

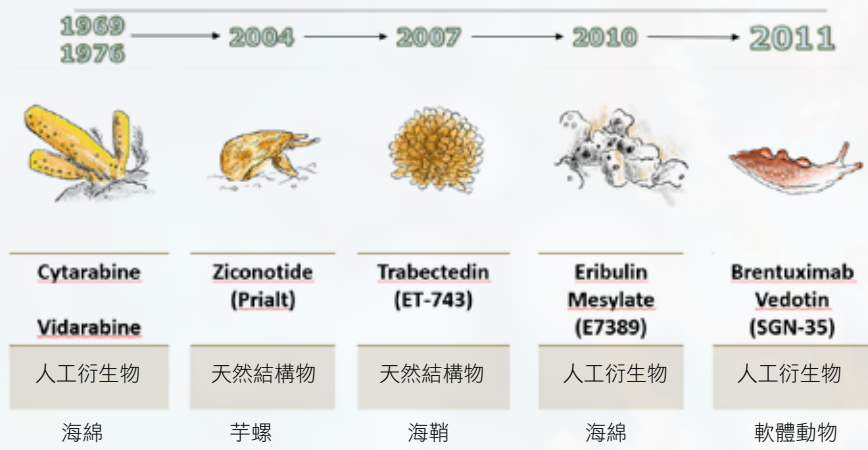
「海洋天然物」 的研發與生醫應用

文圖—陳又澄—中山大學海洋生物科技暨資源學系 博士生

彭柏融—中山大學海洋生物科技博士學位學程 博士生

宋秉鈞博士—海生館 企劃研究組

採訪整理—雷思瑜、曾子橙、彭紹恩—海生館出版中心



美國食品藥品監督管理局(FDA)所核准上市之海洋藥物

海洋天然物研究歷史與現況

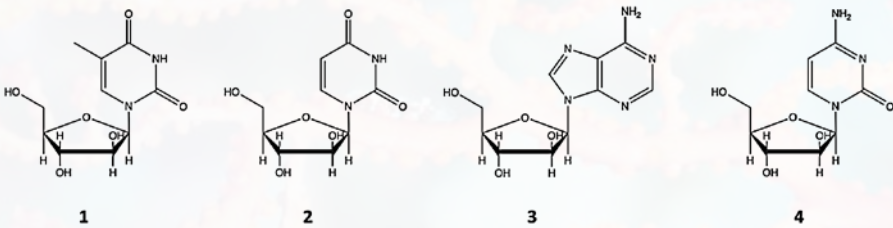
人類使用中草药的歷史已有數千年，近代更以科學方法高效篩選有潛力物種並解析內含天然物(指有醫學療效之非人工合成物質)進行醫藥研發，但隨著陸地資源開發殆竭，新發現具活性之天然物逐漸減少，因此開始轉向探索海洋天然物的資源。美國科學家首於1967年提出「Drugs from the sea」的願景，期能從海洋中找尋新藥。海洋面積為地球表面積之71%，不僅是地球生命起源也是生物資源最豐富之寶庫，例如較低等的海洋生物物種(其

中包括海綿、珊瑚、軟體動物及其他生物等)就有20多萬種，而海洋中的微生物總數約 3.67×10^{30} 個，種類約100萬種。海洋隨著地理位置、洋流與深度各種環境不同，因此海洋生物為了適應各式不同環境如高壓、高鹽、低溫、缺氧、厭氧及強酸等，以及與其他物種間的生存競爭演化下，可能產生出許多特殊結構及生物活性顯著的化學物質以防範天敵。

現代海洋藥物的發展以Bergmann和Feeney博士為先驅，他們在1950年代研究加勒比海海綿(*Tectitethya crypta*)時，發現兩



海生館研究員宋秉鈞博士(右1)與中山大學溫志宏教授(右2)共同以「珊瑚藥妝」產品榮獲第13屆國家新獎頒獎典禮。(生策會提供)



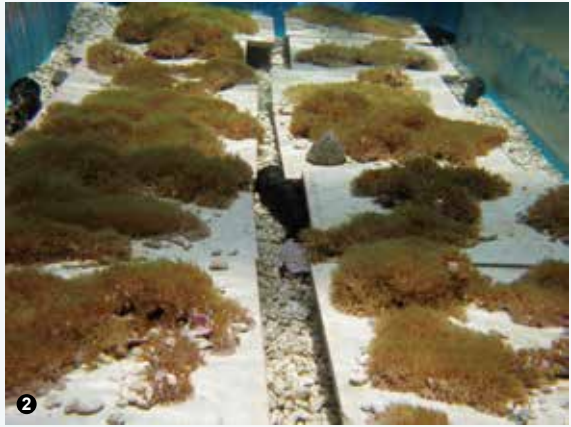
spongouridine (1)、spongotimidine(2)、Cytarabine(3)和Vidarabine(4)之結構。

個阿拉伯糖苷類化合物分別命名為spongouridine (Ara-U) (1)和spongotimidine (Ara-T) (2)，因具有類似DNA的構造而會干擾細胞DNA的複製，因他們將此結構為模板，修飾改良後，合成出幾種抗腫瘤及抗病毒藥物，例如Cytarabine(arabinofuranosylcytidine 或 Ara-C, Cytosar-U®)(3)可用於治療白血病，主要功能為抑制DNA聚合酶，使細胞複製停滯於DNA合成期而無法完成；而Vidarabine(arabinofuranosyladenine 或 Ara-A, Vira-A®)(4)則發展為治療單純疱疹和帶狀疱疹病毒感染的抗病毒用

藥。其中Cytarabine為美國食品藥品監督管理局(FDA)在1969年第一個核准上市使用的海洋藥物。目前FDA核准上市使用的海洋藥物共有8個，其中包含4個用於癌症治療，2個用於治療病毒感染，1個用於止痛以及1個用於降血脂，其中抗病毒用藥Carragelose®為FDA公認安全狀態GRAS (Generally recognized as safe) 可作為食品添加劑使用。此外更有24個海洋藥物在臨床試驗中(6個臨床第三期、9個臨床第二期、8個臨床第一期)，以上都顯示了海洋藥物具有成為新藥來源的潛力。



1.海生館培育之養殖型指型軟珊瑚。(宋秉鈞實驗室提供)



2.海生館培育之養殖型皮軟珊瑚。(宋秉鈞實驗室提供)

臺灣海洋天然物的研究歷史及現況

據英國皇家化學會(Royal Society of Chemistry)所發行的天然物化學期刊Natural Product Reports (*Nat. Prod. Rep.*, 2015, 32, 116 - 211) 統計1965-2014年期間的天然物研究狀況(依新化合物之數量及發表論文數量計算)，日本共發現3877種海洋天然化合物，其次為中國(2915種)，再來是地中海區域國家(2358種)，而澳洲發表1854種，臺灣則發表1350種。亞洲地區的探勘活動起步相對緩慢，日本在1960年即大舉投入，而東南亞、韓國、臺灣和中國等則於1990年後加速研發。

另依據著名的天然物化學期刊Natural Product Reports (*Nat. Prod. Rep.*, 2013,30, 237-323) 分析各國海洋天然物的研發情形的報導顯示，2006-2011年間，臺灣的海洋天然物研究論文數已居全球第4名(共376篇)，被引用數全球

第3名(平均每篇發表約被引用 10次)，並為少數論文發表數仍持續上揚的國家之一，顯示臺灣已是全球海洋天然物研究的領導國家之一。回顧臺灣海洋天然物化學研究歷史，是由「中山大學海洋資源學系」於80年代開始，其後則有「海洋生物博物館」及「東華大學」的加入，現已發展成團隊模式，相關研究人員跨單位並跨域分工合作，依各自專業從事上下游研究(人工繁養殖標的生物、萃取分離化學/活性成分、活性測試及新藥開發等)，成效顯著。例如之前由中山海資系教授許志宏、杜昌益及宋秉鈞從珊瑚中分離一系列的海洋天然物，經溫志宏教授活性實驗測試，已證明在動物實驗上具有止痛、抗神經性病變疼痛及傷口修復等廣泛且極具價值的生理活性，部分成果並獲多項國內外專利，前景可期。

海生館珊瑚等天然物的研究現況

目前海生館「海洋天然物研



3



4

5

3.第一次上市之「海葡萄保濕透亮精華液」產品外觀（海生館提供）

4.仙后水母美妝產品（蘇瑞欣攝）

5.俗稱「綠色魚子醬」的海葡萄（林清哲攝）

究團隊」主要研究的珊瑚包括皮珊瑚、指形珊瑚、肉質軟珊瑚及葉形軟珊瑚等四種，研究項目為研發各式海洋天然物的純化分離技術，並篩選具有生醫應用潛力之相關的相關分子。目前團隊發現本土之皮軟珊瑚（*Briareum excavatum*）所產所含活性天然物具有抗發炎及低細胞毒性，同時具調節血管新生的機轉，對於慢性傷口、燒燙傷及異位性濕疹有修護作用，為發展皮膚用藥的潛力標的之一。由於海生館以建立人工培養技術，可用大量培養並源源不絕地取得材料，是未來研發的利基。

2016年海生館即與國立中山大學合作研究團隊以共同研發的成果(人工養殖臺灣軟珊瑚藥妝產品「珊瑚晶粹」)，參選社團法人「國家生技醫療產業策進會」舉辦的「第十三屆國家新創獎」，並經三階段之嚴密審查後脫穎而出，並於2016年12月22日接受頒獎表揚。不同於國際保養大廠

的海洋生物萃取物為野外採集而得，「珊瑚晶粹」使用的是海生館獨創的皮軟珊瑚人工繁殖技術所培養的珊瑚，並經由海生館專業人員萃取而得，製成及原料品質穩定兼具零污染與生態環保的特色。「珊瑚晶粹」在抗發炎、保濕、促（慢性）傷口癒合、及異位性皮膚炎等細胞或動物模式下具有良好的效果，且已申請多國專利佈局，未來朝向發展為皮膚藥物之路邁進。

除了研發珊瑚的應用外，海生館同時也與相關單位研發多項海洋美妝產品，例如自行研發的「海葡萄」系列產品、與美和科技大學合作研發的「仙后水母」保養品、與中山大學價創計畫共同研發的「皮珊瑚」修護舒緩精華等，屢屢獲獎並獲使用者好評。（後記：臺灣海洋生態實在得天獨厚，值得國人多加珍惜探索，建立全民海洋永續經營理念，為下一個世代的發展做好預備。）