台灣森林中的紅寶石—牛樟芝

王升陽、曲芳華

牛樟芝是近 20 年來在台灣最受關注的食、藥用菇菌類，其原因一方面是牛樟芝被宣稱有神奇的療效，另一是生產牛樟芝子實體的原料—牛樟樹—已被列為保育類樹木，在全面禁止伐採下，生產成本居高不下。

牛樟芝目前售價每公斤高達美金 15,000 元，可能是最貴的食、藥用真菌之一，保守估計光是在台灣每年相關產品的產值就有約 30 億新台幣。造成這現象的原因，一方面是牛樟芝被宣稱有神奇的療效，另一是生產牛樟芝子實體的原料—牛樟樹—已被列為保育類樹木，在全面禁止伐採下，生產成本居高不下。

近年來，以台灣科學家為主，並包含來自中國、日本等國學者的研究團隊，已在國際學術期刊中發表了超過三百篇有關牛樟芝的研究報告，內容涵蓋親源分析、基因體學、代謝物研究（成分鑑定、有機合成和生物合成）、生產調控、生物活性、毒理研究等。這說明了牛樟芝確是學界與產業界共同重視的課題。

有關牛樟芝的使用歷史與一般用途的文章或科普文章，很容易從網路或圖書資源中獲得，因此本文將就筆者所參與的牛樟芝基因體和防癌研究的進展做一綜合整理。

牛樟芝基因體學研究

對於牛樟芝的學術研究，2014 年在美國國家科學院會誌所發表的〈*Genomic and transcriptomic analysis the medicinal fungus Antrodia cinnamomea for its metabolite biosynthesis and sexual development*（針對牛樟芝代謝物的生合成和性發育的基因體及轉錄體分析）〉一文，是相當有意義且是重要的里程碑。由中央研究院生物多樣性研究中心李文雄院士所領導，結合中研院、義守大學、中興大學、臺灣大學等跨校研究人員所組成的團隊，歷經三年的研究完成了牛樟芝全基因體的組裝（32.15 Mb；9245 條基因），研究的成果可提供對於牛樟芝有用成分生合成，以及生長發育研究的重要參考資訊。

同一時期，團隊成員的臺灣大學森林環境暨資源學系曲芳華教授利用次世代解序的策略，針對不同發育階段的牛樟芝轉錄體進行組裝，並預測參與調控三萜類化合物生合成、交

配型識別、化學或物理感應蛋白和傳輸的微 RNA，使牛樟芝的基因調控的解析又向前邁進了一步。

關於牛樟芝的功能性基因體研究，團隊領導人之一義守大學校長蕭介夫講座教授於數年前就鑑定出牛樟芝特有的脂肪分解酵素，並證實基因的表現情況與重組蛋白質的表現活性。我們也對牛樟芝從菌絲體轉變成子實體所扮演的角色做了可能性的推估，重要成果之一就是：找到了羊毛甾醇脫甲基酵素，它是一個牛樟芝重要生合成代謝產物的酵素，在三萜類生合成途徑中屬於下游的一個修飾型酵素，但主要是在子實體中有較多的表現。

也由於對牛樟芝基因體的了解，曲芳華教授的團隊再於 2015 年對牛樟芝 2, 3-氧化鯊烯環化酶（2, 3-oxidosqualene cyclase, AcOSc）的全長解序與功能做定性的研究。她們把 AcOSc 大量表達於牛樟芝菌絲體時，透過液相層析質譜儀及高效能液相層析儀與主成分分析證實兩種具生物活性的羊毛固醇—去氫硫色多孔菌酸和去氫齒孔菌酸—可在菌絲體中大量生成。由此可以看出一旦了解了牛樟芝的基因體後，是可以有效地調控代謝物的生成，這也是目前整個研究團隊積極進行的研究重點。

源自於台灣森林的牛樟芝，目前可能是售價最貴的食、藥用真菌之一，每公斤可高達美金 15,000 元。目前已可透過人工的方式利用牛樟段木生產。

透過良好的培養條件所生產的牛樟芝子實體，可掌握產品的品質並避免雜菌的汙染。

牛樟芝與癌症

關於牛樟芝的醫療保健功能，最受人重視的還是癌症相關的議題。「癌症發生」是指正常的細胞轉變成惡性細胞的過程，通常可分成三個階段，也就是起始期、促進期及惡性化的進展期。目前認為抑制細胞進入起始期，或讓已開始惡化的細胞回復到正常狀態的策略，是合理控制癌症及具效率的策略之一。

癌症化學預防的定義，是使用較為無毒的天然或合成的化合物來阻止、中止或使癌化的過程回復到正常狀態的處理。目前已有許多研究成功地在體外及體內的試驗中，運用癌症預防的策略來控制癌症。

依作用機制區分，癌症預防的化合物可分為兩種型式，分別是阻斷劑和抑制劑。阻斷劑顧名思義就是這種化合物是用來預防引起癌症的物質（致癌物）接觸到目標部位，進而誘使一序列的惡性化的代謝，或只與其細胞的關鍵部分，如 DNA、RNA 或蛋白質鍵結，破壞其原有的結構。

牛樟芝子實體的成分 antcin C 可保護肝臟細胞（圖片來源：種子發）

抑制劑的作用則是在起始期或促進期抑制癌化前或癌化的細胞，主要是透過去掉致癌基因的活性、誘導抑癌基因的表現、抑制血管增生、誘導細胞凋亡或終止細胞分列等手段來達成。細胞受到外來或內生活性氧分子攻擊，會導致 DNA 突變，一般相信這是腫瘤形成的起始。

以慢性發炎反應來說，在發炎的過程中會誘發免疫細胞釋放活性氧分子、活性氮分子、細胞激素、生長因子等，這些物質都會使 DNA 損傷、細胞增生、細胞侵襲轉移等。因此癌症預防的概念，就是透過飲食或藥物的補充避免上述癌化反應的形成，或癌細胞已形成但讓它停止惡化，甚至修復它。

目前許多研究的焦點放在「親電子的解毒酵素」和抗氧化酵素，就是因為科學家相信透過提升體內這兩種酵素的表現，可以達到癌症預防的目的。正常的代謝機制可透過酵素系統對致癌化合物進行結構修飾，目的就是增加這些脂溶性化合物的水溶性，以利於排出體外。這些參與「解毒」代謝的酵素可依其反應型式分為兩大類，即第一相酵素和第二相酵素。

上面提及的活性氧分子或因發炎反應產生的發炎因子，這些對人體造成傷害的物質在體內會經過兩個階段的反應，第一是透過形成新的官能基增加這些化合物的反應性，而這個階段主要是透過氧分子的參與來形成新的官能基。第二階段的反應則是在這些新形成具反應性的官能基上，由共軛反應接上新的水溶性官能基，進而可藉由尿液排出體外。

參與第一階段反應的酵素就稱為第一相酵素，最重要的酵素是細胞色素 P450。P450 會在 NADPH 的輔助下，使氧分子以 –OH 基的型式接到有毒化合物上，這樣的官能基較具活性，在這樣的反應中所產生的產物其毒性可能比原來的化合物大，因此需要第二相酵素的參與。

第二相酵素包括過氧化物水解酵素、穀胱甘肽轉移酵素、葡萄糖醛酸轉移酵素、

血紅素加氧酶、乙醛脫氫酶、對苯二酮脫氫酶、硫酸轉移酵素、氮甲基及氧甲基轉移酵素、N-乙醯基轉移酵素及氨基酸轉移酵素，可使不同水溶性較高的官能基與第一階段反應的產物結合，增加有毒物質的水溶性，進而排出體外。

如果僅提升第一相酵素的表現，但降低第二相酵素的表現，則會增加罹患疾病（如癌症、系統性紅斑性狼瘡、帕金森氏症等）的風險。在動物及人類臨床的試驗結果也顯示，第二期酵素在腫瘤形成的過程中確實扮演重要的抑制角色。

讓科學家感興趣的是，這些第二相酵素是如何被啟動以及調控的呢？在細胞核內有一段抗氧化反應序列（antioxidant response element, ARE），藉由誘導物的作用再透過 ARE 誘導第二相酵素基因的轉錄。誘導物可由其結構分成九大類，分別是麥可加成反應類、二酚類、苯醌類、異硫氰酸鹽類、過氧化物類、硫醇類、三價砷類、重金屬類及雙硫氫硫基化合物類。之後科學家又發現誘導物是透過 Nrf2（nuclear factor E2 related factor 2）蛋白的傳遞，把表達的迅號傳遞給 ARE 使其表現。

Nrf2 存在於細胞質中與其蛋白伴侶分子 Keap1（Kelch-like ECH-associated protein 1）結合，當 Nrf2 與 Keap1 結合時是不具活性的，且在這種狀態下會隨即降解。但是，一旦在活性氧或其他親核電子基的作用下，Nrf2 與 Keap1 會分離，這時候 Nrf2 就具活性，並轉移至細胞核中，先與 Maf 蛋白形成二聚體再與 ARE 結合，接下來第二級酵素就開始表現。

我們的研究證實經標準化、規格化生產的牛樟芝產品，可以透過上述的機制，無論在動物模式或細胞模式中都可達到解毒的功效。在細胞試驗中，是把肝細胞以菌絲體的主成分安卓奎諾爾（antroquinonol）處理，並使用酒精誘導其病變；另外在動物試驗中，是同樣使用酒精來誘導 ICR 公鼠的肝臟病變。而由一些與酒精誘導肝臟病變相關的細胞激素的表現得知，牛樟芝萃取物可以顯著地對肝臟細胞產生保護作用。

此外，萃取物可增加肝臟細胞在酒精傷害後穀胱甘肽的含量，並降低丙二醛和活性氧的生成。另外根據蛋白質表現分析及 mRNA 表現分析的結果，在受到萃取物及安卓奎諾爾處理後也提高了細胞中 HO-1 及 Nrf-2 的蛋白及 mRNA 的表現。對於乙醇所引起的肝臟病變，Nrf-2 信號途徑及其所調節的 HO-1 的表現可以提供確實的保護作用，這些結果也進而證明菌絲體具有保護肝臟的能力。

另外，研究也證明牛樟芝子實體的成分 antcin C 可保護肝臟細胞避免自由基誘導的細胞凋亡。預先以 antcin C 處理肝細胞，可阻止因自由基所誘導的活性氧分子對肝細胞的傷害而產生的細胞死亡。此外，自由基引起的脂質過氧化也被 antcin C 所抑制。

我們還證實了其抗氧化能力也是透過 Nrf2 的轉錄表達，促使細胞內抗氧化基因的表現，包括 HO-1、NQO-1、γ-GCLC 和 SOD 的誘導有關。Nrf2 的活化則是 antcin C 透過 JNK1 / 2 和 PI3K 的訊號傳遞路徑所誘導。此外，自由基所誘導的細胞凋亡是透過降低促進細胞凋亡的因子， 包括 Bax 蛋白、細胞色素 C、caspase-9、caspase-4、caspase-12、caspase-3 和 PARP 的表現。

除了癌症預防的活性外，牛樟芝成分抑制癌細胞的轉移活性也令人感到興趣。上皮—間質轉化（EMT）在腫瘤細胞的轉移過程中扮演了相當重要的角色，阻斷 EMT 的過程則是抗癌化學預防或癌症治療的重要策略。研究發現，牛樟芝菌絲體

成分Antrodin C和2, 3, 5-三甲氧基-4-甲酚（TMC）可顯著抑制由TGF-β1誘導的EMT和乳腺癌細胞轉移，以Antrodin C和TMC處理人類乳癌細胞，可有效阻斷TGF-β1所誘導的表型變化和肌動蛋白細胞骨架重構。

此外，Antrodin C能夠上調上皮細胞標記物如上皮性鈣黏蛋白和密封蛋白的間質標記物，包括N-鈣粘蛋白和波形蛋白都有顯著的抑制作用，這過程可能是透過轉錄調節的Smad／Smad3蛋白的調節。Antrodin C透過降低基質金屬蛋白酶（MMP-2，MMP-9）和尿激酶纖溶酶原激活物（uPA）的表現，抑制了MCF-7細胞被TGF-β1誘導的遷移和侵襲。

而MMP和uPA活性被Antrodin C所抑制的原因，是因其對應的轉錄因子β-連鎖蛋白被抑制。簡而言之，Antrodin C和TMC透過Smad2／3和β-連鎖蛋白信號通路的抑制，降低了TGF-β1誘導的EMT遷移和人類乳腺癌的侵襲。我們的研究顯示，牛樟芝除可增強Nrf2／ARE的抗氧化活性外，也具有抑制癌細胞轉移的活性。

未來展望與建議

牛樟芝應該是近20年來在台灣最受關注的食、藥用菇菌類，也因為具有高經濟價值及被過度宣稱的神奇藥性，促使眾多的研究團隊投入心力探討其相關議題，政府也非常重視這項具高產業價值的題材。

但因為牛樟芝的生產和環保議題間有相當密切的關聯，造成主管單位在規範及政策上都偏向保守，如牛樟樹人工林經營計畫的審核、牛樟芝原料安全性檢驗標準都是以較高的標準來處理，無形中給這個台灣特有自然瑰寶的產業發展增加甚大的壓力。該如何在產業發展、生態保育以及安全使用規範上取得平衡創造多贏？筆者謹以下列幾項建議提供產、官、學及消費者參考。

一、保育的真意是積極保護並善用自然資源。既然無法不使用自然資源，就應該正面地計畫經營，善盡地球公民的責任，保護自然資源，讓後代子孫能健康地永續生活在這越來越美好的環境中。我們的研究成果顯示，不同木材所生產出的牛樟芝子實體會生合成不同的成分，其中又以牛樟木材所生產的子實體最為道地。為了生產品質優良的牛樟芝子實，的確有必要在經濟林地上永續經營牛樟材的生產，如此不但可以生產對國人健康有助益的藥用保健產品的原料，並可提升林農的經濟收入。

二、牛樟芝子實體和菌絲體在成分上雖有不同，但根據研究這兩者都有不錯的生物活性。因此，利用發酵的手段生產牛樟芝菌絲體做為保健食品的原料，是發展牛樟芝產業的重要策略。但如何做好品質管控以及安全性評估，則是各生產廠商責無旁貸的責任。

三、任何攝取入人體的物質都可能造成毒性反應，關鍵是「劑量」。「牛樟芝有沒有毒？」吃入了大量再怎麼安全的食品都會造成人體的負擔。因此政府主管機關要求業者自2016年中起，所生產的牛樟芝原料都必須提供90天毒理安全性的檢驗報告。但個人認為這在實際執行上是有問題的，例如各廠商是提供一次的檢驗報告

既然無法不使用自然資源，就應該正面地計畫經營，善盡地球公民的責任，保護自然資源。

就可以？還是一年一份？一季一份？還是每批次都要提供？如果是每批提供，又有哪家廠商可以負擔每批次超過 500 萬元的子實體動物試驗加材料費？

但如果不是每批檢驗，面對這生物性原料，豈不是只有「形式上」的要求，如此意義何在？而對牛樟芝如此標準的要求，對於類似的原料，如靈芝、桑黃、冬蟲夏草，甚至目前坊間強調特殊營養成分的菇菌類都要以這標準來檢驗嗎？因此筆者認為主管機關（衛福部食品藥物管理署）對於如牛樟芝等被正面表列為食品原料的原料，應公告其安全攝取量並周知生產廠商與國人參考，如此應比形式上提供檢驗報告更有建設性。

四、新藥開發仍是台灣對牛樟芝產業發展過歷程中應該努力的方向與目標。美國食品藥物管理局對於植物性新藥的規範已隨科學的證據累積逐漸地合理化，因此無論是牛樟芝的萃取物或單一成分的醫療保健活性都有很大的機會可推向國際舞台。目前也有數個牛樟芝的產品正在努力跨越門檻中，這應是台灣產、官、學界可以共同努力的目標。

王升陽
中興大學森林學系 / 中央研究院農業生物科技研究中心

曲芳華
臺灣大學森林環境暨資源學系