

量產化藻類蛋白質純化分離技術開發與應用

計畫目標

量產化藻類蛋白質純化分離技術開發與應用

1. 分離並純化藻類光合作用系統中的藻藍蛋白色素(依發色團不同, 分為藻紅素、藻藍素及異藻藍素。同時利用試驗室研究發明之專利(藻膽色素抑制腸病毒及流行感冒複製之方法), 自試驗室規模放大生產, 開發量產化技術。
2. 過去微藻類產品多以粉狀、錠狀與膠囊狀產品型態開發上市, 本開發專案將進一步導入造粒技術於本產業中, 並開發不同劑型產品, 豐富本產品之各種使用性。預計開發三色造粒、口含錠(成人市場)、口嚼錠(兒童市場)、噴霧劑型與微膠囊化產品等產製技術。

執行成果

1. 成功開發量產化藻類蛋白質純化分離技術, 自試驗室規模放大生產, 開發量產化技術, 有助於工業規格生產, 將生產成本大幅降低。
2. 研發成果論文發表: 當體內有微量藻精蛋白存在時(0.056 +/- 0.007 μ M), 即有維持身體健康之效果, 此項研究成果已刊登於 Journal of Medical Virology 70: 119-125
3. 由於成功商品化包裝與建立三色造粒、口含錠、口嚼錠、噴霧劑型與日後將發展之微膠囊化產品等產製技術, 初期將先規劃在台上市, 嘉惠國人並獲得內銷市場與肯定, 日後將整合上下游廠商, 陸續開發德國、美國、英國...等海外訂單。

新產品 / 新技術 / 新設計 / 新材料簡介

1. 新產品

遠東藍藻公司過去在傳統之藻類養殖及生產藻粉上投資了二十多年的技術與人力。此次計畫得以將原有之藍藻粉做向上提升之濃縮, 萃取出藻藍蛋白, 並進一步成功將它製成不同劑型。三色造粒: 設計成直徑約 1mm, 長約 5mm 之圓柱長條狀, 並使之極易溶於水、奶粉或果汁等兒童飲品中。口嚼錠: 設計成約 1.5cm、米老鼠造型、香草牛奶口味, 使用於兒童口嚼營養食品添加品。口含錠: 400mg 圓形錠狀, 作為一般成人強化機能性食品。噴霧劑型: 裝於 4ml 之噴霧小玻璃瓶中, 可用於噴入口腔中, 形成一防護膜。微膠囊化產品: 約 1.5mm 大小之球狀體, 加入飲品中可懸浮於飲料中且不溶解, 此一劑型有利將藻藍蛋白直接載於胃腸中釋出其活性。

2. 新技術

本計畫在技術上將原來的萃取藻藍蛋白分析技術, 成功地從實驗微量(每批 5 mg)放大至工廠量產之規模(每批 150 kg)。同時因為產品作為食品用途, 故在萃取過程中, 將原用之化學藥品或有機溶劑; 利用藻藍蛋白親水性之特性, 修改溶解萃取液為清水。此一技術為本計畫中另一重大突破。

(1) 原始藻藍蛋白檢驗萃取方式:

→ 藍藻粉秤重 → 加磷酸緩衝溶液 → 研磨機處理均質 → 靜置 1 小時 → 離心去除沉澱所有藻體 → 純化 → 取上層液即為藻藍蛋白

(2) 藻藍蛋白量化製作流程:

→ 藍藻粉加十倍之清水, 充分攪拌均勻 → 靜置冷藏約 12 小時 → 分離機分離純化 → 收集上層液測光譜 → 確定藻藍蛋白含量 → 噴霧乾燥 → QC 確定產品品質

3. 新設計

遠東藍藻公司計畫推出藻藍蛋白之不同劑型, 應用於不同之使用需求上: 營養添加粉末(三色造粒)、口含錠、口嚼錠、噴霧劑型與微膠囊化(未來規劃中)產品。

4. 新材料簡介

藻藍蛋白是普遍存在於藻類中的一群蛋白質, 長期以來一直就被視為藻類健康食品中之營養成分。遠東藍藻公司與長庚大學經過多次的研究證實: 藻藍蛋白能夠有效阻止病毒進入細胞, 具預防感染的功效; 並且能夠延遲病毒 RNA 在受感染細胞內的合成, 影響病毒複製週期, 使病毒無法散播。

根據研究發現, 針對流感病毒, 腸病毒經由飲食傳播及感染腸胃道等特性, 腸病毒感染在孩童身上具有高發病率及致死率, 但至今仍無有效的治療方法出現。藻藍蛋白能有效的對抗多種病毒, 尤其對流感病毒, 腸病毒具有顯著的預防感染的功效。

在本材料研究中, 發現藻藍蛋白(allophycocyanin) 具有抑制腸病毒 71 型



美麗的藍藻照片



藻藍蛋白粉末



研發成果產品照片



三色造粒



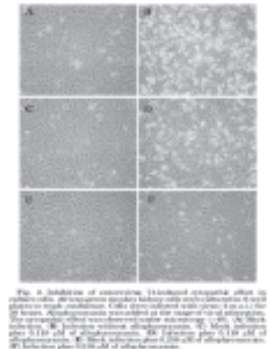
□含錠



□嚼錠

的能力。不論是在人類橫紋胚胎肌肉瘤細胞 (human rhabdomyosarcoma cells) 或是非洲綠猴腎上皮細胞 (African green monkey kidney cells) 中，藻藍蛋白均可中和腸病毒 71 型造成的細胞病變 (cytopathic effect)。在中和非洲綠猴腎上皮細胞病變的實驗中，藻藍蛋白濃度 $0.045 \pm 0.012 \mu\text{M}$ ，即可達到 50% 中和效果。而藻藍蛋白對人類橫紋胚胎肌肉瘤細胞及非洲綠猴腎上皮細胞造成細胞毒性的濃度分別為 $1.653 \pm 0.003 \mu\text{M}$ 及 $1.521 \pm 0.012 \mu\text{M}$ 。病毒斑抑制分析顯示：在病毒吸附細胞前加入藻藍蛋白，濃度僅 $0.056 \pm 0.007 \mu\text{M}$ ，即可達到 50% 抑制病毒斑生成效果；在病毒吸附後再加入藻藍蛋白，濃度需 $0.101 \pm 0.032 \mu\text{M}$ ，達到 50% 抑制效果。比較病毒感染細胞前後加入藻藍蛋白造成的保護效果，顯示在感染前處理會較有效。藻藍蛋白同時也能有效延遲病毒 RNA 在被感染細胞中生成；並且緩和被感染細胞的細胞凋亡 (Apoptosis) 過程。總結以上結果顯示：藻藍蛋白具有抑制病毒的能力，並且有潛力被發展成一種抑制腸病毒 71 型的產品。

在右圖可以看出藻藍蛋白對於腸病毒 71 型的抑制效果。首先可看出正常的非洲綠猴腎上皮細胞(A)及被腸病毒 71 型感染的非洲綠猴腎上皮細胞呈現類淚滴狀的細胞病變(B)，當將濃度為 $0.119 \mu\text{M}$ 及 $0.238 \mu\text{M}$ 的藻藍蛋白加入時，發現這種細胞病變會被完全中和(D;F)，且正常細胞型態在此濃度下並不會被改變(C;E)。而在被腸病毒感染的橫紋胚胎肌肉瘤細胞也可以用同樣藻藍蛋白濃度中和。經過實驗，有效濃度約為 $0.045 \pm 0.012 \mu\text{M}$ ，此外藻藍蛋白 (APC) 對克沙奇病毒 A16 亦有抑制效果。



■技術合作單位及合作內容

技術合作單位名稱：無

技術合作項目：無

■成果應用領域

藻藍蛋白對於抗病毒的研究以及在免疫、抗發炎的研究上，在國內外已有多項國際期刊發表證証實。在目前台灣對腸病毒無一有效解決方案之際，本成果擬以機能性食品之方式，提供大眾另一有效保護方式，其可應用於：

- (1) 三色造粒適於即溶性飲品中，如鮮羊奶、鮮奶、調味奶、優酪乳、果汁、兒童飲料、奶粉、羊奶粉。
- (2) 口嚼錠適於兒童營養強化機能性食品。
- (3) 口含錠適於成人營養強化機能性食品。
- (4) 噴霧劑型：適於一般人口腔防護病毒入侵之第一道防線。
- (5) 微膠囊化產品：此為脂溶性晶球狀產品，加入飲品中可懸浮於飲品中且不溶解，此一劑型有利將藻藍蛋白直接載於胃腸中釋出其活性。如鮮羊奶、鮮奶、調味奶、優酪乳、果汁、兒童飲料。

■專案執行重要心得

藻類本身富有豐富的營養特質，在日本及歐洲已被廣泛應用在日常的生活中(保健食品、化粧品、個人清潔用品)。然而在台灣其接受度仍不普及，反倒是大陸次級品或歐美等國家外來品經過品牌設計重新包裝，提高產品附加價值。

本公司長期以來提供國外原料，毛利不高，加上大陸近年來不斷向各地以低廉的價格擴展市場，有鑑於此，本公司乃致力於轉型，將原有粗原料提供者之角色，提升至高附加價值及高機能性的精細食品添加成分，由於技術門檻高，將可成功地在市場上擁有一席小但非常重要的地位，倘若結合成功的行銷規劃更可擴張此一市場。

在本計劃中，從實驗室微量生產至工廠大量量產，在製程技術上，稱得上是一大躍進。在製程中把萃取用之化學溶劑全數替換成對人體無害之溶液又是另一大突破。同時在劑型規劃上，有別於以往之藻體錠，將藻藍蛋白(藻之精萃抽出物)製成不同之劑型，以增廣商品之應用性，以期成功商品化。

藻藍蛋白能有效的對抗多種病毒，尤其對流感病毒，腸病毒預防上，具有顯著的預防感染的功效。同時由於 Apogen 藻藍蛋白是第一個擁有學術研究來證實其有抑制腸病毒的產品，希望藉由 Apogen 藻藍蛋白系列各式形式的產品，將『預防醫學』的重要性推廣到國內市場，讓腸病毒及流感的患者能降到最低。