

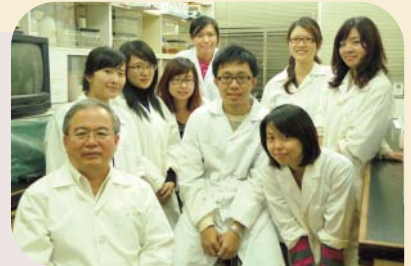
輔仁大學／ 普羅拜爾生物科技股份有限公司

開發具女性生殖道保健功效之益生菌

❖ 公司小檔案

- ★ 成立日期：民國 85 年 8 月
- ★ 負責人：胡棟宏
- ★ 資本額：新台幣 25,750 千元
- ★ 員工人數：31 人
- ★ 經營理念：

「普羅拜爾生物科技股份有限公司」成立於 1996 年，由一群充滿熱誠的專業研究團隊所組成，公司總部設於台南，在台北及台中分別設有分公司。普羅拜爾以「關心您如同家人」自我期許，專業、天然、安心為職志，愛護家人、尊重自然、關懷心靈為信念，秉持以專業實現照護消費者的承諾，讓人類身心與自然達到和諧、平衡。



❖ 計畫緣起

益生菌 (probiotics) 主要是指乳酸菌 (lactic acid bacteria)，Bifidobacteria (雙叉桿菌) 及少數的酵母菌 (yeasts)。Lilly and Stillwell (1965) 很早就提出某一種微生物產生的物質促使另一種微生物的生長，即屬益生菌。經過不斷的演進，Fuller (1989) 將其定義為食物或補充劑 (supplements) 中會影響宿主腸道菌相平衡之活性微生物。而最被接受的定義為：不論活菌或死菌，只要是可以促進宿主健康之微生物或其代謝物均屬益生菌 (Salminen and others 1998; Ouwehand Salminen 1998; Schrezenmeir and de Vrses 2001)。常被應用至食品及保健食品的益生菌以 Lactobacillus (乳桿菌) 及 Bifidobacteria 為主 (Kopp-Hooliham 2001)。

益生菌利用醱類產生有機酸，特別是醋酸、丙酸、丁酸，促進胃排空，增加腸胃的蠕動而減少便秘的發生 (Yaeshima and others 1997)。Mcfarland (2007) 的綜論文章中指出，L. acidophilus 和 B. bifidum 對旅行者腹瀉 (traveler's diarrhea) 卻有明顯的預防效果。Lam and others (2007a) 的研究亦顯示，鼠李糖乳桿菌 (Lactobacillus rhamnosus GG) 提升胃黏膜之前列腺素 E2 (prostaglandin E2)，而預防胃部急性損傷，並刺激黏液分泌，增加黏膜之抵抗力及減少細胞凋亡 (apoptosis)，減少酒精所導致的胃黏膜受損。Lam and others (2007b) 的另一論文亦顯示，該菌株有促進細胞增生及血管新生 (angiogenesis) 的作用，提高胃黏膜受損後修復之功效。

益生菌亦會與病原菌競爭腸道上皮細胞的吸附及刺激免疫反應，增加抗體或巨噬細胞的活性 (Bengmark 2000)。而 Kalantzopoulos (1997) 指出 L. acidophilus 補充劑改變腸道菌的活性，降低葡萄糖醛酸 (β -glucuronidase)，硝基還原酶 (nitro-reductase) 及偶氮還原酶 (azo-reductase) 等酵素活性，減少致癌物先質 (procarcinogens) 轉變成致癌物的機會。

陰道炎 (vaginitis) 是婦女最常見的疾病之一。國外有高達 25% 的大學生曾有生殖道感染病史 (張 2007)。Reid and Bruce (2003) 估計，全球每年將近一億婦女苦於非性行為傳染的泌尿生殖器感染 (urogenital infections)。常見的陰道炎有細菌性陰道炎 (bacterial vaginitis, BV)、念珠菌陰道炎 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 及滴蟲感染陰道炎 (trichomonas vaginitis)，其中以 BV 所佔的 40-45% 為最高 (林 2006)，而且有 15~23% 孕婦亦曾罹患 BV，導致增加早產、嬰兒體重不足以及產後子宮內膜炎 (postpartum endometritis) 的風險 (shalev 2002)。

利用益生菌改善腸胃道菌相及提升其他生理機能的效果已有相當多的文獻。但是將益生菌應用於改善陰道菌相的研究則始於近十年。Reid and others (2001) 的研究發現，口服的 lactobacilli 可經由腸道、肛門傳送 (deliver) 至陰道，將 L. rhamnosus GR-1 及 L. fermentum RC-14 懸浮於脫脂乳，一日口服兩次，進行十四天的試驗，約一星期後，這些 lactobacilli 可由陰道回收，且罹患 BV 的 10 人當中的 6 人已康復。此外，L. crispatus CTV05, L. rhamnosus GR-1, L. fermentum RC-14 被認為對尿道上皮細胞與陰道細胞具有高度的吸附力，因而可以定殖於陰道，抑制 E. coil, 克雷伯氏桿菌 (Klebsiella), C. albicans 及 G. vaginalis 的生長及對陰道細胞的吸附 (Reid and Bruce 2001)。臨床研究亦有合併採用抗生素 metronidazole 與益生菌 L. rhamnosus GR-1 及 L. reuteri RC-14 治療非洲婦女的 BV，且在陰道內回收口服的 lactobacilli 菌株 (Anukam and others 2006b)。另一研究 (Saunders and others 2007) 指出 L. rhamnosus GR-1，不產 H₂O₂，而 L. reuteri RC-14 產低量的 H₂O₂，認為 RC-14 菌株可能分泌生物界面活性劑 (biosurfactants)，破壞 G. vaginalis 的生物膜 (biofilm) 而限制其吸附及活性。Falagas and others (2007) 以口服 L. acidophilus, L. rhamnosus GR-1 及 L. fermentum RC-14 兩個月後可以治癒患者的 BV，因此認為增加陰

道 lactobacilli 可以明顯重建正常的陰道菌相。已有的研究結果均顯示 lactobacilli 藉由生長過程中所分泌的乳酸降低 pH 值、H₂O₂、細菌素、生物界面活性劑及特有的吸附性抑制陰道內的病原菌 (shalev 2002, Wilks and others 2004, Saunders and others 2007)，以維護健康。

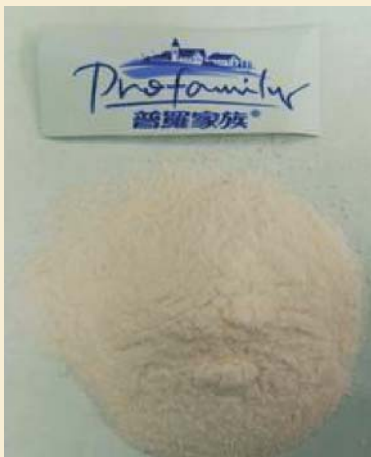
很顯然，乳桿菌可以經由口服後，經胃腸及肛門再進入陰道而重建正常菌相。然而，除了文獻討論的部份乳桿菌外，同屬益生菌的產細菌素 *Lactococcus lactis* 及抑制幽門螺旋桿菌良好的 *Bifidobacterium bifidum* 均值得探討他們抑制陰道炎病原菌的效果。國內有關的研究很少，且使用的菌株均掌握在國外。由於國內市場極具潛力，開發自有菌株乃是刻不容緩。因此本研究目的在 (1) 評估 8 株乳桿菌、*Pediococcus* 及 *Bifidobacterium bifidum* 之產酸與 pH 變化，並觀察產 H₂O₂ 情形，(2) 探討選擇部分乳桿菌，連同 *Bifidobacterium bifidum* 與 *Lactococcus lactis* 分別抑制 *G. vaginalis* 與 *C. albicans* 生長的情形，及 (3) 探討這些菌株吸附 Caco-2 細胞株的情形。所得優良菌株及相關培養技術將提供給普羅拜爾公司進行後續產品的配方研發。

❖ 新產品簡介

原擬提供具功效性益生菌 3 株，研究成果獲得 *L. fermentum*，*L. plantarum*，*Lactococcus lactis* 及 *B. bifidum* 等四株菌表現良好。



❖ *L. fermentum*，*L. plantarum*，*Lactococcus lactis* 及 *B. bifidum* 之菌粉



❖ *B. bifidum* 之菌粉



❖ *B. bifidum* 之膠囊

❖ 計畫創新重點

國內目前有一項類似產品上市，產品使用二個菌株均由國外進口，毫無技術可言。本計畫不但自行篩檢菌株，亦將發展單一菌株或二株菌以上的混合菌株 (multi-strains) 以增加保健效果。

❖ 產學研各界之技術移轉及合作效益說明

已將益生菌及病原菌之活化、培養、分離、抑菌率、吸附細胞株、小量生產、冷凍乾燥及益生菌活性等技術轉移至業者，並完成專業訓練。

❖ 新聘人力與效益

呂韶旻將進研究所攻讀碩士學位。
黃祥鳳為普羅拜爾公司既有人力，將續任。
劉香伶於計畫結束後轉任國科會計畫助理。
蔡嘉玲於計畫結束後將為普羅拜爾公司研發部門續任一年。
林妙玲於計畫結束後進研究所攻讀碩士學位。

❖ 研發成果及衍生效益

產出技術報告	1 篇
產出論文或著述	2 篇
增進合作業者產值每盒 (20 粒) 1500 元，年產量約 33,500 盒，國內市場約 1,000 萬，大陸 (香港) 市場約 4,000 萬元	50,000 千元

❖ 專案執行重要心得

1. 計畫開始執行至結案的時間很短，經費之使用及部分耗材為期貨均使得工作壓力增大。所幸，同仁均能體諒勉強趕上進度。
2. 新聘人員均為大學剛畢業，毫無實務經驗，鮮少具備獨立研究的能力。在初期 (起始的一個月) 通常都是數人做同一件事，目前已大幅改善。
3. 會計事務所對帳務的要求過於嚴苛，而且報帳時不含 5% 營業稅造成報帳時嚴重困擾。
4. 輔仁大學與普羅拜爾公司經過這段時間的磨合，可以說在技術發展、溝通協調及技術產出方面均獲得雙方的信任與肯定，並建立未來合作的模式。