中心新聞 1 **BCRC News** ISSN1021-7932



食品工業發展研究所

114 期

# 生物資源保存及研究簡訊 第31卷第2期

中華民國 107 年 6 月發行

補助單位:經濟部技術處/執行單位:財團法人食品工業發展研究所

# 本期内容

# 中心新聞

1

◎「2018微牛物鑑定研討會-鑑定實務與應用開發」圓滿 落幕

## 研發成果

2

- ◎天然色素之生產及安定化技 術開發
- ◎食用微生物加值農產素材之 技術
- ◎關節保健原料生產及功能評 估技術開發
- ◎微生物開發類雌激素素材

# 「2018 微生物鑑定研討會 - 鑑定實務與 應用開發」圓滿落幕











圖、2018 微生物鑑定研討會

生資中心 林詩婷副研究員和田桂娥助理技師提供

在食品、農業、醫藥、或整 體生技產業中,微生物是重要且 不可或缺的一項生物資源,也可 能是產品製程中的危害風險,菌 種正確鑑定對於產業界所生產的 相關產品之成功與否具有重大影 響,甚至影響商譽至鉅。菌種鑑 定科技是確認微生物身分的關鍵 技術,攸關產品價值與安全性之 評估。本所在經濟部技術處的科 專計畫,於本年度6月22日在食 品工業發展研究所舉辦「2018微 生物鑑定研討會-鑑定實務與應 用開發」。本次研討會來自國內 產學研各界近50個單位,共計 超過100位與會者的共襄盛舉, 會中邀請本所生資中心微生物專 業研究人員針對各類微生物前瞻 鑑定技術之建立與其產業應用效 益,進行專題介紹,主題包含最 新鑑定科技研發趨勢、判定標準、 實務範例與服務技術能量等,並 藉此機會與產學研各界與會者交 流,讓這次會議的成果與內涵得 以傳播到國內的相關產業。

生資中心 / 研究員 王俐婷

# 天然色素之生產及安定化技術開發

生資中心/副研究員 余立文

## 一、前言

食用色素依來源可分為天 然色素及合成色素。合成色素可 能存在著食用安全的潛在風險, 加上近年來消費者重視健康,與 全球對於食品「潔淨標示 Clean label」的推廣,使得全球天然 色素的需求快速成長。據 Grand View Research 2017 產業報導指 出,到2025年其市場規模可達 25 億美元,整體預估在2016-2025年間之年平均複合成長率可 達 7%。以目前市場上天然色素 原料的供應,仍無法滿足現今甚 至未來的食品產業需求,由於天 然色素種類少及其安定性是應用 上的困難點,有待開發新穎顏色 的天然色素與提升天然色素的安 定性及穩定生產製程。此外,生 產製程的瓶頸,商業化生產成本 高,亦影響天然色素發展潛力與 量化的時程。因此,投入天然色 素的探索與製程技術開發,成為 近年產業的焦點。

# 二、技術背景

食用天然色素的取得主要有 三種方式:1.人工合成、2.直接 萃取、及3.利用生物技術生產。 人工合成法只能生產極個別具有 天然色素化學組成和分子結構的 物質,如胡蘿蔔素等。但由於天 然色素的生物合成途徑複雜,目 前大多數的天然色素仍難以在人 工控制下以全化學合成方法來生

產。萃取法是直接從植物組織(如 葉、花、果實)中萃取分離天然 色素,但萃取過程複雜日萃取效 率問題,多數在萃取純化分離過 程中會使用正己烷、丙酮等有機 溶劑,這些溶劑的安全性以及在 後續製程中的殘留都會影響作為 食用天然色素的安全性。近年來 隨著生物技術的發展,利用生物 技術生產天然食用色素已被廣泛 研究,特別是以天然植物組織為 材料,經微生物產生之酵素轉化 作用來生產天然色素。由於反應 迅速、具專一性、且減少化學溶 劑的使用,此類技術開發因此深 受矚目。以下將介紹微生物產生 酵素於天然色素生產技術之研究 與開發食用天然色素需注意的要 點。

# 2.1 生物轉化在天然色素生產 的加值

1. β- 葡萄糖苷酶 (β-glucosidase) β-葡萄糖苷酶廣泛存在於 自然界中,可以將纖維雙糖水解 成葡萄糖,屬於糖苷水解酶的一 種,由於可以催化水解 β-D- 吡喃 葡萄糖苷 (β-D-glucopyranosides) 之 β-(1-4) 和 β-(1-6) 葡糖苷鍵的 反應,因此被廣泛應於天然色素 的製備,如梔子果實水萃物梔子 苷 (geniposide),經β-葡萄糖苷 酶之水解糖苷鍵後可以得到藍色 的梔子苷元(京尼平, genipin), 梔子苷元 genipin 可進一步與胺 基酸作用後亦可獲得較穩定藍色 素,如圖1。衛服部之天然食用 色素衛生標準表列,梔子藍色素 (Gardenia Blue) 主要成分為梔子 苷元 genipin。

107年第31卷第2期

生產天然可食用之梔子色素 為例,多以使用酵素反應或利用 微生物轉化方式來進行。使用以 黑青黴菌 (Penicillium nigricans) 發酵產生的 β-葡萄糖苷酶來轉 化梔子苷生產梔子苷元 genipin, 其轉化率約95%。而由於採用一 步酵素反應方法生產藍色素,所 得藍色素品質不好,分離純化較 困難。後續研究有採用兩步驟法 來生產梔子藍色素, 先將萃取的 梔子苷與 β- 葡萄糖苷酶以低溫下 反應生成梔子苷元 genipin,接著 再與胺基酸在高溫下反應獲得品 質較好的藍色素。但兩步法仍有 純化步驟繁複而成本相對提高的

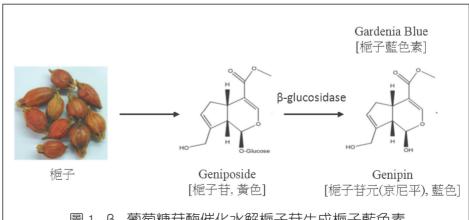


圖 1. β-葡萄糖苷酶催化水解梔子苷生成梔子藍色素

缺點。因此部分研究著眼於篩選 出高耐熱性的 β-葡萄糖苷酶, 以減少低溫反應步驟,而直接將 酵素加入到梔子苷和初級胺基酸 的混合物中,在高温下反應獲 得品質較高的藍色素。從嗜熱 菌屬的海棲熱袍菌 Thermotoga maritima MSB8 選殖出極耐熱性 β- 葡萄糖苷酶基因 A,於大腸桿 菌中表現。使用此重組菌所產生 的酵素,將梔子苷於80℃條件 下反應3小時後可獲得天然藍色 素,其色價 E<sup>590nm</sup><sub>1cm</sub>(1%) 為 426 (張, 2013)。使用來自黑麴菌 (Aspergillus niger Au0847) 的 胞 外 β- 葡萄糖苷酶,經硫酸銨沉 澱、陰離子交換和凝膠過濾等方 法純化後,獲得純化酵素,而此 β-葡萄糖苷酶具較佳的熱穩定性 和 pH 穩定性,可以提高對梔子 苷的親和力與催化效率 (Gong et al., 2014) •

上述方法多以純化酵素, 或萃取梔子苷後進行反應生產色 素,由於轉化酵素必須經過純化 步驟獲得,導致生產過程昂貴, 因此,採用微生物轉化方式直接 將梔子果實中的梔子苷轉化為梔 子苷元 genipin,省去了葡萄糖 苷酶和梔子苷的製備步驟,有 成本低及操作簡單的優點。以 Trichoderma harzianum 為轉化菌 株,在30℃、pH 6.1以及使用梔 子果粉的條件下,反應48小時 後,對梔子苷轉化率為97.8%, 將轉化後梔子苷元通過 XAD-16N 樹脂偶聯矽膠層析純化,可以獲 得到純度大於95%的梔子苷元, 其回收率為62.3%,有利於藍色 素的開發(董,2014)。

#### 2. 纖維素酶 (cellulase)

纖維素酶是可以催化降解纖 維素而生成葡萄糖和低聚合度纖 維素的一類酵素,包括內切葡聚 糖 酶 (endo-1,4-β-D-glucanase)、 外 切 葡 聚 糖 酶 (exo-1,4-β-D-glucanase),和上述提到的 β-葡萄糖苷酶,可廣泛應用於紡織與能源工業。近年來研究指出纖維素酶可以應用於天然色素的生產,如纖維素酶可催化梔子苷生成梔子苷元 genipin,梔子苷元再與胺基酸合成梔子藍色素。以纖維素酶直接從梔子果實萃取梔子苷元,可獲得高純度的梔子苷元,作為後續藍色素的加值生產。

#### 3. 羰酸酯解酶 (carboxylesterase)

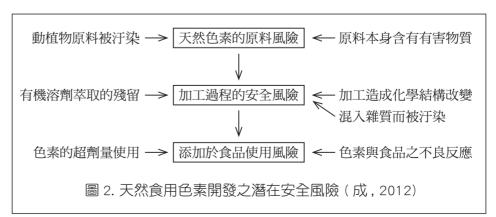
羰酸酯解酶為催化酯鍵水解 的酵素,廣泛存在於動植物與微 生物中,其可與β-葡萄糖苷酶共 同作用於梔子苷生產梔子紅色素 (Gardenia red),形成機制為梔子 苷結構上的酯鍵被羰酸酯解酶降 解,脫去甲氧基,形成梔子苷酸 (geniposidic acid), 而梔子苷酸經 由 β- 葡萄糖苷酶水解脱去葡萄糖 形成苷元,再與胺基酸反應生成 紅色的梔子苷酸-胺基酸複合物。 以精製梔子黃色素產生的廢液為 原料,加入黑麴菌(Aspergillus niger) 發酵液進行反應,再加入 麩胺酸鈉呈色,可轉化生成梔子 紅色素(景,2013)。

# 2.2 天然色素來源之取得與安 全評估

由於植物組織中含有大量的果膠、纖維素、澱粉、半纖維素

等物質,以單一酵素作用的生物 轉化效果有限,且所生產的天然 色素必須經過繁雜或昂貴的純化 步驟,而導致生產成本提高,造 成天然色素價格居高不下。而受 限於天然植物色素的萃取技術, 也使得市售的天然色素種類不 多。目前雖然已有研究利用複合 酶系來提升生物轉化的效果,但 是複合酶的純化步驟仍很繁雜, 而增加生產成本,因此近年來相 關研究朝向應用微生物發酵法於 天然色素生產以降低成本,目前 已初步獲得良好的成果。利用黑 麴菌液體發酵輔助紅棗色素的萃 取,黑麴菌可以產生高量複合纖 維酶系,有良好的生物轉化作用, 比起傳統的酶提法有較高的萃取 率,更重要的是可以降低生產成 本與提高食用安全性, 具商業化 生產的價值。

雖然普遍認為天然色素具有較高的安全性、較低的毒性,但是在其原料開發、加工研製及與食品的配合應用過程中仍然可能存在安全風險(圖2),如以麴菌或不明微生物菌種來生產天然色素,若菌種選擇不當生產過程中可能產生毒素反而造成危害,因此在菌種的選擇上須謹慎評估,另外也需注重原料的安全檢測,方能生產符合消費者期待的天然色素。



## 三、技術簡介

產品色彩是引起消費者購 買慾的重要因子,本技術「天然 色素生物轉化與安定化技術 1, 針對產品顏色單調及安定性等問 題,開發一系列生產技術。一方 面以具生產天然色素生物轉化能 力的食用微生物-GRAS 菌為基 礎,透過生物轉化技術建立,開 發出具多元色彩的新穎彩色天然 活性菌粉,增添利用菌粉加工特 性,藉以改善菌粉的色彩單調, 創新多元性食品商品的研發。並 透過高解析質譜儀探索影響天 然色素安定性及溶解性之關鍵因 子,以分子結構特性的面向,建 立色素安定性分析及安定性優化 技術平台,有助於建構色彩穩定 之產品研發。

#### 四、潛在用途

本技術已開發含黃、藍、綠 等各式色彩之 GRAS 級食用微生 物菌粉生產製程,可以提供多元 化食用天然色素之來源,而其所 開發之菌粉產品亦兼具有食品著 色劑、抗氧化、防腐或做為保健 原料的多重用途。除可以增添產 品色彩及機能性特點,且食用安 全性高、穩定性佳,添加於食品 商品中亦可增添產品的特色化與 創意開發。可適合食品業、保健 原料及生技業之商品開發應用。

# 五、技術規格

1. 天然色彩菌粉製備技術: 5-10 公升級反應槽的黃、綠、藍等 彩色菌粉製備技術,藉由發酵 調控獲得各色菌粉,菌粉之活 菌數達  $10^8$  cfu/g。產品規格中 黄色菌粉之色調  $OD_{400}/OD_{590}$ 比值 >10;綠色菌粉之色調  $OD_{400}/OD_{590}$  比值介於 1-10;藍 色菌粉之色調  $OD_{40}0/OD_{590}$  比 值 1。

2. 色素安定性技術: 食品或色素 加工處理後之色差值(△E)>10 %。

## 參考文獻

- 1. 成黎。2012。食品科學。33: 399-404。
- 2. 景豔豔等。2013。中國釀造。 32:112-116。
- 3. 張慧等。2013。江蘇農業科學。 41:19-22。
- 4. 董悅生等。2014。催化學報。 35:1534-1546。
- 5. Gong, G. *et al.* 2014. J. Microbiol. Biotechnol. 24:788-794.

# 食用微生物加值農產素材之技術

生資中心/副研究員 鄭傑仁/黃禮彥

《民以食為天》道出了生 活必需的四項要素「食衣住行」 中,「食」更是排在第一位。除 了是生命的基本需求,健康甚至 愉悅感亦依賴著飲食。由此可 知,飲食佔了我們日常生活中極 重要的地位。隨著近年來社會生 活形態的演進,求新求變已演然 成為趨勢,而食品業也不例外。 消費者對於新穎、多元產品的期 待,已是業者不可忽視的議題, 更是企業創新開發商品的驅動 力。利用微生物特性加值來發展 多元/新穎之產品,具有其優勢, 不僅能藉由微生物的多元特性產 生差異化之產品,擁有自身獨特 之微生物加工製程,更能建立競爭門檻,使競爭者難以模仿。若再加上利用台灣高優質之農產素材,更可造就特色化、精緻化,具獨特性與特色之在地創新商品。

利用微生物加值特色技術, 能創造消費新商機,亦可提高國 產農產素材之附加價值,不僅能 帶動國內農業發展,亦能提升技 術門檻,增加產業競爭力,帶動 整體食品與農業等產業的經濟動 能。以下分別介紹兩項加值農產 素材開發新產品之技術:1.應用 食用菌開發天然調味素材;2.富 含維生素 B 群之發酵產品開發。

# 一、應用食用菌開發天 然調味素材

生資中心 / 副研究員 黃禮彥

#### 1. 前言

飲食是我們日常生活中具有 極重要的地位之一環。據報導, 全球每年食品用調味品高達約 2,400 億美元,約占食品產業額的 12%,是典型的"小產品、大市 場"。加上現今,人們對健康、 天然的高生活品質的追求,消費 者對飲食中調味物的需求亦更加 講求天然與多樣性。因此,應用 食用微生物開發天然調味素材, 將可以滿足消費者使用上對健康 的需求面與產業開發的經濟成長 面。傳統以來麴菌長久被使用於 發酵食品的製作上,這些菌種因 長久食用歷史已多被認為屬於食 用安全之菌(GRAS)。這些麴菌 在固態發酵培養時,能分泌許多 水解酵素,如澱粉糖化酵素、蛋 白水解酵素等,發酵過程也會產 生有機酸與胺基酸等代謝物,有 助於作為提升調理食材之風味來 源。

本技術利用不同穀類為基質,建立食用麴菌的調味素材生產發酵技術,除利用麴菌所分泌之水解酵素,並可生產提升風味之有機酸、胺基酸等風味物質,進一步結合特色素材與米麴共同發酵,藉此提高風味物質的生成與食品色澤之美觀。

# 2. 背景

鹽麴是一種源自於日本的 調味材料,近幾年因為發酵食物 對健康有益而開始火紅,深受追 求天然與健康的消費者喜愛。在 日本超市裡有各式各樣的鹽麴和 米麴製品,鹽麴熱潮也跨海至台 灣,許多日式餐廳紛紛推出鹽麴 料理。近幾年台灣國內食品公司 也搭上這股熱潮,除了生產鹽 麴,也開設製麴 DIY,成為遊客 最夯的手作課程。簡單說鹽麴是 米、麴菌和鹽的發酵產品,和醬 油的發酵過程類似,都必須經由 兩階段發酵。第一階段是米與麴 菌經固態發酵為米麴,第二階段 米麴加入鹽、水經固液態發酵與 熟成階段成為具有特殊風味的鹽 麴調味素材。其中使用的米麴菌 (Aspergillus oryzae) 是常用於釀造 清酒的糖化菌,具有上百種酵素, 可有效分解澱粉、蛋白質、脂肪、 核酸,產生許多單醣、胺基酸、 酯類、核甘酸等小分子, 這些小 分子本身就有特殊風味,彼此間 又能重新組合成不同風味及功能 的化合物。因此,以鹽麴醃漬豬 肉、雞肉、魚類時,蛋白質分解 酵素後,能幫助提出食材的香醇 美味及層次。

## 3. 技術簡介

本技術自食品工業發展研 究所生物資源保存及研究中心 (BCRC)的食用微生物庫中,篩 選出對澱粉水解能力較強之麴 菌,主要挑選菌株來源涵蓋 A. oryzae、Rhizopus microsporus 與 R. delemar。以台灣在地農產穀物素 材,建立麴米與鹽麴發酵生產技 術,利用有機酸與胺基酸液相層 析儀之分析方法, 做為評估發酵 產物及調味風味物的初級評估指 標。經由初步篩選後挑出的潛力 菌,澱粉水解酵素活性皆有不錯 的表現,搭配不同農產穀物,發 酵製成米麴後,再調整適合之水 與鹽比例共同發酵與熟成,製成 不同風味之鹽麴產品。藉由分析 有機酸、胺基酸含量與品評結果, 挑選出風味較好之麴菌菌株。透 過創意構想添加紅麴共同發酵, 製成多元化之鹽麴產品,總胺基 酸產量明顯提升,且產品色澤由 黃褐色變為紅色,使雛型試製品 更具色澤與美感,有助提升產品 的喜好度(圖1)。

# 4. 潛在用途

米麴發酵的技術,在台灣傳

統發酵食品中,已有十分廣泛之 應用,舉凡米酒、米醋的生產製 程中,都是從米麴發酵開始,藉 由麴菌在米上發酵產生之糖化酵 素,將澱粉分解為小分子醣類後, 作為後續發酵之菌種利用之碳源; 麴 菌若在不同基質中發酵, 會產 生不同的酵素,例如味噌、醬油 等,藉由麴菌在豆類上發酵產生 蛋白水解酵素, 將蛋白質分解成 小分子胺基酸後,供後續發酵之 南種利用之氮源。而運用本技術 可加值現有產品或創造更多元之 發酵產品。在現有產品製程中, 藉由分析有機酸、胺基酸含量, 篩選出合適之麴菌,以優化菌種 或是優化製程,在鹽麴發酵中, 搭配不同素材或是菌種,可開發 出不同風味與特色之鹽麴調味素 材,適合食品加工、餐飲等產業 投入開發。

# 5. 技術規格

本技術已建立食用麴菌庫之 菌株,及菌株糖化能力篩選評估 平台,能探勘食用菌生產澱粉水 解酶等糖化酵素之用途;有機酸、 胺基酸含量液相層析儀之分析方 法,可做為評估發酵產物及調味 品風味的指標;鹽麴相關調味雛 型產品之開發。



圖 1. 鹽麴調味素材試製品

# 二、富含維生素 B 群 之發酵產品開發

生資中心 / 副研究員 鄭傑仁

## 1. 前言

維 生 素 B 群 (B groupvitamins), 為一群水溶性之維生 素,在人體內參與眾多生化反應, 穩定各項生理機能。其為必需營 養素,人體無法自行合成,僅能 從由飲食中獲得,經吸收轉化後 可供人體利用。維生素 B 群能協 助身體或體內腸道菌將食物轉化 為燃料,提供人體每天活動所需 之能量。此外,亦能維持人體內 各項反應之正常運行,發揮各器 官之功能狀態,如免疫系統反應、 碳水化合物、脂肪、蛋白質之代 謝、製造紅血球,參與氧化/還 原作用,協助神經系統與肌肉運 作功能等。

# 2. 背景

我們身體所必需之13種維 生素,其中8種是維生素B群, 包含:維生素 B<sub>1</sub> (thiamine)、維 生素 B<sub>2</sub> (riboflavin)、維生素 B<sub>3</sub> (niacin)、維生素 B<sub>5</sub> (pantothenic acid)、維生素 B<sub>6</sub> (pyridoxine)、維 生素 B<sub>7</sub> (biotin)、維生素 B<sub>9</sub> (folic acid)、維生素 B<sub>12</sub> (cobalamin) 等, 可見其對人體健康之重要性。維 生素B群自然存在於各項食物 中,包含動物性來源,如奶製 品、魚類、肉類、內臟、蛋類等; 植物性來源,包含:綠葉蔬菜、 豆類、碗豆、全穀物等。儘管許 多食物中都含有維生素 B 群, 但它們是水溶性,且很容易被破 壞,尤其是在烹飪過程或含有酒 精時。同樣地,許多食品加工工 序對於維生素B群也有影響,如 白麵粉之維生素B含量就比全穀 物來的少。此外,人體之維生素 B 群儲存能力其實相當有限(僅 B<sub>1</sub>,和葉酸可保存部分於內臟), 過量之攝會經由尿液排泄。若飲 食不適當,可能在幾個月內就會 出現維生素 B 群缺乏,再加上壓 力、熬夜、生活作息紊亂等不良 生活習慣,將會更快速的消耗維 生素 B 群,容易引起疾病。出於 這個原因,我們需藉由均衡且豐 富的飲食來獲取足夠量之維生素 B 群,必要時亦需從其他途徑額 外補充生素 B。實則不可輕忽維 生素B之重要。

根據「國民營養健康狀況變遷調查」報告資料顯示,各年齡層國人維生素 B 群的攝取情況普遍不理想。青壯年飲食習慣西化;成年人穀類及深色蔬菜攝取量低;素食飲食者或銀髮族,長期缺乏動物性食品來源等;年輕人、育齡婦女、懷孕婦女對 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 攝取不足;高齡者普遍對 B<sub>6</sub>、B<sub>9</sub>、B<sub>12</sub> 補充不足等。

本技術利用具維生素 B 群合成能力之食用微生物,結合發酵調控技術,以台灣農產素材開發新穎之天然發酵食品。希望在正常的生活習慣上,藉由攝取富含多種維生素 B 群之發酵食品,除提升維生素 B 群之攝取量外,亦可獲取發酵食品之健康益處。

#### 3. 技術簡介

食品工業發展研究所生物資源保存及研究中心(BCRC),多年來自泡菜、醬菜、豆腐乳、肉品等傳統發酵食材,或自植物樣品中,分離獲得出多樣化食用微生物資源,並建立菌株庫,作為探索生產微量營養素的微生物來源。

本技術包含微生物快速鑑別 分群方法、多項維生素 B 之生產 能力篩選平台以及維生素B生 產量分析方法。此技術之應用流 程, 首先以 MALDI-TOF Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) 快速鑑別食用微生物資源菌株庫 中的菌株(使用的食用菌,包含 乳酸菌、麴菌等),加以分群。接 續,以維生素 B 之生產能力篩選 平台,從食用微生物資源菌株庫 中篩選出具牛產各類維牛素B能 力之菌株。更進一步,以維生素 B生產量分析方法(微生物分析 法或以 HPLC 法),分析由菌株 生成之維生素 B 分泌量及形式。

以專案乳酸菌庫為例,擁有之可食用菌屬超過200株,包含Lactobacillus屬、Pediococcus屬、Lactococcus屬、Lactococcus屬、Leuconostoc屬等乳酸菌,具維生素B群生產潛力者超過60株,亦包含具有多種維生素生產之潛力菌株。目前總共已篩選超過約300株微生物,探索分析這些具維生素B生產能力之食用微生物,深具開發新產品之潛力;同時也已搭配合適之農產素材開發雛型產品,能提升整體發酵素材之維生素B含量(圖2)。

# 4. 潛在用途

目前國人多數是以直接攝取 維他命來補充各項維生素,若能 使國人在一般飲食之狀態下,藉 由富含維生素 B 群之發酵食品, 來改善維生素 B 群之攝取狀態, 亦同時從發酵食品獲得益處,那 此舉將可改善健康,提升生活品 質。

目前已探索食用微生物資源 菌株庫內之數種微生物,篩選出 數十株具開發潛力之標的。廠商 可利用潛力標的菌株,開發各類

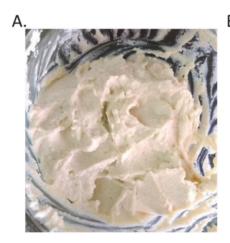




圖 2. 富含維生素 B 群之發酵試製品- A. 抹醬及 B. 優格

食品、發酵食品、保健素材、保健食品等各類有益健康之產品。 此外,亦可協助業界,依挑選菌 株之生長特性與代謝特徵,搭配 合適之臺灣農產素材,藉由發酵 調控技術,開發天然含微量營養 素之產品。可達加值農產素材、 產品精緻化之目標。

此技術之優點包含:

- 1. 發酵產品已是市場上熱門的品類之一,貼近消費者訴求天然的需求。
- 2. 食用菌具食用歷史,安全性高, 法規限制低、應用層面廣。
- 3. 能直接加值現有之發酵產品, 提高產品價值。
- 4. 藉由微生物與素材之搭配方式,可創造更多元之產品。

# 5. 技術規格

已建立食用微生物資源菌株 資料庫、維生素 B 群生產能力篩 選平台、維生素 B 生產量分析技 術、以及農產素材加值產品開發技 術等,並提供客製化的服務平台, 供產業界改良或開發新品使用:

- 1. 食用微生物資源菌株資料庫, 包含乳酸菌、麴菌等之特性。
- 2. 維生素 B 群生產能力篩選平台,能探索不同微生物生產維生素 B 群之能力。
- 3. 維生素 B 生產量分析技術,可 分析微生物所生產之維生素 B 含量及型態。
- 4. 已獲得具生產維生素 B 群能力 之食用潛力菌數株。
- 5. 農產素材加值產品開發技術, 可利用食用微生物進行農產素 材之加值,提升素材中維生素 B之含量。

# 關節保健原料生產及功能評估技術開發

生資中心/副研究員廖巧敏/葉怡真

WHO報告調查顯示,全球 罹患關節炎的人口超過 3.5 億, 骨關節保健相關產品需求持續 成長,相關產品於美國的市場 產值高達 17 億美元;在台灣之 產值亦超過 20 億台幣。關節組 織缺損是常見之疾病,主要的 症狀為關節 (如踝關節、腕關節 及椎間盤)的疼痛及因疼痛而引 起的行動不便,常見的類型包 括創傷 (trauma)、退化性關節炎 (degenerative arthritis) 及 剝 離 性 軟骨炎 (osteochondritis dissecans) 等,其中退化性關節炎的發生 與軟骨細胞外間質 (extracellular matrix, ECM) 的變化間存在極高度的相關性。隨年齡的增加,軟骨 ECM 中所含蛋白醣分子鏈會變短,膠原蛋白的聚合度與含水率亦會下降,退化性關節炎的發生率亦隨之提高,因此,全球退化性炎關的問題隨著高齡化社會而日益嚴重。

目前治療退化性關節炎的 方式多以減輕疼痛症狀為主,常 用的治療藥物如非甾體抗炎藥, 有導致胃腸道損傷、抑制血小板 功能等副作用,因此開發安全和 有效的替代療法有其必要性。 近年來硫酸軟骨素 (chondroitin sulfate, CS)、透明質酸(hyaluronic acid) 以及葡萄糖胺 (glucosamine) 等素材已被發現能夠誘導 ECM 的合成、抑制 ECM 的降解,其 中硫酸軟骨素對於維持軟骨細胞 型態及功能均極為有效,有助於 改善退化性關節炎與風濕性關節 炎。口服硫酸軟骨素會增加關節 內透明質酸的產生和關節滑液的 粘度,並可以抑制膠原酶、彈性 蛋白酶和組織蛋白酶等軟骨 ECM 的分解酵素活性,以減緩關節軟 骨被分解,能有效地保護、逆轉 損壞及促進修復關節軟骨。因此, 開發硫酸軟骨素等關節保健原料 與相關功能評估技術,有助於產 品市場的開發。以下分別介紹一、 硫酸軟骨素相關產品之開發,二、 關節保健體外活性評估技術。

# 一、硫酸軟骨素產品之 開發應用

生資中心 / 副研究員 廖巧敏

## 1. 前言

硫酸軟骨素是目前廣泛應用 於關節保健的原料之一,全球硫 酸軟骨素的年用量推估超過9000 公噸,美國是硫酸軟骨素最大的 使用國,年用量超過600公噸、 產值高達 10 億美元,歐洲硫酸軟 骨素的用量亦很大,年產值亦超 過 3.4 億美元。在台灣之硫酸軟 骨素主要由國外進口,年產值約 2 億台幣,但隨著高齡人口的增 加,市場需求持續攀升,潛力驚 人。而硫酸軟骨素除了是關節保 健的原料外,還可應用於藥品、 化妝品、生醫材料、組織工程支 架與藥物遞送系統等,應用範圍 極廣。

# 2. 技術背景

目前硫酸軟骨素來源主要萃 取自牛豬等動物之下雜物(如內 臟、氣管及軟骨等),產量低月 品質不穩定。狂牛症疫情爆發後, 因牛的產品可能帶有致病蛋白, 故牛來源之軟骨素銷售量大幅下 滑,目前以豬、雞、水產品等來 源的硫酸軟骨素為市場的主流, 其中豬來源的硫酸軟骨素產量最 大。不同來源的硫酸軟骨素其結 構及功能有所差異, 畜禽類動物 的硫酸軟骨素以A型為主,鯊 魚等水產來源則為 C 型硫酸軟骨 素。由於人類關節的硫酸軟骨素 以C型為主,部分科學報導曾提 出,C型硫酸軟骨素對於關節保 健的活性優於A型。受材料匱乏、 原料收集成本高、質量不穩定、

純度不好控制、動物疾病疫情影響等,因此如何提高所生產的軟骨素品質與尋找新生產來源是目前軟骨素研究的重點。

另一方面, 硫酸軟骨素是 帶硫酸基的多醣,屬於糖胺聚 醣 (glycosaminoglycans) 的 一 種,分子量是影響軟骨素品質的 重要因子之一,其藥理活性與分 子量有著密切的關係。過去文獻 指出,硫酸軟骨素調節免疫的活 性會受分子量的大小及分布而影 響 (Igarashi et al., 2013)。低分子 量硫酸軟骨素可能更有助於預防 由於慢性炎症引起的類風濕性關 節炎 (Cho et al., 2004)。因此,低 分子量硫酸軟骨素具有口服易吸 收、體內生物利用度高、生物活 性好、藥理作用強等特點,可做 為醫藥產品、保健產品、化妝品、 食品等類產品的重要原料,附加 價值略優於一般硫酸軟骨素。

# 3. 技術簡介

本項技術包含硫酸骨素生產 菌株開發及生產低分子量硫酸軟 骨素方法建立。

#### 1. 硫酸骨素生產菌株

由安全食用 GRAS 菌,經菌 株篩選及改良,獲得可以產生大 量硫酸軟骨素的潛力菌株,且潛 力菌株在細胞毒性評估方面,皆 不會抑制人類正常肺纖維母細胞 (MRC-5) 細胞的增生,顯示微生 物發酵生產之硫酸軟骨素具有生 物相容性,並不具毒性。並建立 硫酸軟骨素含量及硫酸軟骨素類 型分析技術。

#### 2. 生產低分子量硫酸軟骨素方法

由於低分子量硫酸軟骨素有 較佳的活性,因此食品所生資中 心投入相關技術的研發。透過專 利檢索及分析發現,目前低分子 量硫酸軟骨素的專利申請人以中 國為主,台灣未見相關專利,顯示台灣在此領域的布局落後於人;而現行低分子量硫酸軟骨素專利中所描述的產品的分子量分佈範圍廣,顯示仍存在研發的空間。整體而言目前製備低分子量硫酸軟骨素的方法大致可分為水解及分離兩個步驟,在水解方面最常用的方法為酵素水解、過氧化物水解及酸水解,而後水解的產物用透過超濾膜分離出目標分子量之產物。

此分項技術採以酵素水解技術為基礎,於篩選出適當的水解酵素後,透過實驗設計法建立低分子量硫酸軟骨素生產的最適化水解條件;在目標產物的分離方面,則透過溶劑及濾膜的雙重作用,以分離獲得 MW<3 KDa 之硫酸軟骨素,並避開現行專利的障礙。

## 4. 潛在用途

現在多醣產品的研究趨勢是 以無動物成分的生產製造為主, 這些非動物來源的多醣材料,應 用於食品及醫療上會更安全。微 生物具有合成如硫酸軟骨素的能 力,且具有生產製程容易控制、 安全環保等優點,此外這些源自 微生物的硫酸軟骨素可滿足素食 者或哈拉族群所需,因此開發具 生產硫酸軟骨素的潛力菌株極具 市場價值。本技術之硫酸軟骨素 生產菌為安全食用菌種 (GRAS 菌),菌株經初步之細胞實驗證 實具有促進軟骨細胞增生、增加 細胞外間質產生等活性,極具開 發關節保健產品之價值。

以硫酸軟骨素材料,透過酵素水解技術開發低分子量產品,並透過體外活性評估,證實此技術產出的低分子量硫酸軟骨素具有抗關節炎的潛力。而低分子量

硫酸軟骨素除了可以應用於關節 保健原料外,更可以作為於化妝 品、生技醫藥產品的原料,應用 潛力極佳。

此技術的建立可以增加國內 硫酸軟骨素產品之價值與市場競 爭力,適合食品加工、生技業等 開發商品。

## 5. 技術規格

- 1. 硫酸軟骨素生產潛力菌株,其產量達 1500 mg/L 以上。
- 2. 硫酸軟骨素檢測及軟骨素單體 結構分析方法
- 3. 製備低分子量硫酸軟骨素生產 方法,含量約 100g/Kg,其分 子量 MW<3 KDa。

# 參考文獻

- 1. Cho, S.Y. *et al.* 2004. Biol. Pharm. Bull. 27:47-51.
- 2. Igarashi, N. *et al.* 2013. Int. J. Carbohydr. Chem. 2013:1-9.

# 二、關節保健體外活性 評估平台技術

生資中心/副研究員 葉怡真

## 1. 前言

骨關節炎 (osteoarthritis, OA) 或稱退化性關節炎,跟年齡老化 有直接的關聯,是老年人最常見 的關節疾病,其特徵包含關節軟 骨的破壞,滑膜炎症,軟骨下骨 硬化和骨贅形成,並伴有關節腫 脹,疼痛和僵硬,最終可能導致 殘疾。OA 在國內健保門診常見 疾病中排名第3位,目前醫療處 置措施上,以注射玻尿酸、藥物 及置換人工關節為主,每年花費 佔我國骨科健保支出大宗,耗費 的社會成本極為非常可觀。近年 來由於骨關節炎 OA 患者有年輕 化的趨勢,連帶著促使社會大眾 更為注重關節保健,願意透過消 費相關的保健品來維持關節健 康,坊間常見的關節保健素材, 如葡萄糖胺、硫酸軟骨素等。但 由於素材種類少、長期使用的效 果仍具提升的空間,尚無法滿足 廣大消費者的期待,也因此開發 相關關節保健素材成為業者研發 探詢的要項之一。在衛福部公告 的健康食品保健功效共有13項, 尚未有關節保健的項目。2017年 由國泰醫院麻醉科團隊提出關節 保健功效的評估指標,包括大白 鼠的膝關節是否腫脹、左右腳受 力是否平衡,及軟骨組織切片等 評估方法,並將關節保健功效評 估草案提送衛福部審查,若能順 利通過,關節保健將可能成為第 14 個公告的健康食品保健功效項 目,商機可期。而未來如何快速 篩選獲得具有關節保健潛力的素 材,以搶佔關節保健市場先機, 將對保健食品產業的成長極為重 要。

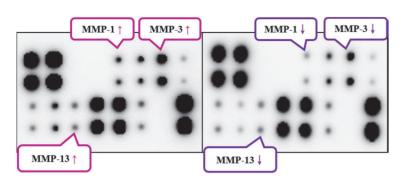
#### 2. 技術背景

遺傳、肥胖、關節損傷和關節變形等因子,均與骨關節炎OA的發生和發展有關,但OA形成的真正病因和發病機制仍未被清楚解析,目前已知炎症和發炎介質 (inflammatory mediator) 是啟動和加速OA發展的關鍵因素。OA 會誘使軟骨細胞產生的發炎介質包含細胞激素 (cytokine) 和趨化介素 (chemokine),常見的包括介白素 (interleukin):IL-1、IL-6、IL-7、IL-8、IL-17、IL-18、TNF-α (腫瘤壞死因子)等,其中IL-1 已被證實可以刺激軟骨細胞內的基質金屬蛋白酶 (matrix

metalloprotease, MMPs),如 MMP-1、MMP-3 及 MMP-13,和蛋白聚醣酶 (aggrecanase)等大量合成,進而造成關節軟骨中的第二型膠原蛋白和醣蛋白 (aggrecan)降解及軟骨的損傷。由於 MMPs被認為是 OA 中降解軟骨組織過程之重要物質,故若能抑制 IL-1所誘導出後續的發炎介質 (如IL-8)及 MMPs 的生成作用,將可以減緩 OA 造成的不適及惡化速度,因此藉由對這個機制設計,應用於具抗關節炎潛力素材的篩選平台構建 (Zeng, et al., 2014; Jia, et al., 2013)。

# 3. 技術簡介

透過關節炎動物實驗模式作 為篩選關節保健潛力素材,雖其 實驗數據較為精確,但相對地耗 時、費工及高成本,尚存有對待 試驗動物的人道爭議,且若潛力 素材未經體外活性分析評估其功 效,就貿然進行動物實驗,所需 費用成本非一般中小型企業所能 負擔。如何在快速及降低實驗成 本的條件下,篩選出具有關節保 健潛力的明日之星,為本技術開 發之設定目標。生資中心建立利 用介白素 IL-1 刺激人類軟骨肉 瘤細胞 (SW1353) 之體外細胞模 式系統,可誘發產生如 MMP-1 和 MMP-13 等 OA 之相關發炎 介質的表現,並利用蛋白晶片組 protein array 技術定性分析相關 MMPs 之表現,再採 ELISA 方 法定量分析相關 MMPs 表現量, 成功建立抗OA之潛力素材體 外(in vitro)活性篩選評估平台, 用以分析測試樣品是否具有減 緩退化性關節炎之效果,可以 協助業界快速篩選評估原料素 材在應用於關節保健產品開發 的潛力。



IL-1β誘導MMPs表現增加

受測物可調控MMPs之表現

圖 1、Protein array 定性分析 MMPs 之表現

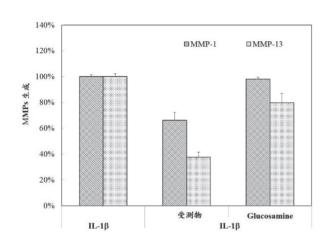


圖 2、酵素免疫定量 ELISA 分析 MMPs 表現量

## 4. 潛在用途

人們為了追求健康而運動, 隨著運動健身的風氣盛行,骨關 節炎 OA 患者的年齡層有下降的 趨勢,由預防醫學角度來看,除 了銀髮族,年輕人也應該要及早開始關節保健,鑑此全球關節保健市場商機無限。以國內為例,關節保健功效評估草案已提送衛福部,待關節保健成為第14項健康食品保健功效。若能提早佈局

# 微生物開發類雌激素素材

生資中心/副研究員 吳淑芬

#### 一、前言

雌激素是人體內重要的荷爾蒙,可調控人體多項重要生理作用,但長期使用雌激素會有引發

癌症的副作用,因此臨床上會改 用其他相對安全的類雌激素成分 替代,利用類雌激素成分具有選 擇性受體調節的功能,避免副作 用並達到調節生理的目的。人體 關節保健產品的開發者,將可搶 佔市場先機。本技術可協助產業 界先行評估其素材於關節保健產 品開發之潛力,待初步了解原料 素材的潛力後,階段性評估投入 動物實驗的時程,開發成健康食 品,可降低企業投資風險。所獲 得之關節保健體外活性評估結果 的科學數據,亦可以做為產品推 廣的輔助資料,有助於業者強化 產品的市場定位、提升產品特色 與價值。

# 5. 技術規格

關節保健體外活性評估平台:BCRC所建立之關節保健體外活性分析技術,可提供包括:(1)基質金屬蛋白酶(MMPs)之protein array定性分析(參見圖1);(2)基質金屬蛋白酶 MMP-1、MMP-13之酵素免疫定量 ELISA分析(圖2),其分析結果,將有助於評估產品於關節保健的應用潛力。

# 參考文獻

- 1. Jia, P. *et al*. 2013. J. Ethnopharmacol. 146:853-858.
- 2. Zeng, L. *et al.* 2014. Int. Immunopharmacol. 18:175-181.

中雌激素受體 (estrogen receptor, ER) 可分為  $\alpha$  和  $\beta$  兩種不同類型,  $ER\alpha$  較多的器官是乳房及子宮;  $ER\beta$  較多的器官是腦部、骨骼和心臟血管。動物雌激素可以與  $\alpha$  和  $\beta$  兩種受體緊密結合而發揮其不同的生理作用。

臨床上,常見的選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERMs),如 鈣 穩 (EVISTA) 和 他 莫 昔 芬 (Tamoxifen),就是利用與 ERα 和 ERβ 兩種亞型受體結合力差異,

保留雌激素功效、降低雌激素副 作用,達到治療骨質疏鬆和治療 乳癌的目的。而植物雌激素和具 ER 活性之菇類代謝物等類雌激素 產物,對腦部、骨骼和心臟的雌 激素受體的結合作用較強,可以 發揮較明顯的作用,但對乳房、 子宮的雌激素受體結合作用較 弱,亦可視為是天然的 SERMs。 因此這種類雌激素產物可以應用 在雌激素調節的相關症狀,卻不 會對乳房、子宮產生刺激性,引 發子宮肌瘤、子宮內膜異位等症 狀,亦不會增加子宮內膜癌發生 率,是作為雌激素治療的良好替 代品。

# 二、技術背景

# 2.1 類雌激素的研究

類雌激素可與雌激素受體結合,達到調控生理功能,但與雌激素受體結合的親和性較雌激素弱,且對不同型態受體具有選擇性,可應用於與雌激素相關的症狀治療,研究範圍甚廣,包括:改善女性更年期不適、預防代謝症候群、預防骨質疏鬆症、抑制癌症等。

#### (1) 癌症預防

乳癌是女性國人癌症第一名,衛福部公布乳癌高危險群資料顯示有多項與雌激素變化有關。植物雌激素如大豆中金雀異黄酮 (genistein)、大豆異黄酮苷素 (daidzein) 可抑制人類乳癌細胞株的增生,對初期的乳癌有預防的作用,因此受重視。近期研究說明雌馬酚 (equol) 能抑制乳癌細胞 MDA-MB-453 增生;減少誘癌劑誘發的癌細胞量,延緩乳癌發生時間 (Choi, et al., 2009)。

#### (2) 影響脂肪代謝

雌激素與動物的體脂肪代謝有關,停經後的婦女會因為體內雌激素含量降低,導致內臟的脂肪囤積及胰島素阻抗性的症狀出現,而施以荷爾蒙替代療法後,這些症狀就會恢復正常。動物試驗證實異黃酮會影響與脂肪代謝及合成相關基因的表現,進而降低動物體重及腹脂重量 (Su et al., 2009)。異黃酮亦可以降低停經後女性 BMI 值,提高高密度膽固醇值,或降低血液中總膽固醇及低密度膽固醇值的效果。

#### (3) 預防糖尿病

研究指出傳統發酵豆類產品可降低血漿、血清葡萄糖及胰島素,並增加胰島素感度,並能降低血清 LDL、總膽固醇、三酸甘油酯等 (Kwon et al., 2010)。比較daidzein 與阿卡波糖對動物體內α-葡萄糖苷酶 (α-glucosidase) 及α-澱粉酶 (α-amylase) 的抑制效果,研究結果發現 daidzein 可以抑制餐後因澱粉引起的高血糖,且是強效的α-glucosidase 抑制劑,有預防及協助改善糖尿病的潛力 (Park et al., 2013)。

#### (4) 改善骨質疏鬆

雌激素在人體內驅動骨質變化,當成骨細胞的數量與活性提升,蝕骨細胞就會相對受到抑制,進而獲得骨質生成。雌激素對骨骼的保護作用,是藉著抑制促破骨細胞激素 (pro-osteoclastic cytokines),例如:IL-1、IL-6、IL-7及 TNF等,使得蝕骨細胞受到抑制。此外,雌激素不只抑制促破骨細胞的細胞激素生成,更會進一步引發蝕骨細胞凋亡,減少骨細胞的被吸收。除了抑制

骨質流失,雌激素也有助於促進 骨質生成,其本身是一種促成骨 細胞因子 (pro-osteoblastic),亦 會透過生成抗凋亡蛋白 Bcl,抑 制成骨細胞凋亡,增加骨質生成 (Khalid & Krum, 2016)。

雌激素及其受體 ER 在骨質 生成扮演關鍵性的角色,由於兩 種亞型的檢測量在不同骨骼部位 有差異,因此可以應用於骨質 疏鬆的治療。比較 ERα 缺乏小 鼠及ERβ缺乏小鼠的皮質骨骨 質生成情形,結果 ERα 缺乏的 影響較小, ERB 缺乏的小鼠骨 質影響的反應較明顯。此外,雌 鼠的骨礦物質密度 (bone mineral density, BMD) 在 ERB 缺乏小鼠 與對照組小鼠兩者間並沒有明 顯的差異,但是 ERβ 缺乏小鼠 的 BMD 則會顯著流失,其結果 與卵巢切除或更年期後婦女的骨 質流失情形相似。當補充雌激素 時,ERB 缺乏小鼠與對照組小 鼠僅能避免骨小樑的骨質繼續流 失,但是 ERα 缺乏小鼠的骨質 卻能適度地獲得改善(Khalid & Krum, 2016)。推測 ERB 可能有 部分替代 ERα 作用的能力,且  $ER_{\alpha}$  在骨質的作用似乎比  $ER_{\alpha}$ 更為重要。

#### 2.2. 類雌激素的生產來源

#### (1) 微生物轉化

多種農產素材含有植物雌激素異黃酮和木酚素,但原始型態的異黃酮和木酚素結構與雌激素差異較大,ER活性也較低,需藉由微生物轉化提升活性。目前發現可轉化異黃酮與木酚素的菌株多由人體或動物腸道分離,如轉化異黃酮的微生物有:Bifidobacterium sp.; Eggerthella sp.; Enterococcus sp.; Lactobacillus

sp.。轉化木酚素之微生物: Eggerthella sp.; Peptostreptococcus productus; Eubacterium sp.

植物雌激素的轉化相當地複雜,由最初天然原料中的大分子物質轉化至最終最小分子的發酵過程,這些具有轉化能力的菌株,並不一定能獨力完成,常需要不同的菌株接力,才可完成各個步驟。因此,透過微生物發酵轉化,雖不一定能將植物雌激素轉化為結構最接近雌激素的狀態,但若能夠預先將其轉化為中間產物,亦有助於飲食攝取後,腸道微生物完成轉化過程,使人體獲得調節 ER 活性較佳的營養成分。

#### (2) 微生物代謝

菇菌類代謝物中含有類雌激素的成分,如 hispolon 主要應用在抗腫瘤,且對 ERβ 活性較高,有潛力應用於改善骨質疏鬆症。研究人員發現 hispolon 具有雙向調節雌激素的功能,可以有效地作為天然雌激素的替代成分。而且 hispolon 對 ERβ 活 性 比 ERα高,在低雌激素濃度環境,對雌激素有促進效果,而在高雌激素濃度的環境下,可與內源性雌激素產生拮抗作用。因此,hispolon除了應用於抗腫瘤,亦可用於治療雌激素缺乏相關的疾病 (Wang et al., 2014)。

# 三、技術簡介

現有常使用的雌激素相關產 品,其來源成分多屬化學合成。 本技術整合類雌激素與荷爾蒙調 節相關的研發成果,從本土菌種 (菇菌、特殊菌種),及從富含 異黃酮等植物雌激素的穀豆類中 著手,可提升農產素材中植物雌 激素的活性,並利用菇菌代謝生 產高活性之類雌激素產物。透過 不同受體之平台篩選具生產活性 物質之潛力菌株,探索可與雌激 素受體結合的成分物質,發展由 天然來源之類雌激素原料, 並將 類雌激素概念導入應用於相關保 健食品開發上。已完成類雌激素 生產菌株的菌種鑑定,培養基優 化與菌株培養之生產製程技術建 <del>1</del>/. •

# 四、潛在用途

 來源之類雌激素成分作為產品開 發標的,具有極佳的未來應用性 及開拓新興市場的潛力。

# 五、技術規格

- (1) 轉化農產素材提升類雌激素 活性特殊菌種,及1公斤級盤 式固態發酵技術。
- (2) 高 ER 促進活性類雌激素成分 生產之食用菇菌。
- (3) 百公升級發酵槽之菇菌生產技術。
- (4) 類雌激素成分分析及回收技術。
- (5) ER 活性、ERα 及 ERβ 兩種亞型之活性分析篩選平台。
- (6) ERα 及 ERβ 與類雌激素間作 用模式之電腦輔助模擬分析。

# 參考文獻

- 1. Choi, E.J. *et al.* 2009. Chem. Biol. Interact. 177:7-11.
- 2. Khalid A.B. & Krum S.A. 2016. Bone. 87:130-135.
- 3. Kwon, D.Y. *et al.* 2010. Nutri. Res. 30:1-13.
- 4. Park, M.H. *et al.* 2013. Euro. J. Pharma. 712:48-52.
- 5. Su, Y. *et al.* 2009. J. Nutri. 139:945-951.
- 6. Wang, J. *et al.* 2014. Fitoterapia. 95:93-101.

# 生物資源保存及研究簡訊 第114期

發行者: 財團法人 食品工業發展研究所

發行人:廖啟成所長 主 編:陳倩琪

編 輯:王俐婷、吳柏宏、許瓈文、黃學聰

本著作權依補助契約歸屬財團法人食品工業發展研究所

地 址:新竹市食品路 331 號

電話:(03)5223191-6 傳真:(03)5224171-2 承印:國大打字行 電話:(03)5264220 ISSN:1021-7932 GPN:2009001214

中華郵政新竹誌字第0030號 交寄登記證登記為雜誌交寄

