



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0029217  
(43) 공개일자 2021년03월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/40 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 39/39 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01) C07K 16/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 39/40 (2013.01)  
A61K 39/39 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7003115
- (22) 출원일자(국제) 2019년07월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년01월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/040601
- (87) 국제공개번호 WO 2020/010254  
국제공개일자 2020년01월09일
- (30) 우선권주장  
62/693,798 2018년07월03일 미국(US)

- (71) 출원인  
아티잔 바이오사이언시스, 인코포레이티드  
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤이븐, 스위트 210,  
150 먼슨 스트리트, 25 사이언스 파크 앳 예일
- (72) 발명자  
스코펠드 워트먼  
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤이븐, 스위트 210,  
150 먼슨 스트리트, 25 사이언스 파크 앳 예일,  
썬/오 아티잔 바이오사이언시스, 인코포레이티드
- (74) 대리인  
특허법인한얼

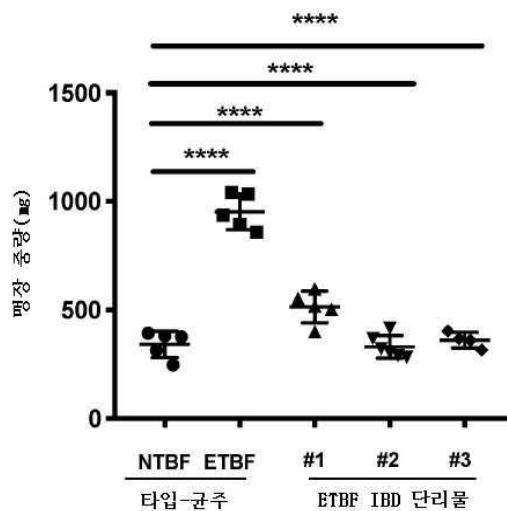
전체 청구항 수 : 총 136 항

(54) 발명의 명칭 **염증성 장 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요약

염증성 장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 기술된다. 특정 양태에서, 본 개시내용은 염증성 장 질환(IBD)으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주 또는 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 1/00* (2018.01)

*A61P 29/00* (2018.01)

*C07K 16/1203* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/521* (2013.01)

*A61K 2039/55594* (2013.01)

*C07K 2317/76* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

과민성 장 질환(Irritable Bowel Disease: IBD)으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에 B. 프라질리스(*B. fragilis*) 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 상기 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 작용제가 항체인, 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 항체가 인간화된, 방법.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 항체가 단일클론인, 방법.

#### 청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 B. 프라질리스 독소에 결합하는, 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 독소가 BFT1, BFT2, 및/또는 BFT3인, 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나와 적어도 95% 또는 100% 동일한 서열을 갖는, 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 작용제가 백신인, 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는, 방법.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 박테륨을 포함하는, 방법.

#### 청구항 11

제9항에 있어서, 상기 비활성화된 B. 프라질리스 장독소가 재조합인, 방법.

#### 청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레레이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세

틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트리아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라미드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 크론병인, 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 IBD가 궤양성 대장염인, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 활성 IBD인, 방법.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 비활성 IBD인, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 균주가 B. 프라질리스의 장독소성 균주인, 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 균주가 BFT1, BFT2, 및 BFT3으로부터 선택된 독소를 생성하는, 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나와 적어도 95% 또는 100% 동일한 서열을 갖는, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 적어도 18세인, 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 18세 미만인, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈액 샘플인, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 대변 샘플인, 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 경구로 투여되는, 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 정맥내로 투여되는, 방법.

**청구항 29**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제를 투여하는 것이 상기 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 작용제를 투여하는 것이 상기 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 33**

과민성 장 질환(IBD)으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된, 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 작용제가 항체인, 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 항체가 인간화된, 방법.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 항체가 단일클론인, 방법.

**청구항 37**

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 상기 B. 프라질리스 독소에 결합하는, 방법.

**청구항 38**

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 독소가 BFT1, BFT2, 및/또는 BFT3인, 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 상기 B. 프라질리스 독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나와 적어도 95% 또는 100% 동일한 서열을 갖는, 방법.

**청구항 40**

제30항에 있어서, 상기 작용제가 백신인, 방법.

**청구항 41**

제30항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는, 방법.

**청구항 42**

제40항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 박테륨을 포함하는, 방법.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 상기 비활성화된 B. 프라질리스 장독소가 제조함인, 방법.

**청구항 44**

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 상기 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레레이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닌-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트리아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 46**

제33항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 크론병인, 방법.

**청구항 47**

제33항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 궤양성 대장염인, 방법.

**청구항 48**

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 활성 IBD인, 방법.

**청구항 49**

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IBD가 비활성 IBD인, 방법.

**청구항 50**

제33항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 방법.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 52**

제33항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 적어도 18세인, 방법.

**청구항 53**

제33항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 18세 미만인, 방법.

**청구항 54**

제33항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈액 샘플인, 방법.

**청구항 55**

제33항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 대변 샘플인, 방법.

**청구항 56**

제33항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 경구로 투여되는, 방법.

**청구항 57**

제33항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 정맥내로 투여되는, 방법.

**청구항 58**

제33항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 59**

제33항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제가 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 60**

제33항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제를 투여하는 것이 상기 대상체에서 하나 이상의 전염 증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 상기 백신을 투여하는 것이 상기 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 62**

치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서,

상기 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출하는 단계 및

상기 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 63**

치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서,

상기 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출하는 단계 및

상기 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 64**

염증성 장 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 백신 조성물로서, 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는 백신 조성물.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 상기 염증성 장 질환이 크론병 또는 궤양성 대장염인, 백신 조성물.

**청구항 66**

제64항 또는 제65항에 있어서, 상기 비활성화된 B. 프라질리스 장독소가 재조합인, 백신 조성물.

**청구항 67**

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 백신 조성물.

**청구항 68**

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 애주번트를 포함하는 백신 조성물.

**청구항 69**

제68항에 있어서, 상기 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트리아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택된 백신 조성물.

**청구항 70**

제64항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 경구 투여 또는 정맥내 투여를 위해 제형화된 백신 조성물.

**청구항 71**

제64항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 근육내 투여 또는 피하 투여를 위해 제형화된 백신 조성물.

**청구항 72**

대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에 제64항 내지 제71항 중 어느 한 항의 상기 백신 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 방법.

**청구항 74**

제73항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 75**

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 상기 대상체에 1회 투여되는, 방법.

**청구항 76**

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 상기 대상체에 1회 넘게 투여되는, 방법.

**청구항 77**

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 상기 대상체에 경구로 투여되는, 방법.

**청구항 78**

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신 조성물이 상기 대상체에 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 79**

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 상기 대상체에 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 80**

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 81**

제72항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신을 투여하는 것이 상기 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 82**

제81항에 있어서, 상기 백신을 투여하는 것이 상기 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 83**

대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에 장독소성 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 상기 작용제가 백신을 포함하는, 방법.

**청구항 85**

제84항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 박테륨을 포함하는, 방법.

**청구항 86**

제84항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 장독소를 포함하는, 방법.

**청구항 87**

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 애쥬번트를 포함하는, 방법.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 상기 애쥬번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애쥬번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애쥬번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레레이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닌-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트리아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 89**

제84항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 상기 대상체에 경구로 투여되는, 방법.

**청구항 90**

제84항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 상기 대상체에 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 91**

제84항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제가 근육내로 투여되는, 방법.

**청구항 92**

제84항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 작용제가 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 93**

제83항에 있어서, 상기 작용제가 항체를 포함하는, 방법.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 상기 항체가 단일클론 항체인, 방법.

**청구항 95**

제93항 또는 제94항에 있어서, 상기 항체가 인간화된 항체인, 방법.

**청구항 96**

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 상기 장독소성 B. 프라질리스에 결합하는, 방법.

**청구항 97**

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 장독소에 결합하는, 방법.

**청구항 98**

제97항에 있어서, 상기 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 99**

제93항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 방법.

**청구항 100**

제99항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 101**

제93항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제를 투여하는 것이 상기 대상체에서 하나 이상의 전염 증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 102**

제101항에 있어서, 상기 작용제를 투여하는 것이 상기 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 103**

대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에 B. 프라질리스 균주에 의해 생성된 장독소의 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 104**

제103항에 있어서, 상기 작용제가 백신을 포함하는, 방법.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 박테륨을 포함하는, 방법.

**청구항 106**

제104항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 장독소를 포함하는, 방법.

**청구항 107**

제104항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 애쥬번트를 포함하는, 방법.

**청구항 108**

제107항에 있어서, 상기 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질 (MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트리아아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실 세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 109**

제104항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 상기 대상체에 경구로 또는 정맥내로 투여되는, 방법.

**청구항 110**

제104항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 상기 대상체에 근육내로 또는 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 111**

제98항에 있어서, 상기 작용제가 항체를 포함하는, 방법.

**청구항 112**

제111항에 있어서, 상기 항체가 단일클론 항체인, 방법.

**청구항 113**

제111항 또는 제112항에 있어서, 상기 항체가 인간화된 항체인, 방법.

**청구항 114**

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 상기 장독소성 B. 프라질리스에 결합하는, 방법.

**청구항 115**

제111항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 장독소에 결합하는, 방법.

**청구항 116**

제115항에 있어서, 상기 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 117**

제103항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 방법.

**청구항 118**

제117항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 119**

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제를 투여하는 것이 상기 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 120**

제119항에 있어서, 상기 백신을 투여하는 것이 상기 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.

**청구항 121**

대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 122**

제121항에 있어서, 상기 작용제가 백신을 포함하는, 방법.

**청구항 123**

제122항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 박테륨을 포함하는, 방법.

**청구항 124**

제122항에 있어서, 상기 백신이 비활성화된 장독소를 포함하는, 방법.

**청구항 125**

제122항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 애쥬번트를 포함하는, 방법.

**청구항 126**

제125항에 있어서, 상기 애쥬번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애쥬번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애쥬번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질 (MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닌-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트리아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실 세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 127**

제122항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 상기 대상체에 경구로 또는 정맥내로 투여되는, 방법.

**청구항 128**

제122항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백신이 상기 대상체에 근육내로 또는 피하로 투여되는, 방법.

**청구항 129**

제121항에 있어서, 상기 작용제가 항체를 포함하는, 방법.

**청구항 130**

제129항에 있어서, 상기 항체가 단일클론 항체인, 방법.

**청구항 131**

제129항 또는 제130항에 있어서, 상기 항체가 인간화된 항체인, 방법.

**청구항 132**

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 상기 장독소성 B. 프라질리스에 결합하는, 방법.

**청구항 133**

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 장독소에 결합하는, 방법.

**청구항 134**

제133항에 있어서, 상기 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 135**

제121항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인, 방법.

**청구항 136**

제135항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조문헌**

[0002] 본 출원은 2018년 7월 3일자로 출원된 미국 가출원 제62/693,798호를 우선권으로 주장하며, 이러한 문헌은 전문이 모든 목적을 위해 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 전자적으로 제출되고 전체가 본 명세서에 참고로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 서열 목록은 2019년 7월 2일자로 생성된 것으로서, 파일명이 ARTI\_003\_01W0\_SeqList\_ST25.txt이고 크기는 약 13.3 킬로바이트이다.

[0005] **본 개시내용의 분야**

[0006] 본 개시내용은 염증성 장 질환을 예방하거나 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 염증성 장 질환과 관련된 적어도 한 타입의 박테리아의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007] 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease: IBD)은 궤양성 대장염(ulcerative colitis: UC) 및 크론병(Crohn's disease: CD)을 포함하는 이질적 질병이다. IBD의 증상은 설사, 경련, 복통, 체중 감소, 직장 출혈, 피로, 빈혈, 누공, 천공, 장 폐색 및 흔히, 외과적 개입의 필요를 포함할 수 있다. 미국 질병 통제 예방 센터에 따르면, 미국에서 약 140만명이 IBD를 앓고 있으며, 이는 미국에서 가장 널리 퍼진 위장 질환 중 하나이다. 미국에서 IBD의 전체 의료 비용은 매년 17억 달러 이상인 것으로 추정되고 있다.

[0008] IBD는 치료법이 없다. IBD에 대한 현재 치료법은 염증 과정을 감소시키고 질환과 관련된 염증 과정의 해로운 영향을 감소시키는 것과 관련이 있다. 치료법은 소염 약물(예를 들어, 메살라민, 설파살라진, 인플릭시맙, 아달리무맙, 프레드니손, 및/또는 부데소나이드), 및 면역억제 약물(예를 들어, 6-머캅토피린, 아자티오프린, 및/또는 사이클로스포린)의 투여를 포함할 수 있다. 이러한 치료법은 종종 메스꺼움, 구토, 거식증, 소화불량, 불쾌감, 두통, 복통, 열, 발진, 헤르페스, 골수 억제, 항체 형성, 주입 반응, 및 기회 감염 증가와 같은 부작용과 관련이 있다.

[0009] 따라서, 당해 분야에는 IBD에 대한 개선된 치료법이 요구되고 있다.

**발명의 내용**

[0010] 본 개시내용은 염증성 장 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환(IBD)을 예방하거나 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0011] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IBD로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스(B.

*fragilis*) 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된 방법에 관한 것이다. 작용제는 예를 들어, 항체 또는 백신일 수 있다.

- [0012] 일부 양태에서, 본 개시내용은 IBD로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된 방법에 관한 것이다.
- [0013] 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출하고, 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0014] 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출하고, 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0015] 일부 양태에서, 본 개시내용은 염증성 장 질환의 발병 또는 진행과 관련된 하나 이상의 박테리아의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 면역원성 조성물(예를 들어, 백신)에 관한 것이다.
- [0016] 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0017] 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 장독소성 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0018] 일부 양태에서, 본 개시내용은 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는, 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하기 위한 백신 조성물을 제공한다.
- [0019] 일부 양태에서, 본 개시내용은 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 균주에 의해 생성된 장독소의 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0020] 이러한 양태 및 다른 양태는 하기에서 더욱 상세히 기술된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0021] **도 1.** 도 1은 모노콜로니화 시에 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주가 맹장 염증을 유발시킴을 나타낸 그래프이다. 그래프는 NTBF 타입 균주(ATCC<sup>®</sup> 25285), 또는 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주(#1, #2, 또는 #3)로 콜로니화된 마우스의 맹장 중량을 도시한 것이다. NTBF 균주와 ETBF 균주 간의 통계적으로 유의미한 차이는 별표로 지시되어 있다(일원 ANOVA 이후 던넛 다중 비교 시험, \*\*\*\* = 조정된 p 값 < 0.0001, N=3 내지 4).
- 도 2.** 도 2는 NTBF-타입 균주(ATCC<sup>®</sup> 25285), ETBF-타입 균주(ATCC<sup>®</sup> 43859), 및 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주(#1, #2 또는 #3)로 콜로니화된 노토바이오틱 마우스(gnotobiotic mice)로부터의 맹장 조직의 조직학 스코어를 도시한 것이다. 조직학 스코어는 염증의 정도(경미, 중간, 중증), 상피 손상(국소 침식, 침식, 확장된 궤양/과립화 조직/유사폴립)의 크기, 및 관련된 영역 백분율(10 내지 25%, 25 내지 50%, 50 내지 75%, 및 75 내지 100%)을 기준으로 하여 지정되었다. 스코어는 중증도에 따라 증가한다. 별표는 일원 ANOVA 이후 던넛 다중 비교 검사를 이용하여 결정된 경우 통계적 유의성을 나타낸 것이다(\* = p<0.05, \*\* = p < 0.005, \*\*\*\* = p < 0.0001).
- 도 3.** 도 3은 다양한 미생물총 백그라운드 환경(microbiota background setting)에서 NTBF 균주 또는 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주로 콜로니화된 마우스에서 대변 리포칼린2 수준을 도시한 대표적인 데이터를 제공한 것이다. 별표는 2원 ANOVA 시달 다중 비교 검사를 이용하여 결정된 경우 통계적 유의성을 나타낸 것이다(\* = p < 0.05, \*\* = p<0.01).
- 도 4A 및 도 4B.** 도 4A 및 도 4B는 NTBF 균주 또는 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주로 콜로니화된 노토바이오틱 마우스로부터의 맹장 조직 외식편에서 전염증성 사이토카인 IL-17(도 4A) 및 TNF(도 4B)의 수준을 도시한 것이다. 별표는 t-테스트를 이용하여 결정된 경우 통계적 유의성을 나타낸 것이다(\* = p<0.05, \*\* = p<0.01).

**도 5A** 및 **도 5B**는 합성 미생물총 백그라운드에서 NTBF(도 5A) 또는 ETBF(IBD 단리물, 도 5B)로 콜로니화된 마우스의 맹장 조직의 대표적인 조직학적 이미지가 제공된다. 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색은 표준 프로토콜에 따라 수행되었다. 스케일 막대 = 500 마이크로미터.

**도 6.** 도 6은 HT29 세포로부터의 E-카드헤린 방출에 의해 측정된 경우, 항-Bft 과-면역 혈청 및 면역화 전 혈청으로부터 정제된 토끼 IgG에 의한 Bft 활성의 중화를 도시한 것이다.

**도 7.** 도 7은 18시간 동안 NTBF 균주 또는 ETBF 균주의 배양물 상청액, 플러스 대조군 또는 항-Bft 토끼 폴리클론 항체로 처리 후 HT29 세포로부터의 E-카드헤린 방출을 도시한 것이다. NTBF 및 ETBF 타입 균주는 ATCC®(각각 균주 번호 25285 및 43859)로부터 구입된 것이다. "IBD-ETBF"는 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주를 지칭한다. 점선은 어떠한 처리 없는 베이스라인 E-카드헤린 방출을 나타낸 것이다. rBft = 제조한 Bft1 단백질. 별표는 2원 ANOVA 시다 다중 비교 시험을 이용하여 결정한 경우, 통계적 유의성을 나타낸 것이다(\*\*\*\* =  $p < 0.0001$ ).

**도 8.** 도 8은 활성 염증성 장 질환을 갖는 대상체에서 ETBF가 풍부하다는 것을 도시한 것이다. 크론병 또는 궤양성 대장염을 갖는 152명의 성인 및 IBD의 병력을 가지지 않은 67명의 건강한 대조군으로부터의 대변 샘플은 PCR에 의해 *bft* 독소 인코딩 유전자의 존재에 대해 검증되었다. 별표는 피서 정확 검증에 의해 결정한 경우 명시된 그룹들 간의 통계적 차이를 명시한 것이다(\*\* =  $p < 0.005$ ).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0022] 크론병(CD) 및 궤양성 대장염(UC)을 포함하는 염증성 장 질환(IBD)은 공생 박테리아의 서브세트에 대한 조절장애 면역 반응으로부터 비롯된 것이다. 이러한 박테리아의 서브세트를 표적화하는 치료법은 질환을 개선시킬 가능성을 보유한다.

[0023] B. 프라질리스(박테로이데스 프라질리스)는 혐기성, 그람-음성, 막대-형상 박테류이다. B. 프라질리스는 면역계를 포함하는 숙주 건강을 형성하는 일반적인 공생 혐기성 세균(인간 결장 식물균의 약 0.5%)이다. 숙주에 대한 B. 프라질리스의 효과는 고도로 균주-의존적이다. 높은 수준의 다당류 A를 발현시키는 균주는 강력한 항-염증 효과를 발휘하는 것으로 확인되었으며, 여러 다른 균주는 병원성을 발휘하는 것으로 입증되었다. Bft로 불리워지는 전염증성 장독소를 인코딩하는 유전자를 보유한 장독소성 B. 프라질리스(ETBF) 균주는 급성 설사 에피소드를 갖는 어린이 및 가축으로부터 동정되었다. 그러나, IBD에서 ETBF에 대한 인과적 역할이 이전에 확립되지 않았다.

[0024] 본 개시내용은 장독소성 B. 프라질리스 균주가 대장염의 발병 및 진행에 기여하고, 이에 따라, 염증성 장 질환의 예방 및/또는 치료에서 표적화될 수 있다는 발견에 관한 것이다.

[0025] 이에 따라, 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키는 작용제를 투여함으로써 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에 장독소성 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키는 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 작용제는 예를 들어, 백신, 수동 면역요법(예를 들어, 항체), 항생제, 또는 프로바이오틱 중 하나 이상일 수 있다.

[0026] 정의

[0027] 달리 규정하지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실무 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 기술된다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 하기 용어 각각은 본 섹션에서 이와 관련된 의미를 갖는다.

[0029] 단수 형태는 본 명세서에서 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나의) 물품의 문법적 대상을 지칭하기 위해 사용된다. 일례로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나의) 요소를 의미한다.

[0030] 양, 시간적 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때 본 명세서에서 사용되는 "약"은 특정 값으로부터 ±20% 또는 ±10%, 더욱 바람직하게는, ±5%, 더욱 바람직하게는, ±1%, 및 더욱 바람직하게는, ±0.1%의 편차를 포함하는 것을 의미하며, 이러한 편차는 개시된 방법을 수행하는 데 적절한 것이다.

[0031] "질환"은 동물이 항상성을 유지할 수 없고 질환이 개선되지 않은 경우, 동물의 건강이 계속 악화되는 동물의 건

강 상태이다. 반대로, 동물에서 "장애"는 동물이 항상성을 유지할 수 있지만 동물의 건강 상태가 장애가 존재하지 않는 것보다 덜 바람직한 건강 상태이다. 치료되지 않은 경우에, 장애는 동물의 건강 상태를 반드시 추가로 감소시키는 것은 아니다.

- [0032] 질환 또는 장애는 질환 또는 장애의 징후 또는 증상의 중증도, 환자에 의해 이러한 징후 또는 증상이 경험되는 빈도수, 또는 둘 모두가 감소되는 경우에 "개선"된다.
- [0033] 본 명세서에서 사용되는 용어 "미생물총"은 대상체 내에 또는 대상체 상에 존재하는 미생물의 집단을 지칭한다. 대상체의 미생물총은 질환의 부재 하에서 발견된 공생 미생물을 포함하고, 또한, 질환 또는 장애를 갖거나 가지지 않은 대상체에서 발견된 유해균 및 질환-유발 미생물을 포함할 수 있다.
- [0034] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유해균"은 질환에 걸리지 않거나 질환에 걸린 대상체의 미생물총에 존재하고 질환 또는 장애의 발병 또는 진행에 기여할 가능성을 갖는 미생물총의 잠재적 질환-유발 구성원을 지칭한다.
- [0035] 화합물의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 화합물이 투여되는 대상체에 유의한 효과를 제공하기에 충분한 화합물의 양이다.
- [0036] 용어 "환자", "대상체", "개체" 등은 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되고, 시험관내 또는 생체내에 관계없이 본 명세서에 기술된 방법으로 처리될 수 있는 임의의 동물, 또는 이의 세포를 지칭한다. 특정의 비제한적인 실시형태에서, 환자, 대상체 또는 개체는 비제한적인 예로서, 인간, 비-인간 영장류, 개, 고양이, 말, 또는 다른 가축 포유동물이다.
- [0037] "치료적" 치료는 병리의 징후 또는 증상을 감소시키거나 제거할 목적으로, 병리의 징후 또는 증상을 나타내는 대상체에 투여되는 치료이다.
- [0038] 본 명세서에서 사용되는 "질환 또는 장애를 치료하는 것"은 질환 또는 장애의 징후 또는 증상이 환자에 의해 경험되는 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것을 의미한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 용어 "염증성 장 질환(IBD)"은 결장 및 소장의 염증성 질환의 그룹을 지칭한다. 크론병, 궤양성 대장염, 불확정 대장염, 현미경적 대장염 및 교원성 대장염을 포함하는 다수의 장애는 IBD의 부류 내에 속한다. IBD의 가장 일반적인 형태는 크론병 및 궤양성 대장염이다. 궤양성 대장염은 대장(결장) 및 직장에 영향을 미치고, 장벽의 내부 라이닝(예를 들어, 점막 및 점막하 층)과 관련이 있다. 크론병은 위장관의 임의의 섹션(예를 들어, 입, 식도, 위, 소장, 대장, 직장, 항문 등)에 영향을 미칠 수 있고, 장 벽의 모든 층에 관련될 수 있다. IBD의 임상적 증상은 직장 및/또는 장 출혈, 복통 및 경련, 설사, 및 체중 감소를 포함한다. 또한, IBD는 결장암에 대한 위험 인자이며, 결장암에 대한 이러한 위험은 IBD 8 내지 10년 후에 크게 증가한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 구 "생물학적 샘플"은 미생물, 핵산 또는 폴리펩타이드의 존재가 존재하거나 검출될 수 있는 세포, 조직, 대변 또는 체액(예를 들어, 전혈, 혈장 또는 혈청)을 포함하는 임의의 샘플을 포함하는 것으로 의도된다. 특성상 액체인 샘플은 본 명세서에서 "체액"으로서 지칭된다. 생물학적 샘플은 예를 들어, 대상체의 부위를 긁거나 문지르는 것 또는 체액을 얻기 위해 니들을 이용하는 것을 포함하는 다양한 기술에 의해 환자로 부터 획득될 수 있다. 다양한 신체 샘플을 수집하는 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 "면역원성 조성물"은 대상체에서 면역학적 반응을 유도하는 조성물을 지칭한다. 면역학적 반응은 예를 들어, B. 프라질리스와 같은 박테리아에 대해 유도될 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역학적 반응은 장독소와 같은 박테리아에 의해 생성된 단백질 또는 다른 분자로 유도된다. 일부 실시형태에서, 면역원성 조성물은 박테리아 및 이와 관련된 임상 징후에 대해 보호 면역력을 부여할 수 있다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 항원 상의 특정 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 천연 공급원으로부터 또는 재조합 공급원으로부터 유래된 온전한 면역글로불린일 수 있고, 온전한 면역글로불린의 면역반응성 부분일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 합성 항체이다. 본 개시에서 항체는 예를 들어, 폴리클론 항체, 단일클론 항체, 세포내 항체("인트라바디(intrabody)"), Fv, Fab 및 F(ab)<sub>2</sub>뿐만 아니라 단쇄 항체(scFv), 중쇄 항체, 예를 들어, 낙타과(camelid) 항체, 및 인간화된 항체를 포함하는 다양한 형태로 존재할 수 있다[Harlow et al, 1999, Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; Harlow et al., 1989, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, New York; Houston et al, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al, 1988, Science 242:423-426].
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "합성 항체"는 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같은 박테리오파지에 의해 발

현된 항체와 같은 재조합 DNA 기술을 이용하여 생성된 항체를 의미한다. 이러한 용어는 또한, 항체를 인코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되고 DNA 분자가 항체 단백질 또는 항체를 특징하는 아미노산 서열을 발현시키는 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하며, 여기서, DNA 또는 아미노산 서열은 이용 가능하고 당해 분야에 널리 공지된 합성 DNA 또는 아미노산 서열을 사용하여 수득된다.

[0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "중쇄 항체" 또는 "중쇄 항체들"은 펩타이드로 번역화 및 혈청의 후속 단리에 의해, 또는 이러한 항체를 인코딩하는 핵산 서열의 클로닝 및 발현에 의해 낙타과 종으로부터 유래된 면역글로불린 분자를 포함한다. 용어 "중쇄 항체" 또는 "중쇄 항체들"은 중쇄 질환을 갖는 동물로부터 단리되거나 동물로부터의 VH(가변 중쇄 면역글로불린)의 클로닝 및 발현에 의해 제조된 면역글로불린 분자를 추가로 포함한다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항원" 또는 "Ag"는 적응 면역 반응을 유발시키는 분자로서 규정된다. 이러한 면역 반응은 항체 생산, 또는 특이적 면역원성-보체 세포의 활성화, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자는 실제 모든 단백질 또는 펩타이드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로서 역할을 할 수 있는 것으로 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA 또는 RNA로부터 유래될 수 있다. 당업자는, 적응 면역 반응을 유도하는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 부분 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 DNA 또는 RNA가 이에 따라 본 명세서에서 사용되는 그러한 용어와 같이 "항원"을 인코딩한다는 것으로 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오타이드 서열에 의해서만 인코딩될 필요는 없다는 것을 이해할 것이다. 본 개시가 하나 초과 유전자의 부분 뉴클레오타이드 서열의 사용을 포함하지만, 이로 제한되지 않으며, 이러한 뉴클레오타이드 서열이 요망되는 면역 반응을 유도하기 위해 다양한 조합으로 배열된다는 것은 자명하다. 또한, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 인코딩될 필요가 전혀 없다는 것을 이해할 것이다. 항원이 생성되거나, 합성되거나, 생물학적 샘플로부터 유도될 수 있다는 것은 자명한 것이다. 이러한 생물학적 샘플은 미생물총 샘플, 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 생물학적 유체를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "애췌번트"는 항원-특이적 적응 면역 반응을 향상시키기 위한 임의의 분자로서 규정된다.

[0047] 항체와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합한다"는 특정 항원을 인식하고 여기에 결합하지만 샘플에서 다른 분자를 실질적으로 인식하지 않거나 결합하지 않는 것을 의미한다. 예를 들어, 하나의 종으로부터의 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 또한, 하나 이상의 종으로부터의 그러한 항원에 결합할 수 있다. 그러나, 이러한 교차종 재활성 자체는 특이적인 것으로서 항체의 분류를 변경하지 않는다. 다른 예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 또한 상이한 대립 유전자 형태의 항원에 결합할 수 있다. 그러나, 이러한 교차 재활성 자체는 특이적인 것으로 항체의 분류를 변경하지 않는다.

[0048] 일부 경우에, 용어 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합하는"은 항체, 단백질 또는 펩타이드와 제2 화학 종의 상호작용과 관련하여, 상호작용이 화학 종 상에 특정 구조(예를 들어, 항원 결정 인자 또는 에피토프)의 존재에 의존적이며, 예를 들어, 항체가 일반적으로 단백질보다 오히려 특정 단백질 구조를 인식하고 여기에 결합한다는 것을 의미하기 위해 사용될 수 있다.

[0049] "단리된"은 천연 상태에서부터 변경되거나 제거됨을 의미한다. 예를 들어, 이의 자연적인 상황에서 살아있는 동물에 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩타이드는 "단리"되지 않고, 이의 자연적인 상황의 동시 존재하는 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩타이드는 "단리"된다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어, 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다.

[0050] 본 개시내용의 맥락에서, 일반적으로 발생한 핵산 염기에 대한 하기 약어가 사용된다. "A"는 아데노신을 지칭하며, "C"는 시토신을 지칭하며, "G"는 구아노신을 지칭하며, "T"는 티미딘을 지칭하며, "U"는 우리딘을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드의 사슬로서 규정된다. 또한, 핵산은 뉴클레오타이드의 폴리머이다. 이에 따라, 본 명세서에서 사용되는 핵산 및 폴리뉴클레오타이드는 상호 교환 가능하다. 당업자는 핵산이 폴리뉴클레오타이드라는 일반적인 지식을 가지며, 이는 모노머 "뉴클레오타이드"로 가수분해될 수 있다. 모노머 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드로 가수분해될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 폴리뉴클레오타이드는 비제한적으로, 재조합 수단, 즉, 일반적인 클로닝 기술 및 PCR 등을 이용하여 재조합 라이브러리 또는 세포 게놈으로부터 핵산 서열의 클로닝, 및 합성 수단을 포함하는 당해 분야에서 입수 가능한 임의의 수단에 의해 수득된 모든 핵산 서열을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 상호 교환 가능하게 사용되고, 펩타이드 결합에 의해 공유 결합된 아미노산 잔기를 포함한 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩타이드는 적어도 2개의

아미노산을 함유해야 하며, 단백질 또는 펩타이드 서열을 포함할 수 있는 아미노산의 최대 수는 제한되지 않는다. 폴리펩타이드는 펩타이드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩타이드 또는 단백질을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 예를 들어, 통상적으로, 당해 분야에서 펩타이드, 올리고펩타이드 및 올리고머로도 지칭되는 단쇄 및 일반적으로 당해 분야에서 단백질로서 지칭되는 더 장쇄 둘 모두를 지칭하며, 이는 여러 타입을 갖는다. "폴리펩타이드"는 예를 들어, 다른 것들 중에서, 생물학적 활성 단편, 실질적으로 상동성 폴리펩타이드, 올리고펩타이드, 호모다이머, 헤테로다이머, 폴리펩타이드의 변이체, 변형된 폴리펩타이드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩타이드는 천연 펩타이드, 재조합 펩타이드, 합성 펩타이드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0052] 용어 "프로바이오틱"은 대상체의 미생물총에서 요망된, 바람직한, 중성, 유익한 및/또는 과소 대표된 박테리아의 수를 증가시킴으로써 대상체의 미생물총의 회복을 돕기 위해 대상체에 투여될 수 있는 하나 이상의 박테리아를 지칭한다. 유사하게, "외과적 프로바이오틱"은 대상체의 미생물총에서 요망된, 바람직한, 중성, 유익한 및/또는 과소 대표되고, 박테리아의 질환-관련 균주와 계통발생적으로 유사한 박테리아의 균주이다.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 용어 "변이체"는 각각 참조 핵산 서열 또는 펩타이드 서열과 서열에 있어서 상이하지만 참조 분자의 필본질적인 생물학적 성질을 보유하는 핵산 서열 또는 펩타이드 서열이다. 핵산 변이체의 서열의 변화는 참조 핵산에 의해 인코딩된 펩타이드의 아미노산 서열을 변경하지 않을 수 있거나, 아미노산 치환, 추가, 결실, 융합 및 절단을 초래할 수 있다. 펩타이드 변이체의 서열의 변화는 통상적으로, 제한적이거나 보존적이며, 이에 따라, 참조 펩타이드 및 변이체의 서열은 전체적으로 매우 유사하고, 여러 영역에서 동일하다. 변이체 및 참조 펩타이드는 임의의 조합의 하나 이상의 치환, 추가, 결실에 의해 아미노산 서열에 있어서 상이할 수 있다. 핵산 또는 펩타이드의 변이체는 대립 유전자 변이체와 같이 자연적으로 발생할 수 있거나, 자연적으로 발생하는 것으로 알려지지 않은 변이체일 수 있다. 핵산 및 펩타이드의 비자연 발생 변이체는 돌연변이유발 기술 또는 직접 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 "B. 프라질리스"는 박테로이데스 프라질리스의 약어이다. B. 프라질리스는 그람-음성, 막대형상의 박테륨이고, 이의 16S RNA 유전자 서열에 의해 특징될 수 있다(하기 표 1 참조). B. 프라질리스 균주는 서열번호 1의 서열과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 16S RNA 유전자 서열을 가질 수 있다.

표 1

예시적인 B. 프라질리스 16S RNA 유전자 서열

종	서열	서열번호
B. 프라질리스	GCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGAAGTCGGGTTGCAGAC CTTCGATCCGAACTGAGAGAGGATTTTGGGATTAGCATAACGGTC ACCCGCTAGCTGCCTTCTGTACCCCCATTGTAACACGTGTGTA GCCCGGACGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCACCT TCCTCACATCTTACGACGGCAGTCTCTCCAGAGTCCCTCAGCATG ACCTGTTAGTAACTGAAGATAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACT TAAGCCGACACCTCACGGCAGAGCTGACGACAACCATGCAGCA CCTTCACAGCGGTGATTTGCTCACTGACATGTTTCCACATCATT CACTGCAATTTAAGCCCGGGTAAGGTTCCCTCGGTATCATCGAA TTAAACCACATGTTCCCTCCGCTTGTGGGGCCCCCGTCAATTCC TTTGAGTTTACCCTTGCCGGGCTACTCCCCAGGTGGAATACTT AATGCTTTCGCTTGGCCGCTTACTGTATATCGCAAACAGCGAGT ATTCATCGTTTACTGTGTGGACTACCAGGATCTAATCCTGTT TGATACCCACACTTTCGAGCATCAGTGTGAGTGCAGTCCAGTG AGCTGCCTTCGCAATCGGAGTTCTTCGTGATATCTAAGCATTC ACCGCTACACCACGAATTCGCCACCTCTACTGTACTCAAGAC TGACAGTATCAACTGCAATTTTACGGTTGAGCCGCARACTTCA CAACTGACTTACCAGTCCACCTACGCTCCCTTTAAACCCAATAA ATCCGGATAACGCTCGGATCCCTCCGTATTACCGCGGCTGCTGGC ACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATATAATACATAACAAAACAGT ATACATACTGCACCTTTATTTCTATATAAAAAGAAGTTTACGACCC ATAGAGCCTTCATCCTTCACGCTACTTGGCTGGTTCCAGGCTAGC GCCCATGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTT GGACCGTGTCTCAGTTCCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAAC CCCTATCCATCGAAGGCTTGGTGAGCGTTACCTCACCACCAAC CTAATGGAACGCATCCCCATCCTTTACCGGAATCCTTAATAAT GAAACCATGCGGAATCATTATGCTATCGGGTATTAATCTTTCTT TCGAAAGGCTATCCCCGAGTAAAGGGCAGGTTGGATACGTGTTA CTCACCCGTGCGCCGGTTCGCCGCAAGAAAGCAAGCTTTCTT	1

[0055]

[0056] 본 명세서에서 사용되는 "NTBF"는 독속 비발생 B. 프라질리스에 대한 약어이고, 유전자 인코딩을 함유하지 않고 /않거나 장독소를 생성하지 않는 B. 프라질리스의 균주를 지칭한다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 "ETBF"는 B. 프라질리스의 장독소성 균주를 지칭한다. ETBF 균주는 Bft로 불리워지는 전염증성 장독소를 인코딩하는 유전자를 갖는다. ETBF 균주는 당업자에게 공지된 여러 방법을 이용하여, 예를 들어, B. 프라질리스 샘플에서 Bft 유전자를 검출하기 위한 PCR을 이용함으로써 NTBF 균주로부터 분화될 수 있다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 "Bft"는 ETBF 균주에 의해 생성된 장독소를 지칭한다. Bft는 20 kDa 메탈로프로테아제 독소이다. B. 프라질리스 병원성 아일랜드(BfPAI)로 불리워지는 ETBF 균주에 대해 독특한 6 kb 염색체 영역 내에 함유된 별개의 bft 유전자좌에 의해 인코딩된, Bft의 3가지 공지된 아이소형이 존재한다. 다양한 Bft 아이소형은 하기 표 2에 나열되어 있다. 일부 실시형태에서, ETBF 균주는 Bft1, Bft2, 및/또는 Bft3 중 적어도 하나를 발현시킨다. 실험 연구는, E-카드헤린이 Bft와 접촉 후 세포로부터 방출되지만, E-카드헤린이 Bft에 의해 직접적으로 절단되지 않는다는 것을 시사하였다. 이에 따라, 세포로부터의 E-카드헤린 방출은 Bft 활성을 측정하기 위한 관독으로서 사용될 수 있다.

표 2

B. 프라질리스 독소(Bft) 아이소형

명칭	서열	서열번호
Bft1	MFILNFKMKNVLLMLGTAALLAACSNEADSLTTSIDAPVTASIDLQSVSYTDLATQLNDVSDFGKMIILKDNQFNQVHVSMKDKRTKIQLDNEVRLFNQRDKDSTSFILGDEFVLRFYRNGESISYIAYKEAQMNEIAEFYAAPFKKTRAIKEAFECIYDSRTRSAGKDIVSVKINIDKAKKILNLPECDYINDYIKTPQVPHGITESQTRAVPSEPKTIVYICLRENGSTIYPNEVSAQMQDAANSVYAVHGLKRYVNFHFVLYTTEYSCPSGDAKEGLEGFTASLKSHPKAEGYDDQIYFLIRWGTWDNKILGMSWFNSYNVNTASDFEASGMSTQLMYPGVMAHELGHILGAEHTDNSKDLMYATFTGYLSHLSEKNMDIIAKNLGWEAADGD	2
Bft2	MKNVLLMLGTAALLAACSNEADSLTTSIDTPVTASIDLQSVSYTDLATQLNDVSDFGKMIILKDNQFNQVHVSMKDKRTKIQLDNEVRLFNQRDKDSTSFILGDEFVLRFYRNGESISYIAYKEAQMNEIAEFYAAPFKKTRAIKEAFECIYDSRTRSAGKDLVSVKINIDKAKKILNLPECDYINDYIKTPQVPHGITESQTRAVPSEPKTIVYICLRENGSTVYPNEVSAQMQDAANSVYAVHGLKRFVNLHFVLYTTEYSCPSGNADEGLDGFASLKANPKAEGYDDQIYFLIRWGTWDDNIIIGISWLDNSYNVNTASDFKASGMSTTQLMYPGVMAHELGHILGARHADDPKDLMYSKYTGYPFLHSEENMYRIAKNLGWEIADGD	3
Bft3	MKNVLLMLGTAALLAACSNEADSLTTSIDAPVTASIDLQSVSYTDLATQLNDVSDFGKMIILKDNQFNQVHVSMKDKRTKIQLDNEVRLFNQRDKDSTNFILGDEFVLRFYRNGESISYIAYKEAQMNEIAEFYAAPFKKTRAIKEAFECIYDSRTRSAGKYPVSVKINVDKAKKILNLPECDYINDYIKTPQVPHGITESQTRAVPSEPKTIVYICLRENGSTVYPNEVSAQMQDAANSVYAVHGLKRYVNLHFVLYTTEYACPSGNADEGLDGFASLKANPKAEGYDDQIYFLIRWGTWDDNIIIGISWLNNSYNVNTASDFKASGMSTTQLMYPGVMAHELGHILGANHADDPKDLMYSKYTGYPFLHSEKNMDIIAKNLGWEIADGD	4

[0059]

[0060] 본 명세서에 기술된 Bft는 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 서열을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, Bft는 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 서열과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 가질 수 있다.

[0061] 본 명세서에서 사용되는 "전염증성 사이토카인"은 염증을 촉진시키는 신호전달 분자를 지칭한다. 전염증성 사이토카인의 비제한적인 예는 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-3(IL-3), 인터류킨-6(IL-6), 인터류킨-12(IL-12), 인터류킨-17(IL-17), 인터류킨-18(IL-18), 중앙 괴사 인자(TNF), 인터페론 감마(IFN-감마), 대식세포 염증 단백질 2(MIP-2), RANTES(CCL5) 및 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 포함한다.

[0062] 범위: 본 개시 전반에 걸쳐, 본 개시내용의 다양한 양태는 범위 포맷으로 제시될 수 있다. 범위 포맷의 설명이 단지 편의와 간결성을 위한 것이고, 본 개시내용의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안되는 것으로 이해되어야 한다. 이에 따라, 범위의 설명은 모든 가능한 하위범위뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 수치를 개시한 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 구체적으로 개시된 하위범위뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별

수, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 고려되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

**[0063] 면역원성 조성물(예를 들어, 백신)**

**[0064]** 본 명세서에는 IBD의 발병 또는 진행과 관련된 하나 이상의 박테리아의 수 또는 병원성 효과를 감소시킬 수 있는 면역원성 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 면역원성 조성물은 B. 프라질리스 균주, 예를 들어, 장독소성 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역원성 조성물은 B. 프라질리스 균주에 의해 생성된 장독소(예를 들어, Bft1, Bft2 및/또는 Bft3)의 영향을 감소시킬 수 있다.

**[0065]** 일부 실시형태에서, 면역원성 조성물은 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 면역원성 조성물은 IL-1, IL-3, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TNF, IFN-감마, MIP-2, RANTES 및/또는 GM-CSF의 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역원성 조성물은 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 하나 또는 둘 모두의 수준을 감소시킨다.

**[0066]** 본 개시에 포함된 면역원성 조성물의 하나의 타입은 백신이다. 용어 "백신" 및 "백신 조성물"은 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다.

**[0067]** 일부 실시형태에서, 백신은 적어도 하나의 박테륨을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 백신은 비활성화된 또는 사멸된 박테륨을 포함한다. 비활성화된 또는 사멸된 박테륨이 포유동물에서 질환을 유발하는 능력을 상실하지만 이의 면역원성 성질, 특히, 박테륨의 하나 이상의 항원에 대한 특정 면역 반응을 생성시키는 능력을 보유함을 나타낸다. 용어 비활성화된 박테륨은 또한, 비-독성 박테륨을 포함한다. 비활성화된 박테리아를 제조하거나 선택하는 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 것은 열-비활성화 방법, 또는 화학적 비활성화 방법을 포함한다. 비활성화는 박테륨을 화학 작용제, 예를 들어, 포르말린, 포름알데하이드, 파라포름알데하이드, β-프로피오락톤, 에틸렌이민, 2원 에틸렌이민(BEI), 티메로살, 또는 이의 유도체에 노출시킴으로써 수행될 수 있다. 대안적으로, 비활성화는 열처리 또는 초음파처리와 같은 물리적 처리에 의해 수행될 수 있다. 비활성화된 병원체는 통상적인 농축 기술에 의해, 특히, 한외여과에 의해 농축되고/되거나 통상적인 정제 수단에 의해, 특히, 겔-여과, 수크로스 구배에 대한 초원심분리 또는 선택적 침전을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 크로마토그래피 기술을 이용하여 정제될 수 있다.

**[0068]** 일부 실시형태에서, 백신 조성물의 비활성화된 또는 사멸된 박테륨은 분할된 필라멘트 박테리아(Segmented Filamentous Bacteria: SFB) 또는 헬리코박터 플렉시스피라(*Helicobacter flexispira*), 또는 락토바실러스(*Lactobacillus*), 헬리코박터(*Helicobacter*), S24-7, 에리시켈로트리차시에(*Erysipelotrichaceae*) 및 프레보텔라시에(*Prevotellaceae*)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 패밀리로부터의 박테리아이다. 일부 실시형태에서, 패밀리는 프레보텔라시에로부터의 박테리아는 파라프레보텔라(*Paraprevotella*) 또는 프레보텔라(*Prevotella*)의 속으로부터의 박테리아이다. 다른 실시형태에서, 박테리아는 아시다미노코쿠스 종(*Acidaminococcus spp.*), 악티노마이세스 종(*Actinomyces spp.*), 아커만시아 뮤시니필라(*Akkermansia muciniphila*), 알로바쿨룸 종(*Allobaculum spp.*), 아나에로코쿠스 종(*Anaerococcus spp.*), 아나에로스티페스 종(*Anaerostipes spp.*), 박테로이데스 종(*Bacteroides spp.*), 기타 박테로이데스(*Bacteroides Other*), 박테로이데스 아시디파시엔스(*Bacteroides acidifaciens*), 박테로이데스 코프로필루스(*Bacteroides coprophilus*), 박테로이데스 프라질리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 오바투스(*Bacteroides ovatus*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 바르네시엘라시에 종(*Barnesiellaceae spp.*), 비피도박테륨 아돌레센티스(*Bifidobacterium adolescentis*), 기타 비피도박테륨(*Bifidobacterium Other*), 비피도박테륨 종(*Bifidobacterium spp.*), 빌로필라 종(*Bilophila spp.*), 블라우티아 오베움(*Blautia obeum*), 블라우티아 프로덕타(*Blautia producta*), 기타 블라우티아(*Blautia Other*), 블라우티아 종(*Blautia spp.*), 불레이디아 종(*Bulleidia spp.*), 카테니박테륨 종(*Catenibacterium spp.*), 시트로박터 종(*Citrobacter spp.*), 클로스트리다시에 종(*Clostridiaceae spp.*), 기타 클로스트리디알스(*Clostridiales Other*), 클로스트리디알스 종(*Clostridiales spp.*), 클로스트리듐 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리듐 종(*Clostridium spp.*), 기타 클로스트리듐(*Clostridium Other*), 콜린셀라 아에로파시엔스(*Collinsella aerofaciens*), 콜린셀라 종(*Collinsella spp.*), 콜린셀라 스테르코리스(*Collinsella stercoris*), 코프로코쿠스 카투스(*Coprococcus catus*), 코프로코쿠스 종(*Coprococcus spp.*), 코리오박테리아시에 종(*Coriobacteriaceae spp.*), 데술포비브리온아시에 종(*Desulfovibrionaceae spp.*), 디알리스터 종(*Dialister spp.*), 도레아 포르미지제네란스(*Dorea formicigenerans*), 도레아 종(*Dorea spp.*), 기타 도레아(*Dorea Other*), 에그게르텔라 렌타(*Eggerthella lenta*), 기타 엔테로박테리아시에(*Enterobacteriaceae Other*), 엔테로박테리아시에 종(*Enterobacteriaceae*

spp.), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus spp.*), 에리시펠로트리차시에 종(*Erysipelotrichaceae spp.*), 유박테륨 비포르메(*Eubacterium bifforme*), 유박테륨 비포르메(*Eubacterium bifforme*), 유박테륨 돌리쿰(*Eubacterium dolichum*), 유박테륨 종(*Eubacterium spp.*), 패칼리박테륨 프라우스니치(*Faecalibacterium prausnitzii*), 푸소박테륨 종(*Fusobacterium spp.*), 게멜라시에 종(*Gemellaceae spp.*), 해모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 기타 해모필루스(*Haemophilus Other*), 헬리코박터 종(*Helicobacter spp.*), 기타 헬리코박터 라크노스피라시에(*Helicobacter Lachnospiraceae Other*), 라크노스피라시에 종(*Lachnospiraceae spp.*), 락토바실러스 류테리(*Lactobacillus reuteri*), 락토바실러스 뮤코사에(*Lactobacillus mucosae*), 락토바실러스 제에(*Lactobacillus zae*), 락토바실러스 종(*Lactobacillus spp.*), 락토바실라시에 종(*Lactobacillaceae spp.*), 락토코쿠스 종(*Lactococcus spp.*), 류코노스토카시에 종(*Leuconostocaceae spp.*), 메가모나스 종(*Megamonas spp.*), 메가스파에라 종(*Megasphaera spp.*), 메타노브레비박터 종(*Methanobrevibacter spp.*), 미추오켈라 몰타시다(*Mitsuokella multacida*), 미추오켈라 종(*Mitsuokella spp.*), 뮤시스피릴룸 샤에들레리(*Mucispirillum schaedleri*), 오도리박터 종(*Odoribacter spp.*), 오스실로스피라 종(*Oscillospira spp.*), 파라박테로이데스 디스타소니스(*Parabacteroides distasonis*), 파라박테로이데스 종(*Parabacteroides spp.*), 파라프레보텔라 종(*Paraprevotella spp.*), 파라프레보텔라시에 종(*Paraprevotellaceae spp.*), 파르비모나스 종(*Parvimonas spp.*), 페디오코쿠스 종(*Pediococcus spp.*), 기타 페디오코쿠스(*Pediococcus Other*), 펩토코쿠스 종(*Peptococcus spp.*), 펩토니필루스 종(*Peptoniphilus spp.*), 펩토스트렙토코쿠스 아나에로비우스(*Peptostreptococcus anaerobius*), 기타 펩토스트렙토코쿠스(*Peptostreptococcus Other*), 파스콜락토박테륨 종(*Phascolarctobacterium spp.*), 프레보텔라 코프리(*Prevotella copri*), 프레보텔라 종(*Prevotella spp.*), 프레보텔라 스테르코레아(*Prevotella stercorea*), 프레보텔라시에(*Prevotellaceae*), 프로테우스 종(*Proteus spp.*), 리케넬라시에 종(*Rikenellaceae spp.*), 로세부리아 파에시스(*Roseburia faecis*), 로세부리아 종(*Roseburia spp.*), 기타 루미노코카시에(*Ruminococcaceae Other*), 루미노코카시에 종(*Ruminococcaceae spp.*), 루미노코쿠스 브로미이(*Ruminococcus bromii*), 루미노코쿠스 그나부스(*Ruminococcus gnavus*), 루미노코쿠스 종(*Ruminococcus spp.*), 기타 루미노코쿠스(*Ruminococcus Other*), 루미노코쿠스 토르퀘스(*Ruminococcus torques*), 슬락키아 종(*Slackia spp.*), S24-7 종, SMB53 종, 스트렙토코쿠스 안지노수스(*Streptococcus anginosus*), 스트렙토코쿠스 루테시아에(*Streptococcus luteciae*), 스트렙토코쿠스 종(*Streptococcus spp.*), 기타 스트렙토코쿠스(*Streptococcus Other*), 수테렐라 종(*Sutterella spp.*), 투리시박터 종(*Turicibacter spp.*), UC 불레이디아(*UC Bulleidia*), UC 엔테로박테리아시에(*UC Enterobacteriaceae*), UC 패칼리박테륨(*UC Faecalibacterium*), UC 파라박테로이데스(*UC Parabacteroides*), UC 페디오코쿠스(*UC Pediococcus*), 바리바쿨룸 종(*Varibaculum spp.*), 베일로넬라 종(*Veillonella spp.*), 수테렐라(*Sutterella*), 투리시박터(*Turicibacter*), UC 클로스트리디알스(*UC Clostridiales*), UC 에리시펠로트리차시에(*UC Erysipelotrichaceae*), UC 루미노코카시에(*UC Ruminococcaceae*), 베일로넬라 파르블라(*Veillonella parvula*), 베일로넬라 종(*Veillonella spp.*), 베일로넬라 디스파르(*Veillonella dispar*), 및 바이셀라(*Weissella*)로부터 선택된다.

[0069] 일부 실시형태에서, 백신 조성물의 비활성화된 또는 사멸된 박테륨은 B. 프라질리스이다. 예를 들어, 백신 조성물의 비활성화된 또는 사멸된 박테륨은 B. 프라질리스의 장독소성 균주일 수 있다. 백신 조성물에서 사용될 수 있는 예시적인 ETBF 균주는 86-5443-2-2, 2-078382-3(ATCC<sup>®</sup> 번호 43858), BOB25, 20656-2-1, 20793-3, 20793-3, 20656-2-1, 8B-5443-2-2, 및 ATCC<sup>®</sup> 번호 43859를 포함한다. 일부 실시형태에서, 백신 조성물에서 사용하기 위한 ETBF 균주는 인간 대변 샘플로부터 단리될 수 있다. 일부 실시형태에서, ETBF 균주는 조작된 균주, 예를 들어, BFT를 발현시키거나 과발현시키도록 조작된 독소 비발생 B. 프라질리스 균주일 수 있다.

[0070] 일부 실시형태에서, 백신은 항원(예를 들어, 펩타이드 또는 폴리펩타이드), 항원을 인코딩하는 핵산(예를 들어, 항원 발현 벡터), 또는 항원을 발현시키거나 제시하는 세포 또는 세포 성분을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항원은 질환 또는 장애의 발병 또는 진행과 관련된 하나 이상의 박테리아의 항원이고, 이에 의해 하나 이상의 박테리아에 대한 면역 반응을 유도한다.

[0071] 일부 실시형태에서, 항원은 장독소와 같은, 박테리아에 의해 생성된 독소이다. 일부 실시형태에서, 항원은 B. 프라질리스 균주 또는 이의 단편에 의해 생성된 장독소(예를 들어, 비활성화된 장독소)이다. 장독소는 예를 들어, 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 장독소는 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 서열과 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 동일한 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 장독소는 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나로부터 단리되거나 유도된 서열을 갖는, 펩타이드 단편이다. 일부 실시형태에서, 항원(예를 들어, 비활성화된 B. 프라질리스 장독소)은 제조합이다.

[0072] 일부 실시형태에서, 백신은 추가 면역자극제, 또는 면역자극제를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 혼합물을 포함한다. 면역자극제는 항원, 면역조절제, 항원 제시 세포 또는 애주번트를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 애주번트는 면역학적 조성물과 함께(또는 연속적으로) 투여될 때 면역 반응을 향상시키는 화합물을 지칭한다. 적합한 애주번트의 예는 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 백반, 나노입자-기반 애주번트, α-인터페론(IFN-α), β-인터페론(IFN-β), γ-인터페론, 혈소관 유래 성장 인자(PDGF), TNFα, TNFβ, GM-CSF, 표피 성장 인자(EGF), 피부 T 세포-유인 케모카인(CTACK), 상피 흥선-발현 케모카인(TECK), 류코사아-관련 상피 케모카인(MEC), IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, MHC, CD80, 및 CD86을 포함한다. 적합한 애주번트 및/또는 면역조절제의 추가 예는 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI(예를 들어, 무라밀 디펩타이드 등), KLH 펩타이드, 콜레라 독소 또는 이의 일부, 살모넬라 독소 또는 이의 일부, E. 콜라이 열불안정 장독소 또는 이의 일부, E. 콜라이 장독소 또는 이의 일부, AB5 독소 또는 이의 일부, 미네랄 염, 알루미늄염(예를 들어, 하이드록사이드, 포스페이트, 명반 등), 인산칼슘, 리포솜, 비로솜(단층 리포솜 비히클, 면역자극 재구성 인플루엔자 비로솜[IRIV]), 바이러스-유사 입자, 코클레에이트, 유로신(예를 들어, 지방산을 갖는 모노글리세라이드 등), 고세균 지질, ISCOMS(예를 들어, 면역자극 복합체, 사포닌 및 지질의구조화된 복합체 등), 마이크로입자(예를 들어, PLG 등), 에멀션(예를 들어, MF59, 몬타나이드 등), 모노포스포릴 지질(MPL) 또는 합성 유도체, N-아세틸-무라밀-L-알라닌- D-아이스글루타민(MDP) 또는 유도체, Detox(MPL + CWS), AS04(명반 + MPL), AS02(수중유 에멀션 + MPL + QS21), AS01(리포솜 + MPL + QS21), OM-174(예를 들어, 지질 A 유도체, E. 콜라이 등), OM-트리아아실, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, CpG 등), 이중 가닥 R A(dsR A), 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드(예를 들어, 플라젤린, 모노포스포릴 지질 A 등), 사포닌(예를 들어, Quils, QS-21 등), 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP)(예를 들어, 이미퀴모드, 레시퀴모드[R848] 등), 사이토카인 또는 케모카인(예를 들어, IL-2, IL-12, GM-CSF, Flt3 등), 보조 분자(예를 들어, B7.1 등), 리포솜(예를 들어, DNPC/Chol 등), DC Choi(예를 들어, 리포솜으로 자가-조직화 가능한 지방질 면역조절제 등), 나노입자-기반 애주번트, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜(예를 들어, 정제된 N. 멘지티디스 외막 단백질로 이루어진 소수성, 단백질성 나노입자 등), 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 예시적인 애주번트 및/또는 면역조절제뿐만 아니라, 다른 것이 입수 가능한 문헌에 용이하게 기술되어 있고, 본 개시내용의 조성물 및 방법에서 유용하다.

[0073] 또한, 본 개시내용의 백신은 약제학적으로 허용되는 담체와 적절하게 조합될 수 있다. 이러한 담체의 예에는 멸균수, 생리학적인 염수, 포스페이트 완충제, 배양 유체 등이 있다. 또한, 백신은 필요한 경우, 안정화제, 현탁제, 보존제, 계면활성제 등을 함유할 수 있다.

[0074] 백신 투여는 1회(즉, 단일 투여에 의해) 또는 1회 넘게(즉, 다수의 투여에 의해) 수행될 수 있다.

[0075] 백신 조성물은 사용되는 투여 모드에 따라 제형 목적을 위해 다른 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적 백신 조성물이 주사 가능한 경우에, 이러한 것은 무균, 무발열원 및 미립자 부재일 수 있다. 등장성 제형이 바람직하게는 사용된다. 일반적으로 등장성을 위한 첨가제는 염화나트륨, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 및 락토오스를 포함할 수 있다. 일부 경우에 등장성 용액, 예를 들어, 포스페이트 완충 염수가 바람직하다. 안정화제는 젤라틴 및 알부민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈관수축제가 제형에 첨가된다.

[0076] 백신은 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 비히클, 애주번트, 담체, 또는 희석제를 포함할 수 있다.

[0077] 백신, 또는 다른 면역학적 조성물은 경구로, 비경구로, 설하로, 경피로, 직장으로, 경점막으로, 국소로, 흡입을 통해, 협측 투여를 통해, 흉강내로, 정맥내로, 동맥내로, 위내로, 비강으로 복강내로, 피하로, 근육내로, 비강내로, 척추강내로, 및 관절내로 또는 이들의 조합을 포함하는 여러 상이한 경로에 의해 전신으로 또는 국소로 투여하기 위해 제형화될 수 있다.

[0078] 일부 실시형태에서, 백신은 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 백신은 대상체에서 IL-1, IL-3, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TNF, IFN-감마, MIP-2, RANTES 및/또는 GM-CSF의 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 백신은 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 하나 또는 둘 모두의 수준을 감소시킨다.

[0079] **수동 면역요법**

- [0080] 본 명세서에는 또한 IBD를 치료하고/하거나 예방하기 위한, 수동 면역요법, 및 이를 포함하는 조성물이 제공된다. 실시형태에서, 대상체에서 염증성 장 질환은 대상체에 치료학적 유효량의 수동 면역요법 또는 수동 백신을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0081] 수동 면역요법 또는 수동 백신은 경구로, 비경구로, 실하로, 경피로, 직장으로, 경점막으로, 국소로, 흡입을 통해, 협측 투여를 통해, 흉강내로, 정맥내로, 동맥내로, 위내로, 비강으로 복강내로, 피하로, 근육내로, 비강내로 척추강내로, 및 관절내로 또는 이들의 조합을 포함하는 여러 상이한 경로에 의해 전신으로 또는 국소로 투여될 수 있다. 대안적으로, 수동 면역요법 또는 수동 백신은 직장으로 또는 관장에 의해 투여될 수 있다.
- [0082] 일부 실시형태에서, 수동 면역요법 또는 수동 백신은 세분화된 섬유질 박테리아(SFB) 또는 헬리코박터 플렉시스 피라, 또는 락토바실러스, 헬리코박터, S24-7, 에리시켈로트리차시에 및 프레보텔라시에로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 패밀리로부터의 박테리아와 같은 적어도 하나 타입(예를 들어, 속, 종, 균주, 하위-균주 등)의 박테리아의 수 또는 병원성 효과를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 패밀리 프레보텔라시에로부터의 박테리아는 파라프레보텔라 또는 프레보텔라의 속으로부터의 박테리아이다. 일부 실시형태에서, 박테리아는 아시다미노코쿠스 종, 악티노마이세스 종, 아커만시아 뮤시니필라, 알로바쿨룸 종, 아나에로코쿠스 종, 아나에로스티페스 종, 박테로이데스 종, 다른 박테로이데스, 박테로이데스 아시디파시엔스, 박테로이데스 코프로필루스, 박테로이데스 프라질리스, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 유니포르미스, 바르네시엘라시에 종, 비피도박테륨 아틀레센티스, 다른 비피도박테륨, 비피도박테륨 종, 빌로필라 종, 블라우티아 오베움, 블라우티아 프로독타, 다른 블라우티아, 블라우티아 종, 블레이디아 종, 카테니박테륨 종, 시트로박터 종, 클로스트리다시에 종, 다른 클로스트리디알스, 클로스트리디알스 종, 클로스트리듐 페르프린젠스, 클로스트리듐 종, 다른 클로스트리듐, 콜린셀라 아에로파시엔스, 콜린셀라 종, 콜린셀라 스테르코리스, 코프로코쿠스 카투스, 코프로코쿠스 종, 코리오박테리아시에 종, 데솔포비브리오나시에 종, 디알리스터 종, 도레아 포르미시게네란스, 도레아 종, 다른 도레아, 에그게르텔라 렌타, 다른 엔테로박테리아시에, 엔테로박테리아시에 종, 엔테로코쿠스 종, 에리시켈로트리차시에 종, 유박테륨 비포르메, 유박테륨 비포르메, 유박테륨 돌리쿰, 유박테륨 종, 패칼리박테륨 프라우스니치, 푸소박테륨 종, 게멜라시에 종, 해모필루스 파라인플루엔자, 다른 해모필루스, 헬리코박터 종, 다른 헬리코박터 라크노스피라시에, 라크노스피라시에 종, 락토바실러스 류테리, 락토바실러스 뮤코사에, 락토바실러스 제에, 락토바실러스 종, 락토바실라시에 종, 락토코쿠스 종, 류코노스토카시에 종, 메가모나스 종, 메가스파에라 종, 메타노브레비박터 종, 미추오켈라 몰타시다, 미추오켈라 종, 뮤시스피릴룸 샤에틀레리, 오도리박터 종, 오스실로스피라 종, 파라박테로이데스 디스타소니스, 파라박테로이데스 종, 파라프레보텔라 종, 파라프레보텔라시에 종, 파르비모나스 종, 페디오코쿠스 종, 다른 페디오코쿠스, 펩토코쿠스 종, 펩토니필루스 종, 펩토스트렙토코쿠스 아나에로비우스, 다른 펩토스트렙토코쿠스, 파스콜라토박테륨 종, 프레보텔라 코프리, 프레보텔라 종, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라시에, 프로테우스 종, 리케넬라시에 종, 로세부리아 파에시스, 로세부리아 종, 다른 루미노코카시에, 루미노코카시에 종, 루미노코쿠스 브로미이, 루미노코쿠스 그나부스, 루미노코쿠스 종, 다른 루미노코쿠스, 루미노코쿠스 토르퀘스, 슬라키아 종, S24-7 종, SMB53 종, 스트렙토코쿠스 안지노수스, 스트렙토코쿠스 루테시아에, 스트렙토코쿠스 종, 다른 스트렙토코쿠스, 수테렐라 종, 투리시박터 종, UC 블레이디아, UC 엔테로박테리아시에, UC 패칼리박테륨, UC 파라박테로이데스, UC 페디오코쿠스, 바리바쿨룸 종, 베일로넬라 종, 수테렐라, 투리시박터, UC 클로스트리디알스, UC 에리시켈로트리차시에, UC 루미노코카시에, 베일로넬라 파르볼라, 베일로넬라 종, 베일로넬라 디스파르, 및 바이셀라로부터 선택된다.
- [0083] 일부 실시형태에서, 수동 면역요법 또는 수동 백신은 B. 프라질리스 균주(예를 들어, 장독소성 B. 프라질리스 균주)의 수 또는 병원성 효과를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 수동 면역요법 또는 수동 백신 반응은 B. 프라질리스 균주(예를 들어, Bft1, Bft2, 및/또는 Bft3)에 의해 생성된 장독소와 같은 장독소의 수 또는 병원성 효과를 감소시킨다.
- [0084] 일부 실시형태에서, 수동 면역요법 또는 수동 백신은 항체를 포함한다. 일반적으로, 항체는 다이설파이드 결합에 의해 서로 연결된 2개의 중쇄, 및 다이설파이드 결합에 의해 경쇄에 연결된 2개의 중쇄를 포함한다. 2가지 타입의 경쇄, 즉, 람다 및 카파가 존재한다. 항체 분자의 기능성 활성을 결정하는 5가지의 주요 중쇄 부류(또는 아이소형)가 존재한다: IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE. 각 사슬은 별개의 서열 도메인을 함유한다. 경쇄는 2개의 도메인, 즉, 가변 도메인(VL) 및 불변 도메인(CL)을 포함한다. 중쇄는 4개의 도메인, 즉, 1개의 가변 도메인(VH) 및 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3, 총괄적으로 CH로 지칭됨)을 포함한다. 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 둘 모두의 가변 영역은 항원에 대한 결합 인식 및 특이성을 결정한다. 경쇄(CL) 및 중쇄(CH)의 불변 영역 도메인은 항체 사슬 회합, 분비, 경태반 이동성(trans-placental mobility), 보체 결합, 및 Fc 수용체에 대한 결합(FcR)과 같은 중요한 생물학적 성질을 부여한다. 용어 "항체"는 Fab', Fab, F(ab')<sub>2</sub>, 단일 도메인 항체(DAB),

TandAbs 다이머, Fv, scFv(단쇄 Fv), dsFv, ds-scFv, Fd, 선형 항체, 미니바디, 이중체, 이중특이적 항체 단편, 바이체(bibody), 삼중체(각각 scFv-Fab 융합, 이중특이적 또는 삼중특이적); sc-이중체; 카파(람다) 바디(scFv-CL 융합); BiTE(이중특이적 T-세포 관여 항체, T 세포를 끌어 당기기 위한 scFv-scFv 탠덤); DVD-Ig(이중 가변 도메인 항체, 이중특이적 포맷); SIP(작은 면역단백질, 미니바디의 한 부류); SMIP("작은 조절 면역약물" scFv-Fc 다이머; DART(ds-안정화된 이중체 "이중 친화력 재표적화"); 하나 이상의 CDR을 포함하는 작은 항체 모방체 등과 같은 항원 결합 도메인을 포함하는 항체 단편을 포함한다. 용어 "항체"는 폴리클론 또는 단일클론 항체를 지칭할 수 있다.

[0085] 다양한 항체-기반 작제물 및 단편을 제조하고 사용하기 위한 기술은 당해 분야에 널리 공지되어 있다[문헌 [Kabat et al, 1991] 참조, 이러한 문헌은 본 명세서에 참조로 구체적으로 포함됨]. 특히, 이중체는 EP 404,097 호 및 WO 93/11161호에 추가로 기술되어 있으며, 선형 항체는 문헌[Zapata et al. (1995)]에 추가로 기술되어 있다. 항체는 통상적인 기술을 이용하여 단편화될 수 있다. 예를 들어, F(ab')<sub>2</sub> 단편은 항체를 펩신으로 처리함으로써 생성될 수 있다. 얻어진 F(ab')<sub>2</sub> 단편은 Fab' 단편을 생성하기 위해 다이설파이드 브릿지를 환원시키도록 처리될 수 있다. 과과인 소화는 Fab 단편의 형성을 야기할 수 있다. Fab, Fab' 및 F(ab')<sub>2</sub>, scFv, Fv, dsFv, Fd, dAbs, TandAbs, ds-scFv, 다이머, 미니바디, 이중체, 이중특이적 항체 단편 및 다른 단편은 또한 재조합 기술에 의해 합성될 수 있거나, 화학적으로 합성될 수 있다. 항체 단편을 생성하기 위한 기술은 널리 공지되어 있고, 당해 분야에 기술되어 있다. 예를 들어, 문헌[Beckman et al., 2006; Holliger & Hudson, 2005; Le Gall et al, 2004; Reff & Heard, 2001; Reiter et al., 1996; 및 Young et al., 1995] 각각에는 효과적인 항체 단편의 생산이 추가로 기술되어 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 예를 들어, 미국특허 제4,816,567호에 기술된 바와 같은 "키메라" 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 예를 들어, 미국특허 제6,982,321호 및 제 7,087,409호에 기술된 바와 같은 인간화된 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 예를 들어, US 6,075,181호 및 제6,150,584호에 기술된 바와 같은 인간 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 EP 0 368 684호, WO 06/030220 호 및 WO 06/003388호에 기술된 바와 같은 단일 도메인 항체이다.

[0086] 실시형태에서, 항체는 B. 프라질리스(예를 들어, 장독소성 B. 프라질리스)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항체는 Bft1, Bft2, 및/또는 Bft3과 같은 B. 프라질리스에 의해 생성된 장독소에 결합한다. Bft1, Bft2, 및 Bft3 중 하나 이상에 결합하는 예시적인 항체는 문헌[Mootien, S., et al., PLoS One, Vol. 12, Issue 3 (2017); 및 Qadri, F., et al., Clin. Diagn. Lab. Immunol., Vol. 3, Issue 5, (1996)]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌은 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간화된 것이다. 일부 실시형태에서, 항체는 IgM, IgD, IgG, IgA 또는 IgE이다. 일부 실시형태에서, 항체는 단일클론 항-Bft 항체 ICT11이다[문헌[Qadri, et al.] 참조].

[0087] 일부 실시형태에서, 항체는 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 항체는 IL-1, IL-3, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TNF, IFN-감마, MIP-2, RANTES 및/또는 GM-CSF의 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 하나 또는 둘 모두의 수준을 감소시킨다.

[0088] **항생제**

[0089] 실시형태에서, 유효량의 적어도 하나의 항생제, 또는 여러 타입의 항생제의 조합을 포함한 치료학적 유효량의 항생제 조성물은 대상체에 투여될 수 있다. 항생제 조성물은 단독으로, 또는 본 개시내용의 항체 또는 백신과 조합하여 투여될 수 있다.

[0090] 일부 실시형태에서, 투여된 항생제는 적어도 한 타입(예를 들어, 속, 중, 균주, 하위-균주 등)의 박테리아의 수 또는 병원성 효과를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 적어도 한 타입(예를 들어, 속, 중, 균주, 하위-균주 등)의 박테리아는 세분화된 섬유질 박테리아(SFB) 또는 헬리코박터 플렉시스피라, 또는 락토바실러스, 헬리코박터, S24-7, 에리시켈로트리차시에 및 프레보텔라시에 이루어진 균으로부터 선택된 적어도 하나의 패밀리로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 패밀리 프레보텔라시에로부터의 박테리아는 파라프레보텔라 또는 프레보텔라의 속으로부터의 박테리아이다. 일부 실시형태에서, 박테리아는 아시다미노코쿠스 종, 악티노마이세스 종, 아커만시아 뮤시니필라, 알로바쿨룸 종, 아나에로코쿠스 종, 아나에로스티페스 종, 박테로이데스 종, 다른 박테로이데스, 박테로이데스 아시디과시엔스, 박테로이데스 코프로필루스, 박테로이데스 프라질리스, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 유니포르미스, 바메시엘라시에 종, 비피도박테륨 아돌레센티스, 다른 비피도박테륨, 비피도박테륨 종, 빌로필라 종, 블라우티아 오베움, 블라우티아 프로독타, 다른 블라우티아, 블라우티아 종, 불레이디아 종, 카테니박테륨 종, 시트로박터 종, 클로스트리다시에 종, 다른 클로스트리디알스, 클로스트

리디알스 중, 클로스트리듐 페르프린겐스, 클로스트리듐 중, 다른 클로스트리듐, 콜린셀라 아에로파시엔스, 콜린셀라 중, 콜린셀라 스테르코리스, 코프로코쿠스 카투스, 코프로코쿠스 중, 코리오박테리아시에 중, 데솔포비브리오나시에 중, 디알리스터 중, 도레아 포르미시게네란스, 도레아 중, 다른 도레아, 에그게르텔라 렌타, 다른 엔테로박테리아시에, 엔테로박테리아시에 중, 엔테로코쿠스 중, 에리시펠로트리차시에 중, 유박테륨 비포르메, 유박테륨 비포르메, 유박테륨 돌리쿰, 유박테륨 중, 패칼리박테륨 프라우스니치, 푸소박테륨 중, 케랄라시에 중, 해모필루스 파라인플루엔자에, 다른 해모필루스, 헬리코박터 중, 다른 헬리코박터 라크노스피라시에, 라크노스피라시에 중, 락토바실러스 류테리, 락토바실러스 뮤코사에, 락토바실러스 제에, 락토바실러스 중, 락토바실라시에 중, 락토코쿠스 중, 류코노스토카시에 중, 메가모나스 중, 메가스파에라 중, 메타노브레비박터 중, 미추오켈라 몰타시다, 미추오켈라 중, 뮤시스피릴룸 샤에들레리, 오도리박터 중, 오스시우오스피라 중, 파라박테로이데스 디스타소니스, 파라박테로이데스 중, 파라프레보텔라 중, 파라프레보텔라시에 중, 파르비모나스 중, 페디오코쿠스 중, 다른 페디오코쿠스, 펩토코쿠스 중, 펩토니필루스 중, 펩토스트렙토코쿠스 아나에로비우스, 다른 펩토스트렙토코쿠스, 파스콜락토박테륨 중, 프레보텔라 코프리, 프레보텔라 중, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라시에, 프로테우스 중, 리케넬라시에 중, 로세부리아 파에시스, 로세부리아 중, 다른 루미노코카시에, 루미노코카시에 중, 루미노코쿠스 브로미이, 루미노코쿠스 그나부스, 루미노코쿠스 중, 다른 루미노코쿠스, 루미노코쿠스 토르케스, 슬라키아 중, S24-7 중, SMB53 중, 스트렙토코쿠스 안지노수스, 스트렙토코쿠스 루테시아에, 스트렙토코쿠스 중, 다른 스트렙토코쿠스, 수테렐라 중, 투리시박터 중, UC 불레이디아, UC 엔테로박테리아시에, UC 패칼리박테륨, UC 파라박테로이데스, UC 페디오코쿠스, 바리바쿨룸 중, 베일로넬라 중, 수테렐라, 투리시박터, UC 클로스트리디알스, UC 에리시펠로트리차시에, UC 루미노코카시에, 베일로넬라 파르볼라, 베일로넬라 중, 베일로넬라 디스파르, 및 바이셀라로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 투여된 항생제는 B. 프라질리스의 수 또는 병원성 효과를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 투여된 항생제는 장독소성 B. 프라질리스의 수 또는 병원성 효과를 감소시킨다.

[0091] 투여된 항생제의 타입 및 투여량은 염증성 질환 또는 장애의 특성, 대상체의 변형된 미생물총의 특징, 대상체의 병력, 투여 빈도, 투여 방식 등에 따라 광범위하게 달라질 것이다. 초기 용량은 더 클 수 있고, 이후에, 유지 용량이 더 작을 수 있다. 용량은 매주 또는 격주로 드물게 투여되거나, 유효 투여량 수준을 유지하기 위해 더 적은 용량으로 분할되고 매일, 반주 단위 등으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여된 항생제는 리포펩타이드, 플루오로퀴놀론, 케톨라이드, 세팔로스포린, 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 파로모마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 세파세트릴, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로글리신, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴, 세파피린, 세파트리진, 세파자플루르, 세파제돈, 세파졸린, 세프라딘, 세프록사딘, 세프테졸, 세파클로르, 세파만돌, 세프메타졸, 세포니시드, 세포테탄, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세푸조남, 세프카펜, 세프달록심, 세프디니르, 세프디토렌, 세페타메트, 세픽심, 세프메녹심, 세포디짐, 세포탁심, 세포포독심, 세프테람, 세프티부렌, 세프티오푸르, 세프티올렌, 세프티죽심, 세프트리악손, 세포페라존, 세프타지딤, 세프클리딘, 세페핌, 세플루프레남, 세포셀리스, 세포조프란, 세프피롬, 세프퀴놈, 세파클로메진, 세팔로람, 세파과롤, 세프카넬, 세페드롤로르, 세웬피돈, 세페트리졸, 세피비트릴, 세프마틸렌, 세프메피둠, 세포베신, 세폭사졸, 세프로틸, 세프수미드, 세프타롤린, 세프티옥사이드, 세푸라세딤, 이미페넴, 프리막신, 도리페넴, 메로페넴, 에르타페넴, 플루메퀸, 날리디스산, 옥살린산, 피로미드산, 피페미드산, 로속사신, 시프로플록사신, 에녹사신, 로메플록사신, 나디플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 페플록사신, 루플록사신, 발로플록사신, 가티플록사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 파주플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 토수플록사신, 클리나플록사신, 케미플록사신, 시타플록사신, 트로바플록사신, 프롤리플록사신, 아지트로마이신, 에르트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 록시트로마이신, 텔리트로마이신, 아목시실린, 암피실린, 바캄피실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 g, 페니실린 v, 피페라실린, 피밤피실린, 피브메실리남, 티카르실린, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설피속사졸, 트라이메토프림-설파메톡사졸, 데클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 리네졸리드, 클리다마이산, 메트로인다졸, 반코마이신, 반코신, 미코부틴, 리팜핀, 니트로푸란토인, 클로람페니콜, 또는 이들의 유도체 중 적어도 하나이다.

[0092] **프로바이오틱스**

[0093] 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 프로바이오틱 조성물은 대상체에 투여될 수 있다. 프로바이오틱 조성물은 단독으로, 또는 본 개시내용의 면역원성 조성물(예를 들어, 백신)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 프로바이오틱 조성물은 유효량의 적어도 한 타입(예를 들어, 속, 종, 균주, 하위-균주 등)의 박테리아, 또는 여러 타입의 박테리아의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프로바이오틱은 외과용 프로



아의 수를 감소시키기 위해 적어도 하나의 항생제를 투여하는 것 둘 모두에 의해 달성된다.

**[0105] 치료 방법**

**[0106]** 또한, 본 명세서에는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염)을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제, 장독소성 B. 프라질리스 균주를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 작용제는 예를 들어, 백신 또는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 대상체에 B. 프라질리스 균주에 의해 생성된 장독소의 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 작용제는 예를 들어, 백신 또는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법은 대상체에 백신 조성을 투여하는 것을 포함한다.

**[0107]** 일부 실시형태에서, IBD로 진단된 대상체를 치료하는 방법은 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된다. 일부 실시형태에서, IBD로 진단된 대상체를 치료하는 방법은 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 작용제의 투여 전에 IBD로 진단된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 작용제의 투여 후에 IBD로 진단된다.

**[0108]** 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법은 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출하고, 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법은 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출하고, 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, B. 프라질리스 균주 또는 독소의 존재를 검출하는 것은 작용제를 투여하기 전에 수행된다. 일부 실시형태에서, B. 프라질리스 균주 또는 독소의 존재를 검출하는 것은 작용제를 투여한 후에 수행된다. 일부 실시형태에서, B. 프라질리스 균주 또는 독소의 존재를 검출하는 것은 작용제를 투여하기 전 및 후 둘 모두에 수행된다.

**[0109]** 상기에 기술된 방법에서 사용하기 위한 생물학적 샘플은 예를 들어, 대변 샘플 또는 혈액 샘플(예를 들어, 진혈, 혈장 또는 혈청 샘플)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 세포, 조직, 또는 체액일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 생검을 통해 획득될 수 있다.

**[0110]** B. 프라질리스 균주 또는 B. 프라질리스 독소의 존재는 임의의 허용 가능한 방법을 이용하여 검출될 수 있다. 예를 들어, B. 프라질리스 균주의 존재는 16sRNA 유전자 시퀀싱을 이용하여 검출될 수 있다[예를 들어, 문헌 [Kozich et al., *Applied and Environmental Microbiology*, 79(17), 5112-5120 (2013)] 참조]. 일부 실시형태에서, 샘플(예를 들어, 대변 샘플)에서 B. 프라질리스 16sRNA 유전자(예를 들어, 서열번호 1 또는 이와 적어도 95% 동일한 서열)의 검출은 그러한 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 나타낸다.

**[0111]** B. 프라질리스 독소는 예를 들어, PCR-기반 방법을 이용하여 검출될 수 있다. PCR-기반 방법에서, DNA는 환자 대변 샘플(또는 다른 환자 샘플)로부터 추출될 수 있으며, 고려되는 DNA 영역은 적절한 프라이머를 사용하여 증폭될 수 있다. Bft를 검출할 때, 하기 예시적인 프라이머 쌍 중 하나 이상이 사용될 수 있다: 서열번호 5 및 6, 서열번호 7 및 8, 및 서열번호 9 및 10. 증폭된 산물의 존재는 이후에 겔 전기영동을 이용하여 시각화될 수 있다. Bft를 검출하기 위한 예시적인 PCR-기반 검정은 또한 문헌[Boleij et al., *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(2), 208-215, 2015; Odamaki et al., *Anaerobe*, 18(1), 14-18, 2012; 및 Franco et al., *Molecular Microbiology*, 45(4), 1067-1077, 2002]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌 각각은 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

**[0112]** B. 프라질리스 독소는 또한 비-PCR 기반 방법을 이용하여 검출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈액 샘플은 항-Bft 항체의 존재 또는 가용성 독소에 대해 시험될 수 있다. 일부 실시형태에서, B. 프라질리스 독소는 ELISA를 이용하여 검출될 수 있다. B. 프라질리스 독소의 존재를 결정하기 위한 예시적인 ELISA-기반 방법은 문헌 [Mootien, S., et al., *PLoS One*, Vol. 12, Issue 3 (2017); 및 Qadri, F., et al., *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, Vol. 3, Issue 5, (1996)]에 제공되며, 이러한 문헌은 각각 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

**[0113]** 일부 실시형태에서, 환자에 투여된 작용제는 Bft1, Bft2, 및 Bft3 중 적어도 하나를 결합하고/하거나 억제할 수

있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft1 및 Bft2를 결합하고/하거나 억제한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft1 및 Bft3을 결합하고/하거나 억제한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft2 및 Bft3을 결합하고/하거나 억제한다. 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft1, Bft2 및 Bft3을 결합하고/하거나 억제한다.

- [0114] 일부 실시형태에서, 작용제는 세포막에 결합된 Bft를 결합하고/하거나 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 분비된 Bft를 결합하고/하거나 억제할 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 세포내 Bft를 결합하고/하거나 억제할 수 있다.
- [0115] 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft 활성을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft 활성을 약 5% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 100% 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 Bft 활성을 약 95% 내지 100% 감소시킬 수 있으며, 예를 들어, 활성을 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 감소시킬 수 있다. E-카드헤린 방출은 Bft 활성의 판독으로서 이용될 수 있다. 이에 따라, 일부 실시형태에서, 작용제는 E-카드헤린 방출을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소시킬 수 있다.
- [0116] 일부 실시형태에서, 대상체에 투여된 작용제는 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간화된 항체이다. 항체는 예를 들어, 장독소성 B. 프라질리스에, 또는 이에 의해 생성된 장독소에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 Bft1, Bft2, 및 Bft3 중 적어도 하나에 결합한다.
- [0117] 일부 실시형태에서, 대상체에 투여된 작용제는 백신이다. 실시형태에서, 백신은 비활성화된 B. 프라질리스, 예를 들어, 장독소성 B. 프라질리스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 백신은 B. 프라질리스 장독소를 포함한다. B. 프라질리스 장독소는 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, B. 프라질리스 장독소는 재조합이다.
- [0118] 작용제는 약제 조성물에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제 조성물은 애쥬번트 및/또는 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 작용제는 대상체에 경구로 또는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 작용제는 경구로, 비경구로, 설하로, 경피로, 직장으로, 경점막으로, 국소로, 흡입을 통해, 협측 투여를 통해, 흉강내로, 정맥내로, 동맥내로, 위내로, 비강으로 복강내로, 피하로, 근육내로, 비강내로 척추강내로, 또는 관절내로, 또는 이들의 조합으로 투여된다. 작용제는 대상체에 1회 또는 1회 넘게 투여될 수 있다.
- [0120] 일부 실시형태에서, 1개 초과인 작용제는 대상체에 투여된다. 예를 들어, 2개 초과인 항체, 1개 초과인 백신, 1개 초과인 항생제 및/또는 1개 초과인 프로바이오틱은 대상체에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 작용제 및 제2 작용제는 대상체에 투여되며, 여기서, 제1 작용제 및 제2 작용제 각각은 독립적으로, 항체, 백신, 항생제, 및 프로바이오틱으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 제1 작용제 및 제2 작용제는 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 작용제는 제2 작용제 이전에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 작용제 및 제2 작용제는 치료학적으로 유효한 간격으로 투여된다.
- [0121] 일부 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 개, 고양이, 말, 또는 다른 가축 포유동물이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 18세이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18세 미만이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 미만이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 1세 미만이다.
- [0122] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 "활성 IBD"를 갖는다. 활성 IBD는 혈성 설사, 복통, 및 열과 같은 증상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 "비활성 IBD"를 갖는다. 비활성 IBD는 장 염증의 거의 없거나 전혀 없고 중증의 위장 질환이 없는 것과 관련이 있을 수 있다. IBD 환자가 "활성" 또는 "비활성" IBD를 갖는지의 여부는 궤양성 및 부정성 대장염을 갖는 대상체에 대해 의사 투여 활성 지수인 단순 임상 대장염 활성 지수(Simple Clinical Colitis Activity Index: SCCAI)[Walmsley, et al., *Gut*, 43(1), 29-32, 1998], 및 크론병을 갖는 대상체에 대해 하비 브래드쇼 지수(Harvey Bradshaw Index: HBI)[Harvey & Bradshaw,

*Lancet*, 1(8167), 514, 1980]를 이용하여 결정될 수 있다. 스코어가 4 초과인 대상체는 활성 질환을 갖는 것으로 간주된다.

- [0123] 일부 실시형태에서, 치료는 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시킨다. 전염증성 사이토카인의 감소는 혈액 샘플, 대변 샘플, 또는 생검 샘플에서 검출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 IL-1, IL-3, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TNF, IFN-감마, MIP-2, RANTES 및/또는 GM-CSF의 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 하나 또는 둘 모두의 수준을 감소시킨다.
- [0124] 추가 설명없이, 당업자는 전술한 설명 및 하기 예시적인 실시예를 이용하여, 본 개시내용의 조성을 제조하고 사용하고 청구된 방법을 실행할 수 있다고 여겨진다. 이에 따라, 하기 실시예는 바람직한 실시형태를 구체적으로 언급하고, 본 개시의 나머지 부분을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0125] **실시예**
- [0126] 하기 실시예는 오로지 예시 목적을 위해 제공되고, 달리 기술하지 않는 한 한정적인 것으로 의도되지 않는다. 이에 따라, 본 개시내용은 어떠한 방식으로든 하기 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되고, 오히려 본원 제공된 교시의 결과로서 입증되는 임의의 및 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0127] **실시예 1**
- [0128] *IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주는 마우스에서 맹장 염증을 유발시킴*
- [0129] 무균 마우스(N=3 내지 4)를 B. 프라질리스 독소 비발생(NTBF) 타입 균주 ATCC® 25285, 또는 상이한 IBD 대상체로부터 단리된 4개의 ETBF 균주 중 하나로 콜로니화하였다. 콜로니화 후 4일째에, 마우스를 희생시키고, 장 염증의 징후에 대해 검사하였다.
- [0130] IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주를 갖는 무균 마우스의 콜로니화는 자발적 맹장 염증을 유발시켰다. NTBF를 사용한 콜로니화는 달리, 시험된 각 ETBF 균주를 사용한 콜로니화는 ETBF 균주와 관련된 맹장 손상 및 염증에 대한 마커인, 맹장 중량의 유의미한 감소를 야기시켰다(도 1)[문헌[Rhee, K. J., et al., *Infection and Immunity*, 77(4), 1708-1718] 참조].
- [0131] 별도의 실험에서, 무균 마우스(N=5 내지 6)를 NTBF- 또는 ETBF-타입 균주, 또는 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주를 사용하여 콜로니화하였다. 콜로니화 후 3일째에, 마우스를 희생시키고, 맹장 조직을 색전화하였다. H&E 염색된 색전을 검사하고, 조직학적 스코어를 지정하였다. 도 2에 도시된 바와 같이, NTBF-타입 균주로 콜로니화된 마우스에서는 염증이 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다. 반대로, ETBF-타입 균주, 또는 IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주로 콜로니화된 마우스는 높은 수준의 염증을 갖는다. 이러한 차이는 통계학적으로 유의미한 것이다.
- [0132] 이식된 맹장 조직을 또한, 전염증성 사이토카인 IL-17 및 TNF의 존재에 대해 시험하였다. 도 4A에 도시된 바와 같이, IL-17 수준은 NTBF 균주로 콜로니화된 마우스와 비교하여, IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주로 콜로니화된 마우스에서 상승되었다. TNF 수준은 또한, ETBF-콜로니화된 마우스에서 상승되었다(도 4B).
- [0133] IBD 환자로부터 단리된 ETBF 균주가 또한 다양한 미생물총 백그라운드 환경에서 염증을 유발시키는지의 여부를 결정하기 위해, 무균 마우스를 ETBF 단독으로(모노콜로니화), 9-균주 합성 미생물총 균집과 조합하여(합성 미생물총), 건강한 환자로부터의 미생물총 샘플과 조합하여(건강한 미생물총) 콜로니화하였다. NTBF로 콜로니화된 마우스는 대조군으로 사용하였다.
- [0134] 콜로니화 후 5일째에, 대변 리포칼린2 수준을 측정함으로써 장 염증을 검사하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, IBD 환자로부터의 ETBF 균주는 모노콜로니화 하에서, 9-균주 합성 미생물총 균집에서, IBD 환자의 대변 미생물총에서(즉, 본 명세서에서 사용되는 ETBF 균주의 본래 소스(original source)), 건강한 사람으로부터의 전체 대변 미생물총에서 장 염증을 유발하였다.
- [0135] ETBF가 염증을 유발시키는 능력이 또한 조직학에 의해 확인되었다. 도 5A 및 도 5B는 9-균주 합성 미생물총 백그라운드의 맥락에서, NTBF 또는 ETBF(IBD 단리물) 균주로 콜로니화된 마우스로부터의 맹장 조직의 대표적인 조직학적 이미지이다. 도 5B에서, ETBF 콜로니화가 이러한 조직에서 염증의 수준을 급격하게 증가시킨다는 것이 분명하다.
- [0136] 종합해 보면, 이러한 데이터는 생리학적으로 관련된 콜로니화 존재비에서, ETBF가 숙주에 강력한 병원성을 발휘하여, 마우스에서 IBD-유사 질환을 유발시킬 수 있음을 나타낸다. 이에 따라, 이러한 데이터는 IBD 병인에서

ETBF에 대한 인과적 역할을 나타낸다.

[0137] 실시예 2

[0138] ETBF로 콜로니화된 인간 IBD 환자는 활성 질환에 걸릴 가능성이 더 높음

[0139] IBD 환자를 외래환자 클리닉에서 모집하였다. 환자가 사전 동의를 제공한 후, 이들에게 임상 정보뿐만 아니라 대변 샘플을 제공하도록 요청하였다. DNA를 약 25 내지 75mg의 대변 샘플로부터 추출하고, 16s rRNA 유전자 시퀀싱을 이용하여 0.05% 초과와 상대 존재비에서 B. 프라질리스를 보유한 대상체를 식별하였다. *bft* 독소 유전자의 존재를 후속하여 3개의 프라이머 세트(표 3)를 갖는 PCR 및 겔 전기영동을 이용하여 이러한 B. 프라질리스 양성 대상체 N=152 IBD 및 N=67 대조군에서 검정하였다. 프라이머 세트 중 2개 이상이 예상 크기의 밴드를 생성하는 경우 대상체는 ETBF 양성으로 간주되었다.

표 3

*bft*를 검출하기 위해 사용된 프라이머

명칭	서열 (5' 에서 3' 로)	증폭 산물 크기 (염기쌍)	서열번호
368-F	GAACCTAAAACGGTATATGT	368	5
368-R	GTTGTAGACATCCCCTGGC		6
Bft-F	GGATACATCAGCTGGGTTGTAG	296	7
Bft-R	GCGAACTCGGTTTATGCAGT		8
BFTF	CGCGGCATTATTAGCTGCATGTTCTAATG	991	9
P4	GATACATCAGCTGGGTTGTAGACATCCCA		10

[0140]

[0141] IBD 대상체의 질환 활성을 케양성 및 부정성 대장염을 갖는 대상체에 대해 의사 투여 활성 지수인 단순 임상 대장염 활성 지수(SCCAI)[Walmsley, et al., *Gut*, 43(1), 29-32, 1998], 및 크론병을 갖는 대상체에 대해 하비브래드쇼 지수(HBI)[Harvey & Bradshaw, *Lancet*, 1(8167), 514, 1980]를 이용하여 결정하였다. 스코어가 4 초과인 대상체는 활성 질환을 갖는 것으로 간주된다.

[0142] 도 8에 도시된 바와 같이, 건강한 대조군 환자의 약 10%(67명 중 7명)는 ETBF에 대해 양성인 것으로 시험되었다. 비활성 IBD를 갖는 환자의 약 6%(116명 중 7명), 및 활성 IBD를 갖는 환자의 약 22%(36명 중 8명)는 ETBF에 대해 양성인 것으로 시험되었다. 이러한 데이터는 ETBF로 콜로니화된 IBD 환자가 활성 형태의 질환을 가질 가능성이 더 높음을 나타낸다.

[0143] 실시예 3

[0144] Bft를 표적화하고 억제하는 항체

[0145] ETBF에 의해 생성된 독소인 Bft는 ETBF의 병원성 활성의 원인이다. 이에 따라, Bft의 억제는 IBD를 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 가능한 전략일 수 있다.

[0146] 이러한 가설을 시험하기 위해, 토끼를 재조합 Bft로 면역화하였다. 후속하여, 혈청을 획득하고, IgG를 정제하였다. 면역화전 및 면역화후 혈청으로부터의 정제된 토끼 IgG를 37°C에서 1시간 동안 재조합 Bft1과 함께 인큐베이션하고, 이후에 배양된 HT29 세포에 첨가하였다. 세포 배양물 상청액을 18시간 후에 수확하고, E-카드헤린 방출의 수준을 ELISA에 의해 측정하였다. 도 6에 도시된 바와 같이, 토끼 IgG는 항-Bft 과다면역 혈청으로부터 정제되었고, 면역화후 혈청 중화된 Bft 활성으로부터 정제되지 않았다.

[0147] 다음으로, HT29 세포를 18시간 동안 NTBF 또는 ETBF 균주의 배양 상청액(즉, 분비된 Bft를 함유함)으로, 대조군 또는 항-Bft 토끼 폴리클론 항체로 처리하였다. HT29 세포 배양물 상청액을 수확하고, E-카드헤린 방출을 표준 ELISA를 이용하여 측정하였다. 도 7에 도시된 바와 같이, 항-bft IgG는 Bft의 활성을 억제하였다. 항-bft IgG로의 처리 후, Bft 활성은 베이스라인 수준까지 감소되었으며, 이는 프로테아제 활성의 거의 완전한 억제를 나타내는 것이다.

[0148] 종합해 보면, 이러한 데이터는 항-Bft IgG가 Bft의 활성을 억제하고 ETBF 균주의 병원성을 감소시키기 위해 사

용될 수 있다는 것을 나타낸다.

- [0149] **실시예 4**
- [0150] *환자의 백신접종*
- [0151] 환자를 ETBF로 백신접종하고 이에 따라 IBD를 치료하거나 예방하기 위해, 재조합 B. 프라질리스 장독소는 공지된 독소 서열로부터 합성될 것이다. 장독소는 이후에 근육내 투여를 위한 백신으로서 제형화될 것이다. 백신 조성물은 환자에게 치료학적 유효량, 즉, 환자에서 장독소에 대한 면역 반응을 자극시키기에 충분한 양으로 투여될 것이다.
- [0152] **실시예 5**
- [0153] *IBD를 앓고 있는 환자를 치료함*
- [0154] 염증성 장 질환을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해, B. 프라질리스 장독소에 특이적으로 결합하고 중화시키는 인간화된, 단일클론 항체가 제공될 것이다. 항체는 환자에게 치료학적 유효량, 즉, ETBF 또는 ETBF에 의해 생성된 장독소의 양 또는 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양으로 투여될 것이다. 환자의 IBD가 존재하지 않거나 임상적으로 허용 가능한 수준까지 감소되는 경우의 증상이 나타날 때까지 필요한 경우 치료가 반복될 것이다.
- [0155] **본 개시내용의 넘버링된 실시형태**
- [0156] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 본 개시내용은 하기 넘버링된 실시형태를 기술한다:
- [0157] 1. 과민성 장 질환(IBD)으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된, 방법.
- [0158] 2. 실시형태 1에 있어서, 작용제가 항체인, 방법.
- [0159] 3. 실시형태 2에 있어서, 항체가 인간화된, 방법.
- [0160] 4. 실시형태 2 또는 실시형태 3에 있어서, 항체가 단일클론인, 방법.
- [0161] 5. 실시형태 2 내지 실시형태 4 중 어느 하나에 있어서, 항체가 B. 프라질리스 독소에 결합하는, 방법.
- [0162] 6. 실시형태 5에 있어서, B. 프라질리스 독소가 BFT1, BFT2, 및/또는 BFT3인, 방법.
- [0163] 7. 실시형태 6에 있어서, B. 프라질리스 독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나와 적어도 95% 또는 100% 동일한 서열을 갖는, 방법.
- [0164] 8. 실시형태 1에 있어서, 작용제가 백신인, 방법.
- [0165] 9. 실시형태 8에 있어서, 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는, 방법.
- [0166] 10. 실시형태 8에 있어서, 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 박테륨을 포함하는, 방법.
- [0167] 11. 실시형태 9에 있어서, 비활성화된 B. 프라질리스 장독소가 재조합인, 방법.
- [0168] 12. 실시형태 8 내지 실시형태 11 중 어느 하나에 있어서, 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.
- [0169] 13. 실시형태 12에 있어서, 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닌-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트라이아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라미드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0170] 14. 실시형태 1 내지 실시형태 13 중 어느 하나에 있어서, IBD가 크론병인, 방법.
- [0171] 15. 실시형태 14에 있어서, IBD가 궤양성 대장염인, 방법.

- [0172] 16. 실시형태 1 내지 실시형태 15 중 어느 하나에 있어서, IBD가 활성 IBD인, 방법.
- [0173] 17. 실시형태 1 내지 실시형태 15 중 어느 하나에 있어서, IBD가 비활성 IBD인, 방법.
- [0174] 18. 실시형태 1 내지 실시형태 17 중 어느 하나에 있어서, B. 프라질리스 균주가 B. 프라질리스의 장독소성 균주인, 방법.
- [0175] 19. 실시형태 18에 있어서, B. 프라질리스 균주가 BFT1, BFT2, 및 BFT3으로부터 선택된 독소를 생성하는, 방법.
- [0176] 20. 실시형태 19에 있어서, B. 프라질리스 독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나와 적어도 95% 또는 100% 동일한 서열을 갖는, 방법.
- [0177] 21. 실시형태 1 내지 실시형태 20 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 포유동물인, 방법.
- [0178] 22. 실시형태 21에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0179] 23. 실시형태 1 내지 실시형태 22 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 18세인, 방법.
- [0180] 24. 실시형태 1 내지 실시형태 22 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 18세 미만인, 방법.
- [0181] 25. 실시형태 1 내지 실시형태 24 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플이 혈액 샘플인, 방법.
- [0182] 26. 실시형태 1 내지 실시형태 24 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플이 대변 샘플인, 방법.
- [0183] 27. 실시형태 1 내지 실시형태 26 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 경구로 투여되는, 방법.
- [0184] 28. 실시형태 1 내지 실시형태 26 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 정맥내로 투여되는, 방법.
- [0185] 29. 실시형태 1 내지 실시형태 26 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 근육내로 투여되는, 방법.
- [0186] 30. 실시형태 1 내지 실시형태 26 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 피하로 투여되는, 방법.
- [0187] 31. 실시형태 1 내지 실시형태 30 중 어느 하나에 있어서, 작용제를 투여하는 것이 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0188] 32. 실시형태 31에 있어서, 작용제를 투여하는 것이 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0189] 33. 과민성 장 질환( IBD)으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 환자의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출함으로써 IBD로 진단된, 방법.
- [0190] 34. 실시형태 33에 있어서, 작용제가 항체인, 방법.
- [0191] 35. 실시형태 34에 있어서, 항체가 인간화된, 방법.
- [0192] 36. 실시형태 34 또는 실시형태 35에 있어서, 항체가 단일클론인, 방법.
- [0193] 37. 실시형태 33 내지 실시형태 36 중 어느 하나에 있어서, 항체가 B. 프라질리스 독소에 결합하는, 방법.
- [0194] 38. 실시형태 33 내지 실시형태 37 중 어느 하나에 있어서, B. 프라질리스 독소가 BFT1, BFT2, 및/또는 BFT3인, 방법.
- [0195] 39. 실시형태 38에 있어서, B. 프라질리스 독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나와 적어도 95% 또는 100% 동일한 서열을 갖는, 방법.
- [0196] 40. 실시형태 30에 있어서, 작용제가 백신인, 방법.
- [0197] 41. 실시형태 30에 있어서, 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는, 방법.
- [0198] 42. 실시형태 40에 있어서, 백신이 비활성화된 B. 프라질리스 박테륨을 포함하는, 방법.
- [0199] 43. 실시형태 41에 있어서, 비활성화된 B. 프라질리스 장독소가 재조합인, 방법.
- [0200] 44. 실시형태 40 내지 실시형태 43 중 어느 하나에 있어서, 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.
- [0201] 45. 실시형태 44에 있어서, 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라

독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산갈슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트라이아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 번역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0202] 46. 실시형태 33 내지 실시형태 45 중 어느 한 항에 있어서, IBD가 크론병인, 방법.
- [0203] 47. 실시형태 33 내지 실시형태 45 중 어느 한 항에 있어서, IBD가 궤양성 대장염인, 방법.
- [0204] 48. 실시형태 33 내지 실시형태 47 중 어느 한 항에 있어서, IBD가 활성 IBD인, 방법.
- [0205] 49. 실시형태 33 내지 실시형태 47 중 어느 한 항에 있어서, IBD가 비활성 IBD인, 방법.
- [0206] 50. 실시형태 33 내지 실시형태 49 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 포유동물인, 방법.
- [0207] 51. 실시형태 50에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0208] 52. 실시형태 33 내지 실시형태 51 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 18세인, 방법.
- [0209] 53. 실시형태 33 내지 실시형태 51 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 18세 미만인, 방법.
- [0210] 54. 실시형태 33 내지 실시형태 53 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플이 혈액 샘플인, 방법.
- [0211] 55. 실시형태 33 내지 실시형태 53 중 어느 하나에 있어서, 생물학적 샘플이 대변 샘플인, 방법.
- [0212] 56. 실시형태 33 내지 실시형태 55 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 경구로 투여되는, 방법.
- [0213] 57. 실시형태 33 내지 실시형태 55 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 정맥내로 투여되는, 방법.
- [0214] 58. 실시형태 33 내지 실시형태 55 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 근육내로 투여되는, 방법.
- [0215] 59. 실시형태 33 내지 실시형태 55 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 피하로 투여되는, 방법.
- [0216] 60. 실시형태 33 내지 실시형태 59 중 어느 하나에 있어서, 작용제를 투여하는 것이 대상체에서 하나 이상의 염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0217] 61. 실시형태 60에 있어서, 백신을 투여하는 것이 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0218] 62. 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 균주의 존재를 검출하는 단계 및 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0219] 63. 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체의 생물학적 샘플에서 B. 프라질리스 독소의 존재를 검출하는 단계 및 대상체에 B. 프라질리스 독소의 발현 또는 활성을 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0220] 64. 염증성 장 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 백신 조성물로서, 백신 조성물은 비활성화된 B. 프라질리스 장독소를 포함하는 백신 조성물.
- [0221] 65. 실시형태 64에 있어서, 염증성 장 질환이 크론병 또는 궤양성 대장염인, 백신 조성물.
- [0222] 66. 실시형태 64 또는 실시형태 65에 있어서, 비활성화된 B. 프라질리스 장독소가 재조합인, 백신 조성물.
- [0223] 67. 실시형태 64 내지 실시형태 66 중 어느 하나에 있어서, 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 백신 조성물.
- [0224] 68. 실시형태 64 내지 실시형태 67 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 애주번트를 포함하는 백신 조성물.
- [0225] 69. 실시형태 68에 있어서, 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인

산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트라이아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 백신 조성물.

- [0226] 70. 실시형태 64 내지 실시형태 69 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 경구 투여 또는 정맥내 투여를 위해 제형화된 백신 조성물.
- [0227] 71. 실시형태 64 내지 실시형태 69 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 근육내 투여 또는 피하 투여를 위해 제형화된 백신 조성물.
- [0228] 72. 대상체에서 염증성 간 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 실시형태 64 내지 실시형태 71 중 어느 하나의 백신 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0229] 73. 실시형태 72에 있어서, 대상체가 포유동물인, 방법.
- [0230] 74. 실시형태 73에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0231] 75. 실시형태 72 내지 실시형태 74 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 대상체에 1회 투여되는, 방법.
- [0232] 76. 실시형태 72 내지 실시형태 74 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 대상체에 1회 넘게 투여되는, 방법.
- [0233] 77. 실시형태 72 내지 실시형태 76 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 대상체에 경구 투여되는, 방법.
- [0234] 78. 실시형태 72 내지 실시형태 76 중 어느 하나에 있어서, 백신 조성물이 대상체에 근육내로 투여되는, 방법.
- [0235] 79. 실시형태 72 내지 실시형태 76 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 대상체에 근육내로 투여되는, 방법.
- [0236] 80. 실시형태 72 내지 실시형태 76 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 피하로 투여되는, 방법.
- [0237] 81. 실시형태 72 실시형태 80 중 어느 하나에 있어서, 백신을 투여하는 것이 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0238] 82. 실시형태 81에 있어서, 백신을 투여하는 것이 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0239] 83. 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 장독소성 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0240] 84. 실시형태 83에 있어서, 작용제가 백신을 포함하는, 방법.
- [0241] 85. 실시형태 84에 있어서, 백신이 비활성화된 박테륨을 포함하는, 방법.
- [0242] 86. 실시형태 84에 있어서, 백신이 비활성화된 장독소를 포함하는, 방법.
- [0243] 87. 실시형태 84 내지 실시형태 86 중 어느 하나에 있어서, 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.
- [0244] 88. 실시형태 87에 있어서, 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트라이아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0245] 89. 실시형태 84 내지 실시형태 88 중 어느 하나에 있어서, 백신이 대상체에 경구 투여되는, 방법.
- [0246] 90. 실시형태 84 내지 실시형태 88 중 어느 하나에 있어서, 백신이 대상체에 근육내로 투여되는, 방법.

- [0247] 91. 실시형태 84 내지 실시형태 88 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 근육내로 투여되는, 방법.
- [0248] 92. 실시형태 84 내지 실시형태 88 중 어느 하나에 있어서, 작용제가 피하로 투여되는, 방법.
- [0249] 93. 실시형태 83에 있어서, 작용제가 항체를 포함하는, 방법.
- [0250] 94. 실시형태 93에 있어서, 항체가 단일클론 항체인, 방법.
- [0251] 95. 실시형태 93 또는 실시형태 94에 있어서, 항체가 인간화된 항체인, 방법.
- [0252] 96. 실시형태 93 내지 실시형태 95 중 어느 하나에 있어서, 항체가 장독소성 B. 프라질리스에 결합하는, 방법.
- [0253] 97. 실시형태 93 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 항체가 장독소에 결합하는, 방법.
- [0254] 98. 실시형태 97에 있어서, 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0255] 99. 실시형태 93 내지 실시형태 98 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 포유동물인, 방법.
- [0256] 100. 실시형태 99에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0257] 101. 실시형태 93 내지 실시형태 100 중 어느 하나에 있어서, 작용제를 투여하는 것이 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0258] 102. 실시형태 101에 있어서, 작용제를 투여하는 것이 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0259] 103. 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 균주에 의해 생성된 장독소의 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0260] 104. 실시형태 103에 있어서, 작용제가 백신을 포함하는, 방법.
- [0261] 105. 실시형태 104에 있어서, 백신이 비활성화된 박테륨을 포함하는, 방법.
- [0262] 106. 실시형태 104에 있어서, 백신이 비활성화된 장독소를 포함하는, 방법.
- [0263] 107. 실시형태 104 내지 실시형태 106 중 어느 하나에 있어서, 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.
- [0264] 108. 실시형태 107에 있어서, 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산 칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포틸 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트라이아실, 올리고뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0265] 109. 실시형태 104 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 백신이 대상체에 경구로 또는 정맥내로 투여되는, 방법.
- [0266] 110. 실시형태 104 내지 실시형태 108 중 어느 하나에 있어서, 백신이 대상체에 근육내로 또는 피하로 투여되는, 방법.
- [0267] 111. 실시형태 98에 있어서, 작용제가 항체를 포함하는, 방법.
- [0268] 112. 실시형태 111에 있어서, 항체가 단일클론 항체인, 방법.
- [0269] 113. 실시형태 111 또는 실시형태 112에 있어서, 항체가 인간화된 항체인, 방법.
- [0270] 114. 실시형태 111 내지 실시형태 113 중 어느 하나에 있어서, 항체가 장독소성 B. 프라질리스에 결합하는, 방법.
- [0271] 115. 실시형태 111 내지 실시형태 113 중 어느 하나에 있어서, 항체가 장독소에 결합하는, 방법.
- [0272] 116. 실시형태 115에 있어서, 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는,

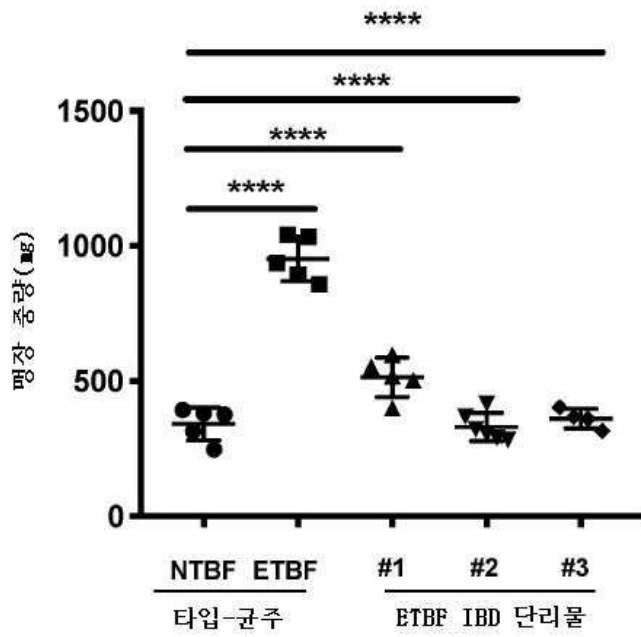
방법.

- [0273] 117. 실시형태 103 내지 실시형태 116 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 포유동물인, 방법.
- [0274] 118. 실시형태 117에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0275] 119. 실시형태 103 내지 실시형태 118 중 어느 하나에 있어서, 작용제를 투여하는 것이 대상체에서 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0276] 120. 실시형태 119에 있어서, 백신을 투여하는 것이 대상체에서 TNF 및 IL-17 중 적어도 하나의 수준을 감소시키는, 방법.
- [0277] 121. 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 대상체에 B. 프라질리스 균주의 수 또는 병원성 효과를 감소시키기 위한 작용제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0278] 122. 실시형태 121에 있어서, 작용제가 백신을 포함하는, 방법.
- [0279] 123. 실시형태 122에 있어서, 백신이 비활성화된 박테륨을 포함하는, 방법.
- [0280] 124. 실시형태 122에 있어서, 백신이 비활성화된 장독소를 포함하는, 방법.
- [0281] 125. 실시형태 122 내지 실시형태 124 중 어느 하나에 있어서, 백신이 애주번트를 포함하는, 방법.
- [0282] 126. 실시형태 125에 있어서, 애주번트가 완전 또는 불완전 프로인트 애주번트, RIBI, KLH 펩타이드, 콜레라 독소, E. 콜라이 열불안정성 독소, E. 콜라이 장독소, 살모넬라 독소, 나노입자-기반 애주번트, 알루미늄염, 인산 칼슘, 리포솜, 비로솜, 코클레에이트, 유로신, 고세균 지질, ISCOMS, 마이크로입자, 모노포스포릴 지질(MPL), N-아세틸-무라밀-L-알라닐-D-아이소글루타민(MDP), Detox, AS04, AS02, AS01, OM-174, OM-트라이아실, 올리고 뉴클레오타이드, 이중 가닥 RNA, 병원체-관련 분자 패턴(PAMP), TLR 리간드, 사포닌, 키토산, α-갈락토실세라마이드, 소분자 면역 강화제(SMIP), 사이토카인, 케모카인, DC Choi, PLA(폴리락트산) 마이크로입자, PLG(폴리[락타이드-코-글리콜라이드]) 마이크로입자, 폴리(DL-락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로입자, 폴리스타이렌(라텍스) 마이크로입자, 프로테오솜, 및 3',5'-사이클릭 다이구아닐산(c-다이-GMP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0283] 127. 실시형태 122 내지 실시형태 126 중 어느 하나에 있어서, 백신이 대상체에 경구로 또는 정맥내로 투여되는, 방법.
- [0284] 128. 실시형태 122 내지 실시형태 126 중 어느 하나에 있어서, 백신이 대상체에 근육내로 또는 피하로 투여되는, 방법.
- [0285] 129. 실시형태 121에 있어서, 작용제가 항체를 포함하는, 방법.
- [0286] 130. 실시형태 129에 있어서, 항체가 단일클론 항체인, 방법.
- [0287] 131. 실시형태 129 또는 실시형태 130에 있어서, 항체가 인간화된 항체인, 방법.
- [0288] 132. 실시형태 129 내지 실시형태 131 중 어느 하나에 있어서, 항체가 장독소성 B. 프라질리스에 결합하는, 방법.
- [0289] 133. 실시형태 129 내지 실시형태 131 중 어느 하나에 있어서, 항체가 장독소에 결합하는, 방법.
- [0290] 134. 실시형태 133에 있어서, 장독소가 서열번호 2 내지 서열번호 4 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0291] 135. 실시형태 121 내지 실시형태 134 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 포유동물인, 방법.
- [0292] 136. 실시형태 135에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.

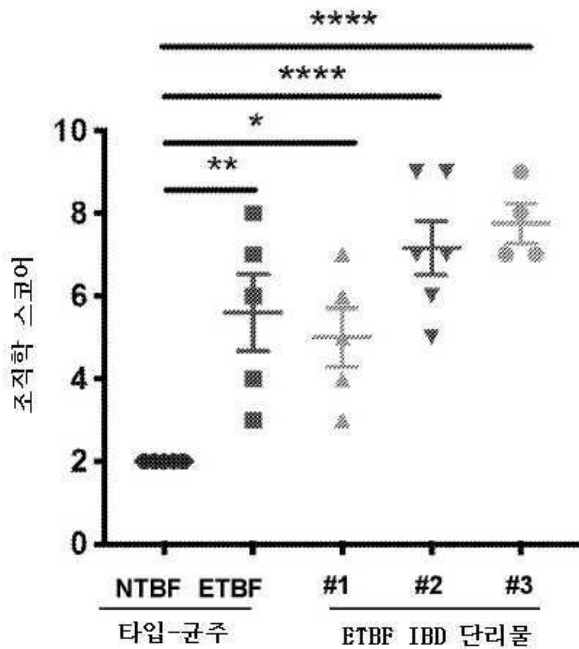
[0293] 본 명세서에서 인용된 각 및 모든 특허, 특허출원 및 공개문의 개시는 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 개시가 특정 실시형태에 대한 참고문헌을 포함하지만, 본 개시내용의 다른 실시형태 및 변형이 본 발명의 실제 사상 및 범위를 벗어나지 않고 당업자에 의해 고안될 수 있다는 것이 명백하다. 첨부된 청구범위는 이러한 모든 실시형태 및 동등한 변형예를 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

도면

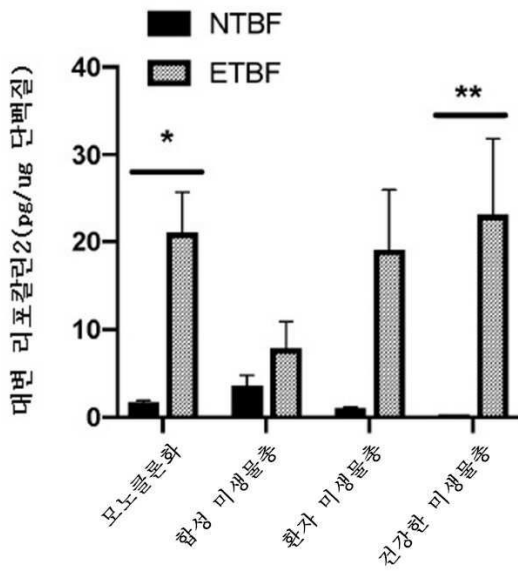
도면1



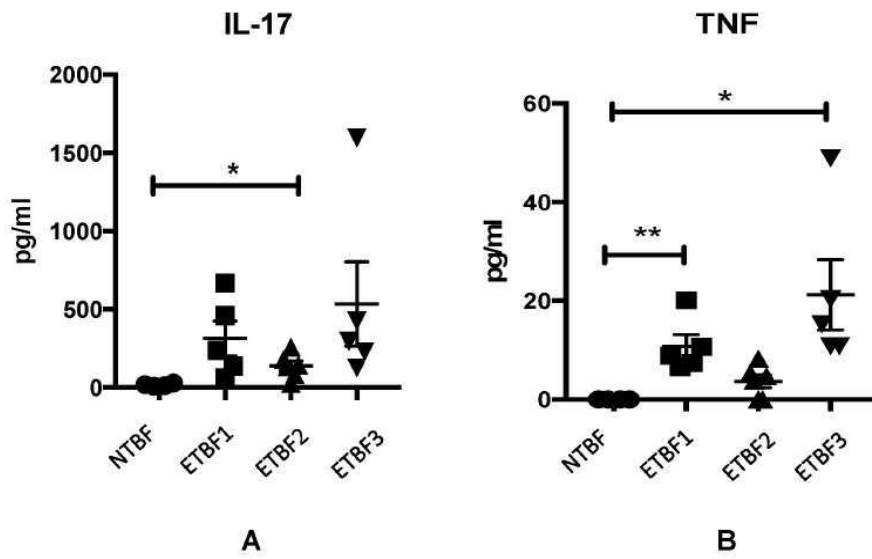
도면2



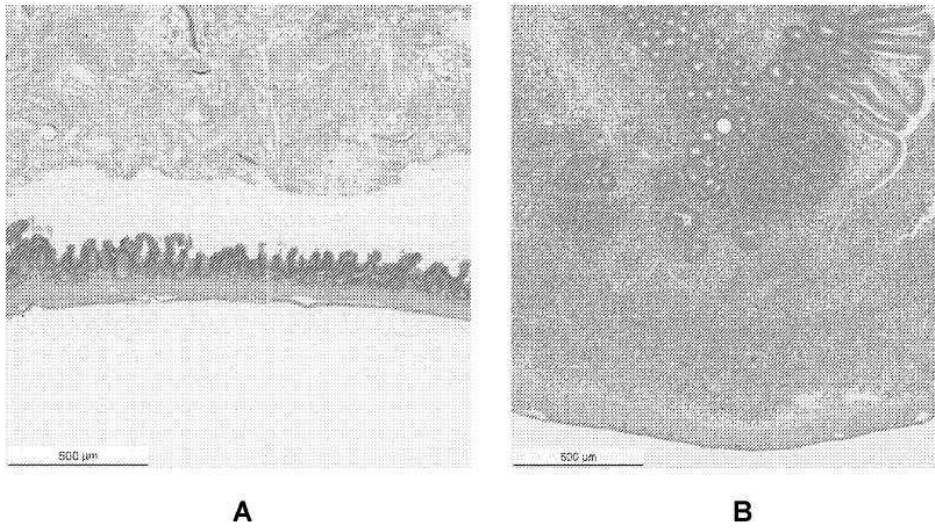
도면3



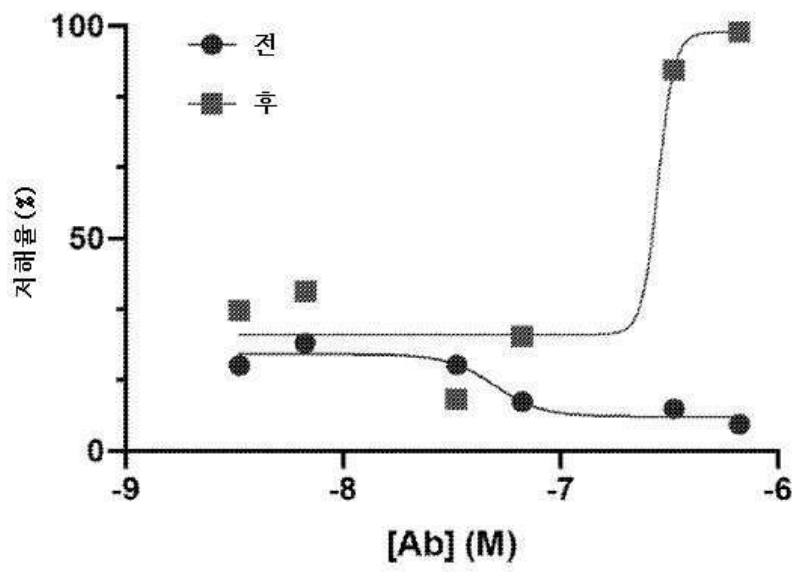
도면4



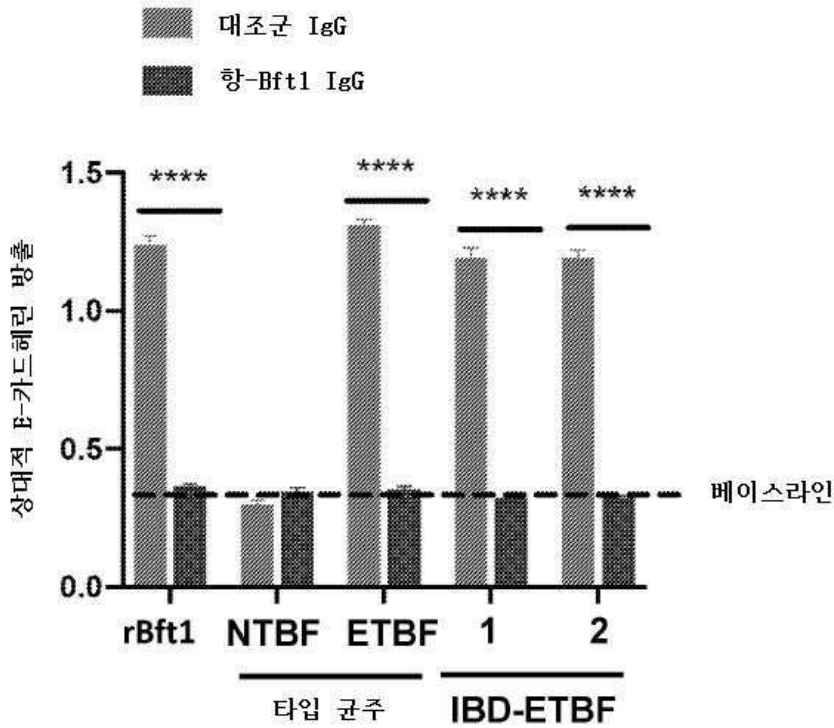
도면5



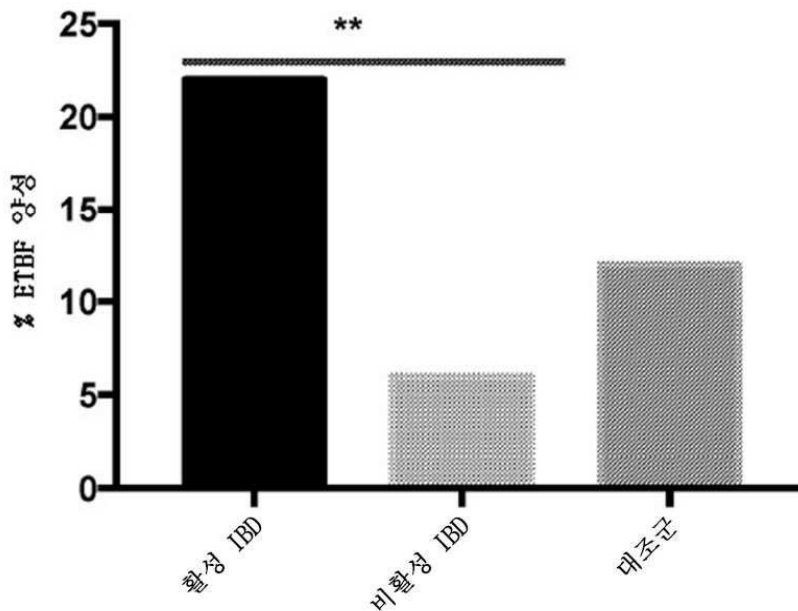
도면6



도면7



도면8



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Artizan Biosciences, Inc.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

<130> WO/2020/010254

<140> PCT/US2019/040601  
 <141> 2019-07-03  
 <150> US 62/693,798  
 <151> 2018-07-03  
 <160> 10  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 1275  
 <212> DNA  
 <213> Bacteroides fragilis  
 <400> 1

gcgcgattac tagcgaatcc agcttcacga agtcgggttg cagacttcga tccgaactga 60  
 gagaggattt tgggattagc atacggtcac ccgctagctg ccttctgtac cccccattgt 120

aacacgtgtg tagccccgga cgtaagggcc gtgctgattt gacgtcatcc ccaccttct 180  
 cacatcttac gacggcagtc tctccagagt cctcagcatg acctgttagt aactgaagat 240  
 aagggttgcg ctcgttatgg cacttaagcc gacacctcac ggcacgagct gacgacaacc 300  
 atgcagcacc ttcacagcgg tgattgctca ctgacatggt tccacatcat tccactgcaa 360  
 ttttaagccc ggtaaggttc ctgcgctatc atcgaattaa accacatggt cctccgcttg 420  
 tgcgggcccc cgtcaattcc tttgagtttc accgttgccg gcgtactccc caggtggaat 480  
 acttaatgct ttcgcttggc cgcttactgt atatcgcaaa cagcgagtat tcatcgttta 540

ctgtgtggac taccagggtg tctaactctg tttgataccc aactttcga gcatcagtgt 600  
 cagttgcagt ccagtgagct gccttcgcaa tgggagtct tegtatac taageatttc 660  
 accgctacac cacgaattcc gccacctct actgtactca agactgacag tatcaactgc 720  
 aattttacgg ttgagccgca ractttcaca actgacttac cagtccacct acgctccctt 780  
 taaaccaat aaatccggat aacgctcgga tctccgctat taccgcgct gctggcacgg 840  
 agttagccga tccttattca tataatacat acaaacagt atacatactg cactttattc 900  
 ttatataaaa gaagtttacg acccatagag ccttcatcct tcacgctact tggtgtgttc 960

aggctagcgc ccattgacca atattcctca ctgctgcctc ccgtaggagt ttggaccgtg 1020  
 tctcagttcc aatgtggggg accttctct cagaaccct atccatcgaa ggcttgggtg 1080  
 gccgttacct caccaacaac ctaatggaac gcatcccat cctttaccgg aatcctttaa 1140  
 taatgaaacc atgcggaatc attatgctat cgggtattaa tctttcttc gaaaggctat 1200  
 ccccagtaa agggcaggtt ggatacgtgt tactcaccg tgcgcccgtc gccggcaaag 1260

aaagcaagct ttctt

1275

<210> 2

<211> 405

<212> PRT

<213> Bacteroides fragilis

<400> 2

Met Phe Ile Leu Asn Phe Asn Lys Met Lys Asn Val Lys Leu Leu Leu

1                    5                    10                    15

Met Leu Gly Thr Ala Ala Leu Leu Ala Ala Cys Ser Asn Glu Ala Asp

                  20                    25                    30

Ser Leu Thr Thr Ser Ile Asp Ala Pro Val Thr Ala Ser Ile Asp Leu

                  35                    40                    45

Gln Ser Val Ser Tyr Thr Asp Leu Ala Thr Gln Leu Asn Asp Val Ser

                  50                    55                    60

Asp Phe Gly Lys Met Ile Ile Leu Lys Asp Asn Gly Phe Asn Arg Gln

65                    70                    75                    80

Val His Val Ser Met Asp Lys Arg Thr Lys Ile Gln Leu Asp Asn Glu

                  85                    90                    95

Asn Val Arg Leu Phe Asn Gly Arg Asp Lys Asp Ser Thr Ser Phe Ile

                  100                    105                    110

Leu Gly Asp Glu Phe Ala Val Leu Arg Phe Tyr Arg Asn Gly Glu Ser

                  115                    120                    125

Ile Ser Tyr Ile Ala Tyr Lys Glu Ala Gln Met Met Asn Glu Ile Ala

                  130                    135                    140

Glu Phe Tyr Ala Ala Pro Phe Lys Lys Thr Arg Ala Ile Asn Glu Lys

145                    150                    155                    160

Glu Ala Phe Glu Cys Ile Tyr Asp Ser Arg Thr Arg Ser Ala Gly Lys

                  165                    170                    175

Asp Ile Val Ser Val Lys Ile Asn Ile Asp Lys Ala Lys Lys Ile Leu

                  180                    185                    190

Asn Leu Pro Glu Cys Asp Tyr Ile Asn Asp Tyr Ile Lys Thr Pro Gln



Met Lys Asn Val Lys Leu Leu Leu Met Leu Gly Thr Ala Ala Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Ala Ala Cys Ser Asn Glu Ala Asp Ser Leu Thr Thr Ser Ile Asp Thr  
                   20                    25                    30

Pro Val Thr Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser Val Ser Tyr Thr Asp Leu  
                   35                    40                    45  
 Ala Thr Gln Leu Asn Asp Val Ser Asp Phe Gly Lys Met Ile Ile Leu  
                   50                    55                    60  
 Lys Asp Asn Gly Phe Asn Arg Gln Val His Val Ser Met Asp Lys Arg  
 65                    70                    75                    80  
 Thr Lys Ile Gln Leu Asp Asn Glu Asn Val Arg Leu Phe Asn Gly Arg  
                   85                    90                    95

Asp Lys Asp Ser Thr Ser Phe Ile Leu Gly Asp Glu Phe Ala Val Leu  
                   100                    105                    110  
 Arg Phe Tyr Arg Asn Gly Glu Ser Ile Ser Tyr Ile Ala Tyr Lys Glu  
                   115                    120                    125  
 Ala Gln Met Met Asn Glu Ile Ala Glu Phe Tyr Ala Ala Pro Phe Lys  
                   130                    135                    140  
 Lys Thr Arg Ala Ile Asn Glu Lys Glu Ala Phe Glu Cys Ile Tyr Asp  
 145                    150                    155                    160

Ser Arg Thr Arg Ser Ala Gly Lys Asp Leu Val Ser Val Lys Ile Asn  
                   165                    170                    175  
 Ile Asp Lys Ala Lys Lys Ile Leu Asn Leu Pro Glu Cys Asp Tyr Ile  
                   180                    185                    190  
 Asn Asp Tyr Ile Lys Thr Pro Gln Val Pro His Gly Ile Thr Glu Ser  
                   195                    200                    205  
 Gln Thr Arg Ala Val Pro Ser Glu Pro Lys Thr Val Tyr Val Ile Cys  
                   210                    215                    220

Leu Arg Glu Ser Gly Ser Thr Val Tyr Pro Asn Glu Val Ser Ala Gln  
 225                    230                    235                    240  
 Met Gln Asp Ala Ala Asn Ser Val Tyr Ala Val His Gly Leu Lys Arg





305                    310                    315                    320  
 Ser Tyr Asn Val Asn Thr Ala Ser Asp Phe Lys Ala Ser Gly Met Ser

                         325                    330                    335  
 Thr Thr Gln Leu Met Tyr Pro Gly Val Met Ala His Glu Leu Gly His

                         340                    345                    350  
 Ile Leu Gly Ala Asn His Ala Asp Asp Pro Lys Asp Leu Met Tyr Ser

                         355                    360                    365  
 Lys Tyr Thr Gly Tyr Leu Phe His Leu Ser Glu Lys Asn Met Asp Ile

                         370                    375                    380  
 Ile Ala Lys Asn Leu Gly Trp Glu Ile Ala Asp Gly Asp

385                    390                    395

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer 368-F

<400> 5

gaacctaaaa cggtatatgt 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer 368-R

<400> 6

gtttagaca tcccactggc 20

<210> 7

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

PCR primer Bft-F

<400> 7

ggatacatca gctgggttgt ag 22

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer Bft-R

<400> 8

gcgaactcgg tttatgcagt 20

<210> 9

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer BFTF

<400> 9

cgcggcatta ttagctgcat gttctaag 29

<210> 10

<211> 29

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PCR primer P4

<400> 10

gatacatcag ctgggttgta gacatcca 29