



財團法人食品工業發展研究所

生物資源保存及研究簡訊 第27卷第3期

中華民國 103 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

- ◎ 財團法人食品工業發展研究所於 103 年 8 月 27 日完成新卸任所長交接典禮

研發成果 1

- ◎ 生資中心合作模式之簡介
- ◎ 乳酸菌加值產品之開發
- ◎ 產油真菌資源
- ◎ 降尿酸微生物之開發
- ◎ 全方位的微生物產品研發產業服務平台
- ◎ 創新保健產品開發平台

財團法人食品工業發展研究所於
103 年 8 月 27 日完成新卸任所長交接典禮

在食品所吳天賜董事長（中）監交下，新任所長廖啟成博士（右）由卸任所長陳樹功博士（左）手中接下印信，完成新卸任所長的交接。圖：企劃室羅瑞娟

本所新卸任所長交接典禮於 103 年 8 月 27 日舉行，新任所長廖啟成博士將帶領本所積極協助食品產業的正向蓬勃發展，並使食品所成為國際第一流水準、也最符合產業需求的研究機構。未來食品所將持續精進四大關鍵業務（研發、輔導、檢驗、訓練），強化三大支撐平台（產業經濟的分析平台、法規科學的服務平台、電腦資訊的服務平台）及運籌帷幄人才培育，以 4、3、1 構成之扇形艦隊，使食品所成為食品產業正向發展的領航者，食品產業永續發展的後盾。（文：生資中心陳倩琪研究員）

生資中心合作模式之簡介

生資中心 / 資深研究員
賴進此

食品所生資中心於 1982 年開始運作，原名菌種保存及研究中心 (CCRC)，後因應 OECD 的全球發展趨勢以及 CCRC 細胞資源與基因資源之導入，而於 2001 年改名為「生物資源保存及研究中心」，簡稱生資中心，英文簡稱 BCRC (Bioresource Collection and Research Center)。生資中心之角色扮演包括：

1. 多樣性生物及遺傳資源與資訊之收集、保存與提供

收集並妥善保存多樣性之生物資源，兼顧多樣化與本土特殊環境，以本土多樣化與新興微生物資源與細胞資源為研發標的，透過標準化之作業流程提供國內外單位分讓使用。

2. 智慧財產權相關之生物及遺傳資源之寄存與提供

專利微生物資源之指定寄存機構，專利佈局與分析。

3. 生物資源之複核及鑑定

依照申請人所提供之生物材料，透過專業之複核及鑑定方法，例如 rDNA 序列及 AFLP 分析，確認生物資源之必要資料，提供快速、準確、多樣化分析服務。

4. 生物資源之研發與應用

運用新科技探勘平台發掘生物資源產業化之標的，以提升資源價值，並針對特殊開發標的，開發生物資源產品。

5. 業界相關之技術及資訊服務

產業的鼓勵與宣傳，利用不同的展覽機會、成果說明會、技術交易展，提供產業曝光及交流之經驗；提供菌種銷售、菌種寄存、委託代購、菌種鑑定、委託試驗等各項服務。

針對上述生資中心所能提供之生物資源或技術服務，約略可彙整以下合作模式，建立與外界技術交流及資源分享之目的。

1. 提供教育與訓練的學習環境

因應產業之實際需求，生資中心網羅相關學術專長或實務經驗之專家群，設計適合業者之訓練課程，規劃出內涵豐富之教育活動與在職訓練。

2. 進駐開放實驗室

生資中心多元化的專家群，具有跨界資源整合能力，新穎性研發設備，有效協助企業評估計畫可行性，擬定具體執行方式及輔導策略，落實育成創新加值作法。

3. 智財權的諮詢與保護

知識的創新與運用已成產業競爭及國家經濟成長的重要驅動力，智慧財產的管理尤其是中小企業經營發展的核心價值，倘若智慧財產未善盡保護，對企業的發展將增加許多風險；智財權的保護通常包括：專利 (patent)、著作權 (copyright)、營業秘密

(know-how) 及商標權 (trademark) 等。本所可協助智慧財產創造、保護管理及流通運用等輔導及服務，產學研機構及個人發明者可以藉由專案輔導計畫，評核企業之智財管理現況及智財產業化潛力，有助於經營模式的創新與管理。

4. 資源 / 技術服務

生物資源流通服務平台持續維持 ISO 9001、ISO 17025 及 ISO Guide 34 等國際品質管理系統之認證，以維持生物資源銀行 27,400 株以上微生物資源、19,600 株以上細胞資源及 119 萬選殖株以上基因資源的優良管理。此系統每年可服務百餘株國際生物資源引進，提供 5,000 批以上生物資源及相關資訊。更可依據業者的需求，提供生資中心既有之服務能量與企業有效銜接；例如委託生資中心對其所提供之原料或產品分進行分析或製程改善。

5. 委託試驗

生資中心於 96 年 10 月 24 日通過 TAF 全國認證基金會測試領域實驗室認證 (認證編號為 1865)，符合 ISO/IEC 17025:2005 國際標準，獲得認證實驗室之測試範圍為抗菌試驗、微生物基因突變及細胞檢測分析等共 11 個測試領域 16 個測試項目。藉由委託試驗之結果，檢定原料、製程或商品之安全性、效力與可行性評估，加速生技產業之發展。

6. 委託研究

業者期待執行之研究標的，然礙於人力資源或硬體設備之建置，可尋求生資中心之合作，借助生資中心之研發力道，降低研發風險以及提升業者之投資效益。操作步驟涵蓋：計畫需求評估、規劃與可行性評估之諮詢及

審查、計畫綱要進度表之編擬、初步預算之擬訂。

7. 技術移轉

依照企業雙方合作型態可區分為單向的技術移轉或是雙向或多向的技術移轉。單向的技術移轉系以技術授權 (licensing) 方式，將管理經營、製造、行銷等技術連同相關智慧財產權，如專利權、著作權、商標權或營運機密等作移轉的交易行為。實務上的運作模式包括：專屬授權：只授權一家廠商製造、銷售產品的權利。非專屬授權：可以授權多家廠商製造、銷售產品的權利。基於生資中心執行計畫經費大多來自政府部門之補助，研發成果希望能增進整體產業效益為優先考量；因此，技術移轉以非專屬及國內廠商優先承接為原則，然在考量技術利用與產業發展之綜合效益時，得以專屬授權為之。

生資中心最近 2 年成功移轉給企業的技術包括：生長因子複合物製程之開發與建立、微乳化系統於機能性產品之製備技術、SOD-like 機能性養液開發、神秘果發泡錠與種子萃取技術、臭豆腐發酵菌種及其製程技術、馬祖高粱酒糟醋產品之技術開發、原生保健性菌種的開發與應用—本土來源雙歧桿菌專利菌株之技術移轉、姬松茸發酵技術之開發、臭豆腐發酵菌種及其製程技術—以發酵槽導入臭鹵水菌元種液生產等近 20 案，大都屬於非專屬授權。

至於雙向或多向的技術移轉或交流則包括：

(1) 策略聯盟：提供全面性技術操作，整合食品產業鏈，提升食品產業之研發水準。架接具有互補或類似技術的公司簽訂聯盟合約，建立技術合作或交流的管

道，如紅麴基因體研發聯盟、超音波聯盟、馬祖地方特色發酵食品研發聯、Lycogen 之生產與化妝保養品開發聯盟等；強化產業上中下游垂直整合或平行分工，達到資源共享，縮短產品研發時程，加速研發標的之商業化腳步。

(2) 技術相互授權 (cross-licensing)：食品所與產業間就某一項特定範圍的技術相互授權，彼此可以在約定範圍內使用對方之相關智慧財產權。

技術移轉洽談過程中，食品所與擬移轉技術之業者先進，一般會簽署保密合約，以利揭露各自對技術移轉相關之必要資料，善盡合理的保密措施，建立雙方互信的基礎。

8. 輔導企業申請政府補助計畫

生資中心具有專業的企業申請政府補助計畫輔導團隊，協助企業申請計畫時所需之規劃與布局。配合補助單位之政策需求，協助計畫方向擬定、剖析市場現況與預估未來發展，強化業者對於計畫書撰寫及簡報重點的掌握；增加企業取得政府輔導經費的機會，降低企業研發的風險，也讓企業於計畫管理能更上軌道。主要輔導企業申請之計畫如下：

(1) 經濟部技術處：小型企業創新研發計畫 (Small Business Innovation Research, SBIR)，網址 <http://www.sbir.org.tw/>

政府為鼓勵國內中小企業加強創新技術或產品的研發，所提供的補助計畫。申請之研發計畫可分為「創新技術」與「創新服務」，並依申請階段分為「先期研究/先期規劃」(Phase 1)、「研究開發/細部計畫」(Phase 2)與「加值應用」(Phase 2+)，再依申請對象區分為「個別申請」與「研發聯盟」提供 6-24 個月的計畫執行期限，政府提供之補助款不得超過計畫總經費 50%。期望能以此協助國內中小企業創新研發，加速提升中小企業之產業競爭力。

(2) 經濟部技術處：A+ 企業創新研發淬鍊計畫，網址 <http://aiip.tdp.org.tw/index.php>

為引導國內企業進行前瞻及領先全球之技術研發，儲備未來 3-5 年後可符合市場需求的技術，強化台灣在原創產品、服務及先進製造技術上之耕耘，扮演全球具影響力的關鍵角色。計畫可由單一企業或多家企業聯合提出申請，也可由企業與研究機構共同

提出申請；計畫期程 3-5 年，政府補助比例為計畫總經費 40% 以上，最高不超過 50%，其餘部分由申請單位自籌。期待計畫之執行可在未來產業發展中，產生策略性之產品、服務或產業，大幅提升重要產業競爭力及附加價值。

(3) 經濟部工業局：助傳統產業技術開發計畫 (CITD)，網址 <http://www.citd.moeaidb.gov.tw/>

我國傳統產業昔日核心競爭優勢，因中國大陸、東歐等新興國家加入國際市場，挾其勞資低廉和高成長之內需市場而逐漸式微。為解決傳統產業所面臨之困境，經濟部工業局推動「協助傳統產業技術開發計畫」提供傳統產業研發補助資金，鼓勵業者自主研發，以加速升級我國傳統產業轉型及提升競爭力。申請類別有「產品開發」、「產品設計」及、「研發聯盟」；計畫執行期程以 1 年為上限，業者提出之開發經費，每個案補助上限為新台幣 200 萬元，且不得超過計畫總經費之二分之一。

(4) 經濟部工業局：主導性新產品開發計畫，網址 <http://outstanding.itnet.org.tw/>

政府為促進產業升級、提升產業價值、鼓勵企業從事技術創新及應用研究，或發展具科技含量之應用與服務，創新營運模式，以補助方式推動產業技術研究發展計畫，以協助關鍵技術生根國內，落實填補產業缺口，引導業者開創藍海市場產品，以提升整體產業競爭力。申請主導性新產品開發計畫之產品應具市場潛力，其關鍵技術至少超越國內目前產業技術水準且可生根國內者；計畫時程以不超過 3 年，經費補助不超過申請補助計畫全案總經費之 50%。

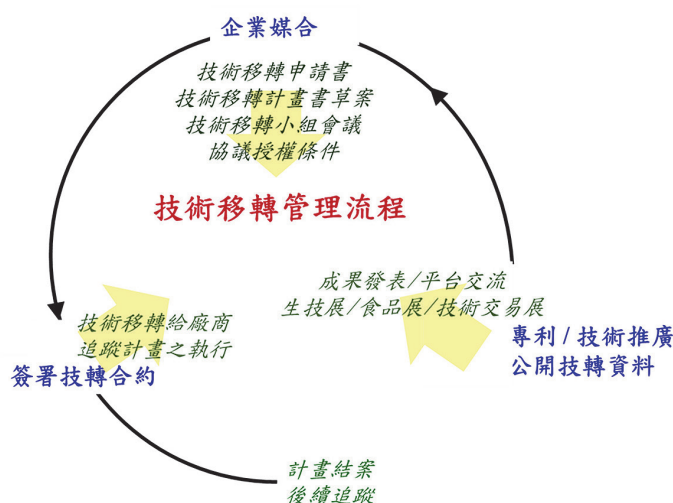


圖 1、食品所技術移轉流程

(5) 經濟部工業局：中小企業即時科技輔導計畫，網址 http://itap.csd.org.tw/about_01.php?class_item_id=2

計畫透過財團法人、學校及技術服務業者，以現有發展之成熟技術，提供短期程、全方位之即時性技術升級輔導。有別於其他長期性或大型研發之補助性計畫，中小企業即時技術輔導計畫之定位在於小額經費補助方式，且政府補助輔導經費 8 成，可以減輕業者負擔。希望藉由輔導單位成熟技術輔導能量，在短期時程的規劃中，提升中小企業之技術層級，協助國內中小企業進行全面性的技術提升或產業轉型。計畫類別涵蓋：自動化服務、資訊服務、研發服務、智財服務及設計服務等；尤其因應貿易自由化加強輔導型產業，如毛巾、寢具、織襪、內衣、毛衣、製鞋、成衣、泳裝、袋包箱、石材、陶瓷、家電、農藥、環境用藥、動物用藥、木竹製品及其他（經濟部因應貿易自由化加強輔導產業

專案小組認定屬加強輔導型產業者）等 17 項產業，計畫之申請更不限中小企業。

生資中心以「探索生物資源，創造產業價值」為願景，以建立服務產業、創造產業價值為目標之國際級生物資源中心自許。中心任務除了收集有應用潛力的生物資源，並提供多樣化生物資源與相關加值技術，協助台灣相關產業夥伴取得利基與競爭力。若能搭配生資中心專業的人才寶庫、和周邊之技術及服務平台，透過綿密的產學研技術溝通與經驗交流，可具體而有效的縮短業者研發生技產品進入市場的成本、時間及降低產品開發過程中所需面對的風險。生資中心每年提供外界數千批之生物資源及技術服務，啟發新的產品概念，賦予產品新的機能；跨領域專業的研發團隊提供技術諮詢、診斷與輔導，服務內容除了平台技術之建置外，亦能針對個別業者之需求設計出客製化的產品開發及技術創新，共創產業未來榮景。

方面亦可加入飼料當中用來取代抗生素及其他化學藥品，以避免抗藥性與藥物殘留的問題。美國食品藥物管理局 (FDA) 和美國飼料公定協會 (AAFCO) 允許使用於飼料中之微生物列有 46 種，其中最常用於飼料添加劑為：酵母菌、乳酸菌、鏈球菌，不同的益生菌應用於不同的家畜禽，會產生不同的效果與功能。基本上，益生菌添加入家畜禽飼料之功能包括下列幾項，如：調節動物腸道菌相平衡，降低腸道內病原菌異常增殖，故可減少體內毒素的產生以降低動物的腸道疾病、可增進動物的飼料效率，促進動物的生長速率，提高飼料換肉率或可減少動物糞便的臭味。

臺灣畜產業者為增加經營效率，經常會採取高密度集約的飼養方式來增加飼養的數量，但這種方式的飼養常造成動物的緊迫，使動物腸道內菌叢不平衡，而增加對疾病之敏感性，易使呼吸道或消化道受環境中之病原菌感染而致病。所以業者常為了達到較佳的育成率，往往會在動物飼料中大量使用和濫用抗生素來預防疾病或加入其他化學藥品來當作生長促進劑，以改善動物健康、提高生長及飼料效率以及減少因緊迫或疾病所引起的損失。但是不當的使用抗生素不僅可能導致動物體內微生物產生抗藥性，同時也造成了畜產品抗生素和化學藥品在肉、蛋、奶中的殘留，因而影響了人類的公共衛生與安全。近年來消費者對於無藥物殘留及安全食品的訴求提高，因此開發不含有害物質、無毒副作用、不污染環境、不會引起抗藥性也沒有殘留問題的益生菌飼料添加物取代使用抗生素，以提昇動物的消化及免疫力、改

乳酸菌加值產品之開發

生資中心 / 副研究員
吳安琪

一、前言

益生菌 (Probiotics) 指的是可改善宿主（如動物或人類）腸道菌種的平衡，並有益於宿主健康的活性微生物，經攝食後，因外源菌種之特性變成腸道內優勢菌種，可調整腸道內之菌相、降低病原菌之增殖，進而改善腸道健康、提高免疫力。乳酸菌就是益生菌中主要的一類，益生菌

可應用單一活性菌株也可混合使用，其具有：抑菌、穩定腸道菌相、強化水溶性維生素及酵素生成、抑制有毒或致癌代謝物質合成、減緩乳糖不適症、調節宿主免疫力、改善食品之營養品質、降低膽固醇及血壓等功能。

二、益生菌於飼料之應用

益生菌種類很多，除了在保健食品上的發展之外，於畜牧業

善營養、提高飼料利用率和可改善畜產品品質等多種功效，建立不使用生長促進用抗生素之飼養模式，降低排泄物污染值，應是畜牧業環保化的一個重要發展方向。

在家畜禽產業中，乳酸菌飼餵方法有直接添加及使用液體飼料發酵等兩種。若將乳酸菌直接添加至飼料中，相較於一般的儲存環境，飼料多半儲放於高溫溼熱的嚴苛環境，因此乳酸菌產品在這樣的環境之下，通常在短時間內其活菌數就會大幅下降。終端產品在客戶使用過程中因儲藏於密閉室內，尤其在夏天戶外溫度高，再經溫室效應，使得儲藏室溫經常介於 30-50℃ 間，進而使添加入飼料中的乳酸菌飼料添加劑菌數下降。因此如何利用技術加值的方式，透過微膠囊技術，有效保護乳酸菌，使其能在較為嚴苛的環境之下仍然能夠存活，便成為一個重要的課題。

三、乳酸菌之包埋

微膠囊技術又稱為微膠囊化，是利用天然或合成的高分子材料，將分散的固體、液體或氣體物質包埋在半透性或封閉的微型膠囊內的過程，可簡單地視為芯材和壁材兩種材料所組成。對於一些儲存安定性不佳或對其他組成成分產生不良影響的物質均可選作為芯材使用，壁材方面則有蛋白質、植物膠類、纖維素類、縮聚合物類、油類和無機鹽類等，可以根據產品的黏度、滲透性、吸濕性、溶解性和澄清度等因素來決定，並必需為無毒、無味，對芯材無不良影響者。食品工業中越來越多的食品配料、食品添加物和具有生物活性功能的物質均透過微膠囊技術加以包埋和保

護，以達到品質穩定的目的，避免在食品加工過程中由於食品組成成分間的相互作用產生化學反應，而造成食品品質劣變。利用微膠囊技術，可以控制食品配料、食品添加物根據需求在適當的時間和位置進行釋放，應用於食品產業得以使傳統產品的品質大幅提高。由於微膠囊技術可以改變物質形態、質量和體積，提高其儲存穩定性、溶解度和流動性；保護敏感性成分，大幅度提高對光、熱、氧氣和濕度等環境的抵抗能力；隔離活性物質或相互易反應的組成成分；降低或遮蓋不良的味道、色澤；降低揮發性、延長風味物質的滯留期；延緩食品的腐敗變質；使不相溶成分混合、並降低某些化學添加劑的毒性等特性，成為食品工業一項用途廣泛且發展迅速的技術，具有很高

的實用價值。

四、食品所之研發成果

本所利用微膠囊包埋技術提昇乳酸菌的存活率。藉由篩選與試驗不同包覆材料，選擇適當的食品配料開發出新型乳酸菌包埋載體，並直接添加賦形劑於發酵液中，經攪拌後直接進行噴霧乾燥而省略離心步驟，如此可簡化製程步驟、可降低污染風險又可節能省電，且噴霧乾燥較冷凍乾燥運作速度快，適合大量生產。微膠囊技術可有效保護乳酸菌，提昇乳酸菌經噴霧乾燥後的存活率以及能在較為嚴苛的環境之下長時間儲存。未來將針對乳酸菌微膠囊耐熱性加以評估，期望能藉由微膠囊包覆技術的加值，提高其生物利用性，並提昇此類乳酸菌的產品競爭力。

產油真菌資源

生資中心 / 研究員
劉桂郁

一、微生物油脂

微生物生產的油脂又稱為單細胞油 (single cell oils, SCOs)，相較於動植物油脂，單細胞油具有下列優點：(1) 微生物生長週期短，不受季節氣候的影響；(2) 無資源枯竭、與糧食競爭或素食者不便的疑慮；(3) 利用培養機組成或生長條件之調控，可誘導菌種產生特定組成的油脂並提高產量。因此運用微生物生產生質柴油或機能性油脂的技術日益受到重視。

二、產油真菌的應用

產油微生物 (oleaginous

microorganisms) 定義為菌體含油量佔生物量比例達 20% 以上之微生物，菌體油脂含量甚至可達 70% 以上，於微藻、細菌與真菌皆有產油菌株被報導。產油真菌 (oleaginous fungi) 之中，產油酵母是最早受到矚目的類群，近年來產油絲狀真菌由於具備下列優勢：(1) 油脂轉化後，其組成接近現有生質柴油之規格；(2) 以菌絲體之型態生長，易於回收；(3) 可利用多樣之有機廢棄物為培養基質，助於環保減廢並降低生產成本；(4) 適合發展固態發酵製程，減少設備的支出與水資源的使用；因此，近年來逐漸受到重視。

產油真菌的應用可分為兩個

面向，分別為機能性油脂與生質柴油。機能性油脂方面，產油真菌可產生 ω -6 生合成途徑之 γ -次亞麻油酸 (Gamma-linolenic acid, GLA) 與花生四烯酸 (Arachidonic acid, ARA)，目前國內於衛生福利部食品藥物管理署公告可供食品使用原料清單之中，以微生物及其來源製取之 γ -次亞麻油酸及花生四烯酸，分別由卷枝毛黴 (*Mucor circinelloides*) 及高山被孢黴 (*Mortierella alpina*) 兩種真菌生產，目前已經有商品問市。

對於能源產業而言，以產油真菌做為生產生質柴油之料源仍在起步階段，研發多著重於下列幾個面向：(1) 優良菌株篩選，除了含油量高，具備適當的脂肪酸組成易於轉化為生質柴油、生長快速以及多樣化培養基質的利用能力為重要特性；(2) 製程開發著重於有機廢棄物的利用及節能減碳降低生產成本的策略；(3) 以傳統突變或基因操作改良菌種，提昇菌種性能。在產業化方面，近年已有重大進展，Purthanol Resources Ltd 於 2014 年 3 月宣佈已建立產油真菌生產技術，將於十二個月內建立營運工廠，預估油脂產能可達一千萬公升，因此除了植物油之

外，該公司將具有新穎且獨特的油脂來源，此生產系統運用生質柴油或生質酒精之副產物為碳源培養產油真菌，兼具減廢與減碳之重大效益。台灣真菌資源相當豐富，探索具有產業潛力的產油真菌資源，為本土新興能源產業研發的基礎。

三、食品所生物資源保存及研究中心建置產油真菌資源庫

產油真菌近年才受到重視，歐美等技術領先國已開始關注並著手產業化研發，為提供國內各界之研發素材以掌握先機，食品所生資中心著手建置國內自主之產油真菌資源，目前已建立產油真菌篩選平台，運用螢光染色快速識別產油潛力菌株（圖 1），再由產油與生長特性之測定結合分子鑑定分析進行菌種加值，並透過生資中心之菌種服務平台對外提供菌種、資訊及相關服務，未來將逐步擴充產油真菌資源之多樣性與規模，支援各界的研發與應用。

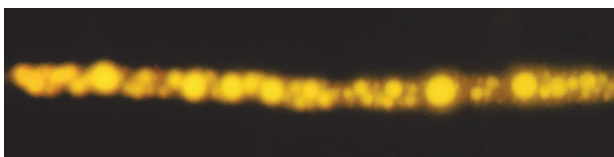


圖 1、螢光染色觀察產油真菌菌絲內生成之油滴

期沒有明顯的症狀，但隨著血液中尿酸濃度增高，會引起尿酸鈉鹽結晶沉積於關節、軟骨、滑囊液、肌腱或軟組織中，進而引起發炎反應，造成痛風 (gout)。研究指出血中尿酸 >6 mg/dL 時，87.5% 患者膝關節液出現尿酸鹽結晶，而血中尿酸 ≤ 6 mg/dL 患者膝關節液出現尿酸鹽結晶的比例降至 43.8%。控制血中尿酸 <6 mg/dL 時，痛風發作在 1 年 1 次，而血尿酸 >6 mg/dL 患者則每年痛風發作 6 次，將血尿酸控制在 5mg/dL 以下則有利於痛風石的溶解 (蔡等, 2007)。

高尿酸亦可能引發高血壓，其成因與高尿酸會抑制 NO 的合成、造成內皮細胞的功能障礙有關，血中尿酸水準每增加 1 mg/dL，高血壓發病相對危險增加 13%。臨床研究指出高血壓伴隨高尿酸的患者，在服用降尿酸藥物，降低尿酸後，血壓即回復正常，這亦顯示降尿酸產品可能同時有降血壓的效果。除了痛風與高血壓外，高尿酸者發生尿路結石高、心血管疾病、腎臟病的發生率均會升高 (Nakagawa, et. al., 2006; Kanbaya, et. al., 2010; Riegersperger, et. al., 2011)。

據統計先進國家中患有高尿酸血症者非常多，日本男性中 20~25% 患有高尿酸血症；美國人中 21% 患高尿酸血症，3.5% 患痛風。而台灣高尿酸血症患者亦超過 200 萬人，特別是 30 歲至 55 歲以上中年男性，罹患高尿酸血症的比例更高達 25%。隨著生活水準提升以及飲食習慣的改變，高尿酸血症及痛風人數不斷增加，全球痛風治療藥 (降尿酸藥物) 市場持續成長，此外由於高尿酸與人體的多種慢性疾病息息相關，改善高尿酸症狀，可

降尿酸微生物之開發

生資中心 / 研究員
陳彥霖

一、前言

男性血液中尿酸含量高於 7 mg/dL (416 mole/L)、女性血液中尿酸含量高於 6 mg/dL

(360 mole/L) 即稱為高尿酸血症 (hyperuricemia)，其成因與嘌呤或酒精攝取過多、尿酸排泄減少及腫瘤的溶解有關 (Inokuchi, et. al., 2008)。大部份的高尿酸血症在初

能同時改善其它代謝疾病，因此降尿酸產品的開發已受到各大生技、醫藥公司重視。

二、尿酸生成合成路徑

人體內尿酸生成及排出的路徑如圖 1 所示，80% 尿酸來自體內細胞新陳代謝所產生，其餘則由飲食攝入。嘌呤 (purine) 是合成尿酸的原料，嘌呤核苷磷酸化酶 (purine nucleoside phosphorylase; PNPase) 及黃嘌呤氧化酶 (Xanthine oxidase; XO) 是體內生成尿酸的關鍵酵素，嘌呤核苷磷酸化酶可代謝嘌呤產生次黃嘌呤，並在這些反應中產生核糖-1-磷酸。黃嘌呤氧化酶可催化次黃嘌呤氧化為黃嘌呤，並繼續催化黃嘌呤被氧化為尿酸。

尿酸可經過尿酸氧化酶 (Uricase; UC) 的作用代謝成為水溶性較尿酸高的尿囊素 (allantoin)，但高等哺乳動物 (如人及猿類) 體內缺乏具有活性的 UC，因此在人體中嘌呤代謝的最終產物為尿酸。

除了少部份尿酸會經由腸胃道及皮膚排出外，大部份尿酸會透過腎絲球 (renal glomerulus) 過濾而被重新吸收，近端腎小管 (proximal tubule) 是負責尿酸再吸收的組織，參與再吸收作用的轉運蛋白包括 urate-anion exchanger transporter-1 (URAT1)、organic anion transporter (OAT1、OAT2、OAT3、OAT4 和 OAT10)、multi-drug resistance proteins (ABCC4 和 ABCG2) 以及 glucose transporters (GLUT 9a 和 GLUT

9b)。腎臟可過濾回收 90% 的尿酸，約只剩 10% 會尿酸隨尿液排出。此外腸道的微生物亦參與尿酸的代謝，將尿酸分解為二氧化碳和氨而排出。

三、降尿酸產品及市場現況

1. 全球降尿酸藥物市場超過 9 億美元，年成長率超過 10%

GlobalData 痛風治療藥物資料顯示 2006 年全球相關藥物市場約 5 億 2740 萬美元，至 2011 年成長至 9 億 8870 萬美元 (年平均成長率 (CAGR) 13.4%)，預估 2019 年將達到 25 億美元規模，顯示預防或改善高尿酸血症的產品未來成長性極佳。2008 年美國 FDA 核准通過之降尿酸新藥 febuxostat (黃嘌呤氧化酶抑制劑)，在 2010 年市場值即超過 1.1 億美元。2010 年 FDA 核准通過之降尿酸新藥 pegloticase (PEG-uricase)，在 2012 年即為母公司 krystexxa 帶來超過 5000 萬美元的營收。

2. 現有降尿酸藥物有限，且存在副作用

目前已知的降尿酸藥物可包括 (1) 減少尿酸生成的黃嘌呤氧化酶抑制劑 (如 allopurinol、Febuxostat)、(2) 加速尿酸分解的尿酸氧化酶 (如 Pegloticase)、(3) 減少尿酸由尿液再吸收類藥物 (如 Probenecid、Benzbromarone)。這些舊有降尿酸藥仍有多種副作用等缺點，如 allopurinol 可能引發嚴重的過敏反應；Pegloticase 為注射劑型，穩定性較差，可能引起免疫反應；Probenecid、Benzbromarone 等尿酸轉運子抑制劑有引發腎臟病的危險。此外，目前這些降尿酸藥物仍無法達到很好的降尿酸效果。正因為舊有的降尿酸藥物仍存在效率不佳或

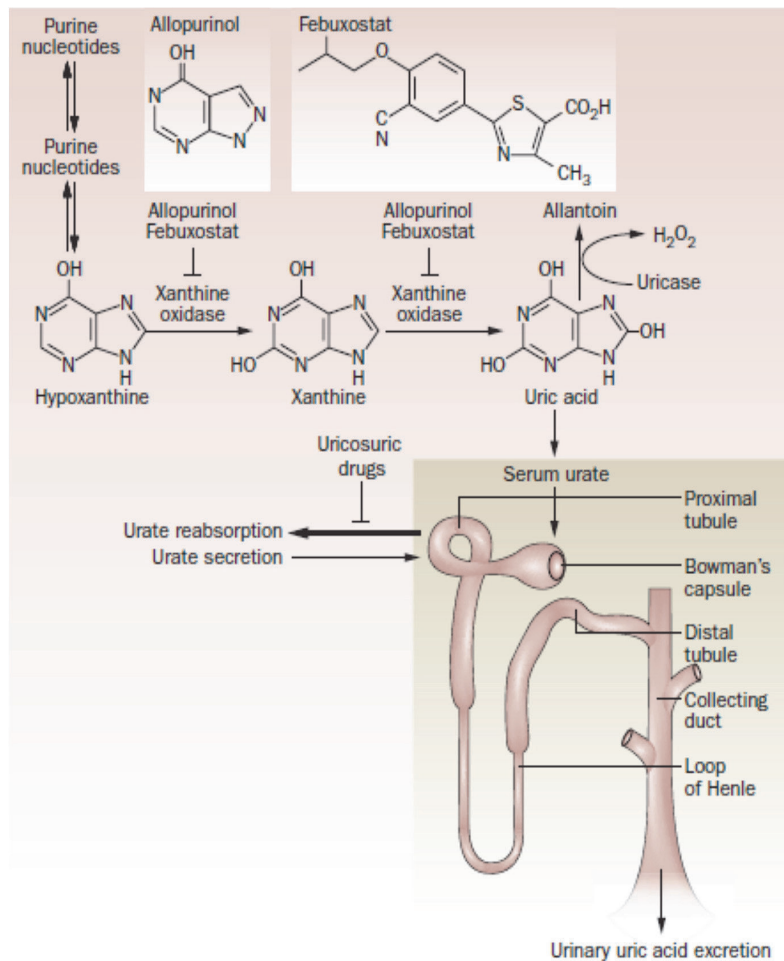


圖 1、尿酸的生成與排出 (Terkeltaub, *et. al.*, 2010.)

具副作用缺點，因此新的降尿酸產品需求殷切。

3. 降尿酸產品開發方向

由尿酸代謝及排出的途徑可知，嘌呤核苷磷酸化酶及黃嘌呤氧化酶之抑制劑，可減少尿酸的合成；尿酸氧化酶可幫助尿酸的分解；調控尿酸轉運子可以減少尿酸再吸收作用，加速尿酸排出。國外現有降尿酸藥物開發的策略是由尿酸代謝及排除著手，現行開發進行臨床研究的藥物並不多，包括 BCX4208 (PNPase inhibitor)、pegsiticase(尿酸氧化酶)、RDEA317、RDEA594(為尿酸轉運子 URAT1 抑制劑，可抑制腎臟的尿酸再吸收作用)。另外有三個改善急性痛風發炎反應的化合物 Anakinra、Riloncept、canakinumab (IL-1 inhibitors) 正在開發中 (Terkeltaub et al., 2010; Richette et al., 2012)。由於降尿酸藥物市場潛力佳，連帶造成臨床研究開發中之降尿酸化合物亦水漲船高，英國第二大製藥商 AstraZeneca 公司正因為看好降尿酸藥物的市場，故花費 12.6 億美元收購擁有 RDEA594(臨床三期)的 Ardea Bioscience 公司。羅氏公司花 5.6 億美元由 BioCryst 公司取得 BCX-4208(臨床二期)的授權。

4. 降尿酸保健產品仍處於萌芽階段相關產品待投入研發

高尿酸血症與生活習慣及遺傳因素習習相關，飲食異常使尿酸產生過剩或尿酸排泄降低，均可能形成血液中尿酸過高的狀態。由於高尿酸血症患者尚無病徵出現，不容易由健保的管道得到改善，因此給予降尿酸保健產品很大的市場空間。分析各國現有保健產品或膳食補充劑，發現以降尿酸功效為訴求的保健產品

仍不多，顯示降尿酸產品仍處於萌芽期，值得提早佈局。

四、微生物具有降低降尿酸的潛力

發酵食品用微生物如乳酸菌、納豆菌、醋酸菌、酵母菌、菇菌及麴菌等，均被發現可產生有益人體健康的代謝物，已是機能性食品原料的重要來源。IT IS 計畫統計國內 1000 億保健食品的市場中，有 40% 是利用微生物發酵生產的產品，顯示微生物類保健產品深受消費者青睞。

由微生物代謝物中開發降尿酸物質一直受到重視，Izumida 等人 (1995) 以海洋細菌為材料，藉由評估海洋細菌發酵物抑制黃嘌呤氧化酶的活性，發現新化合物 hydroxyakalone (IC₅₀ 為 4.6 μ M) 具降尿酸的功效。日本大塚製藥亦發現 10 株 *Lactobacillus fermentum*、*Lactobacillus pentosus* 的菌株及 1 株酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* 具有分解嘌呤的能力，動物實驗顯示飼食含該類菌株的產品可降低血清尿酸值 30% 以上，具開發為降尿酸產品的潛力。日本明治乳業由微生物中篩選出加氏乳酸桿菌 (*Lactobacillus gasseri* OLL2959) 及口乳酸桿菌 OLL2779 菌株 (*Lactobacillus oris* OLL2779) 等二株具有分解嘌呤能力的乳酸菌株，動物實驗證實同時飼食高嘌呤飼料及這二株乳酸菌可明顯降低血清尿酸值。2010 年日本學者 Hokazono 等人的研究發現，釀酒後的發酵小麥渣萃取物具降尿酸的效果，人體實驗結果顯示每天服用 2 克小麥渣萃取物，連續 12 週後，可以將患者血清尿酸值 6-7.9mg/dl 的之尿酸降低 0.2±0.5 mg/

dl。2010 年韓國學者 Zanabaatar 等人 (2010) 研究多種菇類子實體的水萃取物具抑制黃嘌呤氧化酶的功效，發現巴西蘑菇 (*Agaricus brazillensis*)、紅平菇 (*Pleurotus salmoneostramineus*)、桑黃 (*Phellinus baumii*)、洋菇 (*Agaricus bisporus*)、猴頭菇 (*Hericium erinaceum*) 等菇類抑制黃嘌呤氧化酶的活性較佳。另外，微生物分解蛋白質後產生的雙胍肽如 Anserine 及 Carnosine 亦被報導具降尿酸的效果。由以上這些研究成果可知由微生物開發降尿酸產品是可行的。

五、食品所降尿酸微生物之研發成果

食品所以開發能抑制尿酸生成相關酵素活性的微生物代謝物，及可幫助尿酸分解的微生物為目標。已初步建立抑制嘌呤核苷磷酸化酶及黃嘌呤氧化酶體外活性評估平台、建立降尿酸活性動物實驗評估技術。並已篩選獲得數株具抑制嘌呤核苷磷酸化酶或黃嘌呤氧化酶活性潛力菌株，及建立潛力菌株之發酵培養基及發酵條件。同時亦已發現數個具有抑制黃嘌呤氧化酶活性之化合物。未來將應用上述研發成果進行降尿酸保健產品之開發，以開創國內降尿酸保健產業。

六、參考文獻

- Hokazono, H., Omori, T., Yamamoto, T., Akaoka, I., Ono, K.. 2010. Biosci Biotechnol Biochem. 2010;74:828-34.
- Inokuchi, T. Ka T, Yamamoto A, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Tamada D, Yamamoto T.. 2008. Cytokine(2):198-204.

- Izumida, H., Adachi, K., Nishijima, M., Endo, M., and Miki, W. 1995. J Mar Biotechnol 2:115-118.
- Kanbaya, M., Solakb, Y., Doganc, E., Lanaspad, M. A., Covice, A.. 2010. Blood Purif 2010;30:288-295.
- Khanna, D., Ahmed, M., Yontz, D., Ginsburgs, Tsevat, J.. 2008. Med Decis Making; 28: 606-13.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. American journal of physiology Renal physiology. 2006; 290(3): F625-31.
- Richette P, Garay R. 2012. Expert Opin Drug Discov. 2012;1-7.
- Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. International urology and nephrology. 2011; 43(2): 441-9.
- Zanabaatar, B., Song, J.H., Seo, G.S., Noh, H.J., Yoo, Y.B. Lee, J.S. 2010. The Korean Journal of Mycology 38(1) p. 85-87.
- 久米村惠、池永武、岡松洋、清水昌、小川順，2006，減低血尿酸組成物。中華民國專利公開號 200507862 (大塚製藥株式會社)
- 坪井洋、金子紀子、佐藤秋菜、土屋義信，2008，具有降低血液中尿酸之作用的乳酸菌。中華民國專利公開號 200927923 (日本明治乳業股份有限公司)。
- 蔡嘉哲、余光輝、梁統華、蔡文展、魏正宗、謝祖怡。2007。台灣痛風與高尿酸血症診療指引 (第一版)。

農業、能源或其他新興生技領域，皆需要高度的專業技術整合，且研發時程長，使投資成本和風險相對較高，加上業者間又不輕易串聯成聯盟，共同研發國際級的創新產品，因此本土微生物無法充份發揮其產業價值。再者微生物本身的複雜性，及各國法規的要求日漸嚴格，也造成業者發展國際性產品時的障礙。

食品所生資中心將建構「全方位的服務平台」，可提供優質資源、關鍵技術、量產評估、產品設計、法規專利及異業合作等全產業鏈的創新機會，協助廠商在有限的資源下，降低研發風險，加速產品開發及商品化的時程，繼而提升台灣產業價值鏈之附加價值，有利產業走向全球市場。

三、整合性的研發團隊，創造本土生物資源高附加價值

在政府多年積極推動及鼓勵下，近年食品所已成功輔導一些生技產品上市，正向鼓勵更多業者投入創新生技產品的研發，其中優質且多樣化的本土生物資源和關鍵技術的提供、產品化過程中法規專利的諮詢，以及幫助廠商與其他合作單位的協調，本所都扮演不可或缺的角色，舉下列三例子說明：

(A) 特殊環境微生物庫促進業界投資新藥研發

食品所生資中心建構多樣化本土特殊環境微生物庫，多家生技公司從中挑選並移轉不同特色的發酵庫，包括台灣本土與高溫放線菌、海洋真菌、淡水溪與污水溪真菌、類酵母真菌等，合計由一千多菌株所建置的三千餘個發酵庫樣品。各公司的研發策略與目標雖有不同，但都有一共同

全方位的微生物產品研發產業服務平台

生資中心 / 研究員
陳慶源

一、台灣擁有多樣化的生物資源，是生技產品的關鍵元素

台灣地處熱帶與亞熱帶交界處，加上地勢環境的多變，孕育出多樣化的微生物生態系，國內學者每年發現許多新種微生物或有開發潛力的菌株，是發展高附加價值生理活性物質及天然藥物之新來源。另一方面，台灣是多元文化的社會，保留並融合不同族群的傳統發酵食品文化，從中分離出多樣化的食品發酵用菌種，是開發創新型式、特殊風味、

保健功效等食品的關鍵元件。不管是特殊環境或發酵食品分離所得的微生物，都是醫藥生技產業發展新產品的重要元件，但未經探索的生物資源雖然具有生態價值，但產業價值卻無法顯現。

二、全方位的關鍵技術服務平台，有利發展國際性產品

生物產業具有研發與投資密集之產業特性，以我國大多數為中小企業而言，都缺乏對產業用微生物的整體探索與研發平台，產品標的不管是屬於食品、醫藥、

點，就是利用發酵庫樣品進行自有平台篩選外，更以策略聯盟方式與其他產學研單位合作，擴大其成功機率，產業單位包括其他生技研發公司，學校單位則有台灣大學、台北醫學大學、陽明大學等，法人單位則有中央研究院、國家衛生院、生物技術中心等，成功篩選出多株微生物的發酵樣品，具開發成為先導性藥物的潛力，合作廠商因而直接移轉數十株本土菌株，以加速後續的研發速度。藉由這種合作開發模式，已獲得具抗癌症或治療免疫性疾病的新化合物，有部分成果即將進入臨床前試驗階段。

(B) 乳酸菌株庫成功開發機能性活菌產品

生資中心建構了多樣性乳酸菌株庫，一部份是從台灣健康嬰幼兒排泄物中分離，另一部份則是從農產加工品（如豆腐、豆腐渣、豆腐乳、醃漬蔬果、酸菜、泡菜、肉品等）、動物性來源（牛、台灣特殊鳥類、梅花鹿等排泄物及豬胃腸道內容物）、植物性來源（如牧草、薑、梅、蘿蔔、竹子、植物花葉等）和其他特殊樣品（如堆肥、飼料和牧場環境水源等）中分離出大量且多樣化的乳酸菌株。此外，生資中心亦建立完整的活菌型產品開發平台，可作為發展我國乳酸菌生技產業的後盾。在此基礎下，合作廠商提出目標產品的初步概念－「具科學化證據的免疫調節功能乳酸菌」，故食品所匯集本所不同領域的專家，組成研發團隊，以客製化的方式規劃研發方向及工作內容，在乳酸菌的篩選方法、特性分析及生產技術上給予支援，最終獲得功效好、生產特性佳的工業用菌株。廠商進一步與國內醫學院的免疫專家合作，進行動

物實驗確效，且進入人體臨床實驗。結果，免疫功效十分顯著，產品獲健康食品認證，成功把本土乳酸菌株商品化。

(C) 傳統發酵用麴菌庫成功促進投資並研發創新產品

生資中心建構多樣化傳統發酵食品麴菌庫，經過大量菌株的篩選程序，發現根黴屬和麴菌屬等食用性釀造菌株，除了能在保健食材上生長良好外，同時能有效提升發酵產物一項或以上的活性功效。其中不同的米根黴、醬酒麴菌、米麴菌等傳統常用的釀造菌種，在不同素材上表現出不同活性，但特定菌株在特定材料上的活性卻明顯提升，這說明工業用的菌株必須經過科學化的探索，才具有發展產品的潛力，而且對縮短後續商品化的時程，有絕對的助益。合作廠商藉由食品所技術移轉潛力菌株及其發酵技術，進而投資設廠，建構現代化的發酵生技工廠，以此發酵原料為基礎，與國內不同單位合作，

進行確效及不同領域的產品研發，成功開發出多項創新產品，包括保健食品、生物保健產品及化粧品等，頻獲國家多項大獎的肯定。

四、結語

我國中小企業一直具有創意多元與商場敏感度高的優勢，而生物資源中心的重要任務，就是支援生物經濟的市場需求，建構並整合生技產品開發所需之上中下游相關領域，包括生物資源優化、生物轉化技術、菌株功效篩選、體內功效評估、量產製程放大、產品配方設計、產品行銷策略、專利全球佈局、食品法規服務等，本技術與服務平台可應用於多重領域，能滿足業者期待整合性解決方案，加速產品之開發及商品化，使生物資源能提高其附加價值，強化全球市場競爭力，期盼能協助我國更多生技產品行銷於全世界。

創新保健產品開發平台

生資中心 / 研究員 / 副研究員
黃學聰 / 徐葭蓁

由於機能性食品市場規模逐年增加，近幾年更以百分之十幾的速度成長，顯示國內保健食品產業的需求龐大，未來商機更是驚人；然而，由於法規限制，於新穎性配料的開發，國內保健業者受到不少限制，造成對於新穎產品生產技術相對落後於國際上先進國家。因此，針對以本土創新性微生物資源進行新穎性配料的開發，融入不同的配方技術，

提高產品設計的門檻；例如：生物相容性及生物利用率，提高新穎性保健配料加值性，提供國內保健業者對於新穎性保健配料的產品開發、生產製程技術、產品設計導向與市場銷售定位等一貫化之平台。此外，機能性配料之開發為產品設計平台的基礎，以本土資源微生物以本土前瞻性微生物－蟬花菌種進行篩選開發為例，透過菌種分離、鑑定與篩選

加值，做為功能性素材的開發標的，而配方技術之導入（以多重乳化技術說明），則是產品設計加值的關鍵，高穩定性、高生物可利用度及生物活性則是配方設計的主要目標。倘若能提供關鍵配方技術，開發具專利保護之創新產品，將可展現保健產品開發之競爭力。

一、機能性配料之開發 - 本土蟬花蟲草

蟲草為國人所熟知的養生保健藥材，不論為冬蟲夏草或蛹蟲草等均為保健食品最佳的訴求目標。蟲草為一種真菌的複合體，主要為兩部分所組成：一為真菌子實體（又稱為子座），另一為寄主蟲體被真菌寄生後，蟲體內佈滿菌絲之蟲腔體。蟲草菌屬中除冬蟲夏草之外，其他之成員也常被加以應用，目前許多科學實驗所得之數據，顯示中華蟲草或其無性分離種等，具有許多生理活性功能，其中包含蟲草素(cordycepin)、蟲草酸(D-

mannitol)、myriocin、腺苷、氨基酸及微量元素等成分，這些活性成分經分析後具有下列活性功能：1. 免疫功能；2. 中樞神經系統：鎮靜、安神；3. 心血管系統：降低心跳頻率、心肌耗氧量；4. 呼吸系統：防治肺氣腫；5. 機體代謝：降血糖、降低三酸甘油酯；6. 內分泌系統：具類似雄性激素的作用；7. 抗病原微生物：此和蟲草素(cordycepin)有關；8. 抗腫瘤作用：對S-180肉瘤細胞、淋巴瘤有抑制作用以及9. 保肝作用：刺激活化肝臟細胞。目前中國大陸冬蟲夏草年產量為80至120噸，約有691-1000億台幣產值；此外，中國大陸蛹蟲草年產量約百噸，約有1.5億台幣產值。台灣保健食品市場以蟲草為單方之年產值為3億台幣，不論中國大陸與台灣，蟲草的市場產值十分驚人。然而冬蟲夏草與蛹蟲草價格均掌控於產地-中國大陸，使我國發展蟲草保健食品受到限制，因此本所生物資源中心以本土特有蟲草菌株（蟬花）進行菌

種篩選與開發，提供保健業者新蟲草保健原料之選擇，將可握有本土蟲草保健食品原料自主性，進一步為業者開拓蟲草新發展方向。目前本所已建立分析蟲草素與腺苷等分析方法，並已篩選不同蟬花菌株，同時完成進行蟬花菌株抗氧化活性評估，再以不同的微生物菌株進行蟬花菌株抗菌能力評估。

二、多重乳化技術配方平台之加值應用

乳化技術是指原本不互溶的兩相，其中一相以細微粒分散於另一相中，分為水包油型(O/W)和油包水型(W/O)，多重乳液是一種W/O型和O/W型共存的複雜系統，依照分散相和連續相的性質，可區分為水/油/水型(W/O/W)和油/水/油型(O/W/O)兩種系統（圖一），本文將針對應用較廣的W/O/W型乳液做介紹，在W/O/W型系統中，分散油滴的連續相為外水相，油滴內的分散相為內水相，兩層界面活性劑薄膜包圍油相，由於多重乳液結構造成空間上的區隔，因此可以同時作為水溶性和油溶性機能性成分的載體，達到隔離、保護、遮味和控制釋放等效果，具有產業應用的潛力。多重乳化技術目前在藥劑學、食品和化妝保養品領域均有廣泛的研究，富有開發價值，具有下列優勢：

1. 多相載體系統：同時具有O/W型和W/O型的優點，親水性和疏水性物質均可被包埋入同一載體，且由於包含三個被膜分隔的區域，可以溶解不同的機能性成分，防止彼此間的交互作用。

2. 隔離保護作用：機能性成分易受到環境中物理、化學因子的影響，包括熱、pH值、氧氣、

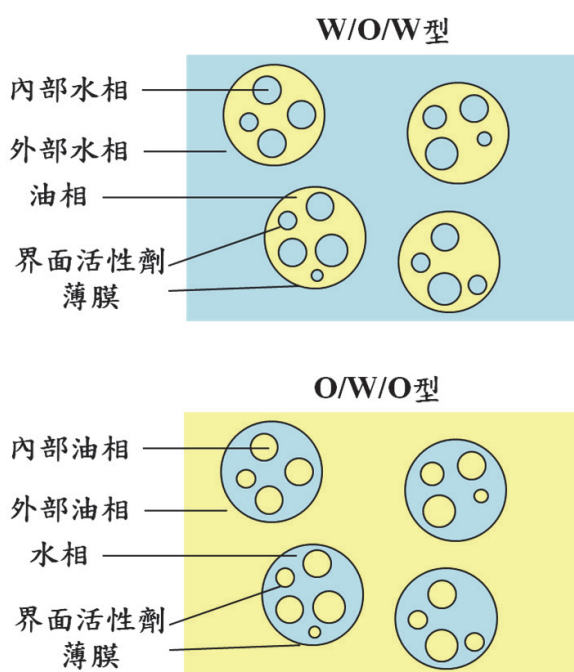


圖 1、多重乳化液示意圖

光、分解酵素等，透過多重乳化技術，將機能性成分包埋在內水相或是油相中，達到隔離保護的目的。

3. 延緩釋放：多重乳液具有兩個油-水界面，物質需通過兩個界面傳遞至外水相，和一般兩相乳液相比，有較長的釋放時間，提供延緩釋放的效果。

在 1925 年 Seifritz 觀察乳液的相轉變發現多重乳液後，開啟近幾十年深入的研究。多重乳液的製備有一步法、二步法、微流道乳化法和膜乳化法等方法，最早使用的製備方法為一步法，以 W/O/W 為例，先在含有親油性界面活性劑的油相中加入少量的水，製成 W/O 型乳液，然後再繼續加水發生相轉換形成 W/O/W 型乳液，但由於此法對於內外水相的比例和機能性成份的包埋較不易控制，所以目前一般採用二步法製備多重乳液，二步法的

作法為先以親油性界面活性劑、內水相和油相，在高剪切條件下製備初級 W/O 型乳液，然後將外水相和親水性界面活性劑，在較低的剪切條件下乳化得到 W/O/W 型乳液。

目前多重乳化於食品工業中的發展應用，可分為兩個面向：

1. 改進脂肪組成及含量：脂肪是食品中重要的組成也是六大營養素之一，對於食物的風味、質地和口感等感官特性有重要影響，然而隨著健康意識的抬頭，飲食中所攝取的脂肪含量以及脂肪酸組成逐漸受到重視。和傳統 O/W 型乳液相比，多重乳化液的油相被內水相部分取代，可以降低食品中脂肪的含量，或是透過健康油脂的選擇，調整多重乳化系統油相的脂肪酸組成，達到油脂攝取健康原則，都是未來可應用在食品加工的方向。

2. 機能性成分之包埋：機能

性成份安定性的維持是保健食品開發的重要課題，受到環境因素的影響，機能性成分可能發生化學性降解或是結構改變，進而影響其生理活性。透過多重乳化技術的包埋，將機能性成分與外在環境和其他水溶性物質隔離，避免被破壞，並在適當的環境條件（例如：胃、小腸）誘導下釋出，發揮其活性功能。另外，透過多重乳化技術包埋具有不良感官風味的機能性成分，可藉由內水相的隔離，達到遮味的效果。

本所生資中心在配方包埋技術方面累積多年研發能量，目前積極開發多重乳化技術（圖二），目的在於增進機能性物質的穩定性與生物可利用性，目前以乳鐵蛋白與白藜蘆醇，後續預計以蟬花作為開發標的，針對不同特性的機能性成分設計製程，建立配方技術平台，加強保健配料的應用與產品之開發。

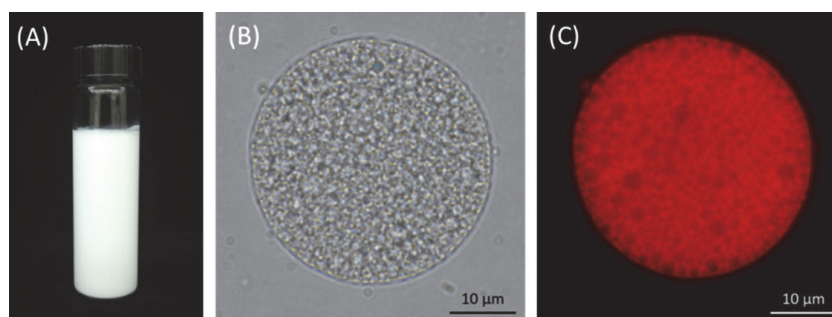


圖 2、含有乳鐵蛋白之 W/O/W 型多重乳化液

(A) 乳液外觀。經 Nile red 染色以螢光顯微鏡觀察在
(B) 白光光源和 (C) 螢光光源下的多重乳化結構。

生物資源保存及研究簡訊 第99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

