202332457

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202332457 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：111146093 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(51)Int. Cl.： *A61K35/745 (2015.01)* *A61K35/741 (2015.01)*
A61K9/20 (2006.01) *A61K9/48 (2006.01)*
A23C17/02 (2006.01) *A61P1/16 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/03 荷蘭 2030011

(71)申請人：荷蘭商卡勒斯製藥有限公司 (荷蘭) CAELUS PHARMACEUTICALS B.V. (NL)
荷蘭
荷蘭學術醫學中心 (荷蘭) ACADEMISCH MEDISCH CENTRUM (NL)
荷蘭

(72)發明人：赫勒博姆 A G HOLLEBOOM, A.G. (NL)；尼烏多普 馬克斯 NIEUWDORP, MAX (NL)；德 沃斯 威廉 梅因特 DE VOS, WILLEM MEINDERT (NL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：3 共 102 頁

(54)名稱

肝脂肪變性之預防或治療

(57)摘要

本發明係關於索氏厭氧丁酸菌(Anaerobutyricumsoehngenii)或其相關物，其係用於預防及/或治療肝脂肪變性，尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)，其中該用途係用於增加膽汁酸血漿含量以減輕肝臟發炎及/或用於降低肝壞死性發炎活性評分。該索氏厭氧丁酸菌或其相關物可與至少一種雙歧桿菌物種(Bifidobacteriumspecies)，較佳動物雙歧桿菌乳亞種(Bifidobacterium animalis subspecies lactis)或其相關物及/或短雙歧桿菌 (Bifidobacterium breve)或其相關物組合。

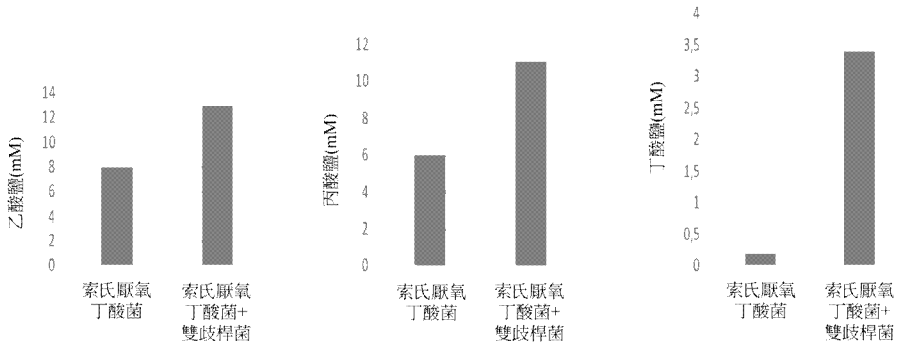
或者或另外，該索氏厭氧丁酸菌或其相關物可與至少一種阿克曼氏菌物種(Akkermansiaspecies)，較佳嗜黏蛋白阿克曼氏菌(Akkermansiamuciniphila)或其相關物組合。或者或另外，該索氏厭氧丁酸菌或其相關物可與至少一種乳桿菌物種(Lactobacillusspecies)，較佳嗜酸乳桿菌(Lactobacillusacidophilus)或其相關物、乾酪乳桿菌(Lactobacilluscasei)或其相關物及/或羅伊氏乳桿菌(Lactobacillusreuteri)或其相關物組合。

The invention is concerned with Anaerobutyricum soehngeniior relative thereof for use in preventing and/or treating hepatic steatosis, particularly Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or nonalcoholic steatohepatitis (NASH), wherein the use is for increasing bile acid plasma level for reducing liver inflammation and/or for reducing hepatic necroinflammatory activity score. Said Anaerobutyricum soehngeniior relative thereof may be combined with at least one Bifidobacteriumspecies, preferably Bifidobacterium animalis subspecies lactisor relative thereof and/or Bifidobacterium breveor relative thereof.

In addition or alternatively, said Anaerobutyricum soehngeniior relative thereof may be combined with at least one Akkermansiaspecies, preferably Akkermansia muciniphilaor relative thereof. In addition or

alternatively, said Anaerobutyricum soehngeniior relative thereof may be combined with at least one Lactobacillusspecies, preferably Lactobacillus acidophilusor relative thereof, Lactobacillus caseior relative thereof and/or Lactobacillus reuterior relative thereof.

指定代表圖：



【圖1】

202337[illegible]
202352457
專利案號：111146093

【發明摘要】

【中文發明名稱】

肝脂肪變性之預防或治療

【英文發明名稱】

PREVENTION OR TREATMENT OF HEPATIC STEATOSIS

【中文】

本發明係關於索氏厭氧丁酸菌(*Anaerobutyricum soehngenii*)或其相關物，其係用於預防及/或治療肝脂肪變性，尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)，其中該用途係用於增加膽汁酸血漿含量以減輕肝臟發炎及/或用於降低肝壞死性發炎活性評分。該索氏厭氧丁酸菌或其相關物可與至少一種雙歧桿菌物種(*Bifidobacterium* species)，較佳動物雙歧桿菌乳亞種*(Bifidobacterium animalis subspecies lactis)*或其相關物及/或短雙歧桿菌*(Bifidobacterium breve)*或其相關物組合。

或者或另外，該索氏厭氧丁酸菌或其相關物可與至少一種阿克曼氏菌物種(*Akkermansia* species)，較佳嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)或其相關物組合。或者或另外，該索氏厭氧丁酸菌或其相關物可與至少一種乳桿菌物種(*Lactobacillus* species)，較佳嗜酸乳桿菌(*Lactobacillus acidophilus*)或其相關物、乾酪乳桿菌(*Lactobacillus casei*)或其相關物及/或羅伊氏乳桿菌(*Lactobacillus reuteri*)或其相關物組合。

【英文】

The invention is concerned with *Anaerobutyricum soehngenii* or

relative thereof for use in preventing and/or treating hepatic steatosis, particularly Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or nonalcoholic steatohepatitis (NASH), wherein the use is for increasing bile acid plasma level for reducing liver inflammation and/or for reducing hepatic necroinflammatory activity score. Said *Anaerobutyricum soehngenii* or relative thereof may be combined with at least one *Bifidobacterium* species, preferably *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* or relative thereof and/or *Bifidobacterium breve* or relative thereof.

In addition or alternatively, said *Anaerobutyricum soehngenii* or relative thereof may be combined with at least one *Akkermansia* species, preferably *Akkermansia muciniphila* or relative thereof. In addition or alternatively, said *Anaerobutyricum soehngenii* or relative thereof may be combined with at least one *Lactobacillus* species, preferably *Lactobacillus acidophilus* or relative thereof, *Lactobacillus casei* or relative thereof and/or *Lactobacillus reuteri* or relative thereof.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

肝脂肪變性之預防或治療

【英文發明名稱】

PREVENTION OR TREATMENT OF HEPATIC STEATOSIS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於預防及/或治療肝脂肪變性之領域。

【先前技術】

【0002】 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)被視為全世界最普遍之慢性肝病，且其範圍覆蓋單純脂肪變性(非酒精性脂肪肝)至非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、NASH纖維化、肝硬化及肝細胞癌。當前估測之NAFLD之全球發生率係總人口之25%至30%，且在患有代謝症候群及2型糖尿病之個體中高達80%。按照定義，過度飲酒會妨礙NAFLD之診斷。

【0003】 NAFLD係指一系列疾病，其中過多脂肪在很少飲酒或不飲酒之患者的肝臟中積聚。NAFLD之最常見形式稱為非酒精性脂肪肝(NAFLD)。由於NAFLD之出現及進展係由胰島素抗性強烈驅動，因此NAFLD之臨床開發中之多種治療策略旨在降低胰島素抗性。

【0004】 NASH係指在肝脂肪變性之情況下由脂毒性引發之肝臟發炎。NASH使得罹患肝硬化及肝細胞癌(HCC)之風險顯著增加且其與動脈粥樣硬化性心血管疾病增加相關。因為NAFLD/NASH與胰島素抗性之間的關聯性為熟知的，因此降低胰島素抗性之策略可減緩NAFLD/NASH之疾病進展或症狀。

【0005】 NAFLD及NASH之發展及發生與腸道微生物相有關。採用

基於植物之低動物蛋白飲食之個體中之疾病發生率顯著較低，認為此係由腸道微生物相介導。因此，Witjes等人(Hepatology Communications, 第4卷, 第11期, 2020)提出自瘦素食供體移植糞便微生物相作為潛在治療。

【0006】 然而，在此項技術中需要用於預防及治療NAFLD及NASH之新的及改良之介入。

【0007】 本發明之目標包括解決此項技術中之上述需求，從而提供用於預防及/或治療NAFLD及NASH之新的及/或改良之策略。

【發明內容】

【0008】 本發明人出人意料地發現，向患有肝脂肪變性之個體投與索氏厭氧丁酸菌或其相關物可增加膽汁酸血漿含量，從而減輕肝臟發炎。因此，索氏厭氧丁酸菌或其相關物之投與可應用於預防及/或治療肝脂肪變性之策略中。

【0009】 另外，發現將索氏厭氧丁酸菌或其相關物與雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種組合可在預防或治療肝脂肪變性(尤其非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))中提供協同治療作用。

【0010】 本發明提供一種新的及改良之用於預防及/或治療肝脂肪變性、NAFLD及/或NASH之策略。

【圖式簡單說明】

【0011】

圖1.在存在或不存在動物雙歧桿菌乳亞種BLC1之情況下之SCFA產生。

圖2.在YCFA培養基中，在海藻糖(25 mM)上在存在或不存在鼠李糖

乳桿菌GG (*L.rhamnosus* GG)之情況下產生之SCFA。

圖3.小鼠之組織學評估。A至D：小鼠之發炎等級、纖維化等級、NAS評分或整體NASH評分，E：CRN分類。

【實施方式】

【0012】 本發明係關於索氏厭氧丁酸菌或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 1及/或SEQ ID NO: 2具有至少70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.5、99.9、100%序列一致性之16S rRNA基因序列，其尤其用於預防及/或治療肝脂肪變性，及/或用於增加腸道內丙酸/丙酸鹽及/或丁酸/丁酸鹽或其衍生物之產生。

【0013】 根據前述內容，本發明係關於一種用於預防及/或治療例如有需要之個體中之肝脂肪變性之方法，其涉及例如向該個體投與該索氏厭氧丁酸菌或其相關物。

【0014】 肝脂肪變性為過多脂肪在肝中積聚之病況。存在兩種階段之脂肪肝病：非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及酒精性肝病。NAFLD係由單純脂肪肝及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)構成。

【0015】 在本發明中，肝脂肪變性可尤其選自非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0016】 術語『非酒精性脂肪肝病』(NAFLD)係指很少飲酒或不飲酒的人肝臟中積聚過多脂肪之一組病況。NAFLD之最常見階段稱為脂肪肝。NAFLD與胰島素抗性及2型糖尿病密切相關，因此NAFLD之治療可旨在降低胰島素抗性。

【0017】 術語『非酒精性脂肪變性肝炎』(NASH)係指由肝臟中之脂肪堆積引起的肝臟發炎及損傷。NASH與罹患肝硬化及肝細胞癌以及其

他不與肝損傷直接相關之疾病之風險顯著增加(包括心血管疾病之風險增加)相關。胰島素抗性與NASH (/NAFLD)之發展之間的關聯性為熟知的，且降低胰島素抗性之策略可減少NASH (/NAFLD)之疾病進展或症狀。

【0018】 根據本發明之用途可增加膽汁酸，尤其初級膽汁酸(膽酸及鵝去氧膽酸)及/或次級膽汁酸(去氧膽酸及石膽酸)之血漿含量。此進而減輕肝臟發炎(例如藉由如下文所示之小葉發炎評分0至3、微肉芽腫評分0至1、大型脂肉芽腫評分0至1及/或門靜脈發炎評分0至1 (之總和)所測定；或藉由壞死性發炎活性評分(NAS)所測定)。因此，根據本發明之用途可減輕肝臟發炎(例如藉由如下文所示之小葉發炎評分0至3、微肉芽腫評分0至1、大型脂肉芽腫評分0至1及/或門靜脈發炎評分0至1 (之總和)所測定；或藉由壞死性發炎活性評分所測定)。

【0019】 作為本發明之一部分的膽汁酸血漿含量之增加係較佳藉由以下方法中之一或多者指示：薄層層析法、氣相層析法、高效液相層析法(HPLC)、液相層析-質譜法(LC-MS)、氣相層析-質譜法(GC-MS)、超臨界流體層析法及毛細管電泳法、免疫分析法及生物發光分析法。

【0020】 在尤其較佳實施例中，根據本發明之用途係用於降低肝壞死性發炎活性評分。

【0021】 術語肝壞死性發炎活性評分可與術語NAFLD評分及/或NASH評分互換。

【0022】 為了確定肝壞死性發炎活性評分，可使用NASH臨床研究網路(NASH Clinical Research Network；NASH-CRN)分類，如Kleiner等人, 第41卷, 2005年6月6日之期刊所描述，例如使用經蘇木素及曙紅染色之載片評估脂肪變性、發炎及腫脹，以及使用經天狼星紅染色之載片評估

纖維化。評分較佳為脂肪變性等級(0至3)、小葉發炎(0至3)及肝細胞腫脹(0至2)之未加權總和，參見下文：

脂肪變性		
等級	脂肪變性引起之實質受累的低檢定力至中等檢定力評估	
	<5%	0
	5%至33%	1
	>33%至66%	2
	>66%	3
位置	主要分佈型態	
	區3	0
	區1	1
	泛域	2
	全肺泡	3
微囊性脂肪變性*	連續斑點	
	不存在	0
	存在	1
纖維化		
階段		
	無	0
	竇周或門靜脈周	1
	輕度，區3，竇周	1A
	中度，區3，竇周	1B
	門靜脈/門靜脈周	1C
	竇周及門靜脈/門靜脈周性	2
	橋接纖維化	3
	肝硬化	4
發炎		

小葉發炎	所有發炎性病灶之總體評估	
	無病灶	0
	每200×視野<2個病灶	1
	每200×視野2至4個病灶	2
	每200×視野>4個病灶	3
微肉芽腫	巨噬細胞之小聚集體	
	不存在	0
	存在	1
大型脂肉芽腫	通常在門靜脈區域中或鄰近於中央靜脈	
	不存在	0
	存在	1
門靜脈發炎	根據低放大率評估	
	無至極少	0
	大於極少	1
肝細胞損傷		
腫脹*		
	無	0
	少量腫脹細胞	1
	許多細胞/顯著腫脹	2
嗜酸性體		
	不存在或極少‡	0
	許多	1
經著色之巨噬細胞		
	不存在或極少‡	0
	許多	1
巨型粒線體*		
	不存在或極少‡	0
	許多	1
其他發現		

馬里洛氏玻璃狀體(Mallory's hyaline)	在常規染色後可見	
	不存在或極少†	0
	許多	1
醣生成核	連續之斑點	
	不存在或極少†	0
	許多	1
診斷分類‡		
無脂肪變性肝炎		0
可能/不明確		1
確定脂肪變性肝炎		2

*腫脹分類：少量指示極少但確定膨脹之肝細胞以及診斷上不明確之情況。

†「不存在或極少」類別意謂減輕對罕見實例之耗時的搜尋或對診斷上不明確變化之審議的需求。若在合理搜尋之後鑑別特徵，則其應編碼為「許多」。

‡關於成人生檢觀測結果，診斷分類可能不可用。

【0023】 根據本發明之用途亦可降低

- 尤其如上文所定義之脂肪變性等級評分(評分1、2、3)；及/或
- 尤其如上文所定義之纖維化階段評分(評分1、1A、1B、1C、2、3或4)。

【0024】 根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物係較佳選自厭氧丁酸菌物種(*Anaerobutyricum* species)或真桿菌物種(*Eubacterium* species)，較佳為索氏厭氧丁酸菌(例如DSM17630/KCTC15707)及/或霍氏厭氧丁酸菌(*Anaerobutyricum hallii*) (DSM3353/ATCC27751)。

【0025】在Shetty等 人(Int J Syst Evol Microbiol. 2018年12月;68(12):3741-3746)之一項研究中，以前稱為霍氏真桿菌(*Eubacterium hallii*)之物種已重新分類為兩組：霍氏厭氧丁酸菌及索氏厭氧丁酸菌。索氏厭氧丁酸菌及/或霍氏厭氧丁酸菌兩者均被視為屬於厚壁菌門之梭菌叢集XIVa (亦稱為毛螺菌科(*Lachnospiracaea*))之厭氧革蘭氏陽性(Gram-positive)、過氧化氫酶陰性細菌。

【0026】最佳地，根據本發明之至少一種厭氧丁酸菌物種為索氏厭氧丁酸菌(例如DSM17630/KCTC15707)或其相關物，其16S rRNA基因序列與索氏厭氧丁酸菌之16S rDNA序列(SEQ ID NO: 1)具有至少70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.5、99.9、100%序列一致性。此類基於16S rDNA相似性之截止值可定義具有類似特徵及/或功能性之物種。

【0027】或者或另外，根據本發明之厭氧丁酸菌物種為霍氏厭氧丁酸菌(例如DSM3353/ATCC27751)或其相關物，其16S rRNA基因序列與霍氏厭氧丁酸菌之16S rDNA序列(SEQ ID NO: 2)具有至少70、80、85、90、95、96、97、98、99、99.5、99.9、100%序列一致性。此類基於16S rDNA相似性之截止值可定義具有類似特徵及/或功能性之物種。

索氏厭氧丁酸菌*L2-7* 16S rRNA基因序列
核苷酸序列(SEQ ID NO:1)* tgatcctggc tcaggatgaa cgctggcggc gtgcctaaca catgcaagtc gaacgaagca ccttttaaga ttcttcggat gattgatcgg tgactgagtg gcggacgggt gagtaacgcg tgggtaacct gccctgtaca gggggataac agttggaaac ggctgctaat accgcataag cgcacgagag gacatcctct tgtgtgaaaa actccggtgg tacaggatgg gcccgcgtct gattagctgg ttggcagggt aacggcctac caaggcgacg atcagtagcc ggtctgagag gatgaacggc cacattggaa ctgagacacg gtccaaactc ctacgggagg cagcagtggg gaatattgca caatggggga aaccctgatg cagcaacgcc gcgtgagtga agaagtattt cggtatgtaa agctctatca gcagggaaga taatgacggt acctgactaa gaagctccgg ctaaatacgt gccagcagcc gcggtaatac gtatggagca agcgttatcc ggatttactg ggtgtaaagg gtgcgtaggt ggcagtgcaa gtcagatgtg aaaggccggg gctcaacccc ggagctgcat ttgaaactgc atagctagag tacaggagag gcaggcggaa ttcctagtgt agcggtgaaa tgcgtagata ttaggaggaa caccagtggc gaaggcggcc tgctggactg ttactgacac tgaggcacga aagcgtgggg agcaaacagg attagatacc ctggtagtcc acgccgtaaa cgatgaatcc taggtgtcgg ggccgtatag gcttcggtgc cgtcgcaaac

gcagtaagta ttccacctgg ggagtacgtt cgcaagaatg aaactcaaag gaattgacgg ggacccgcac aagcggtgga gcatgtggtt taattcgaag caacgcgaag aaccttacca ggtcttgaca tccttctgac cactccgtaa tgggagtctt ccttcgggac agaagagaca ggtggtgcat ggttgtccgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt cccgcaacga gcgcaacccc tatcttcagt agccagcagg taaggctggg cactctggag agactgccag ggataacctg gaggaaggtg gggacgacgt caaatcatca tgccccttat gatctgggcg acacacgtgc tacaatggcg gtcacaaagt gaggcaaacc tgcgaggggg agcaaaccac aaaaaggccg tcccagttcg gactgtagtc tgcaacccga ctacacgaag ctggaatcgc tagtaatcgc gaatcagaat gtcgcggtga atacgttccc gggtcttgta cacaccgccc gtcacaccat gggagtcgga aatgcccgaa gccagtgacc caacctttg gagggarctg tcgaaggtgg agccggtaac tggggtgaag tcgtaacaag gg
霍氏厭氧丁酸菌16S rRNA基因序列
核苷酸序列(SEQ ID NO:2)* tttatttgag agtttgatcc tggctcagga tgaacgctgg cggcgtgcct aacacatgca agtcgaacga agcaccttac cwgattcttc ggatgaaagw ytggtgactg agtggcggac gggtgagtaa cgcgtgggta acctgccctg tacaggggga taacagctgg aaacggctgc taataccgca taagcgcacg aggagacatc tccttgtgtg aaaaactccg gtggtacagg atgggcccgc gtctgattag ctggttggca gggtaacggc ctaccaaggc aacgatcagt agccggtctg agaggatgaa cggccacatt ggaactgaga cacggtccaa actcctacgg gaggcagcag tggggaatat tgcacaatgg gggaaaccct gatgcagcaa cgccgcgtga gtgaagaagt atttcggtat gtaaagctct atcagcaggg aagataatga cggtacctga ctaagaagct ccggctaaat acgtgccagc agccgcggta atacgtatgg agcaagcgtt atccggattt actgggtgta aagggtgcgt aggtggcagt gcaagtcaga tgtgaaaggc cggggctcaa ccccggngct gcatttgaaa ctgcwyrgct agagtacagg agaggcaggc ggaattccta gtgtagcggt gaaatgcgta gatattagga ggaacaccag tggcgaaggc ggcctgctgg actgttactg acactgaggc acgaaagcgt ggggagcaaa caggattaga taccctggta gtccacgccg taaacgatga atactaggtg tcggggccgt ataggctycg gtgccgccgc taacgcagta agtattccac ctggggagta cgttcgcaag aatgaaactc aaaggaattg acggggaccc gcacaagcgg tggagcatgt ggtttaattc gaagnaacgc gaagaacctt accaggtctt gacatccttc tgaccgcacc ttaatcggtg ctttccttcg ggacagaaga gacaggtggt gcatggttgt cgtcagctcg tgtcgtgaga tgttgggtta agtcccncaa cgagcgcnac ccctatcttc agtagccagc aggtaaggct gggcactctg gagagactgc cagggataac ctggaggaag gtggggacga cgtnnaatca tcatgcccct tatgatctgg gcgacacacg tgctacnatg gcggtcacag agtgaggcga accygcgang gggagcaanc cacaaaaagg ccgtcccagt tcggactgta gtctgcaacc cgactacacg aagctggaat cgctagtaat cgcgaatcag aatgtcgcgg tgaatacgtt cccnngtctt gtacacaccg nccgtcacac catgggagtc ggaaatgccc gaagccagtg acccaacctt tatggaggga gctgtcgaag gtggagccgg taactgggg *「n」係指a、t、c或g。

【0028】 在較佳實施例中，根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物與至少一種雙歧桿菌物種組合。發現此為協同組合，引起肝壞死性發炎活性評分出人意料之降低。

【0029】 雙歧桿菌物種可與該索氏厭氧丁酸菌或其相關物分開、依次或同時投與。因此，該雙歧桿菌物種可相對於該索氏厭氧丁酸菌或其相

關物包含於相同組合物或單獨組合物中。

【0030】 雙歧桿菌為革蘭氏陽性、典型不動、通常分支之厭氧細菌之屬。其普遍存在於哺乳動物(包括人類)之胃腸道、陰道及口腔中。雙歧桿菌為構成哺乳動物中之胃腸道微生物相的主要細菌屬之一。根據本發明之至少一種雙歧桿菌物種係較佳能夠同化人乳寡醣(HMO)。

【0031】 本發明之至少一種雙歧桿菌物種較佳包括一或多種

- 動物雙歧桿菌乳亞種或其相關物，其具有與動物雙歧桿菌乳亞種之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號NR_040867，SEQ ID NO: 3)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 嬰兒雙歧桿菌(能夠同化HMO)或其相關物，其具有與嬰兒雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號D86184，SEQ ID NO: 4)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 長雙歧桿菌(能夠同化HMO)或其相關物，其具有與長雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號M58739，SEQ ID NO: 5)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 短雙歧桿菌(能夠同化HMO)或其相關物，其具有與短雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號AB006658，SEQ ID NO: 6)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 嗜熱雙歧桿菌或其相關物，其具有與嗜熱雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號AB016246，SEQ ID NO: 7)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 兩歧雙歧桿菌或其相關物，其具有與兩歧雙歧桿菌之模式菌株之

16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號M38018，SEQ ID NO: 8)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 青春雙歧桿菌或其相關物，其具有與青春雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號M58729，SEQ ID NO: 9)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 鏈狀雙歧桿菌或其相關物，其具有與鏈狀雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號M58732，SEQ ID NO: 10)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因；

- 假鏈狀雙歧桿菌或其相關物，其具有與假鏈狀雙歧桿菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號D86187，SEQ ID NO: 11)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因。

【0032】 在尤其較佳實施例中，雙歧桿菌物種係選自：

- 動物雙歧桿菌乳亞種或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 3具有至少90、95、97、99、100%序列一致性之16S rRNA基因序列；及/或

- 短雙歧桿菌或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 6具有至少90、95、97、99、100%序列一致性之16S rRNA基因序列。

動物雙歧桿菌乳亞種16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號NR_040867，SEQ ID NO: 3)
1 agtttgatca tggctcagga tgaacgctgg cggcgtgctt aacacatgca agtcgaacgg 61 gatccctggc agcttgctgt cggggtgaga gtggcgaacg ggtgagtaat gcgtgaccaa 121 cctgccctgt gcaccggaat agctcctgga aacgggtggt aataccggat gctccgctcc 181 atcgcatggt ggggtgggaa atgcttttgc ggcatgggat ggggtcgcgt cctatcagct 241 tgttggcggg gtgatggccc accaaggcgt tgacgggtag ccggcctgag agggtgaccg 301 gccacattgg gactgagata cggcccagac tcctacggga ggcagcagtg gggaatattg 361 cacaatgggc gcaagcctga tgcagcgacg ccgcgtgcgg gatggaggcc ttcgggttgt 421 aaaccgcttt tgttcaaggg caaggcacgg tttcggccgt gttgagtgga ttgttcgaat 481 aagcaccggc taactacgtg ccagcagccg cggtaatacg tagggtgcga gcgttatccg 541 gatttattgg gcgtaaaggg ctcgtaggcg gttcgtcgcg tccggtgtga aagtccatcg 601 cctaacggtg gatctgcgcc gggtacgggc gggctggagt gcggtagggg agactggaat 661 tcccggtgta acggtggaat gtgtagatat cgggaagaac accaatggcg aaggcaggtc 721 tctgggccgt cactgacgct gaggagcgaa agcgtgggga gcgaacagga ttagataccc 781 tggtagtcca cgccgtaaac ggtggatgct ggatgtgggg ccctttccac gggtcccgtg

841 tcggagccaa cgcgttaagc atcccgcctg gggagtacgg ccgcaaggct aaaactcaaa
901 gaaattgacg ggggcccgca caagcggcgg agcatgcgga ttaattcgat gcaacgcgaa
961 gaaccttacc tgggcttgac atgtgccgga tcgccgtgga gacacggttt cccttcgggg
1021 ccggttcaca ggtggtgcat ggtcgtcgtc agctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc
1081 ccgcaacgag cgcaaccctc gccgcatgtt gccagcgggt gatgccggga actcatgtgg
1141 gaccgccggg gtcaactcgg aggaaggtgg ggatgacgtc agatcatcat gcccccttacg
1201 tccagggctt cacgcatgct acaatggccg gtacaacgcg gtgcgacacg gtgacgtggg
1261 gcggatcgct gaaaaccggt ctcagttcgg atcgcagtct gcaactcgac tgcgtgaagg
1321 cggagtcgct agtaatcgcg gatcagcaac gccgcggtga atgcgttccc gggccttgta
1381 cacaccgccc gtcaagtcat gaaagtgggt agcacccgaa gccggtggcc cgacccttgt
1441 ggggggagcc gtctaaggtg agactcgtga ttgggactaa gtcgtaacaa ggtagccgta
1501 ccggaaggtg cggctggatc acctcctta

嬰兒雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號D86184，SEQ ID NO: 4)

1 tttgatcatg gctcaggatg aacgctggcg gcgtgcttaa cacatgcaag tcgaacggga
61 tccatcgggc tttgcttggt ggtgagagtg gcgaacgggt gagtaatgcg tgaccgacct
121 gccccataca ccggaatagc tcctggaaac gggtggtaat gccggatgtt ccagttgatc
181 gcatggtctt ctgggaaagc tttcgcggta tgggatgggg tcgcgtccta tcagcttgac
241 ggcggggtaa cggcccaccg tggcttcgac gggtagccgg cctgagaggg cgaccggcca
301 cattgggact gagatacggc ccagactcct acgggaggca gcagtgggga atattgcaca
361 atgggcgcaa gcctgatgca gcgacgccgc gtgagggatg gaggccttcg ggttgtaaac
421 ctcttttatc ggggagcaag cgtgagtgag tttacccgtt gaataagcac cggctaacta
481 cgtgccagca gccgcggtaa tacgtagggt gcaagcgtta tccggaatta ttgggcgtaa
541 agggctcgta ggcggttcgt cgcgtccggt gtgaaagtcc atcgcttaac ggtggatccg
601 cgccgggtac gggcgggctt gagtgcggta ggggagactg gaattcccgg tgtaacggtg
661 gaatgtgtag atatcgggaa gaacaccaat ggcgaaggca ggtctctggg ccgttactga
721 cgctgaggag cgaaagcgtg gggagcgaac aggattagat accctggtag tccacgccgt
781 aaacggtgga tgctggatgt ggggcccgtt ccacgggttc cgtgtcggag ctaacgcgtt
841 aagcatcccg cctggggagt acggccgcaa ggctaaaact caaagaaatt gacgggggcc
901 cgcacaagcg gcggagcatg cggattaatt cgatgcaacg cgaagaacct tacctgggct
961 tgacatgttc ccgacgatcc cagagatggg gtttcccttc ggggcgggtt cacaggtggt
1021 gcatggtcgt cgtcagctcg tgtcgtgaga tgttgggtta agtcccgcaa cgagcgcaac
1081 cctcgccccg tgttgccagc ggattgtgcc gggaactcac gggggaccgc cggggttaac
1141 tcggaggaag gtggggatga cgtcagatca tcatgccct tacgtccagg gcttcacgca
1201 tgctacaatg gccggtacaa cgggatgcga cgcggcgacg cggagcggat ccctgaaaac
1261 cggtctcagt tcggatcgca gtctgcaact cgactgcgtg aaggcggagt cgctagtaat
1321 cgcgaatcag caacgtcgcg gtgaatgcgt tcccgggcct tgtacacacc gcccgtcaag
1381 tcatgaaagt gggcagcacc cgaagccggt ggcctaaccc cttgtgggat ggagccgtct
1441 aaggtgaggc tcgtgattgg gactaagtcg taacaaggta gccgtaccgg aaggtgcggc
1501 tggatcacct cctta

長雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號M58739，SEQ ID NO: 5)*

1 ttttgtggag ggttcgattc tggctcagga tgaacgctgg cggcgtgctt aacacatgca
61 agtcgaacgg gatccatcaa gcttgcttgg tggtgagagt ggcgaacggg tgagtaatgc
121 gtgaccgacc tgccccatac accggaatag ctcctggaaa cgggtggtaa tgccggatgt
181 tccagttgat cgcatggtct tctggngaaa gcntttcgcg gtatgggatg gggtcgcgtc
241 ctatcagctt gacggngggg taacggcnna ccgtggcttc gacgggtagc cggcctgaga
301 gggcgaccgg ccacattggg actgagatac ggcccngact cctacgggag gcagcagtgg
361 ggaatattgc acaatgggcg caagcctgat gcagcgacgc cgcgtgaggg atggaggcct
421 tcgggttgta aacctctttt atcggggagc aagcgagagt gagtttaccc gttgaataag
481 caccggctaa ctacgtgcca gcagccgcgg taatacgtag ggtgcnagcg ttatccggaa
541 ttattgggcg taaagggctc gtaggcggtt cgtcgcgtcc ggtgtgaaag tccatcgctt
601 aacggtggat ccgcgccggg tacgggcggg cttgagtgcg gtaggggaga ctggaattcc

661 cggtgtaacg gtggaatgtg tagatatcgg gaagaacacc aatggcgaag gcaggtctct
721 gggccgttac tgacgctgag gagcgaaagc gtggggagcg aacaggatta gataccctgg
781 tagtccacgc cgtaaacggt ggatgctgga tgtggggccn gttccacggg ttccgtgtcg
841 gagctaacgc gttaagcatc ccgcctgggg agtacggccg caaggctaaa actcaaagaa
901 attgacgggg gccngcacaa gcggcggagc atgcggatta attcgatgna acgcgaagaa
961 ccttacctgg gcttgacatg ttcccgacgg tcgtagagat acggcntccc ttcggggcgg
1021 gttcacaggt ggngcatggt cgtcgtcagc tcgtgtcgtg agatgttggg ttaagtcccg
1081 caacgagcgc aaccctcgcc ccgtgttgcc agcggattat gccggnaact cacgggnnac
1141 cgccggggtt aactcggagg aaggtgggga tgacgtcaga tcatcatgcc ccttacgtcc
1201 agggcttcac gcatgctaca atggccggta caacgggatg cgacgcggcg acgcggagcg
1261 gatccctgaa aaccngtctc agttcggatc gcagtctgca actcgactgc gtgaaggcgg
1321 agtcgctagt aatcgcgaat cagcaacgtc gcggtgaatg cgttcccngg ccttgtacac
1381 accgcccgtc aagncatgaa agtgggcagc acccgaagcc ggtggcctaa ccccttgtgg
1441 ganggagccg tctaaggtga ggctcgtgat tgggac

短雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號AB006658，SEQ ID NO: 6)

1 ttcgattctg gctcaggatg aacgctggcg gcgtgcttaa cacatgcaag tcgaacggga
61 tccatcgggc tttgcttggt ggtgagagtg gcgaacgggt gagtaatgcg tgaccgacct
121 gccccatgca ccggaatagc tcctggaaac gggtggtaat gccggatgct ccatcacacc
181 gcatggtgtg ttgggaaagc ctttgcggca tgggatgggg tcgcgtccta tcagcttgat
241 ggcggggtaa cggcccacca tggcttcgac gggtagccgg cctgagaggg cgaccggcca
301 cattgggact gagatacggc ccagactcct acgggaggca gcagtgggga atattgcaca
361 atgggcgcaa gcctgatgca gcgacgccgc gtgagggatg gaggccttcg ggttgtaaac
421 ctcttttgtt agggagcaag gcactttgtg ttgagtgtac ctttcgaata agcaccggct
481 aactacgtgc cagcagccgc ggtaatacgt agggtgcaag cgttatccgg aattattggg
541 cgtaaagggc tcgtaggcgg ttcgtcgcgt ccggtgtgaa agtccatcgc ttaacggtgg
601 atccgcgccg ggtacgggcg ggcttgagtg cggtagggga gactggaatt cccggtgtaa
661 cggtggaatg tgtagatatc gggaagaaca ccaatggcga aggcaggtct ctgggccgtt
721 actgacgctg aggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggat tagataccct ggtagtccac
781 gccgtaaacg gtggatgctg gatgtggggc ccgttccacg ggttccgtgt cggagctaac
841 gcgttaagca tcccgcctgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag aaattgacgg
901 gggcccgcac aagcggcgga gcatgcggat taattcgatg caacgcgaag aaccttacct
961 gggcttgaca tgttcccgac gatcccagag atggggtttc ccttcggggc gggttcacag
1021 gtggtgcatg gtcgtcgtca gctcgtgtcg tgagatgttg ggttaagtcc cgcaacgagc
1081 gcaaccctcg ccccgtgttg ccagcggatt gtgccgggaa ctcacggggg accgccgggg
1141 ttaactcgga ggaaggtggg gatgacgtca gatcatcatg ccccttacgt ccagggcttc
1201 acgcatgcta caatggccgg tacaacggga tgcgacagtg cgagctggag cggatccctg
1261 aaaaccggtc tcagttcgga tcgcagtctg caactcgact gcgtgaaggc ggagtcgcta
1321 gtaatcgcga atcagcaacg tcgcggtgaa tgcgttcccg ggccttgtac acaccgcccg
1381 tcaagtcatg aaagtgggca gcacccgaag ccggtggcct aacccccttgc gggagggagc
1441 cgtctaaggt gaggctcgtg attgggacta agtcgtaaca aggtagccgt accggaaggt
1501 gcggctggat cacctcctta

嗜熱雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號AB016246，SEQ ID NO: 7)

1 agagtttgat catggctcag gatgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac
61 gggatcctgc gggctttgcc tgcgggtgag agtggcgaac gggtgagtaa tgcgtgacca
121 acctgcccca tgctccggaa tagctcctgg aaacgggtgg taatgccgga tgttcccgcg
181 ccccgcatgg ggtgcgggga aaagcttttg cggcgtggga tggggtcgcg tcctatcagc
241 ttgttggcgg ggtgagggcc caccaaggct tcgacgggta gccggcctga gaaggcgacc
301 ggccacattg ggactgagat acggcccaga ctcctacggg aggcagcagt ggggaatatt
361 gcacaatggg cgcaagcctg atgcagcgac gccgcgtgcg ggatggaggc cttcgggttg
421 taaaccgctt ttgtttggga gcaagccctt cggggtgagt gtacctttcg aataagcacc
481 ggctaaatac gtgccagcag ccgcggtaat aagtagggtg cgagcgttat ccggatttat

541 tgggcgtaaa gggcttgtag gcggtttgtc gcgtccggtg tgaaagtcca tcgcctaacg 601 gtggatttgc gccgggtacg ggcgggctgg agtgcggtag gggagactgg aattcccggt 661 gtaacggtgg aatgtgtaga tatcgggaag aacaccaatg gcgaaggcag gtctttgggc 721 cgttactgac gctgaggagc gaaagcgtgg ggagcgaaca ggattagata ccctggtagt 781 ccacgccgta aacggtggat gctggatgtg gggcccttcc acgggtcccg tgtcggggcc 841 aacgcgttaa gcatcccgcc tggggagtac ggccgcaagg ctaaaactca aagaaattga 901 cgggggcccg cacaagcggc ggagcatgcg gattaattcg atgcaacgcg aaaaacctta 961 cctgggcttg acatgttccc gacgacggca gagatgtcgt ttcccttcgg ggcgggttca 1021 caggtggtgc atggtcgtcg tcagctcgtg tcgtgagatg ttgggtcaag tcccgcaacg 1081 agcgcaaccc tcgccccgtg ttgccagcgc gtcttggcgg gaactcaccg gggaccgccg 1141 gggtttaccc ggaggaaggt ggggatgacg tcagatcatc atgcccctta cgtccagggc 1201 ttcacggcat gctacaatgg ccgggtacag gcggggatgc agacatggtg acatggagcg 1261 ggatccctga aaaccggtct cagttcggga tcggagcgtg caacccggct cggtgaaggc 1321 ggagtcggct aagtaatcgc ggatcagcaa cgccgcggtg aatgcgttcc cgggccttgt 1381 acacaccgcc cgtcaagtca tgaaagtggg cagcacccga agccggtggc ctgaccagta 1441 ttgctggggg gagccgtcta aggtgaggct cgcgattggg agtaagtcgt aacaaggtag 1501 ccgtaccgga aggtgcggct ggatcacctc ctt
兩歧雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號M38018，SEQ ID NO: 8)*
1 tttttgtgga gggttcgatt ctggctcagg atgaacgctg gcggcgtgct taacacatgc 61 aagtcgaacg ggatccatca agcttgcttg gtggtgagag tggcgaacgg gtgagtaatg 121 cgtgaccgac ctgccccatg ctccggaata gctcctggaa acgggtggta atgccgnatg 181 ttccacatga tcgcatgtga ttgtgggaaa gattctatcg gcgtgggatg gggtcgngtc 241 ctatcagctt gttggtgagg taacggctca ccaaggcttc gacgggtagc cggcctgaga 301 gggcgaccgg ccacattggg actgagatac ggcccagact cctacgggag gcagcagtgg 361 ggaatattgc acaatgggcg caagcctgat gcagcgacgc cgcgtgaggg atggaggcct 421 tcgggttgta aacctctttt gtttgggagc aagccttcgg gtgagtgtac ctttcgaata 481 agcgccggct aactacgtgc cagcagccgc ggtaatacgt agggnnnnag cgttatccgg 541 atttattggg cgtaaagggc tcgtaggcgg ctcgtcgcgt ccggtgtgaa agtccatcgc 601 ttaacggtgg atctgcgccg ggtacgggcg ggctggagtg cggtagggga gactggaatt 661 cccggtgtaa cggtggaatg tgtagatatc gggaagaaca ccgatggcga aggcaggtct 721 ctgggcngtc actgacgctg aggagcnaaa gcgtggggag cgaacaggat tagataccct 781 ggtagtccac gccgtaaacg gtggacgctg gatgtggggc acgttccacg tgttccgtgt 841 cggagctaac gcgttaagcg tcccgcctgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag 901 aaattgacgg gggccngcac aagcggcgga gcatgcggat taattcgaac naacgcgaag 961 aaccttacct gggcttgaca tgttcccgac gacgccagag atggcgtttc ccttcggggc 1021 gggttcacag gtggtgcatg gtcgtcgtca gctcgtgtcg tgagatgttg ggttaagtcc 1081 cgcaacgagc gcaaccctcg ccccgtgttg ccagcacgtt atggtgggaa ctcacgggnn 1141 accgccgggg ttaacncgga ggaaggtggg gatgacgtca gatcatcatg ccccttacgt 1201 ccagggcttc acgcatgcta caatggccgg tacagcggga tgcgacatgg cgacatggag 1261 cggatccctg aaaaccggtc tcagttcgga tcggagcctg caacccggct ccgtgaaggc 1321 ggagtcgcta gtaatcgcgg atcagcaacg ccgcggtgaa tgcgttcccg ggccttgtac 1381 acaccgcccg tcaagtcatg aaagtgggca gcacccgaag ccggtggcct aacccccttgt 1441 gggatggagc cgtctaaggt gaggctcgtg nttgggacta agnngtaaca agnnnnnngt 1501 accggaagnn nnnnnnngat cacctccttt ct
青春雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號M58729，SEQ ID NO: 9)*
1 nnnnttgtgg agggttcgat tctggctcag gatnaacgct ngcggcgtgc ttaacacatg 61 caagtcgaac gggatcggct ngagcttgct ccggctgtga gagtggcgaa cgggtgagta 121 atgcgtgacc gacctgcccc atacaccgga atagctcctg gaaacgggtg gtaatgccgg 181 atgctccagt tggatgcatg tccttctggg aaagattcta tcggtatggg atggggtcgc 241 gtcctatcag cttgatggcg gggtaacggc ccnccatggc ttcgacgggn agccggcctg 301 agagggcgac cggccacatt gggactgaga tacggcccng actcctacgg gaggcagcag

361 tgggnaatat tgcacaatgg gcgcaagcct aatgcagcga cgccgcgtgc gggatgacgg 421 ccttcgggtt gtaaaccgct tttgactggg agcaagcctt cggggtgagt gtacctttcg 481 aataagcacc ggctaactac gtgccagcag ccncggtaat acgtagggtg cnagcgttat 541 ccggaattat tgggcgtaaa gggctcgtag gcggttcgtc gcgtccggtg tgaaagtcca 601 tcgcttaacg gtggntccgc gccgggtacg ggcggncttg agtgcggtag ggnagactgg 661 aattccnggt gtaacggtgg aatgtgtaga tatcgggaag aacaccaatg gcgaaggcag 721 gtctctgggc ngtnactgac gctgaggagc gaaagcgtgg ggagcgaaca ggattagata 781 ccctggtagt ccacgccgta aacggtggat gctggatgtg gggaccattc cacggtctcc 841 gtgtcggagc caacgcgtta agcatcccgc ctggggagta cggccgcaag gctaaaactc 901 aaagaaattg acgggnnccn ncacaagcgg cngagcatgc ggattaattc gatnnaacgc 961 gaagaacctt acctgggctt gacatgttcc cgacaggccc cagagatggg nnntccttcg 1021 ggncgggntc acaggtggng catggtcgtc gtcagctcgt gtcgtgagat gttgggttaa 1081 gtcccgcaac gagcgcaacc ctcgccctgt gttgccagca cgtcgtggtg gnaactcacg 1141 ggngaccgcc ggggtcaact cggaggaagg tgggnatgac gtcagatcat catgcccctt 1201 acgtccaggg cttcacgcat gctacaatgg ccggtacaac gggatgcgac ctcgtgaggg 1261 ggagcggatc ccttaaaacc ggnctcagtt cggattggag tctgcaaccc gactccatga 1321 aggcggagtc gctagtaatc gcggatcagc aacgccgcgg tnaatgcgtt cccgggcctt 1381 gtacacaccg cccgtcaagc catgaaagtg ggtagcaccc gaagccggtg gcccnacctt 1441 tttgggggga gccgtctaag gtgagnctcg tgatngg
鏈狀雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號M58732，SEQ ID NO: 10)*
1 nnnttttgtg agnggttcga ttctggctca ggatgaacgc tggcggcgtg cttaacacat 61 gcaagtcgaa cgggatcagg cagcttgctg cctggngaga gtggcgaacg ggnnagtaat 121 gcgtgaccna cctgccnnat acaccggaat agctcctgga aacgggtggt aatgccggat 181 gctccgactc ctcgcatggg gtgtcggnaa agatttcatc ggtatgggat ggggtcgngt 241 cctatcaggt agtcggcggg gtaacggcnn nccgagcctn cgacgggtag ccggcctgag 301 agggcgaccg gccacattgg gactgagata cggccnngac tcctacggga ggcagcagtg 361 ggncatattg cacaatgggc gcaagcctna tgcagcgacg cnnngtgcgg gntgacggcc 421 tncgggttgt aaaccncntt tgatcgggag caagccttcg ggtgagtgta ccnttcgaat 481 aagcaccggc taactacgtg ccagcagccg cggtaatacg tagggtgcna gcgttatccg 541 gaattattgg gcgtaaaggg ctcgtaggcg gttcgtcgcg tccggtgtga aagtccatcg 601 cttaacggtg gatctgcgcc gggtacgggc gggctggagt gcggtagggg ngactggaat 661 tcccggtgta acggtggaat gtgtagatat cgggaagaac accaatggcg aaggcnggtc 721 tctgggcngn nactgacgct gaggagcgaa agcgtgggga gcgaacagga ttagataccc 781 tggtagtcca cgccgtaaac ggtggatgct ggatgtgggg cnngttccac gggttccgtg 841 tcggagctaa cgcgttaagc atccngcctg gggngtncgg cngcaaggcn nnnncncaaa 901 gaaattgang ggggccngca caagcggngg agcatgcgga ttnattcgan nnaacgcgaa 961 gaaccttacc tgggcttgac atgttcccga cagccgtaga gatacggnct cccttcgggg 1021 cgggnncaca ggtggngcat ggtcgtcgtc ngctcgtgtc gtgagatgtt gggttaagtc 1081 ccncaacgag cgcaaccctc gccctgtgtt gccgacacgt catgtnggna ctcacgggnn 1141 accgccgggg tcaactcgga ggaaggtggg gatgacgtca gatcatcatg ccccttacgt 1201 ccagggcttc acgcatgcta caatggccgg tacaacggga tgcgacatgg cgacatggag 1261 cggatccctg aaaaccggnc tcagttcgga ttggagtctg caacccgact ccatgaaggc 1321 ggagtcgcta gtaatcgcgg atcagcaacg ccgcggtgaa tgcgttcccg ggccttgtac 1381 acaccgcncg tcaagncatg aaagtgggta gcacccgaag ccggtggcct nacccnttgt 1441 gggatggagc cgtctaaggt gagactcgtg attgggac
假鏈狀雙歧桿菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號D86187，SEQ ID NO: 11)
1 gtttcgattc tggctcagga tgaacgctgg cggcgtgctt aacacatgca agtcgaacgg 61 gatccatcag gctttgcttg gtggtgagag tggcgaacgg gtgagtaatg cgtgaccgac 121 ctgccccata caccggaata gctcctggaa acgggtggta atgccggatg ctccgactcc 181 tcgcatgggg tgtcgggaaa gatttcatcg gtatgggatg gggtcgcgtc ctatcaggta 241 gtcggcgggg taacggccca ccgagcctac gacgggtagc cggcctgaga gggcgaccgg

301 ccacattggg actgagatac ggcccagact cctacgggag gcagcagtgg ggaatattgc
361 acaatgggcg caagcctgat gcagcgacgc cgcgtgcggg atgacggcct tcgggttgta
421 aaccgctttt gatcgggagc aagccttcgg gtgagtgtac ctttcgaata agcaccggct
481 aactacgtgc cagcagccgc ggtaatacgt agggtgcaag cgttatccgg aattattggg
541 cgtaaagggc tcgtaggcgg ttcgtcgcgt ccggtgtgaa agtccatcgc ttaacggtgg
601 atctgcgccg ggtacgggcg ggctggagtg cggtagggga gactggaatt cccggtgtaa
661 cggtggaatg tgtagatatc gggaagaaca ccaatggcga aggcaggtct ctgggccgtt
721 actgacgctg aggagcgaaa gcgtggggag cgaacaggat tagataccct ggtagtccac
781 gccgtaaacg gtggatgctg gatgtggggc ccgttccacg ggttccgtgt cggagctaac
841 gcgttaagca tcccgcctgg ggagtacggc cgcaaggcta aaactcaaag aaattgacgg
901 gggcccgcac aagcggcgga gcatgcggat taattcgatg caacgcgaag aaccttacct
961 gggcttgaca tgttcccgac agccgtagag atatggcctc ccttcggggc gggttcacag
1021 gtggtgcatg gtcgtcgtca gctcgtgtcg tgagatgttg ggttaagtcc cgcaacgagc
1081 gcaaccctcg ccctgtgttg ccagcacgtc atggtgggaa ctcacggggg accgccgggg
1141 tcaactcgga ggaaggtggg gatgacgtca gatcatcatg ccccttacgt ccagggcttc
1201 acgcatgcta caatggccgg tacaacggga tgcgacacgg cgacgtggag cggatccctg
1261 aaaaccggtc tcagttcgga ttggagtctg caacccgact ccatgaaggc ggagtcgcta
1321 gtaatcgcgg atcagcaacg ccgcggtgaa tgcgttcccg ggccttgtac acaccgcccg
1381 tcaagtcatg aaagtgggta gcacccgaag ccggtggcct aacccttttgt ggatggagcc
1441 gtctaaggtg agactcgtga ttgggactaa gtcgtaacaa ggtagccgta ccggaaggtg
1501 cggctggatc acctcctta

*「n」係指a、t、c或g。

【0033】 在另一尤其較佳實施例中，根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物及/或至少一種雙歧桿菌物種與至少一種阿克曼氏菌物種組合，較佳其中該至少一種阿克曼氏菌物種經巴氏殺菌/已經歷巴氏殺菌(亦即加熱至55至99、較佳65至80℃持續5至60秒或1至60分鐘，較佳60至80℃持續20至40分鐘，更佳65至75℃持續25至35分鐘)。發現，此為另一協同組合，引起肝壞死性發炎活性評分之出人意料之降低。

【0034】 至少一種阿克曼氏菌物種可與該索氏厭氧丁酸菌或其相關物及/或該至少一種雙歧桿菌物種分開、依序或同時投與。因此，該阿克曼氏菌物種可相對於該索氏厭氧丁酸菌或其相關物及/或至少一種雙歧桿菌物種包含於相同組合物或單獨組合物中。

【0035】 較佳地，根據本發明之至少一種阿克曼氏菌物種為嗜黏蛋白阿克曼氏菌或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 12具有至少90、95、97、99或100%序列一致性之16S rRNA序列。

【0036】阿克曼氏菌屬為疣微菌門(Verrucomicrobia)中之屬。發現，阿克曼氏菌物種改良腸黏膜障壁功能或腸障壁功能，其係指確保非所需管腔內含物在腸道中之適當容納同時保持吸收養分之能力的腸黏膜之特性。其在保護黏膜組織及循環系統免於暴露於促炎性分子(諸如微生物、毒素及抗原)中之作用對維持健康狀況及健康至關重要。因此，阿克曼氏菌物種可預防或用於治療腸黏膜障壁功能障礙，其涉及許多健康病況，諸如：食物過敏、微生物感染、大腸急躁症、發炎性腸病、乳糜瀉、代謝症候群、非酒精性脂肪肝病、糖尿病及敗血性休克。參見Collado等人2007(Appl Environ Microbiol 2007年12月;73(23):7767-70)。 或 參Appl Environ Microbiol. 2020年3月18日;86(7):e03004-19。

【0037】本發明之至少一種阿克曼氏菌物種較佳包括一或多種

- 嗜黏蛋白阿克曼氏菌(能夠同化HMO)或其相關物，其具有與嗜黏蛋白阿克曼氏菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號AY271254，SEQ ID NO: 12)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因。

- 嗜聚糖阿克曼氏菌(*Akkermansia glycanipila*)或其相關物，其具有與嗜聚糖阿克曼氏菌之模式菌株之16S rRNA基因序列(NCBI寄存編號NR152695，SEQ ID NO: 13)具有至少90、95、97、98、99、100%序列一致性之16S rRNA基因。

嗜黏蛋白阿克曼氏菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號AY271254，SEQ ID NO: 12)
1 aacgaacgct ggcggcgtgg ataagacatg caagtcgaac gagagaattg ctagcttgct 61 aataattctc tagtggcgca cgggtgagta acacgtgagt aacctgcccc cgagagcggg 121 atagccctgg gaaactggga ttaataccgc atagtatcga aagattaaag cagcaatgcg 181 cttggggatg ggctcgcggc ctattagtta gttggtgagg taacggctca ccaaggcgat 241 gacgggtagc cggtctgaga ggatgtccgg ccacactgga actgagacac ggtccagaca 301 cctacgggtg gcagcagtcg agaatcattc acaatggggg aaaccctgat ggtgcgacgc 361 cgcgtggggg aatgaaggtc ttcggattgt aaaccccctgt catgtgggag caaattaaaa 421 agatagtacc acaagaggaa gagacggcta actctgtgcc agcagccgcg gtaatacaga

481 ggtctcaagc gttgttcgga atcactgggc gtaaagcgtg cgtaggctgt ttcgtaagtc 541 gtgtgtgaaa ggcgcgggct caacccgcgg acggcacatg atactgcgag actagagtaa 601 tggaggggga accggaattc tcggtgtagc agtgaaatgc gtagatatcg agaggaacac 661 tcgtggcgaa ggcgggttcc tggacattaa ctgacgctga ggcacgaagg ccaggggagc 721 gaaagggatt agataccct gtagtcctgg cagtaaacgg tgcacgcttg gtgtgcgggg 781 aatcgacccc ctgcgtgccg gagtaacgcg ttaagcgtgc cgcctgggga gtacggtcgc 841 aagattaaaa ctcaaagaaa ttgacgggga cccgcacaag cggtggagta tgtggcttaa 901 ttcgatgcaa cgcgaagaac cttacctggg cttgacatgt aatgaacaac atgtgaaagc 961 atgcgactct tcggaggcgt tacacaggtg ctgcatggcc gtcgtcagct cgtgtcgtga 1021 gatgtttggt taagtccagc aacgagcgca acccctgttg ccagttacca gcacgtgaag 1081 gtggggactc tggcgagact gcccagatca actgggagga aggtggggac gacgtcaggt 1141 cagtatggcc cttatgccca gggctgcaca cgtactacaa tgcccagtac agaggggccc 1201 gaagccgcga ggcggaggaa atcctaaaaa ctgggcccag ttcggactgt aggctgcaac 1261 ccgcctacac gaagccggaa tcgctagtaa tggcgcatca gctacggcgc cgtgaatacg 1321 ttcccgggtc ttgtacacac cgcccgtcac atcatggaag ctggtcgcac ccgaagtatc 1381 tgaagccaac cgcaaggagg cagggtccta aggtgagact ggtaactggg atg
嗜聚糖阿克曼氏菌16S rRNA基因(NCBI/Genbank寄存編號NR152695，SEQ ID NO: 13)
1 aacgaacgct ggcggcgtgg ataagacatg caagtcgaac ggagaagcaa tagcttgcta 61 atgcttctta gtggcgcacg ggtgagtaac acgtgagcaa cctgccttcg agacgggaat 121 agccctggga aaccgggatt aatgcccgat agactcgcaa gagtaaacgc agcaatgcgc 181 ttgaagaggg gctcgcggcc tattagttag ttggtgaggt aacggctcac caaggcgatg 241 acgggtagcc ggtctgagag gatgtccggc cacactggaa ctgagacacg gtccagacac 301 ctacgggtgg cagcagtcga gaatcattca caatggggga aaccctgatg gtgcgacgcc 361 gcgtggggga agaaggtctt cggattgtaa acccctgtca tgtgggagca aggcgcaagc 421 ttgatagtac cacaagagga agagacggct aactctgtgc cagcagccgc ggtaatacag 481 aggtctcaag cgttgttcgg aatcactggg cgtaaagggt acgtaggctg catcataagt 541 cgggcgtgaa aggcaggggc tcaacccctg gagtgcgctt gatactgtga tgctagagtc 601 atggaggggg aaccggaact ctcggtgtag cagtgaaatg cgtagatatc gagaagaaca 661 ctcgtggcga aggcgggttc ctggacatgt actgacgctg aggtacgaag gctaggggag 721 cgaaagggat tagataccc tgtagtccta gcagtaaacg gtgcacgctt ggtgtgtggg 781 gaatcgaccc cccacgtgcc ggagcaaacg cgttaagcgt gccgcctggg gagtacggtc 841 gcaagattaa aactcaaaga aattgacggg gacccgcaca agcggtggag tatgtggctt 901 aattcgatgc aacgcgaaga accttacctg ggcttgacat gtgatgaaca acatgtgaaa 961 gcatgtgaca cctcggtggc gtcacacagg tgctgcatgg ccgtcgtcag ctcgtgtcgt 1021 gagatgtttg gttaagtcca gcaacgagcg caacccctgt tgccagttac cagcacgtta 1081 tggtggggac tctggcgaga ctgcccagat caactgggag gaaggtgggg acgacgtcag 1141 gtcagtatgg cccttatgcc cagggctgca cacgtactac aatgcccagt acagagggta 1201 ccgaacccgc gagggggagg caatccatga aaactgggcc cagttcggat tgtaggctgc 1261 aactcgccta catgaagatg gaatcgctag taatggcgca tcagctacgg cgccgtgaat 1321 acgttcccgg gtcttgtaca caccgcccgt cacatcatgg aagccggtcg cacccgaagt 1381 atctgaagcc aaccgcaagg aggcagggtc ctaaggtgag actggtaact gggatgaa

【0038】 在另一尤其較佳實施例中，根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物及/或至少一種雙歧桿菌物種及/或至少一種阿克曼氏菌物種與至少一種乳桿菌物種組合。發現此為另一協同組合，引起肝壞死性發炎活性評分出人意料之降低。

【0039】 至少一種乳桿菌物種可與該索氏厭氧丁酸菌或其相關物及/或該至少一種雙歧桿菌物種及/或該至少一種阿克曼氏菌物種分開、依次或同時投與。因此，該乳桿菌物種可相對於該索氏厭氧丁酸菌或其相關物及/或至少一種雙歧桿菌物種及/或至少一種阿克曼氏菌物種包含於相同組合物或單獨組合物中。

【0040】 該乳桿菌物種較佳選自

-嗜酸乳桿菌或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 14具有至少90、95、97、99、100%序列一致性之16S rRNA序列；

-乾酪乳桿菌或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 15具有至少90、95、97、99、100%序列一致性之16S rRNA序列；

-羅伊氏乳桿菌或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 16具有至少90、95、97、99、100%序列一致性之16S rRNA序列；及/或

-鼠李糖乳桿菌(*Lactobacillus rhamnosus*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 17具有至少90、95、97、99、100%序列一致性之16S rRNA序列。

嗜酸乳桿菌16S rRNA序列(NCBI NR_043182.1) (SEQ ID NO:14)
1 tcctggctca ggacgaacgc tggcggcgtg cctaatacat gcaagtcgag cgagctgaac
61 caacagattc acttcggtga tgacgttggg aacgcgagcg gcggatgggt gagtaacacg
121 tggggaacct gccccatagt ctgggatacc acttggaaac aggtgctaat accggataag
181 aaagcagatc gcatgatcag cttataaaag gcggcgtaag ctgtcgctat gggatggccc
241 cgcggtgcat tagctagttg gtagggtaac ggcctaccaa ggcaatgatg catagccgag
301 ttgagagact gatcggccac attgggactg agacacggcc caaactccta cgggaggcag
361 cagtagggaa tcttccacaa tggacgaaag tctgatggag caacgccgcg tgagtgaaga
421 aggttttcgg atcgtaaagc tctgttgttg gtgaagaagg atagaggtag taactggcct
481 ttatttgacg gtaatcaacc agaaagtcac ggctaactac gtgccagcag ccgcggtaat
541 acgtaggtgg caagcgttgt ccggatttat tgggcgtaaa gcgagcgcag gcggaagaat
601 aagtctgatg tgaaagccct cggcttaacc gaggaactgc atcggaaact gtttttcttg
661 agtgcagaag aggagagtgg aactccatgt gtagcggtgg aatgcgtaga tatatggaag
721 aacaccagtg gcgaaggcgg ctctctggtc tgcaactgac gctgaggctc gaaagcatgg
781 gtagcgaaca ggattagata ccctggtagt ccatgccgta aacgatgagt gctaagtgtt
841 gggaggtttc cgcctctcag tgctgcagct aacgcattaa gcactccgcc tggggagtac
901 gaccgcaagg ttgaaactca aaggaattga cgggggcccg cacaagcggt ggagcatgtg
961 gtttaattcg aagcaacgcg aagaacctta ccaggtcttg acatctagtg caatccgtag

1021 agatacggag ttcccttcgg ggacactaag acaggtggtg catggctgtc gtcagctcgt 1081 gtcgtgagat gttgggttaa gtcccgcaac gagcgcaacc cttgtcatta gttgccagca 1141 ttaagttggg cactctaatg agactgccgg tgacaaaccg gaggaaggtg gggatgacgt 1201 caagtcatca tgccccttat gacctgggct acacacgtgc tacaatggac agtacaacga 1261 ggagcaagcc tgcgaaggca agcgaatctc ttaaagctgt tctcagttcg gactgcagtc 1321 tgcaactcga ctgcacgaag ctggaatcgc tagtaatcgc ggatcagcac gccgcggtga 1381 atacgttccc gggccttgta cacaccgccc gtcacaccat gggagtctgc aatgcccaaa 1441 gccggtggcc taaccttcgg gaaggagccg tctaaggc
乾酪乳桿菌16S rRNA序列(NCBI MT994696) (SEQ ID NO:15)
1 gttggagaag aatggtcggc agagtaactg ttgtcggcgt gacggtatcc aaccagaaag 61 ccacggctaa ctacgtgcca gcagccgcgg taatacgtag gtggcaagcg ttatccggat 121 ttattgggcg taaagcgagc gcaggcggtt ttttaagtct gatgtgaaag ccctcggctt 181 aaccgaggaa gcgcatcgga aactgggaaa cttgagtgca gaagaggaca gtggaactcc 241 atgtgtagcg gtgaaatgcg tagatatatg gaagaacacc agtggcgaag gcggctgtct 301 ggtctgtaac tgacgctgag gctcgaaagc atgggtagcg aacaggatta gataccctgg 361 tagtccatgc cgtaaacgat gaatgctagg tgttggaggg tttccgccct tcagtgccgc 421 agctaacgca ttaagcattc cgcctgggga gtacgaccgc aaggttgaaa ctcaaaggaa 481 ttgacggggg cccgcacaag cggtggagca tgtggtttaa ttcgaagcaa cgcgaagaac 541 cttaccaggt cttgacatct ttttgatcac tgagagatca ggtttcccct tcgggggcaa 601 aatgacaggt ggtgcatgtt gtcgtcagct cgtgtcgtga gatgttgggt taagtcccgc 661 aacgagcgct a
羅伊氏乳桿菌16S rRNA序列(NCBI NR_025911) (SEQ ID NO:16)
1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgcc ggcagtgtgc ctaatacatg caagtcgtac 61 gcactggccc aactaattga tggtgcttgc tgaattgacg atggatcacc agtgagtggc 121 ggacgggtga gtaacacgta ggtaacctgc cccggagcgg ggaataacat ttggaaacag 181 atgctaatac cgcataacaa caaaagccgc atggtttttc tggaaagatg gctttggcta 241 tcactctggg atggacctgc ggtgcattta gctagttggt aaggtaacgg cttacccaag 301 gcgatgatgc atagccgagt tgagagactg atcggccaca atgggaactg agacacggtc 361 cataacttct acgggaggca gcagtaggga atcttccaca atgggcgcaa gctgatggag 421 caacaccgcg ttattaagaa agggtttcgg ccgcttaaac tctgttgttg gagaagaacg 481 tgcgttagag taactgttac gcagtgacgg tatccaacca gaaagtcacg gctaactacg 541 tgccagcagc cgcggtaata cgtaggtggc aagcgttatc cggatttatt gggcgtaaag 601 cgagcgcagg cggttgctta ggtctgatgt ggaaactcgg cttaaccgaa gaagtgcatc 661 ggaaaccggg cgacttgagt gcagaagagg acagtggaac tccatgtgta gcggtggaat 721 gcgtagatat atggaagaac accagtggcg aaggcggctg tctggtctgc aactgacgct 781 gaggctcgaa agcatgggta gcgaacagga ttagataccc tggtagtcca tgccgtaaac 841 gatgagtgct aggtgttgga gggtttccgc ccttcagtgc ctgttctaac gcattaatgc 901 actccgcctg gggagtacga ccgcaaggtt gaaactcaaa ggaattgacg ggggcccgca 961 caagcggtga agcatgtggt ttaattcgaa gctacgcgaa gaaccttacc aggtcttgac 1021 atcttgcgct aaccttagag ataaggcgtt cccttcgggg acgttaatga caggtggtgc 1081 atggtcgtcg tcagctcgtg tcgtgagatg ttgggttaag tcccgcaacg agcgcaaccc 1141 ttgttactag ttgccagcat taagttgggg actctagtga gactgccggt gacaaaccgg 1201 aggaaggtgg ggacgacgtc agatcatcat gcccccttatg accctgggct acacacgtgc 1261 tacaatggac ggtacaacga gtcgcaaact cgcgagagta agctaatctc ttaaagccgt 1321 tctcagttcg gactgtaggc tgcaactcgc ctacacgaag tcggaatcgc tagtaatcgc 1381 ggatcagcat gccgcggtga atacgttccc gggccttgta cacaccgccc gtcacaccat 1441 gggagtttgt aacgcccaaa gttcggtggc ctaaccttta tggacgggta ccctaaggcg 1501 ggacagatga tctggggtga agtcgtaaca aggta
鼠李糖乳桿菌16S rRNA序列(NCBI NR_043408.1) (SEQ ID NO:17)
1 grtsaacgct sgcggcgtgc ctaatacatg caagtcgaac gagttctgat tattgaaagg 61 tgcttgcatc ttgatttaat tttgaacgag tggcggacgg gtgagtaaca cgtgggtaac

121 ctgcccttaa gtgggggata acatttggaa acagatgcta ataccgcata aatccaagaa
181 ccgcatggtt cttggctgaa agatggcgta agctatcgct tttggatgga cccgcggcgt
241 attagctagt tggtgaggta acggctcacc aaggcaatga tacgtagccg aactgagagg
301 ttgatcggcc acattgggac tgagacacgg cccaaactct acgggaggca gcagtaggga
361 atcttccaca atggacgcaa gtctgatgga gcaacgccgc gtgagtnaag aaggctttcg
421 ggtcgtaaaa ctctgttgtt ggagaagaat ggtcggcaga gtaactgttg tcggcgtgac
481 ggtatccaac cagaaagcca cggctaacta cgtgccagca gccgcggtaa tacgtaggtg
541 gcaagcgtta tccggattta ttgggcgtaa agcgagcgca ggcggttttt taagtctgat
601 gtgaaagccc tcggcttaac cgaggaagtg catcggaaac tgggaaactt gagtncagaa
661 gaggacagtg gaactccatg tgtagcggtg aaatgcgtag atatatggaa gaacaccagt
721 ggcgaaggcg gctgtctggt ctgtaactga cgctgaggct cgaaagcatg ggtagcgaac
781 aggattagat accctggtag tccatgccgt aaacgatgaa tgctaggtgt tggagggttt
841 ccgcccttca gtgccgcagc taacgcatta agcattccgc ctggggagta cgaccgcaag
901 gttgaaactc aaaggaattg acgggggccc gcacaagcgg tggagcatgt ggtttaattc
961 gaagcaacgc gaagaacctt accaggtctt gacatctttt gatcacctga gagatcaggt
1021 ttcccccttcg ggggcaaaat gacaggtggt gcatggttgt cgtcagctcg tgtcgtgaga
1081 tgttgggtta agtcccgcaa cgagcgcaac ccttatgact agttgccagc atttagttgg
1141 gcactctagt aagactgccg gtgacaaacc ggaggaaggt ggggatgacg tcaaatcatc
1201 atgccccctta tgacctgggc tacacacgtg ctacaatgga tggtacaacg agttgcgaga
1261 ccgcgaggtc aagctaatct cttaaagcca ttctcagttc ggactgtagg ctgcaactcg
1321 cctacacgaa gtcggaatcg ctagtaatcg cggatcagca cgccgcggtg aatacgttcc
1381 cgggccttgt acacaccgcc cgtcacacca tgagagtttg taacacccga agccggtggc
1441 gtaacccttt tagggagcga gccgtctaag gtgggncaaa tgattagggt gaagtcgtaa
1501 caaggtagcc gtaggagaac c

【0041】在較佳實施例中，本發明不包括任何瘤胃球菌物種(*Ruminococcus* species)(例如生黃瘤胃球菌(*Ruminococcus flavefaciens*)、扭鏈瘤胃球菌(*R. torques*)或糞便瘤胃球菌(*R. faecis*))、任何糞桿菌物種(*Faecalibacterium* species)(例如普氏棲糞桿菌(*Faecalibacterium prausnitzii*))及/或任何普雷沃氏菌物種(*Prevotella* species)(諸如人體普雷沃氏菌(*Prevotella copri*))之用途(例如藉由共同投藥)。

【0042】本發明可包括或不包括任何丁酸弧菌物種(*Anaerostipes* species)(尤其是鼠李糖丁酸弧菌(*Anaerostipes rhamnisovorans*))或任何糞桿菌物種(例如普氏棲糞桿菌)，其係用於改良根據本發明之預防及/或治療中之作用。

【0043】據設想，糞便物質包含如根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或

其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種。

【0044】 根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種可為或衍生自(例如獲自一或多種供體個體之)糞便物質。如本文中所使用之術語「供體」指代供給糞便物質之個體。因此，根據本發明之糞便物質衍生自供體且可向受體投與。視情況在處理之後，向受體投與糞便物質。一或多個供體個體較佳為哺乳動物，較佳為人類。受體亦較佳為哺乳動物，較佳為人類。

【0045】 較佳地，糞便物質係獲自至少一個健康(人類)供體、更佳至少一個遵循(或已遵循)素食飲食(最佳純素飲食)之(人類)供體。素食飲食不包括任何肉、家禽或海產食品，或每月至多0.1、0.5、1 kg肉、家禽或海產食品。純素飲食不包括任何肉、家禽、海產食品或任何來自動物來源之食品，或每月至多0.1、0.5、1 kg肉、家禽或海產食品或來自動物來源之食品。可例如將健康供體視為未患有如Lise Sofie等人(2019, Transfusion and Apheresis Science,第58卷,第1期,第113-116頁)之表1中所提及之病況的供體。

【0046】 所選擇之供體個體較佳具有在18至27，較佳在20至25 kg/m^2之間的BMI。如本文中所使用之術語「身體質量指數(Body Mass Index)」或「BMI」指代個人之質量除以個人身高之平方所得出之值，以 kg/m^2表示。

【0047】 所選擇之供體個體較佳具有低於30歲或低於35歲之年齡。舉例而言，至少一個供體個體具有在18與30歲之間，諸如20至25歲之間的年齡。或者或另外，所選擇之供體遵循(或已遵循)富含(增加糞便中之丁酸鹽產生之)益菌助生質纖維(諸如WholeFiber)之飲食，參見

WO2021/204719 (例如每月至少0.1、0.5、1 kg益菌助生質纖維)。

【0048】 或者或另外，至少一個供體個體具有至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30%之糞便物質中之雙歧桿菌物種的相對豐度(與其他屬之物種數目相比)。或者或另外，至少一個供體個體具有至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30%之糞便物質中之阿克曼氏菌物種的相對豐度(與其他屬之物種數目相比)。

【0049】 在較佳實施例中，該糞便物質中包含該索氏厭氧丁酸菌或其相關物之至少10^8或10^8個細胞。類似地，該糞便物質中包含該雙歧桿菌物種之至少10^8或10^8個細胞。類似地，該糞便物質中包含該阿克曼氏菌物種之至少10^8或10^8個細胞。類似地，該糞便物質中包含該乳桿菌物種之至少10^8或10^8個細胞。

【0050】 換言之，糞便物質中較佳富含如根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種，亦即索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種細胞之數目比其在先前技術糞便物質中之數目高，例如將索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種細胞添加至糞便物質中，或將糞便物質暴露於有利於該索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種生長之條件中。若糞便物質中包含根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種，則該糞便物質(例如每毫升或每公克糞便物質)包含較佳至少10^4、10^5、2×10^5、3×10^5、4×10^5、5×10^5、

6×10^5、7×10^5、8×10^5、9×10^5、10^6、2×10^6、3×10^6、4×10^6、5×10^6、6×10^6、7×10^6、8×10^6、9×10^6、10^7、2×10^7、3×10^7、4×10^7、5×10^7、6×10^7、7×10^7、8×10^7、9×10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}個 細胞。較佳地，索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種為糞便物質中之第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十最主要的細菌物種，亦即與糞便物質中所含有之其他細菌物種相比具有最高細胞計數，或至少在前10。

【0051】 較佳地，在根據本發明之組合物為糞便物質之情況下，糞便物質可為糞便或其部分，較佳為其經純化之部分。藉由純化糞便物質，可更方便地投與糞便物質。在特定實施例中，50至150 mg糞便物質樣品可與含有例如10%甘油之5至15 mL等張生理鹽水組合且可在-80℃下冷凍直至遞送。舉例而言，1 mL可與母乳或經巴氏殺菌之庫乳混合至總體積10 mL，且可向受體投與5 mL。

【0052】 如本文中所使用之糞便物質之一部分指代一或多種特定組分之群，其包括(但不限於)：酶、蛋白質、脂質、分子、微生物、病毒、細菌、真菌、酵母菌、古菌、化合物、複合物、固體、液體、粒子及纖維。

【0053】 如本文中所使用之糞便物質的經純化之部分指代糞便物質中不存在非所需組分之群。

【0054】 較佳地，根據本發明所使用之糞便物質係包含於液體培養基中及/或不包含具有超過10、25、50、75、100、200、400、600、800或1000 μm之直徑的固體，較佳藉由將同種異體糞便與水性介質混合及隨後之過濾及/或離心來獲得。此大幅降低黏度且增強糞便物質之流動，促

進向接受個體投與糞便物質。液體培養基可包含水或另一類型之液體，其可補充有諸如鹽之其他組分以提供等張溶液。

【0055】 根據本發明之一個態樣，根據本發明之糞便物質係包含於組合物(諸如醫藥組合物，更佳液體劑型)中以促進向受體投與糞便物質。

【0056】 亦設想，根據本發明之糞便物質係以凍乾及/或微囊封形式存在(以使其在胃環境中受到保護)。根據本發明之用途可涉及向受體分開投與獲自至少一個供體個體之糞便物質1、2、3、4、5、6、7、8、9、10次，較佳該分開投與之間具有至少1、2、3、4、5、6、7、8週之間隔。

【0057】 或者，如根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種係包含於糞便物質中。

【0058】 如根據本發明之至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可包含於組合物中。

【0059】 根據本發明之組合物可經腸投與，較佳經口投與、經鼻投與或直腸投與及/或經鼻十二指腸管投與。

【0060】 根據本發明之組合物可用作藥劑及/或附有生理學上可接受之載劑，其可為任何惰性載劑。舉例而言，適合之生理學上或醫藥學上可接受之載劑的非限制性實例包括任何熟知的生理學或醫藥學載劑、緩衝液、稀釋劑及賦形劑。將瞭解，對於適合之生理學載劑之選擇將取決於如本文中所教示之組合物之預期投藥模式(例如，經口)。熟習此項技術者知道如何選擇適合於如本文中所教示之所使用組合物或與該等組合物相容之生理學上可接受之載劑。

【0061】 據設想，根據本發明之組合物係包含於(腸溶)包衣中及/或

由(腸溶)包衣囊封，較佳其中該包衣在受體之胃環境中不會溶解及/或崩解。此類包衣可有助於組合物到達便於遞送之預期部位(例如十二指腸)而不會由於胃之酸性環境而分解。較佳之(腸溶)包衣係藉由呈現在胃中所發現之高度酸性pH下為穩定的但在較低pH下更快速地分解之表面來起作用。舉例而言，其將不溶解於胃之胃酸(pH約3)中，但其將溶解於存在於小腸或十二指腸中之鹼性(pH 7至9)環境中。

【0062】 在一個實施例中，本發明係關於適用作益生菌之組合物。因此，如本文中所使用之『益生菌』係指當以有效量投與或攝入時給宿主(例如人類或哺乳動物)帶來健康益處之微生物，諸如腸道細菌。較佳地，益生菌在向個體投與時應為活的或有活力的以允許益生菌拓殖宿主之大腸。然而，在某些條件下，益生菌在投與時亦可為死亡的，其限制條件為由益生菌產生之物質仍對宿主發揮益生菌之有益作用。

【0063】 在一個實施例中，如本文中所教示之本發明組合可用作共生體。如本文中所使用之術語『共生體』或『共生體產品』通常係指將益生菌及一或多種促進GI微生物生長及/或活性之化合物(諸如益菌助生質)組合成一種產品之組合物及/或營養補充劑。共生體係藉由改善益生菌在胃腸道中之存活及拓殖，藉由選擇性地刺激益生菌之生長及/或藉由活化益生菌之代謝來有益地影響宿主，從而改善宿主福利。熟習此項技術者非常熟悉共生體且知道如何選擇可組合成共生體之成分。

【0064】 本發明人進一步出人意料地發現，如根據本發明之至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種之微囊封可提供預防或治療肝脂肪變性、NAFLD及/或NASH之另一協同治療作用。

【0065】 術語『微囊封』係用於描述將細菌囊封於基質、包衣或膜(一般為保護性基質或保護性膜)中。微膠囊之(平均)直徑可在50 nm與2 mm之間，較佳在100 nm與1 mm之間。基質、包衣或膜通常包含乳汁、乳蛋白及/或聚合物。除其他可能的目的外，微囊封之目的可為保護細菌及其組分免受周圍環境，諸如胃腸道環境之破壞。細菌之微囊封亦可支援改良細菌併入乳製品、食品、醫藥調配物及/或醫藥組合物中。細菌之微囊封亦可支援治療作用。

【0066】 各種材料可用於細菌之微囊封，諸如豌豆蛋白、乳汁、乳蛋白、乳清蛋白、酪蛋白、黃原膠、海藻酸鹽、明膠、幾丁聚醣、羧甲基纖維素、澱粉及/或角叉菜膠及其組合。在較佳實施例中，如根據本發明之索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種係微囊封於一或多種聚合物中。

【0067】 接受如本文中所教示之組合或組合物的個體可選自由以下組成之群：人類、非人類靈長類動物、小鼠、大鼠、狗、牛及豬。在較佳實施例中，個體為人類。

【0068】 如根據本發明之至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可以在10^4至10^{15}個菌落形成單位(CFU)範圍內之量包含於組合或組合物中。舉例而言，至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可以(例如每劑量或每毫升或每公克包含該等菌種之調配物或組合物) 10^6 CFU至10^{13} CFU、較佳10^7 CFU至10^{12} CFU、較佳10^8 CFU至10^{11} CFU、更佳10^9 CFU至10^{11} CFU之量包含於組合中。

【0069】 在一個實施例中，如本文中所教示之組合或組合物中之至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可以凍乾形式及/或微囊封形式併入(藉由例如Solanki等人BioMed Res. Int. 2013,論文ID 620719所綜述)或以任何其他形式保持細菌菌株之活性及/或活力。

【0070】 在一個實施例中，如本文中所教示之組合或組合物可包含一或多種成分，其適用於促進如本文中所教示之細菌或自其衍生之菌株在儲存期間及/或在暴露於膽汁期間及/或在通過哺乳動物(例如人類)之胃腸道期間之存活及/或活力。此類成分之非限制性實例包括腸溶包衣及允許通過胃之控釋劑。熟習此項技術者知道如何選擇適合之成分來維持如本文中所教示之細菌的活力及功能，亦即能夠執行預期功能。

【0071】 將一或多種益菌助生質成分添加至如本文中所教示之組合中可為有利的，例如用以補充如本文中所教示之細菌的作用(例如生產丙酸/丙酸鹽及/或丁酸/丁酸鹽或其衍生物)。益菌助生質成分亦可增強如本文中所教示之細菌或自其衍生之菌株的活性及/或刺激其生長。如本文中所使用之『益菌助生質』通常係指促進腸道中有益微生物生長之不可消化的食品成分。益菌助生質或益菌助生質產品主要由可醱酵之纖維或不可消化之碳水化合物組成。益生菌對此等纖維之醱酵促進有益最終產物，諸如SCFA，尤其丁酸鹽之生產。適合之益菌助生質之非限制性實例包括纖維，諸如菊寡糖、果膠及抗性澱粉，以及纖維二糖、麥芽糖、甘露糖、水楊苷、海藻糖、扁桃苷、阿拉伯糖、蜜二糖、山梨糖醇、鼠李糖及/或木糖。熟習此項技術者非常熟悉益菌助生質領域且知道如何選擇具有益菌助生質活性之成分。

【0072】 除預防及/或治療肝脂肪變性、NAFLD及/或NASH之外或作為其替代方案，本發明可用於(增強)丁酸及/或丁酸鹽產生，較佳原位，亦即在小腸中。類似地，根據本發明之組合亦能夠例如原位降低小腸中之乳酸鹽含量(乳酸鹽已知為腸道中之非所需化合物)。

【0073】 如本文中所使用之術語『丁酸鹽』或『丁酸(butyric acid)』(亦根據系統命名稱為丁酸(butanoic acid))係指具有結構式$CH_3CH_2CH_2COOH$之羧酸。該術語可包括其衍生物，亦即衍生自丁酸之化合物且包括丁酸之鹽及酯，其稱為丁酸鹽或丁酸酯。丁酸鹽之非限制性實例包括丁酸鈉、丁酸鈣、丁酸鎂、丁酸錳、丁酸鈷、丁酸鉀、丁酸鋰、丁酸鋅、丁酸鉀、丁酸亞鐵及其類似丁酸鹽。丁酸酯(亦即丁酸之酯)之非限制性實例包括乙酸丁酸纖維素、丁酸甲酯、丁酸乙酯、丁酸丁酯、丁酸戊酯及其類似丁酸酯。

【0074】 在不希望受任何理論束縛之情況下，咸信根據本發明之菌株，當向人類投與時或當被人類以足夠量攝入時，能夠存活且至少短暫地拓殖該人類之胃腸道。此拓殖通常可使原位產生之丁酸/丁酸鹽更多，但不能排除其他機制。原位產生增加可至少部分地構成如本文中所教示之組合中之有益作用(例如，預防及/或治療肝脂肪變性、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))之基礎。

【0075】 在一個實施例中，至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可包含於食品調配物、飼料調配物、飼料補充調配物、食品補充調配物或醫藥調配物中。同時或替代地，至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳

桿菌物種可包含於液體、液體飲料(包括乳製品飲料及醱酵飲料)、優格、乳酪、凝膠、明膠、明膠膠囊、粉末、糊狀物、錠劑或膠囊中。

【0076】 食品或食品補充調配物較佳為乳製品，更佳為醱酵乳製品，最佳為優格或優格飲料。

【0077】 醫藥調配物可為例如液體或固體形式，更佳為固體形式之固體劑型，例如可為膠囊、錠劑或粉末。較佳地，醫藥調配物與純水或包含超過99 wt%水之水性介質無關。

【0078】 如本文中所教示之包含根據本發明所使用之組合的調配物可進一步包含任何可接受之載劑，其適用於使如根據本文中之索氏厭氧丁酸菌或其相關物、雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種保持存活直至被個體(例如人類或動物)消耗。舉例而言，適合於此目的之可接受之載劑的非限制性實例包括任何熟知的生理學或醫藥學載劑、緩衝液及賦形劑。將瞭解，適合之生理學或醫藥學載劑之選擇將取決於如本文中所教示之調配物之預期投藥模式(例如經口)及調配物之預期形式(例如飲料、優格、粉末、膠囊及其類似形式)。熟習此項技術者知道如何選擇適合於如本文中所教示之調配物之生理學或醫藥學載劑。

【0079】 如本發明中所教示之至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可以在10^4至10^{15}個菌落形成單位(CFU)範圍內之量包含於組合物中。舉例而言，至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種可以(例如每劑量或每毫升或每公克包含該等菌種之調配物或組合物) 10^6 CFU至10^{13} CFU、較佳10^7 CFU至10^{12} CFU、較佳10^8 CFU至10^{11} CFU、更佳10^9 CFU

至10^{11} CFU之量包含於組合中。或者，選擇至少一種索氏厭氧丁酸菌或其相關物、至少一種雙歧桿菌物種、至少一種阿克曼氏菌物種及/或至少一種乳桿菌物種之量及/或投藥頻率以使其介於10^{6}至10^{13}、較佳10^{7}至10^{12}、較佳10^{8}至10^{11}、更佳10^{9}至10^{11}之間，均以CFU/天計。

【0080】 如本文中所使用，術語『包含(comprising)』或『包含(comprise)』及其變化形式係指該等術語係以其非限制性意義使用以意謂包括該詞之後的項目，但不排除未特定提及之項目的情形。其亦涵蓋限制性更強之動詞『基本上由……組成(consist essentially of)』及『由……組成(consist of)』。

【0081】 除非上下文明確要求有一個且僅有一個要素，否則藉由不定冠詞『一(a)』或『一(an)』提及一要素並不排除存在多於一個要素之可能性。因此，不定冠詞『一(a)』或『一(an)』通常意謂『至少一個』。

【0082】 術語『增加』及『增加之含量』以及術語『降低』及『降低之含量』係指顯著增加或顯著降低之能力，或顯著增加之含量或顯著降低之含量。一般而言，當含量比對照組或參照組之相應含量分別高或低至少5%，諸如10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%時，該含量為增加或降低的。或者，當樣品中之含量與對照組或參照組中之含量相比在統計學上顯著增加或降低時，該含量可為增加或降低的。

【0083】 如本文中所使用，術語「一致性」係指核苷酸序列或胺基酸序列之一致性的量度。一般而言，對序列進行比對以獲得最高階匹配。「一致性」本身具有此項技術中公認之含義且可使用公開技術來計算。參見例如：(COMPUTATIONAL MOLECULAR BIOLOGY, Lesk, A. M.編, Oxford University Press, New York, 1988；BIOCOMPUTING:

INFORMATICS AND GENOME PROJECTS, Smith, D. W.編, Academic Press, New York, 1993；COMPUTER ANALYSIS OF SEQUENCE DATA, PART I, Griffin, A. M.及Griffin, H. G.編, Humana Press, New Jersey, 1994；SEQUENCE ANALYSIS IN MOLECULAR BIOLOGY, von Heinje, G., Academic Press, 1987；及SEQUENCE ANALYSIS PRIMER; Gribskov, M.及Devereux, J.編, M Stockton Press, New York, 1991)。雖然存在多種方法來量測兩個聚核苷酸或多肽序列之間的一致性，但術語「一致性」為熟習此項技術者所熟知的(Carillo, H.及Lipton, D., SIAM J. Applied Math (1988) 48:1073)。通常用於確定兩個序列之間的一致性或相似性之方法包括(但不限於) GUIDE TO HUGE COMPUTERS, Martin J. Bishop編, Academic Press, San Diego, 1994以及Carillo, H.及Lipton, D., SIAM J. Applied Math (1988) 48:1073中所揭示之方法。確定一致性及相似性之方法編碼於電腦程式中。舉例而言，具有標準設定之NCBI Nucletide Blast (blastn, https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/)。確定兩個序列之間的一致性及相似性之較佳電腦程式方法包括(但不限於) GCS程式包(Devereux, J.等人, Nucleic Acids Research (1984) 12(1):387)、BLASTP、BLASTN、FASTA (Atschul, S. F.等人, J. Molec. Biol. (1990) 215:403)。

【0084】 作為說明，藉由與參考核苷酸序列具有至少例如95%「一致性」之核苷酸序列意欲該核苷酸序列與參考序列一致，但參考多肽序列之每100個核苷酸可能存在至多五個點突變。換言之，為了獲得與參考核苷酸序列至少95%一致之核苷酸序列，至多5%之參考序列中之核苷酸可缺失及/或經另一個核苷酸取代，及/或至多5%之參考序列中之總核苷酸的

核苷酸數目可插入參考序列中。在序列表中，「n」可指代a、t、g或c。

【0085】 若本說明書中所揭示之序列與序列表中所揭示之序列之間存在不一致，則本說明書中所揭示之序列為較佳的。或者，可使用序列表之序列。

【0086】

實驗實例1

已證實索氏厭氧丁酸菌(*A. soehngenii*)可對小腸中之葡萄糖代謝及胰島素抗性發揮作用。在迴腸之活體外模型中，在存在合成微生物相之情況下，索氏厭氧丁酸菌之貢獻僅限於SCFA產生。進行實驗以觀察此SCFA產生是否可藉由補充可商購之益生菌動物雙歧桿菌乳亞種BLC1來增強(Bottacini等人2011, J Bacteriol 193: 6387-6388)。

【0087】 簡言之，將細菌之合成共生物在包含以下上腸道細菌及支持受質之迴腸-M-SHIME模型(人類腸道微生物生態系統之模擬物(Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem))中穩定14天：乳桿菌屬(*Lactobacillus* spp.)、鏈球菌屬(*Streptococcus* spp.)、腸球菌屬(*Enterococcus* spp.)、繫結梭菌(*Clostridium nexile*)、普氏棲糞桿菌、範永氏球菌屬(*Veillonella* spp.)、產黑色普雷沃氏菌(*Prevotella melaninogenica*)及卵形布勞特氏菌(*Blautia obeum*)。

【0088】 用索氏厭氧丁酸菌或索氏厭氧丁酸菌及嬰兒雙歧桿菌(*B. infantis*)之組合對總計7 ml之此經穩定之共生物種進行接種且在37℃下在存在3 mM膽汁鹽之情況下在厭氧條件下進行培育。培養基之初始pH為7.5。

【0089】 獲取樣品且在24小時之後分析SCFA (乙酸鹽、丙酸鹽及丁

酸鹽)。結果表明，與在僅存在索氏厭氧丁酸菌之情況下之SCFA含量相比，在存在索氏厭氧丁酸菌及嬰兒雙歧桿菌兩者之情況下之所有SCFA明顯增加(圖1)。

【0090】 此表明在上腸道條件下，索氏厭氧丁酸菌與嬰兒雙歧桿菌之間的代謝協同作用。

【0091】

實驗實例2

類似地，在用各種碳源進行之培育中證實索氏厭氧丁酸菌L2-7與各種乳桿菌屬之間的協同作用。索氏厭氧丁酸菌與商購之益生菌菌株鼠李糖乳桿菌GG (Kankainen等人2009 106:17193-8)之組合顯示在海藻糖(存在於腸道中之常見糖)上之生長期間之明顯協同作用：索氏厭氧丁酸菌不利用海藻糖，但鼠李糖乳桿菌GG將海藻糖轉化為乳酸鹽及乙酸鹽而兩種菌株之組合顯示海藻糖轉化為丁酸鹽，其為索氏厭氧丁酸菌之主要代謝最終產物。參見圖2。

【0092】

實驗實例3

向兩組C57BL6/J小鼠(每組10隻)投餵在飲用水中富含15%果糖之西式飲食(WDF)持續20週之時段。向10隻小鼠之對照組投餵飼料飲食持續相同時間。WDF產生非酒精性脂肪變性肝炎之飲食誘導之肥胖小鼠模型(體重比對照小鼠高25%)。自第12週，藉由每週10^ CFU之索氏厭氧丁酸菌之經口管飼或用安慰劑來治療DIO-NASH小鼠。在第20週，殺死小鼠且收集包括血液之門靜脈樣品以及肝臟及腸道樣品。由WDF誘導之DIO-NASH模型在誘導NASH方面作用良好：在第20週，平均組織學脂肪變性

等級為3，平均NAS評分為4且平均纖維化等級為1 (中樞周或門靜脈周纖維化)。

【0093】 在投與索氏厭氧丁酸菌後，與安慰劑相比，觀測到發炎等級、纖維化等級、NAS評分或整體NASH評分之明顯降低。此外，與安慰劑相比，顯示NASH之小鼠之數目減少(圖3)。

【0094】

實驗實例4

本發明人發現，索氏厭氧丁酸菌或霍氏厭氧丁酸菌與雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種之共同投與對患有肝脂肪變性或具有罹患肝脂肪變性之風險之患者具有有益及協同作用。

【0095】

方法

參與者

包括藉由超音波檢查而發現患有肝脂肪變性之高加索人、未經治療、雜食性個體。主要納入準則為年齡係21至69歲、身體質量指數(BMI) >25 kg/m^2、藉由先前超音波檢查發現患有肝脂肪變性且懷疑患有NAFLD (基於升高之肝酶、葡萄糖耐量異常及超音波顯示之脂肪變性之嚴重程度)之男性或停經後的女性。排除準則為心血管疾病、T2DM、腎病、膽囊切除術或免疫性受損之任何病史；在過去3個月中使用質子泵抑制劑、抗生素或抗凝劑；當前使用藥物；中度至重度飲酒史(每天>12公克)；或除NAFLD以外之肝病之其他病因(例如血色素沈著症、自體免疫肝炎、肝硬化、B型或C型肝炎、血色素沈著症、α-1抗胰蛋白酶缺乏症、酒精性肝病)。

【0096】

介入

根據表1中所示之單一或組合治療組治療個體至少24週。在基線處及在治療之後量測肝壞死性發炎活性評分(NAFLD活性評分)。微生物相治療係每日一次以膠囊形式提供，每粒膠囊具有10^{10}個活單位。

【0097】

肝臟生檢

根據當地標準程序，基於臨床適應症進行經皮肝臟生檢。所有組織學樣本均由對任何其他結果不知情之肝臟病理學家來評分。使用經蘇木素及曙紅染色之載片(針對脂肪變性、發炎及腫脹)以及經天狼星紅染色之載片(用於評估纖維化)來評定NASH臨床研究網路(NASH-CRN)分類(Kleiner等人, 第41卷, 2005年6月6日之期刊)。如本文中所描述，測定壞死性發炎活性評分(NAS)。

【0098】

血漿量測

藉由液相層析串聯質譜法(liquid chromatography tandem mass spectrometry；LC-MS/MS)測定膽汁酸血漿含量。

【0099】

結果

如所示，本發明人測定索氏厭氧丁酸菌或霍氏厭氧丁酸菌在單獨投與時或在與雙歧桿菌物種、阿克曼氏菌物種及/或乳桿菌物種組合投與時之治療作用。

【0100】 單獨的索氏厭氧丁酸菌或霍氏厭氧丁酸菌之改良壞死性發

炎活性評分之能力有限。然而，單獨的索氏厭氧丁酸菌或霍氏厭氧丁酸菌使初級膽汁酸(膽酸及鵝去氧膽酸)以及次級膽汁酸(去氧膽酸及石膽酸)之血漿含量增加。膽汁酸之此等增加之血漿含量活化法尼醇-X-受體(Farnesoid-X-Receptor；FXR)及G蛋白偶合之膽汁酸受體GPBAR1(TGR5)，其引起GLP-1之分泌增加，從而減少肝臟中之脂肪生成且減輕肝臟發炎(Chiang, Liver Res. 2017年6月; 1(1): 3-9)。

【0101】 根據以下評級系統，在表1中顯示治療之後對膽汁酸血漿含量之作用及降低壞死性發炎活性評分之功效，其中第一等級描述最低作用且最後一個等級描述最高作用：『不可量測』、『極低』、『低』、『低/中等』、『中等』、『高』、『極高』。在健康個體中，較低壞死性發炎活性評分可預防肝脂肪變性、NAFLD及/或NASH之發作。預期可在更大之患者群中獲得與如表1中所示之推定作用類似的結果。

表1：治療方案及對膽汁酸血漿含量/降低之壞死性發炎活性評分(NAS)的作用

細菌	安慰劑	動物雙歧桿菌乳亞種	短雙歧桿菌	長雙歧桿菌	兩歧雙歧桿菌	嗜黏蛋白阿克曼氏菌	鼠李糖乳桿菌	乾酪乳桿菌	嗜酸乳桿菌	羅伊氏乳桿菌
安慰劑	無變化/不可量測	無變化/不可量測	無變化/不可量測	無變化/不可量測	無變化/不可量測	對NAS之輕微增加/極低作用	無變化/不可量測	無變化/不可量測	無變化/不可量測	無變化/不可量測
索氏厭氧丁酸菌	膽汁酸之中等加/對NAS之中等作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用
霍氏厭氧丁酸菌	膽汁酸之中等加/對NAS之中等作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之極大量增加/對NAS之極明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用
霍氏厭氧丁酸菌生黃瘤胃球菌、普拉氏梭桿菌(*F. prausnitzii*)及人體普雷沃氏菌	膽汁酸之低度增加/對NAS之低度作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之大量增加/對NAS之明顯作用	膽汁酸之中等加/對NAS之中等作用	膽汁酸之中等加/對NAS之中等作用	膽汁酸之中等加/對NAS之中等作用	膽汁酸之中等加/對NAS之中等作用

【0102】

實驗實例5

微囊封

如此實驗中所示，本發明人比較未經微囊封之細菌的作用與經囊封之細菌的作用。

【0103】 使用與實驗實例4中所描述相同之個體納入準則及量測方法。使用與如實驗實例4中所描述相同之評級系統以展示功效。所應用之細菌劑量比實驗實例1低100倍，以例示細菌微囊封之作用。細菌係每日一次以膠囊形式提供，每粒膠囊具有10^8個活單位。

【0104】

結果

結果顯示於表2中。

表2：治療方案

補充細菌	**對壞死性發炎評分之作用**
安慰劑	不可量測
索氏厭氧丁酸菌	低
經微囊封之索氏厭氧丁酸菌	低/中等
索氏厭氧丁酸菌與動物雙歧桿菌乳亞種	低/中等
索氏厭氧丁酸菌與經微囊封之動物雙歧桿菌乳亞種	高
索氏厭氧丁酸菌與嗜黏蛋白阿克曼氏菌	低/中等
索氏厭氧丁酸菌與經微囊封之嗜黏蛋白阿克曼氏菌	高

【0105】 預期亦可在更大之患者群中獲得與如表2中所示類似之作用。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C251950SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-03-10">
 <ApplicantFileReference>P35306PC</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>NL</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>NL2030011</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-12-03</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">荷蘭商卡勒斯製藥有限公司(CAELUS
PHARMACEUTICALS B.V.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>CAELUS PHARMACEUTICALS B.V.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">肝脂肪變性之預防或治療</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>17</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1482</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1482</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Anaerobutyricum soehngenii</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>索氏厭氧丁酸菌</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>tgatcctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcctaacacatgcaagtcgaacgaagcacc
ttttaagattcttcggatgattgatcggtgactgagtggcggacgggtgagtaacgcgtgggtaacctgccctgtacagg
gggataacagttggaaacggctgctaataccgcataagcgcacgagaggacatcctcttgtgtgaaaaactccggtggta
caggatgggcccgcgtctgattagctggttggcagggtaacggcctaccaaggcgacgatcagtagccggtctgagagga
tgaacggccacattggaactgagacacggtccaaactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggggaaa
ccctgatgcagcaacgccgcgtgagtgaagaagtatttcggtatgtaaagctctatcagcagggaagataatgacggtac
ctgactaagaagctccggctaaatacgtgccagcagccgcggtaatacgtatggagcaagcgttatccggatttactggg
tgtaaagggtgcgtaggtggcagtgcaagtcagatgtgaaaggccggggctcaaccccggagctgcatttgaaactgcat
agctagagtacaggagaggcaggcggaattcctagtgtagcggtgaaatgcgtagatattaggaggaacaccagtggcga
aggcggcctgctggactgttactgacactgaggcacgaaagcgtggggagcaaacaggattagataccctggtagtccac
gccgtaaacgatgaatcctaggtgtcggggccgtataggcttcggtgccgtcgcaaacgcagtaagtattccacctgggg
agtacgttcgcaagaatgaaactcaaaggaattgacggggacccgcacaagcggtggagcatgtggtttaattcgaagca
acgcgaagaaccttaccaggtcttgacatccttctgaccactccgtaatgggagtcttccttcgggacagaagagacagg
tggtgcatggttgtccgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaacccctatcttcagtag
ccagcaggtaaggctgggcactctggagagactgccagggataacctggaggaaggtggggacgacgtcaaatcatcatg
ccccttatgatctgggcgacacacgtgctacaatggcggtcacaaagtgaggcaaacctgcgaggggggagcaaaccacaa
aaaggccgtcccagttcggactgtagtctgcaacccgactacacgaagctggaatcgctagtaatcgcgaatcagaatgt
cgcggtgaatacgttcccgggtcttgtacacaccgcccgtcacaccatgggagtcggaaatgcccgaagccagtgaccca
acctttggagggarctgtcgaaggtggagccggtaactggggtgaagtcgtaacaaggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1479</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>617</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>

```
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>955</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q3">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1087</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q4">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1098</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q5">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1184..1185</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q6">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q7">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1259</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q8">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1269</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q9">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1374..1375</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1391</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1479</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Anaerobutyricum hallii</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>霍氏厭氧丁酸菌</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttatttgagagtttgatcctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcctaacacatgcaag
tcgaacgaagcaccttaccwgattcttcggatgaaagwytggtgactgagtggcggacgggtgagtaacgcgtgggtaac
ctgccctgtacaggggataacagctggaaacggctgctaataccgcataagcgcacgaggagacatctccttgtgtgaa
aaactccggtggtacaggatgggcccgcgtctgattagctggttggcagggtaacggcctaccaaggcaacgatcagtag
```

ccggtctgagaggatgaacggccacattggaactgagacacggtccaaactcctacgggaggcagcagtggggaatattg
cacaatgggggaaaccctgatgcagcaacgccgcgtgagtgaagaagtatttcggtatgtaaagctctatcagcagggaa
gataatgacggtacctgactaagaagctccggctaaatacgtgccagcagccgcggtaatacgtatggagcaagcgttat
ccggatttactgggtgtaaagggtgcgtaggtggcagtgcaagtcagatgtgaaaggccggggctcaaccccggngctgc
atttgaaactgcwyrgctagagtacaggagaggcaggcggaattcctagtgtagcggtgaaatgcgtagatattaggagg
aacaccagtggcgaaggcggcctgctggactgttactgacactgaggcacgaaagcgtggggagcaaacaggattagata
ccctggtagtccacgccgtaaacgatgaatactaggtgtcggggccgtataggctycggtgccgccgctaacgcagtaag
tattccacctggggagtacgttcgcaagaatgaaactcaaaggaattgacggggacccgcacaagcggtggagcatgtgg
tttaattcgaagnaacgcgaagaaccttaccaggtcttgacatccttctgaccgcaccttaatcggtgctttccttcggg
acagaagagacaggtggtgcatggttgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccncaacgagcgcnaccc
ctatcttcagtagccagcaggtaaggctgggcactctggagagactgccagggataacctggaggaaggtggggacgacg
tnnaatcatcatgccccttatgatctgggcgacacacgtgctacnatggcggtcacagagtgaggcgaaccygcganggg
gagcaanccacaaaaaggccgtcccagttcggactgtagtctgcaacccgactacacgaagctggaatcgctagtaatcg
cgaatcagaatgtcgcggtgaatacgttcccnngtcttgtacacaccgnccgtcacaccatgggagtcggaaatgcccga
agccagtgacccaacctttatggagggagctgtcgaaggtggagccggtaactgggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1529</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1529</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Bifidobacterium animalis subspecies
lactis</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>動物雙歧桿菌乳亞種</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agtttgatcatggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaagtcgaacggga
tccctggcagcttgctgtcggggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccaacctgccctgtgcaccggaatag
ctcctggaaacgggtggtaataccggatgctccgctccatcgcatggtggggtgggaaatgcttttgcggcatgggatgg
ggtcgcgtcctatcagcttgttggcggggtgatggcccaccaaggcgttgacgggtagccggcctgagagggtgaccggc
cacattgggactgagatacggcccagactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgcaagcctgatg
cagcgacgccgcgtgcgggatggaggccttcgggttgtaaaccgcttttgttcaagggcaaggcacggtttcggccgtgt
tgagtggattgttcgaataagcaccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggtgcgagcgttatccgga
tttattgggcgtaaagggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcctaacggtggatctgcgccgg
gtacgggcgggctggagtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacac
caatggcgaaggcaggtctctgggccgtcactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctg
gtagtccacgccgtaaacggtggatgctggatgtggggcccttccacgggtcccgtgtcggagccaacgcgttaagcat
cccgcctggggagtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggcccgcacaagcggcggagcatgcggatt
aattcgatgcaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgtgccggatcgccgtggagacacggtttcccttcggggcc
ggttcacaggtggtgcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgc
cgcatgttgccagcgggtgatgccgggaactcatgtgggaccgccggggtcaactcggaggaaggtggggatgacgtcag
atcatcatgcccccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgcggtgcgacacggtgacgtggggc
ggatcgctgaaaaccggtctcagttcggatcgcagtctgcaactcgactgcgtgaaggcggagtcgctagtaatcgcgga
tcagcaacgccgcggtgaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagtcatgaaagtgggtagcacccgaagc
cggtggcccgacccttgtgggggagccgtctaaggtgagactcgtgattgggactaagtcgtaacaaggtagccgtacc
ggaaggtgcggctggatcacctcctta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1515</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1515</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Bifidobacterium infantis</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>嬰兒雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttgatcatggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaagtcgaacgggatc
catcgggctttgcttggtggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccgacctgccccatacaccggaatagctc
ctggaaacgggtggtaatgccggatgttccagttgatcgcatggtcttctgggaaagctttcgcggtatgggatggggtc
gcgtcctatcagcttgacggcggggtaacggcccaccgtggcttcgacgggtagccggcctgagagggcgaccggccaca
ttgggactgagatacggcccagactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgcaagcctgatgcagc
gacgccgcgtgagggatggaggccttcgggttgtaaacctcttttatcggggagcaagcgtgagtgagtttacccgttga
ataagcaccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggtgcaagcgttatccggaattattgggcgtaaag
ggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggatccgcgccgggtacgggcgggcttga
gtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacaccaatggcgaaggcagg
tctctgggccgttactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctggtagtccacgccgtaa
acggtggatgctggatgtggggcccgttccacgggttccgtgtcggagctaacgcgttaagcatcccgcctggggagtac
ggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggcccgcacaagcggcggagcatgcggattaattcgatgcaacgcg
aagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacgatcccagagatggggtttcccttcggggcgggttcacaggtggtgc
atggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgccccgtgttgccagcgg
attgtgccgggaactcacgggggaccgccggggttaactcggaggaaggtggggatgacgtcagatcatcatgccccttа
cgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgggatgcgacgcggcgacgcggagcggatccctgaaaaccg
gtctcagttcggatcgcagtctgcaactcgactgcgtgaaggcggagtcgctagtaatcgcgaatcagcaacgtcgcggt
gaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagtcatgaaagtgggcagcacccgaagccggtggcctaacccct
tgtgggatggagccgtctaaggtgaggctcgtgattgggactaagtcgtaacaaggtagccgtaccggaaggtgcggctg
gatcacctcctta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1476</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>206</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q145">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>213</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q146">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>256</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q147">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>268..269</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q148">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>336</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q149">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>526</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q150">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>820</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q151">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>914</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q152">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>949</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q153">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1006</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q154">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1033</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q155">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1126</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q156">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1137..1138</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q157">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1275</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q158">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1368</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q159">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1394</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q160">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1443</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q161">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..1476</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q162">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Bifidobacterium longum</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>長雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttttgtggagggttcgattctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaag
tcgaacgggatccatcaagcttgcttggtggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccgacctgccccatacac
cggaatagctcctggaaacgggtggtaatgccggatgttccagttgatcgcatggtcttctggngaaagcntttcgcggt
atgggatggggtcgcgtcctatcagcttgacggnggggtaacggcnnaccgtggcttcgacgggtagccggcctgagagg
gcgaccggccacattgggactgagatacggcccngactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgca
agcctgatgcagcgacgccgcgtgagggatggaggccttcgggttgtaaacctcttttatcggggagcaagcgagagtga
gtttacccgttgaataagcaccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggtgcnagcgttatccggaatt
attgggcgtaaagggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggatccgcgccgggta
cgggcgggcttgagtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacaccaa
tggcgaaggcaggtctctgggccgttactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctggta
gtccacgccgtaaacggtggatgctggatgtggggccngttccacgggttccgtgtcggagctaacgcgttaagcatccc
gcctggggagtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggccngcacaagcggcggagcatgcggattaat
tcgatgnaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacggtcgtagagatacggcntcccttcggggcgggt
tcacaggtggngcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgcccc
gtgttgccagcggattatgccggnaactcacgggnnaccgccggggttaactcggaggaaggtggggatgacgtcagatc
atcatgcccccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgggatgcgacgcggcgacgcggagcgga
tccctgaaaaccngtctcagttcggatcgcagtctgcaactcgactgcgtgaaggcggagtcgctagtaatcgcgaatca
gcaacgtcgcggtgaatgcgttcccnggccttgtacacaccgcccgtcaagncatgaaagtgggcagcacccgaagccgg
tggcctaacccccttgtgggganggagccgtctaaggtgaggctcgtgattgggac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1520</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1520</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q163">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Bifidobacterium breve</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>短雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcgattctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaagtcgaacgggatc
catcgggctttgcttggtggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccgacctgccccatgcaccggaatagctc
ctggaaacgggtggtaatgccggatgctccatcacaccgcatggtgtgttgggaaagcctttgcggcatgggatggggtc
gcgtcctatcagcttgatggcggggtaacggcccaccatggcttcgacgggtagccggcctgagagggcgaccggccaca
ttgggactgagatacggcccagactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgcaagcctgatgcagc
gacgccgcgtgagggatggaggccttcgggttgtaaacctcttttgttagggagcaaggcactttgtgttgagtgtacct
ttcgaataagcaccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggtgcaagcgttatccggaattattgggcg
taaagggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggatccgcgccgggtacgggcggg
cttgagtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacaccaatggcgaag
gcaggtctctgggccgttactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctggtagtccacgc
cgtaaacggtggatgctggatgtggggcccgttccacgggttccgtgtcggagctaacgcgttaagcatcccgcctgggg
agtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggcccgcacaagcggcggagcatgcggattaattcgatgca
acgcgaagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacgatcccagagatggggtttcccttcggggcgggttcacaggt
ggtgcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgccccgtgttgcc
agcggattgtgccgggaactcacgggggaccgccggggttaactcggaggaaggtggggatgacgtcagatcatcatgcc
ccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgggatgcgacagtgcgagctggagcggatccctgaa
aaccggtctcagttcggatcgcagtctgcaactcgactgcgtgaaggcggagtcgctagtaatcgcgaatcagcaacgtc
gcggtgaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagtcatgaaagtgggcagcacccgaagccggtggcctaa
ccccttgcgggagggagccgtctaaggtgaggctcgtgattgggactaagtcgtaacaaggtagccgtaccggaaggtgc
ggctggatcacctcctta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1533</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1533</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q164">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Bifidobacterium thermophilum</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>嗜熱雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agagtttgatcatggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaagtcgaacgg
gatcctgcgggctttgcctgcgggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccaacctgccccatgctccggaata
gctcctggaaacgggtggtaatgccggatgttcccgcgccccgcatggggtgcggggaaaagcttttgcggcgtgggatg
gggtcgcgtcctatcagcttgttggcggggtgagggcccaccaaggcttcgacgggtagccggcctgagaaggcgaccgg
ccacattgggactgagatacggcccagactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgcaagcctgat
gcagcgacgccgcgtgcgggatggaggccttcgggttgtaaaccgcttttgtttgggagcaagcccttcggggtgagtgt
acctttcgaataagcaccggctaaatacgtgccagcagccgcggtaataagtagggtgcgagcgttatccggatttattg
ggcgtaaagggcttgtaggcggtttgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcctaacggtggatttgcgccgggtacggg
cgggctggagtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacaccaatggc
gaaggcaggtctttgggccgttactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctggtagtcc
acgccgtaaacggtggatgctggatgtggggcccttccacgggtcccgtgtcggggccaacgcgttaagcatcccgcctg
gggagtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggcccgcacaagcggcggagcatgcggattaattcgat
gcaacgcgaaaaaccttacctgggcttgacatgttcccgacgacggcagagatgtcgtttcccttcggggcgggttcaca
ggtggtgcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggtcaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgccccgtgtt
gccagcgcgtcttggcgggaactcaccggggaccgccggggtttacccggaggaaggtggggatgacgtcagatcatcat
gcccccttacgtccagggcttcacggcatgctacaatggccgggtacaggcggggatgcagacatggtgacatggagcggg
atccctgaaaaccggtctcagttcgggatcggagcgtgcaacccggctcggtgaaggcggagtcggctaagtaatcgcgg
atcagcaacgccgcggtgaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagtcatgaaagtgggcagcacccgaag
ccggtggcctgaccagtattgctgggggggagccgtctaaggtgaggctcgcgattgggagtaagtcgtaacaaggtagcc
gtaccggaaggtgcggctggatcacctcctt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1532</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>177</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q165">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>237</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q166">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>525..528</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q167">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>727</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q168">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>747</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q169">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>916</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q170">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>951</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q171">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1139..1140</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q172">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q173">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1471</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q174">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1483..1484</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q175">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1493..1498</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q176">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1509..1517</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q177">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..1532</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q178">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Bifdobacterium bifidum</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>兩歧雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttttgtggagggttcgattctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaa
gtcgaacgggatccatcaagcttgcttggtggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccgacctgccccatgct
ccggaatagctcctggaaacgggtggtaatgccgnatgttccacatgatcgcatgtgattgtgggaaagattctatcggc
gtgggatggggtcgngtcctatcagcttgttggtgaggtaacggctcaccaaggcttcgacgggtagccggcctgagagg
gcgaccggccacattgggactgagatacggcccagactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgca
agcctgatgcagcgacgccgcgtgagggatggaggccttcgggttgtaaacctcttttgtttgggagcaagccttcgggt
gagtgtacctttcgaataagcgccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggnnnnagcgttatccggat
ttattgggcgtaaagggctcgtaggcggctcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggatctgcgccggg
tacgggcgggctggagtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacacc
gatggcgaaggcaggtctctgggcngtcactgacgctgaggagcnaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctgg
tagtccacgccgtaaacggtggacgctggatgtggggcacgttccacgtgttccgtgtcggagctaacgcgttaagcgtc
ccgcctggggagtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggccngcacaagcggcggagcatgcggatta
attcgaacnaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacgacgccagagatggcgtttcccttcggggcgg
gttcacaggtggtgcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgcc
ccgtgttgccagcacgttatggtgggaactcacgggnnaccgccggggttaacncggaggaaggtggggatgacgtcaga
tcatcatgcccccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacagcgggatgcgacatggcgacatggagcg
gatccctgaaaaccggtctcagttcggatcggagcctgcaacccggctccgtgaaggcggagtcgctagtaatcgcggat
cagcaacgccgcggtgaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagtcatgaaagtgggcagcacccgaagcc
ggtggcctaacccccttgtgggatggagccgtctaaggtgaggctcgtgnttgggactaagnngtaacaagnnnnnngtac
cggaagnnnnnnnnngatcacctcctttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1477</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q179">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q180">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>41</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q181">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>81</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q182">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>273</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q183">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>290</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q184">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>339</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q185">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>365</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q186">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>513</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q187">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>532</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q188">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>615</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q189">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>636</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q190">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>653</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q191">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>667</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q192">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>731</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q193">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>734</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q194">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>916..917</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q195">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>920..921</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q196">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>932</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier id="q197">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>954..955</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q198">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1011..1013</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q199">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1023</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q200">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1028</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q201">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1039</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q202">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1132</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q203">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1143</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q204">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1175</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q205">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1283</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q206">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1362</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q207">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1435</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q208">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1466</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q209">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1475</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q210">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..1477</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q211">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Bifidobacterium adolescentis</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>青春雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>nnnnttgtggagggttcgattctggctcaggatnaacgctngcggcgtgcttaacacatgca
agtcgaacgggatcggctngagcttgctccggctgtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccgacctgccccat
acaccggaatagctcctggaaacgggtggtaatgccggatgctccagttggatgcatgtccttctgggaaagattctatc
ggtatgggatggggtcgcgtcctatcagcttgatggcggggtaacggcccnccatggcttcgacgggnagccggcctgag
agggcgaccggccacattgggactgagatacggcccngactcctacgggaggcagcagtgggnaatattgcacaatgggc
gcaagcctaatgcagcgacgccgcgtgcgggatgacggccttcgggttgtaaaccgcttttgactgggagcaagccttcg
gggtgagtgtacctttcgaataagcaccggctaactacgtgccagcagccncggtaatacgtagggtgcnagcgttatcc
ggaattattgggcgtaaagggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggntccgcgc
cgggtacgggcggncttgagtgcggtagggnagactggaattccnggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaa
caccaatggcgaaggcaggtctctgggcngtnactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagatacc
ctggtagtccacgccgtaaacggtggatgctggatgtggggaccattccacggtctccgtgtcggagccaacgcgttaag
catcccgcctggggagtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggnnccnncacaagcggcngagcatgcgg
attaattcgatnnaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacaggccccagagatgggnnntccttcggg
ncgggntcacaggtggngcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccct
cgccctgtgttgccagcacgtcgtggtggnaactcacgggngaccgccggggtcaactcggaggaaggtgggnatgacgt
cagatcatcatgccccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgggatgcgacctcgtgaggggg
agcggatcccttaaaaccggnctcagttcggattggagtctgcaacccgactccatgaaggcggagtcgctagtaatcgc
ggatcagcaacgccgcggtnaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagccatgaaagtgggtagcacccga
agccggtggcccnacctttttgggggggagccgtctaaggtgagnctcgtgatngg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1478</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

```
 <INSDFeature_location>1..3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q212">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q213">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>96</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q214">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>113..114</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q215">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>129</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q216">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>137..138</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q217">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>208</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q218">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>238</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q219">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>269..271</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q220">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>280</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q221">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>336..337</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q222">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>363</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q223">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>389</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q224">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>402..404</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q225">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>412</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier id="q226">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>422</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q227">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>436</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q228">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>438</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q229">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>473</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q230">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>529</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q231">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>651</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q232">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>716</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q233">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>728</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q234">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>730..731</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q235">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>822..823</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q236">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>865</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q237">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>874</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q238">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>877</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q239">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>882</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q240">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>890..894</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q241">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>896</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q242">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>909</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q243">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>917</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q244">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>928</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q245">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>943</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q246">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>950..952</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q247">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1008</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q248">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1025..1026</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q249">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1036</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q250">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1051</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q251">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1083</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q252">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1126</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q253">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1129</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q254">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1139..1140</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q255">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1279</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q256">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1388</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q257">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1396</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q258">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1431</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q259">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1436</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q260">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..1478</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q261">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Bifodbacterium catenulatum</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>鏈狀雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>nnnttttgtgagnggttcgattctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgc
aagtcgaacgggatcaggcagcttgctgcctggngagagtggcgaacgggnnagtaatgcgtgaccnacctgccnnatac
accggaatagctcctggaaacgggtggtaatgccggatgctccgactcctcgcatggggtgtcggnaaagatttcatcgg
tatgggatggggtcgngtcctatcaggtagtcggcggggtaacggcnnnccgagcctncgacgggtagccggcctgagag
ggcgaccggccacattgggactgagatacggccnngactcctacgggaggcagcagtgggncatattgcacaatgggcgc
aagcctnatgcagcgacgcnnngtgcgggntgacggcctncgggttgtaaaccncntttgatcgggagcaagccttcggg
tgagtgtaccnttcgaataagcaccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggtgcnagcgttatccgga
attattgggcgtaaagggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggatctgcgccgg
gtacgggcgggctggagtgcggtaggggngactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacac
caatggcgaaggcnggtctctgggcngnnactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctg
gtagtccacgccgtaaacggtggatgctggatgtggggcnngttccacgggttccgtgtcggagctaacgcgttaagcat
ccngcctggggngtncggcngcaaggcnnnnncncaaagaaattgangggggccngcacaagcggnggagcatgcggatt
nattcgannnaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacagccgtagagatacggnctcccttcggggcg
ggnncacaggtggngcatggtcgtcgtcngctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccncaacgagcgcaaccctcgc
cctgtgttgccgacacgtcatgtnggnactcacgggnnaccgccggggtcaactcggaggaaggtggggatgacgtcaga
tcatcatgccccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgggatgcgacatggcgacatggagcg
gatccctgaaaaccggnctcagttcggattggagtctgcaacccgactccatgaaggcggagtcgctagtaatcgcggat
cagcaacgccgcggtgaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcncgtcaagncatgaaagtgggtagcacccgaagcc
ggtggcctnacccnttgtgggatggagccgtctaaggtgagactcgtgattgggac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1519</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1519</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q262">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Bifdobacterium pseudocatenulatum</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>假鏈狀雙歧桿菌</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtttcgattctggctcaggatgaacgctggcggcgtgcttaacacatgcaagtcgaacggga
tccatcaggctttgcttggtggtgagagtggcgaacgggtgagtaatgcgtgaccgacctgccccatacaccggaatagc
tcctggaaacgggtggtaatgccggatgctccgactcctcgcatggggtgtcgggaaagatttcatcggtatgggatggg
gtcgcgtcctatcaggtagtcggcggggtaacggcccaccgagcctacgacgggtagccggcctgagagggcgaccggcc
acattgggactgagatacggcccagactcctacgggaggcagcagtggggaatattgcacaatgggcgcaagcctgatgc
agcgacgccgcgtgcgggatgacggccttcgggttgtaaaccgcttttgatcgggagcaagccttcgggtgagtgtacct
ttcgaataagcaccggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtagggtgcaagcgttatccggaattattgggcg
taaagggctcgtaggcggttcgtcgcgtccggtgtgaaagtccatcgcttaacggtggatctgcgccgggtacgggcggg
ctggagtgcggtaggggagactggaattcccggtgtaacggtggaatgtgtagatatcgggaagaacaccaatggcgaag
gcaggtctctgggccgttactgacgctgaggagcgaaagcgtggggagcgaacaggattagataccctggtagtccacgc
cgtaaacggtggatgctggatgtggggcccgttccacgggttccgtgtcggagctaacgcgttaagcatcccgcctgggg
agtacggccgcaaggctaaaactcaaagaaattgacgggggcccgcacaagcggcggagcatgcggattaattcgatgca
acgcgaagaaccttacctgggcttgacatgttcccgacagccgtagagatatggcctcccttcggggcgggttcacaggt
ggtgcatggtcgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaaccctcgccctgtgttgcc
agcacgtcatggtgggaactcacgggggaccgccggggtcaactcggaggaaggtggggatgacgtcagatcatcatgcc
ccttacgtccagggcttcacgcatgctacaatggccggtacaacgggatgcgacacggcgacgtggagcggatccctgaa
aaccggtctcagttcggattggagtctgcaacccgactccatgaaggcggagtcgctagtaatcgcggatcagcaacgcc
gcggtgaatgcgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcaagtcatgaaagtgggtagcacccgaagccggtggcctaa
ccctttgtggatggagccgtctaaggtgagactcgtgattgggactaagtcgtaacaaggtagccgtaccggaaggtgcg
gctggatcacctcctta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1433</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1433</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q263">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Akkermansia muciniphila</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>嗜黏蛋白阿克曼氏菌</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacgaacgctggcggcgtggataagacatgcaagtcgaacgagagaattgctagcttgctaa
taattctctagtggcgcacgggtgagtaacacgtgagtaacctgcccccgagagcgggatagccctgggaaactgggatt
aataccgcatagtatcgaaagattaaagcagcaatgcgcttggggatgggctcgcggcctattagttagttggtgaggta
acggctcaccaaggcgatgacgggtagccggtctgagaggatgtccggccacactggaactgagacacggtccagacacc
tacgggtggcagcagtcgagaatcattcacaatgggggaaaccctgatggtgcgacgccgcgtgggggaatgaaggtctt
cggattgtaaacccctgtcatgtgggagcaaattaaaaagatagtaccacaagaggaagagacggctaactctgtgccag
cagccgcggtaatacagaggtctcaagcgttgttcggaatcactgggcgtaaagcgtgcgtaggctgtttcgtaagtcgt
gtgtgaaaggcgcgggctcaacccgcggacggcacatgatactgcgagactagagtaatggaggggaaccggaattctc
ggtgtagcagtgaaatgcgtagatatcgagaggaacactcgtggcgaaggcgggttcctggacattaactgacgctgagg
cacgaaggccaggggagcgaaagggattagataccctgtagtcctggcagtaaacggtgcacgcttggtgtgcggggaa
tcgacccctgcgtgccggagtaacgcgttaagcgtgccgcctggggagtacggtcgcaagattaaaactcaaagaaatt
gacggggacccgcacaagcggtggagtatgtggcttaattcgatgcaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgtaa
tgaacaacatgtgaaagcatgcgactcttcggaggcgttacacaggtgctgcatggccgtcgtcagctcgtgtcgtgaga
tgtttggttaagtccagcaacgagcgcaacccctgttgccagttaccagcacgtgaaggtggggactctggcgagactgc
ccagatcaactgggaggaaggtggggacgacgtcaggtcagtatggcccttatgcccagggctgcacacgtactacaatg
cccagtacagaggggccgaagccgcgaggcggaggaaatcctaaaaactgggcccagttcggactgtaggctgcaaccc
gcctacacgaagccggaatcgctagtaatggcgcatcagctacggcgccgtgaatacgttcccgggtcttgtacacaccg
cccgtcacatcatggaagctggtcgcacccgaagtatctgaagccaaccgcaaggaggcagggtcctaaggtgagactgg
taactgggatg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1438</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1438</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q264">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Akkermansia glycanipila</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>嗜聚糖阿克曼氏菌</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacgaacgctggcggcgtggataagacatgcaagtcgaacggagaagcaatagcttgctaat
gcttcttagtggcgcacgggtgagtaacacgtgagcaacctgccttcgagacgggaatagccctgggaaaccgggattaa
tgcccgatagactcgcaagagtaaacgcagcaatgcgcttgaagaggggctcgcggcctattagttagttggtgaggtaa
cggctcaccaaggcgatgacgggtagccggtctgagaggatgtccggccacactggaactgagacacggtccagacacct
acgggtggcagcagtcgagaatcattcacaatgggggaaaccctgatggtgcgacgccgcgtgggggaagaaggtcttcg
gattgtaaacccctgtcatgtgggagcaaggcgcaagcttgatagtaccacaagaggaagagacggctaactctgtgcca
gcagccgcggtaatacagaggtctcaagcgttgttcggaatcactgggcgtaaagggtacgtaggctgcatcataagtcg
ggcgtgaaaggcaggggctcaacccctggagtgcgcttgatactgtgatgctagagtcatggaggggaaccggaactct
cggtgtagcagtgaaatgcgtagatatcgagaagaacactcgtggcgaaggcgggttcctggacatgtactgacgctgag
gtacgaaggctaggggagcgaaagggattagataccctgtagtcctagcagtaaacggtgcacgcttggtgtgtgggga
atcgaccccccacgtgccggagcaaacgcgttaagcgtgccgcctggggagtacggtcgcaagattaaaactcaaagaaa
ttgacggggacccgcacaagcggtggagtatgtggcttaattcgatgcaacgcgaagaaccttacctgggcttgacatgt
gatgaacaacatgtgaaagcatgtgacacctcggtggcgtcacacaggtgctgcatggccgtcgtcagctcgtgtcgtga
gatgtttggttaagtccagcaacgagcgcaacccctgttgccagttaccagcacgttatggtggggactctggcgagact
gcccagatcaactgggaggaaggtggggacgacgtcaggtcagtatggcccttatgcccagggctgcacacgtactacaa
tgcccagtacagagggtaccgaacccgcgagggggaggcaatccatgaaaactgggcccagttcggattgtaggctgcaa
ctcgcctacatgaagatggaatcgctagtaatggcgcatcagctacggcgccgtgaatacgttcccgggtcttgtacaca
ccgcccgtcacatcatggaagccggtcgcacccgaagtatctgaagccaaccgcaaggaggcagggtcctaaggtgagac
tggtaactgggatgaa</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1478</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1478</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q265">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Lactobacillus acidophilus</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>嗜酸乳桿菌</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcctggctcaggacgaacgctggcggcgtgcctaatacatgcaagtcgagcgagctgaacca
acagattcacttcggtgatgacgttgggaacgcgagcggcggatgggtgagtaacacgtggggaacctgccccatagtct
gggataccacttggaaacaggtgctaataccggataagaaagcagatcgcatgatcagcttataaaaggcggcgtaagct
gtcgctatgggatggccccgcggtgcattagctagttggtagggtaacggcctaccaaggcaatgatgcatagccgagtt
gagagactgatcggccacattgggactgagacacggcccaaactcctacgggaggcagcagtagggaatcttccacaatg
gacgaaagtctgatggagcaacgccgcgtgagtgaagaaggttttcggatcgtaaagctctgttgttggtgaagaaggat
agaggtagtaactggcctttatttgacggtaatcaaccagaaagtcacggctaactacgtgccagcagccgcggtaatac
gtaggtggcaagcgttgtccggatttattgggcgtaaagcgagcgcaggcggaagaataagtctgatgtgaaagccctcg
gcttaaccgaggaactgcatcggaaactgtttttcttgagtgcagaagaggagagtggaactccatgtgtagcggtggaa
tgcgtagatatatggaagaacaccagtggcgaaggcggctctctggtctgcaactgacgctgaggctcgaaagcatgggt
agcgaacaggattagataccctggtagtccatgccgtaaacgatgagtgctaagtgttgggaggtttccgcctctcagtg
ctgcagctaacgcattaagcactccgcctggggagtacgaccgcaaggttgaaactcaaaggaattgacgggggcccgca
caagcggtggagcatgtggtttaattcgaagcaacgcgaagaaccttaccaggtcttgacatctagtgcaatccgtagag
atacggagttcccttcggggacactaagacaggtggtgcatggctgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagt
cccgcaacgagcgcaacccttgtcattagttgccagcattaagttgggcactctaatgagactgccggtgacaaaccgga
ggaaggtggggatgacgtcaagtcatcatgccccttatgacctgggctacacacgtgctacaatggacagtacaacgagg
```

agcaagcctgcgaaggcaagcgaatctcttaaagctgttctcagttcggactgcagtctgcaactcgactgcacgaagct
ggaatcgctagtaatcgcggatcagcacgccgcggtgaatacgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcacaccatgg
gagtctgcaatgcccaaagccggtggcctaaccttcgggaaggagccgtctaaggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>671</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..671</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q266">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Lactobacillus casei</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>乾酪乳桿菌</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttggagaagaatggtcggcagagtaactgttgtcggcgtgacggtatccaaccagaaagcc
acggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtaggtggcaagcgttatccggatttattgggcgtaaagcgagcgc
aggcggtttttaagtctgatgtgaaagccctcggcttaaccgaggaagcgcatcggaaactgggaaacttgagtgcaga
agaggacagtggaactccatgtgtagcggtgaaatgcgtagatatatggaagaacaccagtggcgaaggcggctgtctgg
tctgtaactgacgctgaggctcgaaagcatgggtagcgaacaggattagataccctggtagtccatgccgtaaacgatga
atgctaggtgttggagggtttccgcccttcagtgccgcagctaacgcattaagcattccgcctggggagtacgaccgcaa
ggttgaaactcaaaggaattgacgggggcccgcacaagcggtggagcatgtggtttaattcgaagcaacgcgaagaacct
taccaggtcttgacatcttttgatcactgagagatcaggtttccccttcgggggcaaaatgacaggtggtgcatgttgt
cgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1535</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1535</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q267">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Lactobacillus reuteri</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>羅伊氏乳桿菌</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agagtttgatcctggctcaggatgaacgccggcagtgtgcctaatacatgcaagtcgtacgc
actggcccaactaattgatggtgcttgctgaattgacgatggatcaccagtgagtggcggacgggtgagtaacacgtagg
taacctgccccggagcggggaataacatttggaaacagatgctaataccgcataacaacaaaagccgcatggtttttctg
gaaagatggctttggctatcactctgggatggacctgcggtgcatttagctagttggtaaggtaacggcttacccaaggc
gatgatgcatagccgagttgagagactgatcggccacaatgggaactgagacacggtccataacttctacgggaggcagc
agtagggaatcttccacaatgggcgcaagctgatggagcaacaccgcgttattaagaaagggtttcggccgcttaaactc
tgttgttggagaagaacgtgcgttagagtaactgttacgcagtgacggtatccaaccagaaagtcacggctaactacgtg
ccagcagccgcggtaatacgtaggtggcaagcgttatccggatttattgggcgtaaagcgagcgcaggcggttgcttagg
tctgatgtggaaactcggcttaaccgaagaagtgcatcggaaaccgggcgacttgagtgcagaagaggacagtggaactc
catgtgtagcggtggaatgcgtagatatatggaagaacaccagtggcgaaggcggctgtctggtctgcaactgacgctga
ggctcgaaagcatgggtagcgaacaggattagataccctggtagtccatgccgtaaacgatgagtgctaggtgttggagg
gtttccgcccttcagtgcctgttctaacgcattaatgcactccgcctggggagtacgaccgcaaggttgaaactcaaagg
aattgacgggggcccgcacaagcggtgaagcatgtggtttaattcgaagctacgcgaagaaccttaccaggtcttgacat
cttgcgctaaccttagagataaggcgttcccttcggggacgttaatgacaggtggtgcatggtcgtcgtcagctcgtgtc
gtgagatgttgggttaagtcccgcaacgagcgcaacccttgttactagttgccagcattaagttggggactctagtgaga
ctgccggtgacaaaccggaggaaggtggggacgacgtcagatcatcatgcccccttatgaccctgggctacacacgtgcta
caatggacggtacaacgagtcgcaaactcgcgagagtaagctaatctcttaaagccgttctcagttcggactgtaggctg
caactcgcctacacgaagtcggaatcgctagtaatcgcggatcagcatgccgcggtgaatacgttcccgggccttgtaca
caccgcccgtcacaccatgggagtttgtaacgcccaaagttcggtggcctaacctttatggacgggtaccctaaggcggg

```
acagatgatctggggtgaagtcgtaacaaggta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1521</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>407</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q268">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>655</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q269">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1476</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q270">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or t</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或t</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1521</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q271">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Lactobacillus rhamnosus</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>鼠李糖乳桿菌</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>grtsaacgctsgcggcgtgcctaatacatgcaagtcgaacgagttctgattattgaaaggtg
cttgcatcttgatttaattttgaacgagtggcggacgggtgagtaacacgtgggtaacctgcccttaagtgggggataac
atttggaaacagatgctaataccgcataaatccaagaaccgcatggttcttggctgaaagatggcgtaagctatcgcttt
tggatggacccgcggcgtattagctagttggtgaggtaacggctcaccaaggcaatgatacgtagccgaactgagaggtt
gatcggccacattgggactgagacacggcccaaactctacgggaggcagcagtagggaatcttccacaatggacgcaagt
ctgatggagcaacgccgcgtgagtnaagaaggctttcgggtcgtaaaactctgttgttggagaagaatggtcggcagagt
aactgttgtcggcgtgacggtatccaaccagaaagccacggctaactacgtgccagcagccgcggtaatacgtaggtggc
aagcgttatccggatttattgggcgtaaagcgagcgcaggcggtttttaagtctgatgtgaaagccctcggcttaaccg
aggaagtgcatcggaaactgggaaacttgagtncagaagaggacagtggaactccatgtgtagcggtgaaatgcgtagat
atatggaagaacaccagtggcgaaggcggctgtctggtctgtaactgacgctgaggctcgaaagcatgggtagcgaacag
gattagataccctggtagtccatgccgtaaacgatgaatgctaggtgttggagggtttccgcccttcagtgccgcagcta
acgcattaagcattccgcctggggagtacgaccgcaaggttgaaactcaaaggaattgacgggggcccgcacaagcggtg
gagcatgtggtttaattcgaagcaacgcgaagaaccttaccaggtcttgacatcttttgatcacctgagagatcaggttt
ccccttcgggggcaaaatgacaggtggtgcatggttgtcgtcagctcgtgtcgtgagatgttgggttaagtcccgcaacg
agcgcaacccttatgactagttgccagcatttagttgggcactctagtaagactgccggtgacaaaccggaggaaggtgg
ggatgacgtcaaatcatcatgccccttatgacctgggctacacacgtgctacaatggatggtacaacgagttgcgagacc
gcgaggtcaagctaatctcttaaagccattctcagttcggactgtaggctgcaactcgcctacacgaagtcggaatcgct
agtaatcgcggatcagcacgccgcggtgaatacgttcccgggccttgtacacaccgcccgtcacaccatgagagtttgta
acacccgaagccggtggcgtaacccttttagggagcgagccgtctaaggtgggncaaatgattagggtgaagtcgtaaca
aggtagccgtaggagaacc</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種索氏厭氧丁酸菌(*Anaerobutyricum soehngenii*)或其相關物之用途，其係用於製造用以預防及/或治療肝脂肪變性之藥劑，其中該索氏厭氧丁酸菌或其相關物具有與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2具有至少97%序列一致性之16S rRNA基因序列，且其中該藥劑進一步包含至少一種雙歧桿菌物種(*Bifidobacterium* species)或與至少一種雙歧桿菌物種組合使用。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該至少一種雙歧桿菌物種係選自：

動物雙歧桿菌乳亞種(*Bifidobacterium animalis subspecies lactis*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 3具有至少97%序列一致性之16S rRNA基因序列；及/或

短雙歧桿菌(*Bifidobacterium breve*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 6具有至少97%序列一致性之16S rRNA基因序列。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該藥劑進一步用於降低肝壞死性發炎活性評分。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中該肝脂肪變性為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及/或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含至少一種阿

克曼氏菌物種(*Akkermansia* species)或與至少一種阿克曼氏菌物種組合使用。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該至少一種阿克曼氏菌物種已經歷巴氏殺菌(pasteurization)。

【請求項7】

如請求項5至6中任一項之用途，其中該至少一種阿克曼氏菌物種為嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性之16S rRNA序列。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含至少一種乳桿菌物種(*Lactobacillus* species)或與至少一種乳桿菌物種組合使用。

【請求項9】

如請求項8之用途，其中該至少一種乳桿菌物種係選自

嗜酸乳桿菌(*Lactobacillus acidophilus*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 14具有至少97%序列一致性之16S rRNA序列；

乾酪乳桿菌(*Lactobacillus casei*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 15具有至少97%序列一致性之16S rRNA序列；

羅伊氏乳桿菌(*Lactobacillus reuteri*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 16具有至少97%序列一致性之16S rRNA序列；及/或

鼠李糖乳桿菌(*Lactobacillus rhamnosus*)或其相關物，其具有與SEQ ID NO: 17具有至少97%序列一致性之16S rRNA序列。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之用途，其中該索氏厭氧丁酸菌或其相關物係包含於糞便物質中，較佳其中該糞便物質係獲自健康供體。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該糞便物質係在純素飲食之後自供體獲得。

【請求項12】

如請求項10至11中任一項之用途，其中該糞便物質中包含該索氏厭氧丁酸菌或其相關物之至少10^8個細胞。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之用途，其中該索氏厭氧丁酸菌或其相關物係呈微囊封或凍乾形式。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該索氏厭氧丁酸菌或其相關物係包含於較佳包含生理學上可接受之載劑的組合物中。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該索氏厭氧丁酸菌或其相關物係以在10^4至10^{15}個菌落形成單位(CFU)範圍內之量存在於該組合物中。

【請求項16】

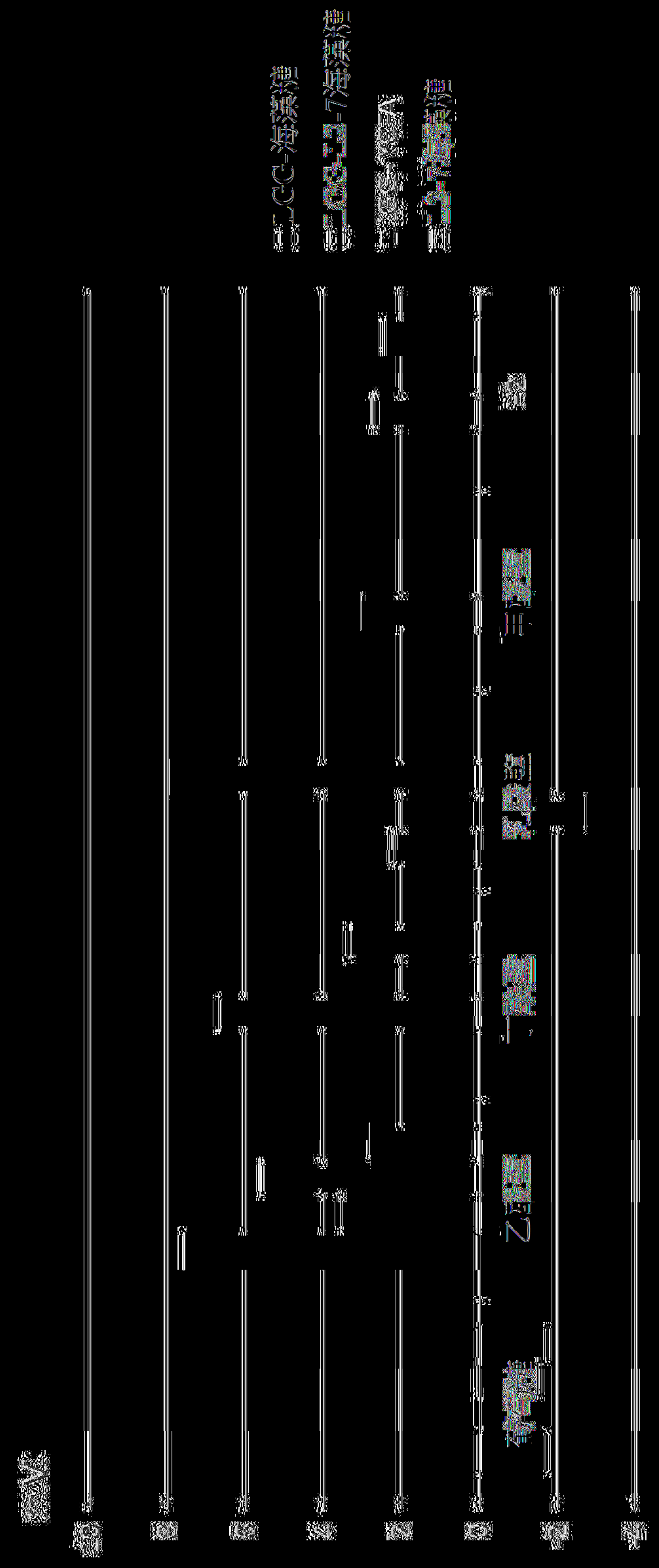
如請求項14至15中任一項之用途，其中該組合物為

醫藥組合物，其較佳呈固體劑型，諸如膠囊、錠劑或粉末；及/或

食品組合物，其較佳為乳製品，更佳為醱酵乳製品，最佳為優格或優格飲料。

【發明圖式】

圖 1



【圖2】

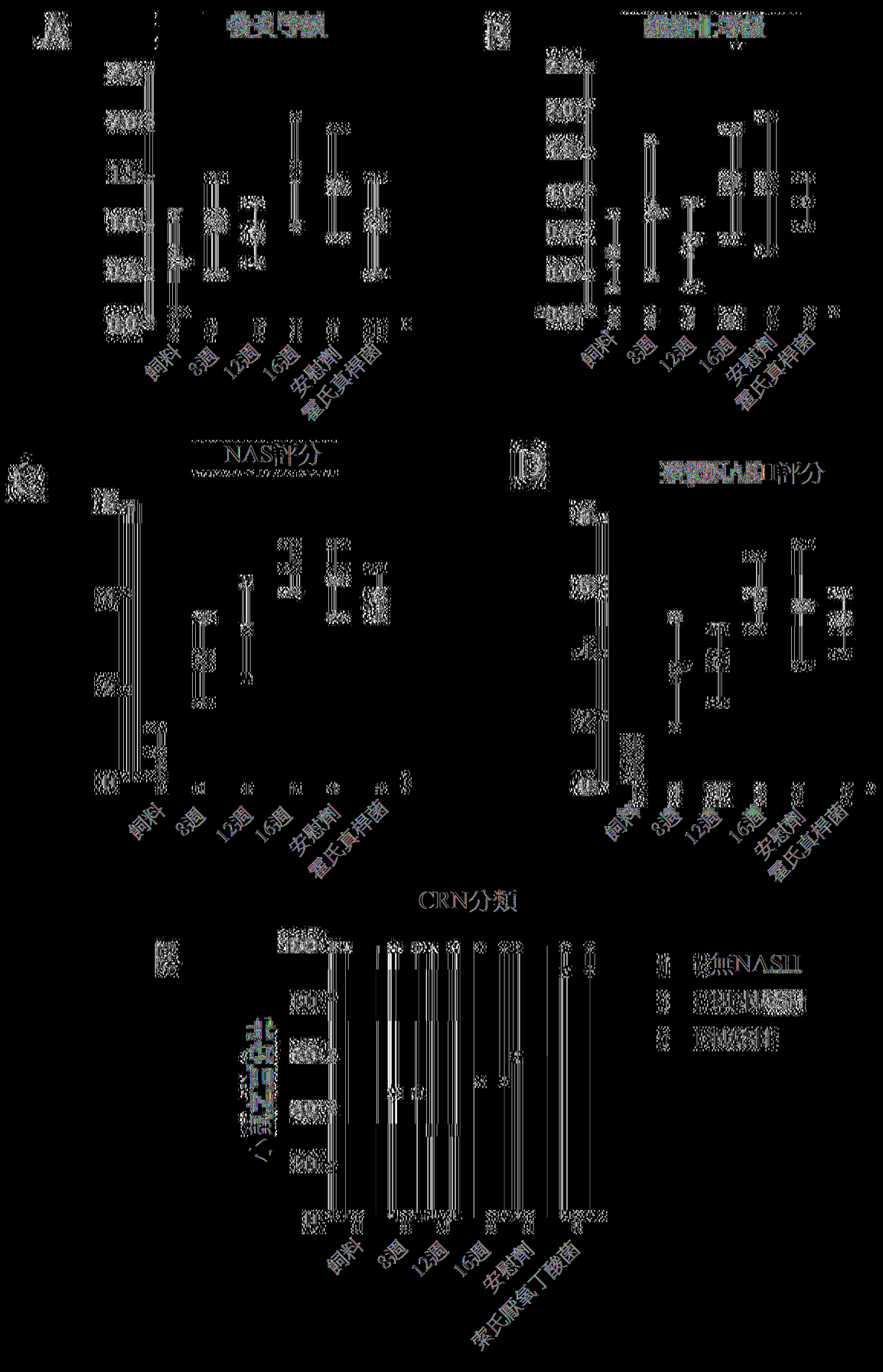

NAS評分
飼料
8週
12週
16週
安慰劑
毒氏真桿菌
NAS評分
飼料
8週
12週
16週
安慰劑
毒氏真桿菌
NAS評分
飼料
8週
12週
16週
安慰劑
毒氏真桿菌
NAS評分
飼料
8週
12週
16週
安慰劑
毒氏真桿菌
CRN分類
非NAS11
飼料
8週
12週
16週
安慰劑
毒氏厭氧丁酸菌

圖3