



# 林業復甦的新契機

張上綱／國立臺灣大學森林學研究所教授

## —林木天然藥用成分之開發與應用



(李俊傑攝)

近年來隨著地球環境與保育觀念的改變，森林資源之經營利用必需作調整，再加上環保意識的全面覺醒，因此，「如何在水續經營利用森林的原則下賦予林木新的利用方向與價值」是頗值得林業人員深思且具挑戰性的課題。人們除了將林木供作建築、家具及製漿等工業用材外，更應重視它所能提供予人類健康、醫療與公益的功能。

臺灣位處於亞熱帶，森林面積佔一半以上，由於地理環境、地形與氣候得天獨厚，蘊育了豐富且多樣化的森林，其中更有不少世界著名的珍貴樹種，如：臺灣扁柏、紅檜、臺灣杉、臺灣肖楠等。這些木材不但耐久性佳，並常散發出特殊且令人歡愉之芳香氣味，這些賦予木材耐久性與獨特香味的特殊

成分泛稱為抽出成分。木材抽出成分的保健、醫療及公益功能一直未受國內林業相關單位與研究人員之重視，此方面的研究成果略顯不足，實枉費我們擁有豐富且多樣化的森林，殊為可惜。事實上，由天然物尋求新藥來防治人類之疾病，實已成為現今醫藥界的研究主流之一。有鑑於此，最近幾年，筆者積極從事本土樹種木材抽出成分生物活性

之研究，獲得一些具體成果。以臺灣特有經濟樹種-臺灣杉(*Taiwania cryptomerioides* Hayata)為例，由其心材抽出成分的系列研究結果證實，臺灣杉心材中含有許多具生物活性之萜類(terpenoids)、木酚素(lignans)等成分，其中涵蓋了抗真菌、抗白蟻、抗細菌，抗蟎，甚至包括與人類生理機能相關之抗腫瘤功效。

臺灣杉為本土樹種，亦為國內重要造林樹種之一，它被證實具有極優異的耐腐朽性質，可與檜木類木材相媲美。為了瞭解台灣杉之抽出成分與其耐腐朽性的相關性，筆者將台灣杉心材甲醇抽出物予以分離、純化，再將抽出物之正己烷可溶部(Hex)、氯仿可溶部(Chl)、乙酸乙酯可溶部(EA)、甲醇可溶部(MeOH)及分離所得之純化合物，以標準菌

種: *L. sulphureus* 褐腐菌與 *C. versicolor* (亦稱為 *T. versicolor*) 白腐菌進行耐腐朽性試驗, 試驗結果以抗菌指數(antifungal index)和抑制50%生長的濃度值(inhibition concentration, IC50)表示之。抗菌指數愈大, 表示抗菌活性愈強(即抗菌效果愈好); 而抗菌活性愈強, 則抑制50%生長的濃度值會愈小。臺灣杉心材之9種成分在100  $\mu$ g/ml的濃度下, 對 *C. versicolor* 白腐菌之抗菌指數大小順序分別為:  $\alpha$ -cadinol (100.0%) > ferruginol (50.1%) > taiwanin C (48.6%) > savinin (38.8%) >  $\alpha$ -cedrol (32.1%) > helioxanthin (29.8%) > hinokiol (26.2%) > sugiol (20.8%) > taiwanin A (19.0%), 而對 *L. sulphureus* 褐腐菌之抗菌指數大小順序則為:  $\alpha$ -cadinol (100.0%) > taiwanin C (66.3%) > savinin (56.0%) > ferruginol (51.3%) > helioxanthin (34.5%) >  $\alpha$ -cedrol (32.1%) > hinokiol (27.5%) > taiwanin A (19.0%) > sugiol (8.8%)。由此可知,  $\alpha$ -cadinol 具有極強之抗腐朽菌活性, 於100  $\mu$ g/ml的濃度下可完全抑制 *C. versicolor* 白腐菌及 *L. sulphureus* 褐腐菌的生長。進一步試驗得知,  $\alpha$ -cadinol 對 *C. versicolor* 和 *L. sulphureus* 的IC50值均為10  $\mu$ g/ml; 而 ferruginol 對 *C. versicolor* 和 *L. sulphureus* 的IC50值均為100  $\mu$ g/ml; savinin 及 taiwanin C 對 *L. sulphureus* 的IC50值則為100  $\mu$ g/ml。

至於台灣杉抽出成分之抗白蟻特性, 以台灣常見且危害最劇烈的台灣家白蟻(*Coptotermes formosanus* Shiraki) 進行14天抗白蟻試驗, 試驗期間, 每天調查白蟻死亡數並計算白蟻死亡率(termite mortality)。台灣杉心材抽出成分中  $\alpha$ -cadinol、cedrol 與 ferruginol 三種成分在5 mg/g的使用量下, 試驗14天後的白蟻死亡率大小依序為: cedrol

(50%) >  $\alpha$ -cadinol (30%) > ferruginol (12%), 由此可知 cedrol 抗白蟻活性較其它二種成分強。當 cedrol 的使用量為10 mg/g時, 試驗8天後就將白蟻全部殺死, 即白蟻死亡率為100%。

在日常生活中, 室塵蟎(mite)會使過敏體質者產生過敏性哮喘、過敏性鼻炎、遺傳過敏性皮炎和慢性蕁麻疹等疾病, 被視為影響人體健康的重要因子之一, 因此, 如何有效減少居家環境中之室塵 便成為吾人所關心的話題。筆者為了瞭解台灣杉抽出成分對常見的歐洲室塵蟎(*Dermatophagoides pteronyssinus*, 簡稱 D. p.), 及美洲室塵蟎(*Dermatophagoides farinae*, 簡稱 D. f.) 之生長與活動是否具有抑制活性, 乃進行抗蟻活性(antimite activity)之評估。試驗結果顯示, 台灣杉心材精油對歐洲室塵 (D. p.) 及美洲室塵蟎 (D. f.) 均具有致死力, 當濃度為12.6 (g/cm<sup>2</sup>)時, 經過48 h試驗後, 歐洲室塵及美洲室塵蟎的死亡率分別為67.0%及36.7%。台灣杉心材之主要抽出成分對歐洲室塵及美洲室塵蟎的死亡率分析結果顯示, 3個cadinane骨架化合物之同分異構物的抗蟻活性大小為( $\alpha$ -cadinol > T-muuroiol > T-cadinol, 至於ferruginol則介於T-muuroiol及T-cadinol之間, 由此結果證實( $\alpha$ -cadinol具最強的抗蟻活性, 甚至在濃度低至6.3 (g/cm<sup>2</sup>)時, 無論對歐洲室塵蟎或美洲室塵蟎均有100%的死亡率。由此抗 活性試驗結果可以證明, 台灣杉具有特殊之成分, 若作為室內裝潢材料, 除可享受令人歡愉之芳香氣味外, 亦可以降低引起過敏之室塵 的活動, 營造更舒適之生活居家環境, 有利於人體的身心健康。

配合由天然物尋求新藥來防治人類疾病之新趨勢, 筆者也思索是否可以自臺灣本土



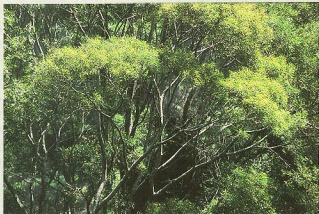
的樹種中尋出具有醫療保健利用價值的天然化學藥品？在眾多本土樹種中，臺灣杉是筆者第一個想到的最佳選擇。爲了評估臺灣杉抽出成分運用於保健醫藥的可行性，首先將臺灣杉精油成分進行抗細菌試驗，所使用之菌種包括大腸桿菌(*Escherichia coli*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、白色表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)及 MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)，並以醫藥界廣泛使用的肉湯稀釋法進行。由臺灣杉各部精油的抗細菌試驗結果顯示，台灣杉葉部精油在濃度爲1000  $\mu\text{g/ml}$ 時並無抑菌效果，而材部精油對糞腸球菌(*E. faecalis*)及金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)則顯現抑菌效果，其中，心材精油的抑菌效果較爲顯著，對於糞腸球菌及金黃色葡萄球菌的MIC值皆爲250  $\mu\text{g/ml}$ ，而此兩種均爲格蘭氏陽性菌，顯示台灣杉精油對格蘭氏陽性菌具選擇性。比較台灣杉精油及4種成分( $\alpha$ -cadinol、T-cadinol、T-muurolool及ferruginol)的抗細菌活性MIC值，台灣杉精油、 $\alpha$ -cadinol、T-cadinol及T-muurolool對*E. faecalis*及*S. aureus*的抑菌效果相同，MIC值皆爲250  $\mu\text{g/ml}$ 。至於對*S. epidermidis*及MRSA的抗菌試驗結果， $\alpha$ -cadinol、T-cadinol及T-muurolool的抑菌效果則較台灣杉精油爲好。另外，ferruginol對*E. faecalis*、*S. aureus*、*S. epidermidis*及MRSA均顯現極強的抑菌效果，對*E. faecalis*及*S. epidermidis*的MIC值均爲50  $\mu\text{g/ml}$ ，對*S. aureus*及MRSA的MIC值則爲100  $\mu\text{g/ml}$ 。因此，無論是沐浴於台灣杉林中，或是使用台灣杉精油作爲室內薰香，

都能抑制一些對人體有害細菌的滋長，相信對人體的身心健康必有助益。

除了抗菌效果的研究外，筆者更進一步進行臺灣杉抽出物對癌細胞的毒殺試驗(cytotoxicity)，即將臺灣杉心材之類萜、木酚素等成分對人類肺癌、乳癌、直腸癌的3種腫瘤細胞株(即A-549 lung carcinoma, MCF-7 breast adenocarcinoma and HT-29 colon adenocarcinoma)進行毒性試驗，試驗結果如表1所示。一般而言，純化合物的ED50小於4 (g/ml)即被視爲具有抗腫瘤活性，由表1結果得知，臺灣杉心材成分中之taiwanin A、taiwanin E和dimethylmatairesinol對肺癌、乳癌、直腸癌的三種腫瘤細胞具有顯著的毒殺活性，savinin對MCF-7乳癌腫瘤細胞與HT-29直腸癌腫瘤細胞有顯著的毒殺活性，-cadinol對HT-29直腸癌腫瘤細胞有顯著的毒殺活性，T-muurolool對MCF-7乳癌腫瘤細胞有顯著的毒殺活性。其中，又以taiwanin A的活性最強(ED50: A-549 = 0.4 (g/ml), MCF-7 = 0.5 (g/ml), HT-29 = 0.3 (g/ml))。

爲了進一步瞭解taiwanin A對腫瘤細胞之作用機制，於是再利用細胞型態觀察(morphology-based identification)、流式細胞儀分析(flow cytometric analysis)、DNA斷裂分析(DNA fragmentation assay)等技術進行分析探討這些成分毒殺腫瘤細胞生長之機制。在不同濃度的taiwanin A作用下，由MCF-7乳癌腫瘤細胞的型態變化得知，在濃度2 M的taiwanin A作用下，即促使乳癌腫瘤細胞之染色質縮合(chromatin condensation)，進而形成所謂的凋亡小體(apoptotic bodies)。又經由流式細胞儀分析結果顯示，2 M劑量的作用下MCF-7乳癌腫瘤細胞之sub-G1峰會由4.6%增

加至44.3%。此外，由DNA斷裂的分析結果亦證實，MCF-7乳癌腫瘤細胞在 taiwanin A 的作用下，會斷裂成150 bp 大小的DNA裂片。由凋亡小體的形成、sub-G1峰的增加以及DNA裂片的結果可證實，低劑量之 taiwanin A 在4個小時內即引發細胞凋亡 (apoptosis，或稱細胞



相思樹是常見的本土樹種之一。(李俊龍攝)

程序性死亡)的機制，進而導至腫瘤細胞死亡。以上研究成果顯示臺灣杉心材中含有許多抗腫瘤活性之抽出成分，尤其是 taiwanin A 所顯現之優越活性，極具臨床的醫療潛力，值得進行更進一步的試驗與探討，並作結構的修飾(modification)。

相思樹(*Acacia confusa* Merr.)為台灣低海拔山地與丘陵地最常見的本土樹種之一，它的主要功用除了提供傳統農具與家具之製作外，大多供作薪炭材。事實上，相思樹含有極高的酚類化合物，因此，為了評估相思樹抽出成分是否具有抗氧化活性，筆者等人最近利用數種抗氧化評估模式，包括：DPPH 自由基的捕捉試驗 (DPPH assay)、超氧自由基捕捉試驗 (superoxide scavenging assay；即NBT assay)、鼠腦脂質過氧化試驗 (assay of lipid peroxidation using mouse brain homogenates)、氧氣自由基引發DNA劣解試驗 (assay of hydroxyl radical-induced DNA strand scission) 以及細胞抗氧化活性評

估 (cellular assay of antioxidant activity) 等體外 (in vitro) 及半活體 (ex vivo) 試驗，從事相思樹心材及樹皮抽出物之抗氧化活性評估。由試驗結果發現，相思樹心材及樹皮抽出物均具有極佳的抗氧化活性，其中，尤以心材抽出物的表現最為突出，於5-10  $\mu\text{g/ml}$  的低濃度下，即可完全抑制DPPH、超氧自由基的生成以及避免脂質過氧化 (lipid peroxidation) 的產生。與維他命C (ascorbic acid) 以及兒茶素 (catechin) 等純化合物相比，其抗氧化活性甚至較這些已知的抗氧化劑還佳。再者，相思樹心材抽出物對DNA亦具有良好的保護作用，於濃度500  $\mu\text{g/ml}$ 時即可有效保護DNA免遭氧氣自由基的危害；而當濃度增加為1 mg/ml時，則可完全抑制氧氣自由基對DNA的傷害。除此之外，我們並利用流式細胞儀配合DCFH-DA (2',7'-dichlorofluorescein diacetate) 細胞螢光染色方式，來評估相思樹心材抽出物於細胞內清除過氧化氫之能力。試驗結果顯示，隨著心材

抽出物濃度的增加，細胞內氧化壓力（oxidative stress）則隨之減少。而由福林-西歐卡都法（Folin-Ciocalteu method）所測之抽出物中總酚含量（total phenolic content）發現，每克相思樹心材及樹皮抽出物中，分別含有相當於五倍子酸（gallic acid）529.7 mg及470.6 mg之酚類化合物。由此可知，相思樹抽出物中含有極具抗氧化活性之酚類化合物。初步試驗結果證實相思樹的心材及樹皮抽出成分具有極佳的抗氧化活性，由於心材抽出物的酚類化合物含量甚高，故賦予它極強的抗氧化活性，頗具潛力開發成高價值的保健食品。

在豐富且多樣化的臺灣森林中，除了台灣杉與相思樹外，其他特有本土樹種如臺灣肖楠、台灣扁柏、土肉桂等，實值得我們林業研究人員予以重視並積極研究。對於存在本土樹種中具有生物活性及保健醫療效果的


抽出成分，更值得吾人予以分離、純化與收集，鑑定結構及了解其作用機制，並探究其調控基因與酵素，進而利用生物科技來大量生產。另外，由抽出成分的特性與含量的研究結果，亦可提供給育林人員於選擇造林樹種與品系時參考。因此，國內林業人員應以更積極的態度參與此類的研究，並與其他領域的專業人員合作，使林產研究的層面更加廣泛與深入；另一方面，亦應有計畫的培養年輕的科研人才，學習此方面的專業知識，包括：抽出成分的分離、純化、鑑定，生物活性之篩選測試，藥理分析，抽出成分的合成機制，酵素與基因調控，分子生物技術...等。如此，必可在合乎森林永續經營利用的原則下，重新為森林利用擴展新的方向，開發林木之利用潛能，並提升森林產物之價值，同時亦發揮林木多目標利用的功效，復甦林業。 

表 1 臺灣杉心材木酚素與倍半萜類的細胞毒性 (ED50 values in (M))

Compounds	Cell-line		
	A-549	MCF-7	HT-29
Taiwanin A	0.2 (0.4)a	0.2 (0.5)	0.1 (0.3)
Savinin	6.7 (19.1)	0.5 (1.5)	1.5 (4.3)
Taiwanin C	5.8 (16.7)	4.1 (11.7)	14.3 (41.1)
Taiwanin E	1.2 (3.4)	0.5 (1.4)	0.6 (1.5)
Helioxanthin	11.3 (32.4)	12.6 (36.1)	13.4 (38.6)
Hinokinin	9.2 (26.1)	4.9 (13.8)	4.0 (11.4)
Arctigenin	5.6 (15.1)	10.4 (27.9)	9.6 (26.0)
Dimethylmatairesinol	1.9 (5.0)	1.8 (4.7)	1.4 (3.5)
$\alpha$ -Cadinol	3.1 (14.4)	2.5 (11.1)	0.7 (3.0)
T-Cadinol	5.4 (24.5)	2.5 (11.2)	7.9 (35.7)
T-Murolol	3.2 (14.7)	0.6 (2.7)	1.8 (8.0)
Adriamycin	0.01 (0.02)	0.1 (0.1)	0.1 (0.1)

a( ) : ED50 values in (g/ml)