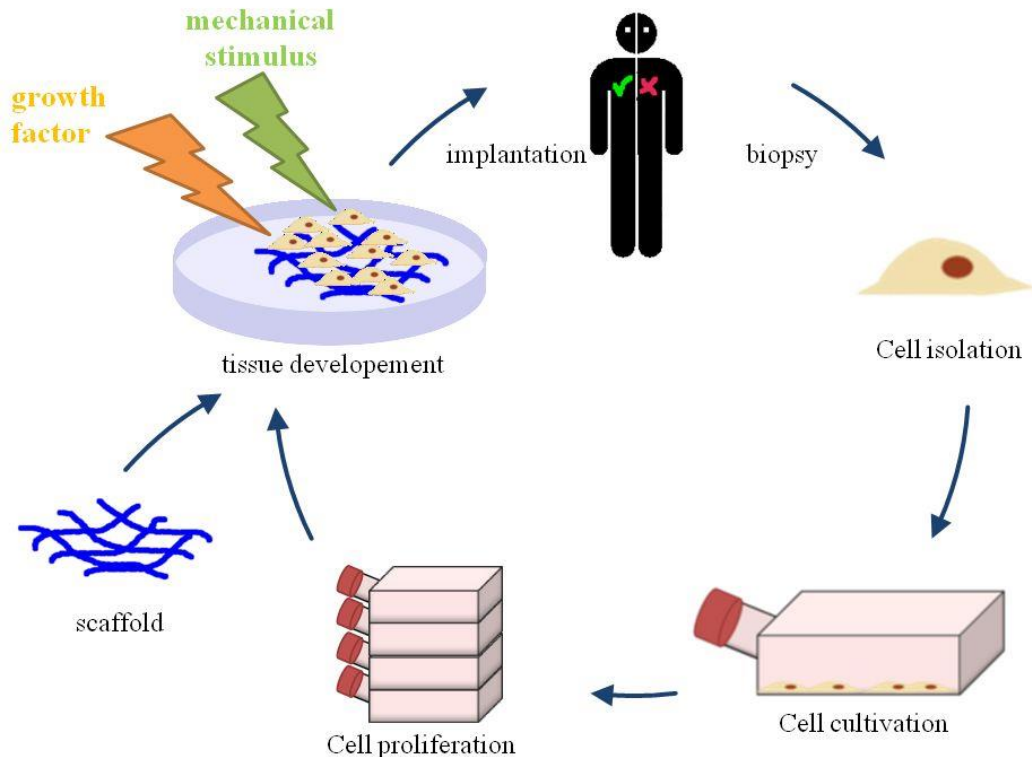
人造耳

<http://www.kscia.or.kr>

# 組織工程 (Tissue engineering)

- 定義：

- 將細胞植入於一個模仿組織與器官形狀的模具中，使細胞依著模具形狀來長成新的組織與器官，以供修復人體組織缺損的技術



# 組織工程的三大要素

- 細胞

- 需具有分化能力(幹細胞, stem cells)

- 模具

- 在生物體內可被降解
- 具可塑性及孔隙構造 (以便 $O_2$ 、養分、及代謝廢物的交換)

- 化學/物理刺激

- 能導引細胞的生長與發育的生化成分(生長因子、荷爾蒙、、、)和物理處理(電擊、、)

# 幹細胞 (stem cells)

- 是一群尚未完全分化的細胞
  - 可自身分裂增殖，也可以分化成其他特定功能的細胞。
- 分類
  - 依其來源可分為**胚胎幹細胞**和**成體幹細胞**。
  - 依其分化能力可分為：
    - **全能性幹細胞**，泛指有能力成為一個完整個體的細胞，可分化的路徑多達兩百多種，如受精卵；
    - **多能性幹細胞**，指的是從胚胎內部所取得的內細胞群，具有分化成三種胚層能力的細胞；
    - **專能性幹細胞**，存在於成體的各部位組織，能分化成專一類型的細胞，譬如血球幹細胞能分化成紅血球、白血球等血球細胞，以進行組織修復及更新。
- 用途：基因療法 &/or 複製療法



# 胚胎幹細胞

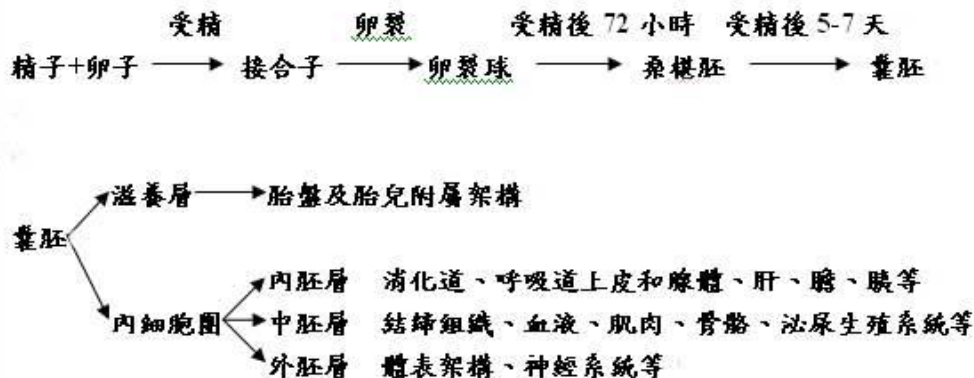
- 受精卵發育約5~7天時會形成囊胚

- 共含有約140個未分化的細胞

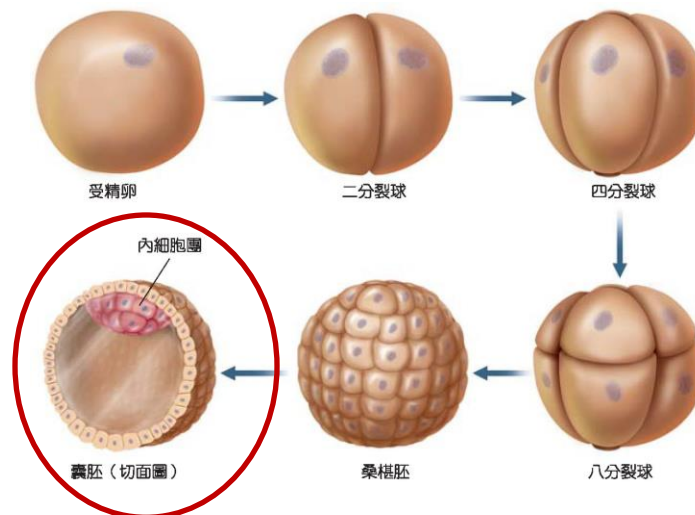
- 囊胚表層的扁平細胞，稱為滋養層，可發育成胚胎的支援組織如胎盤等。

- 囊胚中心的腔室稱為囊胚腔，腔內一側的細胞群，稱內細胞群，也就是我們所謂的胚胎幹細胞；這些細胞在實驗室中培養時，若加入白血球抑制因子，能讓細胞保持在未分化的階段，一旦去除掉白血球抑制因子，它們可進一步分裂、分化形成內、中、外三個胚層，每個胚層再分別分化，最後形成人體的各種組織和器官。

圖二：人體發育過程：



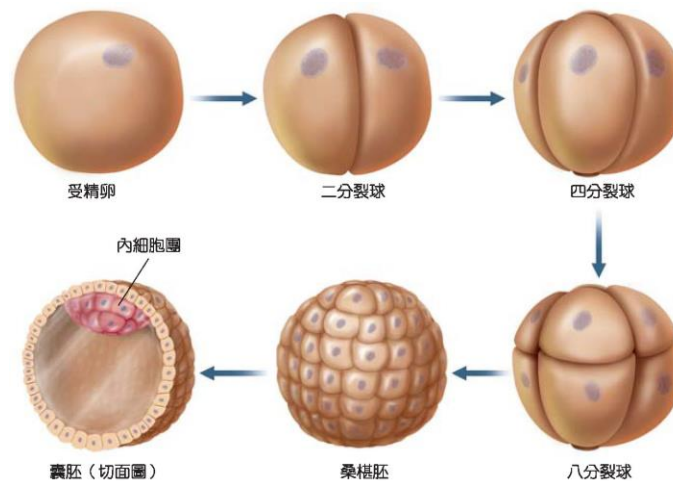
## 胚胎發育



# 目前胚胎幹細胞的實驗受到嚴格管制！

- 這類的實驗牽涉到倫理和宗教的爭議。
- 因此，美國布希總統決定僅能有限度地開放胚胎幹細胞研究，聯邦經費只補助利用現有的64株人類胚胎幹細胞株進行的研究。這也使得科學家開始尋找另一種幹細胞的來源，便是成體幹細胞。

## 胚胎發育

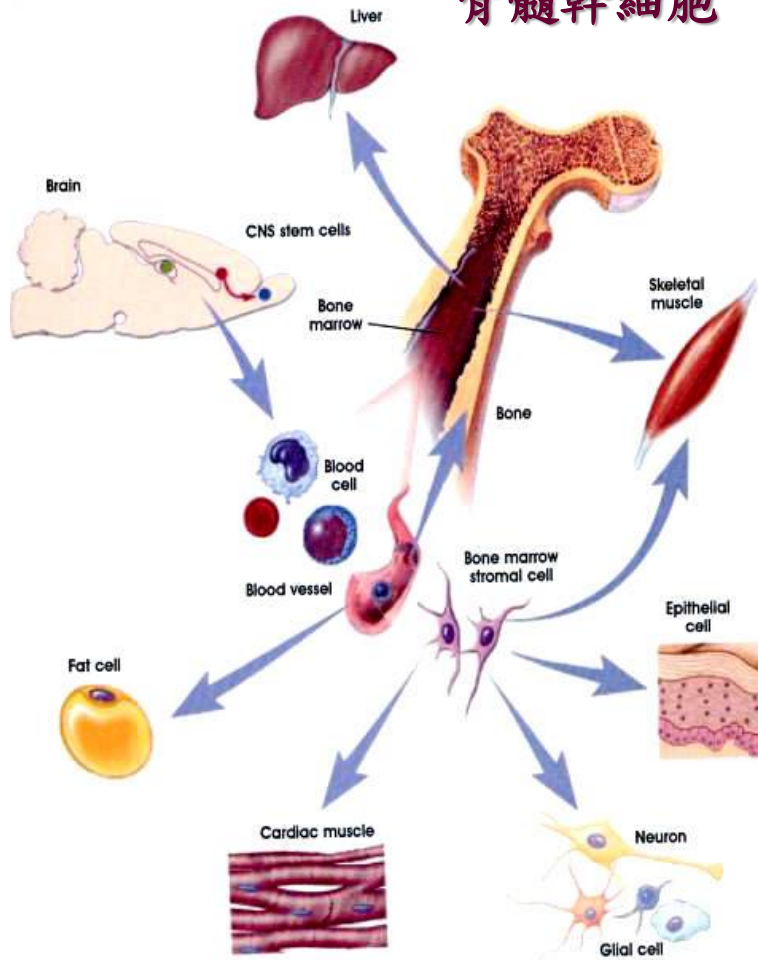


# 成體幹細胞

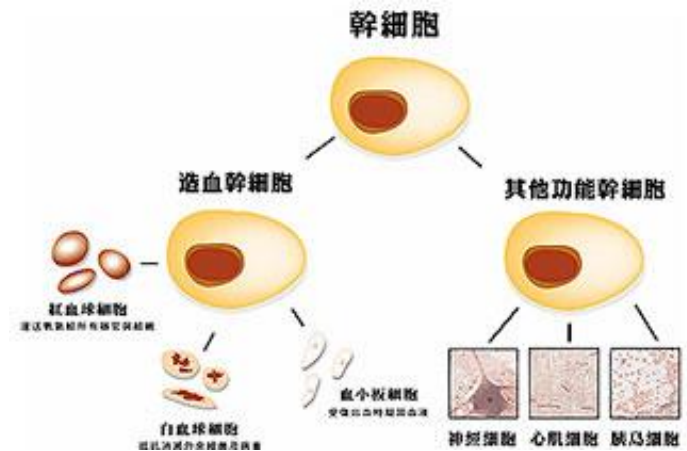
- 成體幹細胞是存留在成人器官中，但仍保有生長並分化成其他種細胞能力的細胞，由於成體幹細胞並沒有涉及倫理和宗教上的問題，以及未來用在自體身上也不會引發免疫排斥的困擾，因此已漸漸成為幹細胞研究發展的主流。
- 目前，成體幹細胞研究最為廣泛的就是骨髓幹細胞和臍帶血幹細胞。
- 不過，相較於胚胎幹細胞，成體幹細胞的可塑性較低，這對於成體幹細胞未來是否可治療任何疑難雜症，投下了未知的變數。

# 常用的成體幹細胞

## 骨髓幹細胞



臍帶血中富含幹細胞，是人體製造血液及免疫系統的主要來源，因而可取代骨髓移植使用。





# 臍帶血取幹細胞 英研究培育出人造肝臟

 更新日期: 2006/11/01 10:22 記者: 記者管淑平 / 編譯

英國科學家在實驗室中培育出全球第一個人造肝，這個用幹細胞培養出來的人類器官，雖然目前尺寸還很「迷你」，但是研究人員相信，同樣的技術未來可望發展出全尺寸且能正常運作的人類肝臟。

新堡大學和美國專家合作進行這項研究，在新生兒出生後數分鐘從臍帶抽血，分離出幹細胞，然後放在NASA研發出的一套模擬無重力狀態的「生物反應器」中，無重力狀態讓組織可以用比平常更快的速度複製發展，然後培育出一小塊肝臟組織。

研究人員形容這是「突破性時刻」，雖然這個人造肝臟僅有英國一便士硬幣大小，直徑不到一英吋，但是可用來測試新藥用在人體上的反應，同時有助於減少動物實驗數量。參與研究的新堡大學再生醫學教授麥古克金認為，如此一來，就可以降低新藥人體實驗的風險。

此外，研究人員預期，五年內，這種一小塊一小塊的迷你人造肝臟可以用來修補因為受傷，疾病或者飲酒過量而受損的肝臟，然後在15年內可望在實驗室中培育出完整的肝臟，用於活體肝臟移植，以解決肝臟移植供不應求的問題。

新堡大學也是首次利用臍帶血幹細胞成功培育出部分肝臟組織，臍帶血幹細胞免去了使用胚胎幹細胞的道德爭議，同時隨著全球儲存新生兒臍帶血的人數增加，也讓培育來源的選擇更多，更能符合需要的患者。麥古克金說，「全球每年有上億人出生，也就是說有一億種不同的組織類型選擇。」

# 移植視網膜幹細胞，讓視力恢復

## 英科學家利用新技術恢復盲鼠視力



更新日期: 2006/11/09 09:00

英國科學家利用細胞移植技術，成功讓失明的老鼠恢復視力。

這些實驗老鼠經過基因改造，先讓牠們逐漸喪失視力，模仿患有眼疾的人類失明的過程。科學家將尚未成熟的視網膜幹細胞移植到盲鼠的眼睛，結果發現，盲鼠的視神經再次傳送訊息，回復視力。

專家相信，如果能將這種技術轉移到人類身上，可望治癒因老年黃斑病變或糖尿病而失明的人士。

# 禿頭福音！ 幹細胞療法3個月生新髮



更新日期:2007/05/17 13:07

記者:記者許瑜菁／編譯

禿頭不是病，但對於許多男性來說，禿頭還真是人命。不過現在有一個好消息，英國【自然】期刊最近刊登一篇研究報告，指出可以利用幹細胞來恢復毛髮的生長，而且過程只要3個月，就能長出自然的頭髮。

哥倫比亞的傳說中，只要讓牛伸出舌頭，在人類的頭上舔個幾下，就能讓光禿禿的頭頂，長出烏溜溜的頭髮。不過現在可不用這麼麻煩了，英國【自然】期刊最近刊出一篇報告，指出可以利用基因療法，來幫助毛髮生長。

美國賓州大學利用老鼠進行研究，發現動物皮膚受傷後，毛囊可以自然重生，並且還會長出毛髮。而科學家研發出來全新的生髮之道，就是先移除直徑1到2.5公分的頭皮，然後注射藥物喚醒幹細胞長出新的毛囊。

根據實驗結果，只要3個月毛髮就會自然長出，而且跟原來的毛髮完全沒有分別。雖然說十個禿子九個富，但不論如何，禿頭總是一個尷尬的話題，讓許多男性煩惱不已。而現在這個新研發，就是希望利用幹細胞生髮的技術，讓許多童山濯濯的男性枯木又逢春。

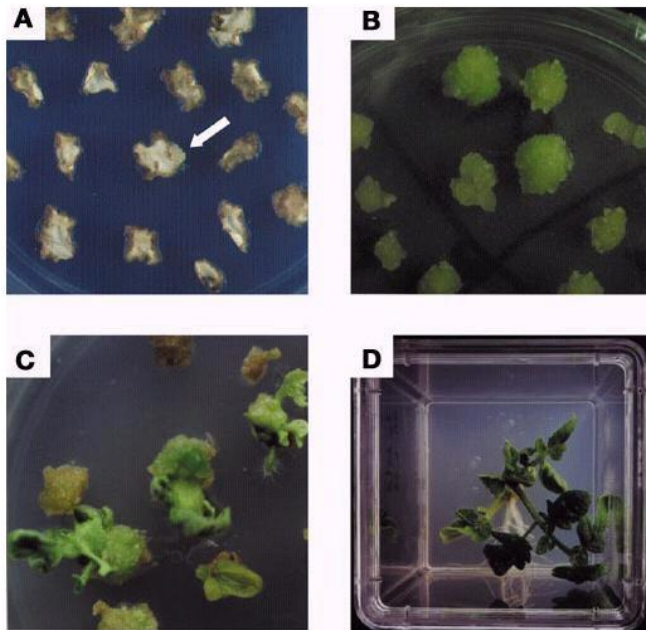
# 動物組織工程的應用與產值

- 人造皮膚：一百億美元/全球/年
  - 傷口癒合
- 骨科治療：二百億美元/全球/年
  - 關節軟骨
  - 整型手術
- 心血管疾病：二十億美元/全球/年
  - 血管移植
  - 心瓣膜
- 肝臟輔助器：八千萬美元/全球/年
- 胰島細胞移植：三百五十億美元/全球/年
  - 2002年4月，日本科學家利用臍帶血內的幹細胞成功培養出可分泌胰島素的人類細胞
- 用以修復人體各種組織的缺損
- 產值從近億至數百億美元/年

# 植物組織培養 (Plant tissue culture)

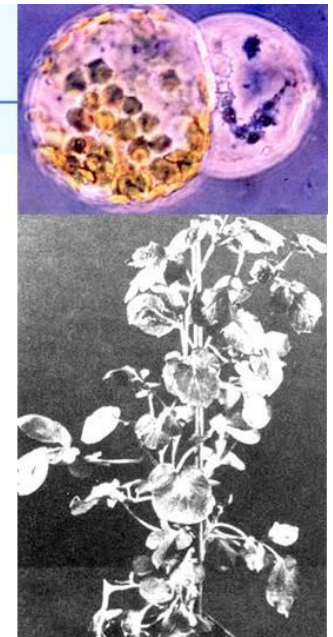
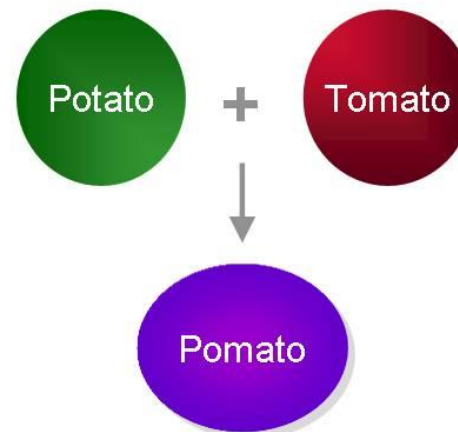
- 取植物的活體材料(細胞或組織)，於特定培養基及環境條件下，進行長期培養的技術。
- 技術開發始自1930年代。現有千種以上的成功案例。
- 根(莖葉)  $\xrightarrow{\text{逆分化}}$  癒合組織  $\xrightarrow{\text{再分化}}$  完整植株

Tomato tissue culture. *Nature Biotechnology* 19: 870-875 (2001)



## 原生質體細胞融合

J.F. Shepard (1983) *Science* 219: 683-688





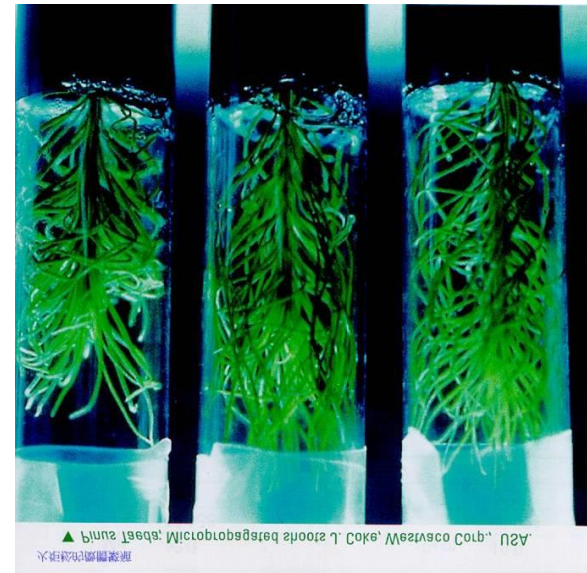
# 植物組織培養的應用

- 微體繁殖

- 快速生產苗株

- 生產苗株速度，「萬倍」快過於傳統繁殖方式
    - 特別是對高經濟價值(如金線蓮)，或是對種子取得不易的植物
    - 繁殖瀕絕植物

- 保持優良種苗(雜交種)的特性—因為「無性繁殖」之故





# 懸浮細胞培養

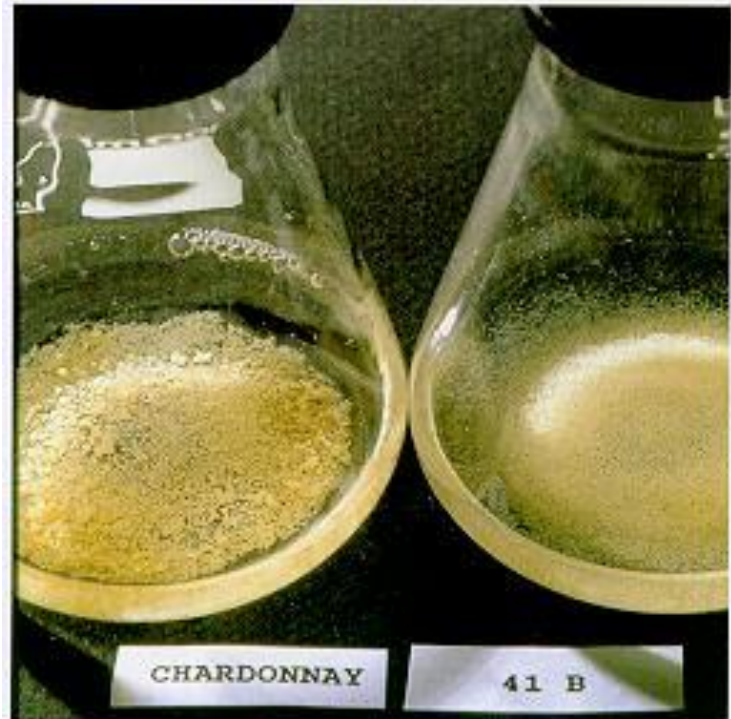
癒合組織  $\xrightarrow{\text{振盪培養}}$  懸浮培養細胞

振盪培養

▼ P + S PLANTLAB b.v., The Netherlands



葡萄細胞的懸浮培養



▲ Embryonic cells of Chardonnay grapes cultivated in liquid medium, CHAMPAGNE MOËT & CHANDON, Epernay, France

# 懸浮培養細胞的用途

## 人工種子

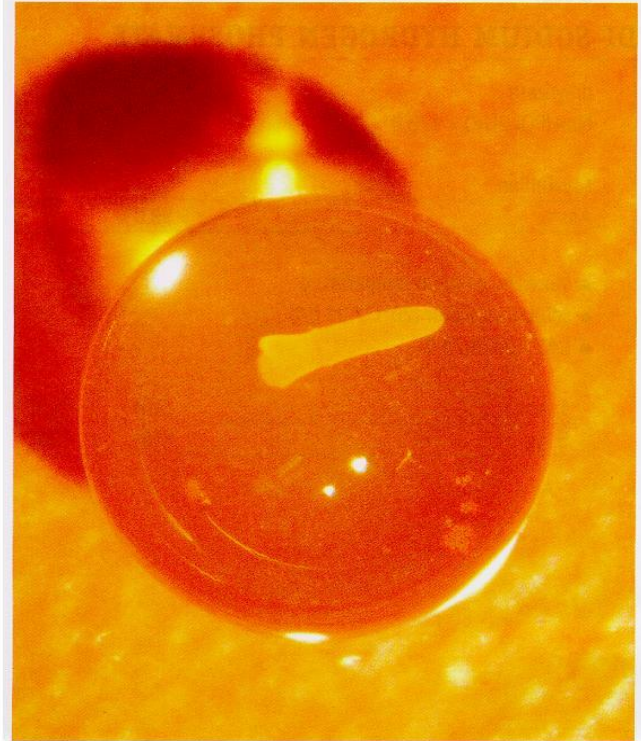
黃瓜體胚



▲ Cucumber somatic embryos produced in liquid culture,  
Seppo Sorvari, MTT Horticulture, Piikkiö, Finland

胡蘿蔔的人工種子

▼ Micro Seed; Somatic embryo of Carrot embedded in a Sodium Alginate bead. Seppo Sorvari, MTT Horticulture, Piikkiö, Finland





# 懸浮培養細胞的用途

- 生物反應器
  - 生產天然色素
  - 生產藥用成份
  - 生產重組蛋白質

Bioreactor (5 ton each) 生物反應器



**「基因工程 (genetic engineering)」  
或稱「遺傳工程」，  
又稱「重組DNA技術(recombinant  
DNA technology)」**

**指為達到應用目的，而採取人為操作方式  
，進行剪輯生物遺傳物質 (DNA) 的技術。**

# 我們現在知道：

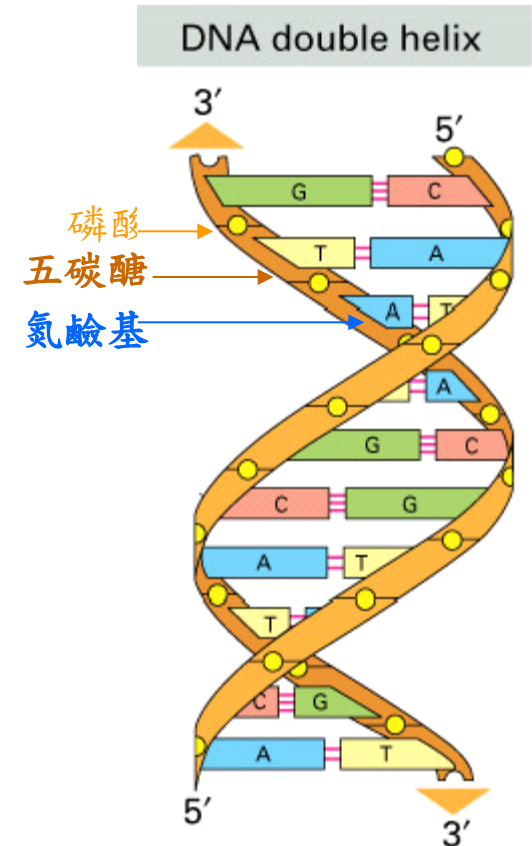
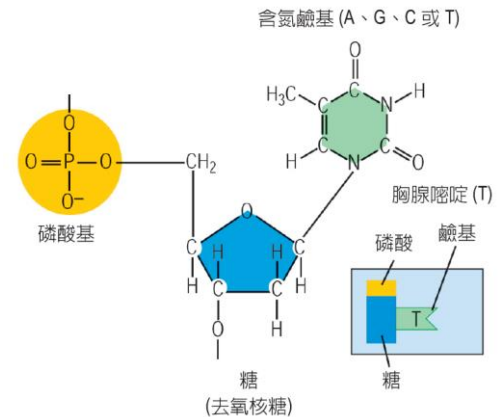
- 染色體是由鏈狀DNA與球狀蛋白質重複纏繞形成的構造





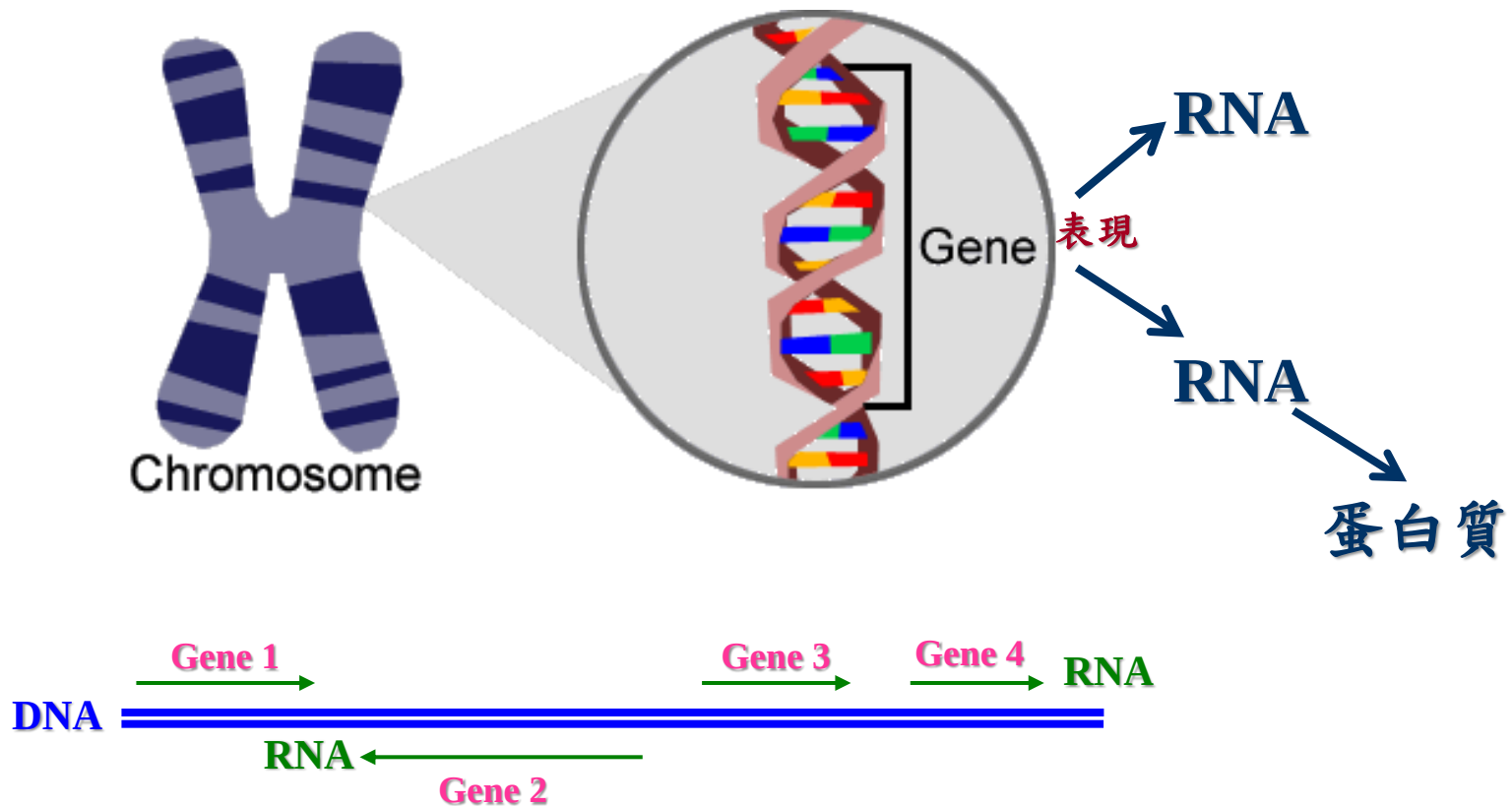
# 我們現在知道：

- DNA是由**四種核苷酸**單元聚合形成的**雙股螺旋結構**分子。
- 每個核苷酸都是由**五碳糖** (去氧核糖)、**磷酸**、和**氮鹼基**分子共同組成。
- 組成DNA的核苷酸共使用**4種氮鹼基**分子 (A、T、G、C)，其中
  - A與T可以相互鍵結配對，G則和C可以相互鍵結配對。
  - 氮鹼基分子的相互配對，是造成DNA為雙股螺旋結構的最主要原因。
- 除了核苷酸的**排列順序**與**長度**不同之外，各物種的DNA組成原料與接合方式均相同。



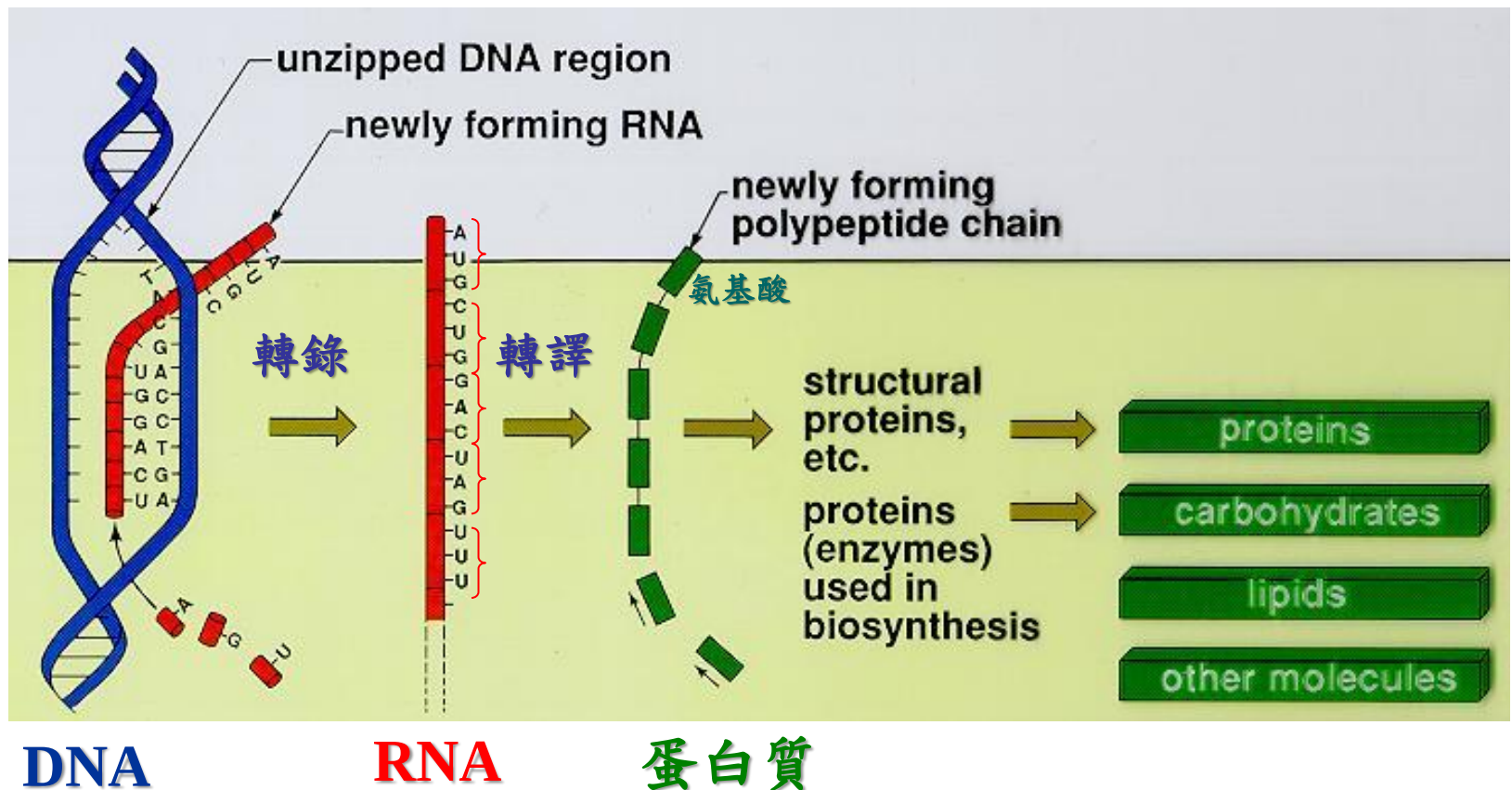
# 我們現在知道：

- 基因是DNA長鏈分子上的一小片斷



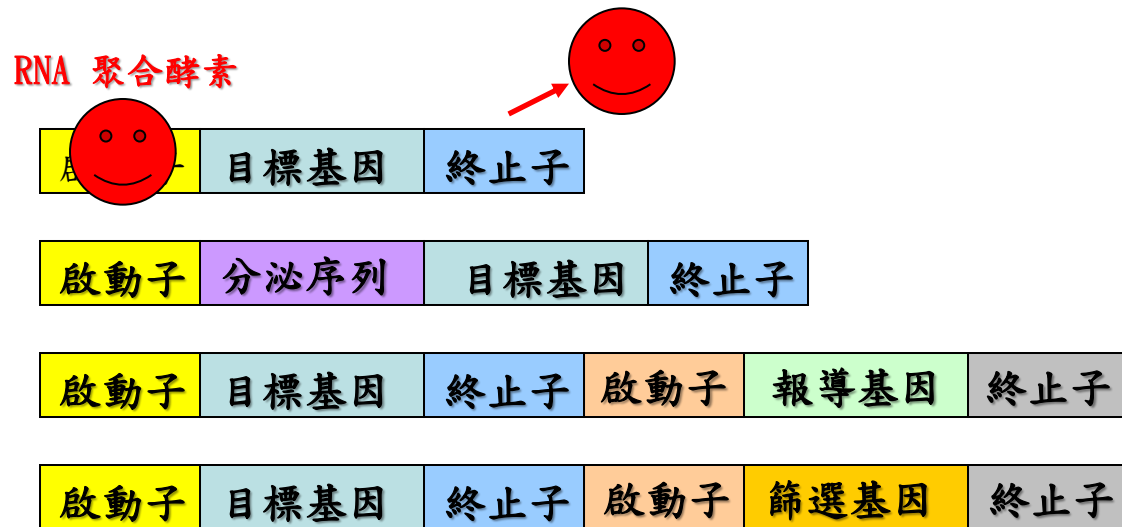
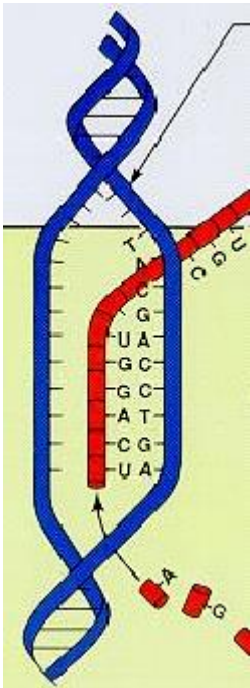
# 我們現在知道：

- 基因表現可以生成RNA，甚至蛋白質



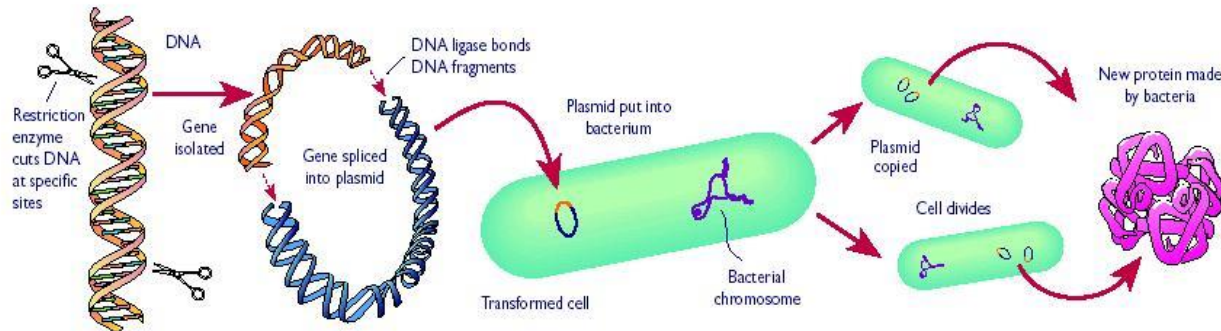
# 我們現在知道：

- 轉錄DNA時，「基因表現卡匣」的成員至少有
  - 啟動子(promoter)：控制基因轉錄的開始
  - 目標基因(target gene)：轉錄RNA的模版
  - 終止子(terminator)：控制基因轉錄的結束



# 想想看！

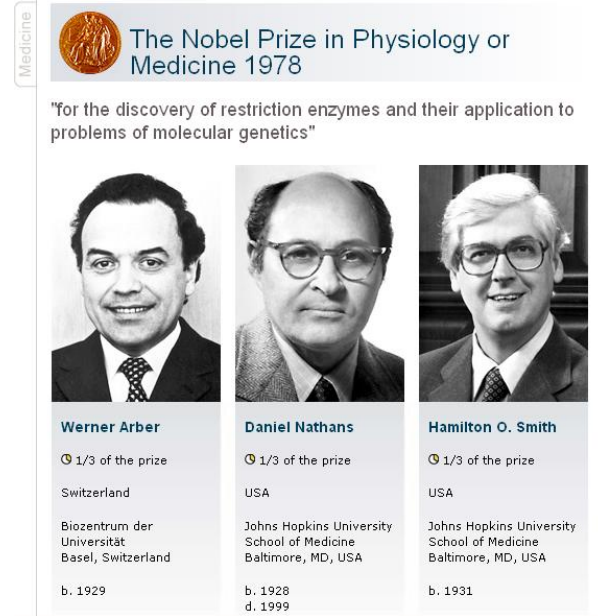
- 各種生物的**基因組成原料相同**。
    - 五碳糖 + 磷酸 + 氮鹼基 (A、T、G、C)
  - 各生物**基因轉錄的需求元件相同**。
    - 基因表現卡匣 = 啟動子 + 基因 + 終止子
  - 各生物**基因表現的過程相同**。
    - DNA  $\xrightarrow{\text{轉錄}}$  mRNA  $\xrightarrow{\text{轉譯}}$  Protein
- ∴ 若能將A種生物의 基因併入於B種生物의 細胞內，  
則B種生物有可能會表現A種生物의 特性。



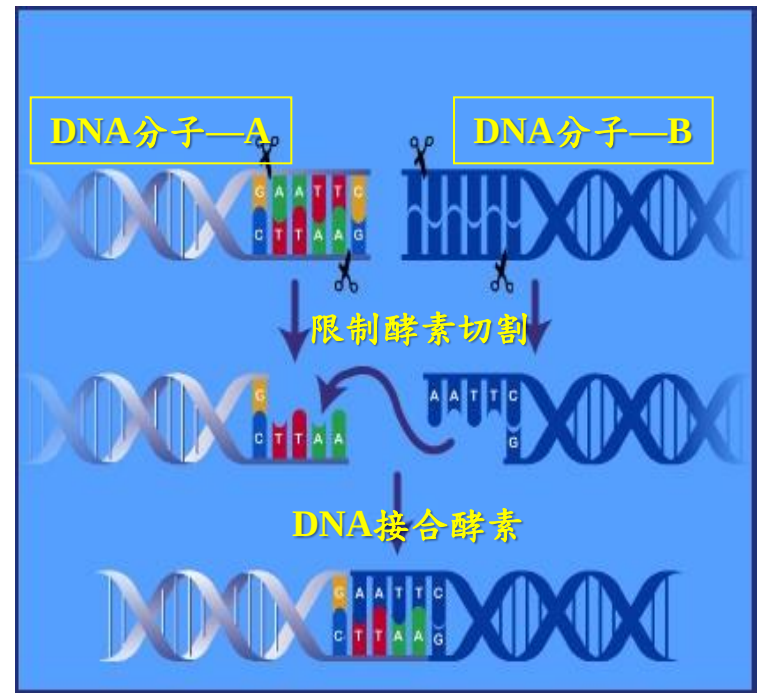


# 我們現在已經找到：

- 剪、接基因的工具
  - 限制酵素(restriction enzyme)
    - 剪刀
    - 可剪開特定的DNA序列
  - DNA接合酵素(DNA ligase)
    - 漿糊
    - 可黏合不同的DNA片段

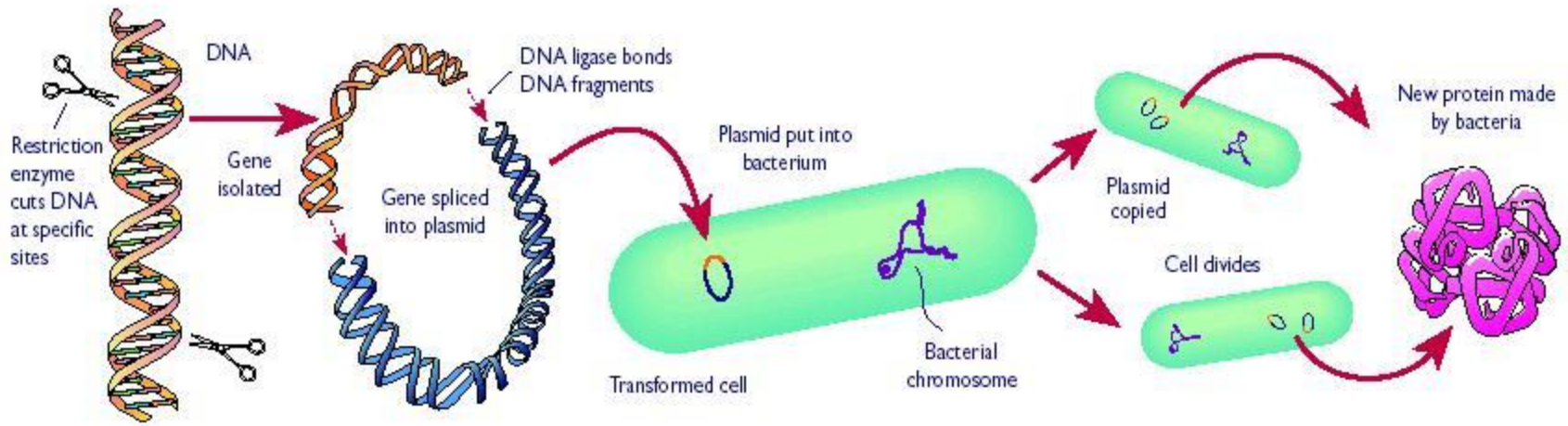


發現「限制酵素」



重組DNA (A+B)

# 1982，「重組胰島素」－ 全球第一個成功的遺傳工程產品

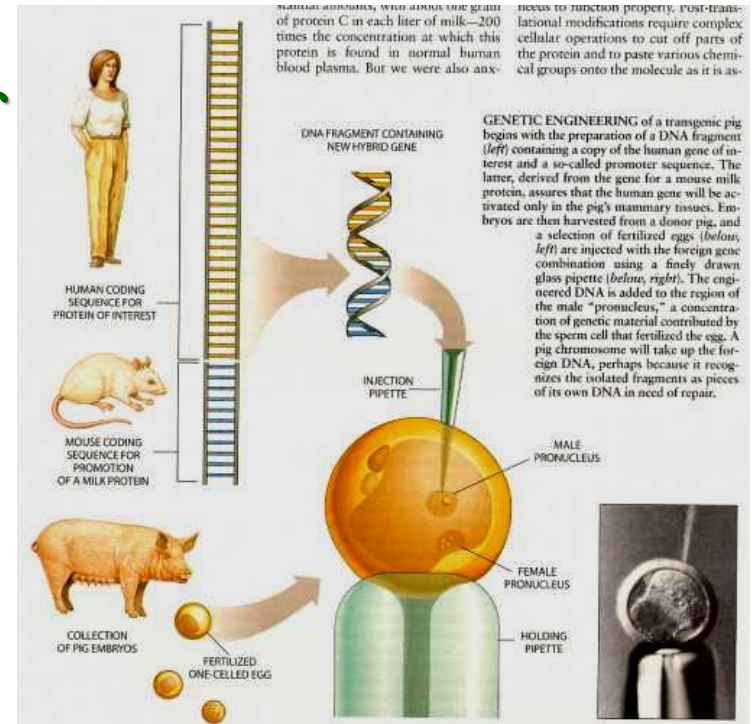


- 以大腸桿菌生產人類胰島素
- 糖尿病不再是富貴病
- 免除過敏問題



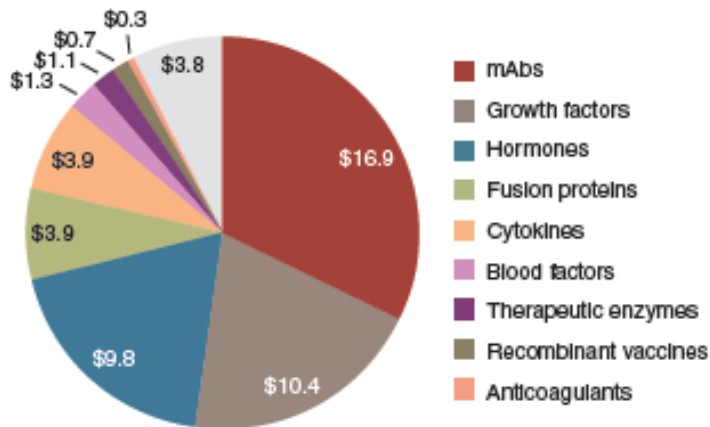
# 基因工程的醫學應用—生產珍貴的藥用蛋白

- 血液因子 (blood factors)
  - 血友病患者缺乏可促使血液凝結的8、9號凝血因子(使用重組蛋白質可減少血液提煉成品的感染機會)
- 干擾素 (interferon)
  - 干擾病毒的複製，也施用於某些癌症患者
- 生長激素 (growth hormone)
  - 用以治療“侏儒症”
- 胞漿素原活化劑 (plasminogen activator)
  - 可活化“溶血栓酵素”，用於中風與心臟病患者
- 紅血球生成素(erythropoietin)
  - 用以治療貧血患者



售價多在1 mg/數千美元

# 前九類生物藥(biologic drugs) 在美國市場的產值



|                      | 2008 US sales<br>(\$ billions) | 2009 US sales<br>(\$ billions) | 2008 growth (%) | 2009 growth (%) |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| mAbs                 | 15.6                           | 16.9                           | 12.6            | 8.3             |
| Growth factors       | 11.4                           | 10.4                           | -11.4           | -9.1            |
| Hormones             | 8.5                            | 9.8                            | 19.7            | 14.7            |
| Fusion proteins      | 3.6                            | 3.9                            | 8.0             | 6.8             |
| Cytokines            | 3.8                            | 3.9                            | 4.1             | 1.1             |
| Blood factors        | 1.2                            | 1.3                            | 10.0            | 5.0             |
| Therapeutic enzymes  | 1.2                            | 1.1                            | 19.9            | -4.2            |
| Recombinant vaccines | 1.1                            | 0.7                            | -25.6           | -37.0           |
| Anticoagulants       | 0.3                            | 0.3                            | -0.5            | -1.2            |

**48.3 billions**

Nature Biotechnology 2010 , 28: 1165-1171

10億美金約為320億新台幣  
483億美金約為1.55兆新台幣



許多生技公司正在進行將人類藥用蛋白基因轉殖入禽畜動物的實驗—試圖把這些動物改造為藥品生產機器

生產抗血栓蛋白的基改羊



- 山羊經基因轉形後，將抗血栓蛋白(anti-thrombin III)分泌於乳汁中，最後於羊乳汁中純化的抗血栓蛋白



# 可是媽媽和女兒的特性會都一樣嗎？



- 要成功建構一隻基改動物，並不是件容易的事（至少到目前為止）
- 若一隻能分泌藥用蛋白於乳汁中的基改母羊和一般普通公羊交配生出的下一代母羊，也一定能分泌藥用蛋白於乳汁中嗎？
  - 當然是不一定。
  - 那麼生技公司怎能建立穩定的生產系統呢？

# 知道科學家為何要開發動物複製的技術了嗎？

1997年的國際轟動大事



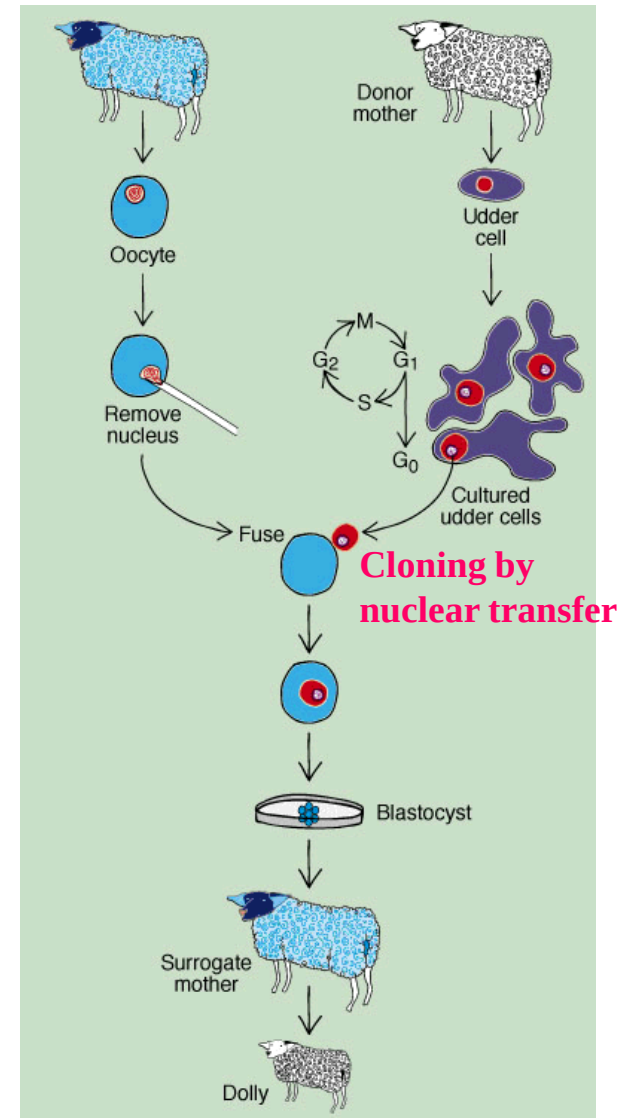
白面的桃麗羊和牠黑面的孕母



桃麗羊和牠的女兒Bonnie



蘇格蘭皇家博物館內  
桃麗羊死後的標本



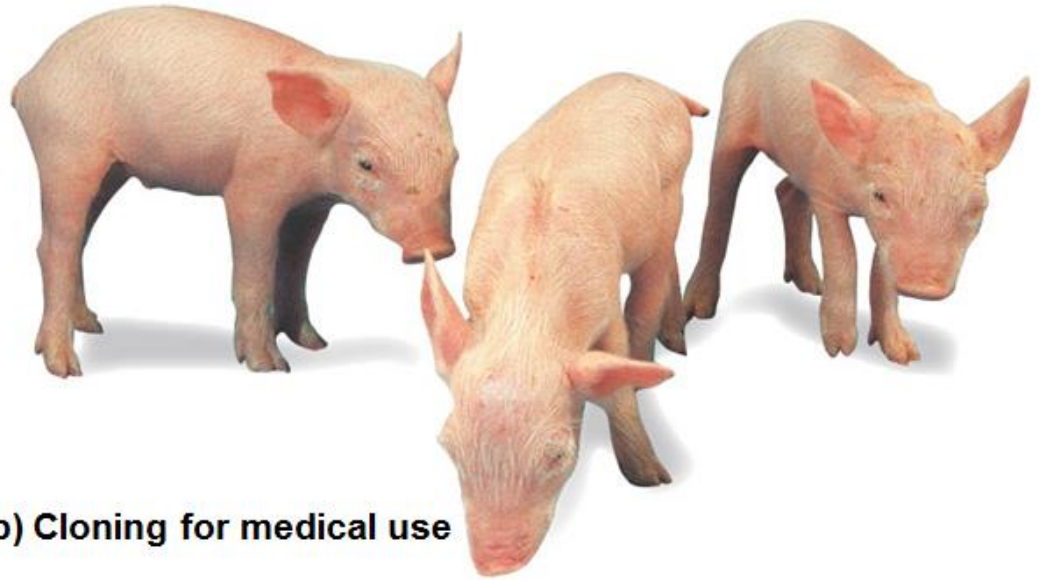
「桃麗」羊：生於1997.2.24，死於2003.2.15 (6歲=1/2 normal life-span)



# 已複製成功的動物



(a) The first cloned cat



(b) Cloning for medical use

(c) Clones of endangered animals



**Mouflon lamb**  
with mother 摩弗倫羊

(南歐產的一種野生羊)



**Banteng**(東南亞的斑騰牛)



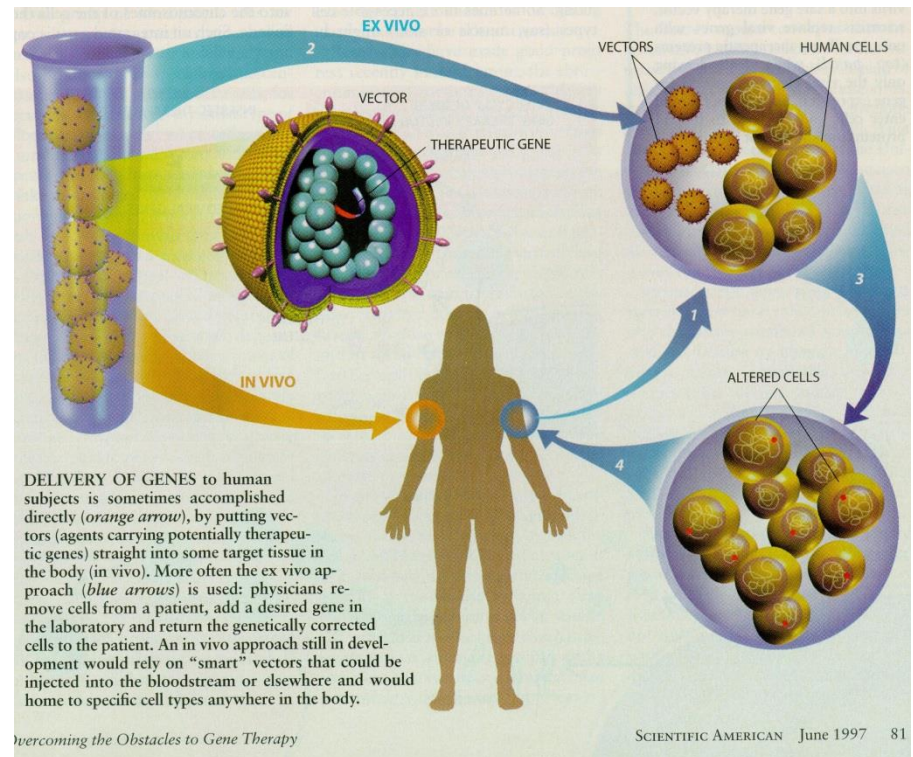
**Gaur**(印度野牛)



**Gray wolf**(北美灰狼)

# 基因工程的其他醫學應用 — 基因治療

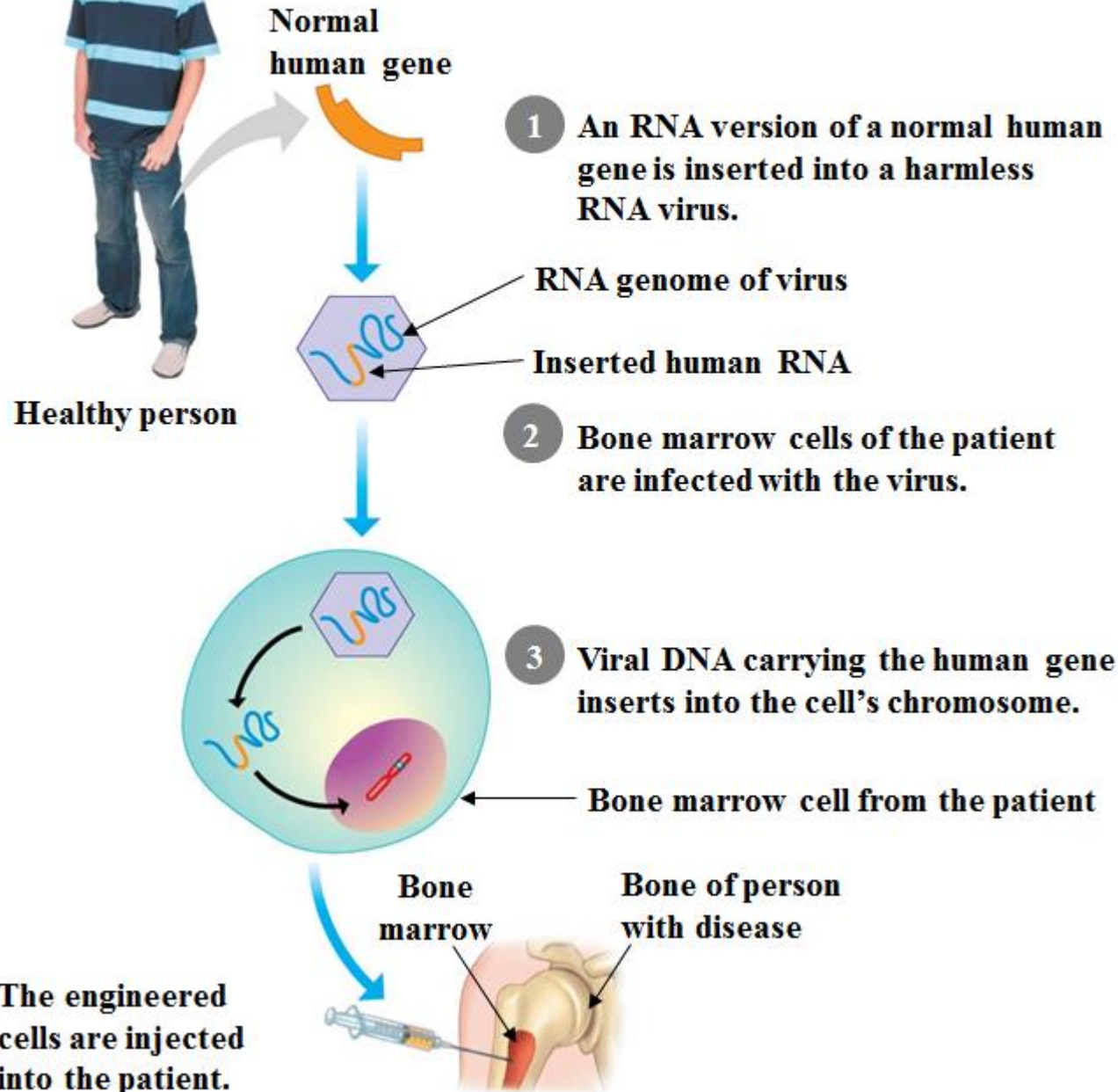
- 醫學史上的四大重要突破性項目：
  - 公衛系統的建立
  - 外科手術使用麻醉劑
  - 1846 ,William Morton (a dentist),首先使用乙醚
  - 疫苗與抗生素的開發
  - 基因治療
  - 利用基因轉型技術以達到疾病治療之目的



分 “in vivo”與 “ex vivo”二型式

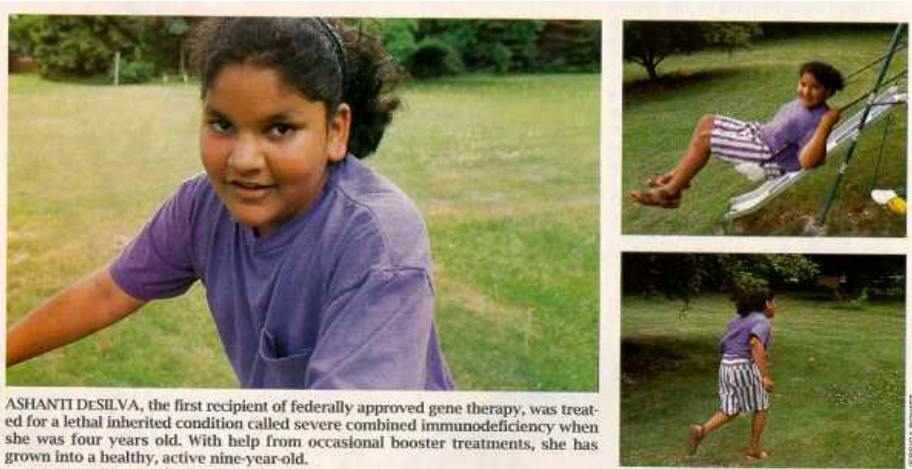


基因治療時，常藉「**載體**(改造過的病毒)」  
將健康人的正常基因轉型轉送入患者細胞內。



# Ex vivo 的基因治療

- 聯合免疫缺陷症(Severe combined immunodeficiency, SCID)
  - 因adenosine deaminase的基因缺陷，造成免疫系統無法正常作用，須住在protective bubble 中，否則易受感染死亡



ASHANTI DESILVA, the first recipient of federally approved gene therapy, was treated for a lethal inherited condition called severe combined immunodeficiency when she was four years old. With help from occasional booster treatments, she has grown into a healthy, active nine-year-old.

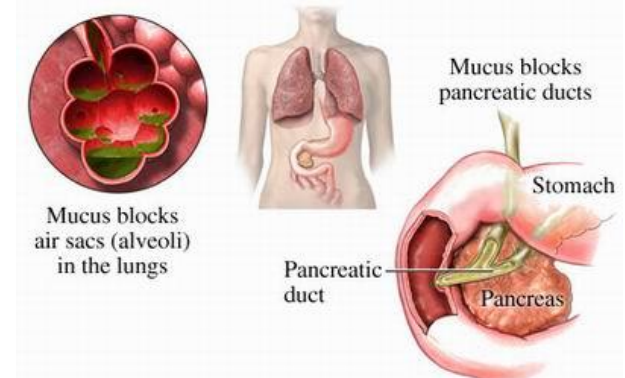
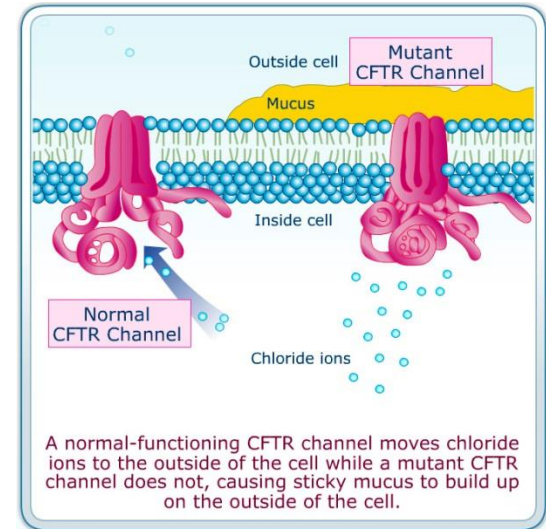
**In 1990, Ashanti Desilva (4-y-old)**

第一位美國聯邦同意的人體基因治療案例，  
上圖為該女童於9歲時(1995年)的相片

- 治療
  - 取出病人的白血球
  - 殖入正常基因
  - 將白血球在送回病人體內
- 2000-2001年：
  - 全球22名SCID 幼童進行ex vivo 基因治療；部分幼童發生嚴重副作用——四名引發血癌(leukimia)，一名死亡而引發疑慮。
- 目前研究仍持續進行，以便獲致更安全有效的穩定結果

# In vivo 的 基因治療

- 囊腫性纖維化症(cystic fibrosis)
  - CFTR蛋白質(為一種穿膜的氯離子通道蛋白)發生單一氨基酸突變，無法轉送Cl<sup>-</sup>到細胞膜外，致使黏液變稠、累積
  - 發生機率: 1/1800 白人新生兒
- 症狀
  - 呼吸道中，黏液累積造成阻塞，呼吸不暢且易受感染
- In vivo 基因療法
  - 藉噴劑將含正常基因的病毒載體噴入病患的呼吸道，以對體內細胞直接進行基因轉型(其他疾病或可將載體注入血液中)

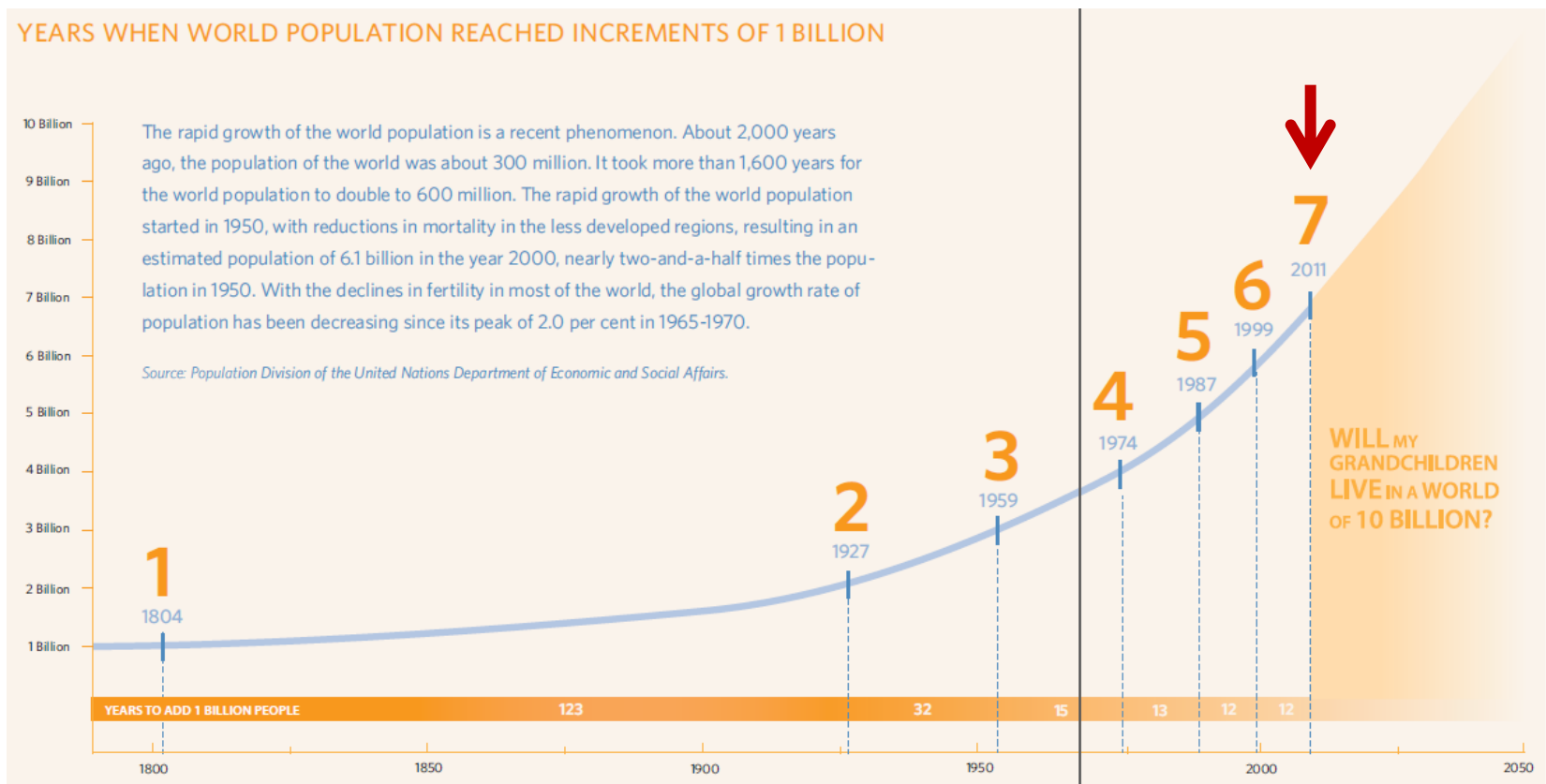


# 基因工程的農業應用— 「作物育種」



# 世界人口已於2011年底達到70億人 ；近50年來，全球人口數增加超過2倍

## The State of World Population 2011 (UN Population Fund, 2011)

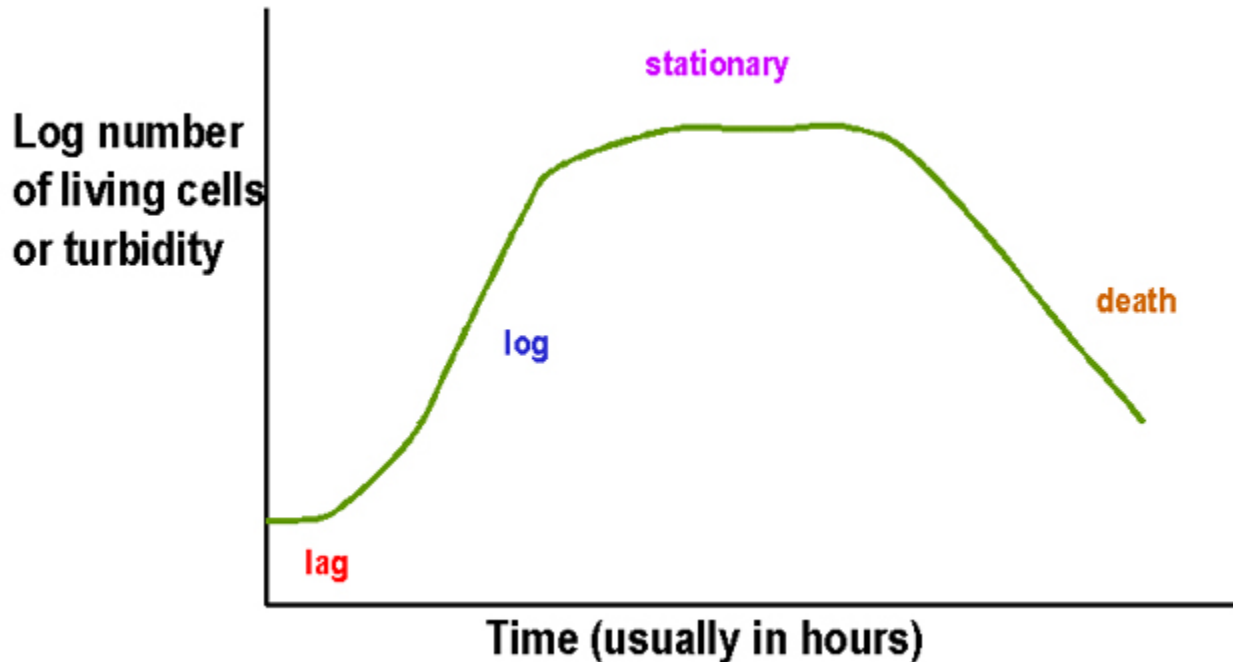


<http://foweb.unfpa.org/SWP2011/reports/Press%Summary%20ENG.pdf.pdf>

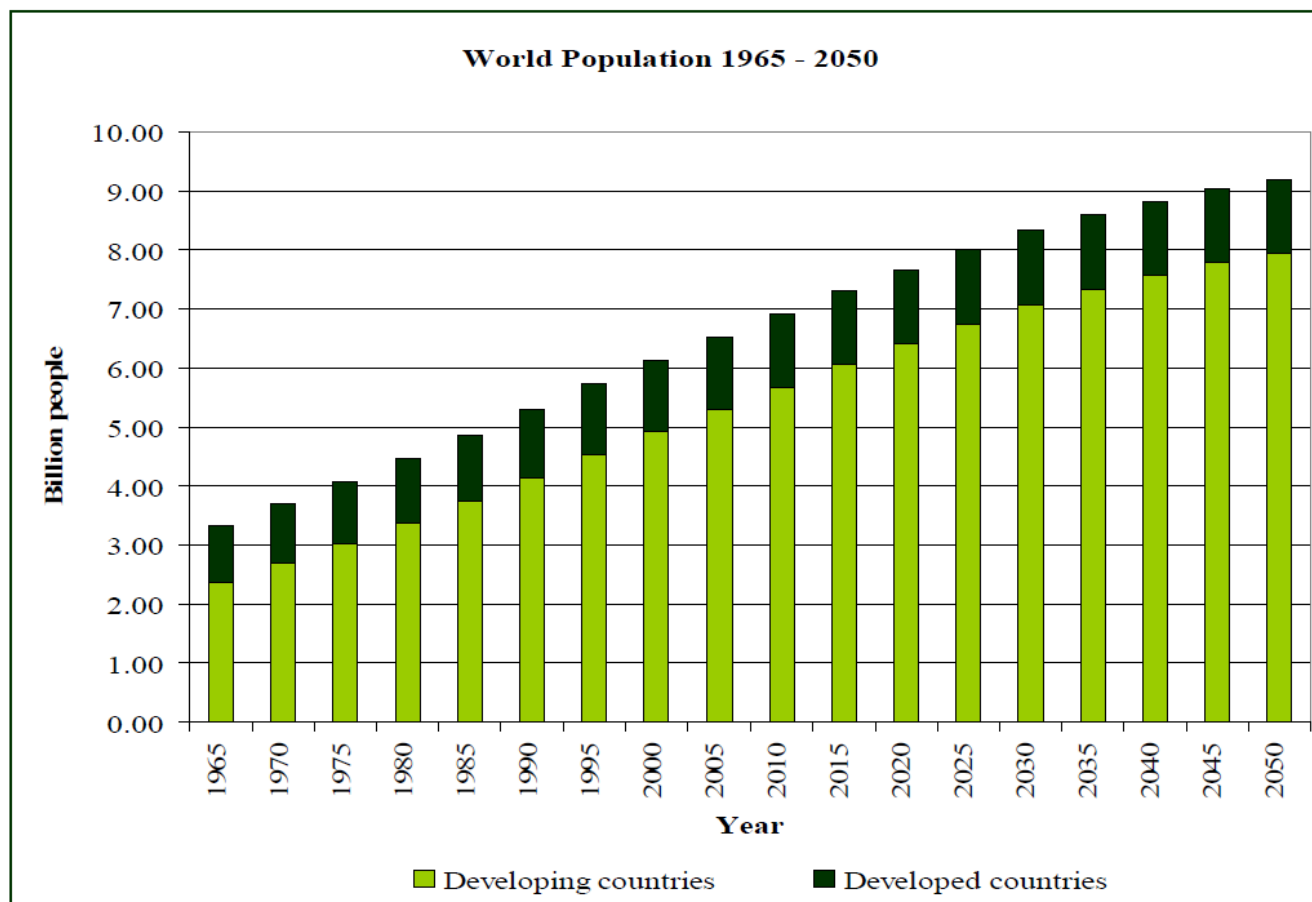
# 世界人口的增長情形

- 世界人口在13世紀的黑死病和歐洲大飢荒時期之後僅有約3.7億人，隨後雖不斷增加，但因戰爭等因素，增加的速率並不穩定；
- 然而從1950年代起，因為戰爭和飢荒減少，世界人口的增加速率明顯加快，每年都超過1.8%，並持續到1970年代，期間1963年的2.2%創下世界人口增加率的巔峰值。
- 之後，由於經濟的發展，人們的生育觀念發生改變，致使人口增加率遂逐漸下降，但2010年的世界人口增加率仍約為1.1%，預估在未來的四十年間，世界人口仍會持續增加，直到2050年的平衡人數約91億人

從細菌的生長曲線，  
你可以聯想到什麼？



世界人口從1965年迄今增加超過2倍，預計到2050年將再增加34%，達約91億人；新增加的21億人幾乎都生活在「開發中國家」(屆時占全球人口的90%)，糧食不足人數將會↑？或↓？

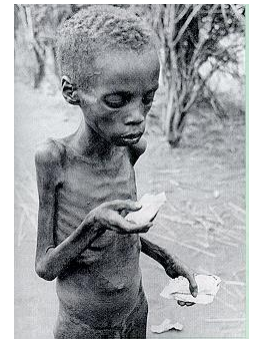


Source: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2007)



# 全球糧食不安全的現況：

## 2012.10, 聯合國糧農組織(FAO)



- 目前全球長期營養不足(undernourished)的人數約有**8.7億人**(占全球人口的近**1/8**)
  - 絕大多數(>98%；8.5億人)生活在發展中國家
    - 亞洲地區占62%、非洲占30%、拉丁美洲占5.6%
  - 已開發國家的營養不足人口占不到總數的2% (1600萬人)
- 營養不足的人口中，有一億多人為五歲以下的幼童，這些人因成長不足而無法發揮其人生和社會經濟的潛力；每年更有超過250萬幼童因營養不良而死亡。

# 吃飽之外，還有營養均衡的問題！

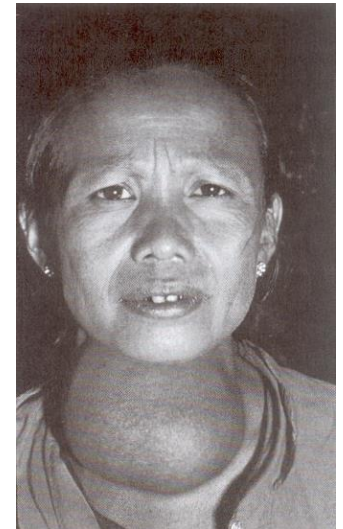
- 世界農糧組織 (FAO, 2002):
  - 全球有超過20億人缺鐵
  - 全球有7億4千萬人缺碘
  - 全球有1-1.4億人缺Vit. A
    - 全球每年有1-2百萬幼童死亡
    - 東南亞地區每年有25萬幼童全盲



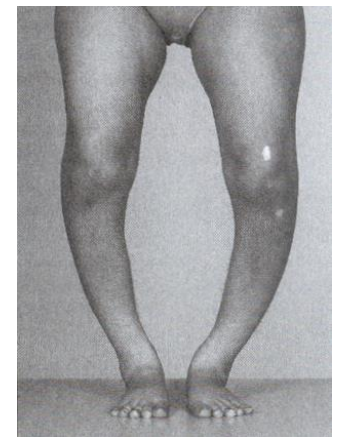
Vit. A deficiency



Kwashiorkor (protein deficiency)



I deficiency



Vit. D deficiency

# 農業專家的估算



- 要養活新增人口及增加的肉類消耗量，預計2050年的糧食生產量需較目前增加70% (FAO, 2009)
- 如果糧食的單位面積生產量保持不變，到2050年時，需要額外增加約16億1千9百萬公頃的農地來種植糧食作物，達到增產70%的目標

英國面積：24.4百萬公頃；  
中國面積：956百萬公頃；  
美國面積：981百萬公頃

— C.S. Prakash, founder and president of the nonprofit AgBioWorld Foundation



# 地球的陸地面積約有140億公頃

- 30億公頃被認為具農業生產的潛力(Nature, 2010; Premanandh, 2011)
  - 其中的14億公頃目前已被開發為現成耕地。
- 近數十年來，因全球人口的急遽增加，人均耕地面積(arable land/person)持續縮減
  - 1970年, 0.38公頃/人 (100%)  $\Rightarrow$  2000年, 0.23公頃/人  $\Rightarrow$  2050年, 預估為0.15公頃/人 (39%)
- 此外，因為受到氣候變遷、土地不當開發與過度農耕操作的影響，全球每年約有200-500萬公頃耕地發生嚴重的土壤流失(soil erosion)，再加上沙漠化與鹽化等其他土壤退化(soil degradation)的問題，預估到2050年時，現有的耕地中半數將無法再被使用(UNCCD, 2008)。



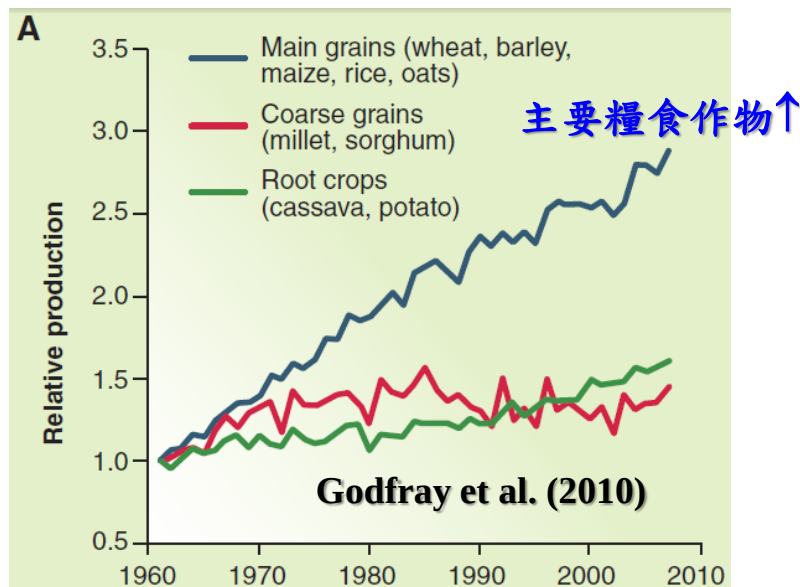
糧食的需求持續增加，  
但生產條件卻日益惡化！

二十一世紀的地球人都能吃飽嗎？

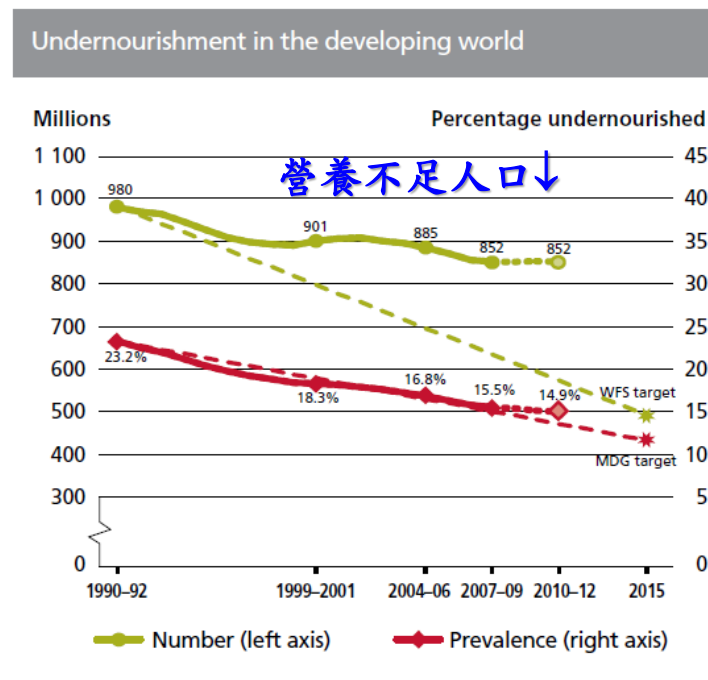
# 如何解決地球人的糧食問題？-I

- 借鏡前人的危機處理方式!

- 在過去50年間，全球人口數目增加2倍，耕地面積僅增加30%，幸好糧食作物的產量增加3倍，使得全球飢餓人口數反比先前較為減少(FAO 2012; Pingali 2012)。



過去五十年來，全世界的主要糧食作物  
增產近3倍



Note: Data for 2010-12 in all graphics refer to provisional estimates.  
Source: FAO.

FAO (2012) The state of food insecurity in the world. Food and Agriculture Organization of the United Nations, [www.fao.org/docrep/016/i3027e/i3027e.pdf](http://www.fao.org/docrep/016/i3027e/i3027e.pdf)

Godfray et al. (2010) Science 327, 812-818

Pingali PL (2012) Green revolution: impacts, limits and the path ahead. PNAS (USA) 109, 12302-12308

# 過去50年間的糧食增產，主要是第一次綠色革命 (Green Revolution I；1966–1985) 的成果

- 品種改良

- 選取優良親本作物進行雜交育種；高產小麥(墨西哥+日本), 產量 $\uparrow$  2X
- 其他精英品種(高產、矮莖、耐倒伏)

- 建置農業基礎設施

- 建立灌溉系統

- 改進耕作方式

- 使用農藥 (herbicides and pesticides)
- 使用化肥 (N and P)
- 機械化作業(traction)



# 第一次綠色革命的成果

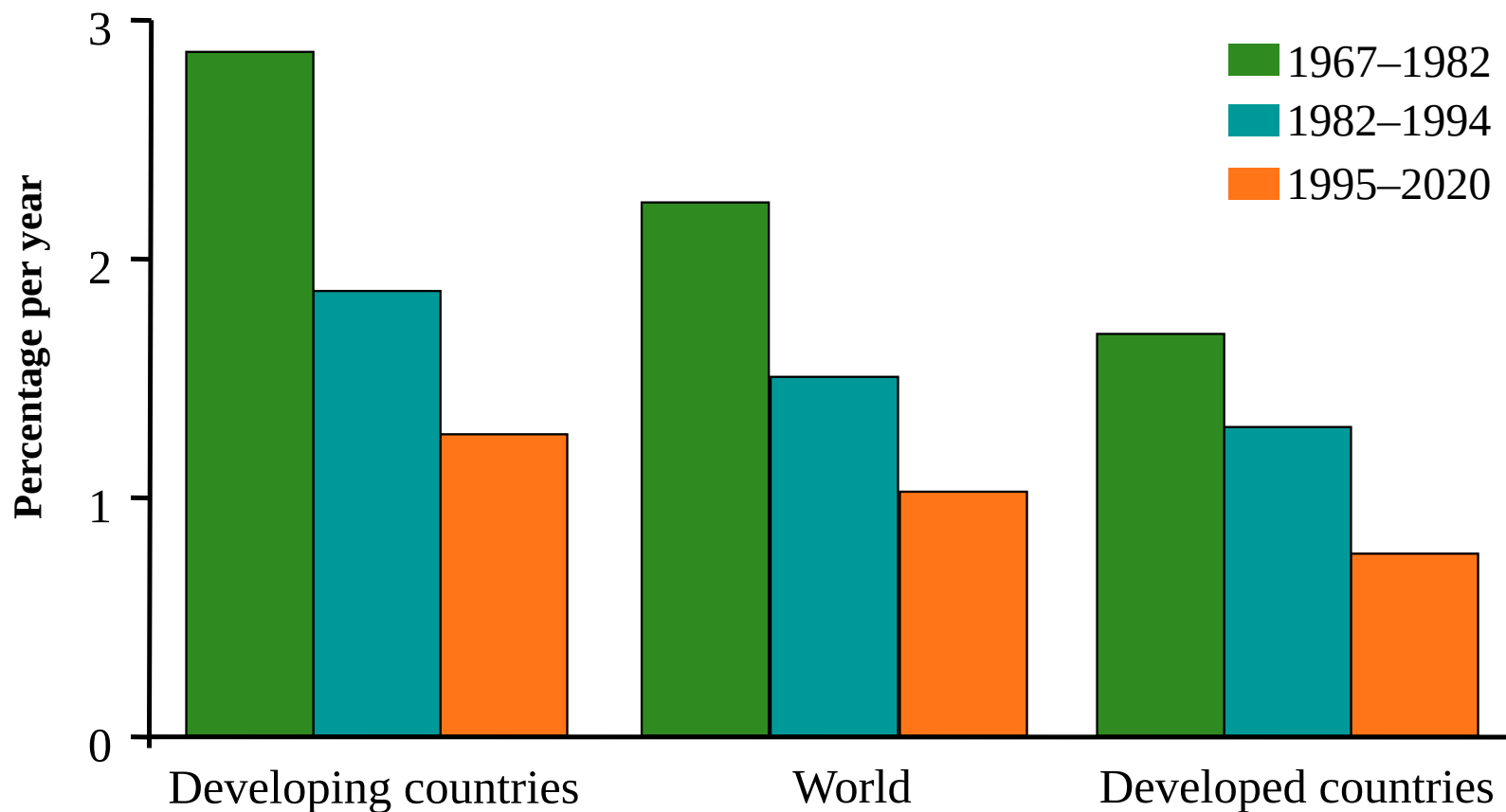
- 糧食倍增 (1960-2000, developing countries)<sup>1</sup>
  - 小麥產量↑ 208%；水稻產量↑ 109%；
  - 玉米產量↑ 157%；馬鈴薯產量↑ 78%；
  - 樹薯(cassava)產量↑ 36%
- 營養不足人口減少<sup>2</sup>
  - 1960年，「開發中國家」20億人口中，約有10億人(50%)長期處於饑餓或營養不良狀態。
  - 1999年，「開發中國家」40億人口中，約有8億人(20%)長期處於饑餓或營養不良狀態。

<sup>1</sup>Pingali PL (2012) Green revolution: impacts, limits and the path ahead. PNAS (USA) 109, 12302-12308

<sup>2</sup>FAO (2002)



然而，全球作物生產的增加率持續減少中  
⇒ 第一次綠色革命的成效已趨近飽和



*Source: C.S. Prakash, Center for Plant Biotechnology Research,  
Tuskegee University, Alabama*

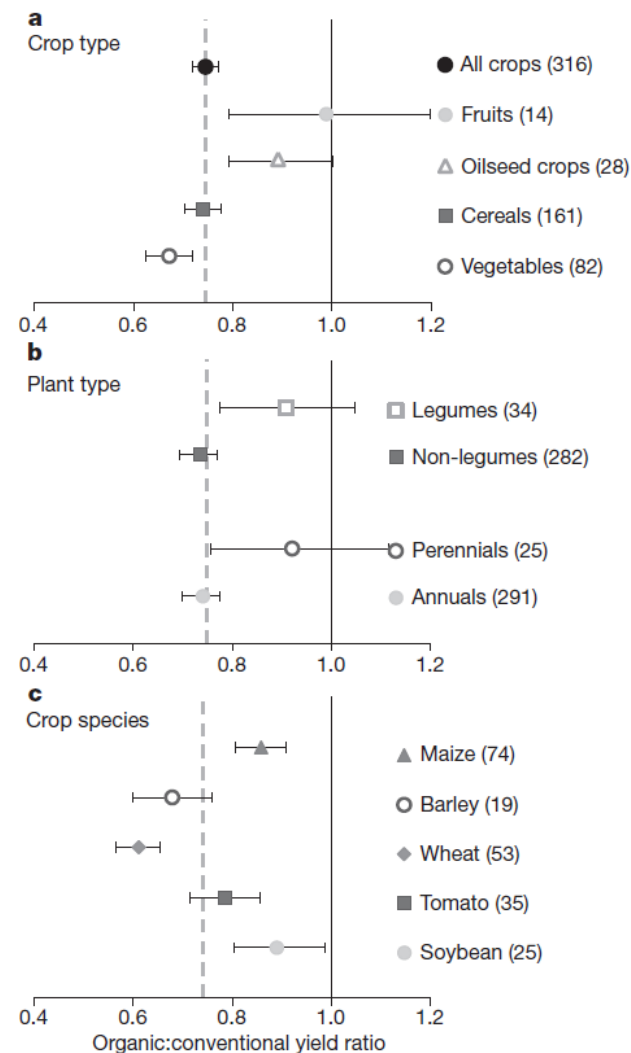
# 「可永續的糧食增產」 期盼同時達成三大目標

- 增產糧食
- 保存自然資源 (水、土地)
- 維護生態環境

**Will it be mission impossible?**

# 從增產全球糧食的角度來看，**有機耕作** 並非解決問題的理想辦法

- Seufert et al (2012) Science 485, 229-234
  - 分析66個作物產量研究案中的316比較項目
  - 發現**有機耕作**的產量較**傳統耕作**的低**20-25%**



# 如何解決地球人的糧食危機， 同時避免破壞環境生態？

- 減少人口成長(減少糧食需求)
  - 教育工作 + 節育政策(特別對「開發中國家」)
- 減少糧食浪費及鼓勵粗食
- 增產糧食 ⇒ 必須思考更有效率及更環保的方式
  - 培育新的「高產量品種」
  - 排除(或減輕)影響糧食生產的限制因素
    - 虫害、病害及雜草等問題
  - 進行「不良環境區域」的農業利用
    - 耐旱、耐鹽、耐寒，耐淹等品種
    - 太空農場

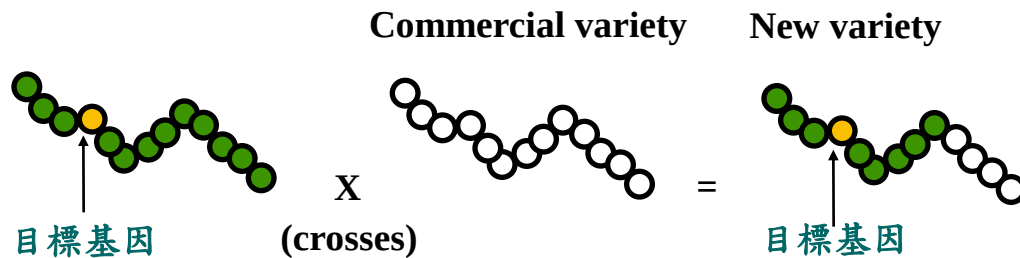
需克服育種困難

The knowledge of plant physiology could help us dealing with today's and tomorrow's problems.

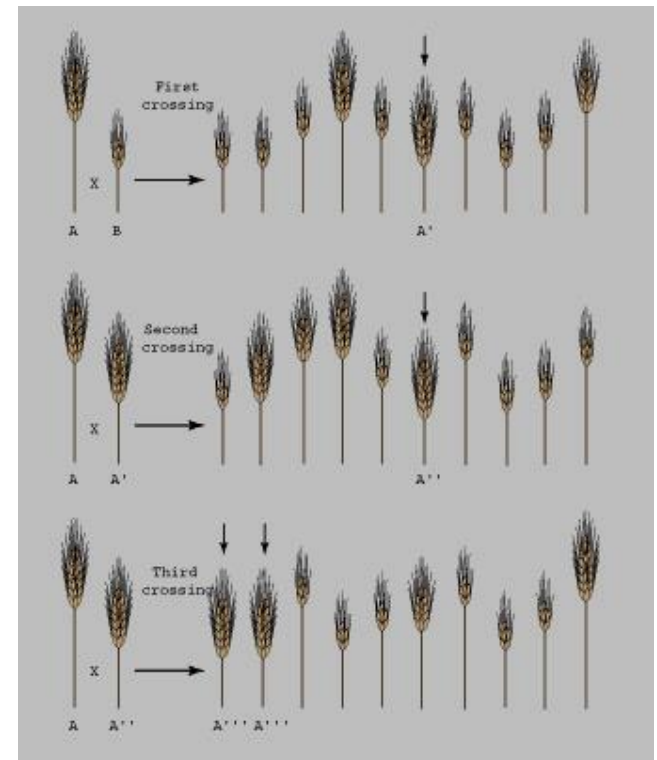


# 目前「傳統育種」不易達成快速增產糧食的目地

- 過程耗時， $\geq 5$  年

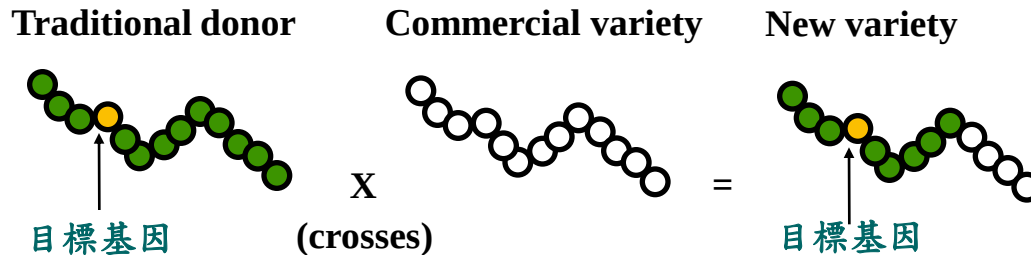


- 種源取得不易
- 無法克服種間障礙



# 基因工程技術的分子育種， 可突破傳統育種的限制！

## 「傳統雜交育種」

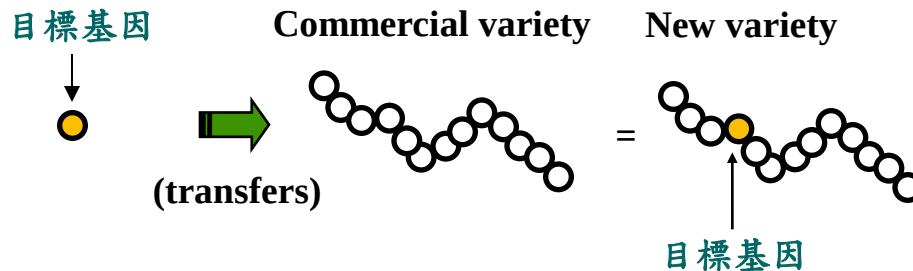


有多個基因被轉移

時間過程長久

不易克服種間障礙

## 「分子育種」



僅少數特定基因被轉移

時間過程較短

無種間障礙困難

# 如何建構一「基因改造作物」？

- 技術需求：遺傳工程 + 組織培養

- 過程：

- 選殖「目標(外源)基因」

- 建構「基因表現卡匣」

- 導入「基因表現卡匣」——基因轉殖

- 「篩檢」與「再生」

- 「表現情形」與「繁殖能力」的檢測

- 純系培育

基因工程

組織培養

# 建構「基因表現卡匣」

- 必要成員

- 1 啟動子

- 控制基因轉錄的開始

- 2 目標基因

- 3 終止子

- 控制基因轉錄的結束

- 選擇性成員

- 4 篩選基因

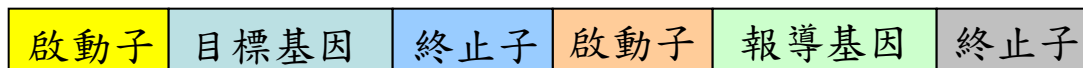
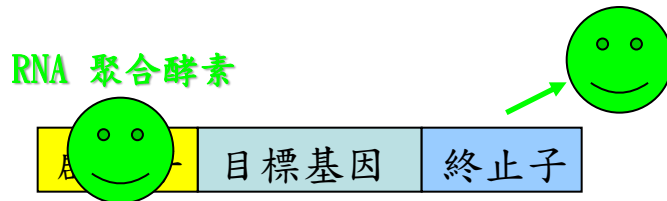
- 區隔轉型後的細胞

- 5 報導基因

- 區隔轉型後的細胞

- 6 分泌序列

- 控制目標蛋白的分泌

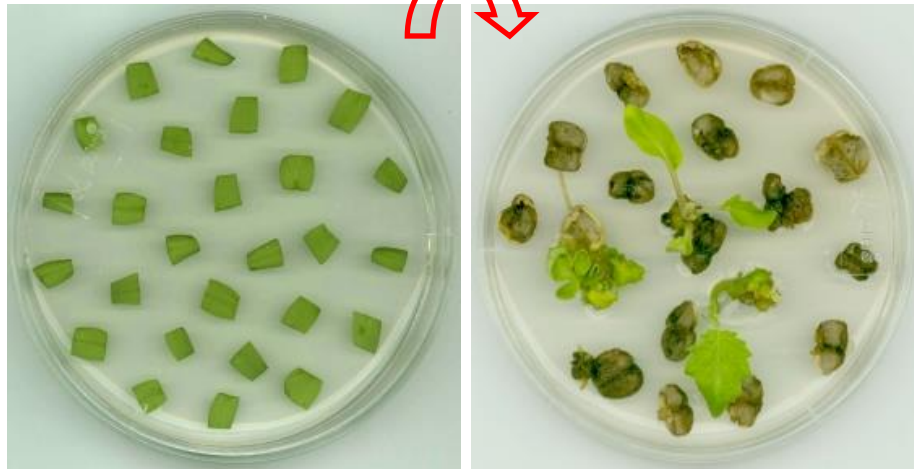




# 篩選基因的利用

- 蕃茄的癒合組織在含抗生素的培養基中：
  - 未轉殖成功的葉片褐化死亡
  - 轉殖成功的葉片發出新芽

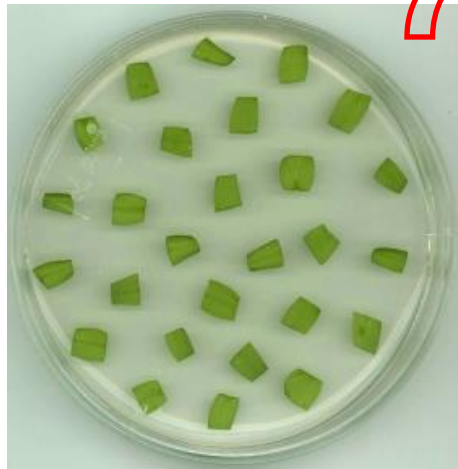
1 個月



基因轉殖

1個月

篩檢與再生



1個月



1個月



1個月



# 甚麼是基因轉殖植物？

## 中華民國「植物品種及種苗法」：

- 基因轉殖：

- 使用遺傳工程技術，將外源基因殖入植物細胞中，使產生基因重組之現象，並表現外源基因的特性。

- 外源基因可能是源自於病毒、各種生物或甚至是人工合成的。

- 基因轉殖植物(transgenic plants)：

- 指應用基因轉殖技術獲得之植株、種子及其衍生之後代

- 常又稱「**基因改造植物 (Genetically Modified plants)**」

- 用基因轉殖植物所製造生產的食品，即屬於「**基因改造食品**」

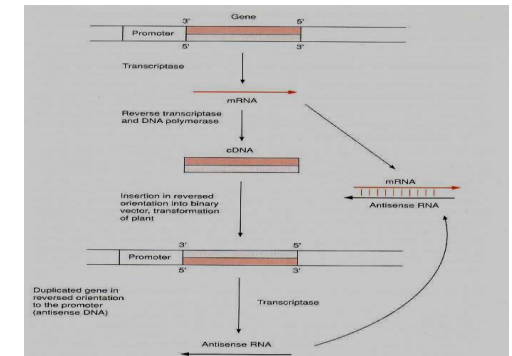
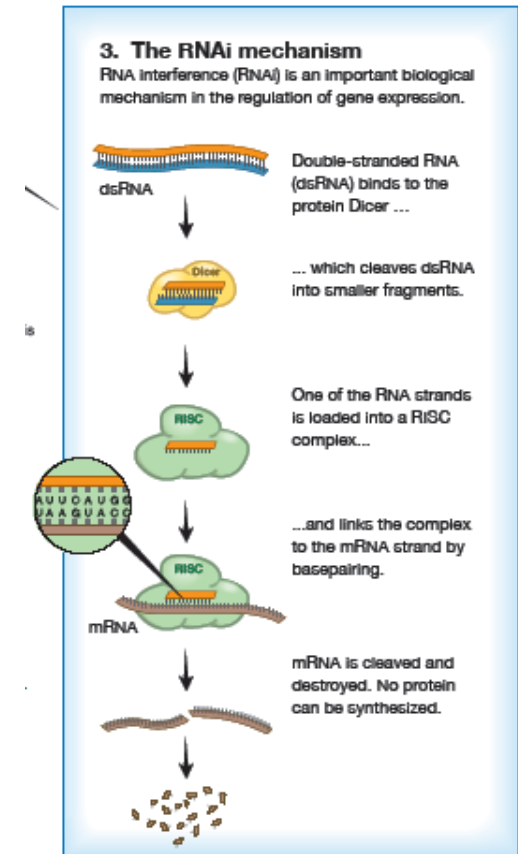
# 我們現在已知道：

- 基因轉殖後的，基改生物不一定都會正向表現，也有可能是負向表現(不但沒增加新的產物，反而把原本有的減少了)

## – RNA干擾(RNAi) 技術

- 透過小片段之RNA分子(約20~25 核苷酸，稱為small interfering RNA，簡稱siRNA) 結合到與其序列互補之RNA上，形成雙股RNA，引發連串雙股RNA分解，造成該特定基因失去功能。

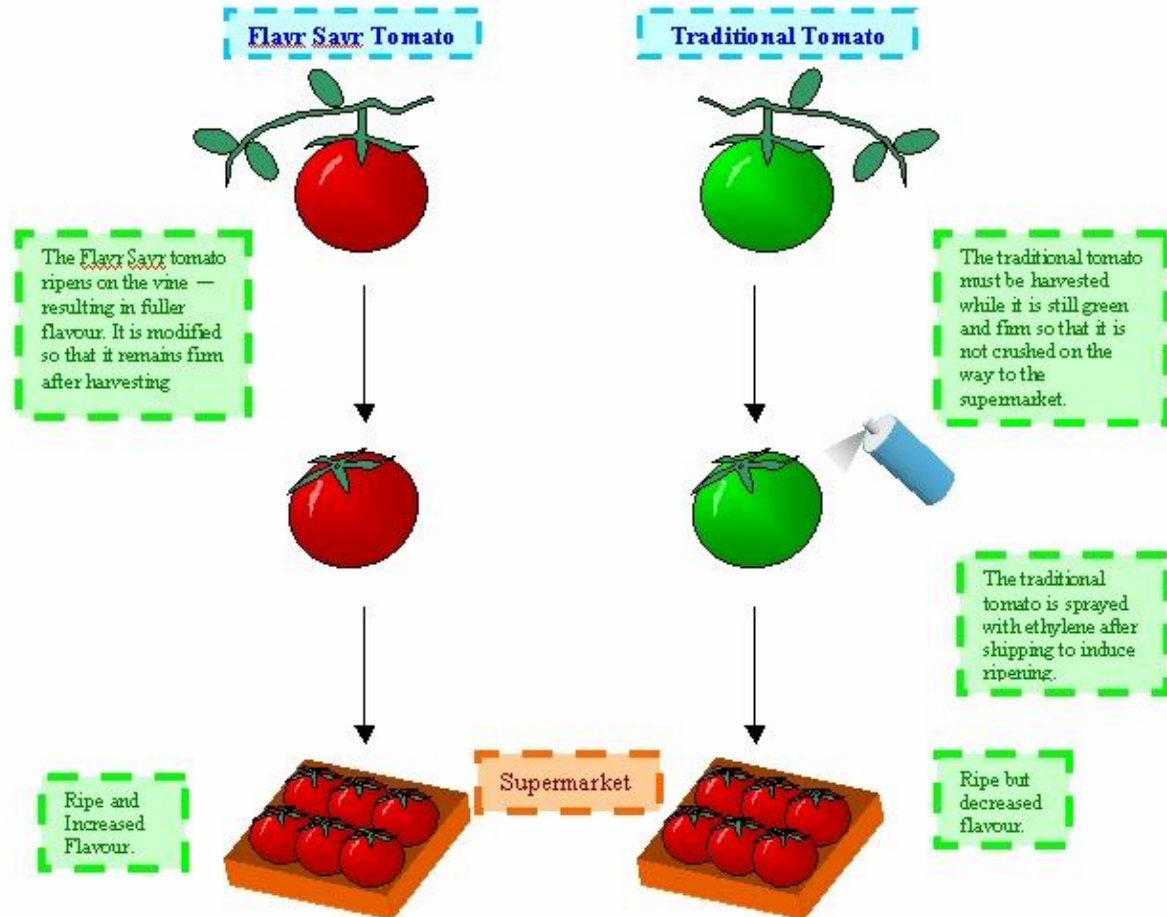
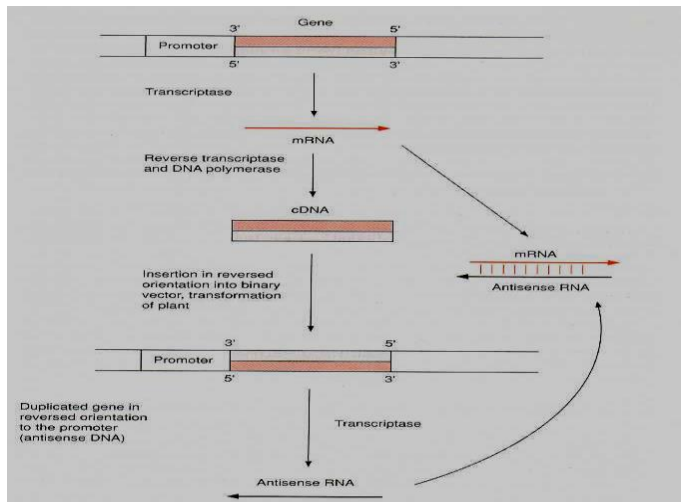
## – 反義RNA技術





# 1994年，全球第一個基改作物 (Flavr Savr番茄)通過上市

## 反義RNA技術的應用

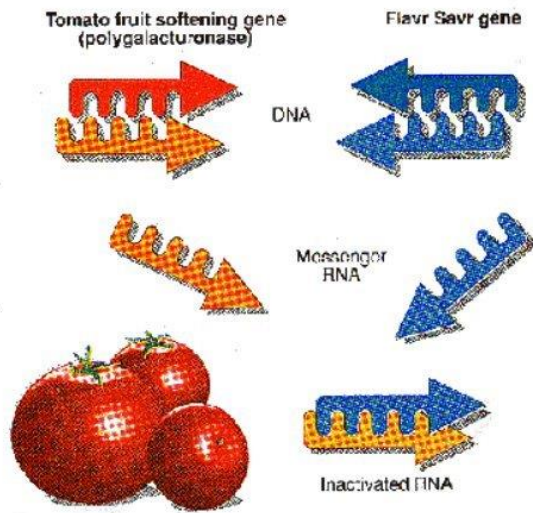




# 「在株紅」、「耐儲存」的蕃茄

- 果膠酵素(polygalacturonase)分解細胞壁的果膠質(pectin)，使得果肉細胞分離，果實軟化。
- Flavr Savr™ 蕃茄被轉殖表現PG酵素的反義基因，使果膠酵素表現量顯著減少，因而讓果實可以在株紅與較長期儲存

## 反義RNA技術的應用



# 其他反義RNA技術的應用

「不會變黑的馬鈴薯」



多酚氧化酵素  
(polyphenol oxidase)

不易爛熟的網紋甜瓜

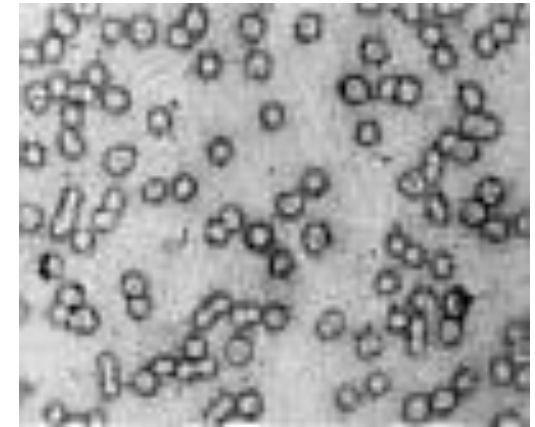


ACC氧化酵素  
ACC oxidase

# 抗病毒的基改作物⇒木瓜輪點病

- 輪點病毒**感染**之後，木瓜的量急劇下降，品質亦差。

PAPAYAS INFECTED WITH PAPAYA RINGSPOT VIRUS



Virus particles



Figure 3. Close up of PRV-infected papaya fruit showing ring spots.



# 抗輪點病毒的基改木瓜

- 經由「夏威夷大學」、「康乃爾大學」、及「美國農部」的合作計劃，將病毒的外鞘蛋白基因(coat protein gene)導入於木瓜的遺傳組成中，成功研發出耐病毒木瓜，現已上市販售。

PAPAYA RINGSPOT VIRUS



RESISTANT

SUSCEPTIBLE





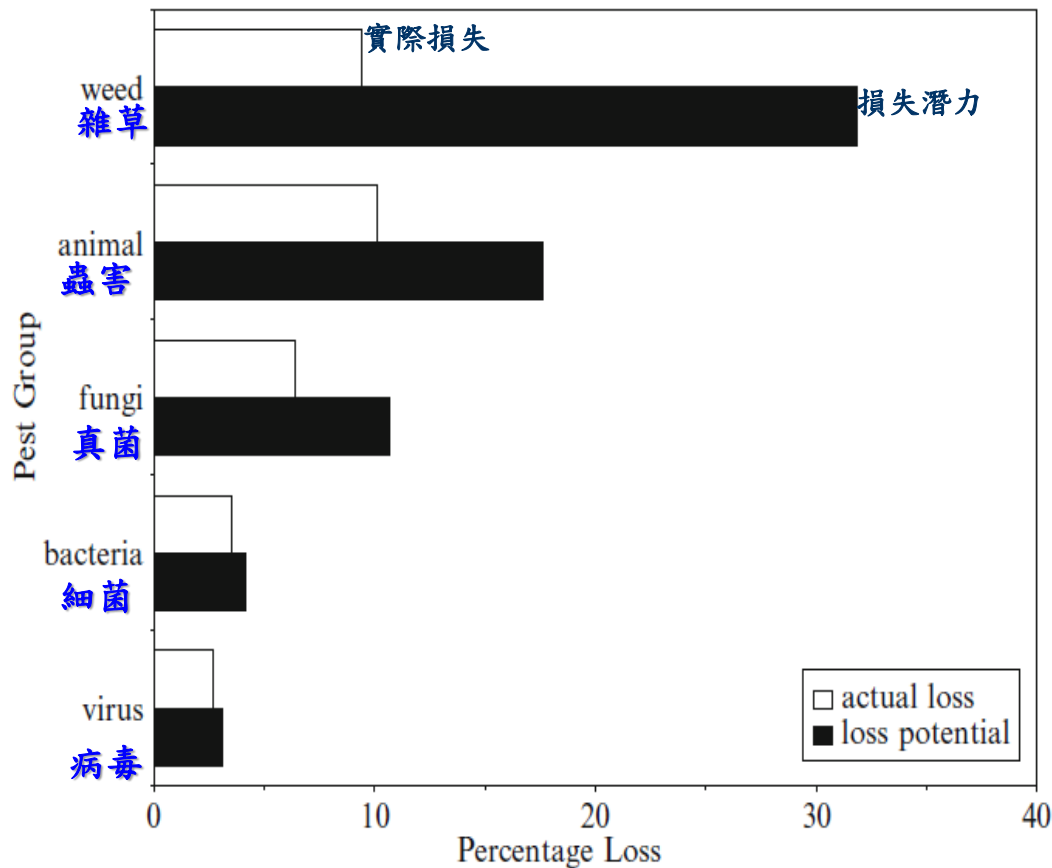
# 國內也研發出耐輪點病毒的基改木瓜



中興大學葉錫東教授的研究成果

轉基因木瓜(右)與對照組(左)單位產量之比較

# 除了病毒之外， 還有讓作物損失更嚴重的其他因素



資料源自對八種主要作物 (小麥、玉米、水稻、大麥、馬鈴薯、大豆、甜菜及棉花) 產量影響的綜合評估。

Data from De Filippis (2012)

# 傳統解決雜草與病虫害的方法

## -化學農藥

### 衍生問題：

- 改變土壤的物化性質
- 嚴重改變(減少)生物相
- 污染地下水
- 影響農民健康
- 農藥殘餘，影響消費者健康

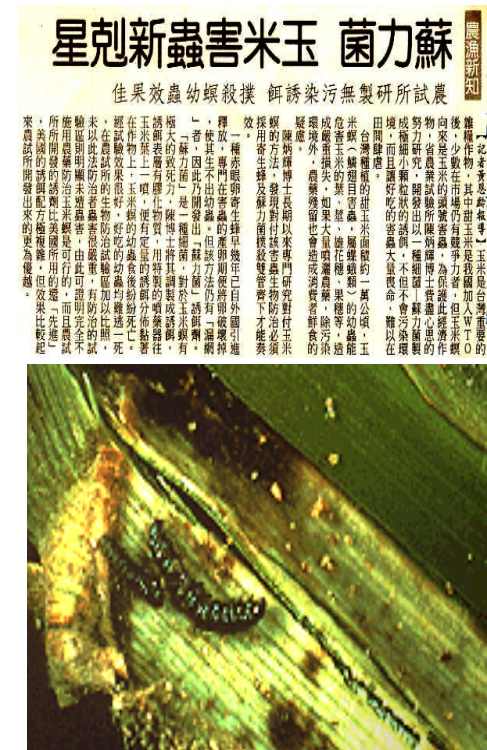
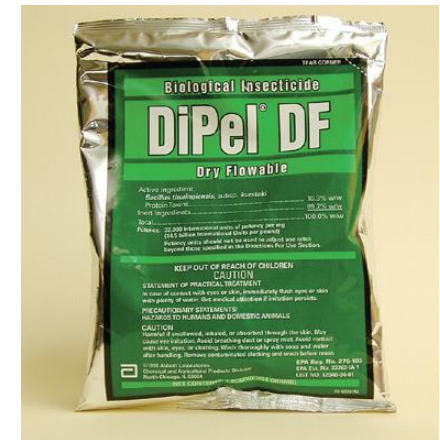




# 生物防治及其他

- 利用蘇力菌粉(生物農藥)，可以殺死鱗翅目與鞘翅目的昆蟲。
- 有機農夫已有使用數十年的經驗，對人體無害。
- 缺點
  - 費用較昂貴
  - 施灑後易受陽光、雨水的影響而降解或流失。
- 其他
  - 捕虫燈及費洛蒙誘殺等
  - 較昂貴及有限度的使用範圍

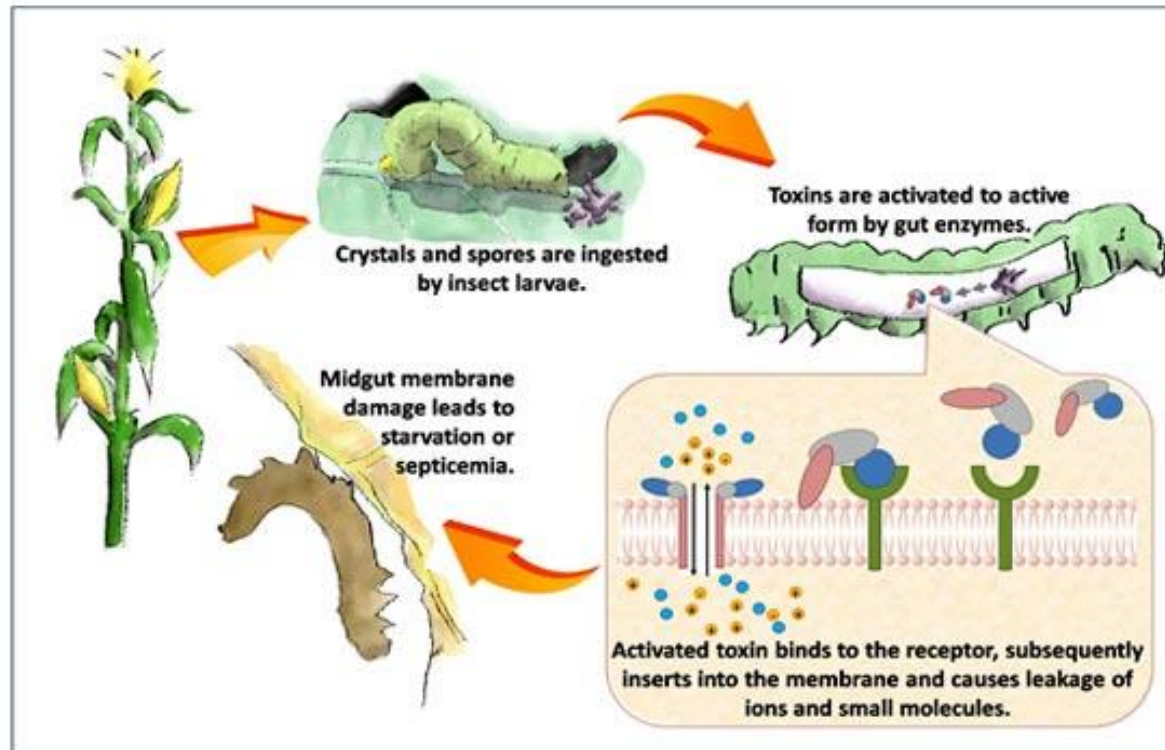
儘管非農藥方法已有長足進步，但因效果或時間上較難把握，往往不易為農民所採用：而化學防治即農藥之引用，非但方法簡便，且效果迅速確實，普遍為農民所歡迎並應用。



Bt菌感染後的玉米螟蟲  
European corn borer larvae  
infected with *Bacillus thuringiensis*.  
Courtesy Nova Nordisk Entotech, Inc.



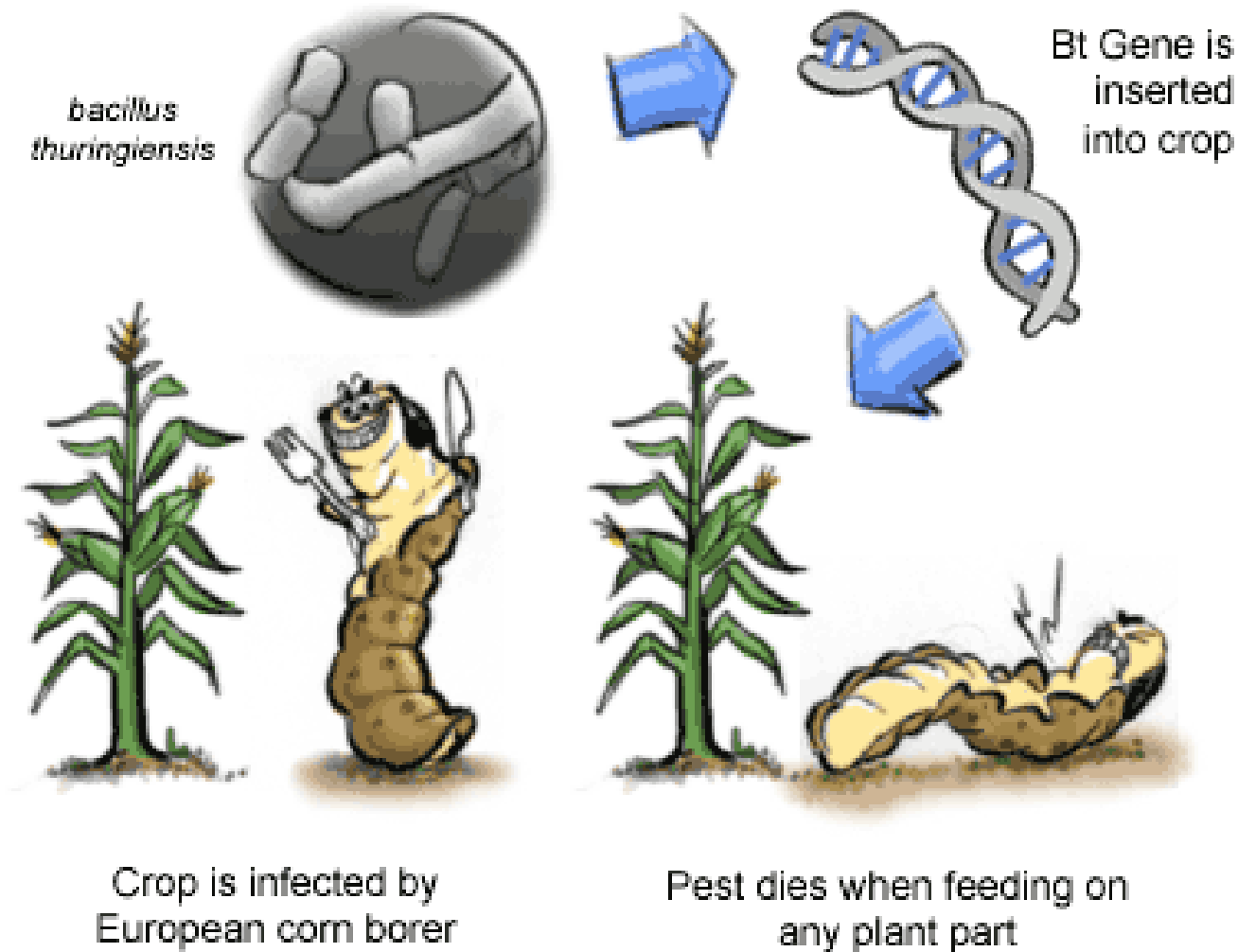
# 蘇力菌(*Bt*)的殺蟲機制



Bt毒素蛋白進入鱗翅目或鞘翅目昆蟲的腸道後，與腸道上皮細胞膜的受器結合並形成穿孔效應，導致細胞破裂，終至使蟲體餓死或敗血症死亡。

動動腦！

怎樣可以把蘇力菌的抗蟲特性轉移到作物體內？



# 轉殖蘇力菌毒素蛋白基因的基改抗虫作物



Results of insect infestation on Bt (right) and non-Bt (left) cotton bolls. Source: USDA



Figure 1. The first generation of built-in insect control plants, coined "Bt plants". (A) Bt cotton; the white area (right) represents the portion of the field planted with transgenic cotton expressing the Cry1A(c) protein, while the brown area (left) is planted with non-transformed cotton. (B) Bt potato; field performance of transgenic potatoes expressing the Cry3A protein, which confers tolerance to Colorado potato beetle (background) while non-transformed potatoes show heavy damage by the beetle

抗虫玉米



對照組



# 「雜草」對作物的產量與品質均有影響

- 強旱的雜草

- 高生存力

- 生長速度快
    - 耐不良環境(耐旱耐低肥)
    - 根系強大不易清除

- 高效率的繁殖機制

- 產生大量種子
    - 可長期休眠待適當環境
    - 能自交或藉風虫等方式受粉
    - 整個生長季節都能產生種子(一季可繁衍數代)

- 雜草造成的損失

- 1966-1991(共25年)
  - 減少作物年產量達12%  
(儘管已使用上百種化學殺草劑)

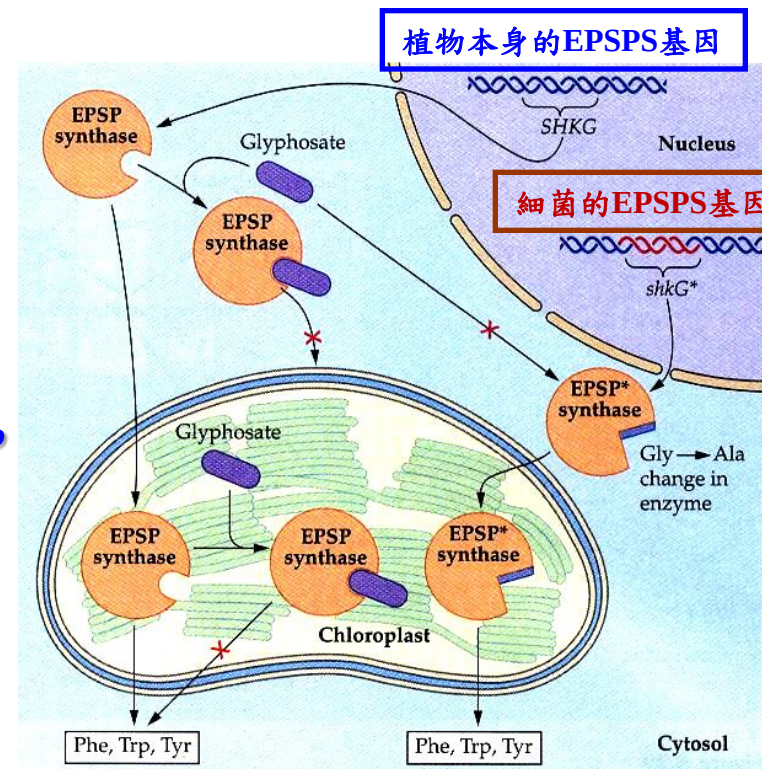
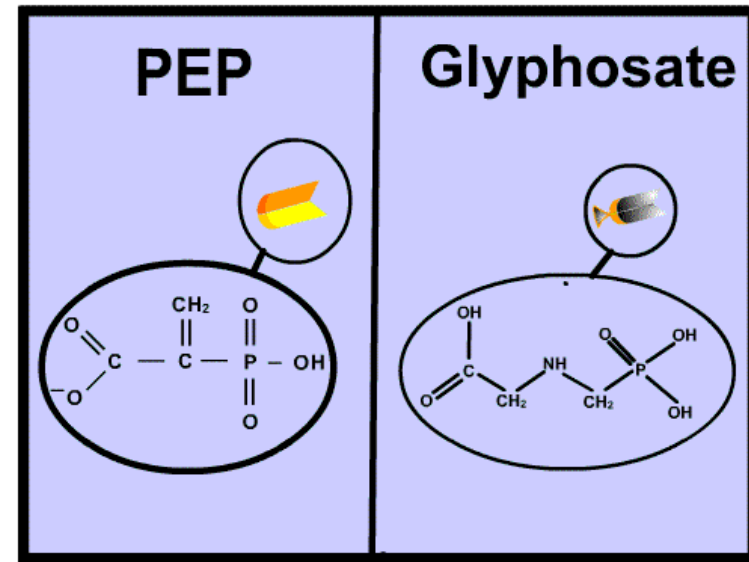
- 現有殺草劑的缺點

- 窄效性 (僅對部分雜草有效或僅能在作物的特定發育時期使用)
  - 殘留於土壤時間可達一年或一年年以上



# 嘉磷塞 (glyphosate)

- 商品名: 日日春、年年春、好伯春、好你春、日產春、免鋤草等
- 作用機制
  - 抑制植物的EPSPS酵素，使無法生成含苯環基的氨基酸，進而無法合成蛋白質，導致死亡
- 具有廣效性，又可於土壤中被分解成無毒性物質，故被稱為“環保殺草劑”。
- 細菌的EPSPS酵素不受嘉磷塞影響，若將其基因轉殖入作物細胞內，可使作物具有耐嘉磷塞的能力。



# 耐「嘉磷塞」的基改大豆



**Weed-infested soybean plot (left) and Roundup Ready® soybeans after Roundup treatment. Source: Monsanto**

# 全球基改作物的種植現況

- 1996 年～至2014年 (18 年期間)
  - 種植面積：170萬公頃→1.82 億公頃 (>100 倍)
    - 相當台灣耕地面積(約80萬公頃)的228倍
  - 種植國家：
    - 6→28
    - 8個已開發國家；20個已開發中國家
- 是現代農業史上採用速度最快的作物技術。

資料來源: ISAAA, 2015

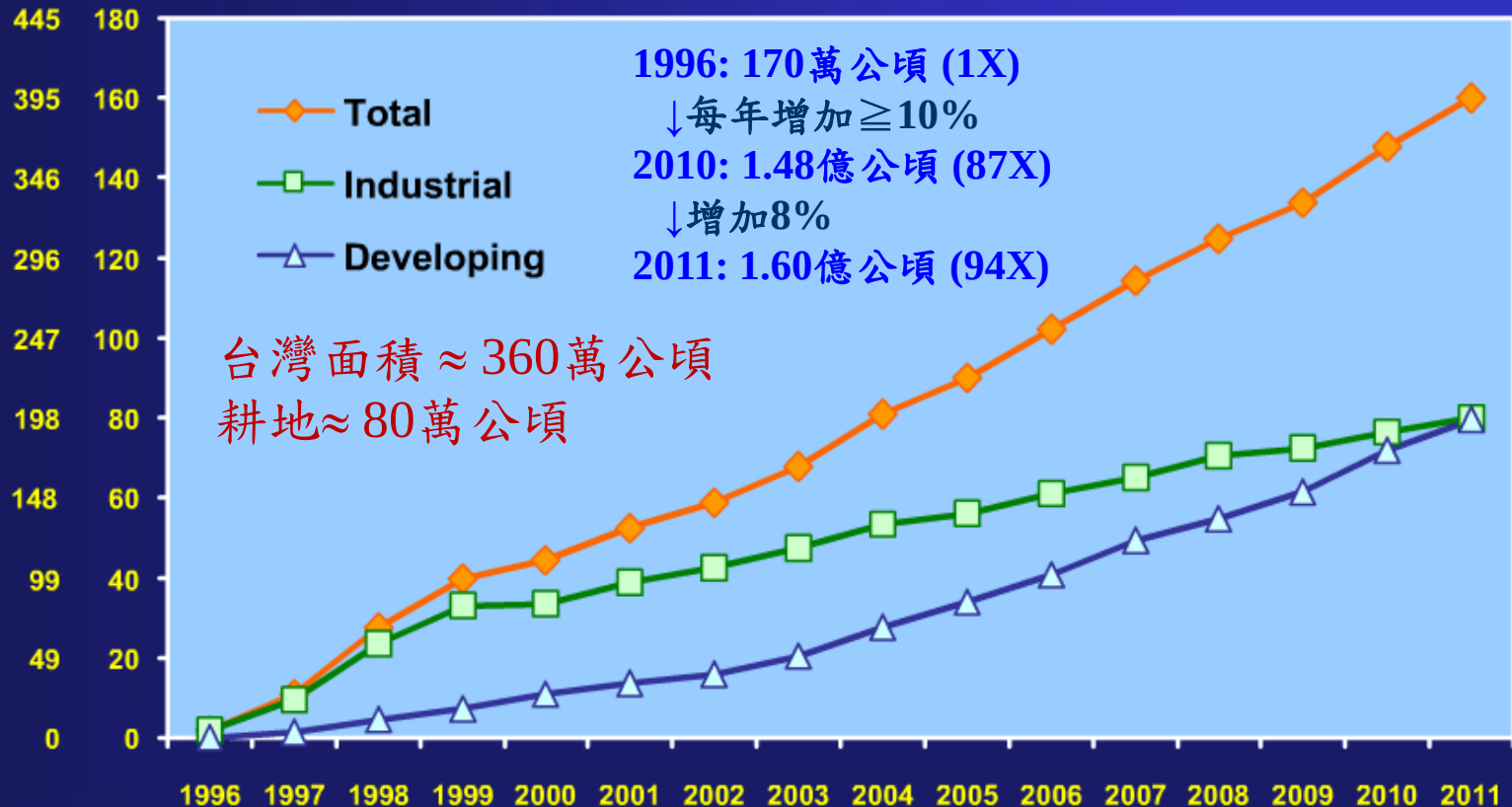


# 全球基改作物的耕地面積變化情形

Global Area of Biotech Crops, 1996 to 2011:  
Industrial and Developing Countries (M Has, M Acres)



M Acres



Source: ISAAA ; Clive James, 2012

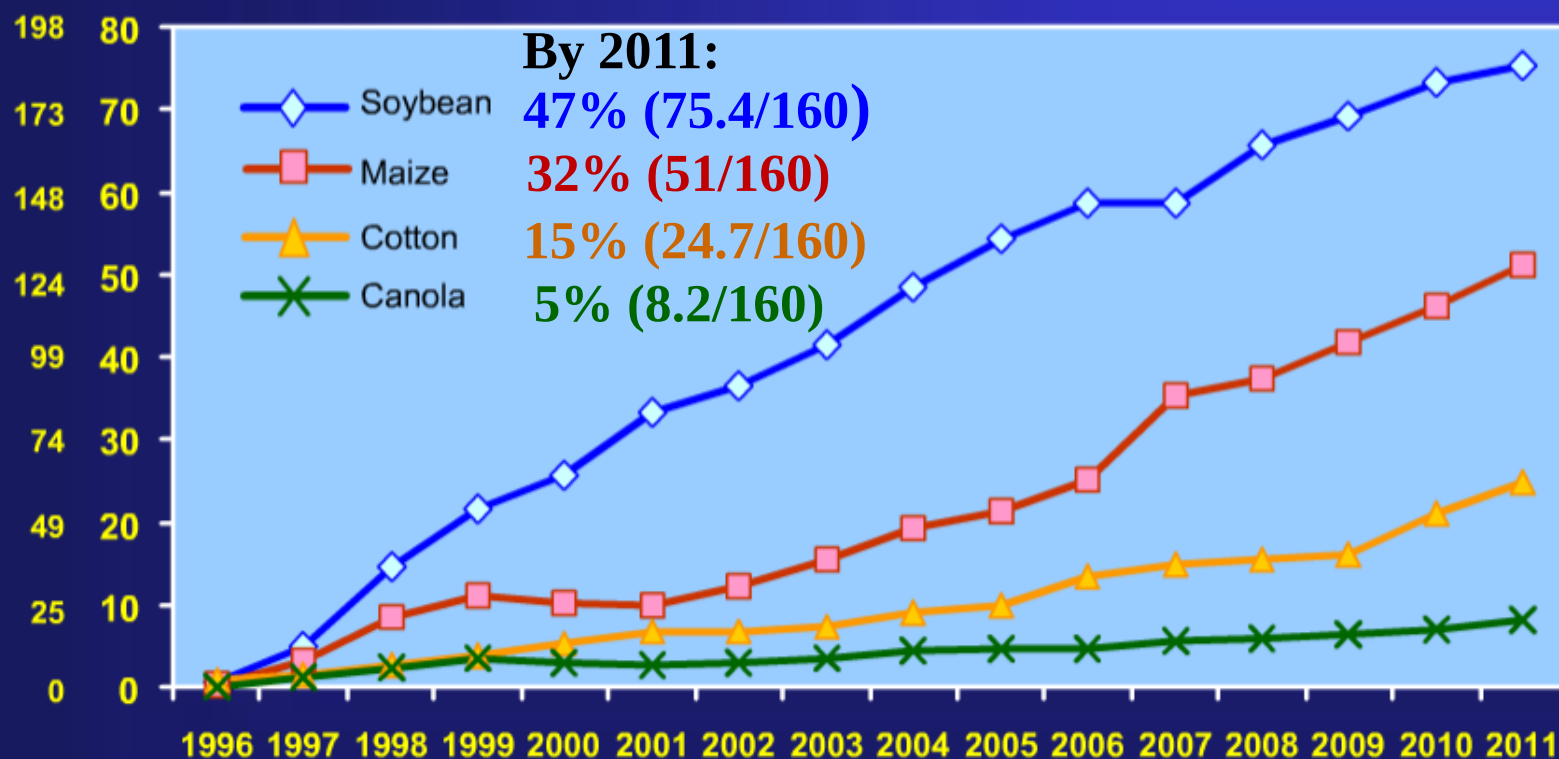


# 全球基改作物的主要物種及種植面積

**Global Area of Biotech Crops, 1996 to 2011:  
By Crop (Million Hectares, Million Acres)**



M Acres



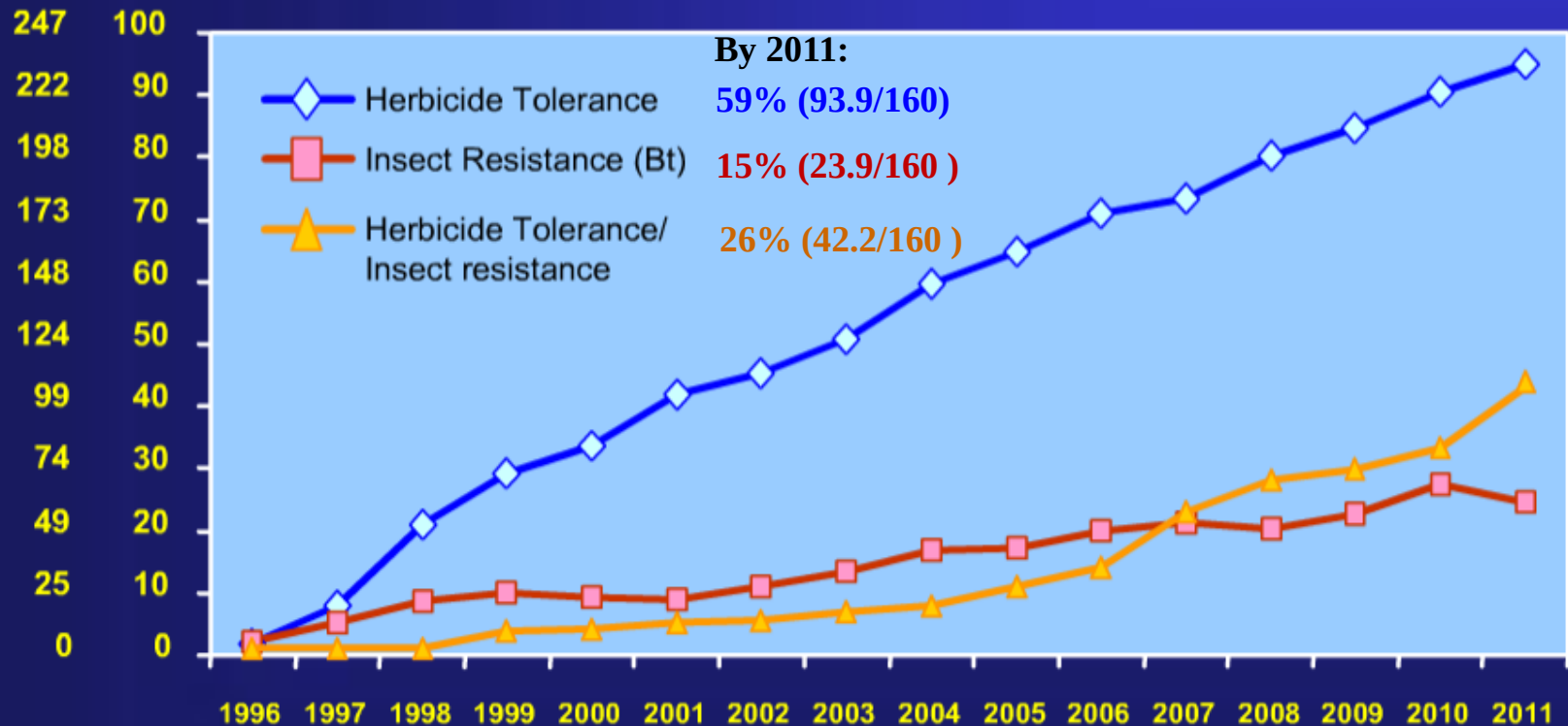
Source: Clive James, 2012

# 全球基改作物的改造特徵

## Global Area of Biotech Crops, 1996 to 2011: By Trait (Million Hectares, Million Acres)



M Acres



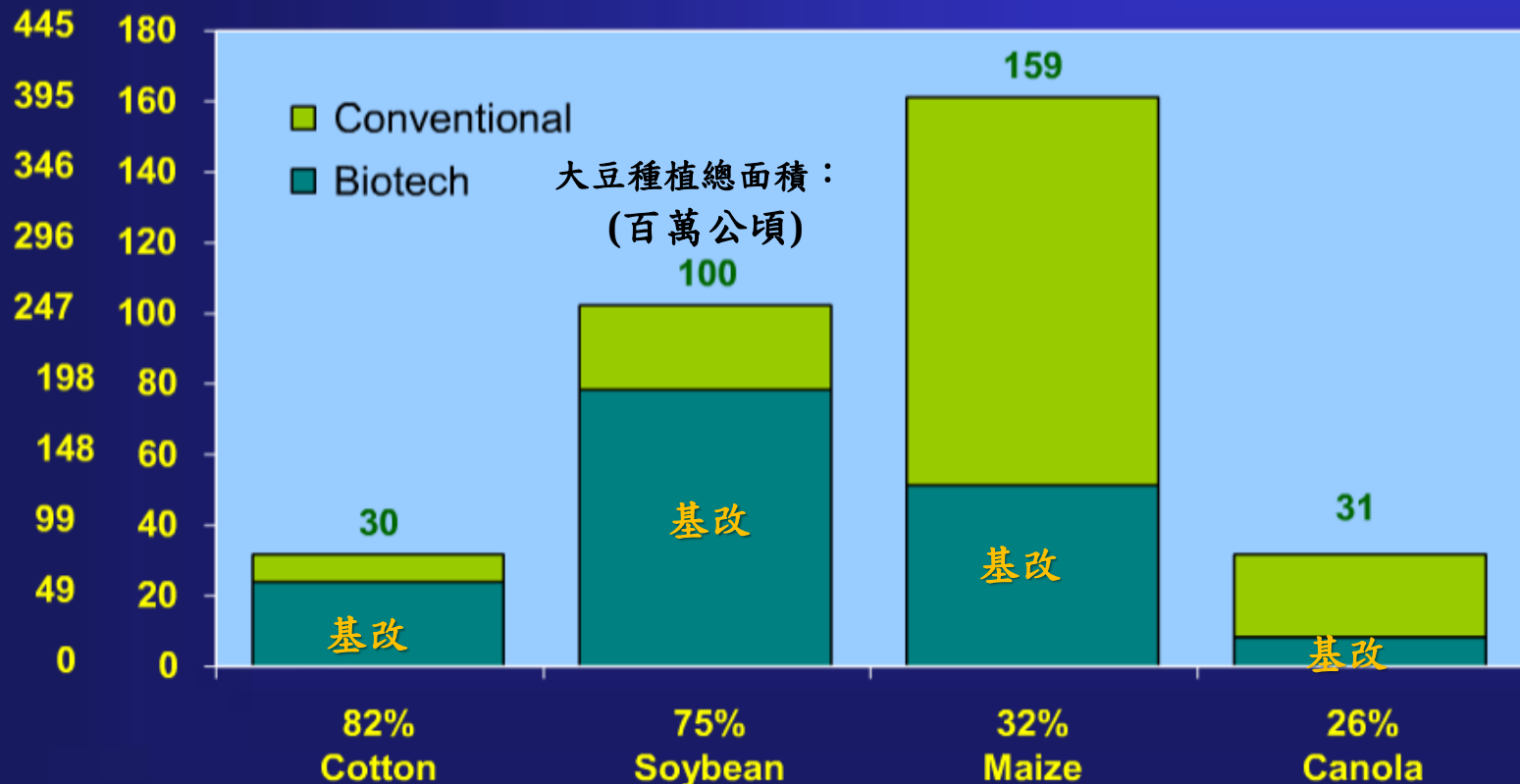
Source: Clive James, 2012

# 種植面積比-基改 vs. 非基改(2010)

Global Adoption Rates (%) for Principal Biotech Crops (Million Hectares, Million Acres), 2011



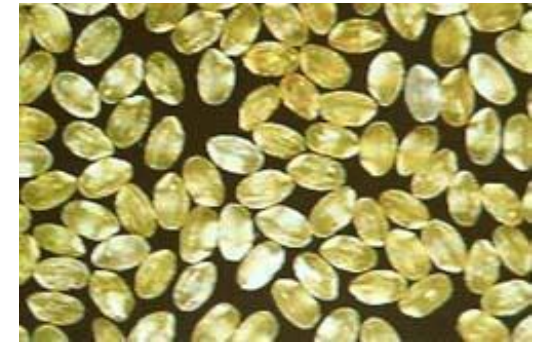
M Acres



Source: Clive James, 2012

# 其他的基改作物

- 黃金米(golden rice)-補充Vit A
  - 第一代: Ye et al. (2000) Science 287, 303-305 ; [ $\beta$ 胡蘿蔔素]= 1.6 ug/g rice
  - 第二代 : Paine et al. (2005) Nature Biotechnol 23, 482-487 ; [ $\beta$ 胡蘿蔔素] 比第一代高**23X** = 37ug/g rice ; 每日吃144 g稻米 [**不到1杯米量**(可煮2碗飯)] , 即可獲得Vit. A的每日標準建議攝取量
- 高鐵米-預防貧血
- 高Vit E玉米
- 、 、 、



梗稻 (TP309), 2000



秈稻, 2005



基改作物的發展並不是沒有雜音

甚至是很大聲的反對!

# 世界各地反對GM食品的示威抗議行動



假如我們現在不立刻行動，制止基因改造，數年之後，我們的大部分食物都將會是經過基因改造的「科學怪物」。

發展基因改造技術的跨國企業，極力希望我們相信這些食物都是經過嚴密測試的，不僅是安全，而且營養豐富。可是，獨立的科學家卻提出警告，指出我們現在對基因的了解水平，猶如海中水點，極之有限，故此，他們認為這種科技目前還遠未成熟，危機四伏。



和平表達，且多采多姿，好榜樣！



# 裸體抗議活動

• 2003.6.29

- 一群反對人士在英國東薩塞克斯郡的一處森林裸體示威，抗議英國政府研擬開放商業化規模種植基因改造作物的決定
- 裸身男女在地上排出“**不要基因改造(NO GM)**”的字樣

賞心悅目，可以多辦幾次。



# 化靜態抗議為破壞行動

**BBC NEWS**



Tuesday, 18 February, 2003, 16:03 GMT

## Meacher attacks GM crops



環境部長領頭破壞基改作物田。

有風骨，但和老闆意見不合，  
免不了要被炒魷魚！

**Environment Minister Michael Meacher** has denied that he is about to quit the government after he launched an outspoken attack on genetically modified (GM) crops.

His comments were effectively disowned by his government department - Environment, Food and Rural Affairs - who said Mr Meacher's comments were "his views".

**Prime Minister Tony Blair is a known enthusiast of GM** but DEFRA admitted there were "creative tensions" in the government over the issue.



# 基改作物的爭議

- 對人、畜健康的影響

- GM食品是否會造成人體「過敏」或「免疫力降低」等問題？
- GM食品內的「耐抗生素基因」是否會讓藥用抗生素失效？是否會轉移給體內腸道微生物形成耐抗生素的新菌種？

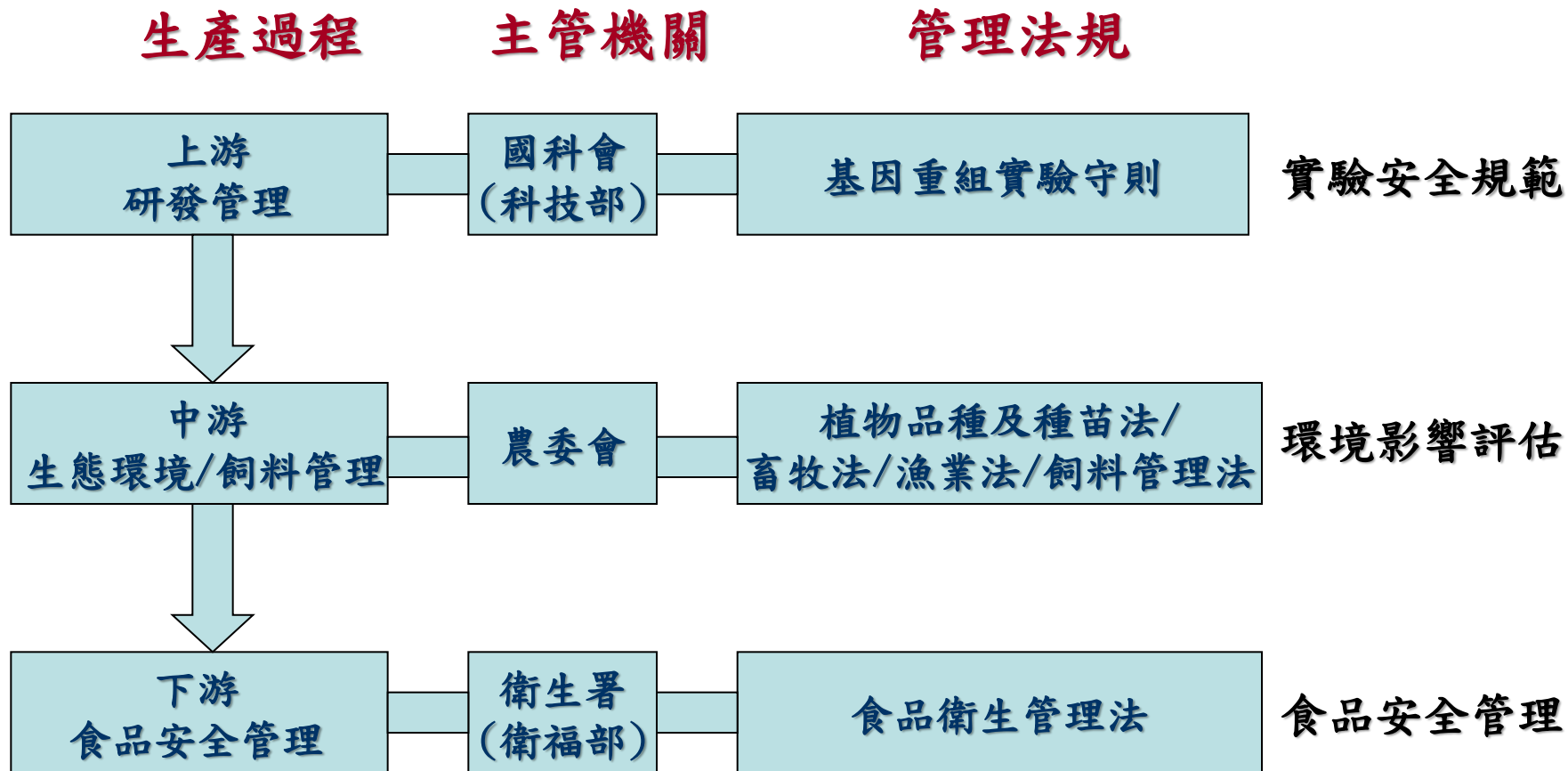
- 對環境生態的影響

- 逃離栽植田的基改植物是否會成為自然界中的「超級雜草 (super weeds)」？
- 基改植物的花粉是否會與野生植物雜交造成基因污染？
- 非目標效應 (non-target effect)？
- GM植物的存在是否會加速害蟲的抗藥性演化？

- 對宗教倫理的衝擊

# 各國政府，目前均採用類似的監管體系

## 我國的基改作物監管體系



參考文獻:認識基因改造產品 (2004)

<http://gmo.agron.ntu.edu.tw/sym2004/brochure.htm>

# GMO的環境影響評估內容

- 新蛋白質的自然降解能力
- 與野生親源種的自然雜交能力
- 雜草化的可能程度
- 對非目標昆蟲、土壤微生物及野生動物的影響程度

# 食品衛生管理法對基改食品的檢驗規定

- 需提供的各項檢測資料，包括：
  - 過敏原
  - 急性毒性
  - 亞急性毒性
  - 慢性毒性
  - 對生殖系統的影響
  - 致突變性
  - 誘癌性
  - 其他必要之試驗(腸道毒性試驗等)



# WHO對基改食品的安全意見



20 QUESTIONS ON GENETICALLY MODIFIED (GM) FOODS

- GM foods currently available on the international market have passed risk assessments and are not likely to present risks for human health. In addition, no effects on human health have been shown as a result of the consumption of such foods by the general population in the countries where they have been approved.
- 國際市場上現有的基改食品都有通過風險評估，不太可能會對人體健康造成影響。此外，目前有基改食品上市的國家中也尚無因食用基改食品而造成健康危害的個案。

# 美國國家科學研究院的研究報告！

## US academy study finds GM foods are safe...

- There is **no scientific evidence** that crops that have been genetically modified to resist pests **pose special health or environmental risks**, according to a study released last week by the US National Research Council (NRC), the research arm of the National Academy of Sciences.

*Nature* 404, 693 (2000)

EMBO  
reports (2012) 13, 493-497



## 近期歐洲學者的疾呼！

*science & society*  
*science & society*

### Stop worrying; start growing

Risk research on GM crops is a dead parrot: it is time to start reaping the benefits of GM

Torbjörn Fagerström, Christina Dixelius, Ulf Magnusson & Jens F. Sundström

# 基改作物對宗教倫理的衝擊

- 基因改造食品造成食物倫理的混淆，嚴重挑戰宗教禁忌與紀律。試想，吃素者、佛教、回教、印度教等宗教團體，將無法抵擋植入動物基因的基改食品所造成的食物倫理混亂，而引發信仰的危機。
- **冒犯上帝**  
「(人類)干預生命的基石，混雜不同物種的基因，**製造不能天然生成的東西**，形同冒犯上帝。」

— 英國查理王子

如果製造不能天然生成的東西，就形同冒犯上帝，下列事項你有何看法？

- 人類製造電腦、手機、冰箱、電視機、洗衣機、汽車、飛機、輪船和太空梭等非自然生成的物件，是否也算是扮演「上帝之手」的角色？
- 醫生藉藥物或手術將病人從死神手邊救回，是否也是在扮演「上帝之手」的角色？
- 人類經由學習而獲得許多「非與生俱來的能力」，如果運用該等「學習來的能力」並不算是在扮演「上帝之手」角色的話，那麼科學家進行基因工程的實驗，算不算是在扮演「上帝之手」的角色？



多元的社會，自然有多元的意見

為尊重不同的意見，世界各國多立法規定  
對基改食品進行標示，以便民眾抉擇。

# 公告以基因改造黃豆及基因改造玉米為原料之食品標示事宜

發文日期：中華民國九十年二月二十二日

■發文字號：衛署食字第09000一一七四六號

■主旨：公告以基因改造黃豆及基因改造玉米為原料之食品標示事宜。

依據：食品衛生管理法第十七條第一項第六款。

公告事項：

- 一、以基因改造黃豆或玉米為原料，且該等原料佔最終產品總重量百分之五以上之食品，應標示「基因改造」或「含基因改造」字樣。
- 二、以非基因改造之黃豆或玉米為原料之食品，得標示「非基因改造」或「不是基因改造」字
- 三、非基因改造之黃豆或玉米，若因採收、儲運或其他因素摻雜有基因改造之黃豆或玉米未超過百分之五，且此等摻雜非屬有意摻入者，得視為非基因改造黃豆或玉米。
- 四、使用基因改造之黃豆或玉米所製造之醬油、黃豆油（沙拉油）、玉米油、玉米糖漿、玉米澱粉等，得免標示「基因改造」或「含基因改造」字樣。
- 五、前述標示字樣應加標於品名或黃豆、玉米原料成分之後或其他明顯處所，其字體長度及寬度不得小於二公厘。
- 六、強制標示開始實施日期：
  - (一)民國九十二年一月一日：  
農產品型態之黃豆及玉米，包括黃豆、黃豆粉、玉米、碎（粉）狀玉米。
  - (二)民國九十三年一月一日：  
以黃豆、玉米為主原料之初級加工食品，包括豆腐、豆乾、豆漿、豆花、冷凍玉米、罐頭玉米、黃豆蛋白製品。
  - (三)民國九十四年一月一日：  
其他較高層次含黃豆、玉米之加工食品，惟不包括醬油、黃豆油（沙拉油）、玉米油、玉米糖漿、玉米澱粉等加工層次高且最終產品中不含轉殖基因片段或蛋白質之黃豆、玉米加工食品。
- 七、自願標示開始實施日期：民國九十年一月一日。

# 新修法規：食品含刻意添加的基改原料，無論含量，一律標示。

發文日期：中華民國104年5月29日

發文字號：部授食字第1041301628號

附件：包裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項、食品添加物含基因改造食品原料標示應遵行事項、散裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項各1份

主旨：公告修正「包裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項」、「食品添加物含基因改造食品原料標示應遵行事項」及「散裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項」。

依據：食品安全衛生管理法第二十二條、第二十四條及第二十五條。

公告事項：

- 一、修正「包裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項」、「食品添加物含基因改造食品原料標示應遵行事項」及「散裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項」如附件。
- 二、「包裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項」及「食品添加物含基因改造食品原料標示應遵行事項」自一百零四年十二月三十一日生效。

# 總結：

- 生物科技的時代已經到來，並將顯著影響人類的生活福祉。
- 關於是否要支持新科技產品的問題，個人的主觀意願應予尊重，但科學性的問題則宜以科學的方法加以探討、解決。
- 在發展生物科技的同時：
  - 科學家
    - 謙虛的態度、完善的計劃、嚴謹的執行
    - 開發、使用較不具爭議的技術
  - 政府部門
    - 適切的立法
    - 嚴格的監督與管理
  - 社會大眾
    - 具備對生物科技的基本認知 (科學家們應參與社會宣導，協助提昇民眾對生物科技的了解)



**End of this section !**

