





Museum strives for the development of marine biotechnology



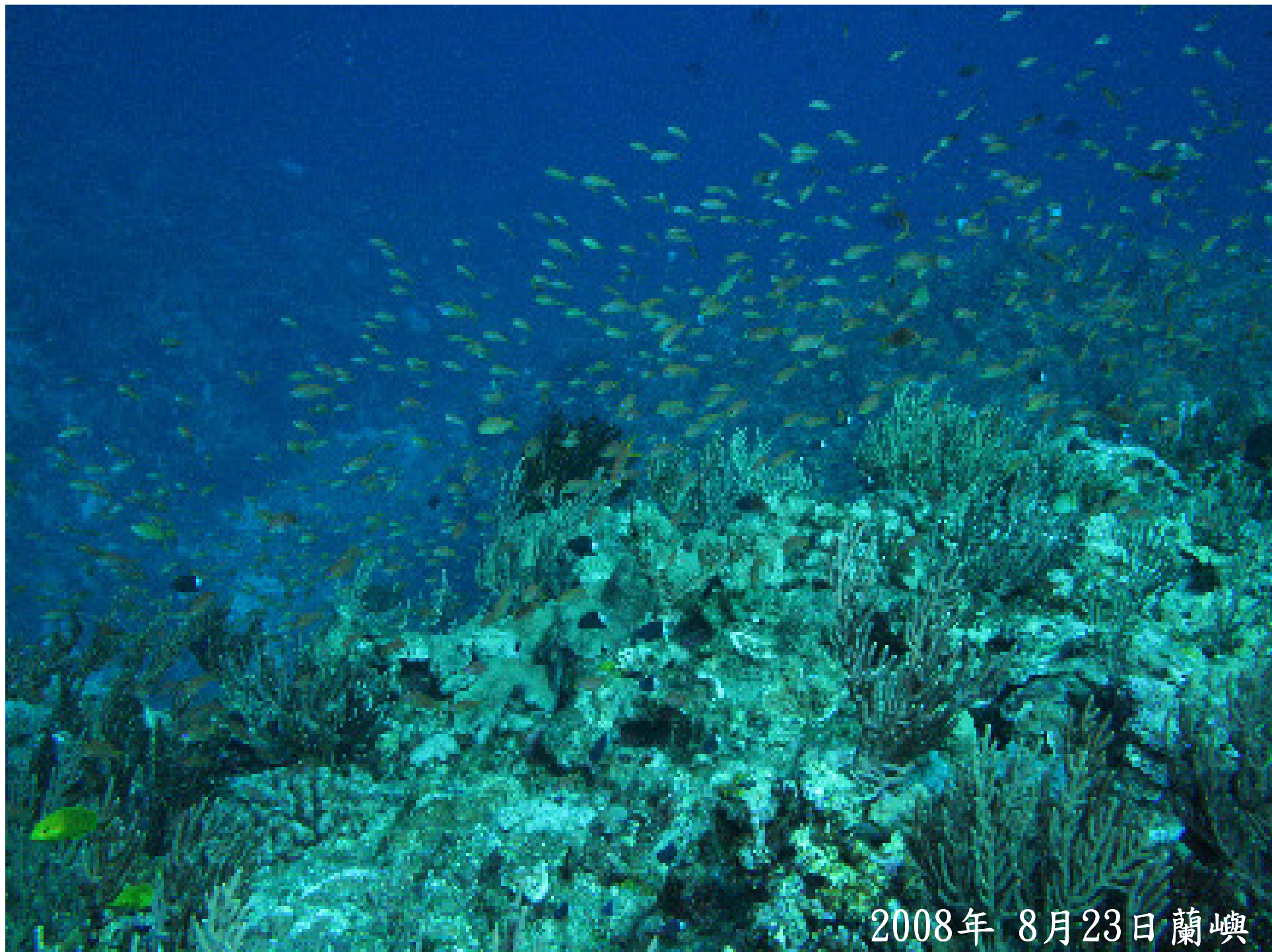
# 海生館對人工珊瑚之 培育科技之研究



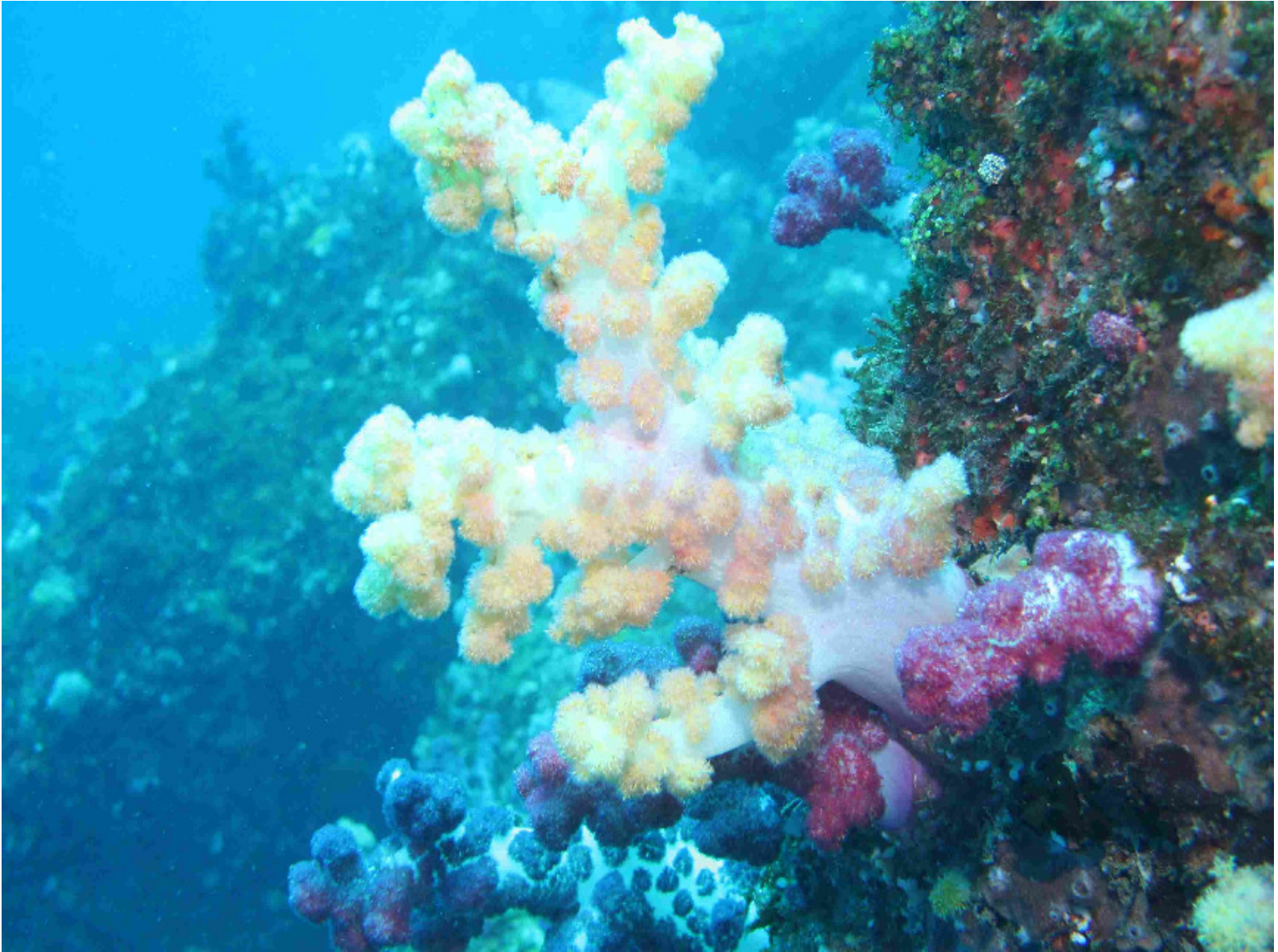
NATIONAL  
MUSEUM  
OF MARINE BIOLOGY &  
AQUARIUM  
國立海洋生物博物館

演講者：蘇瑞欣  
國立海洋生物博物館

2007年9月10日綠島拍攝



2008年 8月23日 蘭嶼



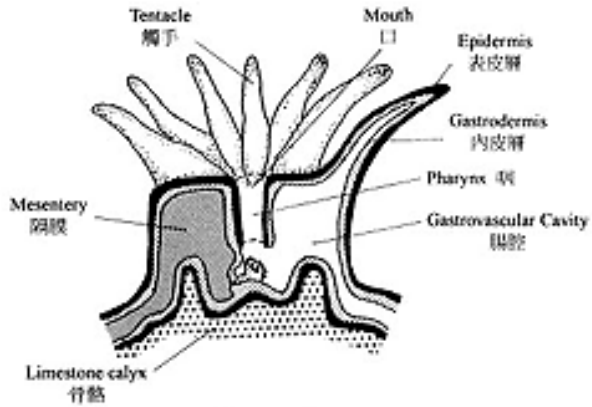
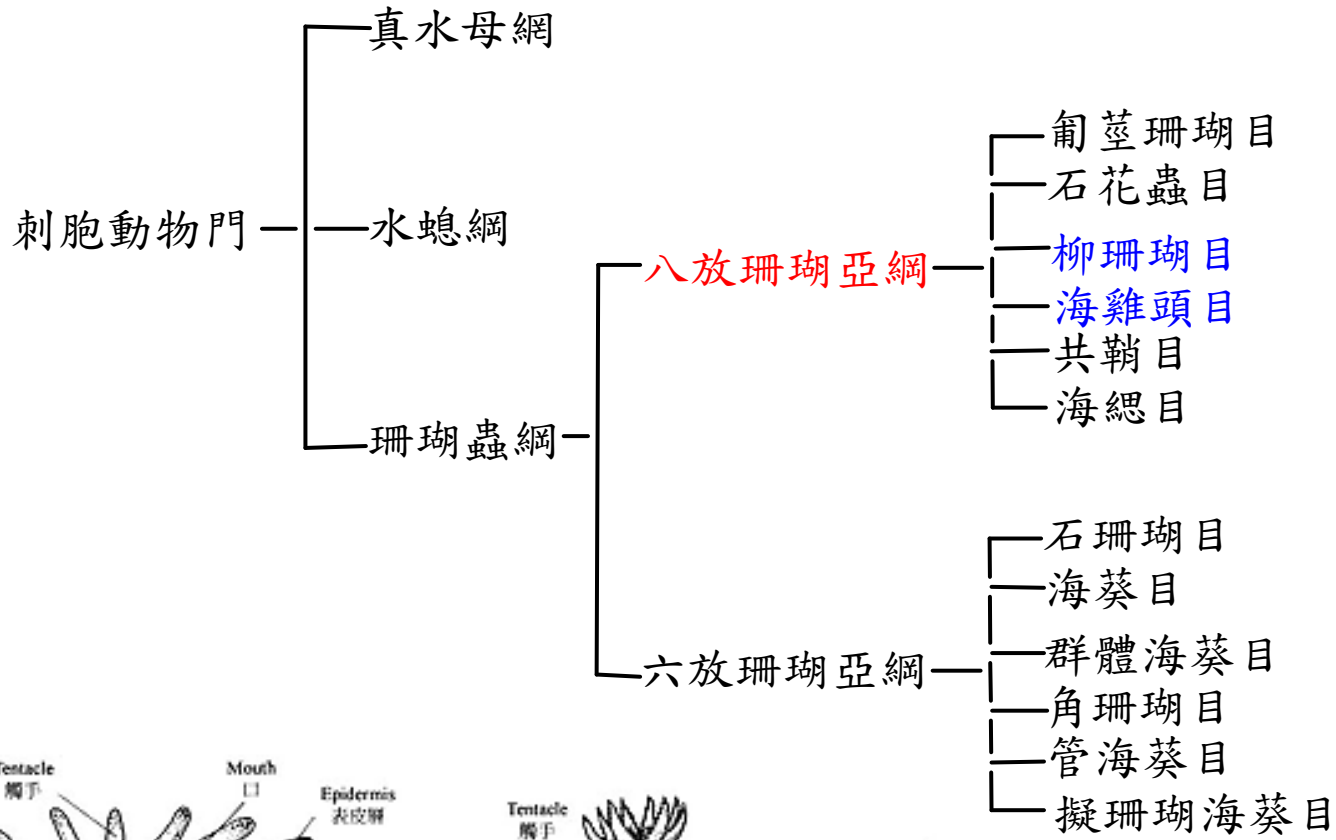
2007年8月 龜山島 拍攝 棘穗珊瑚 (*Dendronephthya* 屬)  
照片由中山大學海資系許志宏教授 提供

門

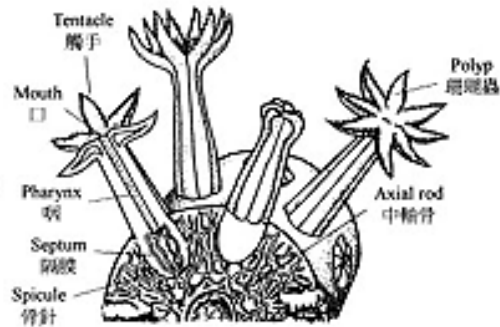
綱

亞綱

目

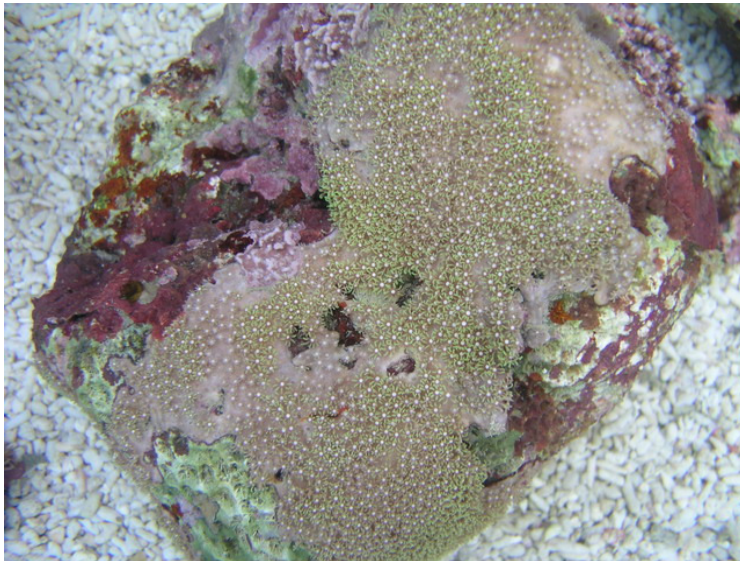
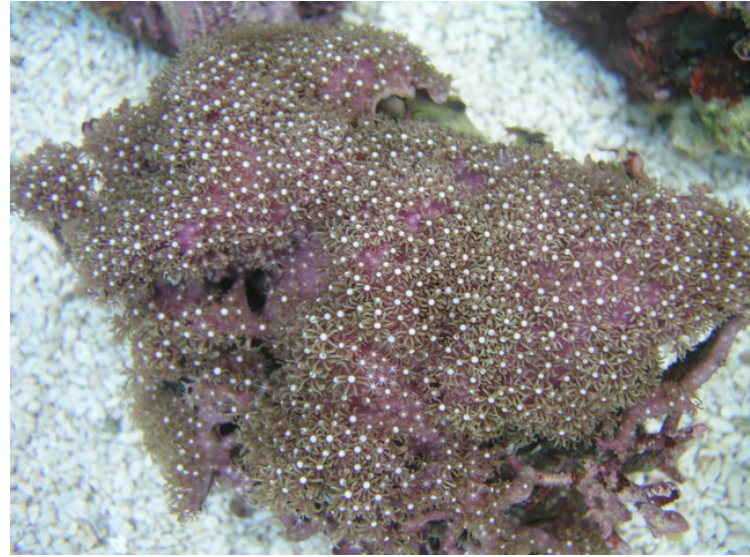


Hexacoral  
六放珊瑚



Octocoral  
八放珊瑚

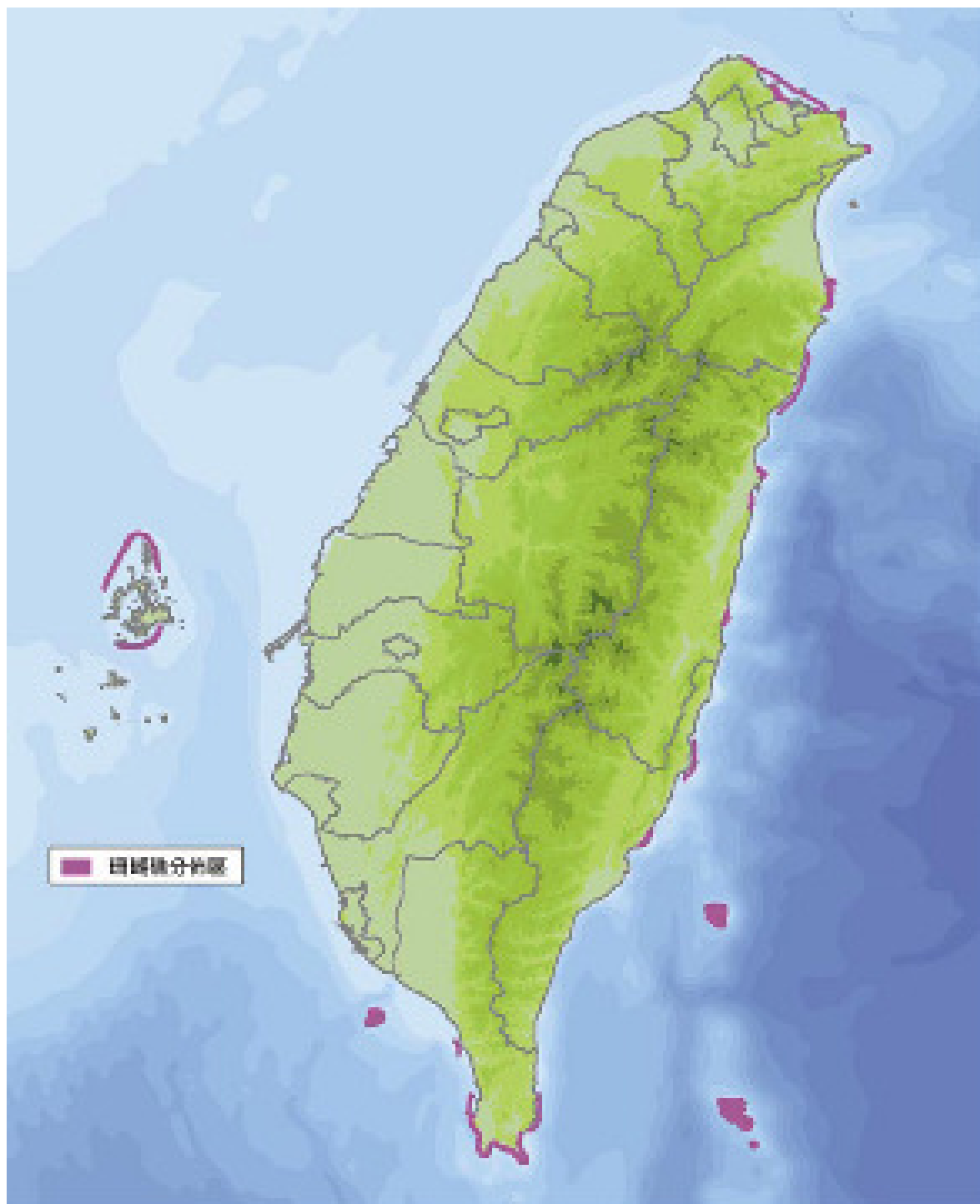
# Briareum genus (柳珊瑚)

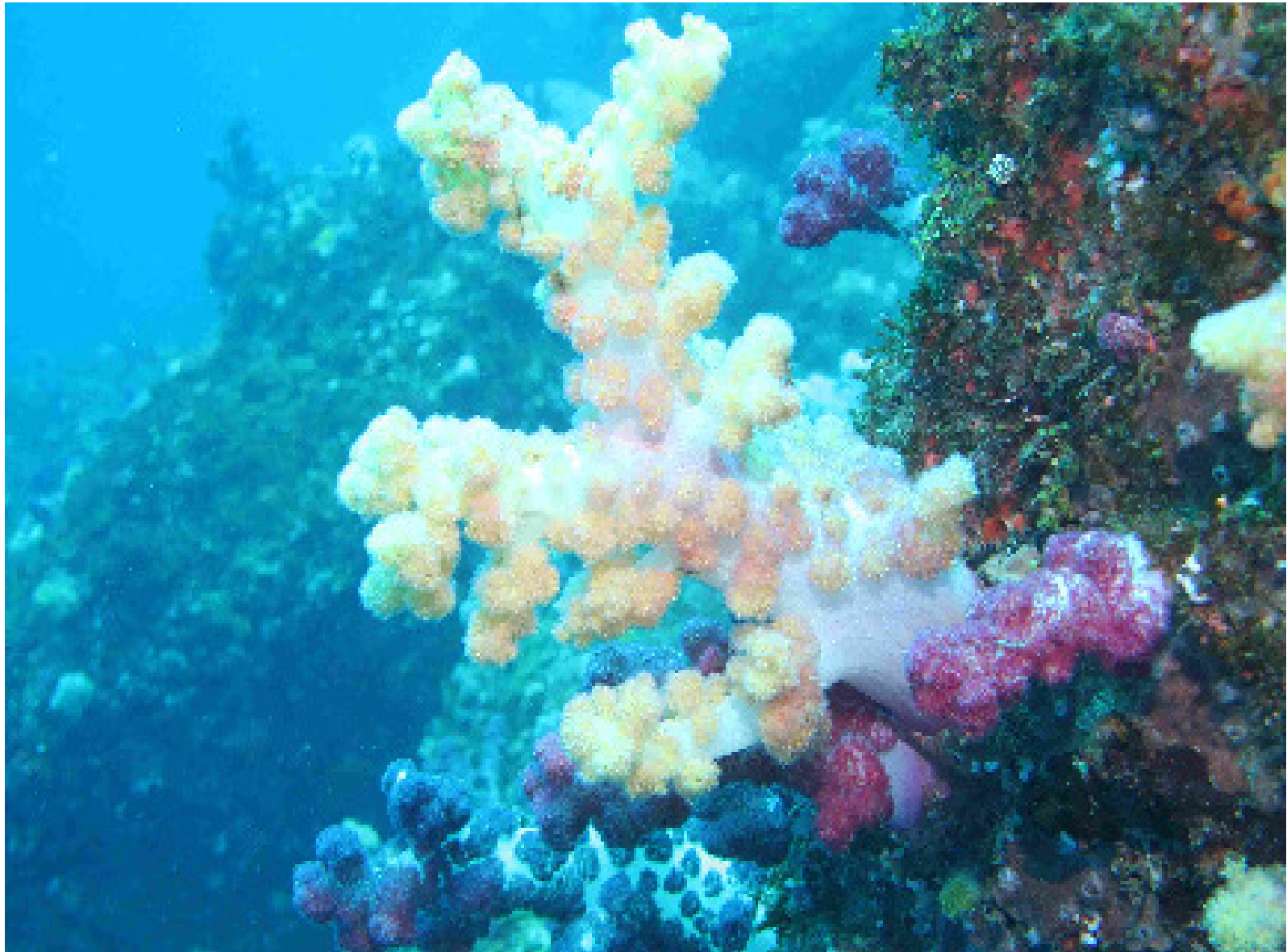






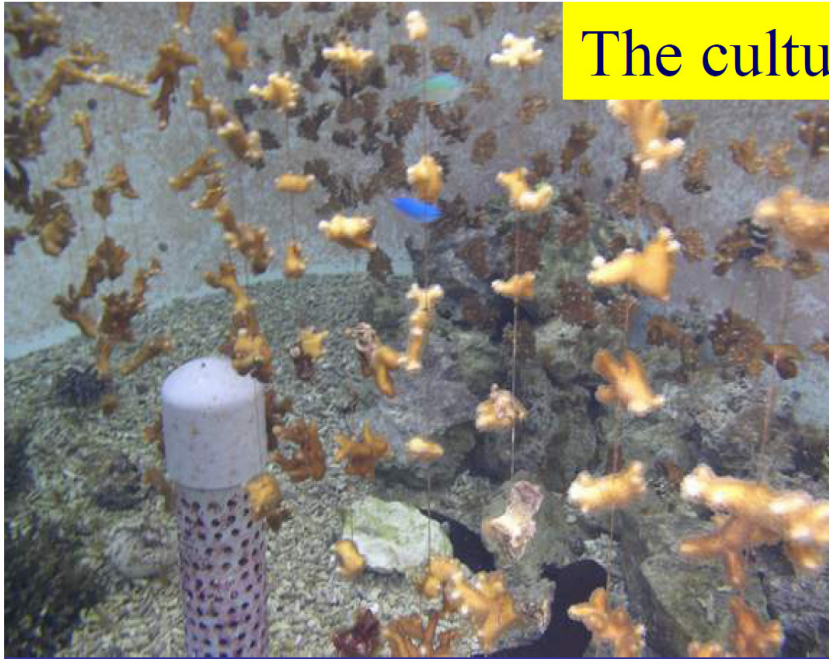






2007年8月 龜山島 拍攝 棘穗珊瑚 (*Dendronephthya* 屬)  
照片由中山大學海資系許志宏教授 提供

## The cultured reef corals



照片國立海洋生物博物館 提供



照片國立海洋生物博物館 提供

# Gorgonian Corals and Stony Corals



照片國立海洋生物博物館 提供

## 珊瑚養殖



照片國立海洋生物博物館 提供





照片國立海洋生物博物館 提供



照片由國立海洋生物博物館宋秉鈞教授 提供





照片由國立海洋生物博物館 提供



養殖型珊瑚







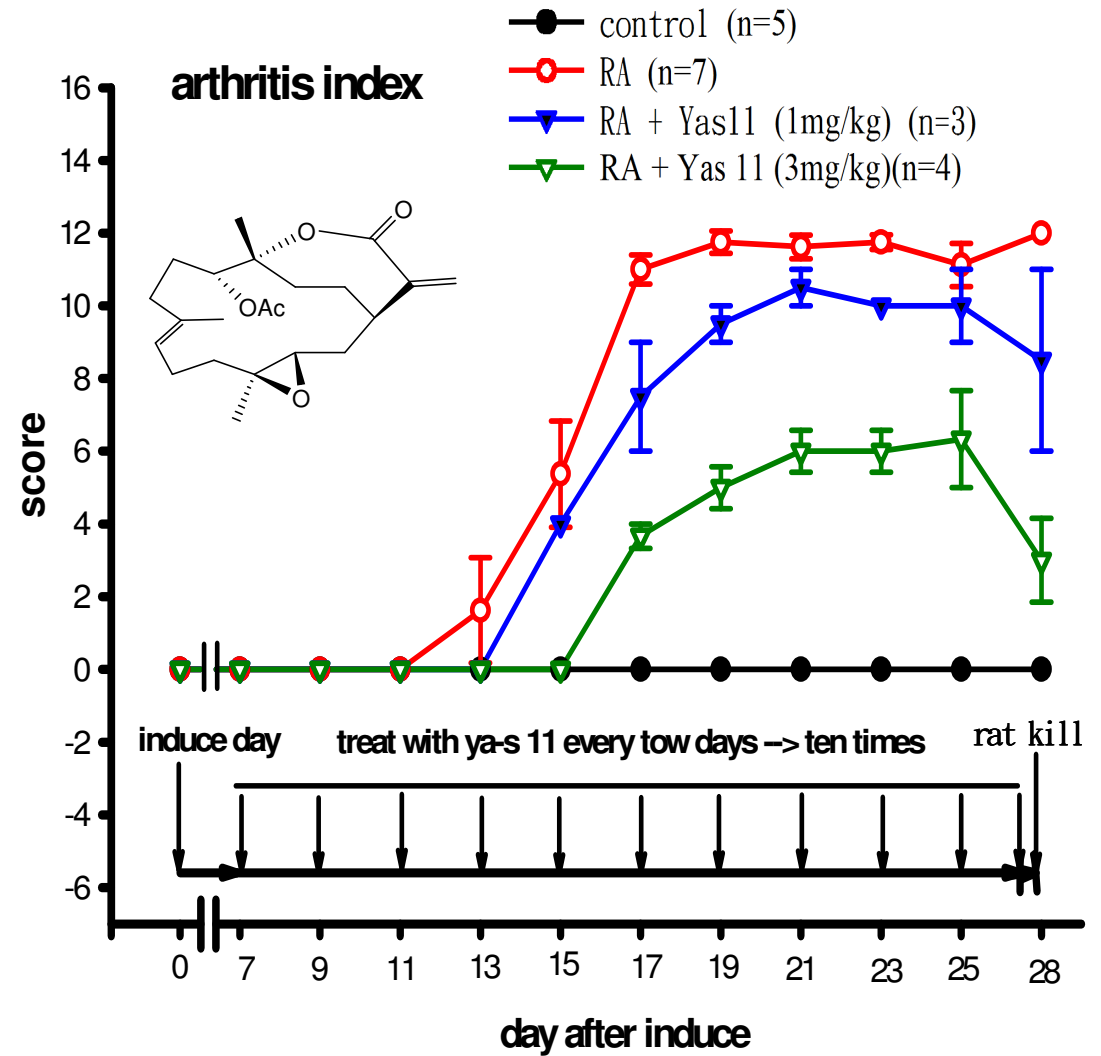
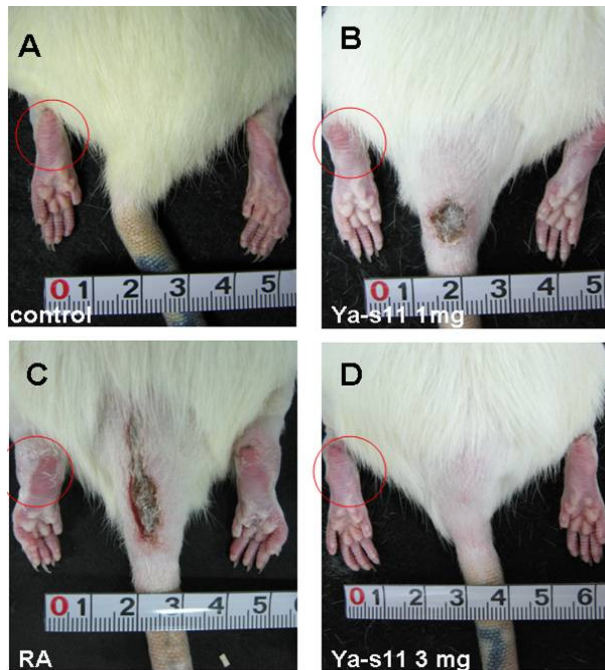
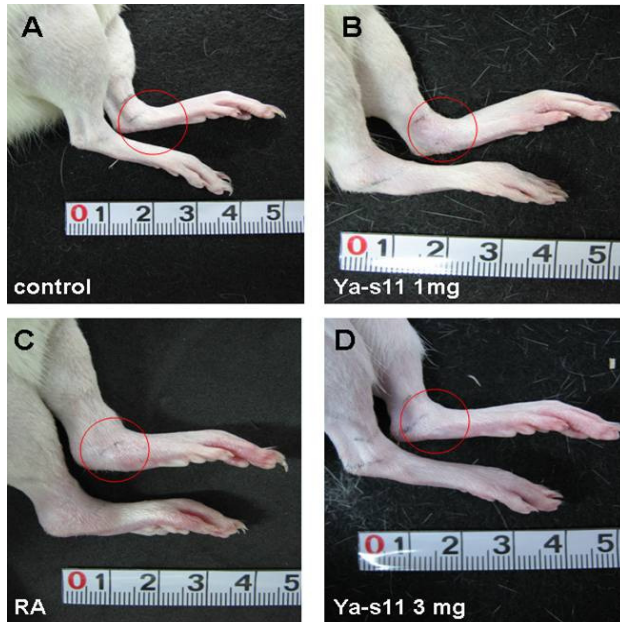




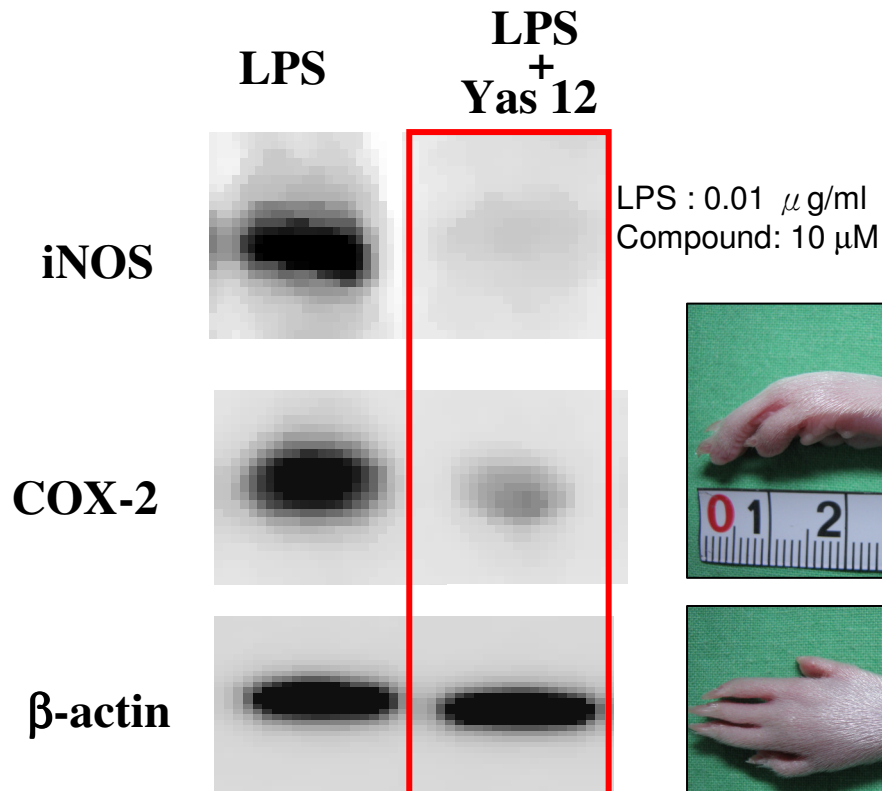
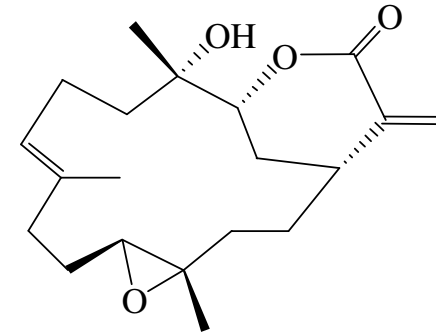


國立海洋生物博物館 珊瑚養殖研究人員- 黃意筑

# The therapeutic effects of Yas11 on rheumatoid arthritis.



# Anti-inflammatory activity of Yas12, isolated from the farming soft coral *Sinularia flexibilis*

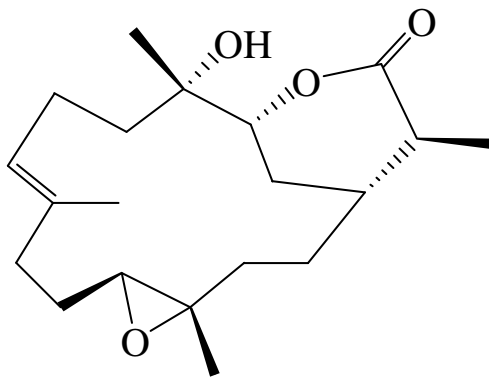


Control

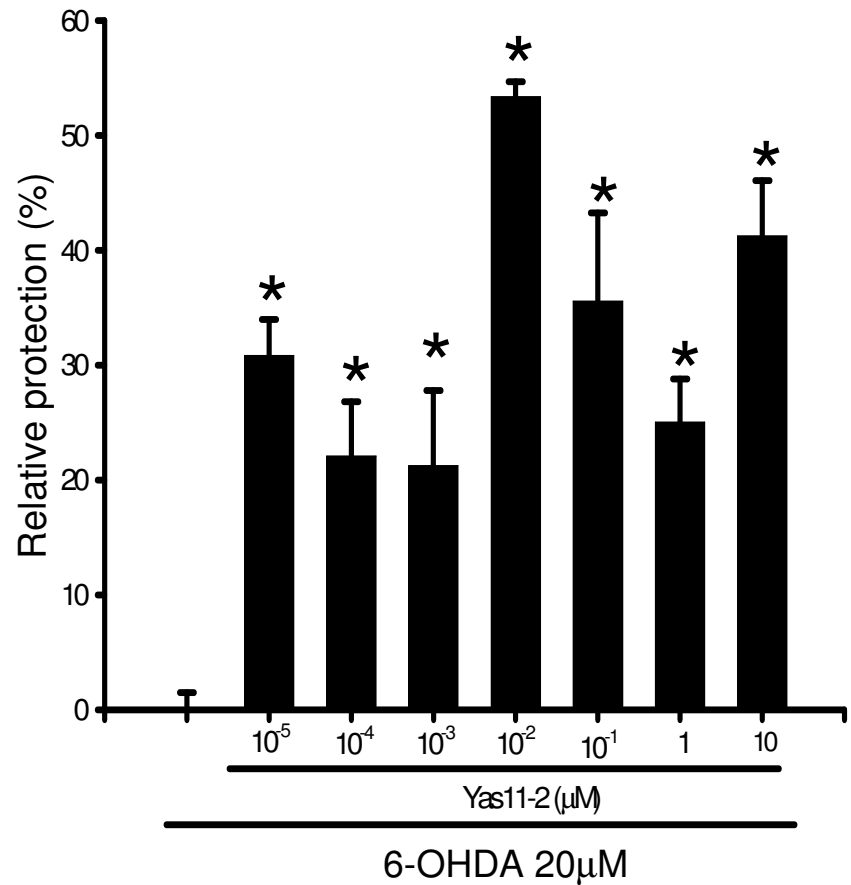
Carrageenan  
(紅藻膠)

Carrageenan +  
Yas 12 10 mg

# The neuroprotective activity of Yas 11-2 isolated from farming soft coral *Sinularia flexibilis*



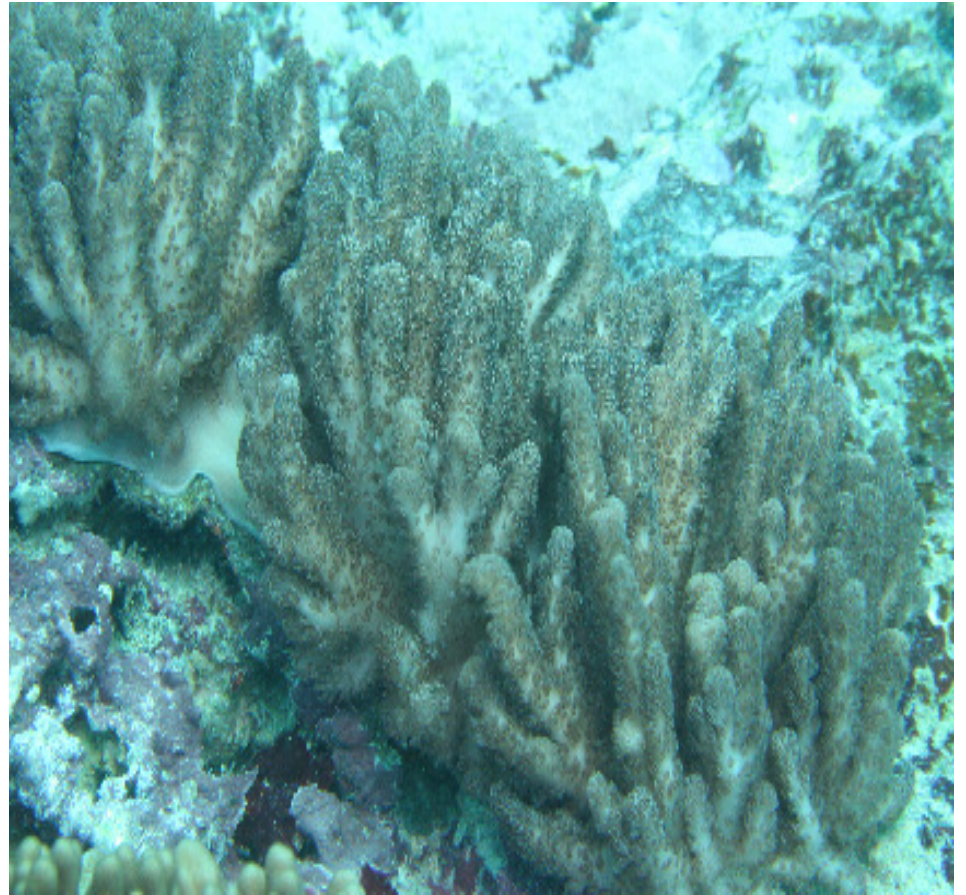
*In vitro* neuroprotective activity against the damage of 6-hydroxydopamine toward neuroblastoma SH-SY5Y cell.



**Cultured and Wild-Type Soft Corals**  
*Klyxum simplex*



**Culture**



**Wild-Type**

# Organism: *Briareum* spp.

- The samples were collected and transplanted in 2003, off the southern Taiwan coast.



Cnidaria

Anthozoa

Gorgonacea

Holaxonia

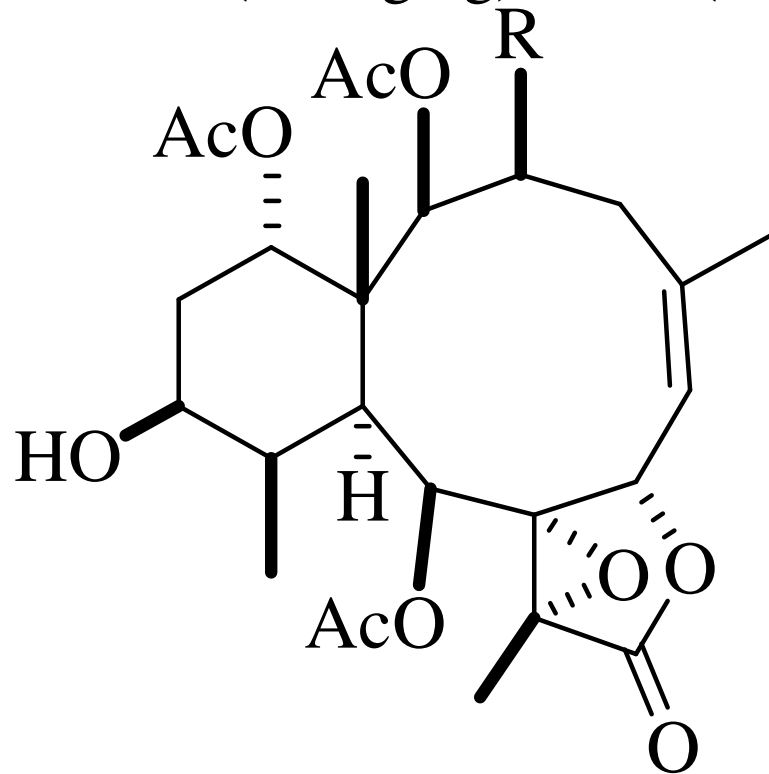
Briareidae

*Briareum*

*excavatum*

# Ex B and C

- Ex B (5-10 g/kg); Ex C (2-4 g/Kg)



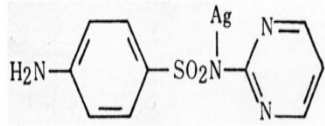
Ex B = >50, >50, >50, >50

- P-388 : 老鼠血癌細胞
- KB : 人類鼻咽癌細胞
- A549 : 人類肺癌細胞
- HT-29 : 人類腸癌細胞



## 背景介紹

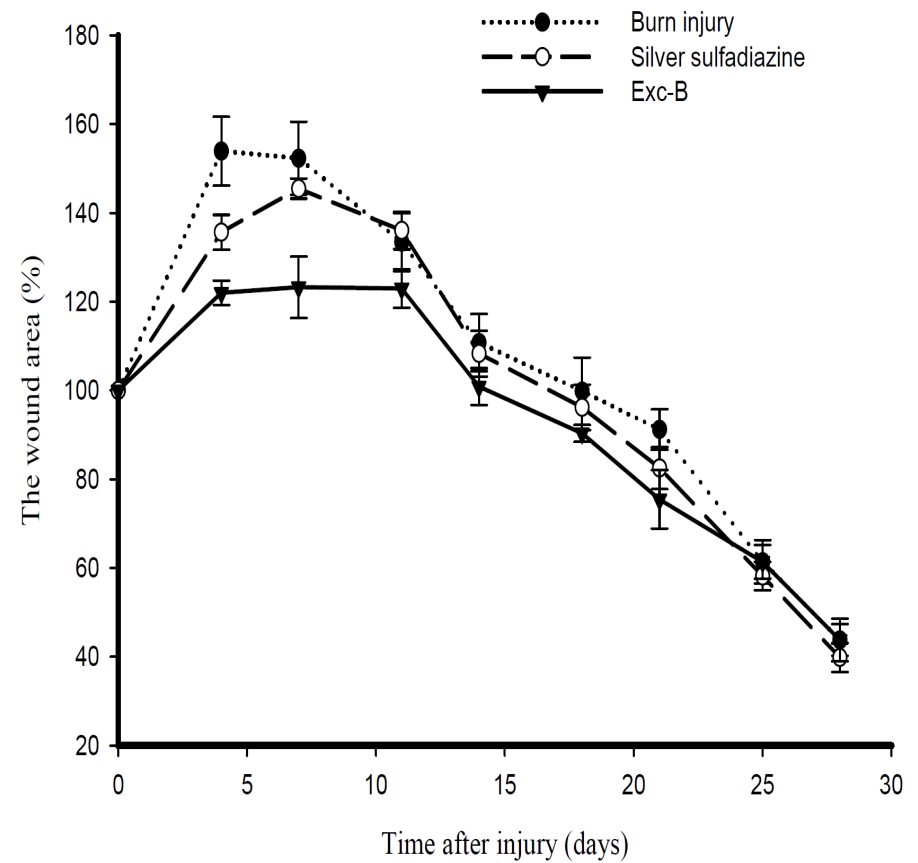
• 磺胺嘧啶銀(silver sulfadiazine)--1970年代所發表局部燒燙傷的抗菌藥物。

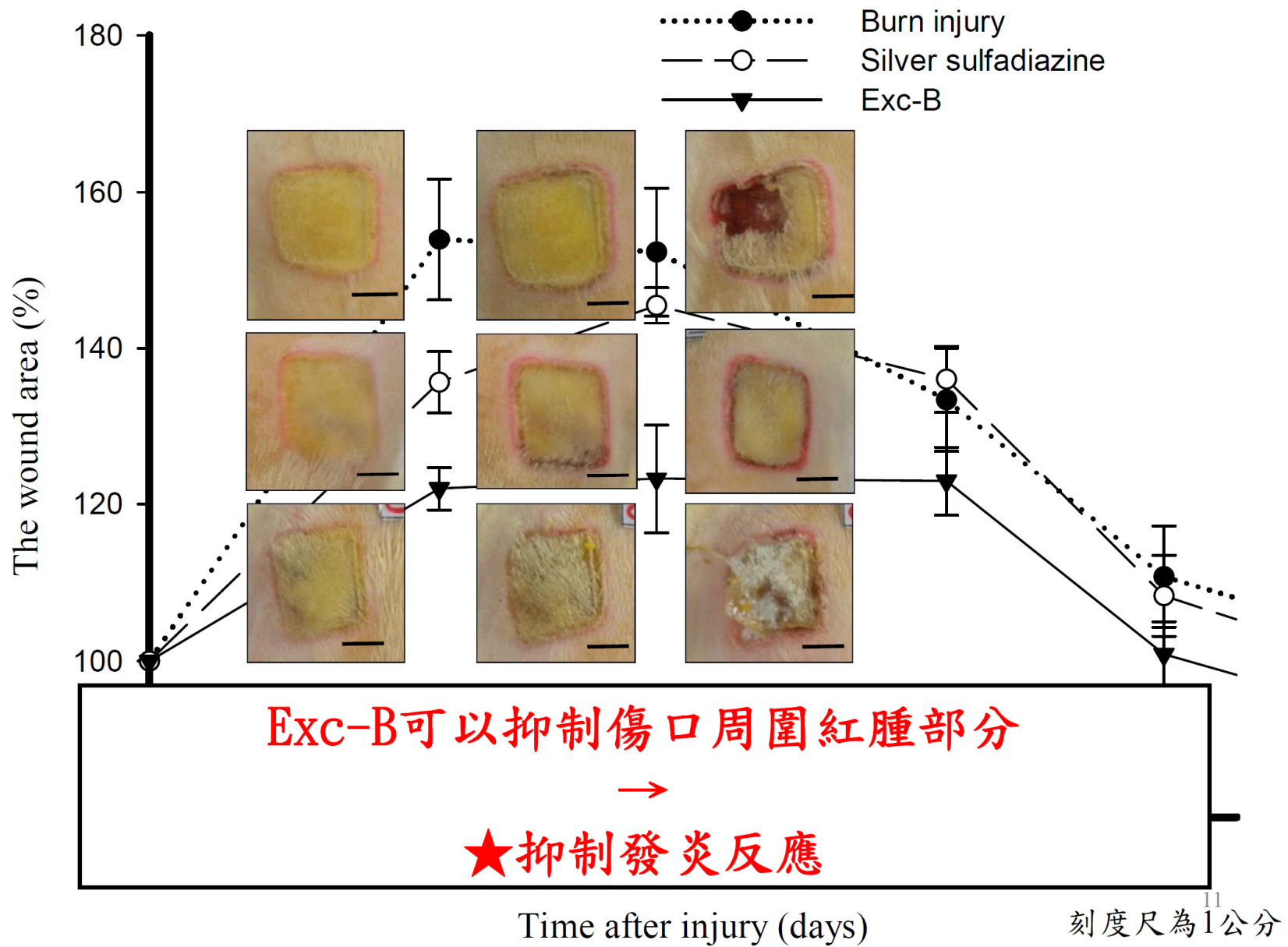


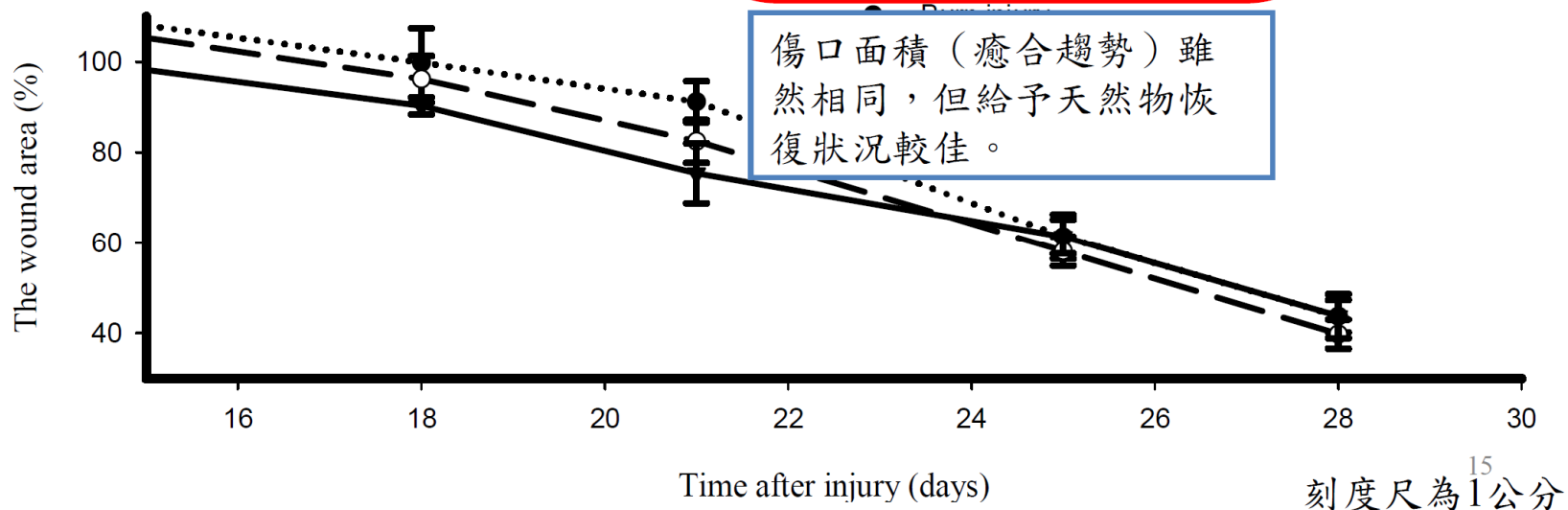
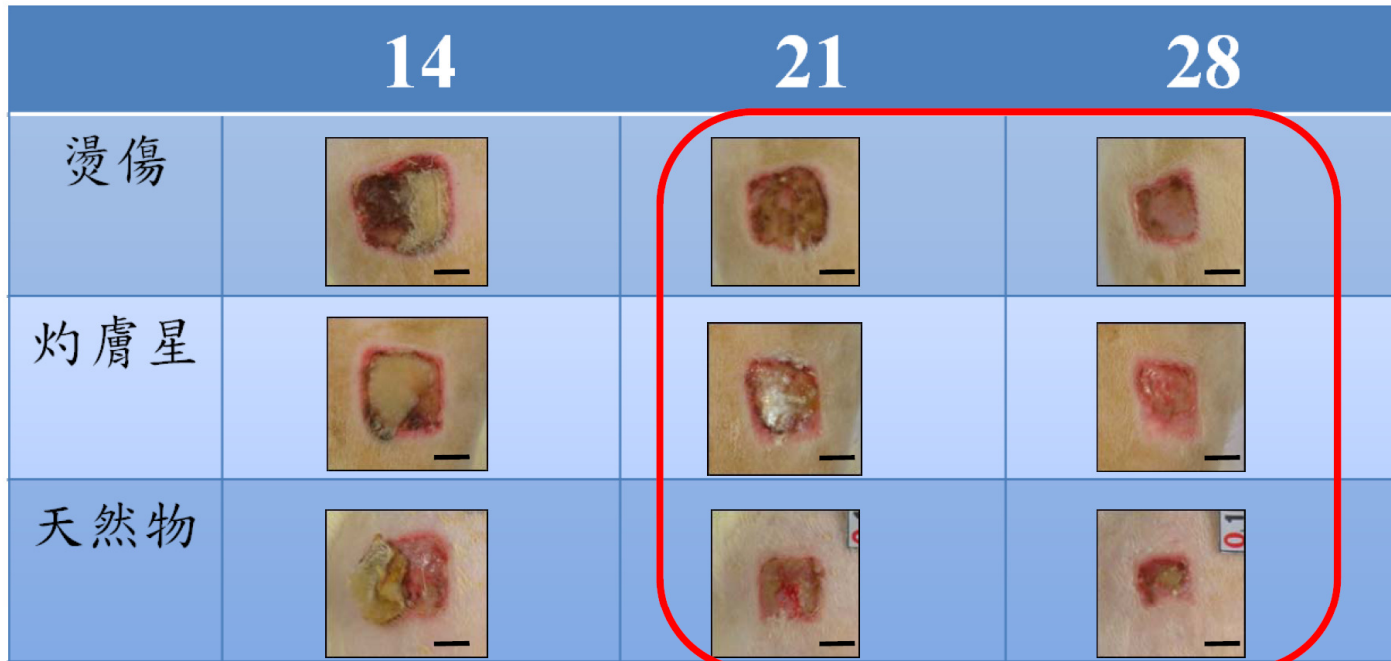
- 目前最普遍被用於治療或預防燒燙傷所引起之感染。
- 廣效性抗菌力，對許多革蘭氏陽性及陰性細菌均有殺滅功效。
- 市售燒燙傷藥膏之主要成份。



## 傷口恢復趨勢







# 治療效果比較

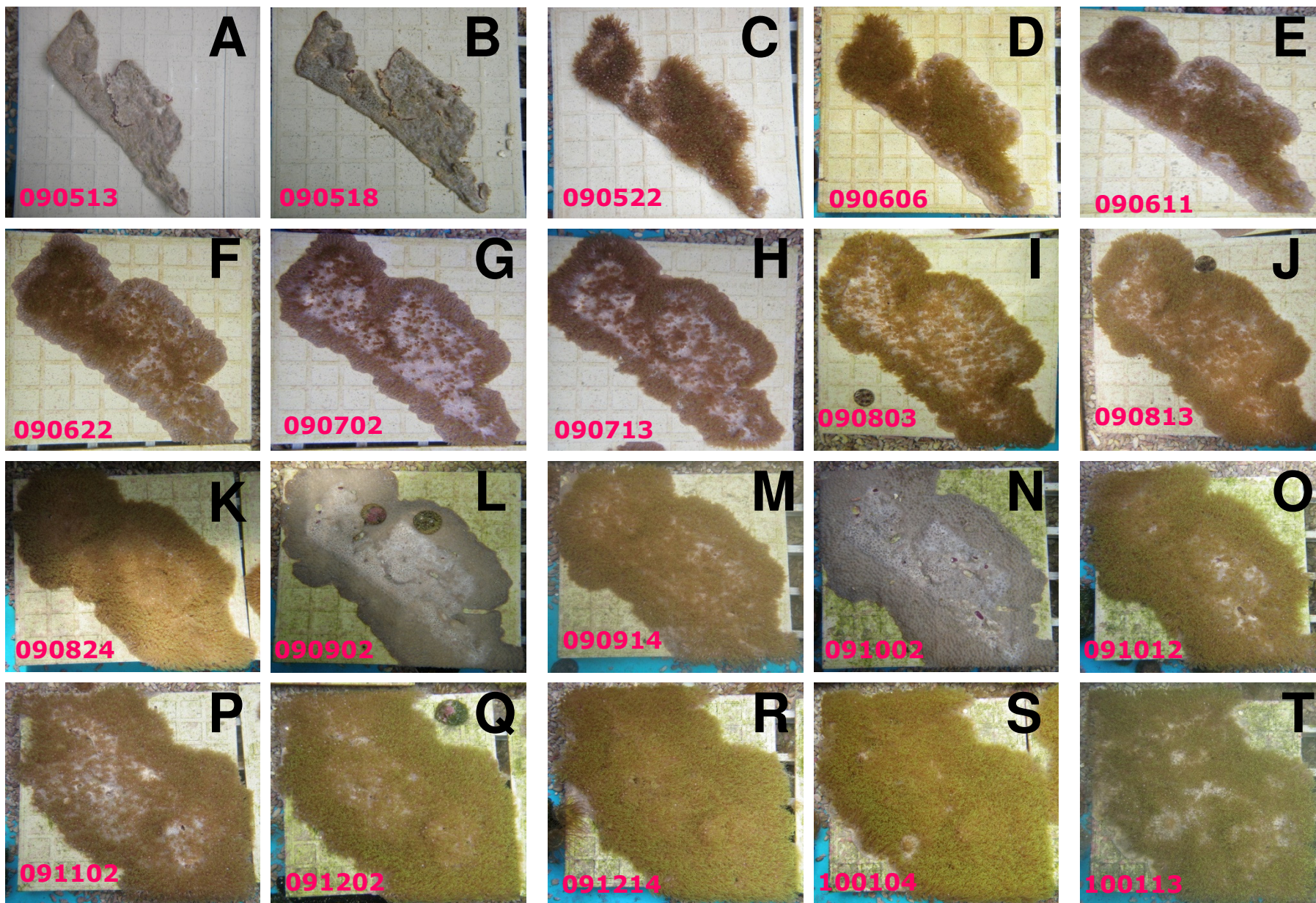
## 磺胺嘧啶銀

- 1970年代發表
- 廣效殺菌
- 目前廣泛用於燒燙傷外用
- 影響傷口癒合
- 安全性有疑慮
- 需要一個新的化合物來治療燒燙傷

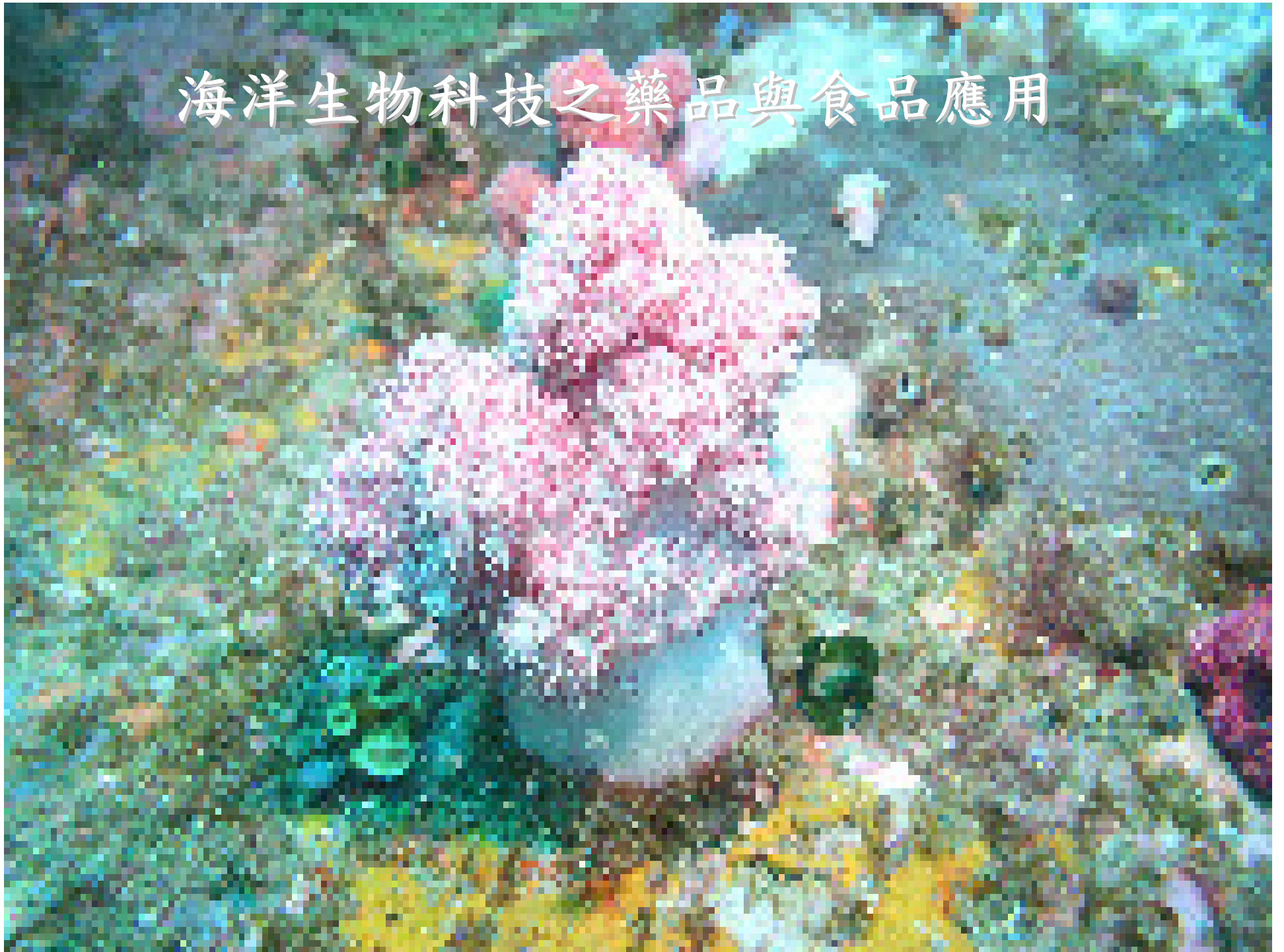
## Excavatolide B

- 來自養殖型珊瑚
- 離體、活體抗發炎
- 10天內顯著促進傷口癒合 ✓
- 傷口復原較佳 ✓
- 減少疤痕 ✓
- 適合用於治療燒燙傷 ✓

# 成長史



# 海洋生物科技之藥品與食品應用





# 藥物與天然藥物的關係





# 何謂毒？

- 對健康或生命有害的物質。

下痢 昏迷  
發燒 腫痛  
.....

死亡

# 有什麼毒？

- 天然毒：
  - 動物毒
  - 植物毒
  - 微生物毒
- 人工毒：
  - 重金屬毒
  - 有機化學毒
  - 輻射毒

## •重金屬毒 (綠牡蠣事件)

民國七十五年（1986年）二仁溪發生：綠牡蠣事件。

牡蠣怎麼會變成綠色的呢？

原因在於二仁溪的兩岸，廢五金業者焚燒廢五金及利用鹽酸、硫酸、硝酸等強酸洗廢五金，而使用過的廢酸液中含有高濃度的重金屬，沒有經過處理就排入二仁溪中，隨著溪水流到海裡，於是在出海口附近養殖的牡蠣就大量吸收『銅離子』後，體內蓄積高量的銅，顏色轉變成綠色，被稱之為「綠牡蠣」(Green oyster)。

# 生物爲什麼要毒？

- 保護自己的生命及種族的延續。
  - 攻擊
    - 掠食、主動的防禦
  - 防禦
    - 驅敵、避敵、避免被吃

**化學防禦**：天然物(毒)常被產生它的生物用作防禦外侮；

植物：分泌苦味或有毒二次代謝物防止動物（包括昆蟲）的侵食；

昆蟲：製造有毒物質以防止鳥類之掠食；

植物：由根部分泌有毒天然物到土壤去毒殺侵入其生存空間之雜草林木；或在受到病原菌、真菌入侵時會分泌抗生物質對抗入侵的微生物；

北美之臭鼬鼠在有外敵接近時會噴出味道極臭的含硫天然化合物；

化學防禦使具有此機制之植物、昆蟲及一些行動緩慢、體型較小，又缺乏物理防禦機制之生物可加強競爭及生存的優勢。

# 海洋藥物的簡史

黃帝內經-烏賊骨與茜草二藥配以雀卵、鮑魚汁治療血枯。

神農本草經-海藻有破散結氣的功效

本草綱目-海星治胃病

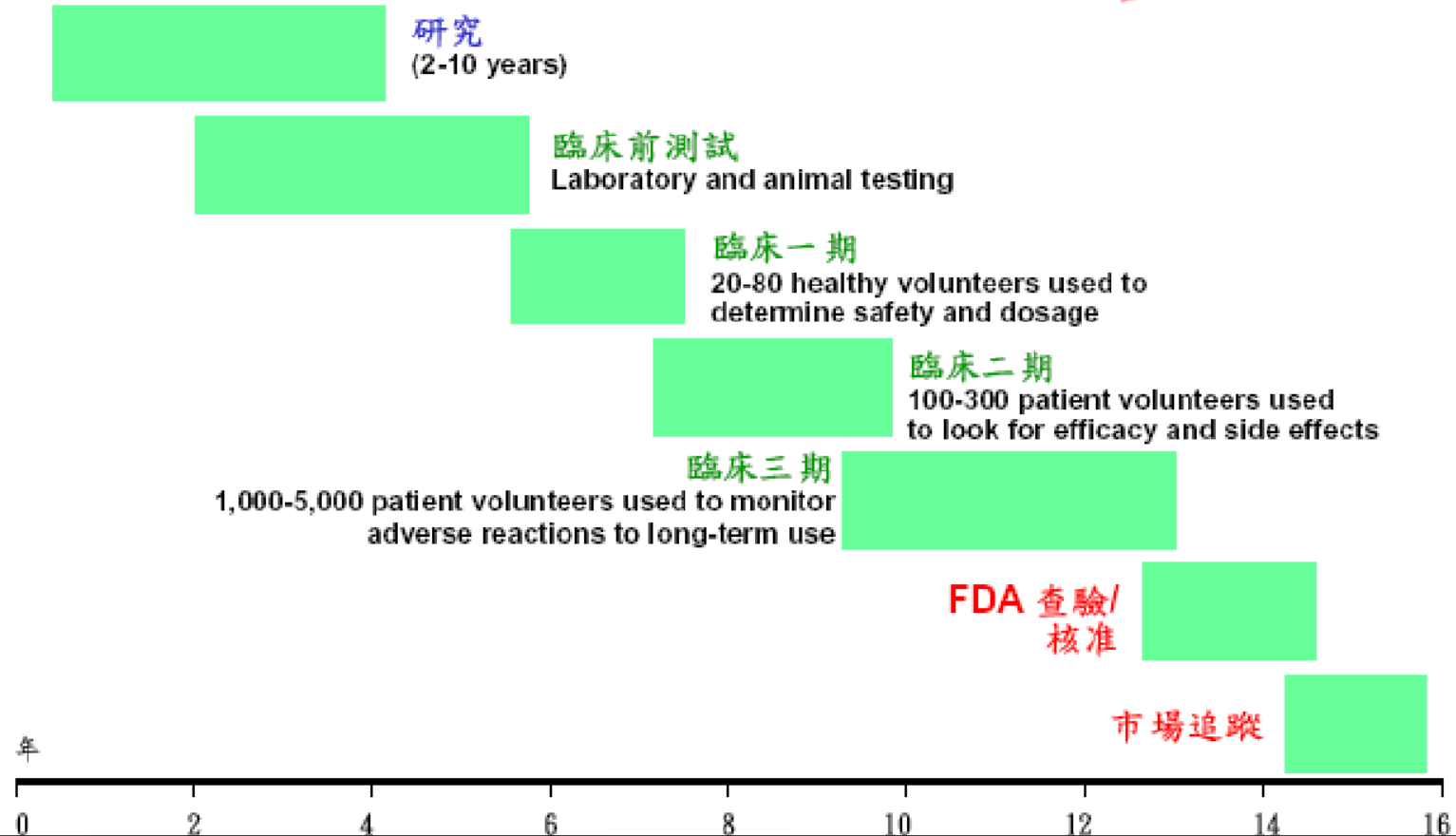
本草綱目拾遺-共收集100餘種海洋藥物。

Marine Pharmacology -1969年由Baslow等人

Drugs from the Sea - 2000年由Fusetani等人

# New drugs from research for approve

~16 年 : ~ 9 億美元 (270 億新台幣)



Compound: 10000 → 500 → 30 → 10 → → → 1-3

From 太景製藥

# 新藥開發上市流程

流程	目的	試驗樣本及數目
試驗樣本及數目	尋找新藥標的	實驗室、細胞株及動物
<b>Pre-Clinical Trial</b>	安全性、生物活性試驗	實驗室及動物試驗
<b>investigational new drug; IND</b>	<b>FDA</b> 審查資料	
<b>Phase I Clinical Trial</b>	安全性及劑量確認	<b>20-80</b> 名健康志願者
<b>Phase II Clinical Trial</b>	有效性及副作用	<b>100-300</b> 名病患志願者
<b>Phase III Clinical Trial</b>	有效性確認及長期使用反應監測	<b>1000-3000</b> 名病患志願者
<b>new drug application; NDA</b>	申請上市送 <b>FDA</b> 審查	
<b>Phase IV Clinical Trial</b>	上市後長期安全性監視	

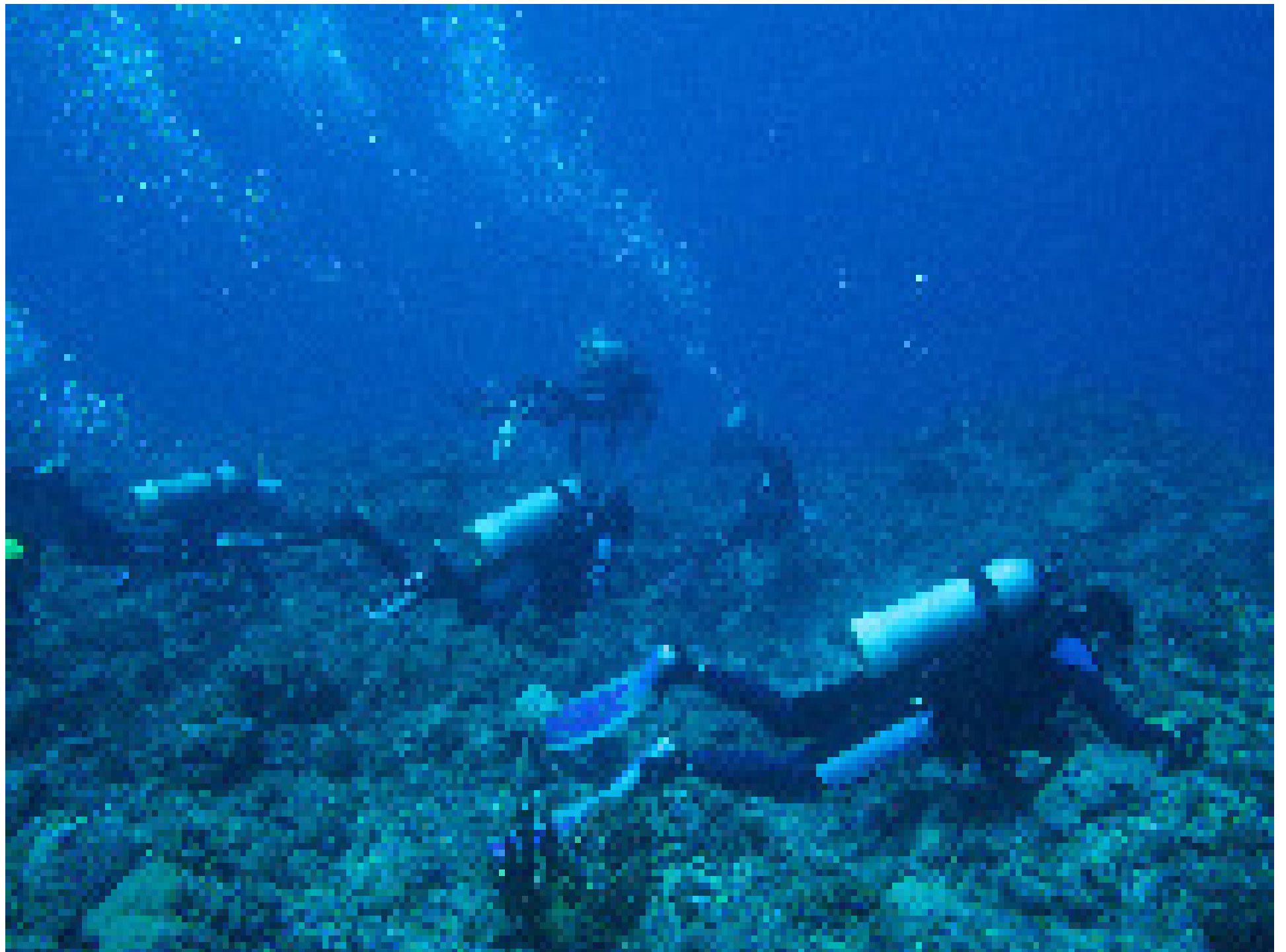


表 2. 美國 FDA 新藥上市之成功率與花費

項目	花費時間(年)	各階段成功率	核准上市機率	花費(億美元)
<b>Drug discovery</b> 新藥發現	<b>1-10</b>	<b>2.5-5%</b>	<b>0.01-0.02%</b>	
<b>Pretrial; Pre-clinical trial</b> 臨床前試驗	<b>3-7</b>	<b>2%</b>	<b>0.1%</b>	<b>0.15-0.30</b>
<b>IND; Investigational New Drug</b> 新藥調查申請	<b>0.1-1</b>	<b>85%</b>	<b>20%</b>	
<b>Phase I clinical trial</b> 第一階段臨床試驗	<b>0.5-3</b>	<b>20%</b>	<b>30%</b>	<b>0.30-0.35</b>
<b>Phase II clinical trial</b> 第二階段臨床試驗	<b>1-3</b>		<b>60%</b>	<b>0.50-1.00</b>
<b>Phase III clinical trial</b> 第三階段臨床試驗	<b>2-4</b>		<b>70%</b>	<b>1.00-3.50</b>
<b>NDA; New Drug Application</b> 新藥上市申請	<b>0.2-7</b>			
<b>Phase IV clinical trial</b> 第四階段臨床試驗	<b>長期</b>			<b>0.50-1.60</b>

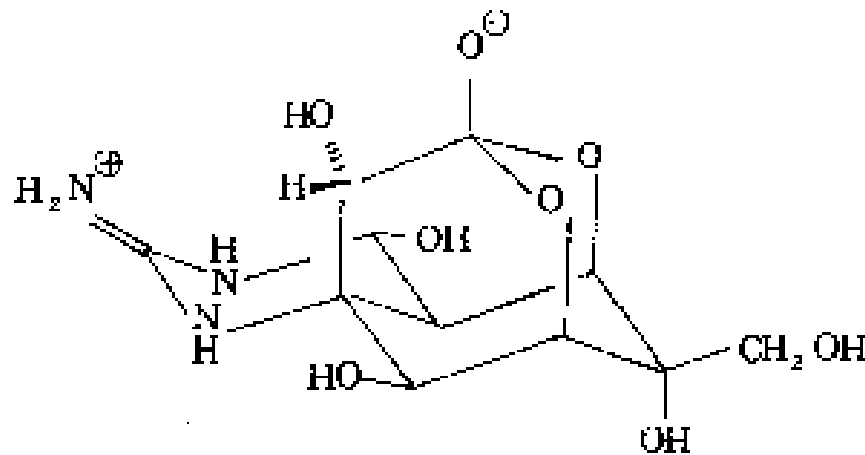






## 河豚毒的化學構造式

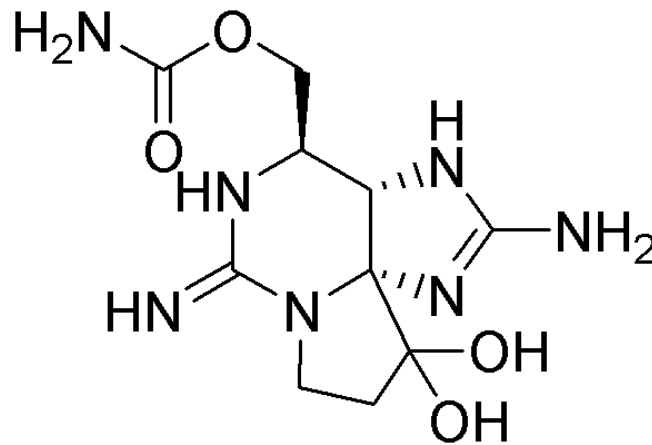
河豚所具有的河豚魚毒，是一種神經系的毒素，對老鼠的最低致命量為 $8 \mu\text{g}/\text{kg}$ （腹腔）。



河豚毒是一種神經毒，可以阻斷細胞膜上的鈉離子通道，斷絕神經傳導，引發麻木，無力，頭暈等症狀嚴重者導致死亡。

# 貝毒 (saxitoxin)

- 貝毒 (saxitoxin) 其實是由於貝類吸收了渦鞭毛藻產生的毒素。渦鞭毛藻大量繁殖時，其中一種 *Gonyaulax catenella* 所分泌的毒素是貝毒的來源。這種神經系毒素對小鼠的最低致命量約為  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  (靜脈)。

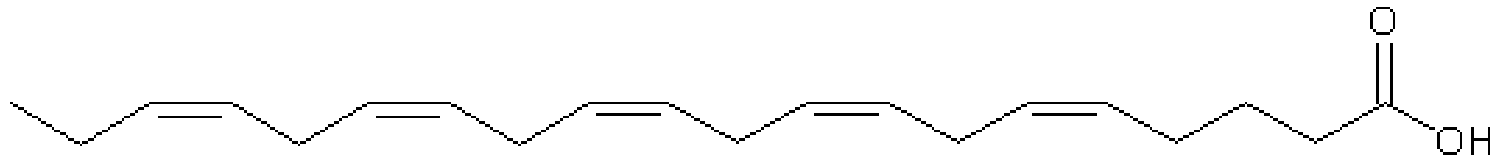


# 海參

在 1952 年，分析出海參含有一些化學成分，命名為海參毒素。因為它的結構很像皂苷（saponin）的配醣體化合物，所以又稱作「海參皂苷」。皂苷這種活性物質在人參中也有，稱作「人參皂苷」。皂苷主要存在於植物體內，例如大豆、穀類、番茄等植物中。到目前為止，在動物體內只有在棘皮動物的海參與海星體內可以發現皂苷。

# 海洋心腦血管藥物研究

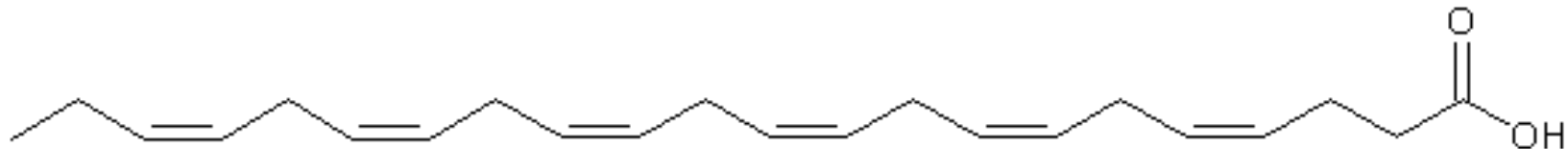
1. 多元不飽合脂肪酸 (EPA 和 DHA)-具有抑制血栓形成和擴張血管作用。



Eicosapentaenoic Acid (EPA) (20:5 n-3)

*Figure by RMB*

**$\omega$ -3脂肪酸C<sub>20:5</sub> EPA**



Docosahexaenoic Acid (DHA) (22:6 n-3)

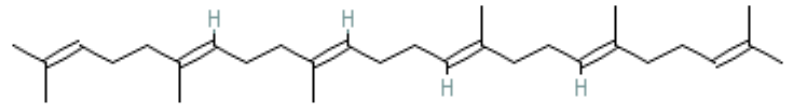
*Figure by RMB*

**$\omega$ -3脂肪酸C<sub>22:6</sub> DHA**



# 海洋心腦血管藥物研究

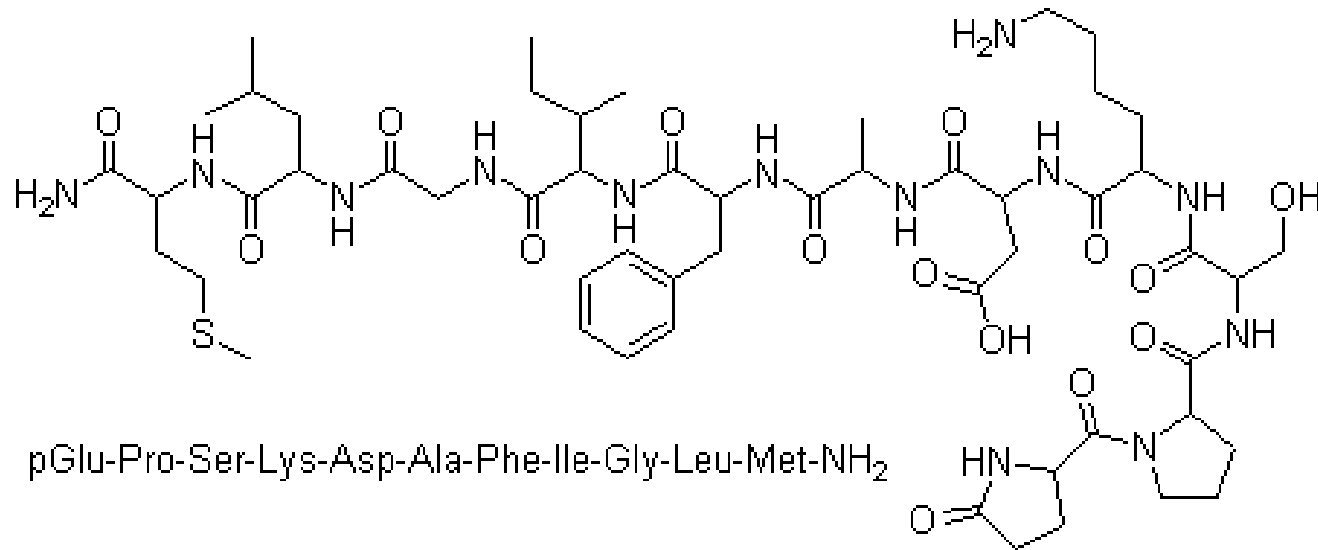
1. 促進血液循環
2. 活化身體機能細胞
3. 消炎殺菌
4. 修復細胞



角鯊烯 (Squalene)

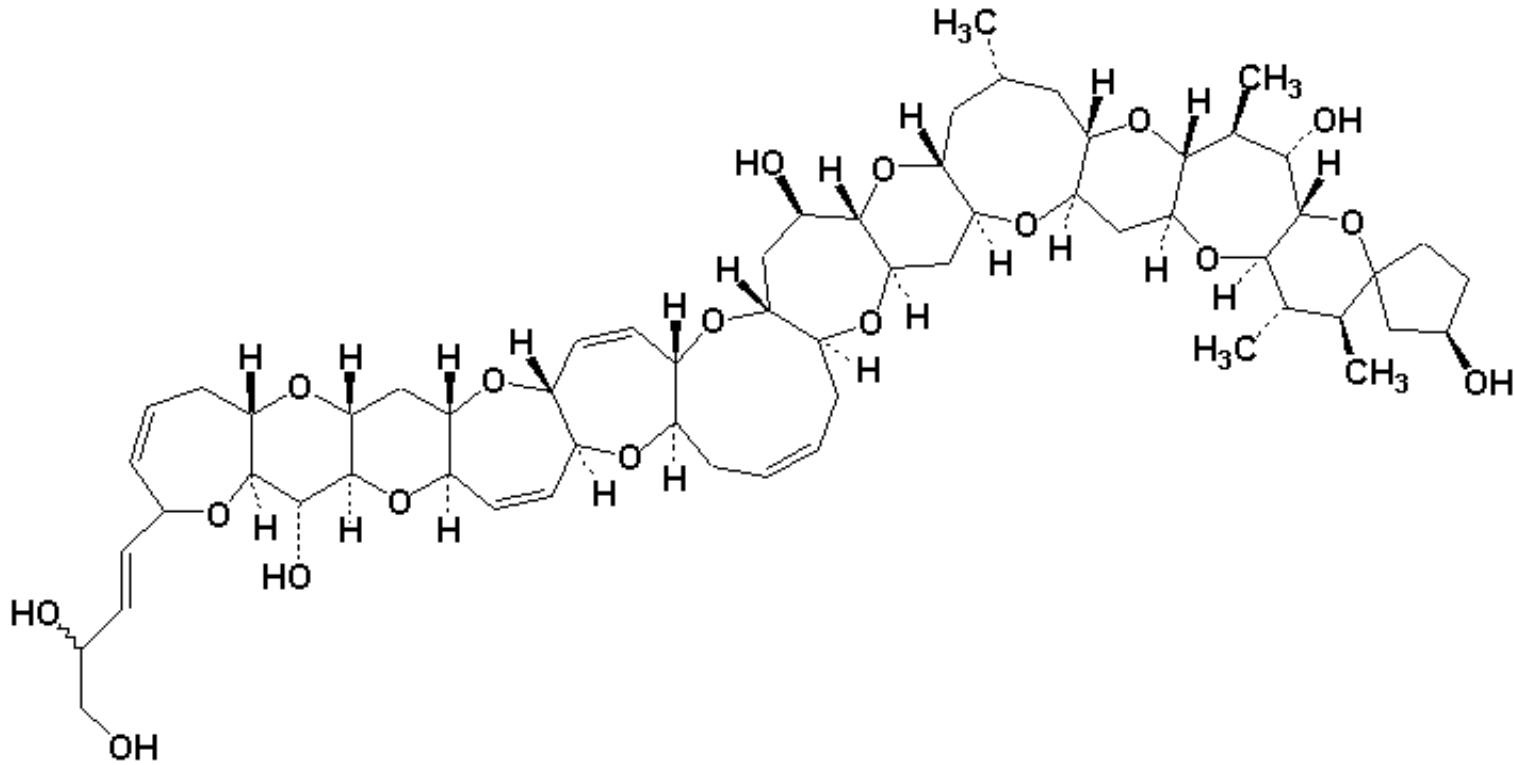
# 海洋心腦血管藥物研究

## 海洋生物毒素：



Dehme等於1973年在軟體動物麯香蛸（*Eledone moschata*和*Eledone aldrocandi*）中分離出麯香蛸毒素（Eledoisin），具有持續的降壓作用

# 海洋心腦血管藥物研究

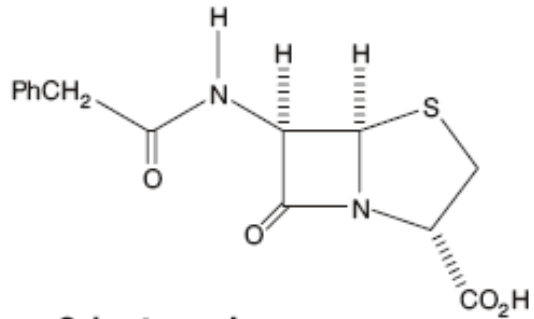


崗比毒甲藻 (*Gambierdiscus toxicus*)中分離出西加毒素(CTX)，具有強心功效。

**螺旋藻類**：對高血脂和動脈粥樣硬化有良好的預防和輔助作用，目前進一步研究所含成分

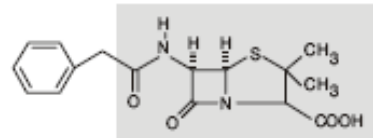
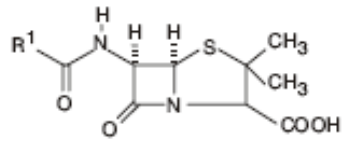
# 海洋抗菌和抗病毒藥物研究

1. 由藍細菌 *Nostoc ellipsosporum* 中分離出含有101個氨基酸組成的蛋白質Cyanovirin-N，此化合物能有效抑制HIV病毒
2. 頭孢菌素類抗生素 - 本類藥可破壞細菌的細胞壁，並在繁殖期殺菌。對細菌的選擇作用強，而對人幾乎沒有毒性，具有抗菌譜廣、抗菌作用強、耐青黴素酶、過敏反應較青黴素類少見等優點。所以是一類高效、低毒、臨床廣泛應用的重要抗生素。

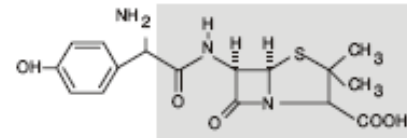


**$\beta$ -lactam ring**

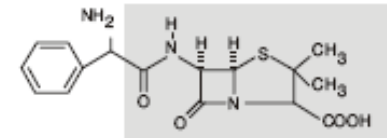
**Penicillin**



Benzylpenicillin

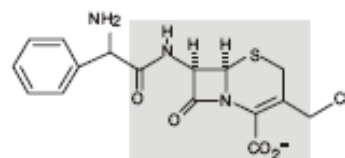
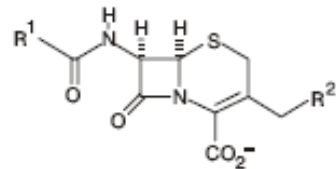


Amoxicillin

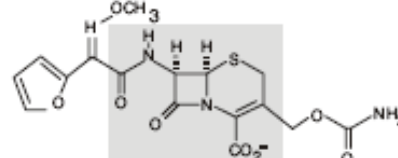


Ampicillin

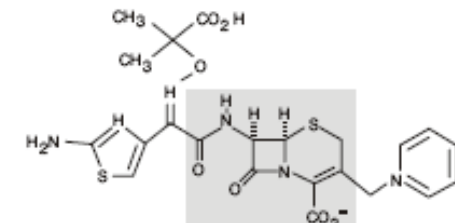
**Cephalosporin**



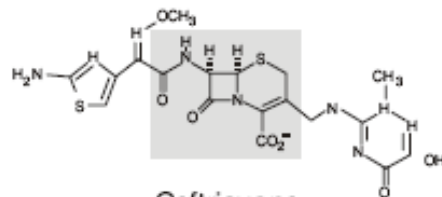
Cefaclor



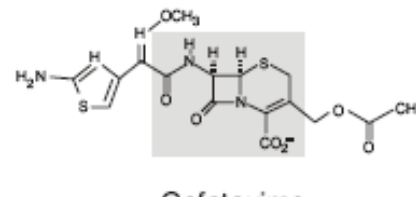
Cefuroxime



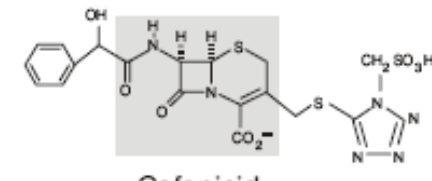
Ceftazidime



Ceftriaxone

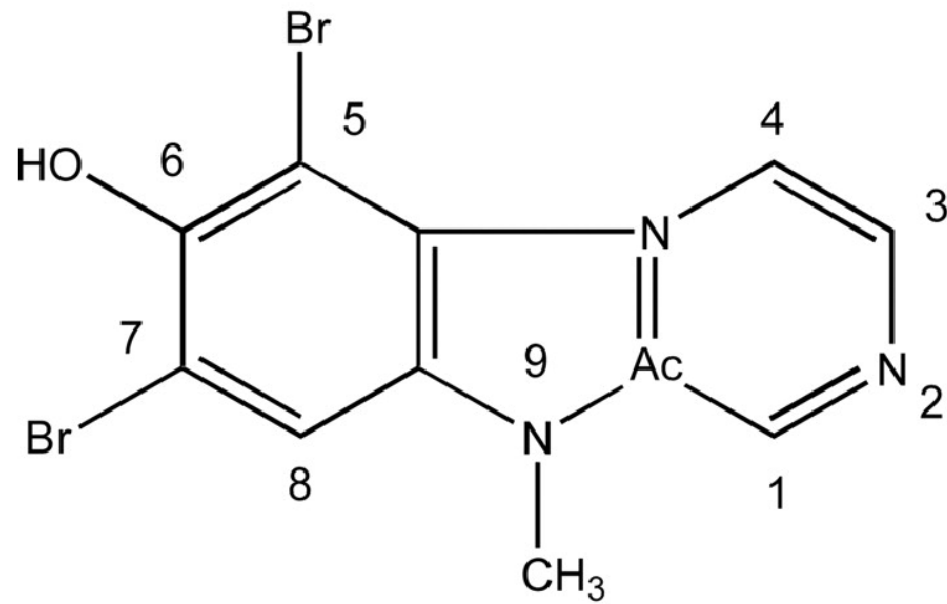


Cefotaxime



Cefonicid

3. 被囊類鮑螺(*Eudistoma olivaceum*)動物體內分離出的eudistomins類具有抗病毒活性

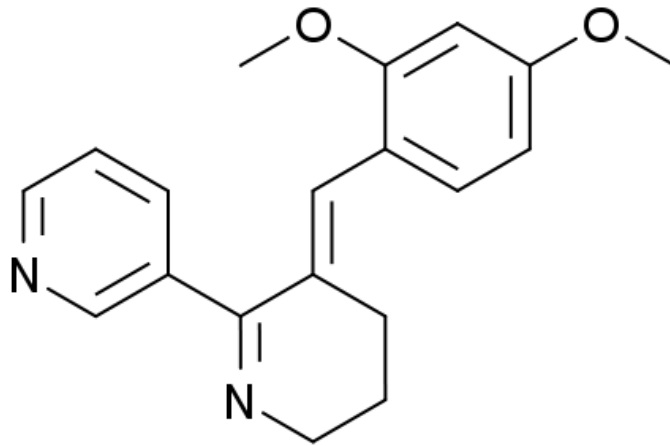


Eudistomin D

# 海洋消化系統藥物研究

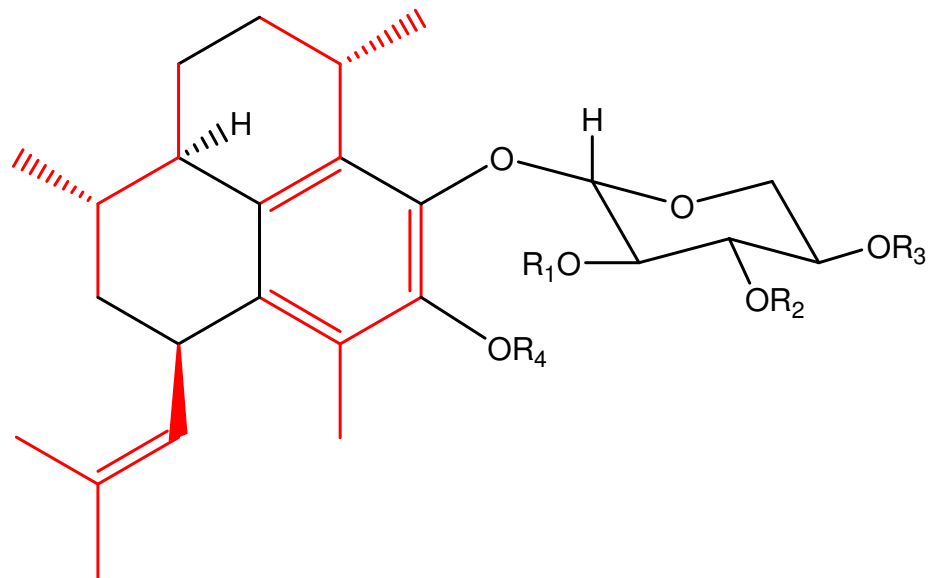
海星所提取的皂苷和總皂苷對胃潰瘍的具有癒合作用目前已進入臨床試驗。

# 海洋抗老年性痴呆藥物研究



紐形動物類 (Nemertea) 分離出得到一種化合物命名為 GTS21，具有抗老年性痴呆又稱阿茲海默病





**Pseudopterosin A** :  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$

**Pseudopterosin B** :  $R_1 = OAc, R_2 = R_3 = R_4 = H$

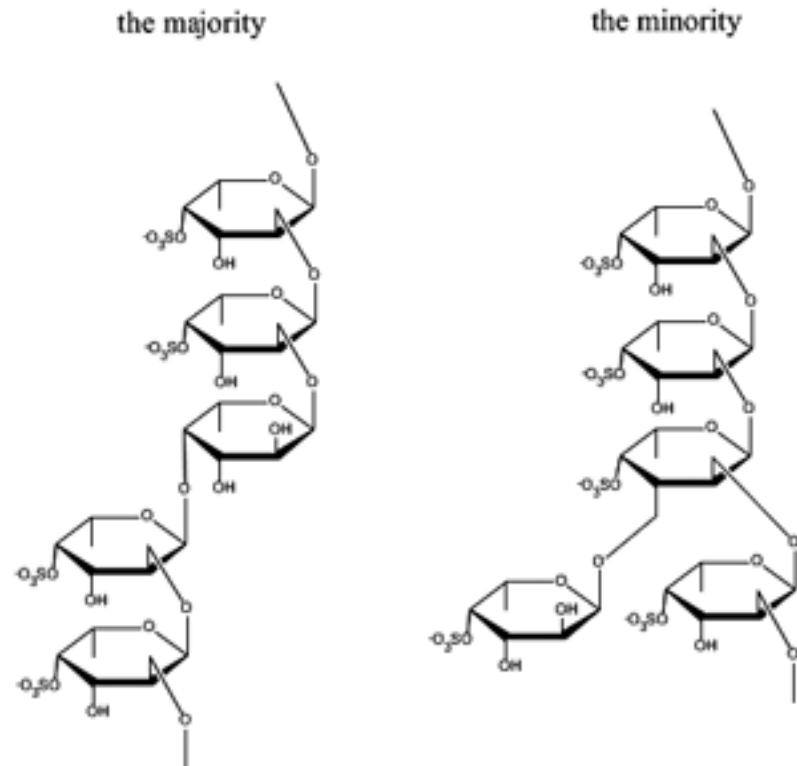
**Pseudopterosin C** :  $R_2 = OAc, R_1 = R_3 = R_4 = H$

**Pseudopterosin D** :  $R_3 = OAc, R_1 = R_2 = R_4 = H$

1983年在巴哈馬海域所採集海鞭(*Pseudopterogorgia elidabethae*)中分離到一類抗發炎的化學成份 Pseudopterosins。目前此類化合物已由知名廠商雅詩蘭黛(Estee Lauder)用於化妝品上。

# 海洋泌尿系統藥物研究

褐藻糖膠(Fucoidan, FPS)具有抗凝血、降血脂、防血栓、抗腫瘤，臨床上用於治療心臟、腎血管病，特別對改善腎功能、提高腎臟對肌酐的清除率作用尤為明顯。



Structure unit of Fucoidan



**Thanks for your attention !**