

行政院國家科學委員會專題研究計畫 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

計畫編號：NSC91-2323-B-002-008-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：國立臺灣大學漁業科學研究所

計畫主持人：周宏農

計畫參與人員：陳逸民

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 93 年 2 月 5 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

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：NSC 89 - 2323 - B - 002 - 012

執行期間： 91 年 8 月 1 日 至 92 年 7 月 31 日

計畫主持人：周宏農

共同主持人：戴昌鳳、王瑋龍

計畫參與人員：盧重光、陳逸民、許雅雯、陳詩欣、廖美齡、李怡慧

成果報告類型 (依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學 漁業科學研究所

中 華 民 國 92 年 10 月 23 日

摘要

關鍵詞：天然物、軟珊瑚、大型海藻、微細藻

本計畫針對台灣地區的海洋微細藻、大型藻及軟珊瑚進行抗癌及抗病毒活性天然物的探勘。初期共計完成 153 種大型藻、54 種軟珊瑚，及 166 個微細藻、35 個紅藻或褐藻絲狀體藻株的採樣與培養；在初步的活性篩檢中，發現各大項樣品均有超過兩成具有顯著的細胞毒殺活性。在後續化合物的純化、鑑定研究中，微細藻部分共純化出 26 個化合物，有 12 個新化合物，其中 2 個為新骨架；至少 6 個具有顯著活性。大型藻部分共純化出 55 個化合物，有 28 個新化合物，其中 14 個為新骨架；9 個化合物具有明顯活性。軟珊瑚部分純化出 85 個化合物，有 35 個新化合物，兩個為新骨架；11 個具有顯著活性。由此證明本省的該類海洋生物中所含有的活性或新型化合物十分多樣的，具有進一步開發的潛力。

Keywords: nature products, soft corals, microalgae, macroalgae

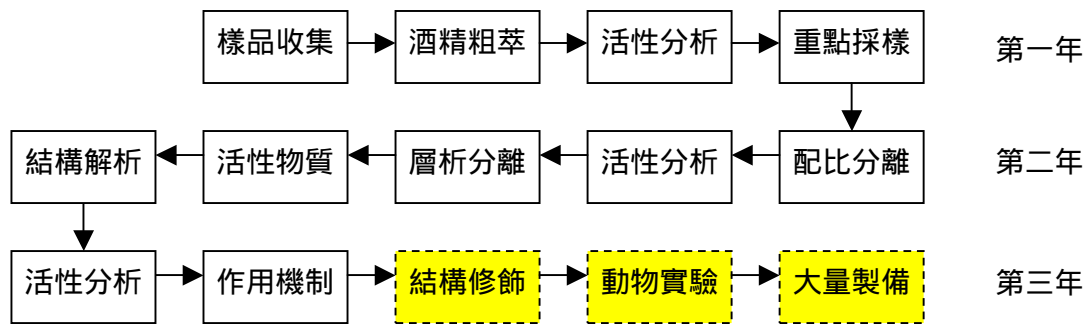
The integrated project was designed to explore bioactive nature products from marine microalgae, macroalgae and soft corals indigenous to Taiwan. One hundred and fifty three samples of macroalgae and 54 soft corals samples were collected, and more than 200 strains of microalgae were isolated and cultivated in the first year. In the previous screening, more than 20 % of the samples mentioned above were found to exert strong cytotoxicity. After that, twenty-six compounds were purified from microalgae, at least 6 of them exerted strong cytotoxicity, and 12 of them were new compounds, among which 2 new skeletal compounds were found. Fifty-five compounds were purified from macroalgae, nine of them exerted strong cytotoxicity, and 28 of them were new compounds, among which 14 new skeletal compounds were found. Eight-five compounds were purified from soft corals, eleven of them exerted strong cytotoxicity, thirty-five of them were new compounds, among which 2 new skeletal compounds were found, revealing the potential to approach the bioactive or new compounds from these marine creatures indigenous to Taiwan.

一、計畫緣起

海洋生物的種類已知超過 20 萬種以上，在種類及數量上均不亞於陸生生物。受限於探勘能力的不足，人類對於其瞭解與開發仍屬有限。在天然物的研究部分，雖然目前海洋生物中所發現的新化合物數目仍不及陸地生物，然發覺其無論在生合成途徑、化學結構甚至生物活性表現上，均和陸生生物的化合物有明顯的差異，從而有海洋藥典(drugs from the sea)的說法，欲將海洋天然物進一步的開發成為藥物。80 年代起包括美、日、英、法及挪威在內的海洋先進國家開始建立相關的專屬研究機構，從事海洋天然物計畫的發展。截至目前為止，上千種具有抗癌、抗腫瘤、抗菌、抗病毒、抗凝血及降血壓等活性的化合物陸續純化鑑定出來，同時已有多種邁入藥物實驗階段，成果斐然。

台灣地處熱帶與亞熱帶的交界地區，同時四面環海，受到不同季節中南、北向洋流的匯入，孕育出高歧異度，且十分獨特的海洋生物相，和已有豐碩海洋天然物研究成果的加勒比海、澳洲與日本琉球地區相比毫不遜色。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設備、藥物作用機制探討的背景，及藥物動力與動物疾病的模型，配合國內針對海洋天然物主題習有專長，並已有成就之大專院校學者，根據功能所需組織團隊，以利後續海洋天然藥物成份物質之開發研究。惜部份相關微生物材料提供鑑定與培養之研究計畫書，並未能在第一年的計畫申請中通過，頓使原規劃較大規模之團隊，縮小至侷限於微細藻(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)資源的開發。為完成足量與多樣之大型海藻與海綿、軟珊瑚等無脊椎動物的採樣與鑑識，計畫主持人另尋求彰化師範大學生物學系王瑋龍副教授與台灣大學海洋研究所戴昌鳳教授在大型藻與軟珊瑚材料收集與種類鑑定的協助，同時自行建立海洋天然物的電子資料庫，所需經費一併納入總計畫中執行。所獲生物之粗萃液、部份分離液與純質化合物，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，針對國家衛生研究院所選定之細胞株種類包括 NUGC、HA95T、HONE-1、DLD1 及 SCM-1 等進行分析，由此作為後續活性物質純化的依據。最後將這些具有活性的純質結構鑑定後納入活性化學物質庫之中，以作為後續人工合成、化學修飾以及藥物實驗之基礎。

本計畫預計在研究初期進行採樣。大型藻及珊瑚的樣品在經分類與粗萃後進行初步的活性分析，同時由分析結果修正採樣方向，以利後續樣品的採集與分析；微細藻部分則由附帶採集的水樣或大型藻樣品的表面，挑取單一細胞進行培養，由此逐步累積微細藻藻株，建立具有規模的種源庫，作為後續微細藻活性物質開發，乃至其他相關領域研究之基礎。第二年起開始進行活性物質的純化、鑑定與活性分析工作，同時完成海洋天然物的電子資料庫。第三年起依據純化化合物的分析結果，探討結構與活性的關連性，同時進行作用機制的初探；行有餘力則繼續進行人工合成、化學修飾及動物實驗的工作。



圖一、計畫預計流程與進度

二、計畫目標

1. 完成計畫所需之採樣與鑑種、微細藻種源庫的建立及樣品活性的初步篩檢。
2. 活性物質的純化、結構鑑定與活性分析部分，各子計畫至少完成 30 種新化合物純化與鑑定，同時進一步提出可供進行後續藥物研究的重點化合物。
3. 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。
4. 相關文獻或專利之發表。

三、執行進度與成果

1. 樣品的採樣、鑑種、種源庫建立以及活性的篩檢

在採樣部分，計完成 54 項軟珊瑚及 153 項大型藻樣品的採集及鑑種。微細藻種源庫部分，業經培養成功的微細藻包括 90 株渦鞭毛藻、66 株藍綠藻、8 株矽藻以及定鞭藻、綠藻各 1，合計 166 株；另有 35 株紅藻及褐藻絲狀體亦附帶建立納入本種源庫。目前除持續擴增藻株的數目外，藻株保種及培養的技術均已能掌握，足以支援後續活性物質的純化及其他相關的研究。

在活性的篩檢部分，三大類樣品含有活性的比例均很高，有約兩成的樣品具有活性。微細藻中以渦鞭毛藻的端溝藻 *Amphidinium*、原甲藻 *Prorocentrum* 含有活性的比例最高；軟珊瑚及大型藻則分別以短指軟珊瑚 *Sinularia* 以及紅藻中的浪花藻 *Portieria*、凹頂藻 *Laurencia* 具有明顯活性的率頻較高。

3. 活性物質的純化、結構鑑定與活性分析

後續由上述具有活性的樣品，進行化合物的純化、鑑定及細胞毒殺活性分析，所得成果統計於表一。微細藻所得以 polyketide 化合物為主，結構較大，含量較低，結構解析較為困難，然大多具有活性。目前雖僅完成其中六種化合物的活性測試，然均有明顯活性；

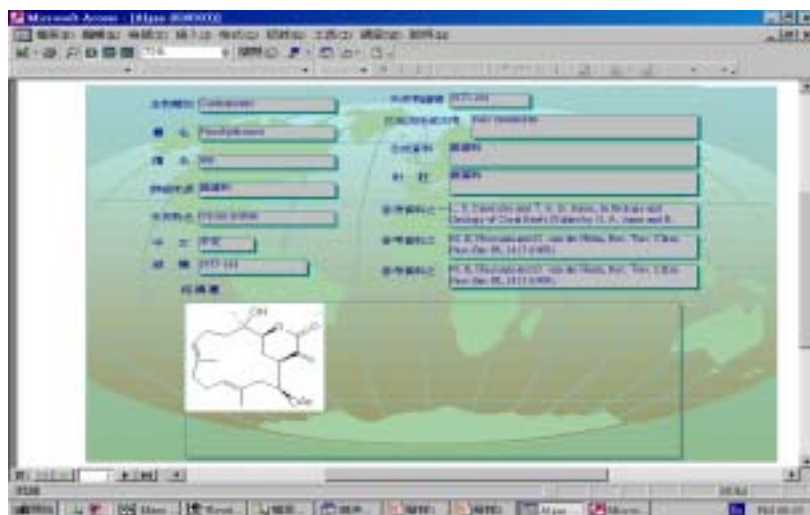
	微細藻	軟珊瑚	大型藻	總數
化合物總數	26	85	55	166
新型化合物	12	35	28	75
新骨架	2	2	14	18
活性化合物	6	11	9	26

表一、

再由其他化合物在結構上的類似程度以及文獻上的描述，推測其大多具有顯著細胞毒殺活性，或其他特殊的活性，可由此進一步篩檢出理想的化合物，提供進行後續的藥物實驗。軟珊瑚所純化出之化合物以 terpenoid 為主，由其中發現相當多新型及具有活性的化合物，成果斐然；大型藻則以 terpenoid 及 indole 類的生物鹼為主，由所有完成純化及鑑定的 55 個化合物中有 28 個新化合物，其中 14 個為新骨架，為本整合型計畫中，新化合物及新骨架化合物比例最高的子計畫。就新型及活性化合物的發掘整體表現而言，有十分突出的成果。

3. 天然物資料庫的建立

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(圖二)。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中。



圖二、Microsoft Access 的表單格式範例