

# 製藥與生物技術國家型計畫年度研究成果報告

## 海洋天然藥物開發研究 (總計畫)

計畫類別： 個別型計畫     整合型計畫

計畫編號：NSC90-2323-B-002-010

執行期間：89年8月1日至91年3月31日

計畫執行單位：國立台灣大學 漁業科學研究所

計畫主持人：周宏農

共同主持人：戴昌鳳、王瑋龍

中華民國九十一年五月十日

## 一、計畫緣起：

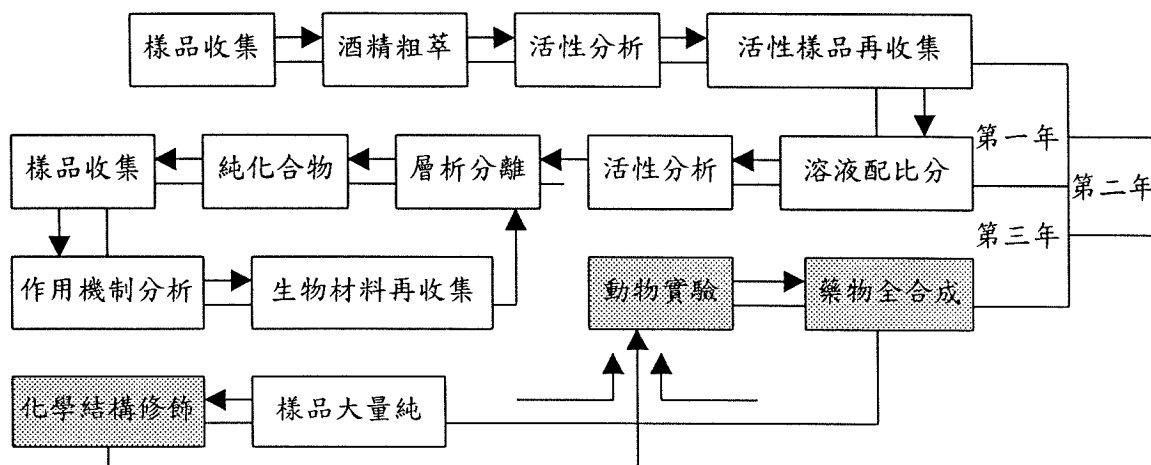
浩瀚海洋中蘊藏著極為龐大之生物群，其種類包括動、植物在類部下 20 萬種之多。自 1960 年代以來，科學家已在海洋動、植物體內發現超過 6000 種以上新的有機化合物結構，同時亦發現其生合成、化學結構與陸生生物有很大差異，從而理解海洋生物在未來新藥開發上的潛力，而有“海洋醫藥(drug from the sea)”之說。而自 80 年代以來，包括美、日、英、法各及挪威在內的先進國家已相繼投入大量人力、物力制定發展計畫，並建立相關研究機構，以從事海洋天然物資源的開發。另從 90 年後的文獻中考察，可知從海洋生物所或具有抗癌、抗腫瘤、抗菌、抗病毒、抗凝血及降血壓等藥物活性的化合物超過千種以上，而其中至少有六項已於美國國家癌症研究所的贊助下正進行臨床治療的評估工作，而有更多研究正與私人大型藥廠合作開發中。

本省四周環海，又為熱帶、亞熱帶地區，接受南、北向洋流的季節性衝擊，因環境中之生物競爭而造就出大歧異度的海洋生物相，其天然物之本質也包含了多樣性與多變性，此可由過去文獻中在加勒比海、澳洲與日本的琉球諸多研究發現中而窺一般。海洋天然物的來源涵蓋海藻、海綿、軟珊瑚、軟體動物、水螅、自營或共生之微藻、細菌或真菌類微生物等。

本研究計畫在跨部會之“製藥與生物技術國家型計畫”中，以國家衛生研究院生物技術與藥物研究組之自動化高速藥物篩選、藥物作用機制探討，及藥物動力與動物疾病模型等核心設施，配合國內其他海洋天然物習有專長，並有所成就之大學，根據功能所需組織團隊於海洋天然藥物成份物質之開發研究。惜部份在提供微生物材料鑑定與培養機制之研究計畫書，未能在第一年的子計畫申請中通過，頓使原規劃較大規模之團隊縮小至僅 3 個在微細藻(台灣大學周宏農教授)、大型海藻(中山大學杜昌益教授)及軟珊瑚(中山大學許志宏教授)三項生物資源的開發，並建立相關資料庫，以及為能採集到足量與多樣之大型海藻與海綿、軟珊瑚等無脊椎動物，另尋求彰化師範大學生物系王瑋龍副教授與台灣大學海研所戴昌鳳教授在升級生物材料與種類鑑定上充分支援，而將其採樣經費納入總計畫中來執行。所獲得生物之粗萃取、部份分離之分液與純品化合物，在篩選活性種類與活性導向分離的過程中，隨時配合國家衛生研究院生物技術與藥物研究組已建立之自動化細胞毒性快速篩檢系統，針對衛生研究院所選定之細胞株種類包括 NUGC、HA95T、HONE-1、DLD1 及 SCM-1 等，挑選具這些細胞株之毒性的生物萃出之成份，加以分析其化學結構，藉以建立活性化學物質庫，以為後續人工合成、化學修飾與進一步活性輸臨床實驗之模式樣品。

第一年與第二年前半主要進行大量不同生物的活性篩選，依方面進行微藻的培養，在挑出具活性之生物種類後，在第二年起及第三年將依活性生物種類、個人專長與公平之原則，重新分配活性物種，進行後續之純質分離與分析。預計在第一年半內完成 200 種不同生物，及對經挑選具活性之生物進行大量的採集或培養，於第三年進行活性分析所引導之分離純化步驟與光譜分析決定結構。整體工

作流程包括：



## 二、計畫目標：

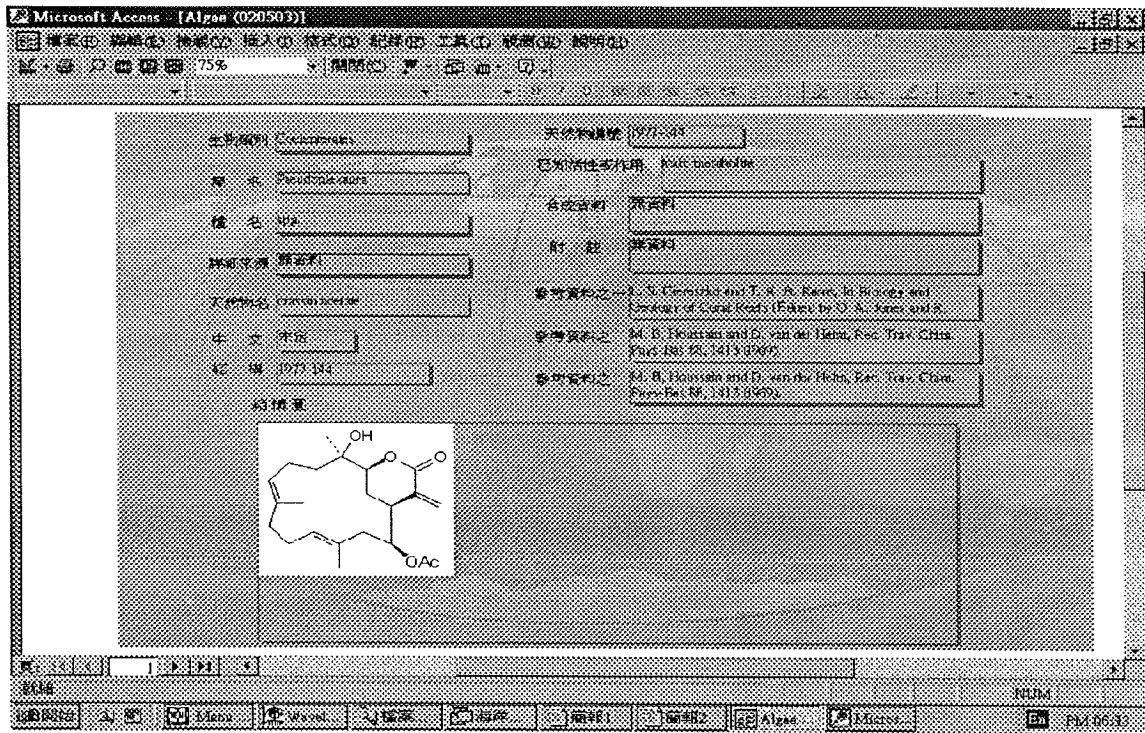
1. 協助子計畫完成採樣及鑑種工作。
2. 海洋天然物資料庫的編撰：相關資料的收集、研讀及輸入；結構式的繪製及項目間的連結、整合。
3. 微細藻種源庫的建立：微細藻細胞的挑取、培養條件的測試、藻株的維持及圖鑑資料庫的建立。

## 三、執行進度：

### 1. 研究成果：

總計畫以協助子計畫獲取樣品並進行鑑種，及提供海洋天然物資料庫的查詢服務，以利整體計畫之推動為主要訴求。在樣品採集中上一年度共完成 54 項軟珊瑚及 96 項大型藻的採集及鑑種，採樣資料已提報於九十年度的報告中，而採集所獲樣品在經送交相關計畫單位後，業已陸續完成所有樣品的活性篩檢，同時在化合物純化鑑識方面已有十分卓越的績效。本年度的採樣礙於原本接受委託的單位因上一年度經費核銷上的諸多限制，及全無其他合理回饋的情況下拒絕參與採樣工作，使得本應於上半年度完成的採樣工作陷入停擺；相關子計畫的進度亦因此而受到衝擊。經計畫主持人的努力斡旋與協調後雖已於近期內出現轉機，然由於年度結案在即，在如此短暫時間內恐無法完成所有樣品的採集，同時下一年度並無相關經費的編列。未免延誤旗下子計畫的施行，在此懇請將本年度所餘之經費挪至下一年度使用，或另編預算於下一年度完成採樣。

資料庫部份現依天然物的名稱、編號、結構、生物活性、合成方式、發表年份、參考文獻及種源生物的類別、學名、中文名稱、產地等資料進行編撰，並以 Microsoft Access 所設計的表單來呈現(圖一)。截至目前為止已對 1977 年至今所發表的 12794 筆海洋天然物資料進行建檔，而後續的校對與連結亦正持續進行



圖一、Microsoft Access 的表單格式範例

中，預計年度內可逐一完成所有的工作項次。

在微細藻種源庫的建立與維持方面，業經培養成功的微細藻包括 88 株的渦鞭毛藻、65 株的藍綠藻、5 株的矽藻，以及定鞭藻、綠藻各 1 株，共計 160 株；另有 34 株紅藻及褐藻絲狀體亦在保種之列(表一)。此豐富完整的種源庫成為後續分離活性天然物之良好基礎。目前本微細藻之種源庫無論在藻株的種類、數量及維持上均已達一定水準。另在生長條件測試部份藉由培養液中氮、磷濃度的調整，許多渦鞭毛藻株的 biomass 均可較過去多出 2 至 3 倍之多，成效卓越；另擬建立的藻類圖片資料庫亦正執行中，預定近期內可完成所有藻細胞株的拍攝及鑑種的工作。

## 2. 執行計畫期限預期完成之工作項目及時程：

在樣品採集的工作時程上，計畫首年應完成各式樣品五十種以上採集、鑑種，而在第二年前半則針對已知具有活性或具有潛力的品種進行大量的採集，並在後續完成至少兩百種以上不同生物樣品的粗萃與活性分析。在資料庫應於首年完成所有資料的彙整及建檔，並於第二年前半將所有資料庫查詢的系統構築完成，並完成所有光碟片及紙本資料之謄寫與燒錄。

## 3. 是否達預定進度？如進度落後，請說明原因。

表一、實驗室現有藻株的種類及其他相關資料

渦鞭毛藻

Species	No.	Culture	Medium	Cytotoxicity	PP inhibition	Source	
<i>Alexandrium minutum</i>	1	Amtk1	1/2K*	V	X	東港	
	2	Amtk2	1/2K	V	X	東港	
	3	Amtk3	1/2K	V	X	東港	
	4	Amtk4	1/2K	X	X	東港	
	5	Amtk5	1/2K	X	X	東港	
	6	Amtk6	1/2K	X	X	東港	
	7	Amtk7	1/2K	X	X	東港	
	8	Amks1	1/2K	X	X	高雄	
	9	Amks2	1/2K	X	X	高雄	
	10	Amks3	1/2K	X	X	高雄	
	11	Amks4	1/2K	X	X	高雄	
	12	Amks5	1/2K	X	V	高雄	
<i>Alexandrium tamarensense</i>	13	Athk1	1/2K	A	X	香港	
	14	Athk2	1/2K	A	X	香港	
<i>Amphidinium carterae</i>	15	Atsp1	1/2K	-	-	南極	
	16	AC01	K	V	X	東港	
	17	AC02	K	V	X	東港	
	18	AC03	K	V	X	東港	
	19	AC04	K	V	X	東港	
	20	AC05	K	V	X	東港	
	21	AC06	K	V	X	東港	
	22	AC07	K	V	X	東港	
	23	AC08	K	V	X	東港	
	24	AC09	K	V	X	東港	
	<i>Amphidinium klebsii</i>	25	AC10	K	X	X	丹麥
	<i>Amphidinium</i> spp.	26	AC11	K	X	X	東港
27		AK01	K	V	X	台南	
28		AS01	K	X	X	野柳	
29		AS02	K	X	X	野柳	
30		AS03	K	X	X	野柳	
31		AS04	K	X	X	野柳	
<i>Coolia monotis</i>	32	AS05	K	X	X	野柳	
	33	AS06	K	X	V	野柳	
	34	CM01	K	X	X	野柳	
	35	CM02	K	X	X	野柳	
	36	CM03	K	X	X	野柳	
	37	CM04	K	X	X	野柳	
	38	CM05	K	X	X	野柳	
	39	CM06	K	X	X	野柳	
	40	CM08	K	X	X	野柳	
	41	CM09	K	X	X	野柳	
	42	CM10	K	V	X	野柳	
	43	CM11	K	X	V	東北角	
44	CM15	K	X	X	蘭嶼		
45	CM16	K	V	X	蘭嶼		
<i>Gambierdiscus toxicus</i>	46	GT01	K	V	V	南灣	
	47	GT05	K	X	X	南灣	
<i>Gymnodinium catenatum</i>	48	GCHK0	K	X	X	香港	
<i>Gymnodinium</i> sp.	49	YL01	K	X	X	雲林	

續表一

渦鞭毛藻

Species	No.	Culture	Medium	Cytotoxicity	PP inhibition	Source
<i>Gyrodinium instriatum</i>	50	GI02	K	X	X	東港
	51	GI03	K	X	X	東港
	52	GI08	K	X	X	東港
<i>Gyrodinium</i> spp.	53	GY01	K	X	X	南灣
	54	GY04	K	V	X	南灣
	55	GY05	K	X	X	南灣
<i>Ostreopsis lenticularis</i>	56	OL01	K	X	X	野柳
<i>Ostreopsis</i> spp.	57	OL02	K	X	X	東北角
	58	OL03	K	X	X	東北角
	59	OL04	K	X	X	東北角
	60	OL05	K	X	X	東北角
	61	OS02	K	V	X	東北角
<i>Prorocentrum lima</i>	62	PL01	K	V	X	野柳
	63	PL02	K	V	X	野柳
	64	PL03	K	V	X	野柳
	65	PL04	K	V	X	野柳
	66	PL05	K	V	X	野柳
<i>Prorocentrum maxicanum</i>	67	PM03	K	X	X	台南
<i>Prorocentrum</i> spp.	68	PE01	K	X	X	野柳
	69	PL07	K	V	X	東北角
	70	PL08	K	V	X	蘭嶼
	71	PM01	K	X	X	台南
	72	PM02	K	X	X	台南
	73	PM04	K	X	X	東港
	74	PM05	K	X	V	東港
	75	PM06	K	X	X	東港
	76	PM07	K	X	X	東港
	77	PM08	K	X	X	東港
	78	PM09	K	X	X	東港
79	PM10	K	X	X	東港	
80	PM11	K	X	X	東港	
81	PM12	K	V	X	東港	
82	PS01	K	V	X	東北角	
83	PS02	K	V	V	東北角	
84	PS03	K	V	V	東北角	
85	PS04	K	X	X	東北角	
86	PS06	K	V	X	蘭嶼	
87	PS07	K	V	X	蘭嶼	
<i>Prorocentrum tropicalis</i>	88	PT01	K	V	X	南灣

藍綠藻

<i>Coelosphaerium</i> sp.	89	C.TN1	IBI改	X	X	台南
<i>Microcystis aeruginosa</i>	90	M.TY1	IBI改	X	V	桃園
	91	M.TY2	IBI改	X	V	桃園
	92	M.YL1	IBI改	X	X	雲林
	93	M.CY1	IBI改	X	V	嘉義
	94	M.TN1	IBI改	X	X	台南

續表一  
藍綠藻

Species	No.	Culture	Medium	Cytotoxicity	PP inhibition	Source	
<i>Microcystis aeruginosa</i>	95	M.TN2	IBI改	X	V	台南	
	96	M.TN3	IBI改	X	X	台南	
	97	M.TN4	IBI改	X	V	台南	
	98	M.TN5	IBI改	X	V	台南	
	99	M.KS1	IBI改	X	X	高雄	
	100	M.KS1	IBI改	X	V	高雄	
	101	M.KS2	IBI改	X	V	高雄	
<i>Oscillatoria</i> sp.	102	O.TS1	IBI改	X	X	台南	
<i>Spirulina</i> spp.	103	FE-01	BG-11	-	-	屏東	
	104	FE-02	BG-11	-	-	屏東	
	105	FE-03	BG-11	-	-	屏東	
	106	FE-04	BG-11	-	-	屏東	
	107	FE-05	BG-11	-	-	屏東	
	108	FE-06	BG-11	-	-	屏東	
	109	FE-07	BG-11	-	-	屏東	
	110	FE-08	BG-11	-	-	屏東	
	111	FE-09	BG-11	-	-	屏東	
	112	FE-10	BG-11	-	-	屏東	
	113	FE-11	BG-11	X	X	屏東	
	114	NP-01	BG-11	-	-	台南	
	115	NP-02	BG-11	-	-	台南	
	116	NP-03	BG-11	-	-	台南	
	117	NP-04	BG-11	-	-	台南	
	118	NP-05	BG-11	-	-	台南	
	119	NP-06	BG-11	-	-	台南	
	120	NP-07	BG-11	-	-	台南	
	121	NP-08	BG-11	-	-	台南	
	122	NP-09	BG-11	-	-	台南	
	123	NP-10	BG-11	-	-	台南	
	124	NP-11	BG-11	-	-	台南	
	125	NP-12	BG-11	-	-	台南	
	126	NP-13	BG-11	-	-	台南	
	127	NP-14	BG-11	-	-	台南	
	128	NP-15	BG-11	-	-	台南	
	129	NP-16	BG-11	-	-	台南	
	130	NP-17	BG-11	-	-	台南	
	131	NP-18	BG-11	-	-	台南	
	132	NP-19	BG-11	-	-	台南	
	133	NP-20	BG-11	-	-	台南	
	134	NP-21	BG-11	-	-	台南	
	品種未知	135	BG1	IBI改	V	X	東北角
		136	BG2	IBI改	X	X	東北角
137		BG3	IBI改	X	X	東北角	
138		BG4	IBI改	X	X	東北角	
139		BG5	IBI改	X	X	東北角	
140		BG6	IBI改	X	X	東北角	
141		BR1	IBI改	X	X	東北角	

續表一  
藍綠藻

Species	No.	Culture	Medium	Toxicity	PP inhibition	Source
品種未知 TJJS151	142	BR2	IBI改	X	X	東北角
	143	BR3	IBI改	X	X	東北角
	144	BR4	IBI改	X	X	東北角
	145	CG1	IBI改	X	X	東北角
	146	CG2	IBI改	X	X	東北角
	147	CG3	IBI改	X	V	東北角
	148	CR1	IBI改	V	X	東北角
	149	CR2	IBI改	X	X	東北角
	150	CR3	IBI改	X	X	東北角
	151	CR4	IBI改	X	X	東北角
	152	CR5	IBI改	X	V	東北角
	153	OS1	IBI改	X	X	東北角

定鞭藻

<i>Prymnesium parvan</i>	154	PP1	K	X	X	丹麥
--------------------------	-----	-----	---	---	---	----

綠藻

<i>Dunaliella</i> sp.	155		K	X	X	東港
-----------------------	-----	--	---	---	---	----

矽藻

品種未知	156	CF3	K	X	X	東北角
	157	G1	K	-	-	東北角
	158	G2	K	X	X	東北角
	159	MP1	K	X	X	東北角
	160	MP2	K	X	X	東北角

紅藻絲狀體

<i>Bangia atropurpurea</i>	1	BA01	SWMIII	X	-	東北角
	2	BA02	SWMIII	-	-	東北角
	3	BA03	SWMIII	-	-	東北角
	4	BA04	SWMIII	-	-	東北角
	5	BA05	SWMIII	-	-	東北角
<i>Galaxaura cylindrica</i>	6	GC01	SWMIII	-	-	東北角
<i>Galaxaura oblogata</i>	7	GO01	SWMIII	X	-	南灣
<i>Grateloupia filicina</i>	8	GRS01	SWMIII	-	-	南灣
	9	GRS02	SWMIII	-	-	東北角
	10	GRS03	SWMIII	-	-	東北角
	11	GRS04	SWMIII	-	-	東北角
<i>Helminthocladia australis</i>	12	HA01	SWMIII	X	-	南灣
	13	HA02	SWMIII	-	-	南灣
	14	HA03	SWMIII	-	-	南灣
	15	HA04	SWMIII	-	-	南灣
<i>Halymenia ceylanica</i>	16	HC01	SWMIII	X	V	南灣
	17	HC02	SWMIII	X	V	南灣
	18	HC03	SWMIII	-	-	南灣
<i>Liagora orientalis</i>	19	LO01	SWMIII	X	-	南灣
<i>Liagora</i> spp.	20	LS01	SWMIII	-	-	南灣



續表一

紅藻絲狀體

Species	No.	Culture	Medium	Toxicity	PP inhibition	Source
<i>Liagora</i> spp.	21	LS02	SWMIII	-	-	南灣
<i>Porphyra angusta</i>	22	PA01	SWMIII	X	-	南灣
<i>Porphyra dentata</i>	23	PD01	SWMIII	-	-	南灣
<i>Porphyra yezoensis</i>	24	PY01	SWMIII	-	-	日本
<i>Porphyridium</i> sp.	25	POS01	SWMIII	-	-	美國
<i>Pterocledia capillacea</i>	26	PC01	SWMIII	-	-	南灣
<i>Scinaria moniformis</i>	27	SM01	SWMIII	-	-	白沙灣
Unknown	28	UN01	SWMIII	-	-	南灣
	29	UN02	SWMIII	-	-	南灣
	30	UN03	SWMIII	-	-	南灣
	31	UN06	SWMIII	-	-	南灣
	32	UN07	SWMIII	-	-	白沙灣
	33	UN08	SWMIII	-	-	東北角

褐藻絲狀體

<i>Ectocarpus</i> sp.	34	EC01	SWMIII	X	X	南灣
-----------------------	----	------	--------	---	---	----

類	屬名	總株數	送測數	癌細胞毒殺活性數*				PP-1 抑制活性數**			
				株數	己烷層	氯仿層	丁醇層	株數	己烷層	氯仿層	丁醇層
渦鞭藻	<i>Alexandrium</i>	15	14	4	3	3	0	1	1	0	0
	<i>Amphidinium</i>	18	18	10	1	4	10	3	2	1	0
	<i>Coolia</i>	12	12	2	0	1	1	1	0	0	1
	<i>Gamdierdiscus</i>	2	2	1	0	1	0	1	0	0	1
	<i>Gymnodinium</i>	2	2	0	0	0	0	1	0	0	1
	<i>Gyrodinium</i>	6	6	1	0	1	0	0	0	0	0
	<i>Ostreopsis</i>	6	6	1	0	1	1	0	0	0	0
	<i>Prorocentrum</i>	27	27	14	5	13	9	5	1	3	1
藍綠藻	<i>Coelosphaerium</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Microcystis</i>	12	12	0	0	0	0	8	3	0	7
	<i>Oscillatoria</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Spirulina</i>	32	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unidentified	19	19	2	1	1	0	2	1	1	0
矽藻	Unidentified	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0
定鞭藻	<i>Prymnesium</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
綠藻	<i>Dunallina</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
小計		160	127	35	10	25	21	22	8	5	11

種類	屬名	總株數	送測數	癌細胞毒殺活性數*				PP-1 抑制活性數**			
				株數	己烷層	氯仿層	丁醇層	株數	己烷層	氯仿層	丁醇層
紅藻	<i>Bangia</i>	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Galaxaura</i>	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Grateloupia</i>	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Helminthocladia</i>	4	2	0	0	0	0	2	2	1	0
	<i>Halymenia</i>	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Liagora</i>	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Porphyra</i>	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Pterocledia</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Scinaria</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unidentified	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
褐藻	<i>Ectocarpus</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
* Survival rate < 10% control		34	8	0	0	0	0	2	2	1	0

樣品採集的進度，在首年度即完成 54 個軟珊瑚及 96 個大型藻的採樣，較預期來的超前；然第二年前半受原本協助採集的單位之不再支援，無法對具有活性或潛力的種類進行大量採集的情況下，雖旗下子計畫在活性化合物純化鑑定方面的績效十分卓越，已大幅超前原本之預期，然巧婦難為無米之炊，第三年後的材料恐將全無著落，因此懇請將本年度所餘之經費挪至下一年度使用，或於下一年度另編採樣預算，以期本計畫有更為卓越的整體績效出現。在化合物資料庫的建立方面，目前已趕上進度，在年度內可完成所有項次的工作。另在微細藻種源庫方面，目前無論在藻株的種類、數量及維持上均已達一定水準。而所有藻株的生長條件亦已能掌握，成效卓越，期許在未來能對抗癌、抗病毒藥物的開發上作成極大的貢獻。

#### 4. 預算執行情形：

在其他研究有關費用部份，受相關單位幾乎沒有出差採樣的影響，目前差旅費及租車、租船的項目截至 4 月底為止僅完成 3% 的申報。其餘藥品耗材、雜支及人事費則均符合預期進度。