



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I746486 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：105138527

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 23 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/07 (2006.01)**A61K35/74 (2015.01)**A61P37/02 (2006.01)*

(30)優先權：2015/11/23 英國

1520638.6

(71)申請人：英商 4 D 製藥研究有限公司 (英國) 4D PHARMA RESEARCH LIMITED (GB)
英國(72)發明人：慕得 映姆科 伊莉莎白 MULDER, IMKE ELISABETH (NL)；赫特 艾咪 貝
絲 HOLT, AMY BETH (GB)；墨克拉斯基 尚尼 瑪利 MCCLUSKEY, SEANIN
MARIE (IE)；藍儂 葛雷尼 克萊爾 LENNON, GRAINNE CLARE (IE)；亞曼德
蘇艾德 AHMED, SUAAD (NL)

(74)代理人：陳長文

(83)生物材料寄存：

食品工業發展研究所生物資源保存及研究中心 BCRC 910764 2017 年 01 月 19 日

(56)參考文獻：

CN 104160014A

NCBI GenBank: NR_104803.1, Faecalicatena contorta strain DSM 3982
16S ribosomal RNA [online] [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/
NR_104803.1#feature_NR_104803.1_rRNA_0](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_104803.1#feature_NR_104803.1_rRNA_0)NCBI GenBank: NR_117147.1, Faecalicatena contorta strain DSM 3982
16S ribosomal RNA [online] [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/
NR_117147.1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_117147.1)

審查人員：吳淑君

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

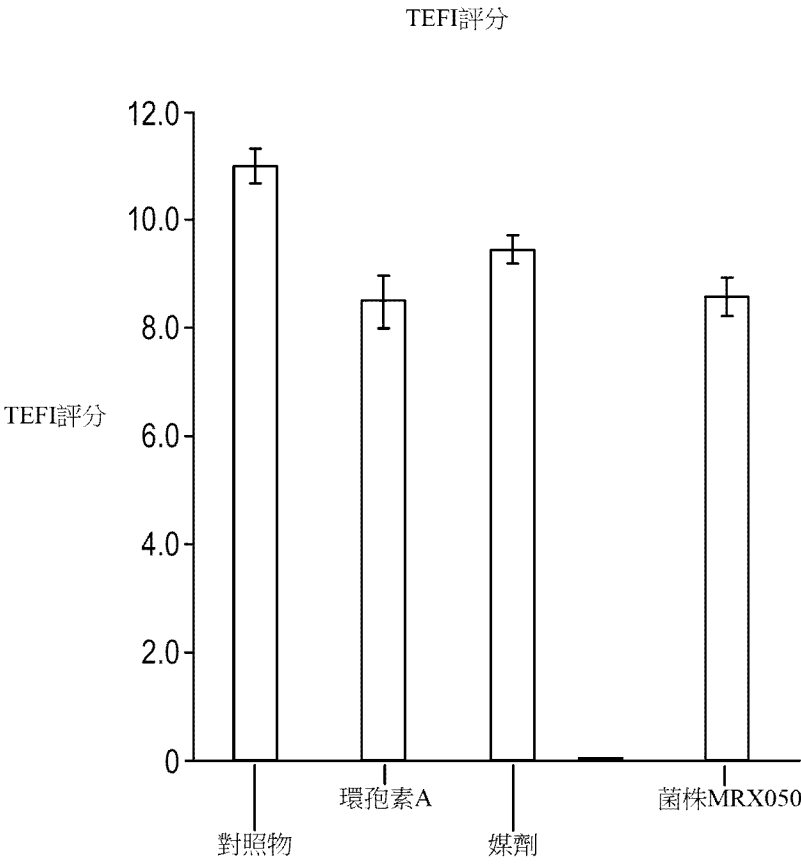
包含細菌菌株之組合物

(57)摘要

本發明提供包含細菌菌株之組合物，其用於治療及預防發炎性及自體免疫性疾病。

The invention provides compositions comprising bacterial strains for treating and preventing
inflammatory and autoimmune diseases.

指定代表圖：



【圖2】



I746486

公告本

【發明摘要】

申請日:105/11/23

IPC分類:

A61K 35/74 (2015.01)

A61P 37/02 (2006.01)

【中文發明名稱】

包含細菌菌株之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【中文】

本發明提供包含細菌菌株之組合物，其用於治療及預防發炎性及自體免疫性疾病。

【英文】

The invention provides compositions comprising bacterial strains for treating and preventing inflammatory and autoimmune diseases.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含細菌菌株之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【技術領域】

本發明處於包含自哺乳動物消化道分離之細菌菌株的組合物及此類組合物在治療疾病中之用途的領域。

【先前技術】

認為人類腸在出生前為無菌的，但其在出生之後立即暴露於多種多樣的母體及環境微生物中。此後，發生微生物定殖及繼承之動態時段，其受諸如遞送模式、環境、膳食及宿主基因型之因素影響，該等因素均影響腸道微生物群之組成，尤其在生命早期。隨後，微生物群穩定化且變得像成人[1]。人類腸道微生物群含有超過500-1000種不同系統型，該等系統型基本上屬於兩種主要細菌門：擬桿菌門及厚壁菌門[2]。在人類腸道之細菌定殖中出現的成功共生關係得到多種多樣的代謝、結構、保護及其他有益功能。經過定殖之腸道的代謝活性增強確保在其他情況下難消化之膳食組分降解，釋放為宿主提供重要營養來源之副產物。類似地，腸道微生物群之免疫重要性得到充分認識，並且例示性於具有受損之免疫系統的無菌動物中，該免疫系統在引入共生細菌後得到功能復原[3-5]。

已在諸如發炎性腸病(IBD)之胃腸病症中記錄微生物群組成之劇烈變化。舉例來說，在IBD患者中，梭菌屬集群XIVa細菌之水準降低，而大腸桿菌之數目增加，表明腸道內共生體及病生菌之平衡便宜[6-9]。有趣的

是，此微生物菌群失調亦與T效應細胞群體之不平衡相關聯。

在認識到某些細菌菌株對動物腸道可能具有之潛在正面作用的情況下，已提出用於治療各種疾病之各種菌株(參見例如[10-13])。另外，已提出用於治療不與腸直接相關之各種發炎性及自體免疫性疾病的某些菌株(包括大多乳桿菌及雙叉桿菌菌株)(綜述參見[14]及[15])。然而，介於不同疾病與不同細菌菌株之間的關係及特定細菌菌株對腸道及在全身性水準下及對任何特定類型之疾病的精確作用未得到充分表徵。

已發現來自化膿性鏈球菌、乾酪乳桿菌及各種真桿菌(*Eubacterium*)菌株(包括扭曲真桿菌(*E. contortum*))之細胞壁碎片誘發慢性多發性關節炎及關節炎症(參見[16])。

在此項技術中要求治療發炎性及自體免疫性疾病之新方法。亦需要表徵腸道細菌之潛在作用以使得可研發使用腸道細菌之新療法。

【發明內容】

本發明人已研發出用於治療及預防發炎性及自體免疫性疾病之新療法。特定言之，本發明人已研發出用於治療及預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀的新療法。特定言之，本發明人已鑑別出，來自真桿菌屬之細菌菌株可對治療及預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀有效。如實例中所描述，經口投與包含扭曲真桿菌之組合物可在葡萄膜炎之小鼠模型中降低發炎性反應(包括Th17發炎性反應)之嚴重性。

因此，在第一實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀的方法中。本發明人已鑑別出，用來自此種之細菌菌株處理可在由IL-17及Th17路徑介導之發炎性及自體免疫性疾病的小鼠模型中提供臨床益處，

可降低作為Th17路徑一部分之細胞激素(包括IL-17)的水準，且可緩解Th17發炎性反應。

在特定實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於治療或預防選自由以下組成之群之疾病或病狀的方法中：葡萄膜炎；癌症，諸如乳癌、肺癌、肝癌、結腸癌或卵巢癌；多發性硬化症；關節炎，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年期特發性關節炎；視神經脊髓炎(德維克氏病(Devic's disease))；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；全身性紅斑狼瘡；發炎性腸病，諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎；乳糜瀉；哮喘，諸如過敏性哮喘或嗜中性白血球性哮喘；慢性阻塞性肺病(COPD)；鞏膜炎；脈管炎；白塞氏病(Behcet's disease)；動脈粥樣硬化；異位性皮炎；肺氣腫；齒根骨膜炎；過敏性鼻炎；及同種異體移植排斥。來自真桿菌屬之細菌菌株對Th17發炎性反應及由IL-17及Th17路徑介導之疾病所展示的作用可為由IL-17及Th17路徑介導之其他疾病及病狀(諸如上文所列之彼等疾病及病狀)提供治療益處。

在尤佳實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於治療或預防葡萄膜炎，諸如後葡萄膜炎之方法中。本發明人已鑑別出，用真桿菌菌株處理可在葡萄膜炎之小鼠模型中降低疾病發生率及疾病嚴重程度，且可預防或減少視網膜損傷。在較佳實施例中，本發明提供一種包含扭曲真桿菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療葡萄膜炎。使用扭曲真桿菌之組合物可對治療葡萄膜炎尤其有效。

在其他較佳實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於治療或預防哮喘，諸如嗜中性白血球性哮喘或過敏性哮喘

之方法中。用真桿菌菌株治療可減少嗜中性白血球及嗜伊紅血球向肺中之補充，其可幫助治療或預防哮喘。在某些實施例中，該組合物用於治療或預防嗜中性白血球性哮喘或嗜伊紅血球性哮喘之方法中。本發明之組合物可對治療或預防嗜中性白血球性哮喘及嗜伊紅血球性哮喘尤其有效。實際上，在某些實施例中，該組合物用於在治療或預防哮喘中減少嗜中性白血球性發炎性反應之方法中，或該組合物用於在治療或預防哮喘中減少嗜伊紅血球性發炎性反應之方法中。在較佳實施例中，本發明提供一種包含扭曲真桿菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療哮喘，且特定言之嗜伊紅血球性或過敏性哮喘。另外，扭曲真桿菌可能在哮喘模型中具有對嗜中性白血球尤其明顯之作用，且用扭曲真桿菌治療可對治療嗜中性白血球性哮喘尤其有效。

在其他較佳實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於治療或預防類風濕性關節炎之方法中。用真桿菌菌株處理可在類風濕性關節炎之小鼠模型中提供臨床益處且減少關節腫脹。在較佳實施例中，本發明提供一種包含扭曲真桿菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療類風濕性關節炎。使用扭曲真桿菌之組合物可對治療類風濕性關節炎尤其有效。

在其他較佳實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於治療或預防多發性硬化症之方法中。用真桿菌菌株處理可在多發性硬化症之小鼠模型中降低疾病發生率及疾病嚴重程度。在較佳實施例中，本發明提供一種包含扭曲真桿菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療多發性硬化症。使用扭曲真桿菌之組合物可對治療多發性硬化症尤其有效。

在其他較佳實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株的

組合物，其用於治療或預防癌症，諸如乳癌、肺癌或肝癌之方法中。包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物可在乳癌、肺癌或肝癌之小鼠模型中減少腫瘤生長。在某些實施例中，該組合物用於在治療癌症中減小腫瘤尺寸或預防腫瘤生長之方法中。在某些實施例中，本發明提供一種包含扭曲真桿菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療癌症。

在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀中減少IL-17產生或減少Th17細胞分化的方法中。特定言之，本發明之組合物可用於在治療或預防哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症、葡萄膜炎或癌症中減少IL-17產生或減少Th17細胞分化。較佳地，本發明提供包含扭曲真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其用於在治療或預防哮喘、類風濕性關節炎、多發性硬化症、葡萄膜炎或癌症中減少IL-17產生或減少Th17細胞分化。

在某些實施例中，組合物用於具有升高之IL-17水準或Th17細胞的患者中。真桿菌菌株對與Th17發炎性反應強相關之葡萄膜炎所展示的作用意謂真桿菌菌株可能尤其有益於此類患者。

在本發明之較佳實施例中，組合物中之細菌菌株為扭曲真桿菌之細菌菌株。亦可使用緊密相關之菌株，諸如16s rRNA序列與扭曲真桿菌之細菌菌株的16s rRNA序列至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致的細菌菌株。較佳地，該細菌菌株之16s rRNA序列與SEQ ID NO:1、2、3或4至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致。較佳地，序列一致性係相對於SEQ ID NO:4。較佳地，用於本發明中之細菌菌株具有由SEQ ID NO:4表示之16s rRNA序列。

在某些實施例中，本發明之組合物用於經口投與。經口投與本發明

之菌株可對治療IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀有效。另外，經口投藥對於患者及醫師為便利的，且允許遞送至腸中及/或部分或完全在腸中定殖。

在某些實施例中，本發明之組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

在某些實施例中，本發明之組合物包含已經凍乾之細菌菌株。凍乾為用於製備允許遞送細菌之穩定組合物的有效且便利之技術。

在某些實施例中，本發明提供一種包含如上文所描述之組合物的食物產品。

在某些實施例中，本發明提供一種包含如上文所描述之組合物的疫苗組合物。

另外，本發明提供一種治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀的方法，其包含投與包含真桿菌屬之細菌菌株的組合物。

在研發上文之發明中，本發明人已鑑別出且表徵尤其適用於療法之細菌菌株。展示本發明之扭曲真桿菌菌株對治療本文所描述之疾病，諸如葡萄膜炎有效。因此，在另一態樣中，本發明提供一種扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或其衍生物的細胞。本發明亦提供包含此類細胞之組合物，或此類細胞的生物學純培養物。本發明亦提供一種扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或其衍生物的細胞，其用於療法，特定言之用於本文所描述之疾病的療法中。

【圖式簡單說明】

圖1：葡萄膜炎之小鼠模型-對照組中之TEFI評分。資料以平均值±

SEM形式呈現。

圖2：葡萄膜炎之小鼠模型-第28天之TEFI評分。資料以平均值±SEM形式呈現。

【實施方式】

細菌菌株

本發明之組合物包含真桿菌屬之細菌菌株。實例展現，此屬之細菌適用於治療或預防葡萄膜炎及由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀。較佳細菌菌株為扭曲真桿菌種之細菌菌株。

本發明提供一種真桿菌，例如一種扭曲真桿菌，其用於療法中，例如用於治療或預防發炎性及/或自體免疫性疾病。類似地，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株，例如扭曲真桿菌的組合物，其用於療法中，例如用於治療或預防發炎性及/或自體免疫性疾病。在某些實施例中，本發明之組合物包含真桿菌，例如扭曲真桿菌，且不含有任何其他細菌屬。在某些實施例中，本發明之組合物包含真桿菌之單一種，例如扭曲真桿菌，且不含有任何其他細菌種。在某些實施例中，本發明之組合物包含真桿菌之單一菌株，例如扭曲真桿菌之單一菌株，且不含有任何其他細菌菌株或種。

用於本發明中之真桿菌種的實例包括扭曲真桿菌 (*Eubacterium contortum*)、斷鏈真桿菌 (*Eubacterium fissicatena*)、黏液真桿菌 (*Eubacterium limosum*)、直腸真桿菌 (*Eubacterium rectale*)及產氣真桿菌 (*Eubacterium aerofaciens*)。真桿菌為革蘭氏陽性、絕對厭氧、非孢子形成之棒，其不產生丙酸或乳酸作為主要酸產物[17]。扭曲真桿菌之模式菌株為ATCC 25540 = DSM 3982 [17]。扭曲真桿菌菌株DSM 3982之16S rRNA基因序列的GenBank寄存編號為FR749945、FR749946及L34615

(本文揭示為SEQ ID NO:1-3)。例示性扭曲真桿菌菌株描述於[17]中。

在一些實施例中，用於本發明中之真桿菌種不為凸腹真桿菌(*Eubacterium ventriosum*)。在一些實施例中，用於本發明中之真桿菌種不為挑剔真桿菌(*Eubacterium eligens*)。在一些實施例中，用於本發明中之組合物不包含凸腹真桿菌。在一些實施例中，用於本發明中之組合物不包含挑剔真桿菌。

在實例中測試之扭曲真桿菌細菌在本文中稱為菌株MRX050。所測試之MRX050菌株的16S rRNA序列提供於SEQ ID NO:4中。菌株MRX050由4D Pharma Research Ltd. (Life Sciences Innovation Building, Aberdeen, AB25 2ZS, Scotland)於2016年11月15日在國際寄存單位NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB21 9YA, Scotland)寄存，且指定寄存編號NCIMB 42689。MRX050於106年1月19日以寄存編號BCRC910764寄存於食品工業發展研究所。術語「MRX050」及「MRx0050」在本文中可互換地使用。

亦預期與在實例中所測試之菌株緊密相關的細菌菌株對治療或預防葡萄膜炎及由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀有效。在某些實施例中，用於本發明中之細菌菌株的16s rRNA序列與扭曲真桿菌之細菌菌株的16s rRNA序列至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致。較佳地，用於本發明中之細菌菌株的16s rRNA序列與SEQ ID NO:1、2、3或4至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致。較佳地，序列一致性係相對於SEQ ID NO:4。較佳地，用於本發明中之細菌菌株具有由SEQ ID NO:4表示之16s rRNA序列。

亦預期作為菌株MRX050（特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050）及ATCC 25540之生物型的細菌菌株對治療或預防葡萄膜炎及由

IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀有效。生物型為具有相同或極類似生理學及生物化學特徵之緊密相關菌株。

作為菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540之生物型且適合用於本發明中的菌株可藉由對菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540的其他核苷酸序列進行定序來鑑別。舉例而言，可對基本上完整基因組進行定序，且用於本發明中之生物型菌株可跨其完整基因組之至少80% (例如跨至少85%、90%、95%或99%，或跨其完整基因組)具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%序列一致性。舉例而言，在一些實施例中，生物型菌株跨其基因組之至少98%具有至少98%序列一致性，或跨其基因組之99%具有至少99%序列一致性。用於鑑別生物型菌株的其他適合之序列可包括hsp60或重複序列，諸如BOX、ERIC、(GTG)₅或REP[18]。生物型菌株之序列可與菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540的相對應序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%序列一致性。在一些實施例中，生物型菌株之序列與寄存為NCIMB 42689之菌株MRX050的相對應序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%序列一致性，且該生物型菌株包含與SEQ ID NO:4至少99%一致(例如至少99.5%或至少99.9%一致)之16S rRNA序列。在一些實施例中，生物型菌株之序列與寄存為NCIMB 42689之菌株MRX050的相對應序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%序列一致性，且該生物型菌株具有SEQ ID NO:4之16S rRNA序列。

或者，作為菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之

MRX050)或ATCC 25540之生物型且適合用於本發明中的菌株可藉由使用菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540及限制性片段分析及/或PCR分析，例如藉由使用經螢光擴增之片段長度多形現象(FAFLP)及重複DNA元件(rep)-PCR指紋識別、或蛋白質特徵、或部分16S或23s rDNA定序來鑑別。在較佳實施例中，此類技術可用於鑑別其他扭曲真桿菌菌株。

在某些實施例中，作為菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540之生物型且適合用於本發明中的菌株為當藉由經擴增核糖體DNA限制分析(ARDRA)來分析時，例如當使用Sau3AI限制酶時提供與菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540相同之模式的菌株(例示性方法及指導參見例如19])。或者，生物型菌株鑑別為與菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540具有相同碳水化合物發酵模式的菌株。

適用於本發明之組合物及方法中的其他扭曲真桿菌菌株，諸如菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540的生物型可使用任何適當方法或策略，包括實例中所描述之分析來鑑別。舉例而言，用於本發明中之菌株可藉由以下來鑑別：在厭氧YCFA中培養及/或將細菌投與至II型膠原蛋白誘發之關節炎小鼠模型中，且隨後評定細胞激素水準。特定言之，具有與菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540類似之生長模式、代謝類型及/或表面抗原的細菌菌株可適用於本發明。適用之菌株將具有與菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或ATCC 25540相當之免疫調節

活性。特定言之，生物型菌株將對葡萄膜炎疾病模型引起與實例中所示作用相當的作用，其可藉由使用實例中所描述之培養及投藥方案來鑑別。

本發明之尤佳菌株為菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)。此為在實例中所測試之例示性菌株，且展示其對治療疾病有效。因此，本發明提供一種扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或其衍生物的細胞，諸如經分離之細胞。本發明亦提供一種包含扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或其衍生物之細胞的組合物。本發明亦提供扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)的生物學純培養物。本發明亦提供一種扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)或其衍生物的細胞，其用於療法，特定言之用於本文所描述之疾病的療法中。扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)的衍生物可為子代菌株(後代)或由原始菌株培養(次選殖)之菌株。

本發明之菌株的衍生物可例如在遺傳層面進行修飾，而不消除生物活性。特定言之，本發明之衍生物菌株具有治療活性。衍生菌株將具有與扭曲真桿菌菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)相當之免疫調節活性。特定言之，衍生菌株將對葡萄膜炎疾病模型引起與實例中所示作用相當的作用，其可藉由使用實例中所描述之培養及投藥方案來鑑別。菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)之衍生物一般將為菌株MRX050 (特定言之，寄存為NCIMB 42689之MRX050)之生物型。

提及扭曲真桿菌菌株MRX050之細胞涵蓋安全性及治療功效特徵與

菌株MRX050相同之任何細胞，且本發明涵蓋此類細胞。提及寄存為NCIMB 42689之MRX050僅係指所寄存之MRX050菌株。

在較佳實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株為活的，且能夠部分或完全地在腸中定殖。

治療用途

如在實例中所展現，本發明之細菌組合物對減少Th17發炎性反應有效。特定言之，用本發明之組合物處理在由IL-17及Th17路徑介導之病狀的動物模型中達成臨床改善，且可達成IL-17A水準及其他Th17路徑細胞激素之降低。因此，本發明之組合物可適用於治療或預防發炎性及自體免疫性疾病，且特定言之由IL-17介導之疾病或病狀。特定言之，本發明之組合物可適用於降低或預防IL-17發炎性反應之升高。

Th17細胞為產生例如IL-17A、IL-17F、IL-21及IL-22之T輔助細胞的子集。Th17細胞分化及IL-17表現可受IL-23驅動。此等細胞激素及其他形成Th17路徑之重要部分，該Th17路徑為有助於多種發炎性及自體免疫性疾病且為其基礎的公認發炎性信號傳導路徑(如例如[20-25]中所描述)。其中Th17路徑活化之疾病為Th17路徑介導之疾病。Th17路徑介導之疾病可藉由抑制Th17路徑來得到改善或緩解，該抑制可經由使Th17細胞之分化減少或使其活性降低或使Th17路徑細胞激素之水準降低來進行。由Th17路徑介導之疾病可藉由Th17細胞產生之細胞激素(諸如IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-26、IL-9)的水準增加來表徵(綜述於[26]中)。由Th17路徑介導之疾病可藉由Th-17相關基因(諸如Stat3或IL-23R)之表現增加來表徵。由Th17路徑介導之疾病可與Th17細胞之水準增加相關聯。

IL-17為有助於若干發炎性及自體免疫性疾病及病狀之致病機制的促

炎性細胞激素。如本文所用之IL-17可指IL-17家族之任何成員，包括IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及IL-17F。IL-17介導之疾病及病狀藉由在受疾病或病狀影響之組織中的IL-17之高表現及/或IL-17陽性細胞之積聚或存在來表徵。類似地，IL-17介導之疾病及病狀為由高IL-17水準或IL-17水準增加而加重且由低IL-17水準或IL-17水準降低而緩解的疾病及病狀。IL-17發炎性反應可為局部或全身性。

可由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀的實例包括葡萄膜炎；癌症，諸如乳癌、肺癌、肝癌、結腸癌或卵巢癌；多發性硬化症；關節炎，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年期特發性關節炎；視神經脊髓炎(德維克氏病)；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；全身性紅斑狼瘡；發炎性腸病，諸如克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎；乳糜瀉；哮喘，諸如過敏性哮喘或嗜中性白血球性哮喘；慢性阻塞性肺病(COPD)；鞏膜炎；脈管炎；白塞氏病；動脈粥樣硬化；異位性皮炎；肺氣腫；齒根骨膜炎；過敏性鼻炎；及同種異體移植排斥。在較佳實施例中，本發明之組合物用於治療或預防此等病狀或疾病中之一或多者。在其他較佳實施例中，此等病狀或疾病由IL-17或Th17路徑介導。在一些實施例中，藉由本發明治療之疾病或病狀不為結腸直腸癌及/或結腸炎。

在一些實施例中，疾病或病狀之致病機制影響腸。在一些實施例中，疾病或病狀之致病機制不影響腸。在一些實施例中，疾病或病狀之致病機制不侷限於腸。在一些實施例中，治療或預防在除腸以外之位點處進行。在一些實施例中，治療或預防在腸中且亦在除腸以外之位點處進行。在某些實施例中，疾病或病狀為全身性的。

在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療或預防由IL-17或Th17

路徑介導之疾病或病狀中減少IL-17產生或減少Th17細胞分化的方法中。在某些實施例中，本發明之組合物用於治療或預防發炎性或自體免疫性疾病，其中該治療或預防藉由減少或預防Th17發炎性反應之升高來達成。在某些實施例中，本發明之組合物用於治療患有發炎性或自體免疫性疾病之患者，其中該患者具有升高之IL-17水準或升高之Th17細胞或展現Th17發炎性反應。在某些實施例中，該患者可能已診斷患有慢性發炎性或自體免疫性疾病或病狀，或本發明之組合物可用於預防發炎性或自體免疫性疾病或病狀進展為慢性發炎性或自體免疫性疾病或病狀。在某些實施例中，疾病或病狀可能對用TNF- α 抑制劑治療無反應。本發明之此等用途可應用於前述段落中所列之具體疾病或病狀中的任一者。

IL-17及Th17路徑常常與慢性發炎性及自體免疫性疾病相關聯，因此本發明之組合物可尤其適用於治療或預防如上文所列之慢性疾病或病狀。在某些實施例中，組合物用於患有慢性疾病之患者中。在某些實施例中，組合物用於預防慢性疾病進展。

本發明之組合物可適用於治療由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀且適用於解決Th17發炎性反應，因此本發明之組合物可尤其適用於治療或預防慢性疾病，治療或預防對其他療法(諸如用TNF- α 抑制劑治療)無反應之患者的疾病，及/或治療或預防與IL-17及Th17細胞相關聯之組織損傷及症狀。舉例而言，已知IL-17使軟骨及骨骼組織中之基質破壞活化，且IL-17對軟骨細胞及骨母細胞中之基質產生具有抑制作用，因此本發明之組合物可適用於治療或預防骨骼侵蝕或軟骨損傷。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療提供IL-17水準(特定言之IL-17A水準)之降低或預防其升高。在某些實施例中，用本發明之組合物

治療提供TNF α 、IFN- γ 或IL-6水準之降低或預防其升高。此等細胞激素之水準的此類降低或預防其升高可適用於治療或預防發炎性及自體免疫性疾病及病狀，特定言之由IL-17或Th17路徑介導之彼等疾病及病狀。

葡萄膜炎

在較佳實施例中，本發明之組合物用於治療或預防葡萄膜炎。實例展現，本發明之組合物在葡萄膜炎之動物模型中達成疾病發生率及疾病嚴重程度降低，且因此其可適用於治療或預防葡萄膜炎。葡萄膜炎為葡萄膜之炎症，且可能導致視網膜組織破壞。其可以不同解剖學形式(前、中、後或擴散)存在，且由不同但相關之原因(包括全身性自體免疫性病症)產生。IL-17及Th17路徑主要參與葡萄膜炎，因此本發明之組合物用於治療葡萄膜炎的功效指示本發明之組合物可對治療及預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病及病狀尤其有效。參考文獻[27-34]描述介白素-17A在葡萄膜炎患者中之血清水準升高，IL17A遺傳變異體與全葡萄膜炎之特異性相關性，Th17相關細胞激素在實驗性自體免疫性葡萄膜炎之致病機制中的作用，在單相實驗性自體免疫性葡萄膜炎期間介於Th17細胞與調節T細胞之間的不平衡，IL-17A在患有葡萄膜炎及阿達芒提德-白塞特及沃格特-小柳-原田(VKH)病之患者中的上調，用塞庫金單抗(抗IL-17A抗體)對非感染性葡萄膜炎之治療，及葡萄膜炎性眼睛中之Th17。

在某些實施例中，葡萄膜炎為後葡萄膜炎。後葡萄膜炎主要呈現有視網膜及脈絡膜之炎症，且實例展現，本發明之組合物對減少視網膜炎症及損傷有效。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起視網膜損傷減少。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療葡萄膜炎中減少或預防視網膜損

傷。在某些實施例中，組合物用於治療具有視網膜損傷風險的患有嚴重葡萄膜炎之患者。在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起視神經盤炎症減少。在某些實施例中，本發明之組合物用於減少或預防視神經盤炎症。在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起發炎性細胞之視網膜組織浸潤減少。在某些實施例中，本發明之組合物用於減少發炎性細胞之視網膜組織浸潤。在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起視力維持或改善。在某些實施例中，本發明之組合物用於維持或改善視力。

在某些實施例中，組合物用於治療或預防與非感染性或自體免疫性疾病相關聯之葡萄膜炎，諸如白賽特病(Behçet disease)、克羅恩氏病、富克斯異色性虹膜睫狀體炎(Fuchs heterochromic iridocyclitis)、具有多血管炎之肉芽腫、HLA-B27相關葡萄膜炎、幼年期特發性關節炎、類肉瘤病、脊椎關節炎、交感神經眼炎、小管間質性腎炎及葡萄膜炎症候群或沃格特-小柳-原田症候群。已展示IL-17A參與例如白賽特及沃格特-小柳-原田病。

治療或預防葡萄膜炎可指例如緩解症狀嚴重性或預防復發。

癌症

在較佳實施例中，本發明之組合物用於治療或預防癌症。IL-17及Th17路徑在癌症進展及進程中起主要作用，且因此本發明之組合物可適用於治療或預防癌症。

儘管IL-17及Th17細胞在癌症中之重要性未得到充分理解，但IL-17及Th17細胞之許多促腫瘤作用為已知的。舉例而言，Th17細胞及IL-17可促進血管生成，增加腫瘤細胞之增殖及存活率，且活化促進腫瘤之轉錄因子[35-37]。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起腫瘤尺寸減小或腫瘤

生長減少。在某些實施例中，本發明之組合物用於減小腫瘤尺寸或減少腫瘤生長。本發明之組合物可對減小腫瘤尺寸或減少其生長有效。在某些實施例中，本發明之組合物用於患有實體腫瘤之患者中。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療癌症中減少或預防血管生成。IL-17及Th17細胞在血管生成中起主要作用。在某些實施例中，本發明之組合物用於預防癌轉移。

在某些實施例中，本發明之組合物用於治療或預防乳癌。本發明之組合物可對治療乳癌有效，且IL-17及Th17細胞在乳癌中起重要作用[38]。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療乳癌中減小腫瘤尺寸、減少腫瘤生長或減少血管生成。在較佳實施例中，癌症為乳房癌。在較佳實施例中，癌症為IV期乳癌。

在某些實施例中，本發明之組合物用於治療或預防肺癌。本發明之組合物可對治療肺癌有效，且IL-17及Th17細胞在肺癌中起重要作用[39]。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療肺癌中減小腫瘤尺寸、減少腫瘤生長或減少血管生成。在較佳實施例中，癌症為肺癌。

在某些實施例中，本發明之組合物用於治療或預防肝癌。本發明之組合物可對治療肝癌有效，且IL-17及Th17細胞在肝癌中起重要作用[40]。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療肝癌中減小腫瘤尺寸、減少腫瘤生長或減少血管生成。在較佳實施例中，癌症為肝癌(肝細胞癌)。

在某些實施例中，本發明之組合物用於治療或預防癌瘤。本發明之組合物可對治療癌瘤尤其有效。在某些實施例中，本發明之組合物用於治療或預防非免疫原性癌症。本發明之組合物可對治療非免疫原性癌症有效。

在其他實施例中，本發明之組合物用於治療或預防急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨腫瘤、骨肉瘤/惡性纖維組織細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、小腦星形細胞瘤、大腦星形細胞瘤/惡性神經膠質瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、腦幕上原始神經外胚層瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、類癌瘤、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生病症、結腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、眼內黑素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞瘤、神經膠質瘤、兒童視覺路徑及下丘腦、霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、胰島細胞癌、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎細胞癌、喉癌、白血病、淋巴瘤、間皮瘤、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、副甲狀腺癌、咽癌、垂體腺瘤、漿細胞瘤形成、前列腺癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、肉瘤、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌。

本發明之組合物在與其他治療劑組合使用時可尤其有效。本發明之組合物的免疫調節作用在與更直接抗癌劑組合時可為有效的。因此，在某些實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之細菌菌株及抗癌劑的組合物。在較佳實施例中，抗癌劑為免疫檢查點抑制劑、靶向抗體免疫療法、CAR-T細胞療法、溶瘤病毒或細胞生長抑制藥物。在較佳實施例中，組合物包含選自由以下組成之群的抗癌劑：Yervoy (伊匹單抗(ipilimumab)，BMS)；Keytruda (派立珠單抗(pembrolizumab)，Merck)；Opdivo (納武單抗(nivolumab)，BMS)；MEDI4736

(AZ/MedImmune) ; MPDL3280A (Roche/Genentech) ; 曲美單抗 (Tremelimumab) (AZ/MedImmune) ; CT-011 (皮立珠單抗 (pidilizumab) , CureTech) ; BMS-986015 (利瑞路單抗 (lirilumab) , BMS) ; MEDI0680 (AZ/MedImmune) ; MSB-0010718C (Merck) ; PF-05082566 (Pfizer) ; MEDI6469 (AZ/MedImmune) ; BMS-986016 (BMS) ; BMS-663513 (優瑞路單抗 (urelumab) , BMS) ; IMP321 (Prima Biomed) ; LAG525 (Novartis) ; ARGX-110 (arGEN-X) ; PF-05082466 (Pfizer) ; CDX-1127 (瓦里木單抗 (varlilumab) ; CellDex Therapeutics) ; TRX-518 (GITR Inc.) ; MK-4166 (Merck) ; JTX-2011 (Jounce Therapeutics) ; ARGX-115 (arGEN-X) ; NLG-9189 (因多莫得 (indoximod) , NewLink Genetics) ; INCB024360 (Incyte) ; IPH2201 (Innate Immotherapeutics/AZ) ; NLG-919 (NewLink Genetics) ; 抗 VISTA (JnJ) ; 艾帕斯塔 (Epacadostat) (INCB24360 , Incyte) ; F001287 (Flexus/BMS) ; CP 870893 (University of Pennsylvania) ; MGA271 (Macrogenix) ; 艾瑪圖單抗 (Emactuzumab) (Roche/Genentech) ; 高倫替布 (Galunisertib) (Eli Lilly) ; 尤洛庫普魯單抗 (Ulocuplumab) (BMS) ; BKT140/BL8040 (Biokine Therapeutics) ; 巴維昔單抗 (Bavituximab) (Peregrine Pharmaceuticals) ; CC 90002 (Celgene) ; 852A (Pfizer) ; VTX-2337 (VentiRx Pharmaceuticals) ; IMO-2055 (Hybridon , Idera Pharmaceuticals) ; LY2157299 (Eli Lilly) ; EW-7197 (Ewha Women's University , Korea) ; 維羅非尼 (Vemurafenib) (Plexxikon) ; 達拉菲尼 (Dabrafenib) (Genentech/GSK) ; BMS-777607 (BMS) ; BLZ945 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre) ; Unituxin (迪奴圖單抗

(dinutuximab), United Therapeutics Corporation); Blincyto (布林莫單抗(blinatumomab), Amgen); Cyramza (雷莫蘆單抗(ramucirumab), Eli Lilly); Gazyva (歐比托珠單抗(obinutuzumab), Roche/Biogen); Kadcyla (阿多-曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine), Roche/Genentech); Perjeta (帕妥珠單抗(pertuzumab), Roche/Genentech); Adcetris (貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin), Takeda/Millennium); Arzerra (奧伐木單抗(ofatumumab), GSK); Vectibix (帕尼單抗(panitumumab), Amgen); Avastin (貝伐單抗(bevacizumab), Roche/Genentech); Erbitux (西妥昔單抗(cetuximab), BMS/Merck); Bexxar (托西莫單抗(tositumomab)-I131, GSK); Zevalin (替伊莫單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan), Biogen); Campath (阿倫單抗(alemtuzumab), Bayer); Mylotarg (吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin), Pfizer); Herceptin (曲妥珠單抗(trastuzumab), Roche/Genentech); Rituxan (利妥昔單抗(rituximab), Genentech/Biogen); 沃洛昔單抗(volociximab) (Abbvie); 恩納瓦單抗(Enavatuzumab) (Abbvie); ABT-414 (Abbvie); 埃羅妥珠單抗(Elotuzumab) (Abbvie/BMS); ALX-0141 (Ablynx); 奧紮利珠單抗(Ozaralizumab) (Ablynx); 阿西替單抗(Actimab)-C (Actinium); 阿西替單抗-P (Actinium); 米拉珠單抗(Milatuzumab)-dox (Actinium); Emab-SN-38 (Actinium); 納圖蒙單抗依塔菲那托克斯(Naptumomab estafenatox) (Active Biotech); AFM13 (Affimed); AFM11 (Affimed); AGS-16C3F (Agensys); AGS-16M8F (Agensys); AGS-22ME (Agensys); AGS-15ME (Agensys); GS-67E (Agensys); ALXN6000 (薩

馬里珠單抗(samalizumab) , Alexion) ; ALT-836 (Altor Bioscience) ; ALT-801 (Altor Bioscience) ; ALT-803 (Altor Bioscience) ; AMG780 (Amgen) ; AMG 228 (Amgen) ; AMG820 (Amgen) ; AMG172 (Amgen) ; AMG595 (Amgen) ; AMG110 (Amgen) ; AMG232 (阿達木單抗 (adecatumumab) , Amgen) ; AMG211 (Amgen/MedImmune) ; BAY20-10112 (Amgen/Bayer) ; 里樂木單抗(Rilotumumab) (Amgen) ; 德諾單抗 (Denosumab) (Amgen) ; AMP-514 (Amgen) ; MEDI575 (AZ/MedImmune) ; MEDI3617 (AZ/MedImmune) ; MEDI6383 (AZ/MedImmune) ; MEDI551 (AZ/MedImmune) ; 莫昔土莫單抗帕蘇多托克斯 (Moxetumomab pasudotox) (AZ/MedImmune) ; MEDI565 (AZ/MedImmune) ; MEDI0639 (AZ/MedImmune) ; MEDI0680 (AZ/MedImmune) ; MEDI562 (AZ/MedImmune) ; AV-380 (AVEO) ; AV203 (AVEO) ; AV299 (AVEO) ; BAY79-4620 (Bayer) ; 阿內圖單抗拉夫坦辛(Anetumab ravtansine) (Bayer) ; 凡替克土單抗(vantictumab) (Bayer) ; BAY94-9343 (Bayer) ; 西羅珠單抗(Sibrotuzumab) (Boehringer Ingleheim) ; BI-836845 (Boehringer Ingleheim) ; B-701 (BioClin) ; BIIB015 (Biogen) ; 歐比托珠單抗(Obinutuzumab) (Biogen/Genentech) ; BI-505 (Bioinvent) ; BI-1206 (Bioinvent) ; TB-403 (Bioinvent) ; BT-062 (Biotest) BIL-010t (Biosceptre) ; MDX-1203 (BMS) ; MDX-1204 (BMS) ; 萊西單抗(Necitumumab) (BMS) ; CAN-4 (Cantargia AB) ; CDX-011 (Celldex) ; CDX1401 (Celldex) ; CDX301 (Celldex) ; U3-1565 (Daiichi Sankyo) ; 帕特里土單抗(patritumab) (Daiichi Sankyo) ; 替加珠單抗(tigatuzumab) (Daiichi Sankyo) ; 尼妥珠單抗(nimotuzumab)

(Daiichi Sankyo) ; DS-8895 (Daiichi Sankyo) ; DS-8873 (Daiichi Sankyo) ; DS-5573 (Daiichi Sankyo) ; MORab-004 (Eisai) ; MORab-009 (Eisai) ; MORab-003 (Eisai) ; MORab-066 (Eisai) ; LY3012207 (Eli Lilly) ; LY2875358 (Eli Lilly) ; LY2812176 (Eli Lilly) ; LY3012217 (Eli Lilly) ; LY2495655 (Eli Lilly) ; LY3012212 (Eli Lilly) ; LY3012211 (Eli Lilly) ; LY3009806 (Eli Lilly) ; 西妥木單抗(cixutumumab) (Eli Lilly) ; 法蘭土單抗(Flanvotumab) (Eli Lilly) ; IMC-TR1 (Eli Lilly) ; 雷莫蘆單抗(Ramucirumab) (Eli Lilly) ; 嗒巴單抗(Tabalumab) (Eli Lilly) ; 紫木單抗 (Zanolimumab) (Emergent Biosolution) ; FG-3019 (FibroGen) ; FPA008 (Five Prime Therapeutics) ; FP-1039 (Five Prime Therapeutics) ; FPA144 (Five Prime Therapeutics) ; 卡托莫西單抗 (catumaxomab) (Fresenius Biotech) ; IMAB362 (Ganymed) ; IMAB027 (Ganymed) ; HuMax-CD74 (Genmab) ; HuMax-TFADC (Genmab) ; GS-5745 (Gilead) ; GS-6624 (Gilead) ; OMP-21M18 (登西珠單抗 (demcizumab) , GSK) ; 馬帕木單抗(mapatumumab) (GSK) ; IMGN289 (ImmunoGen) ; IMGN901 (ImmunoGen) ; IMGN853 (ImmunoGen) ; IMGN529 (ImmunoGen) ; IMMU-130 (Immunomedics) ; 米拉珠單抗-dox (Immunomedics) ; IMMU-115 (Immunomedics) ; IMMU-132 (Immunomedics) ; IMMU-106 (Immunomedics) ; IMMU-102 (Immunomedics) ; 依帕珠單抗(Epratuzumab) (Immunomedics) ; 昔瓦土單抗 (Clivatuzumab) (Immunomedics) ; IPH41 (Innate Immunotherapeutics) ; 達土木單抗(Daratumumab) (Janssen/Genmab) ; CNTO-95 (英妥木單抗(Intetumumab) , Janssen) ; CNTO-328 (恩圖昔單

抗 (siltuximab) , Janssen) ; KB004 (KaloBios) ; 莫格利珠單抗 (mogamulizumab) (Kyowa Hakko Kirrin) ; KW-2871 (依美昔單抗 (ecromeximab) , Life Science) ; 索尼普西珠單抗 (Sonepcizumab) (Lpath) ; 馬爾吉土西單抗 (Margetuximab) (Macrogenics) ; 伊諾貝利圖珠單抗 (Enoblituzumab) (Macrogenics) ; MGD006 (Macrogenics) ; MGF007 (Macrogenics) ; MK-0646 (達洛圖單抗 (dalotuzumab) , Merck) ; MK-3475 (Merck) ; Sym004 (Symphogen/Merck Serono) ; DI17E6 (Merck Serono) ; MOR208 (Morphosys) ; MOR202 (Morphosys) ; X Mab5574 (Morphosys) ; BPC-1C (恩斯土昔單抗 (ensituximab) , Precision Biologics) ; TAS266 (Novartis) ; LFA102 (Novartis) ; BHQ880 (Novartis/Morphosys) ; QGE031 (Novartis) ; HCD122 (魯卡木單抗 (lucatumumab) , Novartis) ; LJM716 (Novartis) ; AT355 (Novartis) ; OMP-21M18 (登西珠單抗 (Demcizumab) , OncoMed) ; OMP52M51 (Oncomed/GSK) ; OMP-59R5 (Oncomed/GSK) ; 凡替克土單抗 (vantictumab) (Oncomed/Bayer) ; CMC-544 (奧英妥珠單抗 (inotuzumab ozogamicin) , Pfizer) ; PF-03446962 (Pfizer) ; PF-04856884 (Pfizer) ; PSMA-ADC (Progenics) ; REGN1400 (Regeneron) ; REGN910 (內斯瓦庫單抗 (nesvacumab) , Regeneron/Sanofi) ; REGN421 (伊諾替珠單抗 (enoticumab) , Regeneron/Sanofi) ; RG7221、RG7356、RG7155、RG7444、RG7116、RG7458、RG7598、RG7599、RG7600、RG7636、RG7450、RG7593、RG7596、DCDS3410A、RG7414 (帕薩珠單抗 (parsatuzumab))、RG7160 (伊姆加土珠單抗 (imgatuzumab))、RG7159 (奧賓圖珠單抗 (obintuzumab))、RG7686、RG3638 (奧那組單抗

(onartuzumab))、RG7597 (Roche/Genentech)；SAR307746 (Sanofi)；SAR566658 (Sanofi)；SAR650984 (Sanofi)；SAR153192 (Sanofi)；SAR3419 (Sanofi)；SAR256212 (Sanofi)，SGN-LIV1A (林妥珠單抗 (lintuzumab)，Seattle Genetics)；SGN-CD33A (Seattle Genetics)；SGN-75 (沃爾希珠單抗馬佛多坦 (vorsetuzumab mafodotin)，Seattle Genetics)；SGN-19A (Seattle Genetics) SGN-CD70A (Seattle Genetics)；SEA-CD40 (Seattle Genetics)；替伊莫單抗泰澤坦 (ibritumomab tiuxetan) (Spectrum)；MLN0264 (Takeda)；加尼圖單抗 (ganitumab) (Takeda/Amgen)；CEP-37250 (Teva)；TB-403 (Thrombogenic)；VB4-845 (Viventia)；Xmab2512 (Xencor)；Xmab5574 (Xencor)；尼妥珠單抗 (nimotuzumab) (YM Biosciences)；卡魯單抗 (Carlumab) (Janssen)；NY-ESO TCR (Adaptimmune)；MAGE-A-10 TCR (Adaptimmune)；CTL019 (Novartis)；JCAR015 (Juno Therapeutics)；KTE-C19 CAR (Kite Pharma)；UCART19 (Cellestis)；BPX-401 (Bellicum Pharmaceuticals)；BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals)；ATTCK20 (Unum Therapeutics)；CAR-NKG2D (Celyad)；Onyx-015 (Onyx Pharmaceuticals)；H101 (Shanghai Sunwaybio)；DNX-2401 (DNAtrix)；VCN-01 (VCN Biosciences)；Colo-Ad1 (PsiOxus Therapeutics)；ProstAtak (Advantagene)；Oncos-102 (Oncos Therapeutics)；CG0070 (Cold Genesys)；Pexa-vac (JX-594，Jennerex Biotherapeutics)；GL-ONC1 (Genelux)；T-VEC (Amgen)；G207 (Medigene)；HF10 (Takara Bio)；SEPREHVIR (HSV1716，Virttu Biologics)；OrienX010 (OrienGene Biotechnology)；

Reolysin (Oncolytics Biotech) ; SVV-001 (Neotropix) ; Cacatak (CVA21, Viralytics) ; 愛甯達(Alimta) (Eli Lilly)、順鉑、奧沙利鉑、伊立替康、醛葉酸、甲胺喋呤、環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、載卡迪(Zykadia) (Novartis)、塔芬拉(Tafinlar) (GSK)、夏克瑞(Xalkori) (Pfizer)、易瑞沙(Iressa) (AZ)、吉諾特夫(Gilotrif) (Boehringer Ingelheim)、特羅凱(Tarceva) (Astellas Pharma)、哈拉溫(Halaven) (Eisai Pharma)、維利帕尼(Veliparib) (Abbvie)、AZD9291 (AZ)、艾樂替尼(Alectinib) (Chugai)、LDK378 (Novartis)、Genetespib (Synta Pharma)、Tergenpumatulcel-L (NewLink Genetics)、GV1001 (Kael-GemVax)、提瓦替尼(Tivantinib) (ArQule) ; 環磷氮介(Cytosan) (BMS) ; 安可平(Oncovin) (Eli Lilly) ; 阿德力黴素(Adriamycin) (Pfizer) ; 健擇(Gemzar) (Eli Lilly) ; 希羅達(Xeloda)(Roche) ; 艾克斯普拉(Ixempra) (BMS) ; 阿布拉生(Abraxane) (Celgene) ; 亮丙星(Trelstar) (Debiopharm) ; 紫杉德(Taxotere) (Sanofi) ; 雷沙瓦(Nexavar) (Bayer) ; IMMU-132 (Immunomedics) ; E7449 (Eisai) ; 瑟默多克斯(Thermodox) (Celsion) ; 考美曲克(Cometriq) (Exellxis) ; 隆瑟夫(Lonsurf) (Taiho Pharmaceuticals) ; 坎普土沙(Camptosar) (Pfizer) ; UFT (Taiho Pharmaceuticals) ; 及TS-1 (Taiho Pharmaceuticals) 。

在一些實施例中，一或多種真桿菌細菌菌株為本發明之組合物中僅有的治療活性劑。在一些實施例中，組合物中之細菌菌株為本發明之組合物中僅有的治療活性劑。

哮喘

在較佳實施例中，本發明之組合物用於治療或預防哮喘。本發明之

組合物可達成在受房屋塵蟎提取物敏化及攻擊後，嗜中性白血球及嗜伊紅血球向氣道中之補充減少，且因此其可適用於治療或預防哮喘。哮喘為以氣道之炎症及受限為特徵的慢性疾病。哮喘中之炎症可由IL-17及/或Th17細胞介導，且因此本發明之組合物可對預防或治療哮喘尤其有效。哮喘中之炎症可由嗜伊紅血球及/或嗜中性白血球介導。

在某些實施例中，哮喘為嗜伊紅血球性或過敏性哮喘。嗜伊紅血球性及過敏性哮喘之特徵在於周邊血液及呼吸道分泌物中嗜伊紅血球之數目增加，且其在病理學上與基底膜區之增厚相關且在藥理學上與皮質類固醇反應性相關[41]。減少或抑制嗜伊紅血球補充或活化之組合物可適用於治療或預防嗜伊紅血球性及過敏性哮喘。

在額外實施例中，本發明之組合物用於治療或預防嗜中性白血球性哮喘(或非嗜伊紅血球性哮喘)。高嗜中性白血球數目與對皮質類固醇治療可能不敏感之重度哮喘相關聯。減少或抑制嗜中性白血球補充或活化之組合物可適用於治療或預防嗜中性白血球性哮喘。

嗜伊紅血球性及嗜中性白血球性哮喘不為相互排斥之病狀，且幫助解決嗜伊紅血球及嗜中性白血球反應之治療可適用於一般治療哮喘。

IL-17水準增加及Th17路徑活化與重度哮喘相關聯，因此本發明之組合物可適用於預防重度哮喘之進展或適用於治療重度哮喘。

在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療或預防哮喘中減少嗜伊紅血球性發炎性反應的方法中，或用於在治療或預防哮喘中減少嗜中性白血球性發炎性反應之方法中。如上文所提及，嗜伊紅血球在哮喘中之高水準在病理學上與基底膜區之增厚相關，因此在治療或預防哮喘中減少嗜伊紅血球性發炎性反應可能夠特異性地解決該疾病之此特徵。另外，升高

之嗜中性白血球與升高之嗜伊紅血球組合或在不存在升高之嗜伊紅血球的情況下與重度哮喘及慢性呼吸道窄化相關聯。因此，減少嗜中性白血球性發炎性反應可尤其適用於解決重度哮喘。

在某些實施例中，組合物減少過敏性哮喘中之細支氣管周浸潤，或用於在治療過敏性哮喘中減少細支氣管周浸潤。在某些實施例中，組合物減少嗜中性白血球性哮喘中之細支氣管周及/或血管周浸潤，或用於在治療過敏性嗜中性白血球性哮喘中減少細支氣管周及/或血管周浸潤。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療提供TNF α 水準之降低或預防其升高。

在某些實施例中，本發明之組合物用於引起嗜伊紅血球性及/或嗜中性白血球性發炎性反應減少的治療哮喘之方法中。在某些實施例中，待治療之患者具有或先前已鑑別為具有升高之嗜中性白血球或嗜伊紅血球水準，例如如經由血液取樣或痰分析所鑑別。

當向新生兒或向孕婦投與時，本發明之組合物可適用於在新生兒中預防哮喘進展。組合物可適用於在兒童中預防哮喘進展。本發明之組合物可適用於治療或預防成年發病型哮喘。本發明之組合物可適用於控制或減輕哮喘。本發明之組合物可尤其適用於減少因過敏原(諸如房屋塵蟎)而惡化的與哮喘相關聯之症狀。

治療或預防哮喘可指例如緩解症狀之嚴重性或減少惡化之頻率或觸發之範圍，其對患者而言成問題。

關節炎

在較佳實施例中，本發明之組合物用於治療或預防類風濕性關節炎(RA)。本發明之組合物可在小鼠模型中達成RA臨床徵象減少，減少軟骨

及骨骼損傷，及減少IL-17發炎性反應，且因此其可適用於治療或預防RA。RA為主要影響關節之全身性發炎性病徵。RA與引起關節腫脹、滑液增生及軟骨及骨骼破壞的發炎性反應相關聯。IL-17及Th17細胞可在RA中起關鍵作用，舉例而言，此係因為IL-17抑制軟骨細胞及骨母細胞中之基質產生且使基質金屬蛋白酶之產生及功能活化，且係因為RA疾病活性與IL-17水準及Th-17細胞數目相關[42,43]，因此本發明之組合物可對預防或治療RA尤其有效。

在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療或預防RA中降低IL-17水準或預防IL-17水準升高。在某些實施例中，用本發明之組合物治療提供IL-17水準(特定言之IL-17A水準)之降低或預防其升高。在某些實施例中，用本發明之組合物治療提供IFN- γ 或IL-6水準之降低或預防其升高。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起關節腫脹減少。在某些實施例中，本發明之組合物用於具有腫脹關節之患者或鑑別為具有擁有膨脹關節之風險的患者中。在某些實施例中，本發明之組合物用於在RA中減少關節腫脹之方法中。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起軟骨損傷或骨骼損傷減少。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療RA中減少或預防軟骨或骨骼損傷。在某些實施例中，組合物用於治療具有軟骨或骨骼損傷風險的患有嚴重RA之患者。

IL-17水準及Th17細胞數目增加與RA中軟骨及骨骼破壞相關聯[41,42]。已知IL-17使軟骨及骨骼組織中之基質破壞活化，且IL-17對軟骨細胞及骨母細胞中之基質產生具有抑制作用。因此，在某些實施例中，本

發明之組合物用於在治療RA中預防骨骼侵蝕或軟骨損傷。在某些實施例中，組合物用於治療展現骨骼侵蝕或軟骨損傷之患者或鑑別為具有骨骼侵蝕或軟骨損傷之風險的患者。

TNF- α 亦與RA相關聯，但TNF- α 不參與疾病較晚時期之致病機制。相比之下，IL-17在慢性疾病之所有時期中起作用[44]。因此，在某些實施例中，本發明之組合物用於治療慢性RA或晚期RA，諸如包括關節破壞及軟骨損失之疾病。在某些實施例中，本發明之組合物用於治療先前接受抗TNF- α 療法之患者。在某些實施例中，待治療之患者對抗TNF- α 療法無反應或不再對抗TNF- α 療法有反應。

本發明之組合物可適用於調節患者之免疫系統，因此在某些實施例中，本發明之組合物用於在已鑑別為具有RA之風險或已診斷患有早期RA的患者中預防RA。本發明之組合物可適用於預防RA進展。

本發明之組合物可適用於控制或減輕RA。本發明之組合物可尤其適用於減少與關節腫脹或骨骼破壞相關聯之症狀。治療或預防RA可指例如緩解症狀之嚴重性或減少惡化之頻率或觸發之範圍，其對患者而言成問題。

多發性硬化症

在較佳實施例中，本發明之組合物用於治療或預防多發性硬化症。本發明之組合物可在多發性硬化症之小鼠模型(EAE模型)中達成疾病發生率及疾病嚴重程度降低，且因此其可適用於治療或預防多發性硬化症。多發性硬化症為與對神經元髓鞘之損傷(尤其在大腦及脊柱中)相關聯的發炎性病變。多發性硬化症為慢性疾病，其逐漸地使人失能且隨發作而發展。IL-17及Th17細胞可能在多發性硬化症中起關鍵作用，舉例而言，因為IL-

17水準可能與多發性硬化症病變相關，IL-17可能破壞血腦屏障內皮細胞緊密連接，且Th17細胞可能遷移至中樞神經系統中且引起神經元損失[45,46]。因此，本發明之組合物可對預防或治療多發性硬化症尤其有效。

在某些實施例中，用本發明之組合物治療引起疾病發生率或疾病嚴重程度降低。在某些實施例中，本發明之組合物用於降低疾病發生率或疾病嚴重程度。在某些實施例中，用本發明之組合物治療預防運動功能衰退或引起運動功能改善。在某些實施例中，本發明之組合物用於預防運動功能衰退或用於改善運動功能。在某些實施例中，用本發明之組合物治療預防麻痺進展。在某些實施例中，本發明之組合物用於在治療多發性硬化症中預防麻痺。

本發明之組合物可適用於調節患者之免疫系統，因此在某些實施例中，本發明之組合物用於在已鑑別為具有多發性硬化症之風險或已診斷患有早期多發性硬化症或「復發緩解型」多發性硬化症的患者中預防多發性硬化症。本發明之組合物可適用於預防硬化症進展。

本發明之組合物可適用於控制或減輕多發性硬化症。本發明之組合物可尤其適用於減少與多發性硬化症相關聯之症狀。治療或預防多發性硬化症可指例如緩解症狀之嚴重性或減少惡化之頻率或觸發之範圍，其對患者而言成問題。

投藥模式

較佳地，本發明之組合物待向胃腸道投與以便使得能夠將本發明之細菌菌株遞送至腸中及/或使其部分或完全在腸中定殖。一般而言，本發明之組合物經口投與，但其可經直腸、鼻內或經由頰內或舌下途徑投與。

在某些實施例中，本發明之組合物可以泡沫、噴霧或凝膠形式投

與。

在某些實施例中，本發明之組合物可以栓劑形式投與，諸如經直腸栓劑，例如以可可油(可可脂)、合成硬脂(例如suppocire、witepsol)、甘油-明膠、聚乙二醇或皂甘油組合物形式投與。

在某些實施例中，本發明之組合物經由管(諸如鼻胃管、口胃管、胃管、空腸造口管(J管)、經皮內窺鏡胃造口術(PEG))或口(諸如可通向胃、空腸的胸壁口及其他適合通口)向胃腸道投與。

本發明之組合物可投與一次，或其可作為治療方案之部分依序投與。在某些實施例中，本發明之組合物待每日投與。

在本發明之某些實施例中，根據本發明之治療伴隨有評定患者之腸道微生物群。若本發明之菌株的遞送及/或部分或完全定殖未達成以至於未觀測到功效，則可重複治療，或若遞送及/或部分或完全定殖成功且觀測到功效，則可停止治療。

在某些實施例中，本發明之組合物可向懷孕動物(例如哺乳動物，諸如人類)投與，以便預防其子代在子宮內及/或在出生後產生發炎性或自體免疫性疾病。

本發明之組合物可向已診斷患有由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀或已鑑別為具有由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀之風險的患者投與。組合物亦可作為預防性手段投與以在健康患者中預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀的產生。

本發明之組合物可向已鑑別為具有異常腸道微生物群之患者投與。舉例而言，該患者可具有減少或不存在之真桿菌定殖。

本發明之組合物可以食物產品，諸如營養補充劑形式投與。

一般而言，本發明之組合物用於治療人類，但其可用於治療動物，包括單胃哺乳動物，諸如家禽、豬、貓、犬、馬或兔。本發明之組合物可適用於增強動物之生長及表現。若向動物投與，則可使用經口管飼。

組合物

一般而言，本發明之組合物包含細菌。在本發明之較佳實施例中，組合物以冷凍乾燥形式調配。舉例而言，本發明之組合物可包含有包含本發明之細菌菌株的顆粒或明膠膠囊，例如硬明膠膠囊。

較佳地，本發明之組合物包含凍乾之細菌。細菌之凍乾為公認程序，且相關指導可在例如參考文獻[47-49]中獲得。

或者，本發明之組合物可包含活的活性細菌培養物。

在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株未經失活，例如未經加熱失活。在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株未經殺滅，例如未經加熱殺滅。在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株未經減毒，例如未經加熱減毒。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株未經殺滅、失活及/或減毒。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株為存活的。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株為活的。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株能夠部分或完全地在腸中定殖。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中的細菌菌株為活的，且能夠部分或完全地在腸中定殖。

在一些實施例中，組合物包含活細菌菌株及已經殺滅之細菌菌株的混合物。

在較佳實施例中，對本發明之組合物進行囊封以使得能夠將細菌菌

株遞送至腸中。囊封保護組合物不降解直至遞送至目標位置為止，其經由例如在化學或物理刺激(諸如壓力、酶活性或物理崩解)下破裂(其可藉由pH變化來觸發)來進行。可使用任何適當之囊封方法。例示性囊封技術包括在多孔基質內截留、在固體載劑表面上附接或吸附、藉由絮凝或用交聯劑自聚集及在微孔膜或微囊之後機械密閉。對可適用於製備本發明之組合物的囊封的指導可在例如參考文獻[50]及[51]中獲得。

組合物可經口投與，且可以錠劑、膠囊或散劑形式投與。因為扭曲真桿菌為厭氧菌，所以囊封之產品為較佳的。可包括其他成分(舉例而言，諸如維生素C)作為氧清除劑及益菌生受質以改善活體內遞送及/或部分或完全定殖及存活率。或者，本發明之益生菌組合物可以食品或營養產品(諸如基於乳汁或乳清的經發酵之乳製品)形式或以醫藥產品形式經口投與。

組合物可調配為益生菌。

本發明之組合物包括治療有效量的本發明之細菌菌株。治療有效量之細菌菌株足以對患者發揮有益作用。治療有效量之細菌菌株可足以使得遞送至患者之腸中及/或部分或完全在患者之腸中定殖。

舉例而言，對於成人，細菌之適合日劑量可為約 1×10^3 至約 1×10^{11} 菌落形成單位(CFU)；舉例而言， 1×10^7 至約 1×10^{10} CFU；在另一個實例中， 1×10^6 至約 1×10^{10} CFU。

在某些實施例中，相對於組合物之重量，組合物以約 1×10^6 至約 1×10^{11} CFU/g之量含有細菌菌株；舉例而言，約 1×10^8 至約 1×10^{10} CFU/g。劑量可為例如1 g、3 g、5 g及10 g。

通常，益生菌(諸如本發明之組合物)視情況與至少一種適合之益菌生

化合物組合。益菌生化化合物通常為不可消化之碳水化合物(諸如寡醣或多醣)或糖醇，其在上消化道中不進行降解或吸收。已知益菌生包括商業產品，諸如菊糖及反式半乳糖-寡醣。

在某些實施例中，相對於總重量組成，本發明之益生菌組合物以約1至約30重量%之量包括益菌生化化合物(例如5至20重量%)。碳水化合物可選自由以下組成之群：果寡醣(或FOS)、短鏈果寡醣、菊糖、異麥芽糖-寡醣、果膠、木寡醣(或XOS)、聚殼糖-寡醣(或COS)、 β -葡聚糖、阿拉伯膠改性及抗性澱粉、聚葡萄糖、D-塔格糖、阿拉伯膠纖維、刺槐、燕麥及柑橘纖維。在一個態樣中，益菌生為短鏈果寡醣(為簡單起見，在本文下文中展示為FOSs-c.c)，該FOSs-c.c不為可消化碳水化合物，其一般藉由使甜菜糖轉化來獲得且包括鍵結有三個葡萄糖分子之蔗糖分子。

本發明之組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。此類適合之賦形劑的實例可見於參考文獻[52]中。用於治療用途的可接受之載劑或稀釋劑為在醫藥技術中熟知的，且描述於例如參考文獻[53]中。適合之載劑的實例包括乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似物。適合之稀釋劑的實例包括乙醇、丙三醇及水。醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑之選擇可鑒於預期投藥途徑及標準醫藥實踐來選擇。醫藥組合物可包含任何適合之黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、塗佈劑、增溶劑作為載劑、賦形劑或稀釋劑，或作為除載劑、賦形劑或稀釋劑以外的部分。適合之黏合劑的實例包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素及聚乙二醇。適合之潤滑劑的實例包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似

物。防腐劑、穩定劑染料及甚至調味劑可提供於醫藥組合物中。防腐劑之實例包括苯甲酸鈉、山梨酸及對羥基苯甲酸之酯。亦可使用抗氧化劑及懸浮劑。

本發明之組合物可調配為食物產品。舉例而言，食物產品可提供除本發明之治療作用以外的營養益處，諸如在營養補充劑中。類似地，食物產品可藉由與常見食物商品而非與醫藥組合物更類似而調配為增強本發明之組合物的味道或使組合物之消費更有吸引力。在某些實施例中，本發明之組合物調配為基於乳汁之產品。術語「基於乳汁之產品」意謂脂肪含量不同的任何液體或半固體之基於乳汁或乳清之產品。基於乳汁產品可為例如，牛乳、山羊乳、綿羊乳、脫脂乳、全奶、由乳粉及乳清在不經任何加工的情況下重組之乳汁、或經過加工之產品，諸如酸乳酪、凝固乳、凝乳、酸乳、酸化全乳、黃油乳及其他酸乳製品。另一個重要組包括乳汁飲料，諸如乳清飲料、醱酵乳、濃縮乳、嬰兒或幼兒乳；調味乳、冰淇淋；含乳汁食品，諸如糖果。

在一些實施例中，本發明之組合物包含一或多種真桿菌屬之細菌菌株，且不含有來自任何其他屬之細菌或其僅包含微量或生物學上不相關量的來自另一個屬之細菌。因此，在一些實施例中，本發明提供一種包含一或多種真桿菌屬之細菌菌株的組合物，其不含有來自任何其他屬之細菌或其僅包含微量或生物學上不相關量的來自另一個屬之細菌，其用於療法中。

在某些實施例中，本發明之組合物含有單一細菌菌株或種且不含有任何其他細菌菌株或種。此類組合物可僅包含微量或生物學上不相關量的其他細菌菌株或種。此類組合物可為基本上不含其他種之生物體的培養

物。因此，在一些實施例中，本發明提供一種包含真桿菌屬之單一細菌菌株或種的組合物，其不含有來自任何其他屬之細菌或其僅包含微量或生物學上不相關量的來自另一個屬之細菌，其用於療法中。

在一些實施例中，本發明之組合物包含超過一種細菌菌株或種。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同種內之超過一種菌株(例如超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40或45種菌株)，且視情況不含有來自任何其他種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同種內之少於50種菌株(例如少於45、40、35、30、25、20、15、12、10、9、8、7、6、5、4或3種菌株)，且視情況不含有來自任何其他種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同種內之1-40、1-30、1-20、1-19、1-18、1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-50、2-40、2-30、2-20、2-15、2-10、2-5、6-30、6-15、16-25或31-50種菌株，且視情況不含有來自任何其他種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同屬內之超過一個種(例如超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、17、20、23、25、30、35或40個種)，且視情況不含有來自任何其他屬之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同屬內之少於50個種(例如少於50、45、40、35、30、25、20、15、12、10、8、7、6、5、4或3個種)，且視情況不含有來自任何其他屬之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同屬內之1-50、1-40、1-30、1-20、1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-50、2-40、2-30、2-20、2-15、2-10、2-5、6-30、6-15、16-25或31-50個種，且視情況不含有來自任何其他屬之細菌。本發明包含前述之任何組合。

在一些實施例中，組合物包含微生物共生物種。舉例而言，在一些實施例中，組合物包含真桿菌細菌菌株作為微生物共生物種之部分。舉例而言，在一些實施例中，真桿菌細菌菌株與一或多種(例如至少2、3、4、5、10、15或20種)來自其他屬之其他細菌菌株組合存在，該真桿菌細菌菌株可與其他細菌菌株一起在腸中活體內共生地存活。舉例而言，在一些實施例中，組合物包含扭曲真桿菌之細菌菌株與來自不同屬之細菌菌株組合。在一些實施例中，微生物共生物種包含自單一生物體(例如人類)之糞便樣品獲得的兩種或超過兩種細菌菌株。在一些實施例中，發現微生物共生物種在自然界中不在一起。舉例而言，在一些實施例中，微生物共生物種包含自至少兩個不同生物體之糞便樣品獲得的細菌菌株。在一些實施例中，兩個不同生物體來自相同物種，例如兩個不同人類。在一些實施例中，兩個不同生物體為人類嬰兒及成人。在一些實施例中，兩個不同生物體為兩個不同成年人類。在一些實施例中，兩個不同生物體為人類及非人類哺乳動物。

在一些實施例中，本發明之組合物另外包含安全性及治療功效特徵與寄存為NCIMB 42689之菌株MRX050相同，但並非寄存為NCIMB 42689之MRX050，或並非扭曲真桿菌或並非真桿菌的細菌菌株。

在其中本發明之組合物包含超過一種細菌菌株、種或屬的一些實施例中，個別細菌菌株、種或屬可用於單獨、同時或依序投與。舉例而言，組合物可包含超過一種細菌菌株、種或屬全部，或該等細菌菌株、種或屬可分開地儲存且分開、同時或依序投與。在一些實施例中，超過一種細菌菌株、種或屬分開地儲存，但在使用之前混合在一起。

在一些實施例中，用於本發明中之細菌菌株係自人類成人糞便獲

得。在其中本發明之組合物包含超過一種細菌菌株的一些實施例中，所有細菌菌株係自人類成人糞便獲得，或若存在其他細菌菌株，則其僅以微量存在。細菌可在自人類成人糞便獲得之後加以培養且用於本發明之組合物中。

如上文所提及，在一些實施例中，本發明之細菌菌株為本發明之組合物中僅有的治療活性劑。在一些實施例中，組合物中之細菌菌株為本發明之組合物中僅有的治療活性劑。

根據本發明使用之組合物可或可不需要營銷許可。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經噴霧乾燥。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥且其中其為活的。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥，且其中其為活的。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥，且其中其能夠部分或完全地在腸中定殖。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥，且其中其為活的且能夠部分或完全地在腸中定殖。

在一些情況下，經凍乾或噴霧乾燥之細菌菌株在投與之前進行復原。在一些情況下，復原藉由使用本文所描述之稀釋劑來進行。

本發明之組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含：如在本發明中所用之細菌菌株；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑；其中該細菌菌株之量足以在向有需要之個體投與時治療病症；且其中該病症選自由以

下組成之群：葡萄膜炎；癌症，諸如乳癌、肺癌、肝癌、結腸癌或卵巢癌；多發性硬化症；關節炎，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年期特發性關節炎；視神經脊髓炎(德維克氏病)；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；全身性紅斑狼瘡；發炎性腸病，諸如克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎；乳糜瀉；哮喘，諸如過敏性哮喘或嗜中性白血球性哮喘；慢性阻塞性肺病(COPD)；鞏膜炎；脈管炎；白塞氏病；動脈粥樣硬化；異位性皮炎；肺氣腫；齒根骨膜炎；過敏性鼻炎；及同種異體移植排斥。

在某些實施例中，本發明提供包含以下之醫藥組合物：如在本發明中所用之細菌菌株；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑；其中該細菌菌株之量足以治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀。在較佳實施例中，該疾病或病狀選自由以下組成之群：葡萄膜炎；癌症，諸如乳癌、肺癌、肝癌、結腸癌或卵巢癌；多發性硬化症；關節炎，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年期特發性關節炎；視神經脊髓炎(德維克氏病)；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；全身性紅斑狼瘡；發炎性腸病，諸如克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎；乳糜瀉；哮喘，諸如過敏性哮喘或嗜中性白血球性哮喘；慢性阻塞性肺病(COPD)；鞏膜炎；脈管炎；白塞氏病；動脈粥樣硬化；異位性皮炎；肺氣腫；齒根骨膜炎；過敏性鼻炎；及同種異體移植排斥。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中相對於組合物重量，細菌菌株之量為每公克約 1×10^3 至約 1×10^{11} 菌落形成單位。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該組合物以1 g、3 g、5 g或10 g之劑量投與。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該組合物藉由選

自由以下組成之群的方法投與：經口、經直腸、皮下、經鼻、頰內及舌下。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的載劑：乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇及山梨糖醇。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的稀釋劑：乙醇、丙三醇及水。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的賦形劑：澱粉、明膠、葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、 β -乳糖、玉米甜味劑、阿拉伯膠、黃蓍、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉及氯化鈉。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其進一步包含防腐劑、抗氧化劑及穩定劑中之至少一者。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的防腐劑：苯甲酸鈉、山梨酸及對羥基苯甲酸之酯。

在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中當將該組合物在約4°C或約25°C下儲存於密封容器中且將該容器置放於具有50%相對濕度之氛圍中時，如以菌落形成單位為單位所量測，細菌菌株之至少80%在至少約以下時段之後保留：1個月、3個月、6個月、1年、1.5年、2年、2.5年或3年。

在一些實施例中，本發明之組合物在包含如本文所描述之組合物的密封容器中提供。在一些實施例中，密封容器為藥囊或瓶子。在一些實施例中，本發明之組合物在包含如本文所描述之組合物的注射器中提供。

在一些實施例中，本發明之組合物可以醫藥調配物形式提供。舉例

而言，組合物可以錠劑或膠囊形式提供。在一些實施例中，膠囊為明膠膠囊(「gel-cap」)。

在一些實施例中，本發明之組合物經口投與。經口投藥可涉及吞咽，以使化合物進入胃腸道；及/或經頰、經舌或舌下投藥，藉此使化合物直接自口進入血流。

適合於經口投與之醫藥調配物包括固體栓、固體微顆粒、半固體及液體(包括多個相或分散系統)，諸如錠劑；含有多顆粒或奈米顆粒之軟或硬膠囊、液體(例如水溶液)、乳液或散劑；口含錠(包括液態填充之口含錠)；咀嚼片；凝膠；快速分散劑型；膜；珠劑；噴霧劑；及頰內/黏膜黏附性貼片。

在一些實施例中，醫藥調配物為腸溶調配物，亦即胃耐受性調配物(例如對胃pH具有耐受性)，其適合於藉由經口投藥來將本發明之組合物遞送至腸中。腸溶調配物在細菌或組合物之另一種組分對酸敏感，例如在胃條件下易於降解時可尤其適用。

在一些實施例中，腸溶調配物包含腸溶包衣。在一些實施例中，調配物為包覆腸溶包衣劑型。舉例而言，調配物可為包覆腸溶包衣錠劑或包覆腸溶包衣膠囊或其類似物。腸溶包衣可為習知腸溶包衣，例如用於進行經口遞送之錠劑、膠囊或其類似物的習知包衣。調配物可包含膜包衣，例如腸溶聚合物(例如酸不可溶聚合物)之薄膜層。

在一些實施例中，腸溶調配物固有地具有腸溶性，例如具有胃耐受性而不需要腸溶包衣。因此，在一些實施例中，調配物為不包含腸溶包衣之腸溶調配物。在一些實施例中，調配物為由熱膠凝材料製成之膠囊。在一些實施例中，熱膠凝材料為纖維素材料，諸如甲基纖維素、羥甲基纖維

素或羟丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，膠囊包含不含有任何成膜聚合物之殼層。在一些實施例中，膠囊包含殼層，且該殼層包含羟丙基甲基纖維素而不包含任何成膜聚合物(例如參見[54])。在一些實施例中，調配物為固有地腸溶性膠囊(例如，來自Capsugel之Vcaps®)。

在一些實施例中，調配物為軟膠囊。軟膠囊為由於添加存在於膠囊殼層中之軟化劑，諸如丙三醇、山梨糖醇、麥芽糖醇及聚乙二醇而可具有一定彈性及柔軟度的膠囊。軟膠囊可例如基於明膠或澱粉來產生。基於明膠之軟膠囊可商購自各種供應商。視投藥方法(諸如經口或經直腸)而定，軟膠囊可具有各種形狀，其可為例如圓形、橢圓形、長橢圓形或魚雷形。軟膠囊可藉由習知製程產生，諸如藉由謝勒製程(Scherer process)、阿克傑製程(Accogel process)或滴液或吹製製程。

培養方法

用於本發明中之細菌菌株可使用如在例如參考文獻[55-57]中所詳述之標準微生物學技術來培養。

用於培養之固體或液體培養基可為YCFA瓊脂或YCFA培養基。YCFA培養基可包括(每100 ml，大致值)：酪朊(Casitone) (1.0 g)、酵母提取物(0.25 g)、 NaHCO_3 (0.4 g)、半胱胺酸(0.1 g)、 K_2HPO_4 (0.045 g)、 KH_2PO_4 (0.045 g)、 NaCl (0.09 g)、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.09 g)、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.009 g)、 CaCl_2 (0.009 g)、刃天青(0.1 mg)、血晶素(1 mg)、生物素(1 μg)、鈷胺素(1 μg)、對胺基苯甲酸(3 μg)、葉酸(5 μg)及吡哆胺(15 μg)。

用於疫苗組合物中之細菌菌株

本發明人已鑑別出，本發明之細菌菌株適用於治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀。此很可能為本發明之細菌菌株對宿主免疫

系統具有之作用的結果。因此，當作為疫苗組合物投與時，本發明之組合物亦可適用於預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀。在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株為活的。在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株能夠部分或完全地在腸中定殖。在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株為活的且能夠部分或完全地在腸中定殖。在其他某些此類實施例中，本發明之細菌菌株可經殺滅、失活及/或減毒。在某些此類實施例中，組合物可包含疫苗佐劑。在某些實施例中，組合物用於經由注射，諸如經由皮下注射來投與。

概述

除非另外指明，否則本發明之實踐將採用此項技術內之化學、生物化學、分子生物學、免疫學及藥理學之習知方法。此類技術充分解釋於文獻中。參見例如參考文獻[58]及[59-65]等。

術語「包含」涵蓋「包括」以及「由……組成」，例如「包含」X之組合物可獨佔地由X組成，或可包括其他物質，例如X+Y。

與數值x有關之術語「約」為視情況選用的，且意謂例如 $x \pm 10\%$ 。

字語「基本上」不排除「完全」，例如「基本上不含」Y之組合物可完全不含Y。必要時，可自本發明之定義忽略字語「基本上」。

提及兩個核苷酸序列之間的序列一致性百分比意謂當比對時，該百分比之核苷酸在比較該兩個序列時相同。此比對及同源性或序列一致性百分比可使用此項技術中已知之軟體程式來測定，例如參考文獻[66]之部分7.7.18中所描述的彼等軟體程式。較佳之比對藉由史密斯-沃特曼同源性檢索算法(Smith-Waterman homology search algorithm)使用仿射間隙檢索來測定，其中間隙開放罰分為12且間隙擴展罰分為2，BLOSUM矩陣為

62。史密斯-沃特曼同源性檢索算法揭示於參考文獻[67]中。

除非具體陳述，否則包含許多步驟之製程或方法可在該方法開始或結束時包含額外步驟，或可包含額外插入步驟。另外，若適宜步驟可經組合，忽略或以替代性次序進行。

本文描述本發明之各種實施例。應瞭解，在各實施例中指定之特徵可與其他指定之特徵組合以提供其他實施例。特定言之，本文中突出顯示為適合、典型或較佳之實施例可彼此組合(除了當其相互排斥時之外)。

用於進行本發明之模式

實例1 - 細菌接種體在葡萄膜炎之小鼠模型中的功效

概述

此研究使用光受體間類視黃素結合蛋白(IRBP)誘發之葡萄膜炎的小鼠模型來測試細菌投與對葡萄膜炎之作用。葡萄膜炎為由眼內炎症及視網膜組織破壞而產生的威脅視覺之病狀。可在實驗性自體免疫性葡萄膜視網膜炎(EAU)之模型中研究齧齒動物中之此疾病[68]。EAU為器官特異性病，其中Th1/Th17細胞針對視網膜抗原且產生使常駐及浸潤單核細胞活化而導致組織破壞的細胞激素。可在小鼠中藉由用包括光受體間類視黃素結合蛋白肽(IRBPp)之視網膜抗原攻擊來誘發EAU。疾病發作通常在第8-9天出現，且在第14-15天之後達到峰值。可使用局部內窺鏡眼底成像(topical endoscopic fundal imaging；TEFI)來監測臨床疾病之跡象。

菌株

MRX050：扭曲真桿菌。

在此實例中所用之菌株已寄存為NCIMB 42689。

在丙三醇儲備液中提供生物治療劑。微生物生長培養基(YCFA)用於

培養該藥劑。

小鼠

小鼠為品系C57BL/6，且在研究開始時為超過6週齡。使用72隻小鼠(+36隻衛星動物)。自研究中排除不健康動物。在恆溫監測之容納間($22\pm 4^{\circ}\text{C}$)中，在無特定病原體(sp f)條件下收容動物。在使用之前，使動物在標準動物收容條件下適應最少一週。在整個此時段內監測動物之健康狀況，且在研究起始之前評定各動物對實驗之適合性。以每籠至多10隻動物之組收容小鼠持續研究之持續時間。在整個適應及研究時間段中，受輻射顆粒飼料(實驗室飼料，EU啮齒動物飼料22%，5LF5)及水可任意獲得。飼料或水之任何組分均不太可能干擾研究。

實驗概述

將成年雌性C57BL/6小鼠隨機分配至實驗組中，且使其適應一週。根據以下時程投與各處理。在第0天，藉由皮下注射向動物投與於補充有2.5 mg/ml結核分枝桿菌H37 Ra之完全弗氏佐劑(complete Freund's adjuvant；CFA)中含有200 µg光受體間類視黃素結合蛋白肽1-20 (IRBP p1-20)的乳液。亦在第0天，藉由腹膜內注射向動物投與1.5 µg百日咳博特氏菌(*Bordetella Pertussis*)。自第-14天，每週三次對動物進行稱重。自第-1天直至第42天實驗結束為止，使用局部內窺鏡眼底成像(TEFI)每週兩次監測動物之葡萄膜炎臨床徵象。

投藥時程

所有組為n=12

經口投藥之媒劑為YCFA培養基。

每日兩次經口投藥之投藥為5 ml/kg。

組	處理	劑量	途徑	頻率	疾病誘發
1	媒劑	5 ml/kg	PO	BID	第0天：IRBP/CFA，SC
2	MRX050	5 ml/kg		第-14天-結束	第0天：PTx，IP

PO：經口投藥，**BID**：每日兩次，**SC**：皮下注射，**IP**：腹膜內注射，**IRBP**：光受體間結合蛋白，**CFA**：完全弗氏佐劑，**PTx**：百日咳毒素亦使用藥物環孢素A處理來測試陽性對照組。

讀數

體重.自第-14天，一週三次對動物進行稱重。剔除在兩個連續場合中體重損失等於或大於其初始(第0天)體重之15%的動物。

非特異性臨床觀測.自第-14天直至實驗結束為止，每日檢查動物之非特異性臨床徵象，以包括異常姿勢(駝背)、異常皮毛條件(豎毛)及異常活動水準(減少或增加之活動)。

臨床評分：藉由局部內窺鏡眼底成像(**TEFI**)之視網膜成像.自第-1天直至實驗結束為止，每週兩次對動物之葡萄膜炎臨床徵象進行評分。在使用托品醯胺1%隨後使用苯腎上腺素鹽酸鹽2.5%進行瞳孔擴張後，使用TEFI在未麻醉但受約束之動物中擷取視網膜影像。使用以下系統來對視網膜影像進行評分。最大累積評分為20。

評分	視神經盤炎症	視網膜血管	視網膜組織浸潤	結構損傷
1	最少	1-4處輕度圍管	1-4處小病變或1處線性病變	視網膜病變或萎縮症涉及視網膜區域之¼至¾
2	輕度	>4處輕度圍管或1-3處中度圍管	5-10處小病變或2-3處線性病變	全視網膜萎縮症以及多處小病變(疤痕)或≤3處線性病變(疤痕)
3	中度	>3處中度圍管	>10處小病變或>3處線性病變	全視網膜萎縮症以及>3處線性病變或融合性病變(疤痕)
4	嚴重	>1處嚴重圍管	線性病變融合	視網膜脫落及摺疊
5	不可見(暫時性失明或嚴重脫落)			

結果

研究之結果展示於圖1及2中。

臨床評分：藉由局部內窺鏡眼底成像(**TEFI**)之視網膜成像.自第0天直至第28天為止在對照組中所量測之**TEFI**評分資料藉由用於非參數資料之克拉斯卡-瓦立斯測試(Kruskal-Wallis test)，繼而藉由用於在實驗天之間進行多次比較的鄧氏事後測試來分析。

當與對照組中之第0天相比較時，**IRBP**投藥在第14天($p < 0.01$)及第28天($p < 0.0001$)量測之**TEFI**評分中誘發顯著增加(圖1)。

第28天在所有實驗組中所量測之**TEFI**評分使用單因子變異數分析來分析。正如預期的，在陽性對照環孢黴素A組中觀測到評分之顯著降低。相對於陰性對照物，在**MRX050**處理組之評分中亦存在統計學上顯著之降低($p < 0.001$) (圖2)。

結論.藉由**TEFI**測定之臨床評分自第14天增加，正如在**IRBP**誘發之葡萄膜炎的此模型中所預期。截至第28天，在**MRX050**處理組中觀測到疾病發生率及疾病嚴重程度的驚人且統計學上顯著之降低，其與陽性對照組中所見之降低相當。特定言之，此等資料指示，用菌株**MRX050**處理減少視網膜損傷、視神經盤炎症及/或發炎性細胞之視網膜組織浸潤(參見上文**TEFI**視網膜影像評分系統)。此等資料指示菌株**MRX050**可適用於治療或預防葡萄膜炎。

實例2 - 穩定性測試

將含有至少一種本文所描述之細菌菌株的本文所描述之組合物在25°C或4°C下儲存於密封容器中，且將該容器置放於具有30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%或95%相對濕度之氛圍中。如以藉由標準

方案測定之菌落形成單位為單位所量測，細菌菌株之至少50%、60%、70%、80%或90%在1個月、2個月、3個月、6個月、1年、1.5年、2年、2.5年或3年之後保留。

序列

SEQ ID NO:1 (扭曲真桿菌部分16S rRNA基因，模式菌株DSM 3982T，純系1-FR749945)

```
1  gatcctggct caggatgaac gctggcggcg tgcttaacac atgcaagtcg agcgaagcgc
61  tttacttaga tttcttcgga ttgaagagtt ttgcgactga gcggcggacg ggtgagtaac
121 gcgtgggtaa cctgcctcat acagggggat aacagttaga aatgactgct aataccgcat
181 aagaccacgg tacgcgatgg tacagtggga aaaactccgg tggtatgaga tggaccgcgc
241 tctgattagc tagttggtaa ggtaacggct taccaaggcg acgatcagta gccgacctga
301 gagggtgacc ggccacattg ggactgagac acggcccaaa ctccacggg aggcagcagt
361 ggggaatatt gcacaatggg ggaaacctg atgcagcgac gccgcgtgaa ggatgaagta
421 tttcggtagt taaacttcta tcagcagga agaaaatgac ggtacctgac taagaagccc
481 cggctaacta cgtgccagca gccgcggtaa tacgtagggg gcaagcgta tccggattta
541 ctgggtgtaa agggagcgta gacggttatg taagtctgat gtgaaaaccc ggggctcaac
601 cccgggactg cattggaaac tatgtaaacta gagtgtcgga gaggtaagtg gaattcctag
661 tgtagcgggtg aaatgcgtag atattaggag gaacaccagt ggcgaggcg gcttactgga
721 cgatgactga cgttgaggct cgaaagcgtg gggagcaaac aggattagat accctggtag
781 tccacgcgt aaacgatgaa tactaggtgt cgggtggcaa agccattcgg tgccgcagca
841 aacgcaataa gtattccacc tggggagtac gttcgcaaga atgaaactca aaggaattga
901 cggggaccgc cacaagcgtt ggagcatgtg gtttaattcg aagcaacgcg aagaacctta
961 cctgctcttg acatccccct gaccggcgtg taatgggtgc tttccttcgg gacaggggag
1021 acaggtggtg catggttgtc gtcagctcgt gtcgtgagat gttgggttaa gtcccgaac
1081 gagegcaacc cttatcttta gtagecagcg gtttgccgg gcactctaga gagactgcca
1141 gggataacct ggaggaaggt ggggatgacg tcaaatcacc atgcccetta tgagcagggc
1201 tacacacgtg ctacaatggc gtaaacaaaag ggaggcgaag ccgtgaggtg gagcaaattc
1261 caaaaataac gtctcagttc ggattgtagt ctgcaactcg actacatgaa gctggaatcg
1321 ctagtaatcg cgaatcagaa tgctgcgggtg aatacgttcc cgggtcttgt acacaccgcc
1381 cgtcacacca tgggagttgg taacgccga agtcagtgac ccaaccgcaa ggagggagct
1441 gccgaagggt ggaccgataa ctggggtgaa gtcgtaacaa ggtagccgta tcggaagggtg
1501 cggctggatc acctcctttc t
```

SEQ ID NO:2 (扭曲真桿菌部分16S rRNA基因，模式菌株DSM
3982T，純系2-FR749946)

```

1   ttgatcctg gctcaggatg aacgctggcg acgtgcttaa cacatgcaag tcgagcgaag
61  cactttactt tgatttcttc ggaatgaaag gttttgtgac tgagcggcgg acgggtgagt
121 aacgctggg taacctgcct catacagggg gataacagtt agaaatgact gctaataccg
181 cataagacca cagtaccgca tggtagagtg ggaaaaactc cgggtggtatg agatggaccc
241 gcgtctgatt agctagttag taaggtaacg gcttaccacg ggcacgatca gtagccgacc
301 tgagaggggtg accggccaca ttgggaactg gacacggccc aaactcctac gggaggcagc
361 agtggggaat attgcacaat gggggaaaac ctgatgcagc gacgcgcgct gaaggatgaa
421 gtatttcggg atgtaaaact ctatcagcag ggaagaaaat gacgggtacct gactaagaag
481 ccccggtctaa ctacgtgcca gcagccggcg taatacgtag ggggcaagcg ttatccggat
541 ttactgggtg taaagggagc gtagacgggt atgtaagtct gatgtgaaaa cccggggctc
601 aacccgggga ctgcattgga aactatgtaa ctagagtgtc ggagaggtaa gtggaattcc
661 tagtgtagcg gtgaaatgcg tagatattag gaggaacacc agtggcgaag gcggcttact
721 ggacgatgac tgacgttgag gctcgaaagc gtggggagca aacaggatta gataccctgg
781 tagtccacgc cgtaaaacgat gaataactagg tgcgggtggg caaagccatt cgggtgccga
841 gcaaacgcaa taagtattcc acctggggag tacgttcgca agaataaaac tcaaaggaat
901 tgacggggac ccgcacaagc ggtggagcat gtggtttaat tcgaagcaac gcgaagaacc
961 ttacctgctc ttgacatccc cctgaccggc gtgtaatggg gcctttcctt cgggacaggg
1021 gagacagggtg gtgcattggt gtcgtcagct cgtgtcgtga gatgttgggt taagtcccg
1081 aacgagcgca acccttatct ttagtagcca gcggtttggc cgggcactct agagagactg
1141 ccagggataa cctggaggaa ggtggggatg acgtcaaata atcatgccc ttatgagcag
1201 ggctacacac gtgtacaat ggcgtaaaac aaggaggcgg aagccgtgag gtggagcaaa
1261 tccccaaaat aacgtctcag ttcggtattg agtctgcaac tcgactacat gaagctggaa
1321 tcgctagtaa tcgcgaatca gaatgtcgcg gtgaatacgt tcccggtct tgtacacacc
1381 gcccgtcaca ccatgggagt tggtaacgcc cgaagtcagt gacccaaccg caaggaggga
1441 gctgccgagg gtgggaccca taactggggt gaagtcgtaa caaggtagcc gtatcggaag
1501 gtgcggctgg atcacctct ttct

```

SEQ ID NO:3 (扭曲真桿菌16S 核糖體RNA ATCC 25540 - L34615)

1 nttttaacga gagtttgatc ctggetcagg atnaacgctg gcggcgtgct taacacatgc
61 aagtcgagcg aagcrtttta cttwgatttc ttcgawtga arggttttgy gactgagcgg
121 cggacgggtg agtaacgcgt gggtaacctg cctcatacag ggggataaca gttagaaatg
181 actgctaata ccgcataaga ccacrgtacc gcatgggtaca gtggnaaaaa ctccggtggt
241 atgagatgga ccgcgtctg attagctagt tggtaaggta acggcttaen aaggcgacga
301 tcagtagccg acctgagagg gtgaccggcc acattgggac tgagacacgg cennaactcc
361 tacgggaggo agcagtgggg aatattgcac aatgggggaa accctgatgc agcgacgcgg
421 cgtgaaggat gaagtatttc ggtatgtaaa cttctatcag cagggaagaa aatgacggta
481 cctgactaag aagccccggc taactacgtg ccagcagccn cggtaatacg taggggggna
541 gcgttatccg gatttactgg gtgtaaaggg agcgtagacg gttatgtaag tctgatgtga
601 aaacccgggg ctcaaccccn nnnctgcatt ggaaactatg taactagagt gtccgagagg
661 taagtggaat tcctagtgtg gcggtgaaat gcgtagatat taggaggaac accagtggcg
721 aaggcggtt actggacgat gactgacgtt gaggtcgaa agcgtgggga gcaaacagga
781 ttagataccc tggtagtcca cgccgtaaac gatgaatact aggtgtcggg tggcaaagcc
841 attcgggtgc gcagcaaacg caataagtat tccacctggg gagtacgttc gcaagaatga
901 aactcaaagg aattgacggg nacnngcaca agcgttgag catgtggttt aattcgaann
961 aacgcgaaga accttacctg ctcttgacat cccctgacc ggcgtgtaat ggtgccttc
1021 ctcgggaca ggggn.gacag gtggtgcatg gttgtcgta gctcgtgtcg tgagatgttg
1081 ggttaagtc cnaacgagc gcaacctta tctttagtag ccagcgttt aggcgggna
1141 ctctagagag actgccaggn ataacctgga ggaaggtggg gatgacgnnn aatcatcatg
1201 ccccttatga gcaggnctac acacgtgcta caatggcgta aacaaaggga ggcgaagccg
1261 ygaggtggag caaatcccaa aaataacgtc tcagttcgga ttgtagtctg caactcgact
1321 acatgaagct ggaatcgta gtaatcgga atcagaatgt cgcggtgaat acgttccnn
1381 gtcttgta caacgnccgt cacaccatgg gagttgtaa cggccgaagt cagtgaacca
1441 accgcaagga gggagctgcc gaaggtggga ccgataactg ggg

SEQ ID NO:4 (扭曲真桿菌菌株MRX050之共同16S rRNA序列)

TGCAGTCGAGCGAAGCAGCTTTACTTAGATTTCTTCGGATTGAAAGAGTTTTGCGACTGAGCGGCGGACGGGTGAGT
AACGCGTGGGTAACCTGCCTCATACAGGGGGATAACAGTTAGAAATGACTGCTAATACCGCATAAGACCACGGTACC
GCATGGGTACAGTGGGAAAACTCCGGTGGTATGAGATGGACCGCGCTCTGATTAGCTGGTTGGTAAGGTAACGGCTT
ACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACG
GGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAAGGATGAAGTATTTCC
GTATGTAAACTTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGC
CGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTTATGTAAGTCIGA
TGTGAAAACCCGGGGCTCAACCCCGGGACTGCATTGGAACTATGTAAGTAGAGTGTGGGAGAGGTAAGTGGAAATC
CTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCACTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGATGACTGACGT
TGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGT
CGGGTGGCAAAGCCATTCCGTGCCGACGCAAACGCAATAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCCGAAGAATGAAAC
TCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCCAAGCAACGCGAAGAACCTTACCTG
CTCTTGACATCCCCCTGACCGGCGCGTAATGGTGCCCTTCTCTCGGGACAGGGGAGACAGGTGGTGCATGTTGTGCG
TCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTATCTTTAGTAGCCAGCGGTATGGCC
GGGCACTCTAGAGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGAGC
AGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAGGCGAAGCCGCGAGGTGGAGCAAATCCCCAAAATAACGT
CTCAGTTCGGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGT
GAATACGTICCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTTGGTAACGCCCCAAGTCAGTGACCCAAC
GCAAGGAGGGAGCTGCCGAAG

參考文獻

- [1] Spor *et al.* (2011) *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279-90.
- [2] Eckburg *et al.* (2005) *Science.* 10;308(5728):1635-8.
- [3] Macpherson *et al.* (2001) *Microbes Infect.* 3(12):1021-35
- [4] Macpherson *et al.* (2002) *Cell Mol Life Sci.* 59(12):2088-96.
- [5] Mazmanian *et al.* (2005) *Cell* 15;122(1):107-18.
- [6] Frank *et al.* (2007) *PNAS* 104(34):13780-5.
- [7] Scanlan *et al.* (2006) *J Clin Microbiol.* 44(11):3980-8.
- [8] Kang *et al.* (2010) *Inflamm Bowel Dis.* 16(12):2034-42.
- [9] Machiels *et al.* (2013) *Gut.* 63(8):1275-83.
- [10] WO 2013/050792
- [11] WO 03/046580
- [12] WO 2013/008039
- [13] WO 2014/167338
- [14] Goldin and Gorbach (2008) *Clin Infect Dis.* 46 Suppl 2:S96-100.
- [15] Azad *et al.* (2013) *BMJ.* 347:f6471.
- [16] Severijnen, A. J. et al., *Infection and Immunity*, 1990, vol. 58, No. 2, 523-528
- [17] Holdeman *et al.* (1971) *Int J Syst Evol Microbiol.* 21: 304-306
- [18] Masco *et al.* (2003) *Systematic and Applied Microbiology*, 26:557-563.
- [19] Srůtková *et al.* (2011) *J. Microbiol. Methods*, 87(1):10-6.
- [20] Ye *et al.* (2015) *PLoS One.* 10(1):e0117704.
- [21] Fabro *et al.* (2015) *Immunobiology.* 220(1):124-35.
- [22] Yin *et al.* (2014) *Immunogenetics.* 66(3):215-8.
- [23] Cheluvappa *et al.* (2014) *Clin Exp Immunol.* 175(2):316-22.
- [24] Schieck *et al.* (2014) *J Allergy Clin Immunol.* 133(3):888-91.
- [25] Balato *et al.* (2014) *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28(8):1016-24.
- [26] Monteleone *et al.* (2011) *BMC Medicine.* 2011, 9:122.
- [27] Zhang (2015) *Inflammation.* Aug 23.
- [28] Sun *et al.* (2015) *Cytokine.* 74(1):76-80.
- [29] Mucientes *et al.* (2015) *Br J Ophthalmol.* 99(4):566-70.
- [30] Jawad *et al.* (2013) *Ocul Immunol Inflamm.* 21(6):434-9.
- [31] Maya *et al.* (2014) *J. Ophthalmology.* 310329
- [32] Chi *et al.* (2007) *J. Allergy and Clinical Immunology.* 119(5):1218–1224.
- [33] Chi *et al.* (2008) *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 49(7): 3058–3064.
- [34] Luger and Caspi (2008) *Semin. Immunopathol.* 30(2): 134-143.
- [35] Numasaki *et al.* (2003) *Blood.* 101:2620–2627.
- [36] Zhang *et al.* (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 374: 533-537.
- [37] Karin (2006) *Nature.* 441: 431-436.
- [38] Faghieh *et al.* (2013). *Iranian Journal of Immunology.* 10(4):193–204.
- [39] Numasaki *et al.* (2005) *J. Immunol.* 175: 6177-6189

- [40] Hammerich and Tacke (2014) *Clin Exp Gastroenterol*. 7:297-306.
- [41] Fahy (2009) *Proc Am Thorac Soc* 6:256–259
- [42] Miossec and Kolls (2012) *Nat Rev Drug Discov*. 11(10):763-76.
- [43] Yang *et al.* (2014) *Trends Pharmacol Sci*. 35(10):493-500.
- [44] Koenders *et al.* (2006) *J. Immunol*. 176:6262-6269.
- [45] Amedei *et al.* (2012) *Int J Mol Sci*. 13(10):13438-60.
- [46] Shabgah *et al.* (2014) *Postepy. Dermatol. Alergol*. 31(4):256-61.
- [47] Miyamoto-Shinohara *et al.* (2008) *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 54, 9–24.
- [48] Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, ed. by Day and McLellan, Humana Press.
- [49] Leslie *et al.* (1995) *Appl. Environ. Microbiol*. 61, 3592–3597.
- [50] Mitropoulou *et al.* (2013) *J Nutr Metab*. (2013) 716861.
- [51] Kailasapathy *et al.* (2002) *Curr Issues Intest Microbiol*. 3(2):39-48.
- [52] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller
- [53] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)
- [54] US 2016/0067188
- [55] *Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition* (2010) Ronald Atlas, CRC Press.
- [56] *Maintaining Cultures for Biotechnology and Industry* (1996) Jennie C. Hunter-Cevera, Academic Press
- [57] Strobel (2009) *Methods Mol Biol*. 581:247-61.
- [58] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [59] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course*, (Ream *et al.*, eds., 1998, Academic Press).
- [60] *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
- [61] *Handbook of Experimental Immunology*, Vols. I-IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)
- [62] Sambrook *et al.* (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- [63] *Handbook of Surface and Colloidal Chemistry* (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)
- [64] Ausubel *et al.* (eds) (2002) *Short protocols in molecular biology*, 5th edition (Current Protocols).
- [65] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
- [66] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
- [67] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math*. 2: 482-489.
- [68] Caspi (2003) *Curr Protoc Immunol*. Chapter 15:Unit 15.6.

【生物材料寄存】

國外寄存

GB 英國；National Collections of Industria, Food and Marine Bacteria (NCIMB)；2016/11/15；NCIMB 42689

國內寄存

食品工業發展研究所；106年1月19日；BCRC910764

【序列表】

<110> 英商4D製藥研究有限公司(4D PHARMA RESEARCH LIMITED)

<120> 包含細菌菌株之組合物

<140> 105138527

<141> 2016-11-23

<150> GB 1520638.6

<151> 2015-11-23

<160> 4

<170> SeqWin2010, version 1.0

<210> 1

<211> 1521

<212> DNA

<213> 扭曲真桿菌

<400> 1

gatcctggct caggatgaac gctggcggcg tgcttaacac atgcaagtcg agcgaagcgc 60
tttacttaga tttcttcgga ttgaagagtt ttgcgactga gcggcggacg ggtgagtaac 120
gcgtgggtaa cctgccatcat acagggggat aacagttaga aatgactgct aataccgcat 180
aagaccacgg taccgcatgg tacagtggga aaaactccgg tggtatgaga tggacccgcg 240
tctgattagc tagttggtaa ggtaacggct taccaaggcg acgatcagta gccgacctga 300
gagggtgacc ggccacattg ggactgagac acggcccaaa ctctacggg aggcagcagt 360
ggggaatatt gcacaatggg ggaaaccctg atgcagcgac gccgcgtgaa ggatgaagta 420
tttcggtatg taaacttcta tcagcaggga agaaaatgac ggtacctgac taagaagccc 480
cggctaacta cgtgccagca gccgcggtaa tacgtagggg gcaagcgta tccggattta 540
ctgggtgtaa agggagcgta gacggttatg taagtctgat gtgaaaaccc ggggctcaac 600
cccgggactg cattggaaac tatgtaacta gagtgtcgga gaggtaagtg gaattcctag 660
tgtagcggtg aaatgcgtag atattaggag gaacaccagt ggcyagggcg gcttactgga 720
cgatgactga cgttagggct cgaagcggtg gggagcaaac aggattagat accctggtag 780
tccacgccgt aaacgatgaa tactagtggt cgggtggcaa agccattcgg tgccgcagca 840
aacgcaataa gtattccacc tggggagtag gttcgcaaga atgaaactca aaggaattga 900
cggggacccg cacaagcggg ggagcatgtg gtttaattcg aagcaacgcg aagaacctta 960
cctgctcttg acatccccct gaccggcgtg taatggtgcc ttctcttcgg gacaggggag 1020
acagggtggt catgggtgtc gtcagctcgt gtcgtgagat gttgggttaa gtcccgaac 1080
gagcgcaacc cttatcttta gtagccagcg gtttgccgg gcactctaga gagactgcca 1140
gggataacct ggaggaaggt ggggatgacg tcaaatcacc atgcccccta tgagcagggc 1200
tacacacgtg ctacaatggc gtaaacaaag ggaggcgaag ccgtgaggtg gagcaaatcc 1260
caaaaataac gtctcagttc ggattgtagt ctgcaactcg actacatgaa gctggaatcg 1320
ctagtaatcg cgaatcagaa tgtcgcggtg aatacgttcc cgggtcttgt acacaccgcc 1380
cgtcacacca tgggagttgg taacgccga agtcagtgac ccaaccgcaa ggagggagct 1440
gccgaagggt ggaccgataa ctggggtgaa gtcgtaacaa ggtagccgta tcggaagggtg 1500
cggctggatc acctcctttc t 1521

<210> 2
<211> 1524
<212> DNA
<213> 扭曲真桿菌

<400> 2
tttgatcctg gctcaggatg aacgctggcg acgtgcttaa cacatgcaag tcgagcgaag 60
cactttactt tgatttcctt ggaatgaaag gttttgtgac tgagcggcgg acgggtgagt 120
aacgcgtggg taacctgcct catacagggg gataacagtt agaatgact gctaataccg 180
cataagacca cagtaccgca tgggtacagt ggaaaaactc cggtggtatg agatggaccc 240
gcgtctgatt agctagttag taaggtaacg gcttaccaag gcgacgatca gtagccgacc 300
tgagaggggt accggccaca ttgggactga gacacggccc aaactcctac gggaggcagc 360
agtggggaat attgcacaat gggggaaacc ctgatgcagc gacgccgcgt gaaggatgaa 420
gtatttcggt atgtaaacct ctatcagcag ggaagaaaat gacggtacct gactaagaa 480
ccccggctaa ctacgtgcc aacagccggg taatacgtag ggggcaagcg ttatccgat 540
ttactgggtg taaagggagc gtagacggtt atgtaagtct gatgtgaaaa cccggggctc 600
aaccgccgga ctgcattgga aactatgtaa ctagagtgtc ggagaggtaa gtggaattcc 660
tagttagcgc gtgaaatgcg tagatattag gaggaacacc agtggcgaag gcggcttact 720
ggacgatgac tgacgttag gctcgaagc gtggggagca aacaggatta gataccctgg 780
tagtccacgc cgtaaacgat gaatactagg tgcgggtgg caaagccatt cggtgccgca 840
gcaaacgcaa taagtattcc acctggggag tacgttcgca agaataaac tcaaaggaa 900
tgacggggac ccgcacaagc ggtggagcat gtggtttaat tcgaagcaac gcgaagaacc 960
ttacctgtc ttgacatccc cctgaccggc gtgtaatggt gcctttcctt cgggacaggg 1020
gagacaggtg gtgcatggtt gtcgtcagct cgtgtcgtga gatgttgggt taagtccgc 1080
aacgagcgca acccttatct ttagtagcca gcggtttggc cgggcactct agagagactg 1140
ccagggataa cctggaggaa ggtggggatg acgtcaaatc atcatgcccc ttatgagcag 1200
ggctacacac gtgctacaat ggcgtaaaca aagggagcgc aagccgtgag gtggagcaaa 1260
tccccaaaat aacgtctcag ttcggattgt agtctgcaac tcgactacat gaagctggaa 1320
tcgctagtaa tcgcgaatca gaatgtcgcg gtgaatacgt tcccgggtct tgtacacacc 1380
gcccgtcaca ccatgggagt tggtaacgcc cgaagtcagt gacccaaccg caaggaggga 1440
gctccgagg gtgggaccga taactggggt gaagtcgtaa caaggtagcc gtatcggaag 1500
gtgcggctgg atcacctcct ttct 1524

<210> 3
<211> 1483
<212> DNA
<213> 扭曲真桿菌

<400> 3
nttttaacga gagtttgatc ctggctcagg atnaacgctg gcggcgtgct taacacatgc 60
aagtcgagcg aagcrcttta cttwgatttc ttcggawtga arggttttgy gactgagcgg 120
cggacgggtg agtaacgcgt gggtaacctg cctcatacag ggggataaca gttagaaatg 180
actgctaata ccgcataaga ccacrgtacc gcatggtaca gtggnaaaaa ctccggtggt 240
atgagatgga cccgcgtctg attagctagt tggtaaggta acggcttacn aaggcgacga 300
tcagtagccg acctgagagg gtgaccggcc acattgggac tgagacacgg ccnnaactcc 360
tacgggaggc agcagtgggg aatattgcac aatgggggaa accctgatgc agcgacgccg 420
cgtgaaggat gaagtatttc ggtatgtaaa ctctatcag cagggaagaa aatgacggta 480
cctgactaag aagccccggc taactacgtg ccagcagccn cggtaatacg taggggggna 540
gcgttatccg gatttactgg gtgtaaaggg agcgtagacg gttatgtaag tctgatgtga 600
aaaccgggg ctcaaccccn nnnctgcatt ggaaactatg taactagagt gtcggagagg 660

taagtggaat tcc tagtgta gcggtgaaat gcgtagatat taggaggaaac accagtggcg 720
aaggcggtt actggacgat gactgacgtt gaggtctgaa agcgtgggga gcaaacagga 780
ttagataccc tggtagtcca cgccgtaaac gatgaatact aggtgtcggg tggcaaagcc 840
attcgggtgcc gcagcaaacg caataagtat tccacctggg gagtacgttc gcaagaatga 900
aactcaaagg aattgacggg naccngcaca agcggtgag catgtggtt aattcgaann 960
aacgcgaaga accttacctg ctcttgacat cccctgacc ggctgtaat ggtgccnttc 1020
cttcgggaca gggngacag gtggtgcatg gttgtctca gctcgtgtcg tgagatgttg 1080
ggttaagtcc cnnaacgagc gcaaccctta tctttagtag ccagcgggtt aggccggnna 1140
ctctagagag actgccaggn ataacctgga ggaagtgagg gatgacgnnn aatcatcatg 1200
ccccttatga gcaggnctac acacgtgcta caatggcgta acaaaggga ggcgagccg 1260
ygaggtggag caaatcccaa aaataacgtc tcagttcgga ttgtagtctg caactcgact 1320
acatgaagct ggaatcgcta gtaatcgca atcagaatgt cgcggtgaa acgttccnn 1380
gtctgtaca caccnccgt cacaccatgg gatttggtaa cggcgaggt cagtaccca 1440
accgcaagga gggagctgcc gaaggtggga ccgataactg ggg 1483

<210> 4
<211> 1407
<212> DNA
<213> 扭曲真桿菌

<400> 4
tgcagtcgag cgaagcagct ttacttagat ttcttcggat tgaaagagtt ttgcgactga 60
gcggcggacg ggtgagtaac gcgtgggtaa cctgcctcat acagggggat aacagttaga 120
aatgactgct aataccgcat aagaccacgg taccgcatgg tacagtggga aaaactccgg 180
tggtagtata tggaccgcg tctgattagc tggttggtaa ggtaacggct taccaaggcg 240
acgatcagta gccgacctga gagggtgacc ggccacattg ggactgagac acggcccaaa 300
ctcctacggg aggcagcagt ggggaatatt gcacaatggg ggaaccctg atgcagcgac 360
gccgcgtgaa ggatgaagta ttctggtatg taaacttcta tcagcaggga agaaaatgac 420
ggtacctgac taagaagccc cggctaacta cgtgccagca gccgcggtaa tacgtagggg 480
gcaagcgta tccggtatta ctgggtgtaa agggagcgta gacggttatg taagtctgat 540
gtgaaaaccc ggggtcaac cccgggactg cattggaaac tatgtaacta gagtgtcggg 600
gaggtaatgt gaattcctag tgtagcgtg aaatgcgtag atattaggag gaacaccagt 660
ggcgaaggcg gcttactgga cgtgactga cgttgaggct cgaagcgtg gggagcaaac 720
aggattagat accttggtag tccacgccgt aaacgatgaa tactagggtgt cgggtggcaa 780
agccattcgg tgcccgagca aacgcaataa gtattccacc tggggagtac gttcgcaaga 840
atgaaactca aaggaattga cggggacccg cacaagcgtt ggagcatgtg gtttaattcg 900
aagcaacgcg aagaacctta cctgctcttg acatccccct gaccggcgcg taatggtgcc 960
tttcttcgg gacaggggag acaggtggtg catggttgc gtcagctcgt gtcgtgagat 1020
gttggtttaa gtcccgaac gagcgcaacc ctatcttta gtagccagcg gtatggccgg 1080
gactctaga gagactgcca gggataacct ggaggaaggt ggggatgacg tcaaatcatc 1140
atgcccctta tgagcagggc tacacacgtg ctacaatggc gtaaacaaag ggagcggaag 1200
ccgcgaggtg gagcaaatcc caaaaataac gtctcagttc ggattgtagt ctgcaactcg 1260
actacatgaa gctggaatcg ctagtatcg cgaatcagaa tgtcgcgtg aatacgttc 1320
cgggtcttgt acacaccgcc cgtcacacca tgggagttgg taacgccga agtcagtgac 1380
ccaaccgcaa ggaggagct gccgaag 1407

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含扭曲真桿菌(*Eubacterium contortum*)菌種之細菌菌株的組合物之用途，其用於製備治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀的製劑。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：葡萄膜炎；癌症；多發性硬化症；關節炎；視神經脊髓炎(德維克氏病(Devic's disease))；僵直性脊椎炎；脊椎關節炎；牛皮癬；全身性紅斑狼瘡；發炎性腸病；乳糜瀉；哮喘；慢性阻塞性肺病(COPD)；鞏膜炎；脈管炎；白塞氏病(Behcet's disease)；動脈粥樣硬化；異位性皮炎；肺氣腫；齒根骨膜炎；過敏性鼻炎；及同種異體移植排斥。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該疾病或病狀為葡萄膜炎。

【請求項4】

如請求項3之用途，其中該組合物在葡萄膜炎中減少或預防視網膜損傷。

【請求項5】

如請求項2之用途，其中該癌症為肺癌、乳癌、結腸癌、卵巢癌或肝癌。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該組合物減小腫瘤尺寸、減少腫瘤生長、預防癌轉移或預防血管生成。

【請求項7】

如請求項2之用途，其中該哮喘為嗜中性白血球性哮喘或過敏性哮喘。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該組合物在哮喘治療中減少嗜中性白血球增多症或嗜伊紅血球增多症。

【請求項9】

如請求項2之用途，其中該關節炎為類風濕性關節炎。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中該組合物在類風濕性關節炎中減少關節腫脹。

【請求項11】

如請求項2之用途，其中該關節炎為骨關節炎、牛皮癬性關節炎或幼年期特發性關節炎。

【請求項12】

如請求項2之用途，其中該疾病或病狀為多發性硬化症。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該組合物降低疾病發生率或疾病嚴重程度。

【請求項14】

如請求項2之用途，其中該發炎性腸病為克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之用途，其中該組合物用於在治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀中減少IL-17產生或減少Th17細胞分化。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之用途，其中該組合物用於具有升高之IL-17水準或Th17細胞的患者中。

【請求項17】

如請求項1至14中任一項之用途，其中該細菌菌株之16s rRNA序列與扭曲真桿菌之細菌菌株的16s rRNA序列至少97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致。

【請求項18】

如請求項1至14中任一項之用途，其中該細菌菌株之16s rRNA序列與SEQ ID NO:1、2、3或4至少97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該細菌菌株之16s rRNA序列與SEQ ID NO:4至少97%、98%、99%、99.5%或99.9%一致，或其中該細菌菌株具有由SEQ ID NO:4表示之16s rRNA序列。

【請求項20】

如請求項1之用途，其中該製劑用於治療或預防哮喘

【請求項21】

如請求項1之用途，其中該製劑用於治療或預防癌症。

【請求項22】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該組合物用於經口投

與。

【請求項23】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【請求項24】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該細菌菌株經凍乾。

【請求項25】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該細菌菌株為活的，且能夠部分或完全地在腸中定殖。

【請求項26】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該組合物包含該真桿菌屬之單一菌株。

【請求項27】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其包含該真桿菌細菌菌株作為微生物共生物種之部分。

【請求項28】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該製劑為食物產品。

【請求項29】

如請求項1至14、20及21中任一項之用途，其中該製劑為疫苗組合物。

【請求項30】

一種扭曲真桿菌菌株BCRC910764的細胞。

【請求項31】

一種包含如請求項30之細胞之組合物。

【請求項32】

如請求項31之組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項33】

一種食品組合物，其包含如請求項30之細胞。

【請求項34】

一種扭曲真桿菌菌株BCRC910764的生物學純培養物。

【請求項35】

一種扭曲真桿菌菌株BCRC910764的細胞之用途，其用於製備治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀的醫藥品。

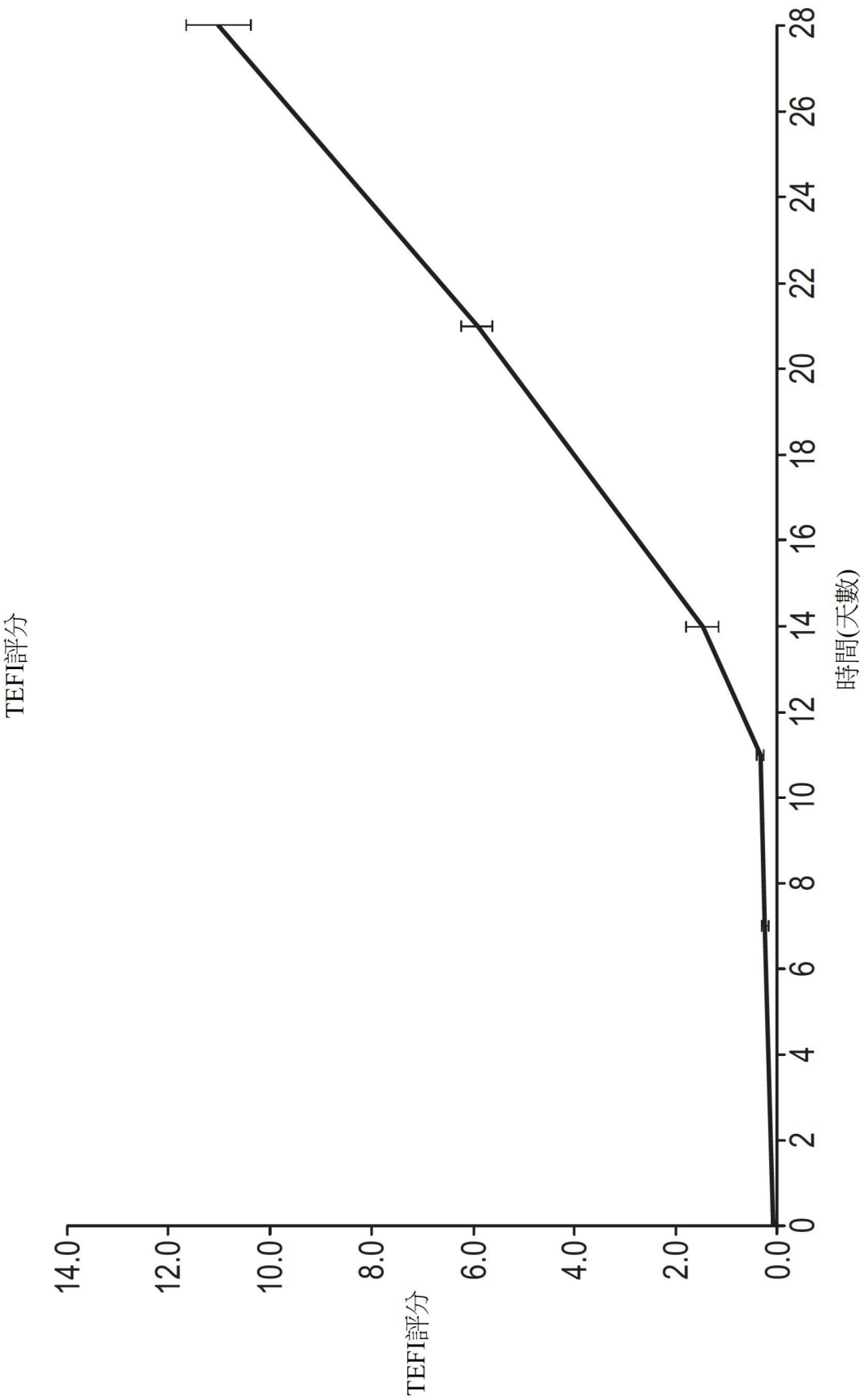
【請求項36】

如請求項35之用途，其中該細胞用於在請求項2至16中任一項中所定義之用途。

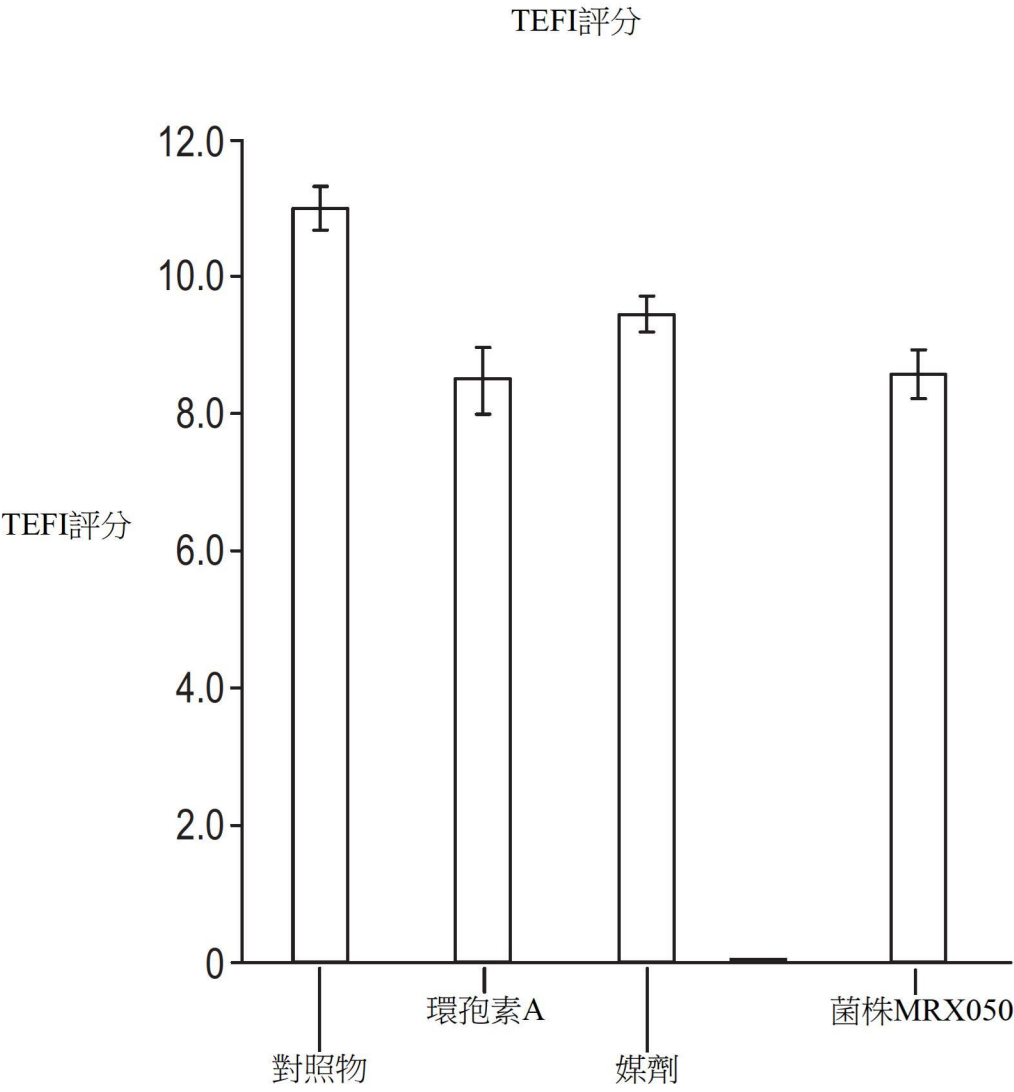
【請求項37】

一種包含一或多種扭曲真桿菌菌種之細菌菌株的組合物之用途，其用於製備治療或預防由IL-17或Th17路徑介導之疾病或病狀的製劑，其中該組合物不含有來自任何其他屬之細菌或其僅包含微量或生物學上不相關量的來自另一個屬之細菌。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】