

新穎安全有效之 紅麴保健食品

撰文/潘子明

微生物與保健食品

依照衛生福利部定義，食品係指供人飲食或咀嚼之產品及其原料。而保健食品則是具有促進健康功效之食品。在台灣由於已實施健康食品管理法，健康食品已成為法律名詞，指的是保健食品經衛生福利部之安全性、功效性與安定性認證，符合健康食品相關規範，核准給予健康食品字號之產品。

保健食品或健康食品之所以有保健功效，乃因其中含有具保健功效之活性成分。目前用為保健或健康食品之原料，可依其來源分為三類：1. 微生物類：如常見的乳酸菌、紅麴、靈芝類、綠藻、酵母菌、香菇類等。2. 植物類：人參、銀杏葉、刺五加、大蒜、棗子、酪梨油、山白竹等植物常被用為保健食品原料，其中中草藥佔極大比率。由於台灣中草藥甚少自己生產，大多由中國大陸進口。3. 動物類：此類產品常用來製造保健食品者有雞精、魚油、燕窩製品、蜂王漿（乳）等。有些原料則可能由上述二或多種生物得來，如 DHA、EPA、膳食纖維、幾丁質、蛋白質及胜肽、核酸、維生素類、礦物質等。

台灣在微生物發酵產製食品之發酵技術上，已占世界鰲頭，如味精發酵產業曾是世界最大生產國。以微生物產製具保健功效之產品，比起動物或植物具有下列優勢：1. 微生物生長速率快，可在短時間內生成多量產物，發酵時程一般約在 5-10 天間，而植物生長約需 20-100 天，動物則需 90-200 天。2. 微生物菌株改良容易，可在短時間內獲得優

良菌株，而動、植物品種改良需較長時間。3. 微生物可在控制條件下（調節溫濕度）於較小空間（可立體培養）生產特異性代謝物。動植物相對的較不易於短時間與有限空間下，大量生產產物。

紅麴是微生物中黴菌的一種，在東方國家（尤其是中華民族與日本）被用為食品添加物已有千年以上歷史。早年紅麴常被用為食品色素或於發酵時利用其分泌酵素促進發酵作用，如用以製造酒、醋等食品。自 1979 年日本學者 Endo 教授發現其發酵產物中的莫那可林 K (monacolin K) 具有調降膽固醇功效後，紅麴才正式成為保健食品的生產菌株。筆者將紅麴米中分離所得紅麴菌株以傳統菌株改良方式，改良而得一株優良菌株，將其命名為 *Monascus purpureus* NTU 568 (以下簡稱 NTU 568)。(圖一)

紅麴發酵產物 monacolin K 之安全性

一般紅麴發酵產品之保健功效成分為莫那可林 K，早年在美國因其化學結構與降膽固醇藥物他汀 (statin) 結構相同，故美國 FDA 禁止含莫那可林之紅麴在美國以膳食補充劑販售，必須符合藥品規範才能以藥品方式販售。由於學術期刊對降膽固醇藥物他汀發表多篇引發橫紋肌溶解症等副作用之報告，美國 FDA 更在 2012 年發布警告：他汀類藥物可能引發肝損傷、喪失記憶、糖尿病及肌肉傷害之風險。

歐洲各國接著也於 2014 至 2016 年公告每人每天莫那可林之限量為 0-10 毫克 (圖二)。顯示雖然



培養於培養皿中之紅麴菌 NTU 568



顯微鏡下之紅麴菌 NTU 568

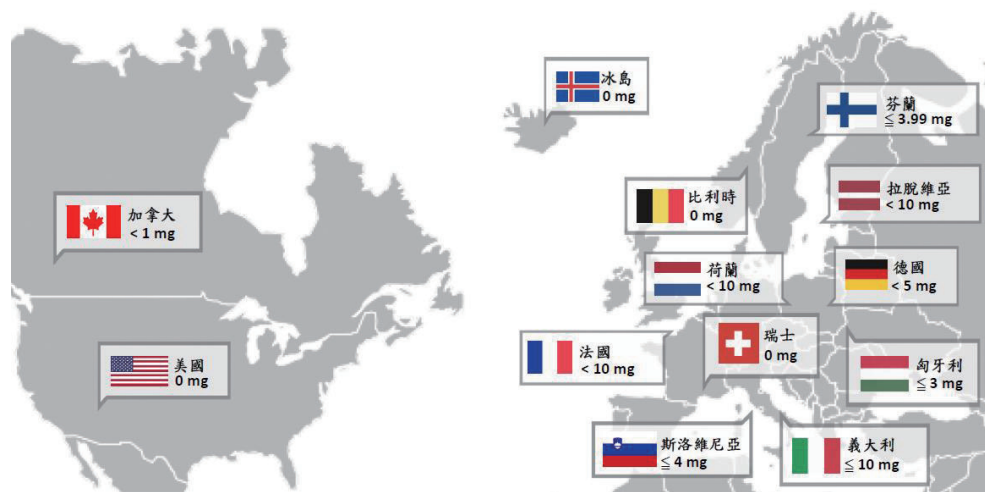
圖一 紅麴菌 *Monascus purpureus* NTU 568 之形態一

紅麴中之莫那可林可以抑制體內膽固醇的合成，而能調節血脂，但其引發的風險不容忽視。

在紅麴保健成分莫那可林有可能引發健康風險之情形下，乃使用紅麴菌株發酵米、甘藷、薏仁或山藥等之發酵產物，使用溶劑做一系列之萃取、經純化後再以核磁共振光譜儀 (nuclear magnetic resonance, NMR)、質譜儀 (mass, MS)、紅外線光譜儀 (infrared, IR) 與紫外線光譜儀 (ultraviolet, UV)

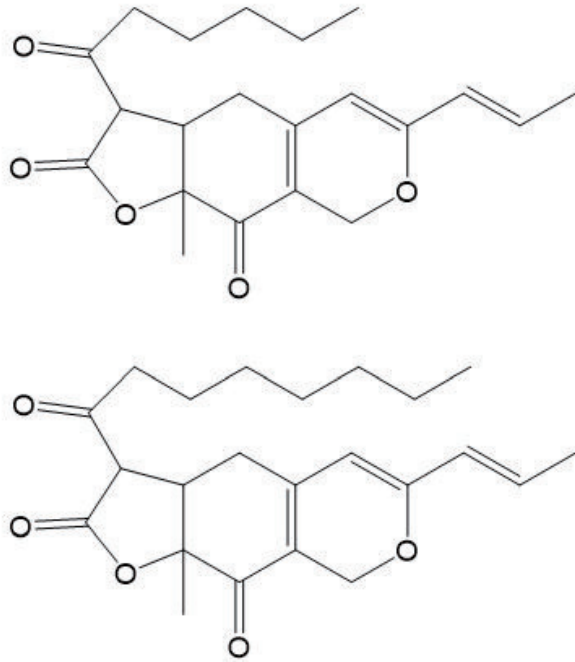
等光譜儀器進行結構資料之解析，共分離出 34 種純化合物，再以此 34 種純物質進行代謝症候群 (高血脂、高血糖、高血壓與肥胖) 與失智症之功效評估試驗，研發出含黃色素 monascin 與 ankaflavin (分子式各為 $C_{21}H_{26}O_5$ 與 $C_{23}H_{30}O_5$ ；兩種化合物之結構式如圖三所示) 之發酵產品，以下簡稱紅麴黃色發酵產品，稱為 Ankascin 568-R。

衛生福利部在審查健康食品時係將安全擺第



資料來源：Nutraingredients 2015 Feb; Nutraingredients 2016 Mar; Government of Canada 2014 Jun; Woodhead Publishing Limited 2015; Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; Woodhead Publishing Limited 2015.

圖二 歐美各國對紅麴保健食品中所含莫那可林訂定之每日限量標準



說明：Monascin與 ankaflavin 分子式各為 $C_{21}H_{26}O_5$ 與 $C_{23}H_{30}O_5$

圖三 Monascin (上) 與 ankaflavin (下) 之結構式

一位，安全性實驗數據審查通過後再審查功效性與安定性等相關資料。紅麴黃色發酵產品之安全性，係由 QPS Taiwan 公司依據 Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) Statement 之規範進行 (Study Number: T68213001-GN)。結果不論在臨床觀察、生理生化檢查上均無不良影響，並測得 Ankascin 568-R 的無不良可觀察副作用劑量 (no observed adverse effect level, NOAEL) 為 796.2 mg/kg/day，此為建議攝取量的 230 倍，證實產品之安全性。此外也由於安全性實驗數據完整，獲得美國食品藥物管理局 (Food & Drug Administration, FDA) 頒發保健膳食新成分 (New Dietary Ingredient, NDI) 證明，證明中對產品之敘述為 The product is safe for long term consumption.，對一種保健食品原料來說此為非常難得的評價。目前此產品為唯一可

以以膳食補充劑在美國販售之紅麴產品。

紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 調節血脂人體臨床試驗

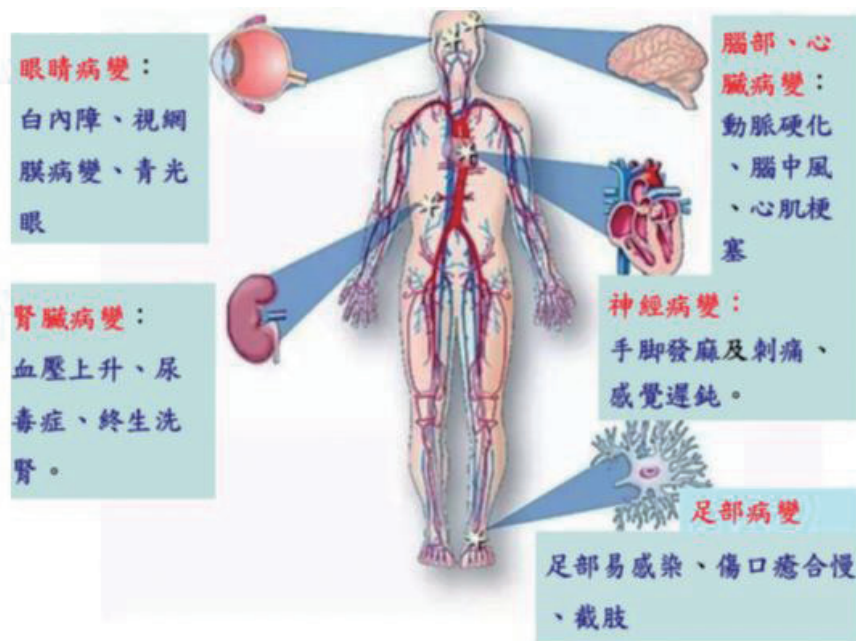
紅麴黃色發酵產品調節血脂人體臨床試驗 (許可字號：CHMUH No. CS12121) 之收案標準為年齡：20–65 歲；低密度脂蛋白膽固醇：130–190 mg/dL、總膽固醇 >180 mg/dL；身體質量指數 (BMI)：23–30 kg/m²；收案人數為安慰劑組與實驗組各 20 人。服用劑量為每日服用一顆膠囊 (550 mg) 含 110 mg 紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R。經 8 周後結果顯示，總膽固醇比第 0 周顯著降低 11.1% ($p < 0.05$)；而低密度脂蛋白膽固醇實驗組比安慰劑組下降了 20.4% ($p < 0.05$)，高密度脂蛋白膽固醇上升了 8.3%。目前文獻中除 NTU 568 菌株生產之紅麴外，並無紅麴可提升高密度脂蛋白膽固醇的報告。

紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 調節血糖人體臨床試驗

血糖即為血液中之葡萄糖。消化後的葡萄糖由小腸進入血液，並被運輸到各個細胞，為細胞主要能量來源。而胰島素乃一種蛋白質激素，由胰臟內胰島 β 細胞分泌，可代謝血糖而維持在正常值。缺乏胰島素會導致血糖過高而引發糖尿病，故治療糖尿病除飲食控制外常需注射胰島素。糖尿病之典型症狀為吃多、喝多與尿多的三多，以及體重減少的一少。

糖尿病最麻煩的是，罹患糖尿病一段時間以後，會出現很多併發症 (圖四)，最終常導致洗腎、青光眼或截肢，是非常麻煩的代謝疾病。

紅麴黃色發酵產品調節血糖人體臨床試驗 (許可字號：CHMUH No. CS12120) 之收案標準為年齡：20–65 歲；飯後血糖值：100–125 mg/dL；糖化血色素 (HbA1c)：5.7–6.4% mg/dL；身體質量指數 (BMI)：23–30 kg/m²；收案人數為安慰劑組與實驗組各 20 及 19 人。服用劑量為每日服用兩顆膠囊共含 220 mg 紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R。經 8 周後結果顯



圖四 糖尿病併發症

示，飯後血糖值比第 0 周顯著降低 9.3% ($p < 0.05$)。NTU 568 紅麴菌株發酵產物可以有效改善糖尿病之研究成果，曾被食品與機能學術期刊選為封面故事 (Cover Image)。

紅麴黃色發酵產品以包括安全性、功效性與安定性實驗數據向衛生福利部申請健康食品，分別於 2015 年 12 月 2 日與 2017 年 4 月 20 日獲得調節血脂與調節血糖雙重認證之健康食品 (衛部健食字第 A00289 號)。其中調節血脂部分，通過之功效敘述為 1. 有助於降低血清中總膽固醇；2. 有助於降低血清中三酸甘油酯與 3. 有助於提升血中 HDL 及降低 LDL。而調節血糖，通過功效之敘述為：對禁食血糖偏高者具有輔助調節血糖作用。

紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 調節血壓人體臨床試驗

當血管被血栓阻塞，血液不易在血管內流通，為了讓組織得到足夠養分，就必須以更大壓力 (即血壓) 來運送養分，故高血壓常與高膽固醇同時罹患。以紅麴黃色發酵產品進行之人體臨床評估 (許

可字號：TCHIRB No. 1001013)，收案標準為年齡 20–65 歲；收案對象為 21 名原發性高血壓患者，其收縮壓 (SBP) 或舒張壓 (DBP) 在 130-179 或 85-109 mmHg 範圍內。將此 21 名患者隨機分配在安慰劑組 ($n=10$) 和實驗組 ($n=11$)。服用劑量為每日服用一顆膠囊 (550 mg) 含 110 mg 紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R。血壓在 8 周試驗期間內每 2 周測量一次。經 8 周後結果顯示，收縮壓 (SBP) 由原來 141.6 ± 12.0 mmHG 降到 133.9 ± 14.4 mmHG (下降 5.44%) ($P < 0.05$)；而舒張壓 (DBP) 則由 91.7 ± 8.1 mmHg 降至 84.8 ± 7.4 mmHg (下降 7.63%) ($P < 0.05$)。

茲將紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 所進行之人體臨床試驗彙整如表一。

紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 不易形成體脂肪評估試驗

肥胖為近年世界各國在健康上最嚴重的問題之一，因為隨著體重增加，三高 (高血脂、高血壓與高血糖) 隨之而來，尤其在人們外食機會增加、運動量不斷減少下，肥胖乃隨之而來。如何減重是全

表一 紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 所進行之調節血糖、血脂與血壓人體臨床試驗

人體臨床試驗名稱	臨床試驗(IRB) 許可字號	臨床試驗時間	執行單位
紅麴 Ankascin 568-R 品調節血糖人體臨床試驗	CHMUH No. CS12120	2012 年11月至2014年11月	中山醫學大學附設醫院
紅麴 Ankascin 568-R 產品調節血脂人體臨床試驗	CHMUH No. CS12121	2012 年11月至2014年11月	中山醫學大學附設醫院
紅麴 Ankascin 568-R 產品調節血壓人體臨床試驗	TCHIRB No. 1001013	2012 年1月至2013年7月	台北聯合醫院忠孝院區

世界衛生健康單位極度關心之議題。

為探討紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 對高脂肪飲食誘導之肥胖模式老鼠肥胖之改善效果，以含 26.7% 奶油粉 (butter powder) 誘導肥胖鼠，在餵飼紅麴黃色發酵產品共 8 周後，發現體重增加量、腎臟周圍脂肪墊總重與副睪周圍脂肪墊總重均顯著減少 (分別減少 21.5%、26.5% 與 20.2%)。除體重外，腎臟周圍脂肪墊總重與副睪周圍脂肪墊總重為衛福部在肥胖評估上所建議量測之指標。由以上結果得知此三項指標均有明顯改善效果。研究進一步以細胞模式探討其改善肥胖機制，發現紅麴發酵產物對 3T3-L1 前脂肪細胞有抑制增生及分化效果；對成熟脂肪細胞則其脂解活性增加，將脂肪分解而使細胞中三酸甘油酯含量顯著減少。而由動物試驗確認紅麴發酵產物抗肥胖效果，來自脂解活性增加與降低食慾。

紅麴黃色發酵產品抗肥胖效果之成果於 2012 年 9 月 26 日獲得中國「一種可對抗體脂肪形成的紅麴生成成份組合物及其製造方法」之專利。由於紅麴在改善代謝症候群之研究，先後發表近 50 篇研究論文，食品與機能 (Food & Function) 學術期刊編輯委員邀稿，撰寫《monascin 與 ankaflavin 減緩代謝症候群—透視紅麴機能性食品》綜述 (review) 文章，於 2017 年發表於該期刊。

紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 改善阿茲海默症學習記憶能力之動物評估試驗

阿茲海默症之學習記憶能力改善評估試驗，最困難者為模式動物之誘導。在實驗室曾以不同模式

進行評估，包括以輸注類澱粉樣蛋白誘導阿茲海默症模式鼠、以鋁誘導阿茲海默症模式鼠或基因轉殖鼠進行評估，也與其他台大同仁合作，以線蟲模式評估。其中以輸注類澱粉樣蛋白誘導阿茲海默症模式鼠最為困難，必須將大鼠腦部開刀，以腦部定位儀找到海馬迴組織，再將裝有可誘導阿茲海默症之類澱粉樣蛋白之迷你馬達埋入皮下，精準地將類澱粉樣蛋白輸注進入海馬迴組織以誘導阿茲海默症模式鼠。此手術不易進行，常因感染導致實驗大鼠死亡。

以各類方法誘導得到模式鼠後，餵飼紅麴黃色發酵產品，再以明、暗室設備進行被動迴避試驗；以水迷宮進行參考記憶試驗、空間性探測試驗與工作記憶試驗，評估行為試驗之學習記憶能力之改善效果。所有上述行為試驗完成後，將大鼠之海馬迴組織取出，以免疫染色法測定堆積於海馬迴組織之類澱粉蛋白的量，其量越少表示改善效果越好。茲將以輸注類澱粉樣蛋白誘導阿茲海默症模式鼠進行之紅麴發酵產物改善效果列示如下表二，而各組實驗動物海馬迴組織免疫染色圖則如圖五所示， $A\beta 40$ 經免疫染色後呈現棕色，由圖可得知餵飼紅麴發酵產物可顯著改善海馬迴組織堆積之類澱粉樣蛋白。

紅麴黃色發酵產品 Ankascin 568-R 改善阿茲海默症學習記憶能力之人體臨床試驗

為證實紅麴黃色發酵產品對阿茲海默症患者學習記憶能力之改善效果，乃於台北市近郊之安順安養中心進行一小規模人體試驗。試驗係將阿茲海默症長者分成安慰劑組與服用紅麴黃色發酵產品組。服

表二 Ankascin 568-R對阿茲海默症模式鼠各指標改善情形

被動迴避試驗	水迷宮之參考記憶試驗	水迷宮之空間性探測試驗	水迷宮之工作記憶試驗	海馬迴沉積類澱粉蛋白
改善 51.5%	改善 11.6%	改善20.8%	改善 14.0%	顯著降低

用之安慰劑或紅麴黃色發酵產品膠囊劑量為每天 2 g。試驗期間為服用安慰劑或紅麴黃色發酵產品膠囊 9 個月後兩組互換，服用相同劑量再進行 9 個月，整個試驗共進行 18 個月。此期間每個月進行痛苦指標

(The Distress Scale) 與感情行為指標 (The Emotional Behavior Scale) 測量，每三個月進行簡易智能量表 (The Mini-Mental Status Examination, MMSE) 測定，每九個月做血清脂質分析，包括血清總膽固醇與低密度脂蛋白膽固醇。

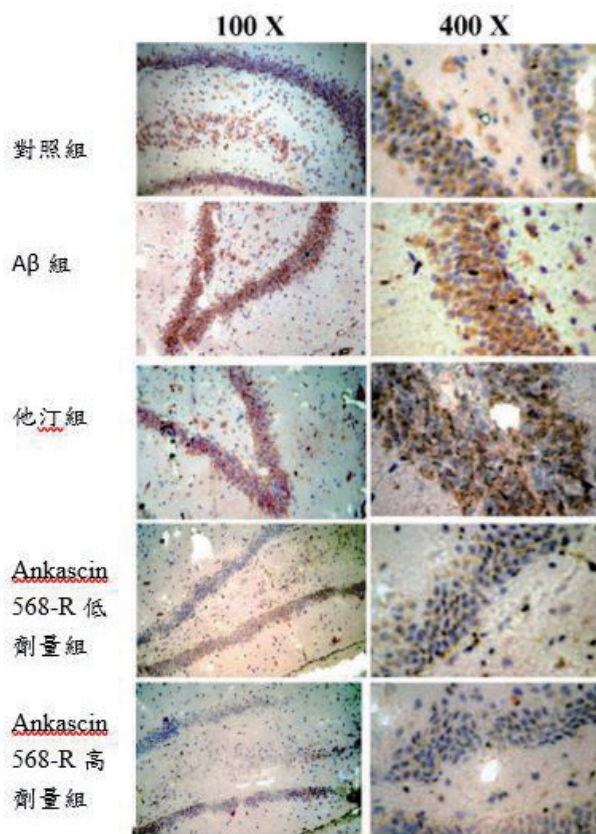
簡易智能量表、痛苦指標與感情行為指標為失智症記憶學習能力常檢測項目，由試驗結果得知紅麴黃色發酵產品對阿茲海默症患者學習記憶能力之改善效果極為良好 (表三)。

國外廠商以 NTU 568 所生產之原料 Ankascin 568-R 為功效成分設計之產品

紅麴從被使用為食品色素或應用其酵素進行食品加工，進展到對代謝症候群與老人失智症均有改善效果，使原本價值不高之食品添加物，轉變為對高齡社會非常實用的保健食品，使這傳統食品的新穎應用受到重視。目前在美國、加拿大、義大利、比利時、泰國、馬來西亞、中國大陸與埃及等國皆已使用 NTU 568 發酵之黃色素原料 Ankascin 568-R 於其國內製成在地產品販售。

結論

紅麴在東方國家被使用為食品添加劑已有幾千年歷史，或以其紅色色素增加人們對食品的喜愛度，或以其所含酵素用於製備各類發酵食品，如製造紅麴酒、紅糟肉等，此可謂紅麴應用的 1.0 版。



圖五 Ankascin 568-R 低劑量組與高劑量組顯著降低 Aβ 40 累積量

表三 Ankascin 568-R對阿茲海默症人體臨床試驗各指標改善情形

簡易智能量表	痛苦指標	感情行為指標	血清總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇
改善 7.23%	改善 6.67%	改善11.5%	改善 13.7%	改善 20.7%

自從日本學者 Endo 教授發現紅麴發酵產物中之 monacolin K 具有降膽固醇功效後，紅麴便成為保健食品，而廣受醫藥界重視，紅麴的經濟價值大大提高，此可謂紅麴應用的 2.0 版。經過更精進的研究，紅麴黃色素在保健功效上，不但效果比傳統使

用之 monacolin K 更好，保健種類也更多樣化，這應可稱為紅麴應用的 3.0 版。希望所有紅麴研發的同好們，繼續努力，共同創造 4.0、5.0 甚至 6.0 版之紅麴，以造福所有的紅麴愛好者。

AgBio

潘子明 台灣大學 生化科技系 名譽教授

參考文獻

1. Endo, A. (1979) *Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species*. J Antibiot (Tokyo). 32: 852-854.
2. FDA Consumer Health Information/U.S. Food and Drug Administration, February 2012.
3. Hsu, Y. W., Hsu, L. C., Liang, Y. H., Kao, Y. H., Pan, T. M. (2010) *Monaphilones A-C, three new antiproliferative azaphilone derivatives from Monascus purpureus*. J Agri Food Chem. 58: 8211-8216.
4. Hsu, L. C., Hsu, Y. W., Liang, Y. H., Kao, Y. H., Pan, T. M. (2010) *Anti-tumor and anti-inflammatory properties of ankaflavin and monaphilone A from Monascus purpureus NTU 568*. J Agri Food Chem. 59: 1124-1130.
5. Liu, S. F., Wang, Y. R., Shen, Y. C., Chen, C. L., Huang, C. N., Pan, T. M., Wang, C. K. (2018) *A randomized, double-blind clinical study of the effects of Ankascin 568 plus on blood lipid regulation*. J Drug Food Anal. 26: 393-400.
6. Lee, C. L., Kung, Y. H., Wu, C. L., Hsu, Y. W., Pan, T. M. (2010) *Monascin and ankaflavin act novel hypolipidemic and high density lipoprotein cholesterol-raising agents in red mold dioscorea*. J Agri Food Chem. 58: 9013-9019.
7. Lee, C. L., Wen, J. Y., Hsu, Y. W., Pan, T. M. (2018) *The blood lipid regulation of Monascus-produced monascin and ankaflavin via the suppression of low-density lipoprotein cholesterol assembly and stimulation of apolipoprotein A1 expression in liver*. J Microb Immun Infect. 51: 27-37.
8. Wang, Y. R., Liu, S. F., Shen, Y. C., Chen, C. L., Huang, C. N., Pan, T. M., Wang, C. K. (2017) *A randomized, double-blind clinical study to determine the effect of ANKASCIN 568 plus on blood glucose regulation*. J Drug Food Anal. 25: 409-416.
9. Hsu, W. H. & Pan, T. M. (2014) *A novel PPA γ agonist monascin potentially applied in diabetes prevention*. Food & Funct. 5: 1334-1340.
10. Chen, C. L., Tseng, J. H., Pan, T. M. and Hsiao, S. H. (2017) *A randomized, double-blind clinical study on blood pressure reduction and blood lipid profile amelioration on treatment with Ankascin 568*. Chin J Phys. 60: 158-165.
11. Chen, W. P., Ho, B. Y., Lee, C. L., Lee, C. H. and Pan, T. M. (2008) *Red mold rice prevents the development of obesity, dyslipidemia and hyperinsulinemia induced by high-fat diet*. Int. J. Obes. (2008) 32: 1694-1704.
12. Lin, C. H., Lin, T. H. and Pan, T. M. (2017) *Alleviation of metabolic syndrome by monascin and ankaflavin: the perspective of Monascus functional foods*. Food Funct. 8: 2102-2109.
13. Lee, C. L., Lin, P. Y., Hsu, Y. W., and Pan, T. M. (2015) *Monascus-fermented monascin and ankaflavin improve the memory and learning ability in amyloid β -protein intracerebroventricular-infused rat via the suppression of Alzheimer's disease risk factors*. J Fun Food 18: 387-399.
14. Chen, C. L., Chang, K. Y. and Pan, T. M. (2016) *Monascus purpureus NTU 568 fermented product improves memory and learning ability in rats with aluminum-induced Alzheimer's disease*. J Fun Food 21: 167-177.
15. Shi, Y. C., Pan, T. M. and Liao, H. C. (2016) *Monascin from Monascus-fermented products reduces oxidative stress and amyloid- β toxicity via DAF-16/FOXO in Caenorhabditis elegans*. J. Agric. Food Chem. 64: 7114-7120.