



## 從美國及加拿大核可基改鮭魚上市談起

王俊堯、謝淑秋、黃致中、葉信利

水產試驗所海水繁養殖研究中心

### 基改鮭魚 AquAdvantage® Salmon

AquAdvantage® Salmon 是美國 AquaBounty Technologies 公司 (ABT) 開發之基因改造大西洋鮭魚 (genetically modified Atlantic salmon) 之商品名稱。ABT 於 2009 年向美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 提出 AquAdvantage® Salmon 上市許可的申請，2010 年 FDA 初步審核認為基改鮭魚作為食品與傳統大西洋鮭魚沒有分別，而且養殖的基改鮭魚為三倍體不孕之母魚，其養殖環境有多重的隔絕設施並且遠離其自然棲息水域，脫逃及危害生態環境的機率極小。然而外界對於這樣的產品仍有很多異音，因此 FDA 遲至 2015 年 11 月始批准 AquAdvantage® Salmon 可以上市供人類食用，且無須強制標示為基因改造，成為全球第一個供食品用途的商業養殖基因改造肉品。2016 年 5 月加拿大衛生部 (Health Canada) 亦核准 AquAdvantage® Salmon 販售許可，且同樣不需特別標示。而根據 Emilt Waltz 於 2017 年 8 月 10 日在自然期刊 (Nature) 的報導，ABT 於 2017 年 8 月 4 日宣稱，已經賣出 4.5 公噸的基改鮭魚予加拿大未揭露的買家，售價為每磅 5.3 美元 (約為 11.7 美元/公斤)，這是世界首次食品級基改動物的商業交易。

AquAdvantage® Salmon 是載有 *opAFP-GHc2* 重組 DNA 之基因改造大西洋鮭魚 (*Salmo salar*)。 *opAFP-GHc2* 係將太平洋鮭魚屬中體型最大的帝王鮭魚 (Pacific Chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha*) 的生長激素調節基因 (growth hormone regulating gene) 接上大洋鱒魚 (ocean pout, *Zoarces americanus*) 抗凍蛋白基因的啟動子 (promoter for the antifreeze protein gene) 及終止序列組合而成 (圖 1)。早期魚類基因轉殖的啟動子多來自老鼠或病毒，功能基因多取自哺乳類，而 AquAdvantage® Salmon 轉殖之啟動子和功能基因全來自魚類，構築 All-fish (全魚) 的基因轉殖載體，以期能增進轉殖表現效率並提高消費者對基改鮭魚的接受度。在冰冷極區生活的大洋鱒魚需在血液中維持高濃度的抗凍蛋白，因此這個抗凍蛋白啟動子是強力的啟動開關 (switch)，*opAFP-GHc2* DNA 組合轉殖嵌插至大西洋鮭魚的基因組中，可隨時啟動生長激素基因的表現，達到加速生長但不會改變其最大體型及其他性狀特徵 (Hobbs and Fletcher 2008; Hew et al., 1998) 的目的。AquAdvantage® Salmon 成長至上市體型只要 16–18 個月，相較於一般鮭魚養殖需時 3 年，成長速度加快了近一倍。

總部設於美國麻州的 ABT 公司，成立於

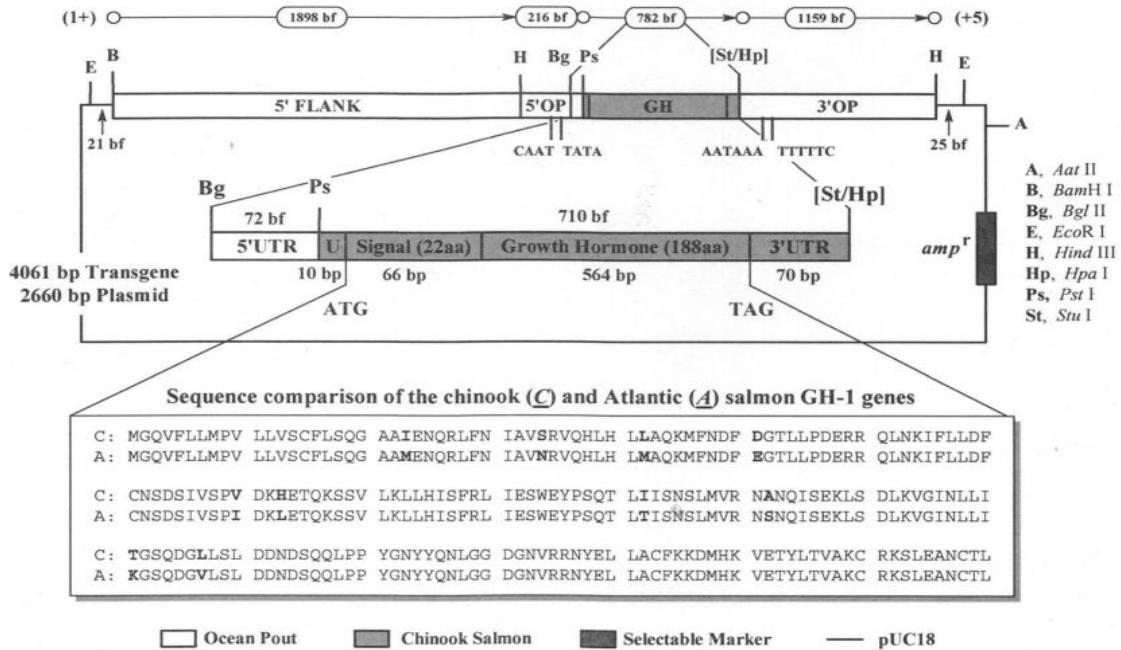


圖 1 AquAdvantage® Salmon 重組 DNA 結構，包含 4,061 bp 的 opAFP-GHc2 序列和 2,660 bp 的 pUC18 載體 DNA (資料來源：FDA (2010) Environmental Assessment for AquAdvantage® Salmon)

1991 年 12 月 17 日，原為 A/F Protein, Inc. 的一個部門，於 2000 年脫離母公司成為獨立公司，其主要產品即為基改鮭魚 AquAdvantage® Salmon。ABT 先在加拿大愛德華王子島省 (Prince Edward Island) 生產發眼魚卵 (eyed-eggs)，再將魚卵運至位於巴拿馬內陸高地的養殖場中孵化及養成，並於當地加工處理成魚片 (fillets) 後，銷售至美國市場。因基改鮭魚生產過程不在美國境內所屬水域，FDA 指出對美國生態環境的影響極低；FDA 亦強調該基改鮭魚只限在加拿大及巴拿馬此 2 處專屬陸上淡水養殖場中飼養，不得在海上以箱網方式進行養殖，以免影響野生鮭魚族群及生態 (FDA, 2015)。然而根據 2017 年自然期刊的報導，ABT 為增加 AquAdvantage® Salmon 的產量，已獲加

拿大當局允許在愛德華王子島的養殖場養成基改鮭魚；另外還收購了美國印第安納州阿爾巴尼 (Albany, Indiana) 的一處養殖場，待美國當局批准後也要開始生產基改鮭魚。

## 應用在 AquAdvantage® Salmon 生產的生物技術

ABT 為了保護商業利益防止基改鮭魚外流，另一方面也要確保基改鮭魚萬一不慎逃逸，亦無法與野生鮭魚交配，以降低生態衝擊，因此其養殖的基改鮭魚為經多倍體技術處理過之雌性魚。多倍體雌基改鮭魚之生產技術，該公司稱之為“先進雜交 (advanced-hybrid)”，過程如圖 2 所示，先將北極紅點鮭 (Arctic char, *Salvelinus alpinus*)

精子以紫外光 (UV) 破壞所攜帶之遺傳物質，再以此不活化精子與基改鮭魚卵進行人工授精，產出遺傳物質全都來自母體 (基改鮭魚) 的“受精卵”，然後以物理刺激 (水壓或溫度) 阻止卵母細胞第二極體排出，獲得雌核 2 倍體，此過程稱為雌核發育 (gynogenesis)，用以生產同形合子 (homozygous) 之雌基改鮭魚。其中部分同形合子雌基改鮭魚從仔魚階段即開始餵食雄性荷爾蒙 (17 $\alpha$ -methyl-testosterone)，促使其變性，產生新雄 (neomale，或譯作“偽雄”) 個體。新雄個體的基因型 (genotype) 是 XX 雌性，但在表型 (phenotype) 則是雄性，會發育出精巢，亦可排出精子 (但僅含 X 染色體)。以此兩倍體新雄的精子去授精非基改雌

鮭魚卵，可產生半合子 (hemizygous) 雌基改鮭魚受精卵，並再次於受精卵發育過程，以物理刺激 (水壓) 阻止第二極體之排出，而製造出全雌帶有轉殖基因之三倍體受精卵。這種形式的受精卵運送至巴拿馬內陸養成後之產品，即是 AquAdvantage<sup>®</sup> Salmon 基改鮭魚，亦稱為 EO-1 $\alpha$  品系大西洋鮭 (EO-1 $\alpha$  lineage Atlantic salmon) (FDA, 2015)。

### 美國基改水產生物管理規範與基改鮭魚審核過程

美國對於基改產品採行分散式管理，並未制訂專法，其管理架構是基於 1986 年公布之《生物技術規範整合架構》(Coordinated

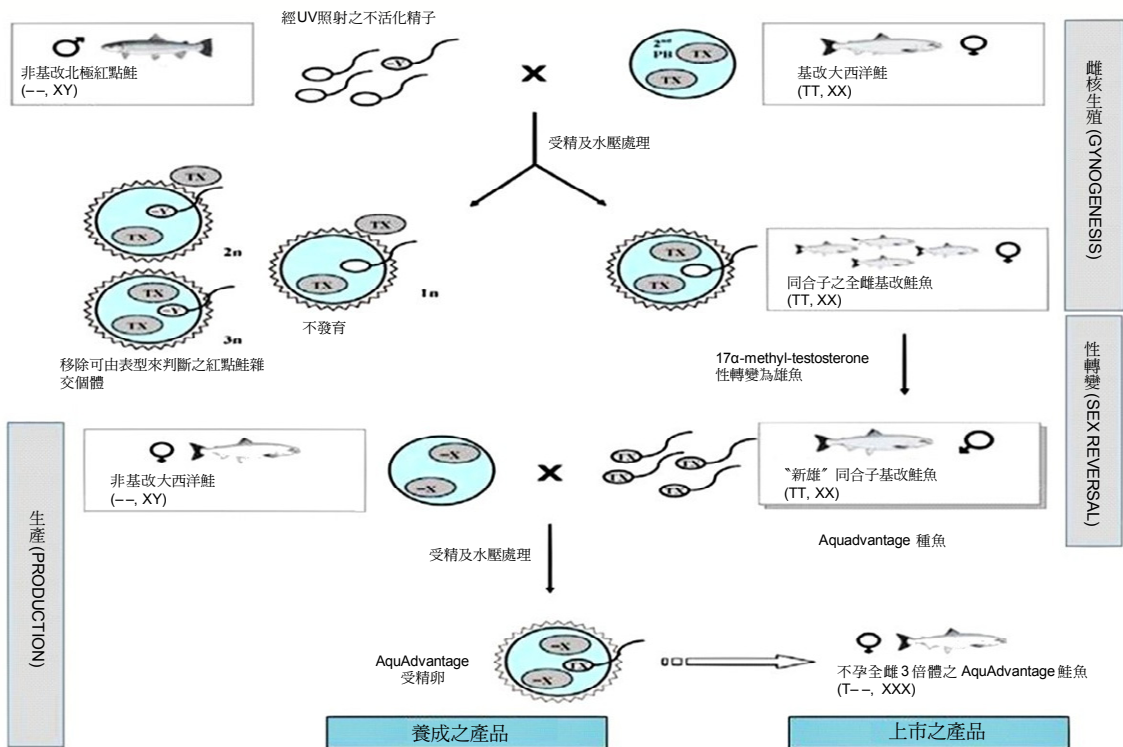


圖 2 AquAdvantage<sup>®</sup> Salmon 基改鮭魚之繁殖生物學與發眼卵之生產過程 (資料來源：FDA (2015) AquAdvantage<sup>®</sup> Salmon Environmental Assessment)

Framework for Regulation of Biotechnology) , 該架構指出使用生物技術生產的產品, 應當包含在已經設立的法定組織的管轄範圍之內。該《整合架構》指出: 生技產品的益處與風險來自於產品本身, 而不是產品以何種方式開發; 生技產品的監管也應當聚焦於前者而非後者。該《整合架構》還闡明了美國的 FDA、環境保護署 (U.S. Environmental Protection Agency) 以及農業部 (U.S. Department of Agriculture) 在管制動植物生物技術方面現有的職權, 這些機構的管轄權已有相關法規規範—分別是《聯邦食品、藥品和化妝品法案》(Federal Food, Drug and Cosmetics Act)、《殺蟲劑、殺真菌劑和滅鼠劑法》(Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act)、《有毒物質控制法》(Toxic Substances Control Act)、《植物害蟲防護法案》(Federal Plant Pest Protection Act)、《植物檢疫法》(Plant Quarantine Act) 與《病毒、血清和毒素法》(Virus, Serum and Toxin Act) 等。1986年, FDA 宣布對基因改造動物擁有管轄權, 這是由於基因改造之表現蛋白影響動物的「結構和功能」, 符合食品、藥物和化妝品法中《動物新藥》(New Animal Drugs) 之規定, 因此基因改造動物之產品被視為動物新藥, 由 FDA 的獸醫中心審核及管理。

基於動物新藥之規定, 基改水產動物在美國上市前需先申請「試驗中動物新藥」(Investigational New Animal Drug, INAD), 以進行相關安全性與有效性試驗, 在完成 INAD 相關試驗後才可向 FDA 進行「動物新藥申請」(New Animal Drug Application, NADA), 以取得上市核准。2009年 FDA 進

一步公布「工業指引 187-含遺傳性重組 DNA 結構之基因改造動物規範」(Guidance for Industry 187 – Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs), 該指引明定基改動物 NADA 之審核程序及需提供之資訊, 包含產品定義、轉殖基因結構的分子特性、轉殖基因結構對受體生物之安全性、基改動物表現型特徵、基因型及表現型之繼代穩定性、生態環境/食用/飼料之安全評估以及基改動物特徵驗證聲明等資料等, 以利 FDA 進行評估及後續查驗。

ABT 在 1995 年向 FDA 提出基改鮭魚豁免 INAD 之申請, 但相關研究發展及安全評估仍受動物新藥評估辦公室 (Office of New Animal Drug Evaluation, FDA) 監督。ABT 於 2009 年, 根據新的工業指引 187 規定提交基改動物之 NADA 審核所需文件資料。2010 年 8 月 25 日 FDA 公布 AquAdvantage® Salmon 環境影響評估報告 (Environmental Assessment for AquAdvantage® Salmon), 表示 ABT 在加拿大及巴拿馬 2 處陸上養殖場所設置多重之物理性、化學性阻隔措施, 以及 2 處生產基地在生物地理的隔絕性, 再加上僅養成多倍體不孕雌魚的情況下, 認為 AquAdvantage® Salmon 脫逃或危害生態環境的機率微小, 並於 9 月時宣稱該基因改造鮭魚作為食物與傳統大西洋鮭魚一樣安全。FDA 於同年 9 月 19—20 日, 召開獸醫諮詢委員會議 (Veterinary Medicine Advisory Committee), 進一步評估及分析基改鮭魚科學性數據之有效性及安全性, 並探討基改動物管理規範; 次月 21 日舉行基因改造鮭魚食

品標示的公聽會，討論若基改鮭魚核准上市，應如何命名及標示由基因改造鮭魚製成的食物，同時也展開為期 60 天的公眾評論期，上述各種會議之資料亦提供 FDA 作為最終審核參考。原本各界預估 FDA 將迅速決定是否通過基因改造鮭魚的上市核准，但阿拉斯加州的共和黨眾議員 Don Young，在 2011 年提出一項農業支出法案的修訂案，禁止 FDA 使用任何費用去核准 AquaBounty 基因改造鮭魚的申請，此案於 2011 年 6 月 15 日經眾議院通過，因而導致基改鮭魚審核程序的延宕。

FDA 於 2012 年 5 月 4 日再次提出 AquaAdvantage® Salmon 環境影響評估報告草案，並提出“初步發現無重大影響”(Preliminary Finding No Significant Impact, Preliminary FONSI) 之報告，表示基改鮭魚不會對美國的人類環境品質，有任何顯著的衝擊，這種鮭魚也不至影響天然大西洋鮭魚的總數，特別是對緬因州海域瀕危的大西洋鮭族群，因基改鮭魚的繁殖場—愛德華王子島緊鄰該海域，這是環保人士特別關注之處。之後，FDA 在網站上公布這 2 份報告，並從 2012 年 12 月 26 日起接受公眾對此 2 份報告的評論，至 2013 年 4 月 26 日止共收集到 38,049 個評論意見，這些意見 FDA 納為做出最終審核之參考。FDA 於 2015 年 11 月 19 日提出最終環境影響評估報告與 FONSI 報告，並於 11 月 24 日核准 opAFP-GHc2 重組基因構建於 AquaAdvantage® Salmon 之動物新藥申請 (NADA 141-454, opAFP-GHc2 rDNA construct in EO-1 $\alpha$  lineage Atlantic salmon (AquaAdvantage® Salmon))，即表示

ABT 培育的基因改造鮭魚可開始生產並上市供人類食用。加拿大環境部 (Environment Canada) 在 2013 年核准在該國境內進行基改鮭魚卵之商業生產及出口；加拿大衛生部於 2016 年 5 月亦核准 AquaAdvantage® Salmon 之販售許可；第一批約 4.5 公噸的 AquaAdvantage® Salmon 在 2017 年進入加拿大市場通路。

FDA 對於基改食品應否特別標示的規定，基於實質等同 (substantial equivalence) 之原則，取決於該基因改造產品與傳統產品是否有本質上的區別，包含營養成分、功能性質、安全性等，而 FDA 認為基改鮭魚做為食品與傳統大西洋鮭無“實質上的差異”，因而無須標示為基因改造。FDA 隨後於 2015 年 11 月公布了 2 份分別為：大西洋鮭魚衍生之基改產品與做為食品的基改植物應否標示之指引 (Draft Guidance for Industry: Voluntary Labeling Indicating Whether Food Has or Has Not Been Derived From Genetically Engineered Atlantic Salmon; Voluntary Labeling Indicating Whether Foods Have or Have Not Been Derived from Genetically Engineered Plants)，供民眾閱覽以獲取基改食品標示之公眾意見，並協助及鼓勵廠商做自願性的標示。而為因應民間要求基改食品應強制標示的呼籲，美國參議院於 2016 年 7 月 7 日通過了最新的基因改造食品標示法案，規定含有基因改造原料的食品必須以文字、圖示或是以可掃描的電子條碼 (QR code) 註記說明，美國總統歐巴馬已於 7 月 29 日簽署生效為法律，主管機關將在兩年內訂定施行細則後實施，預期該施行細則公

告實施後，AquAdvantage® Salmon 亦需依法標示為基因改造食品。

## 臺灣基改水產生物及產品之管理規範

臺灣在基因改造水產生物之現行管理架構亦採取分散式管理方式，基改水產生物產品在研發階段、上市前之田間試驗及審查與上市後管理分別由不同業務主管機關主政。在實驗室研發階段主要由科技部主管，田間試驗則由行政院農業委員會（以下簡稱農委會）管理。而產品之生產及上市管理，如為活體養殖，屬於農委會之管轄範圍；如為食品，則由衛生福利部（以下簡稱衛福部）負責。當涉及進出口貿易活動時，則另由農委會動植物防疫檢疫局管理進出口防疫檢疫事項。

若是活體基改鮭魚欲輸入國內繁殖及養殖，依照農委會「基因轉殖水產動植物田間試驗管理規則」第 13 點規定，必須向中央主管機關（農委會）申請田間試驗，完成田間試驗並經審議通過後，另依據「基因轉殖水產動植物繁殖養殖管理規則」之規定，管理基改鮭魚之繁殖、養殖及其輸出入。

若欲輸入基改鮭魚作為食品或食品原料，則依照衛福部食品安全衛生管理法（食安法）第 21 條規定，必須經中央主管機關之健康風險評估審查，並檢驗確認該轉殖品系之基因表現，確保安全無虞，並辦理查驗登記才發給許可文件。另為避免輸入產品混有未經允許之基改產品，依「食品及相關產品輸入查驗辦法」及「輸入食品查驗作業要

點」，衛福部得辦理邊境查驗，對輸入產品進行基改成分鑑別檢驗。基改產品上市後，依據 2013 年 11 月 19 日發布「食品及其相關產品追溯追蹤系統管理辦法」及 2015 年 7 月 31 日公告「應建立食品追溯追蹤系統之食品業者」，公告範圍包含基因改造食品原料之食品輸入業者，該類業者應依規定之實施期程分階段建立追溯追蹤制度。

而為強化基因改造食品標示資訊之揭露，衛生福利部於 2015 年 5 月 29 日及 8 月 11 日分別公告「包裝食品、食品添加物及散裝食品含基因改造食品原料標示應遵行事項」三規定及「直接供應飲食場所之食品含基因改造食品原料標示規定」。包裝食品、食品添加物、直接供應飲食場所之食品自 2015 年 12 月 31 日施行（以產品產製日期為準）；散裝食品依品項及對象自 2015 年 7 月 1 日起分三階段施行。在基改食品標示部分，依食安法相關規定，包裝食品、食品添加物及散裝食品含基因改造食品原料者，以及具營業登記直接供應飲食場所之食品含基因改造食品原料者，強制應標示「基因改造」或「含基因改造」字樣。

而臺灣各相關單位並未就基因改造鮭魚進行田間試驗或健康風險評估審查，因此基因改造鮭魚目前不允許輸入臺灣進行繁養殖或供作食品及食品原料。

## 結語

美國及加拿大給予基改鮭魚之上市許可，且 2017 年已經在加拿大開始販售了。在而無須特別標示為基改產品的情況下，或許

加拿大消費者已在不知不覺中吃進肚子。然而基改鮭魚諸多負面的聲音已然興起，如美國多家通路商及超市已先後表明不會販售基改鮭魚；以及對 AquAdvantage® Salmon 安全評估之質疑，如利用水壓或溫度阻止受精卵第二極體排出之技術無法達到 100% 三倍體的子代，仍有部分 (5%) 是具有生殖能力的兩倍體子代 (ABT, 2013)；此外，根據加拿大海洋與漁業部 (Fisheries and Oceans Canada) 基因改造鮭魚評估報告書 (Summary of the Environmental and Indirect Human Health Risk Assessment of AquAdvantage® Salmon, 2013) 指出，基改鮭魚較容易感染殺鮭產氣單胞菌 (*Aeromonas salmonicida*)，而 AquAdvantage® Salmon 生長速率並不如 ABT 宣稱的這麼高，不僅會發生成長急遽降低的情況，且骨骼及下顎的畸形率很高；外界因而質疑 FDA 評估時並未將這些對人體健康及環境的疑慮列入考量 (Food and Water Watch, 2013)。華盛頓特區的環保組織-食品安全中心 (Center for Food Safety) 在 2016 年對 FDA 提起訴訟，認為 FDA 缺乏監督基因改造動物的法定權力，而且沒有充分考慮基改鮭魚對生態及環境的風險，試圖去推翻允許基改鮭魚上市的決定。而加拿大環團 Ecology Action Centre 的民調也顯示 45% 的加拿大人不想吃基改鮭魚，高達 88% 支持應強制標示。美國政府在 2016 財政年度預算的法律中包括一項規定，指示 FDA 需制定出基改鮭魚標示規範，在規範制訂前，基改鮭魚暫時無法輸入美國。在種種負面及不友善的氛圍下，基改鮭魚要出現在美國人的餐桌上，顯然還有難關要克服。

## 補記：巴拿馬基因改造生物審核機制

巴拿馬基因改造生物國家生物安全專門委員會 (The National Commission of Biosafety for Genetically Modified Organisms of Panama)，在“卡塔赫納議定書”和“預防原則” (Cartagena Protocol and the Precautionary Principle) 指導方針下，負責擬定和實施基因改造生物的使用、進口、商業化及研究等法規，並審查及監督生物技術產品的申請及利用。基因改造生物國家生物安全專門委員會不直接核准基改生物的研究、使用、生產、引進及商業化，但它將建議主管當局核准與否。國家生物安全專門委員會下轄有三個生物安全委員會，分別是農業生物安全委員會 (Biosafety Committee on Agriculture)、公共健康生物安全委員會 (Biosafety Committee on Public Health) 及環境生物安全委員會 (Biosafety Committee on Environment)，根據基改生物的種類和用途，分別由各委員會負責生物安全相關之分析和評估。基改鮭魚的引入、試驗和商業生產則由農業生物安全委員會審查及監督，該委員會包括相關機構 (如農業發展部、食品安全局及水產資源管理局) 的成員。至 2016 年底，巴拿馬政府尚未核准 AquAdvantage® Salmon 的商業生產 (USDA: 2016 Agricultural Biotechnology Report for Panama)。目前尚無 2017 年的資料。