



財團法人食品工業發展研究所

第 95 期

生物資源保存及研究簡訊 第26卷第3期

中華民國 102 年 9 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

本期內容

中心新聞 1

- ◎ 「加值食品生技，探索生物資源」Bio Taiwan 2013 台灣生物月 / 生技大展

研發成果 2

- ◎ 微生物保健配料之開發
- ◎ 配方包埋技術於食品工業之應用
- ◎ 微生物之活性代謝物開發
- ◎ 應用生物轉化技術於農產素材加值及其他相關產品的開發

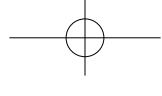
「加值食品生技，探索生物資源」
Bio Taiwan 2013 台灣生物月 / 生技大展

◀ 本所於 Bio Taiwan 2013 生物科技大展中以「探索加值、應用加值、美學加值」為主題之攤位展示。圖為 A 字型展場規劃與生物資源美學加值展台之相關產品，吸引廠商駐足觀賞，並由研究人員解說相關研發成果。
(圖：陳珮瑩)

2013 台灣生技月 / 生物科技大展於 7 月 18 日至 21 日為期四天的展出，今年首度移師南港展覽館，參展廠商數以及攤位數創下歷史新高，共有 520 家廠商參展、1,050 個攤位數，其中包含政府機關、研究機構及學校育成中心等產官學研界代表。主辦單位以「國際規格、兩岸攜手、創新研發」為主題，提供最新之生技技術、產品及研發新動態，期望藉此展覽提高我國生技產業界在國際的地位，並增加國人對生物科技之認知與興趣。

生物資源保存及研究中心在今年展場中以「探索加值、應用加值、美學加值」為主軸，運用本中心豐沛的生物資源，開發多種具保健功效之配料及相關製程技術，應用的領域涵蓋食品、生技及醫藥等產業，展出的內容包含：一、生物資源探索加值：(1) 抗發炎新化合物生產菌株及其發酵生產技術、(2) 具免疫性及抑制癌細胞生長乳酸菌生產技術、(3) 具降尿酸功效之微生物、(4) 具抗癌功效之微生物。二、生物資源應用加值：微生物來源保健素材之配方與配料技術。三、生物資源美學加值：(1) 燙傷用水繃帶、(2) 指甲美容修護敷膜、(3) 醫用濕潤療創固定護具。

「Bio Taiwan 2013 生物科技大展」是國內一年一度的生技盛會，國內外廠商透過生技展場的技術交流與成果展示，了解生技產業發展之趨勢，本中心亦希望藉由此展覽呈現生資中心在生物資源多元化探索、創新研發與加值應用的技術成果，能協助國內生技產業關鍵技術之開發，滿足產業之需求，共創生物資源之產業價值。
(文：生資中心陳珮瑩副研究員)



微生物保健配料之開發

生資中心 / 研究員
黃學聰

I 前言

保健食品市場，至 2010 年市場規模約達 1,874 億美元。其中又以機能性食品為全球保健食品市場中占有率最高且成長最快的產品之一，於 2011 年台灣保健食品市場為新台幣 896 億元，廠商家數超過 900 家，2012 年則可達 965 億元規模，顯示消費者重視從食品或飲品中獲得額外的保健功能。根據健保局調查，2011 年國人健保支出給付主要前三大病因以癌症、高血壓以及糖尿病等，其用藥之佔健保支出大於 40%，因此隨著預防醫學的興起，國人對於保健食品的需求將會與日具增。然而，在不同區域，保健食品開發的目標也不盡相同，如美洲多以強調心血管疾病預防為主，歐洲則注重腸胃道保健由於台灣健康食品認證採雙軌審查制度，截至 2012 年 5 月通過個案審查認證的健康食品，前五大功效訴求分別為調節血脂、改善腸胃道、免疫調節、護肝及調整血糖為主。此外，隨著世界主要先進國家人口結構逐漸老化，代謝症候群以及老年照護所造成醫療支出逐年攀升，根據內政部 2009 公告的人口統計數據，台灣 60 歲以上的老人佔總人口的 14.2%，而出生率逐年下滑的台灣社會，邁向老年化社會將是必然的趨勢，而常見於老年人的疾病如骨質疏鬆、心血管疾病、記憶力退化、失眠等問題日愈嚴重，居家照護、

醫療保險、整型美容、保健食品等的需求將愈顯殷切，其中消費潛力備受矚目。

目前國內從事保健食品產業相關業者雖然超過 900 多家，然而卻缺乏擁有生產機能性保健配料的原料開發商，產品利潤多受限於國外原料價格，導致缺乏市場競爭力，因此對於保健配料的創新加值與應用，建立機能性成份之生產製程，以及利用微生物轉化生產特定保健素材，為刻不容緩之課題。開發微生物保健配料，不但提供天然及土地資源受限的台灣另一方向的发展，且提供國內機能性保健配料的原料商生產技術，並配合新穎性配方技術之開發與應用，增加保健配料的附加價值，既可暢通國內保健業者生產鏈，更可提高國際市場競爭力。此外，機能性成分之溶解性及生物可利用性是產品商品化成功與否的關鍵所在，若能掌握機能性保健配料開發的技術，將明顯提升衍生保健產品的功效活性、提升產品價值、擴大議價空間，對消費者或是業者皆具有相當大的吸引力。運用生物轉換或配方調整等生物技術，可明顯提高產品產量或功效活性，進而提升產品之競爭力。

本所生資中心在微生物保健配料的開發方面，目前由下列幾個方向著手。

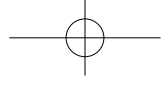
1. 微生物篩選

台灣地狹人稠，土地與自

然資源有限，然而台灣位處與亞熱帶，具有 3000 公尺以上的高山，東海岸亦鄰近全球最深得海溝，上下落差 13000 公尺以上，此外亦具有許多地熱、溫泉更是世界少見的冷泉，地形落差大複雜度高，造成台灣具有豐富多樣的微生物資源，此為台灣特有的優勢之一。食品所生物資源中心主要保存台灣本土與國外寄存的細菌、真菌、酵母菌、藻類及細胞株等豐富微生物資源，因此針對特定的保健配料功能活性，進行廣泛微生物篩選，並針對具有特定生產保健配料之潛力菌株，進行突變篩選改質，並探討最佳化之培養基、溫控環境及操作條件，藉由平板培養、搖瓶以致於發酵槽體逐步放大，進行批量化生產探討，再以連續菌體破胞、萃取與純化等程序，進行保健配料之生產。目前生資中心已針對 CoQ₁₀、肉鹼、GSH、SOD 與白藜蘆醇等機能性保健配料進行開發，以下將列舉肉鹼與白藜蘆醇進行說明。

2. 肉鹼

肉鹼 (L-carnitine) 是存在於動物體內必需的營養素，許多的生物包括厭氧菌、植物和動物組織中均有肉鹼的存在，肉鹼最早於 1905 年由科學家於牛肉浸汁中發現，其後於 1927 年鑑定出其結構為 L-β- 羥 -γ- 三甲基氨丁酸，肉鹼在動物體內代謝長鏈脂肪酸時，對於脂肪酸的 β 氧化具有重要的功能，其對動物的生長發育、健康維持以及繁殖生育均有重要的影響性，除了協助脂肪酸的 β 氧化，對於血液中的膽固醇含量控制以及肌肉運動的耐受力等生理功能均有助益，肉鹼亦可作為微量營養物質的補充作用，進行



維生素的替代。肉鹼的相關生理活性，在學者的研究報告指出，肉鹼具有較 α -生育酚與 Trolox 等抗氧化物質更佳的抗氧化活性。

人體中的肉鹼約 25% 在肝臟或腎臟由離胺酸及甲硫胺酸合成，其餘 75% 則經由食物攝取獲得，食物當中以肉類尤其是紅肉其所含肉鹼成分最高 (Lamb 190mg/100g; beef 143mg/100g)，其他水果蔬菜，穀物類其肉鹼含量均不及紅肉之 1%，顯示素食者容易有肉鹼攝取不足的現象。1984 年美國食品及藥物管理局訂定肉鹼是食品營養強化劑，國內衛生署則於 1989 年，在食品衛生管理法上公告肉鹼為食品添加物中的營養添加劑，其添加限定於特殊營養食品中，因此肉鹼在國內主要添加在嬰幼兒奶粉及一些特用藥品上，其應用層面未及其他國家廣泛，然而，在美日等國肉鹼在保健食品、化妝品及農畜產的飼料等方面應用極為廣泛，因它具有促進脂肪酸代謝氧化的功能，可進一步降低血清膽固醇及甘油三酯的含量，因此應用在保健食品及特用營養補充品等且極具開發潛力，此外，因肉鹼與動物之生長代謝調控相關，將肉鹼添加於家禽或水畜產飼料中，其中家禽動物可降低脂肪沈積、改善肉質、提高瘦肉率；而水產動物可促進生長，提高其繁殖率等。

在工業上肉鹼的生產方式主要包括四種：肉汁萃取法、化學合成法、酶轉化法與微生物醱酵法。肉汁萃取法的生產步驟複雜，且純化分離困難，難以大規模生產。化學合成方法有十幾種，然而多處於研究階段，亦未大規模生產。酶法轉化的產量和轉化率相對較高，相對較有發展

潛力，然而其生產成本偏高為主要缺點。微生物發酵法為目前主要生產肉鹼的方法，研究指出在許多微生物，包括酵母菌、真菌、放線菌及細菌等均可發酵產生肉鹼，但平均產量較低，約 0.85~164 $\mu\text{g/g}$ ，故需經由菌種選育、發酵方法、營養原料及產物萃取方式的改良使其產量提高。不同的菌株及發酵條件均會影響微生物肉鹼產量，因此在篩選特定菌株及特定發酵培養技術為利用微生物發酵法生產肉鹼主要重點。

生資中心以保存之肉鹼潛力生產菌株，經突變篩選後進行依序放大培養，增加肉鹼產量，利用放大量之生產菌株，於 20 公升發酵槽培養，隨後進行 250 公升放大規模培養，收取菌體進行萃取，並建立以分段分離回收純化，先以快速液相層析儀 (FPLC) 進行大量快速分離，再以液液相分離萃取，最後以高效液相層析儀進行最終純化回收。進一步進行肉鹼產品製造技術開發，主要製造產品有肉鹼檸檬礦泉水、肉鹼運動飲品隨身包以及肉鹼發泡錠三種，分別使用不同的液態、粉體以及錠劑方法進行產品試製。

3. 白藜蘆醇

白藜蘆醇 (resveratrol) 化學名稱 為 三 羥 基 二 苯 乙 烯 (3,5,4'-trihydrozystibene 圖 1)，最早於 1940 學者 Takaoka 由白藜蘆 (white hellebore; *Veratrum grandiflorum* O. Loes) 的根部分離鑑定，隨後於 1963 由中國傳統中藥材 - 虎杖 (*Polygonum cuspidatum* 的根部) 中亦被分離出有白藜蘆醇成分。白藜蘆醇為一種植物多酚，主要為植物受到環境逆境時如：外力傷害、UV 過度照射、昆蟲及微生物入侵感染

時所生成的抵禦機制，為一種植物抗菌素 (phytoalexin)。白藜蘆醇存在一些特定的植物中，如葡萄、藍莓等某些莓果類，或是花生及石榴等，然而這些植物所含的白藜蘆醇含量差異很大，同時，在某些植物中白藜蘆醇會以醣苷 (piceid; polydatin) 的形式存在植物體內，且白藜蘆醇為一種植物抗菌素，因此栽培的條件及其環境亦會影響其在植物中的含量。於 1976 學者 Langcake 及 Pryce 於葡萄藤中萃取出白藜蘆醇，發現葡萄皮及種子中含有較多白藜蘆醇，隨著紅酒 (整顆葡萄不去皮) 釀造程序，這些白藜蘆醇會被酒精萃取進入酒中；此外，葡萄中的白藜蘆醇醣苷亦會被微生物轉化形成白藜蘆醇，因此紅酒中具有白藜蘆醇成分，隨著近年來學者 Sinclair 研究紅酒中的白藜蘆醇，發現其對延長壽命與對抗新血管疾病等具有顯著的功效，因此開啟近年來白藜蘆醇生理代謝研究與應用熱潮。於流行病學的研究中，法國人飲食習慣傾向高油脂，其心血管疾病的發生率卻較其他歐洲國家低，推估可能與法國人飲用紅酒的習慣有關，使得紅酒中的所含白藜蘆醇功能更被指出為主要造成的因素，由於有著高油脂的飲食習慣，心血管疾病發生率卻較低，此與流行病學統計結果相違背，因此稱此現象為法國悖論 (French Paradox)。

研究更進一步顯示白藜蘆醇除了可以延長酵母菌、線蟲、果蠅及魚等壽命，對於抗微生物、抗病毒、抑制癌細胞、抗氧化及舒緩更年期障礙等亦有效用，顯示白藜蘆醇應用性十分廣泛。研究顯示白藜蘆醇會啟動生物中的某一類基因調控 (SIR: sirtuins)，進一步調控下游基因 (FOXOs、

p53、NF- κ B 及 PPAR- γ)，改變生理代謝途徑，減緩過度代謝所產生之氧化壓力，強化粒線體功能，增加 DNA 修復及穩定，減少受損或功能不健全之粒線體，進一步延長細胞活力與壽命，白藜蘆醇化合物有兩種異構物分別為順式 (cis) 與反式 (trans) 結構，反式結構才有生理活性。一般而言，反式結構經 UV 照射後會變為順式結構而失去生理活性，於植物中白藜蘆醇會與糖結合形成較穩定的糖苷形式，糖苷形式可接單糖於不同位置，亦有同時接兩個單糖的形式，但主要以單糖接於 3'-位置上的羥基形式居多數，這些不同的接糖形式主要為穩定白藜蘆醇於生物體內，於適當時機時生物體可直接轉化生成白藜蘆醇應用。

生資中心以微生物生產白藜蘆醇之方法，首先建立分析白藜蘆醇的分析方法，同時分析不同

植物中所含有白藜蘆醇及白藜蘆醇糖苷之含量，進一步評估微生物生產白藜蘆醇之方法，以植物為基質，以酵素測定法進行篩選生產 β -glucosidase 之微生物菌株，篩選可將不同植物基質中白藜蘆醇糖苷轉化形成白藜蘆醇之潛力微生物。目前主要篩選三種以上之基質，以虎杖轉化產量為較佳，葡萄皮次之，而以石榴為最差，轉化菌株以特定菌株效果較佳，轉化虎杖生產白藜蘆醇量可達 1200 μ g/g 以上。將具有潛力菌株進行 NTG 突變，從 226 株突變株中篩選出 1 株較佳產 β -glucosidase 突變株後，進行最適培養基探討，分別進行碳源、氮源及其他因子探討後，得到一最適培養基組成，後續以此菌株進行轉化含高糖甘虎杖來生產白藜蘆醇，評估從搖瓶、5 公升發酵槽、20 公升發酵槽至 250 公升發酵槽逐步放大製程，結果顯示轉化糖苷生成白藜

蘆醇之轉化率均可達 95% 以上。隨之往下探討並建立回收純化白藜蘆醇方法，提高白藜蘆醇純度達 80% 以上。

4. 結語

本所生資中心應用微生物開發機能性保健配料如 CoQ₁₀、肉鹼、GSH、SOD 與白藜蘆醇等，提供國內機能性保健配料的原料商生產技術，並配合新穎性配方技術之開發與應用，增加保健配料的附加價值。目前以微生物菌株進行轉化含高糖甘虎杖生產白藜蘆醇而言，已建立 2 噸發酵槽放大製程，其轉化率可達 95% 以上。另探討並建立回收純化白藜蘆醇方法，純度可達 80% 以上。目前以微乳化以及奈米脂質載體進行液態與粉體產品開發，同時並開發錠劑與面膜產品。此外以微生物開發機能性保健配料相關技術已移轉多家廠商。



圖 1. 配料技術開發於多方面產業應用

配方包埋技術於食品工業之應用

生資中心 / 副研究員
謝裕庭

一、前言

包埋技術即是將固體、液體或氣體物質包埋、封存在一種微型膠內，保護被包覆的物質，並且希望能夠保持原有的色香味或生物活性，防止營養物質被破壞的技術，並藉由適當的壁材包覆提供欲保護的機能性成分與外界環境間的物理屏障，或是改變其原有的特性。而用於食品產業中主要是利用包埋與吸附兩種原理，主要是透過將目標物分散壁材當中，利用壁材聚集、沉積或包在已分散的目標物周圍，利用化學或物理的方法使形成之微膠囊達到一定的機械強度。根據其所使用壁材、製程的不同，最終呈現的微膠囊型態也大不相同。而製備微膠囊的方法依據原理可以分成物理法和化學法兩種製程。化學製程的特點在於進行微膠囊化時，核心物質是乳化或是分散於含囊壁材質之液體中而固化成型，其中包含了相分離法 (complex coacervation)、界面聚合法 (interfacial polymerization) 等方法。而物理製程的特點則是將核心物質與囊壁材質的乳化液分散於氣體中進而成型，種類包含噴霧乾燥 (spray drying)、流體化床法 (fluidized bed)、擠壓法 (extrusion) 等。因為各種方法的成型機制不同，最終得到的產品的特性亦大不相同。因此，在應用上必需針對核心的機能性物質和壁材選擇適當的方法。

二、生資中心多元化配方包埋技術演進

生資中心在配方包埋技術方面累積了過去的研發能量，針對不同標的物進行配方技術的開發，目的在於增進脂溶性抗氧化物之穩定性與生物利用率、水溶性機能性物質的微膠囊技術開發、複方膠質載體技術的開發，以及風味性物質的載體系統。藉由過去累積的研發能量，積極與廠商進行接洽，針對廠商的需求，技術移轉相關之研發能量，促進廠商在技術上的提昇、設備投資之開發、拓展產品的可應用性，同時輔導廠商建立產品之生產線。以下將列舉 5 種不同的開發技術進行介紹。

1. 微乳化技術

乳化液為不透光的混濁液體，乳化若就其本意而言是兩互不相溶的物質，使其中一相均勻分布於另一相中，通常藉著使用界面活性劑來達成，由於分散相的粒徑通常較大，因此溶液外觀並非是澄清透明。而微乳化技術則是利用適當的界面活性劑，將能使乳化後分散相的粒徑小於 500nm，因此有微乳液之稱，表一為微乳液與一般乳化液的差異比較。

此技術應用到食品或是化妝品產業，目前已有多項研究針對抗氧化物質進行微乳化系統開發，如茄紅素 (lycopene)、葉黃素 (lutein)、維生素 C、維生素 E 等，於文獻中都提到利用微乳化系統，可以提升抗氧化物的穩定性，並維持抗氧化能力；且對親水性較差的物質如葉黃素則可提升其於水中分散的濃度，將有助於脂溶性產品的多樣性利用。而本中心以相關的機能性物質作



圖 1. 本中心於配方技術之開發演進

表 1. 微乳化液與一般乳化液特性比較

樣品	微乳化液	乳化液
外觀	澄清透光	乳白狀
助界面活性劑	有	無
熱力學穩定性	佳	差（易分層）
乳化粒徑	小	大

為開發標的，建立微乳化技術平台，例如具有美白功效的化合物，因在水中的分散性不佳，為了增加其產品應用性，導入微乳化技術並建立其之乳化技術，拓展其產品型態變化、改變原料於水中之溶解性、增加吸收效率。而相關之乳化技術也已經導入實際相關化妝保養品的生產，主要應用之標的物開發精華液與乳液的部分，正式投入化妝保養品的市場當中。（表 1）

2. 奈米結構脂質載體

針對脂溶性物質，為了要提昇其水中分散性或是穩定性，除了上述微乳化技術之外，尚可藉由奈米結構脂質載體技術(nanostructured lipid carrier, NLC)達到。奈米脂質載體技術藉由液態與固態油脂的混合，使顆粒內部產生可供儲放藥物的空間，如此一來，除了可藉由液態油脂的使用，使藥物溶解度上升以提高載藥率外，更藉由空間的存在，使顆粒內部晶形轉化速率變慢，提昇藥物於顆粒內的安定性。本中心分別以脂溶性物質輔酶 Q₁₀ 與薑黃素作為開發標的，藉由奈米結構脂質載體系統的導入，可以將原本液態劑型轉變成粉體劑型，而粉末復溶後仍可有效提昇其水中分散性與穩定性，加強脂溶性配料的應用與新產品的開發。

3. 微膠囊於乳酸菌產品之應用

乳酸菌為重要的益生菌之一，

能維持人體腸道菌相平衡，人類對乳酸菌的利用已有長遠的歷史，但其腸道內數量會隨宿主年齡下降，從傳統上偏重發酵製造，到近年來開發出益生菌的概念，在保健食品的應用方面相當具有潛力。目前益生菌於市場的應用形式上主要分為四大類：(1) 發酵食品：如優格、乳酪。(2) 嬰兒奶粉中。(3) 添加入休閒食品中：如糖果、冰淇淋、飲料等。(4) 作為保健食品使用。正因為益生菌的市場應用價值高，應用形式廣泛，然而乳酸菌在加工的過程當中，遭受到外界的環境壓力如溫度、氧氣等，或是攝食進入人體後，即會遭受到胃酸的破壞而使存活菌數下降，為避免此情形發生，利用配方包埋技術的導入，不僅可以保護乳酸菌在嚴苛的低酸性環境之下可以繼續存活，也可以維持乳酸菌產品在較長的保存時間之下仍然維持有較高的活菌數，進一步，甚至可將此技術應用於儲存環境較為嚴苛的飼料當中。

4. 粉末化油脂

油脂是人們日常生活和食品加工的重要物質，但油脂易氧



圖 2. 粉末化魚油

化變質，氧化後的油脂會產生不良風味，並誘發機能性物質的氧化，從而引發癌症和人體衰老。另外，油脂的流動性差，難以均勻混合入配料系統中。像是魚油中富含 DHA 和 EPA 等多元不飽和脂肪酸，具有預防心血管疾病和增強免疫功能。但是由於 DHA 和 EPA 具有高度不飽和性，極易氧化，生成難以接受的腥味。經過配方包埋技術加值後，可將油脂製成粉末，同時能保護被包裹的物料，使之與外界環境相隔離，適當的保持油脂原有的功能活性，防止營養物質的破壞與損失，從而防止或延緩產品劣變的發生。克服了油脂本身的缺點，使其成為性質穩定、取用方便、流動性好且營養價值高的優質原配料。本技術分別針對液態魚油和固態魚油進行材料配方的篩選，藉由不同的配方組成調整，有效提高魚油的裝載量，最高可

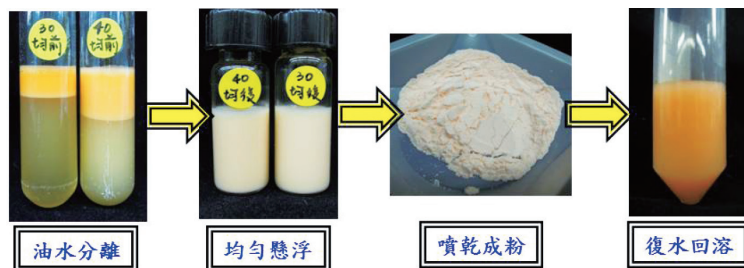
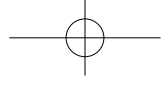


圖 3 粉末化香精製程



達 80%，且成品可以產品顆粒小，可快速溶解分散於冷水中。(圖 2)

5. 粉末化香精

粉末化香精的主要作用有很多，將原本為液體型式的香精轉化成為固體粉末，使其在加工使用上更為方便，同時因為經過濃縮的作用，可以大幅減少香精的使用量、提高物質的穩定性，並減少敏感性物質外界接觸而變質或損失。像是橘油中的荳烯(limonene)極容易被氧化，導致風味的改變。另一方面，粉末化可以使易揮發物質具有緩釋的作用，最常應用在口香糖中的香精添加。因此粉末化香精可用於食品、化妝品、建材、衣物、紙張等製品當中。本中心藉由以揮發性極高的檸檬精油做為開發的標的物，藉由配方包埋技術的導入，將原本為液態型式的香精轉化成為粉體的型式(最高裝載率可達 50%)，此舉不但可以使香精的應用性更加多元化，亦能改善其原本油水不互溶的情形，增加在水溶液當中的均勻分散性。(圖 3)

三、結語

相關之配方包埋技術開發平台自 96 年執行至今，幫助國內業者申請中小企業即時輔導計劃、小型企業創新研發計畫 SBIR 等。在此配方技術平台的基礎之下，針對業者之需求投入創新性加值產品之開發，如此耀眼的成績，皆是運用技術平台的研發能量，與不同業者所激盪出的燦爛火花。同時也因為與業者之間互動合作融洽，得以繼續醞釀之後合作的想法，因此目前也與多家公司續提合作計畫，再再顯示配方技術平台對於國內業者的助益。

微生物之活性代謝物開發

生資中心 / 研究員
陳彥霖

微生物可以產生各類型化合物。近一世紀以來，由微生物中所發現的天然物已經超過 5 萬個，其中 50% 具有各類的生物活性。以微生物代謝物為基礎發展出來的藥物則超過 160 種，包括具降低膽固醇活性的化合物 Simvastatin、 β -lactamase 抑制劑 Augmentin 等。現今微生物已經成為藥物、食品添加物及保健原料的重要生產來源之一，全球每年投入研究微生物活性代謝物的金額超過 90 億美元。台灣地理環境特殊，擁有豐富且多樣的微生物資源，為台灣投入尋找新穎微生物天然物提供強而有力的支援。生資中心是台灣最大的菌種保存中心，保存的微生物多達 25000 株以上，是國內微生物資源開發的重鎮。近年來生資中心投入微生物活性代謝物開發的工作，已經由微生物中發現數十個具有抗菌、抗癌、抗發炎、免疫調節、降血糖、荷爾蒙調節等活性的代謝物(表 1)。生資中心從 2011 年至今已發現超過 30 個新化合物，亦針對部份較具開發潛力的化合物進行研究，本文將介紹其中具有降血糖、預防攝護腺肥大或抗發炎活性的潛力化合物。

(一) 降血糖新化合物

糖尿病名列全球死亡原因的第 4 名，全球約有 3.5 億人患有 I 型或 II 型糖尿病，亦是影響國人健康的重大因子之一。至今雖然已經有多項糖尿病藥物問市，但

仍無任何一種糖尿病藥物能長期控制第 II 型糖尿病患者的血糖，因此降血糖產品開發一直深受世界各大藥廠及保健食品公司的重視。調節血糖保健產品在保健食品市場上佔有極重要的地位，2010 年 Global Industry Analysts 的調查結果顯示，美國調節血糖保健產品市場約達 7 億美元，日本約達 2.7 億美元，中國約 0.3 億美元。台灣血糖控制類食品的市場規模亦高達 280 億台幣。因此調節血糖類產品前景看好值得深入開發。目前口服降血糖產品開發的主要作用機轉有 4 類：

(1) 胰島素分泌促進劑(insulin secretagogues)：如磺醯尿素(sulfonylureas, SU)可藉由影響磺醯尿素接受器，以增加胰島素之分泌。又如 Glinides(又稱 Meglitinides 類似物)可刺激 β 細胞之磺醯尿素接受器，藉以促進胰島素分泌。

(2) 減少肝臟之葡萄糖新生作用：雙胍類(Biguanides)藥物，如二甲雙胍(dimethyl biguanide, metformin)可以減少肝臟之葡萄糖新生作用，但不會增加胰島素之分泌。

(3) 胰島素增敏劑：可以改善第二型糖尿病之胰島素阻抗作用，如 Glitazones(Thiazolidinediones, TZD)可活化 peroxisome proliferative-activated receptor- γ (PPAR- γ)增加胰島素之敏感度，降低空腹血糖濃度。保健食品中含酪奶粉亦以提高細胞

表 1. 自 2011 年迄今生資中心發表之微生物代謝物

菌 株	活 性	新 化 合 物	已知化合物	資 料 來 源
<i>Annulohyphoxylon ilanense</i> (endophytic fungus)		1. Furanoid衍生物, ilanefuranone 2. pyrrole衍生物, ilanepyrrolal 3. biarylpropanoid 衍生物, ilanenoid	22個已知化合物,其中(-)-(4R)-3,4-dihydro-4,6-dihydroxynaphthalen-1(2H)-one為首次在天然物中發現的 α -tetralone類似物	Chem. Biodivers. 2013(10):493-505.
<i>Antrodia cinnamomea</i> (菌絲體)	抑制NO生成	4個新的maleimide 衍生物, antrocinnamomins E-H	已知化合物ergosterol及(3S,4R)-1-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4-(2-methylpropyl) pyrrolidine-2,5-dione	Chem. Biodivers. 2013(10):434-441.
<i>Actinomadura miaoliensis</i>	新化合物可以抑制TNF- α 生成	1. α -pyrone衍生物 miaolienone 2. butanolide類化合物, miaolinolide	13個已知化合物	Chem. Biodivers. 2013(10):303-312.
<i>Actinomadura miaoliensis</i>		γ -lactone類化合物, actinomiaolone	7個已知化合物	Chem. Nat. Compd. 2013(49):226-228.
<i>Monascus pilosus</i>		azaphilone類化合物, monapilosusazaphilone	9個已知化合物	Chem. Nat. Compd. 2013(9):249-252.
<i>Monascus purpureus</i>	Monascusazaphilones A可抑制NO生成	azaphilone類化合物, Monascusazaphilones A-C		Nat. Prod. Res. 2013. (on -line)
<i>Annulohyphoxylon squamulosum</i> (endophytic fungus)	cytotoxic activities	dihydrobenzofuran-2,4-dione 衍生物, annulosquamulin	10個已知化合物	Phytochemistry Letters. 2012(5): 219 –223
<i>Monascus kaoliang</i>	抑制NO生成	azaphilone類化合物, monascuskaolin	9個已知化合物	Phytochemistry Letters. 2012(5): 262–266.
<i>Annulohyphoxylon squamulosum</i> (endophytic fungus)		γ -lactone類化合物, 4-hentriacontyl-dihydrofuran-2-one	9個已知化合物	Chem. Nat. Compd. 2012(48):218-220.
<i>Monascus pilosus</i>	抗發炎	pyridine alkaloid, (E)-methyl 4-(2-acetyl-4-oxotridec-1-enyl)-6-propylnicotinate	9個已知化合物	Phytochemistry Letters. 2012(5):63-67.
<i>Monascus pilosus</i>	抗發炎	azaphilone類化合物, monascusazaphilol	10個已知化合物	Phytochemistry Letters. 2012(5):567-571.
<i>Bisogniauxia formosana</i> (endophytic fungus)	抗菌	azaphilone類化合物, bisogniazaphilones A and B	10個已知化合物	Phytochemistry Letters. 2012(5):467-472.
<i>Bisogniauxia cylindrospora</i>		Dihydroisocoumarin類化合物, (3S)-5-hydroxy-8-O-methylmellein	9個已知化合物	Chem. Nat. Compd. 2011(47):470-472.
<i>Annulohyphoxylon boveri</i> var. <i>microspora</i> (endophytic fungus)		azaphilone類化合物, annulohyphoxyboverin	12個已知化合物	Chem. Nat. Compd. 2011(47):477-480.
<i>Monascus purpureus</i>	Cytotoxic	1. azaphilone類化合物, monascuspurpurone 2. isocoumarin類化合物, monaschromone 3. furan-3-one類化合物, 2-dodecyl-5-(2-methoxyethyl)-2-methylfuran-3(2H)-one 4. alkaloid類化合物, methyl 4-[(E)-2-acetyl-4-oxoundec-1-enyl]-6-propylnicotinate	7個已知化合物	Helv. Chim. Acta. 2011(94):1638-1650.
<i>Monascus pilosus</i>	抑制NO生成	4個新的pyridine alkaloids化合物, Monasnicotinates A-D		Molecules. 2011(16):4719-4727.
<i>Antrodia cinnamomea</i>	抗氧化		6個已知化合物	Nat. Prod. Res. 2011(25):1488-1496.
<i>Annulohyphoxylon boveri</i> var. <i>microspora</i> (endophytic fungus)		annulohyphoxylin	12個已知化合物	Helv. Chim. Acta. 2011(94):1108-1114.
<i>Monascus sp.</i>		chroman 衍生物, monascuskaochroman	9個已知化合物.	Chem. Nat. Compd. 2011(47):502-505.

對胰島素的敏感性為訴求。

(4) 減少糖類吸收：如 α -葡萄糖苷酶抑制劑 (α -glucosidase inhibitor)，可抑制澱粉及雙醣類之分解，延緩葡萄糖的吸收。保健食品常見的調節血糖原料「難消化糊精」可以減少腸道糖類吸收、延緩血糖上升。

上述各類型降血糖產品仍有缺點，如腎功能不佳的病人使用雙胍類衍生物 metformin 會有引發乳酸毒血病 (MALA) 的風險；TZD 類降血糖藥 rosiglitazone 具有易引起女性骨折及增加心臟病發之風險，因此降血糖產品仍具有極大的開發空間。

生資中心由發酵食品用的微生物中發現數個具有活化 PPAR- γ 、增加胰島素敏感度及改善胰島素抵抗作用的化合物 (圖 1)。其中 Monasnicotinate A, B, C, D (Mn A-D) 等 4 個新化合物，具有促進 3T3-L1 細胞核內 PPAR γ 蛋白質表現的活性，與 PPAR γ 受體結合的活性 (IC₅₀ 值分別為 15.0, 4.1, 7.0 及 23.2 μ g/mL)。動物實驗結果亦顯示，餵食含 Mn A-D 的發酵萃取物具有改善葡萄糖不耐以及胰島素抗性的效果，且可以改善血脂、提昇 HDL/TC 比。

Monascuspurpurones 為具有新穎碳骨架結構的新化合物，分子量為 362，在 25 μ M 濃度下即具有促進 3T3L1 細胞分化的效果，因此推測 monascuspurpurones 可能具改善胰島素抵抗、調節血糖的活性。由於微生物中 monascuspurpurones 的含量極低，無法取得足夠的化合物進行進一步的研究，因此目前生資中心正積極地利用菌種改良及發酵技術來提高生產菌株之 monascuspurpurones 的產量。

(二) 預防攝護腺肥大的化合物

據統計，50 歲以上的男性中高達 40% 患有攝護腺肥大。攝護腺肥大的成因與雄性荷爾蒙二氫睪固酮 (Dihydrotestosterone, DHT) 有關。Monascupiloin (MP，化學結構如圖 2) 可以阻隔二氫睪固酮 DHT 與雄激素受體結合 (圖 3)，具有預防攝護腺肥大的潛力。以注射睪固酮誘發動物產生攝護腺肥大症狀的動物實驗模式進行 MP 預防攝護腺肥大的活性評估，結果顯示，攝取含 MP 之發酵萃取物的大鼠，其血液中 DHT 含量明顯降低，且攝護腺體積明顯小於對照組，證實含 MP 之發酵萃取物具開發預防攝護腺肥大產品的潛力。

(三) 抗發炎新化合物

長期慢性發炎可能導致心血管、糖尿病、過敏、關節炎及癌症等疾病，避免慢性發炎有助於減少上述疾病的發生。生資中心由可食用的微生物中，發現一個分子量為 393 的 Azaphilone 類新化合物 (圖 4)。此新化合物可以抑制因發炎引發的 NO 產生與細胞激素 IL-6 之分泌，IC₅₀ 值分別為 19.6 μ M 及 16.1 μ M。而發炎反應之 iNOS 基因表現，在處理後也呈現明顯下降，顯示此新化合物具開發抗發炎相關免疫調節保健產品之潛力。

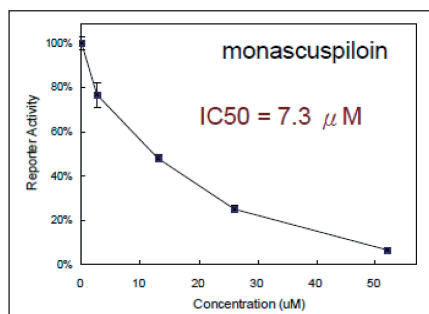


圖 3. Monascupiloin 對雄激素受體之影響

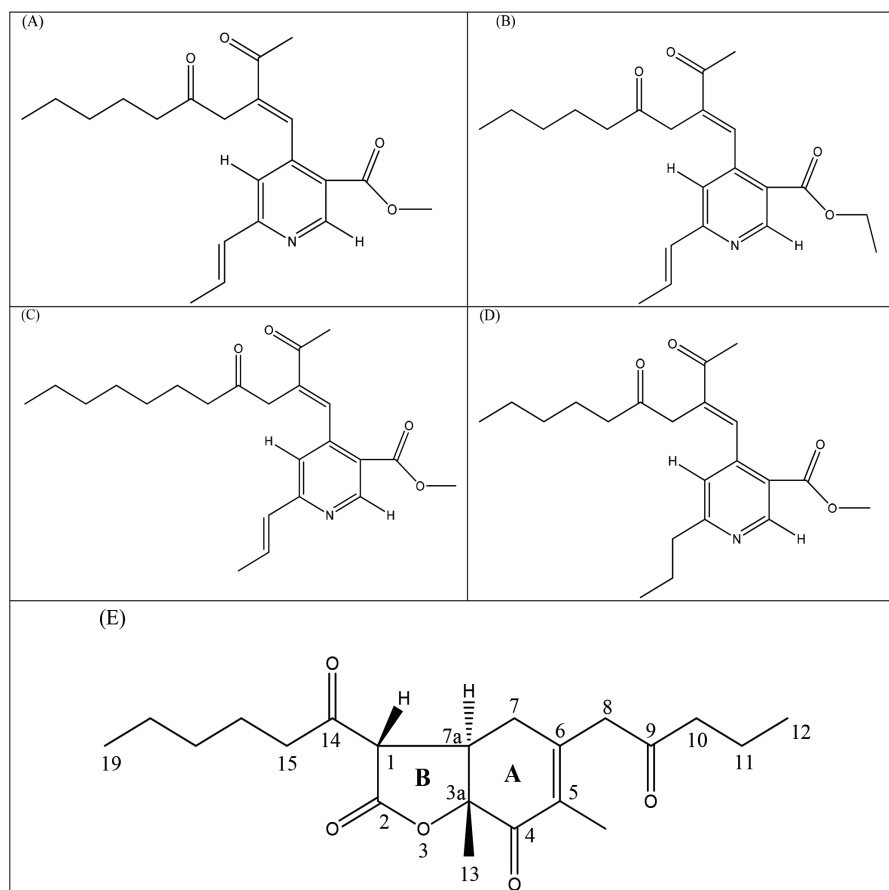


圖 1. 由微生物發現之具調節血糖活性的化合物

(A) Monasnicotinate A, (B) Monasnicotinate B
(C) Monasnicotinate C, (D) Monasnicotinate D
(E) Monascupurpurones

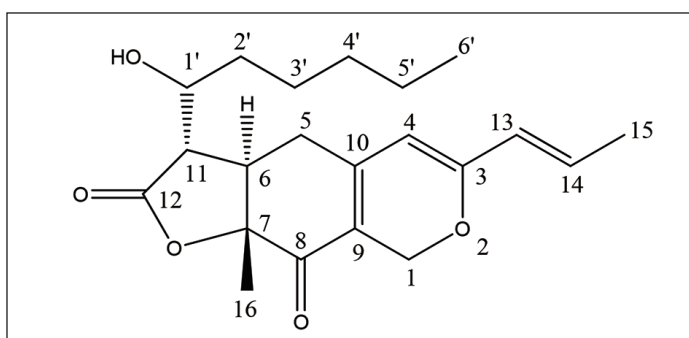


圖 2. 具改善攝護腺肥大活性的化合物 monascupiloin

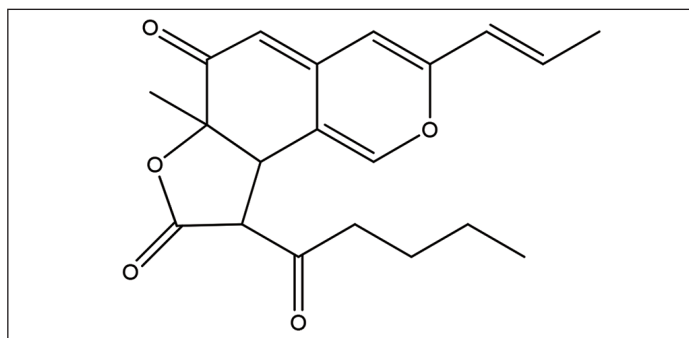


圖 4. 具抗發炎活性的新化合物

應用生物轉化技術於農產素材加值及其相關產品的開發

生資中心

吳柏宏研究員 / 宋璧君助理技師

吳淑芬副研究員 / 黃崇真副研究員

微生物的生物轉化(biotransformation)是指利用某一微生物將某一物質(基質)轉化獲得另一種物質(產物)的一種策略方法。主要透過微生物體內廣大酵素群的催化、代謝等生化反應作用,產生有用的物質作為合成技術的一種手段與工具。微生物的生物轉化主要涉及各類反應作用,包括羥基化(hydroxylation)、環氧化(epoxidation)、脫氫(dehydrogenation)、氫化(hydrogenation)等氧化還原反應,以及水解、水合、酯化、異構化、脫水、胺化、醯基轉移(acetyl transfer reactions)等化學反應。使用微生物的生物轉化,因具有豐富且多樣化的微生物資源,加上反應條件溫和、程序簡單等特點,使得微生物的轉化技術已被廣泛地應用在食品保健、農業加工、環境保護、天然物與藥物合成,及新化合物的開發等研究,具有相當廣闊的開發前景。發酵是微生物轉化的核心技術,透過篩選不同的菌種、調控優化條件提高轉化效果,可作為加值基質素材、增添有用成份與擴大天然化合物多樣性的有效方法。本文的開發技術主要透過微生物的發酵加值,進行農產素材的生物轉化,來開發多樣化的生技產品。

一、新穎發酵技術在蔬果產品之多樣化應用

台灣農產蔬果豐富、品質優良且富含營養價值,如高麗菜、芒果、柑橘、地瓜、柳丁及香蕉等,唯其蔬果鮮食不耐久藏。而經過輕度加工之產品,可解決鮮果不易儲存或攜帶的困擾。因此,蔬果結合益生菌發酵或益生質,提升農產品之經濟價值,可望成為行銷台灣製品的最佳利器。在國內發酵乳製品相關市場中,乳酪抹醬類的產品大多仰賴進口,且市面上的乳酪抹醬多以乳品風味為主,並不訴求活乳酸菌,忽略了乳酸菌活菌的益處。而目前市面上一般優格商品的原料來源亦以乳品為主,無法提供不適合乳製品的消費者,有鑒於此,若能開發以純植物原料,如豆、穀類生產的優格,兼具植物的營養及活性乳酸菌的機能性,提供適用於素食者、銀髮族和乳糖不耐症等族群,並給一般消費者一種新商品選擇,可為發酵乳酸菌市場創造新的商機。

本加值技術可應用於不同食材,技術包括:(1)針對食材屬性及其終端產品需求,進行不同前處理方式,如原料處理、添加比例、殺菌滅菌時間等。(2)利用食品所豐富菌種庫,進行菌種篩選,以風味佳、菌數高為篩選指標,建

立最適發酵條件,如發酵時間、溫度等。(3)配合加工技術開發,如風乾製程條件及配方成分的添加條件測試。因應生產線上試量產製程,進行試量產測試,確認製程穩定性。(4)終端產品進行感官品評,九分制嗜好性品評試驗,收集受試者對產品之喜好評價,進而了解產品市場接受度及消費者意向,據此調整產品配方之改善方向。(5)進行儲存測試,如風味及菌數等是否有差異,藉以了解產品穩定性及上架保存性。(6)生產具免疫調節功能的胞外多醣的潛力乳酸菌,可應用於發酵果汁之加值。

目前已篩選出高菌量、優良風味及具免疫功效之菌種,建立適合配方,並完成最適發酵條件及加工技術。產品含有高量活性乳酸菌及蔬果天然香氣,兼具台灣農產品素材的特色及活性乳酸菌的保健機能,已開發產品有益生蜜地瓜、植物性優格、水果優酪抹醬、乳酸發酵芒果乾、發酵柳丁汁、台灣泡菜等多項地方特色商品(圖1)。可應用於飲料業,保健食品、保健飲料、鮮食、銀髮族食品業及水果加工業。經由微生物的加值,提升台灣本土蔬果之價值,其優質形象作為伴手禮的最佳選擇,可解決鮮果之產季限定、賞味期限短、商品進出海關的程序繁瑣等限制,必能成為行銷台灣農產特品的最佳利器。

二、農產穀物及其加工副產物之微生物轉化加值應用

穀豆類中如黃豆、黑豆、芝麻等富含類似動物體內雌激素物質-異黃酮、木酚素等,稱為植物雌激素。植物雌激素可預防骨



圖 1. 發酵技術在蔬果產品多樣化之應用

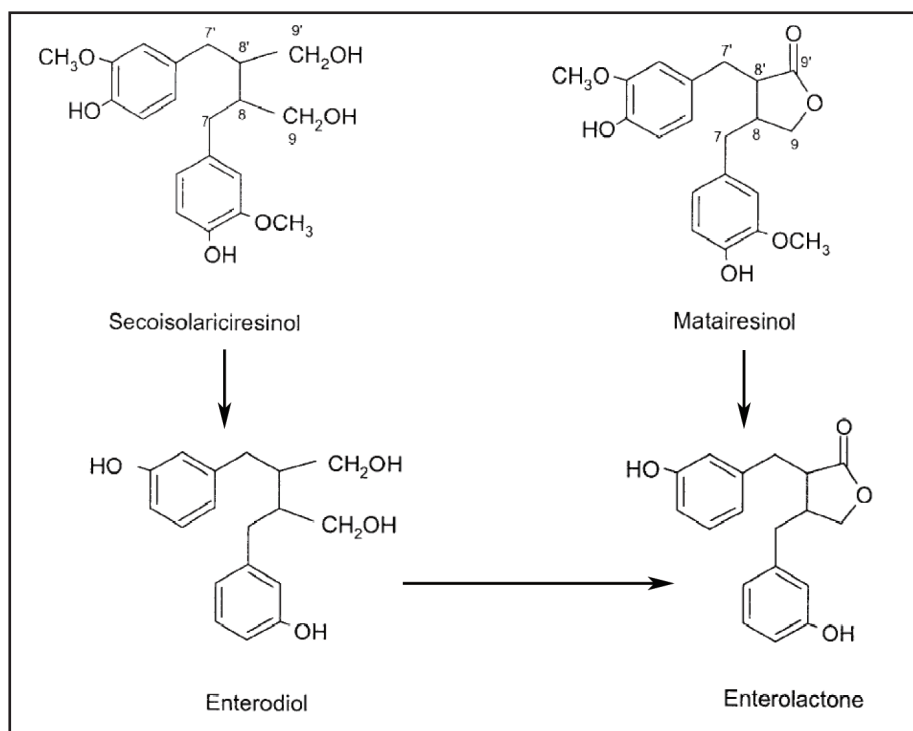


圖 2. 微生物轉化木酚素為 enterodiol 及 enterolactone

質疏鬆症、預防代謝症候群、改善女性更年期不適、減低乳癌等多種癌症的發生，不會像服用雌激素藥物有身體不適或引發癌症的副作用。豆類食物中常見的植

物雌激素為異黃酮，其中 daidzein 可經由腸道微生物轉化為多種活性更高的 hydroxy-isoflavone；而穀類食物中常見的則為木酚素，同樣可以藉由腸道微生物轉化為

更具有生理活性之 enterodiol 及 enterolactone(圖 2)。但與動物體內雌激素相較，天然原料中所含之植物雌激素活性通常很低，雖經腸道微生物分解可轉化為雌激素和抗氧化活性更強的高質保健成分，但僅部分人消化道中微生物具有轉化能力。豆類除了異黃酮外，富含蛋白質、維生素群及礦物質等其他營養成分，為重要的植物性蛋白來源，但其美中不足之處在於含有抗營養因子，如大豆抗原、胰蛋白酶抑制物等成分。藉由微生物的轉化亦可有效提高營養成分含量，或消除抗營養因子，作為素食或動物保健品的蛋白質來源。因此，透過篩選的微生物轉化原料生產高活性植物雌激素，可有效提升原料中活性雌激素成分，開發功效佳的植物雌激素及相關營養成分的穀物產品。

本加值技術包括多項特點：
(1) 具有轉化植物雌激素為功效更強之保健成分，可提升含植物雌

激素原料之功能。(2) 已篩選獲得可生產多種高活性植物雌激素能力的菌株。(3) 突破目前相關技術均需厭氧操作，本技術可於一般微生物培養的狀態下進行，操作更為簡單。(4) 原料的選擇亦可利用低價的食品加工副產物，直接使用不需再經前處理，提高其附加價值。(5) 適合豆類發酵之潛力菌株，並可提升抗氧化能力、去醣基異黃酮含量及維生素 B 群等機能性成分。(6) 有效增加高含量小分子蛋白質及低含量抗營養因子的潛力發酵豆類菌株。

應用本技術開發之發酵穀豆類產物，可針對與雌激素相關的特定疾病，製成保健食品，亦可應用於動物保健品或作為飼料添加物。另一發酵豆類素材製品，具有提升機能性成分，加工烹煮簡單，可作為新型式豆類食品供消費者選擇。此外，提高小分子蛋白質含量及低含量抗營養因子之大豆發酵益生菌產品，具促進動物腸道保健與營養吸收之功效，可作為開發動物營養添加用之商品。

三、特殊素材的微生物轉化新應用開發

農產、食品或中草藥材中，富有多樣化的天然成分，可作為微生物的營養基質或加以刺激微生物生成特殊酵素來轉化、代謝

這些天然成分，生合成更豐富的代謝物質。而透過微生物轉化的手法，配合特殊功效的篩選策略，可加速開發新用途的可行性。以乳酸菌為例，近年在癌症預防上，已證明乳酸菌可降低癌前病變或腫瘤的發生率。文獻發現某一類乳酸菌會產生可直接毒殺癌細胞的物質，或藉由其代謝產物以提昇免疫力達到抑制癌細胞生長，如增加細胞激素產生、提升細胞吞噬能力、增加免疫細胞數量等功效。利用乳酸菌與特殊素材的結合，作為探索特殊功效代謝產物在疾病的預防與治療上，可望成為一種新的工具方法。

本加值技術包括：(1) 已建立發酵樣品對癌細胞毒殺活性能力，及免疫性抑制癌細胞生長能力的評估系統。(2) 篩選出具有

抑制特定癌細胞生長之乳酸菌菌株。(3) 在細胞株及動物實驗，發酵萃取物具有顯著性的抑制癌細胞組織生長的效果。

經篩選獲得具有免疫調節能力、抑癌活性之潛力乳酸菌，並結合特殊素材來開發機能性產品，目前已掌握了關鍵的菌株、培養與配方等技術，深具開發成為機能保健性商品之潛力，可應用於保健食品、生技產品、農畜產品與製藥。

本文綜合數項的技術開發，以微生物的轉化手段來進行農產素材及食品加工副產品的加值利用，相關技術資訊可參考表 1 說明。透過微生物的利用，提高農產素材的價值與應用，開發更豐富及多元用途之產品，作為提供給消費大眾優質商品的利器。

表 1. 技術表

技術編號	技 術 名 稱
新穎發酵技術在蔬果產品之多樣化應用	
AT10007	益生蜜地瓜之生產技術
AT10008	植物性優格的生產技術
AT9903	水果優酪抹醬之生產技術
AT9904	乳酸發酵芒果乾之製造技術
LT9701	機能性乳酸菌胞外多醣之生產技術
農產穀物及其加工副產物之微生物轉化加值應用	
IT10101	高活性植物雌激素之生物轉換生產技術
AT9707	利用麴菌生產機能性豆類素材之製造技術
AT9501	益生菌發酵飼料製造技術
特殊素材的微生物轉化新應用開發	
AT10006	具免疫性及抑制癌細胞生長之乳酸菌產品生產技術

生物資源保存及研究簡訊 第95期

發行者：財團法人 食品工業發展研究所

發行人：陳樹功所長

主 編：陳倩琪

編 輯：王俐婷、吳柏宏、許璦文、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

