

研究成果

生農所的作物改良、藥用植物、疫苗科技與工業酵素研究

生物農業科學研究所籌備處同仁

生物農業科學研究所籌備處之研究，著重於前瞻性、創新性的農業生物科技之開發。目前研究重點與方向是

(一) 作物改良研究：著重於抗逆境作物之基因體研究與新品系之培育，及重要基因轉殖系統之研發，未來將減少農作物因不良環境危害或病害所造成的損失，進而提高農民之收益。主要由「番茄根系逆境反應之功能性基因組研究」和「改良植物抗逆境之能力：以功能性基因組及遺傳工程學進行特殊基因的篩選及應用」兩個整合型計畫所支持。

(二) 藥用植物研究：主要發展系統性之體內與體外細胞免疫測試系統來篩檢藥用植物萃取物或化合物。利用 cDNA 基因微陣、蛋白質體、二次代謝物體及生物資訊技術系統，進行受藥草萃取物或化合物誘引或反應之癌細胞或免疫細胞內基因，蛋白質及代謝物之表達圖譜研究，以建立新型藥草健康食品及中西草藥之研發基礎。該研究由「紫錐菊及咸豐草藥用植物於免疫調節活性上之功能性基因體及代謝物體研究」研究計畫支持。

(三) 疫苗科技及工業酵素研究：發展以基因序列為基礎的疫苗技術，並應用於口蹄疫、SARS 和禽流感等傳染病上。並利用蛋白質工程的研究方式分析酵素或蛋白質的特性，以提高發展動物保健之生物技術。

一、作物改良研究

(一) 抗非生物環境逆境方面

1. 已篩選 6 個可耐嚴苛乾旱逆境之阿拉伯芥突變株，證實持續表達其中某個已找到的重要基因可以使轉基因植株抵抗乾旱及鹽害逆境。
2. 利用番茄與阿拉伯芥為研究材料，深入探討一個植物特有的熱逆境反應新穎基因之生理與分子功能。目前的研究發現，此基因可能是一種新的機制參與植物細胞耐高溫逆境之作用。此外，已發現幾個有類似表現模式的新穎基因。
3. 建制並比較自然生長及高溫逆境對阿拉伯芥葉片老化之基因表現圖譜，並分析番茄根系之表現圖譜。目前正進行其中特定基因之功能性研究。
4. 分析受缺磷調控之數百個基因之啟動子序列，發現一順式元件 (cis-acting element) 可能參與缺磷下基因表現的誘導。此外，發現在磷酸循環回收的代謝路徑中，許多酵素的基因表現在缺磷下都被誘導。另外，針對數個缺磷誘導的新穎轉錄因子，正進行功能性之分析。該研究將有助於植物有效率地利用肥料。
5. 已發現植物中有許多蛋白質與銅親和。藉由進一步分析，已找到 6 個新發現可與銅鍵結的 motifs，將進一步研究這些 motifs 在銅鍵結上之角色。此外，已選殖到對鎘有專一鍵結之蛋白質，正評估其應用於去除重金屬污染的可能性。

(二) 抗病方面

1. 利用農桿菌轉殖法，將抗病基因轉殖於文心蘭，培育出抗軟腐病的文心蘭品種。同時利用抗菌肽基因轉殖技術，使蕃茄具抗病菌的能力，尤其是抗青枯病菌及細菌性斑點病菌。
2. 利用轉殖病毒鞘蛋白基因殖入蝴蝶蘭，已培育出抗病毒的蝴蝶蘭品種。

3. 已研發出一個會在番茄根、莖及葉表現，但不在果實表現的重要基因啟動子。利用該啟動子驅動阿拉伯芥 thionin 蛋白，培育出可同時抗半身萎凋病及青枯病之轉基因番茄品系。
4. 針對特定天然、轉基因或突變之抗病番茄與阿拉伯芥品系，已找到一群可能參與青枯病抗病機制的基因，正進一步研究這些基因及其基因啟動子在抗病反應所扮演之角色，及在抗病育種工作上之應用潛力。
5. 針對一株台灣特有之高毒力青枯病菌進行研究，已獲與寄主專一性相關之突變株及重要訊息。正深入分析特定突變株特性及重要基因功能，並積極探討應用於作物防治病害之研究。

二、藥用植物研究

(一) 已初步建制植物代謝產物體學 (metabolomics) 之研究平台

利用氣相色層分析質譜儀 (GC/MS) 或液相色層分析質譜儀 (LC/MS/MS) 技術系統，並結合生物統計分析等工具，有效建制特定藥用植物之具代表性化學指紋圖譜，以做為判定植物品種與品質管制活性植物萃取物之重要參考依據。已完成活性紫錐菊與咸豐草粗萃取物之二次代謝物圖譜，並由咸豐草分離鑑定出，超過 20 個天然物與數個參與抗發炎、抗血管增生，或具免疫調節活性的新天然物 (醣苷)，目前正研究這些化合物 (或萃取物) 之作用機制。

(二) 利用細胞體外培養 (如樹突細胞(DC)、T 細胞等) 及動物模式系統，評估中草藥之免疫調節功能

1. 利用一套動物活體實驗並融合基因槍技術，篩檢藥用植物萃取物或化合物對細胞激素的作用。目前證實，由紫草所得之純化物，可專一性調節腫瘤壞死因子基因之表達，此活性是作用在該基因上游特定的啟動子區域。該研究可開發治療皮膚發炎受傷之中草藥。
2. 利用 T 細胞分化平台及自體免疫疾病老鼠，找到咸豐草糖苷類可控制 T 細胞分化，進而研究其藥理機制是抑制 Th1 細胞分化，及殺死 T 細胞。
3. 利用自製的 DNA 微陣列晶片或 Affymatrix DNA microarray 實驗系統，已發現一些植物萃取物 (莖、葉)，具有影響人體血液中單核球分化成未成熟樹突狀細胞的能力，正利用生物資訊學來分析，或註解這些植物有效成分，在樹突免疫細胞之基因表達及訊息傳導。
4. 已積極開發利用固定細胞膜蛋白質接受體的技術，創新中草藥的篩選技術，並從申請專利 AFTIR 的技術，到篩選紫錐菊裡具免疫抑制的成分，已証實其生物活性，並正研究相關的結構及分子式。

(三) 利用癌細胞系統 (如前列腺癌細胞、大腸癌細胞等) 評估中草藥之防癌生物活性

1. 已建制高效率前列腺癌報導細胞株 (每星期 3000 樣品)，並進行高效率抑癌活性以分析草藥萃出物之活性。
2. 發現非番茄紅素在番茄中可能可抑制前列腺癌細胞生長，及前列腺特異抗原之基因表現。
3. 評估與開發咸豐草之防癌生物活性。

三、疫苗科技及工業酵素研究

(一) 探討 CpG 序列活化先天性免疫反應

已確定 CpG ODN 可誘導表現耐熱蛋白，與支配細胞激素的產生，並與細胞存活反應有關，另外也證實 ARF 蛋白會調控 CpG-ODN 刺激的免疫反應。

(二) 找出影響 T 細胞功能之重要基因

以基因體學為工具，找到許多可能參與控制 T 細胞分化之基因。其中 LZ 基因為一種轉錄因子，能減少細胞中干擾素 γ 但增加介白素-4 表現，可能引發一連串訊息傳遞進而調控助手 T 細胞 2 之分化。

(三) 口蹄疫疫苗研發平台

1. 已由大腸桿菌系統來表現口蹄疫病毒之外鞘蛋白 VP1，並以發酵槽大量生產，提高 30 倍之 VP1 產量，藉以降低製備 VP1 成本，且利用該 VP1 蛋白作為抗原，可引起豬隻抵抗口蹄疫之免疫反應。
2. 已利用植物病毒表現 VP1 之抗原決定位，再以該植物病毒接種豬隻，可引起抵抗口蹄疫之免疫反應。
3. 研究 VP1 蛋白與口蹄疫病毒於宿主細胞內之交互作用。

(四) 植物化合物為疫苗佐劑之開發

目前由植物中找到一類黃酮，可為刺激 T 細胞產生干擾素 γ ，得有效提昇動物體液性和細胞性之免疫反應，並已完成在動物中治療，或預防胞內菌感染。

(五) 整合 SARS 疫苗研究團隊

1. 已完成表現 SARS 病毒結構蛋白所需之 DNA 載體，並於小鼠進行各式綜合 DNA 疫苗之測試。經由載體 Sp3LN 或是 Sp3LN+E+M 所免疫過的老鼠體內，可成功產生大量抗 N 和 spike 抗原的抗體。
2. 以基因轉殖建立生產 SARS 類病毒微粒之 Vero E6 細胞株，每公升細胞培養液純化後產率為 0.2 公克類病毒微粒蛋白。未來將可利用 SARS 類病毒微粒，建立檢測病毒結合宿主細胞之定性，與定量替代系統。

(六) 已鑑定重金屬離子對 *Fibrobacter succinogenes* 1,3-1,4- β -D-葡聚醣酵素的抑制催化作用機制，並研究數個重要胺基酸殘基在此酵素扮演的功能與角色。目前以合作的模式成功解析出截短型 *Fibrobacter succinogenes* 1,3-1,4- β -D-葡聚醣酵素，與其酵素產物三醣的三級蛋白質結構。

(七) 利用基因重組技術，成功的將不同來源並具不同基質特異性的葡聚醣酵素蛋白質之重要基質結合區域，或催化區域重組，並表達於大腸桿菌中，目前正評估多元組合雜交型酵素之催化作用機制與特殊利用性。

(八) 已建制酵母菌表達量產系統，將抗菌抗癌勝肽進行量產，以降低生產成本，提昇競爭力，其中抗菌抗癌勝肽並已進入動物實驗階段，進行抗血癌及肺癌的研究。該設計型的抗癌勝肽 (CB1a 及 CB1b) 已申請專利。