

海洋深層水活性小分子之高值生醫應用

鄭劍廷

國立台灣師範大學生命科學系特聘教授兼系主任

幽門螺旋桿菌(Hp)是 1982 年由 Barry Marshall 及 Robin Warren 兩位醫師首先於慢性胃炎及消化性潰瘍病患之胃黏膜分離出來的革蘭氏染色陰性螺旋狀桿菌。其引起之病理變化可由無症狀慢性胃炎到胃癌。在臨床上，雖然大部份受感染者無更進一步的症狀發生，但是約有 20% 的受感染者會衍生出疾病。目前認為，Hp 與胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃腺癌 (adenocarcinoma)，以及其他胃部癌症如 MALToma 有強烈相關性，因此世界衛生組織在 1994 年宣布將人類 Hp 列為第一類致癌物質(Class I carcinogen)。得到感染後，除非給予治療，大多數受感染的人成為慢性帶菌狀況，僅有少數人能夠產生自動清除的現象。根據中華民國消化內科醫學會的研究報告，在台灣地區居住民眾的 Hp 感染情形如下：十歲以下的孩童感染率約為 20%；二十歲以下的青少年感染率約為 40%；而年齡在三十歲左右者，其感染率則高達 50%；四十歲以上則超過 75%。台灣 Hp 的感染率為 54.7%，而超過 95% 的十二指腸潰瘍患者、70-80% 胃潰瘍患者及 60% 胃癌病患可分離出此菌，顯示 Hp 與多種腸胃疾病有密切關係。近三十年來 Hp 被證實是人類慢性胃炎、消化性潰瘍及胃癌最重要的致病因子。世界衛生組織在 1994 年宣布將人類 Hp 列為第一類致癌物質(Class I carcinogen)。

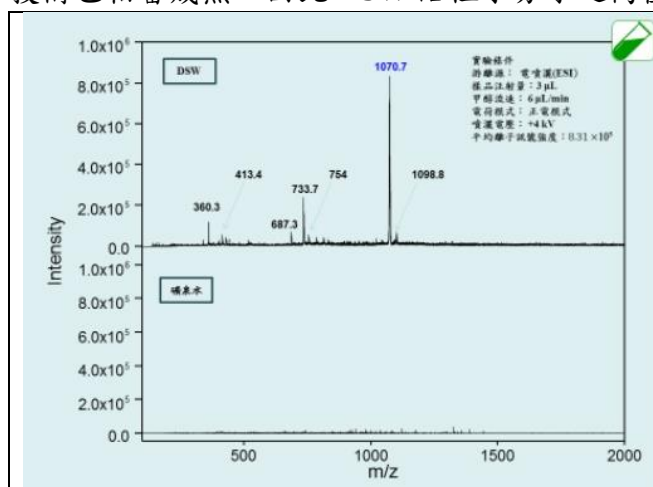
世界超過 50% 人口在消化系統上部帶原有 Hp，初步估計有二十幾億人口受苦於 Hp 所造成的胃部相關疾病。最近 10 年，含有質子幫浦抑制劑 (PPI) 及抗生素的三合一療法被視為清除 Hp 感染首選。然而，治療過程中伴隨着腹瀉、噁心嘔吐等副作用，服藥順從性不夠和抗藥性菌株的增加常導致除菌的失敗。初步治療失敗後，被推薦的二線療法包括他種抗生素的三合一療法及四合一療法，但是這些療法仍然無法克服因抗藥性菌株增加而造成的困擾。因此找出能有效預防和治療 Hp 感染的新成分或混合物，就有迫切的需要。目前的一些研究報告中，有機會在現階段被用來做臨床治療 Hp 的物質，包括：1) 益生菌 (probiotics) 如優格；2) 蔓越莓 (cranberry juice)；3) 唾液酸 (3'-sialyllactose)；4) 兒茶素 (tea catechin)；及 5) 一些烹飪用或醫藥用植物之萃取物等。

海洋深層水(Deep-sea water, DSW)得自低於海平面 200 公尺以下是富含高鎂、高鈣與高鉀離子與高營養成分或高有機成分之低溫、乾淨衛生之無污染水。近年，DSW 已被廣泛應用於食品加工業、農業、藥用與化妝品業。研究指出 DSW 具有抗肥胖與改善血糖。飲水中鎂不足會增加心血管病變之機會而含高鈣與鎂離子則會增加對心肌梗塞之保護效應。高鎂攝取會改善高血脂、降低代謝症候群與氧化壓力之發生率。DSW 在日本的研究也具有對抗食物附生病原菌和 Hp 感染的抗菌功能。這些資料顯示在體外試驗時 DSW 可能藉由內含高濃度的一些離子或物質以抑制 Hp 的作用。有報告指出在人體血清中的鎂濃度和胃 Hp 聚集於胃部有關聯，但原因不明。另外臨床研究指出雖然血清中的鎂離子濃度在有無 Hp 感染之狀況下沒有差別，但紅血球中與 Hp 之鎂離子濃度在 Hp 感染之病人有降低之趨勢(1.81 vs 2.14 mm/L for erythrocyte and 510.6 vs 729.2 µg/g for antral mucosa magnesium, $p < .001$)。增加鎂攝入量可以減低胃潰瘍發生。但真正成分與機轉卻無科學證據。

最近台師大團隊發現 DSW 中有特殊活性成份(圖一所示)，具有抑制 Hp 生長之重要性質。我們發現進行抗 Hp 的臨床試驗中發現飲用 DSW 二週對 Hp 感染患者的抗菌有效成分，非經由高鈣、高鎂離子及硬水所引起，而是 DSW 中的活性有機成分。DSW

萃取物，其係將 DSW 由逆滲透 (reverse osmosis, RO)與電透析(Electrodialysis, ED)之方法或是奈米過濾(nanofilter)之方法而經過多道之提取過程可得 DSW 特殊有機活性成分。台師大團隊已從成份之發現到其直接抑菌生長、動物試驗和臨床試驗證明海洋深層水之特殊成份在預防甚至治療具有明顯效果並已技轉廠商。以全球 Hp 菌感染之百分比>50%之數據而言。本團隊之研發產品與智慧財產權將是以運用新興海洋科技之重要成果並且確實有相當大的全球市場潛力。利用科學程序獲得之人體試驗結果提供未來量化產品作為全球之生醫用途是本技術、產品的營運模式。提取 DSW 活性成份之技術與製程為世界首例、而因 DSW 所提取高活性成份產生之生醫產品將可廣泛應用在腸胃保健預防與治療之輔助性商品。因此以開發之抗 Hp 產品在國際為首例因此具有廣泛國外市場之相當潛力。新產品之市場定位--DSW 有效成份可開發提升至抗 Hp 功能之領域，以與市場上以改變腸道菌相為導向產品做出區隔，加大產品線範圍。預計開發完成後，每年可為市場增加至少數十億元之營業額，對拓展外銷至亞洲非洲和歐美有很大之助益。競爭優勢分析-目前國內外尚無廠商進行相同類型產品。在台灣 Hp 感染發生率大於 50%。另外國外的患者加總起來的總數將會是很龐大的市場，保守估計 40%的人口有能力負擔並選擇 DSW 製成的產品，全球的市場將有十億人口，這豈不是一個龐大的市場。藉由全球專利的布局，及恰當的營運團隊，應有機會拓展市場到全球。

此外，台灣東部因大陸棚狹窄，離岸幾公里的距離深度陡降為 1000 公尺，採取 DSW 的水管不需太長，因此採水成本低。此外東部水質與日本開發 DSW 的條件相比不相上下。DSW 在產業運用技術方面包括海水淡化、養殖技術、食品加工技術等方面技術已相當成熟。因此 DSW 活性小分子之高值生醫應用研發正是藍金產業之代表。



圖一係為我們發明之海洋深層水萃取物可明顯降低胃幽門螺旋桿菌感染所放出之碳十三尿素呼吸數值之 DSW 為本團隊發明之海洋深層水萃取物，CMW 係為一般礦泉水。其質譜圖預知兩種製程可產生具不同成分之海洋深層水。