

台灣紅豆杉傳奇

何政坤、張淑華

台灣紅豆杉是恐龍時期殘留下來的樹種，是台灣針五木之一。它的枝葉含有高價值的抗癌藥物—紫杉醇，目前已可以茶園經營方式育種栽培，以及利用生物反應器培養細胞與毛狀根來生產紫杉醇。

受法律保護的貴重樹種

台灣針五木是指代表台灣針葉樹種中最優良的 5 個木材樹種。最早於 1912 年英國學士院艾維斯 (H. J. Elwis) 建議針五木為紅檜、台灣杉、香杉、台灣油杉、台灣肖楠。1976 年林務局廖大牛先生提出新的看法，認為台灣針五木的含意有二種：一種是分布廣及全島，木材蓄積又豐富，植物學上有特殊意義的五個樹種，即台灣扁柏、紅檜、台灣杉、台灣肖楠、香杉；另一種是因台灣光復後，木材需求甚殷，因此以林木砍伐後商業價值高的樹種來代表，即台灣扁柏、紅檜、台灣肖楠、香杉、台灣紅豆杉。

後來臺灣大學森林系郭寶章教授在 1995 年整合這二種含意，他認為台灣扁柏與紅檜習稱檜木，可視為同一類，於是台灣針五木就成為檜木、台灣肖楠、香杉、台灣杉、台灣紅豆杉。

台灣紅豆杉是喬木，高達 20 公尺以上，在胸高處的直徑可達 1 公尺以上。紅豆杉的名稱來自它的果實有紅色假果皮，又稱紫杉。台灣紅豆杉稀疏散布在台灣中高海拔高山，最低在北橫 1,200 公尺，最高在南投高達 2,900 公尺的治茆山上，呈不連續分布，過去遭盜採嚴重，在保育等級列入瀕臨絕滅。

國際自然保護聯盟 (ICUN) 在 1975 年於美國首府華盛頓簽署一份國際公約，為確保野生動物與植物的國際交易行為不會危害到物種本身的延續，對瀕臨絕滅的物種限制進出口。台灣紅豆杉是名列第二類保護的樹種，無論植物體或原料在進出口時，都要政府證明是來自栽培而非採自野生的植物，因此目前台灣紅豆杉受到國際嚴密的保護。

2015 年政府也為保護具高經濟或生態價值，並經中央主管機關公告的貴重木樹種而修訂森林法，對竊取的森林主產物是貴重木者，加重其刑至二分之一，併科贓額十倍以上二十倍以下罰金。同年農委會公告台灣紅豆杉是 12 種貴重樹種之一，要用重法來保護台灣的貴重木。

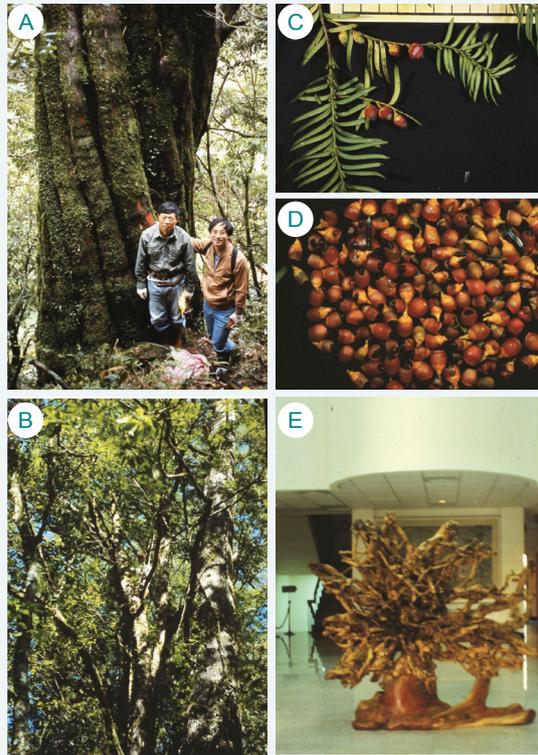
物種起源

紅豆杉是孑遺植物，孑遺是殘留的意思，指在遠古時代就已經存在，而現今仍有殘存族群的生物。由紅豆杉的化石紀錄，可推至 2 億年前的侏羅紀，與恐龍同時代，分布在歐亞大陸。

台灣島形成於 5 百萬年前，約在 1.1 百萬年前的冰河時期，中國的南方紅豆杉（*Taxus mairei*）靠種子傳播由冰天雪地的陸地環境南遷到較溫暖的台灣。當時冰河期時因海平面下降，台灣與大陸相連，因此可順利到台灣避難。但當地球回暖，冰河融化，海平面上升，來台灣避難的紅豆杉就在台灣的高山定居，並開始分化，與中國的南方紅豆杉在植物分類上仍屬同種，但 DNA 已有些許差異。

在台灣生長的紅豆杉最早稱為台灣紅豆杉，後來台灣植物誌把從南洋半島至中國華南、台灣、菲律賓分布的紅豆杉都稱為南洋紅豆杉（*T. sumatrana*）。接著分類學家又把本種做為西藏紅豆杉（*T. wallichiana*）的變種，學名是 *T. wallichiana var. mairei*。不過最近從葉綠體 DNA 與細胞核 DNA 的研究顯示，認為應該是以早期用的台灣紅豆杉的學名 *T. mairei* 較為正確。

台灣紅豆杉不同於其他針五木樹種，是屬於雌雄異株。不同於被子植物的葉綠體 DNA 是母系遺傳，它的葉綠體 DNA 是父系遺傳，因此檢定葉綠體 DNA 就可以知道父系的遺傳歧異度及花粉傳播的途徑。而從細胞核 DNA 的研究，可以知道母系遺傳及種子傳播的距離，以及紅豆杉種間的親緣關係。葉綠體 DNA 比核 DNA 的突變



台灣紅豆杉野生母樹與結實採種。(A) 胸徑超過 1 公尺的台灣紅豆杉。(B) 採種困難，需爬上樹梢採種。(C) 紅豆杉種子成熟度不一，果實成熟時，雌花也開始發育；成熟果實外被紅色假果皮，吸引鳥類取食，種子不能消化，就隨鳥糞到處傳播。(D) 大量採集到的種子，其採集成本估算每粒種子需 10 元。(E) 紅豆杉伐採後的根株可製成極佳的屏風；根株顏色黃色，樹幹部分的木材呈紅色，邊材呈黃色。

率低（演化率低），且不會發生遺傳質的交換，適合用來研究親緣關係與物種遷移的足跡。

2007 年，中國中科院昆明植物所與英國愛丁堡皇家植物園合作，在中國大陸、北越與台灣共取了 1,235 株紅豆杉群的葉

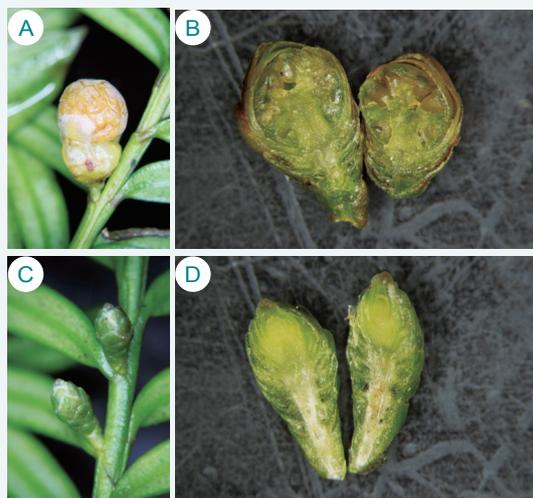
片樣本，進行葉綠體 DNA 分析。依據葉綠體 DNA 條碼 *trnL-F* 的 1 個突變約相當於 0.55 ± 0.32 百萬年來計算，台灣紅豆杉源起於約 6.58 ± 3.8 百萬年的西藏紅豆杉，經 3.29 ± 1.9 百萬年分化成南方紅豆杉，再經 1.1 ± 0.6 百萬年遷移到台灣。

但在 2011 年時，同一研究團隊利用 5 個葉綠體 DNA 條碼與 1 個細胞核 ITS 的 DNA 條碼，判定西藏紅豆杉與南方紅豆杉是不同的紅豆杉群。南洋紅豆杉、中國紅豆杉與南方紅豆杉同屬南洋紅豆杉群，但這 3 種仍可用 DNA 條碼辨別種間差異。因此根據最新的研究，台灣紅豆杉的學名應該是 *T. mairei*。

抗癌功效

紫杉醇最早從美國的太平洋紅豆杉樹皮中發現，在 1992 年核准用於治療卵巢癌。從樹皮萃取紫杉醇造成原生的太平洋紅豆杉與雲南紅豆杉被大量伐採，使得紅豆杉天然族群備受壓力，因此全世界開始尋找枝葉中紫杉醇含量高的品種，以栽培生產紫杉醇。曼地亞紅豆杉 (*T. x media*) 的枝葉含有 200 ppm (每公斤乾枝葉約可生產 200 毫克) 的紫杉醇，因而被選拔出來並大面積栽培。

另外也發展人工合成紫杉醇的方法，其中最有效的方法就是從歐洲紅豆杉 (*T. baccata*) 的枝葉提煉紫杉醇的前驅物—10-DAB (10-去乙酰巴卡亭 III)，經人工半合成製成紫杉醇或溶水性較高的多西紫杉醇 (docetaxel)，又稱歐洲紫杉醇。



台灣紅豆杉的雄花 (A) 與縱切面 (B)，以及雌花 (C) 與縱切面 (D)。

歐洲紅豆杉枝葉含有濃度 2,000 ppm 的 10-DAB，1 公斤的 10-DAB 可以合成 1 公斤的多西紫杉醇，生產效率高於天然紫杉醇。目前紫杉醇的全球市場約 10 億美元，而多西紫杉醇的市場高達 31 億美元。

近幾年紫杉醇的二、三代藥陸續被核准，2005 至 2013 年間，紫杉醇和人體的白蛋白結合所形成新的抗癌藥，可使紫杉醇較容易進到腫瘤裡，能治療轉移性的乳癌、非小細胞肺腺癌、轉移性胰臟癌等 3 種癌症。2010 年由 10-DAB 合成的新藥也經核准治療轉移性攝護腺癌。

紫杉醇類原料的需求越來越大，估計全球需求量約 3,000 公斤。在生產抗癌原料藥上，台灣生技業並未缺席，台灣製造的太平洋紫杉醇與多西紫杉醇的原料藥，

從樹皮萃取紫杉醇造成原生的太平洋紅豆杉與雲南紅豆杉被大量伐採，使得紅豆杉天然族群備受壓力。

分別占全球的 21% 及 38%，不過所有的原料都仰賴進口。

育種栽培

台灣紅豆杉可做為生產紫杉醇或 10-DAB 的來源嗎？1993 年曾採集散布在高山的天然台灣紅豆杉母樹，利用扦插、嫁接、組織培養等無性繁殖方式使母樹繁殖保存下來。這些天然母樹的年齡估計已達數百年至千年，無性繁殖出來的苗木都保留原母樹的生理年齡，生長緩慢。但經由連續嫁接於種子苗及組織培養方式，可以使這些苗木返幼年化，恢復年輕。

另外從台灣各山區採集種子培育種子苗，選拔生長佳的優勢苗木各 10 株，與原生母樹無性苗在烏來、南投、高雄、台東建立栽培區，長期監測這些品種的生長以及紫杉醇的含量穩定性，並從中選拔出 3 個品系，分別命名為紅豆杉台紅 1、2 及 3 號。這 3 個品種都已建立採穗園，每年可生產數萬支插穗，大量繁殖扦插苗。培養 1.5 年苗高約 25 公分的扦插苗，就可以栽植到農場以茶園經營方式栽培。3 年之後苗高約 1 公尺，利用採茶機採收樹高 50 公分以上的枝條。

目前台紅 1 號栽培面積最大，生產的紫杉醇產量是曼地亞紅豆杉的 2 倍，因此已經建立在台灣栽培台灣紅豆杉生產紫杉醇的產業。由於受到台灣山地可栽培面積的限制，無法如歐美印中等大陸型國家可大面積栽培，同時為因應台灣常面臨的颱風、豪雨、乾旱等頻率越來越高的極端氣候，因此發展混農林體系，也就是把紅豆杉栽培在林下。經過 10 年的栽培，歷經十數次的颱風，包括八八水災、反常的乾旱，枝葉與紫杉醇都可維持穩定生產。



台灣紅豆杉農場經營：(A) 在溫室內扦插繁殖；(B) 扦插苗在苗圃培育長大；(C) 利用採茶機採收枝葉；(D) 在林下栽植紅豆杉的混農林經營，可抵抗乾旱與大豪雨對林地的衝擊。

生物反應器培養

紫杉醇也可利用生物反應器來生產。跟育種一樣，都是先篩選優良的細胞株，在三角瓶中培養找到最佳培養基與誘導劑，再放大到各類型的生物反應器培養。

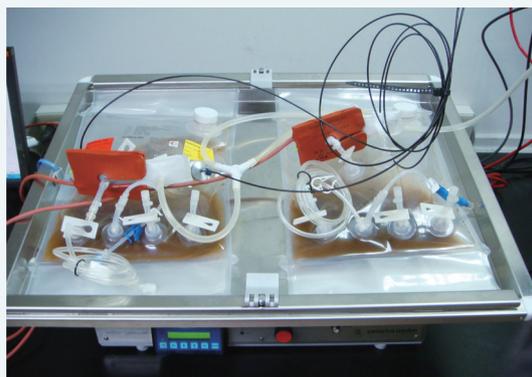
一般商業化的生物反應器培養基，需包含建立細胞生長所需要的營養液與最適合刺激細胞生產紫杉醇的誘導劑。常用的生物反應器是攪拌式反應器，其優點是容易使細胞與營養液混合均勻，缺點是攪拌葉片容易對細胞造成物理傷害。另外細胞經長期培養，其 DNA 會突變或甲基化，使合成紫杉醇的基因無法表現，導致紫杉醇產量銳減。因此毛狀根培養比細胞培養更為穩定。

毛狀根的誘導是利用一種土壤微生物農桿根群菌感染植物體，這種微生物會把發根的基因插入植物細胞的 DNA 上，促使植物體發根，同時生產這微生物所需的養分。利用這種微生物提供的發根基因，誘導出的毛狀根可在營養液中不斷地生長，也可在生物反應器中快速生長。許多植物的根所含的藥效成分往往高於地上部的枝葉，像曼地亞紅豆杉枝葉紫杉醇含量 200 ppm，但根部的含量可達 900 ppm，因此利用毛狀根長期培養生產紫杉醇的潛力很大。

目前利用生物反應器培養紅豆杉細胞生產紫杉醇已經產業化，2014 年美國的 Phytion Biotech 公布利用生物反應器年生產的紫杉醇是 500 公斤，生產的原料藥也得到歐美的認證。這在生物技術上是件偉大的成就，代表著利用細胞工廠生產能取代傳統的農場生產。



利用生物反應器生產紫杉醇：(A) 細胞培養—具有攪拌葉片循環營養液的攪拌式生物反應器；(B) 毛狀根培養—利用氣體使營養液循環的氣舉式生物反應器。



拋棄式生物反應器，培養袋是經過認證可生產安全性的植物原料，最大的培養袋是 1 噸，可以快速建立商業生產線。

不過到目前為止，工業生產仍未能取代農場經營，主要是成本效益及農業育種改良。例如人參毛狀根的生物反應器培養成本是 47 美元 / 公斤，而農場成本是 35 美元 / 公斤。另外生物反應器投資成本高，建立一個 50 噸以上的生物反應器生產線，估計超

目前已選育出具有競爭力的品種來生產紫杉醇，配合台灣生產原料藥的市場占有率，可建構從農場栽培到抗癌藥物的紫杉醇生產線。

過 10 億元新台幣。以目前生物反應器的產量，仍不足以供應全球所需的紫杉醇。

展望

台灣紅豆杉與中國同種的南方紅豆杉經過百萬年的隔離，基因的突變已形成分化的品系，台灣紅豆杉具有較高的耐熱性與在亞熱帶地區的適應性。目前已選育出具有競爭力的品種來生產紫杉醇，配合台灣生產原料藥的市場占有率，可建構從農場栽培到抗癌藥物的紫杉醇生產線。雖然台灣受到栽培林地的限制，無法像大陸型國家大面積企業化經營，但結合農村社區的發展，利用林木與林下栽植，能建立一個生產、生活與生態兼具的三生農業，提供產業穩定生產紫杉醇的植物原料。

另外，利用細胞與毛狀根培養生產紫杉醇的模式，雖然國外大企業已經商品化，但細胞株與毛狀根株的品系仍然是生產技術的關鍵。同時，符合藥品生產認證的一次性培養塑膠袋產品的開發，使得利用生物反應器投資生產變得快速易行，對於耗時與高成本建立的傳統大型不銹鋼生物反應器的工廠，變得更有競爭力。

何政坤、張淑華
行政院農業委員會林業試驗所

