



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월11일

(11) 등록번호 10-2741265

(24) 등록일자 2024년12월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 3/06 (2006.01) *A61K 31/702* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07H 3/06 (2013.01)
A61K 31/702 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2020-7018744
 (22) 출원일자(국제) 2018년11월30일
 심사청구일자 2021년11월30일
 (85) 번역문제출일자 2020년06월29일
 (65) 공개번호 10-2020-0091438
 (43) 공개일자 2020년07월30일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/059501
 (87) 국제공개번호 WO 2019/106620
 국제공개일자 2019년06월06일
 (30) 우선권주장
 PA 2017 00680 2017년11월30일 덴마크(DK)
 PA 2017 00690 2017년12월05일 덴마크(DK)
 (56) 선행기술조사문헌
 W02017046711 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 글리콥 에이/에스
 덴마크, 회르스홀름 디케이-2970, 코글 알레 4
 (72) 발명자
 비그스네스, 루이스 크리스틴
 덴마크 코펜하겐 엔브이 2400 라브네홀름스바이 20
 맥코넬, 브루스
 스위스 라 투르 드 페일 1814 쉐맹 뒤 크레트 아 레이글르 2
 (74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 29 항

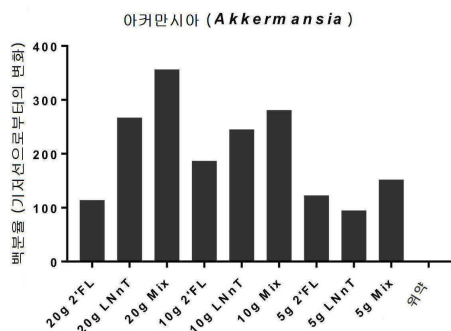
심사관 : 류동연

(54) 발명의 명칭 미생물총 조절을 위한 인간 밀크 올리고당 및 그의 합성 조성물

(57) 요약

본 발명은 인간의 위장관 내 미생물총을 조절하기 위한, 특히 인간의 장 미생물총 중 아커만시아 (*Akkermansia*)의 풍부도 (abundance)를 증가시키기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 1/00 (2018.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간의 위장관에서 아커만시아(*Akkermansia*)의 풍부도를 증가시키거나, 또는 그에 의해 인간에서 비-셀리악(non-coeliac) 밀 민감성을 포함한 식품 불내성/민감성을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 인간 밀크 올리고당(HMO)으로서,

상기 인간 밀크 올리고당은 1종 이상의 중성 HMO를 포함하거나, 그로 이루어진, 인간 밀크 올리고당.

청구항 2

제1항에 있어서,

인간 밀크 올리고당은 2'-FL, 3-FL, DFL, LNT, LNnT, 3'-SL, 6'-SL, LNFP-I 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 인간 밀크 올리고당.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서

상기 중성 HMO는 푸코실화된 HMO 및 비-푸코실화된 HMO의 혼합물인, 인간 밀크 올리고당.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 혼합물은 2'-FL과 DFL 중 하나 이상, 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 이루어진 것인, 인간 밀크 올리고당.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 혼합물은, 2'-FL 및 LNnT를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 이루어지거나, 또는 4:1 내지 1:1의 질량비로 2'-FL 및 LNnT를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 이루어진 것인, 인간 밀크 올리고당.

청구항 7

인간의 위장관에서 아커만시아(*Akkermansia*)의 풍부도를 증가시키거나, 또는 그에 의해 인간에서 비-셀리악 밀 민감성을 포함한 식품 불내성/민감성을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 유효량의, 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 기재된 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g, 또는 3 g 내지 7 g의 HMO를 함유하는 약학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

인간 밀크 올리고당(HMO)이 경구로 또는 장으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서,

위장관의 점액 층에서 아커만시아의 풍부도가 증가되는, 약학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서,

결장에서 아커만시아의 풍부도가 증가되는, 약학적 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서,

비피도박테리움 (*Bifidobacterium*)의 풍부도 또한 증가되는, 약학적 조성물.

청구항 13

제7항에 있어서,

상기 조성물의 투여 전과 비교하여, 장 투과성을 향상시키고 및/또는 인슐린 감수성을 증가시키는, 약학적 조성물.

청구항 14

제7항에 있어서,

HMO의 양은 항-염증 면역 반응을 유도하기에 충분한 것인, 약학적 조성물.

청구항 15

제7항에 있어서,

HMO가 인간에게 14일 이상의 기간 동안 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 16

제7항에 있어서,

HMO가 하루에 1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g, 또는 3 g 내지 7 g의 양으로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 17

제7항에 있어서,

- 7 일 이상의 기간 동안인 제1 단계에서, 제1 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 약학적 조성물, 및

- 7 일 이상의 추가 기간 동안인 제 2 단계에서, 제2 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 약학적 조성물

을 인간에게 장으로 투여하는 단계를 포함하는 방법에 사용되는 약학적 조성물로서,

상기 제1 양은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 효과적이고, 상기 제2 양은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 유지하는 데 효과적인, 약학적 조성물.

청구항 18

인간의 위장관에서 아커만시아(*Akkermansia*)의 풍부도를 증가시키거나, 또는 그에 의해 인간에서 비-셀리악 및 민감성을 포함하는 식품 불내성/민감성을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 유효량의, 제1항, 제2항 및 제 4항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 기재된 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 14 회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 약학적 팩.

청구항 19

제18항에 있어서,

각각의 일일 투여량이 1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g, 또는 3 g 내지 7 g의 HMO를 함유하는, 약학적 팩.

청구항 20

인간의 위장관에서 아커만시아(*Akkermansia*)의 풍부도를 증가시키는 데 사용하기 위한, 유효량의, 제1항, 제2항 및 제4항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 기재된 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)을 포함하는 영양 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g, 또는 3 g 내지 7 g의 HMO를 함유하는 영양 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서,

인간 밀크 올리고당(HMO)이 경구로 또는 장으로 투여되는, 영양 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서,

위장관의 점액 층에서 아커만시아의 풍부도가 증가되는, 영양 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서,

결장에서 아커만시아의 풍부도가 증가되는, 영양 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서,

비피도박테리움 (*Bifidobacterium*)의 풍부도 또한 증가되는, 영양 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서,

상기 조성물의 투여 전과 비교하여, 장 투과성을 향상시키고 및/또는 인슐린 감수성을 증가시키는, 영양 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서,

HMO의 양은 항-염증 면역 반응을 유도하기에 충분한 것인, 영양 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서,

HMO가 인간에게 14일 이상의 기간 동안 투여되는, 영양 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서,

HMO가 하루에 1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g, 또는 3 g 내지 7 g의 양으로 투여되는, 영양 조성물.

청구항 30

제20항에 있어서,

- 7 일 이상의 기간 동안인 제1 단계에서, 제1 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 영양 조성물, 및
 - 7 일 이상의 추가 기간 동안인 제 2 단계에서, 제2 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 영양 조성물
- 을 인간에게 장으로 투여하는 단계를 포함하는 방법에 사용되는 영양 조성물로서,

상기 제1 양은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 효과적이고, 상기 제2 양은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 유지하는 데 효과적인, 영양 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인간의 위장관 내 미생물총을 조절하기 위한, 특히 인간의 장 미생물총 중 아커만시아 (*Akkermansia*)의 풍부도 (abundance)를 증가시키기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간의 장은 10^{13} 내지 10^{14} 개의 박테리아 세포를 보유하고 있으며 박테리아의 수는 신체의 총 세포 수보다 10 배나 많은 것으로 추정된다. 인간 장의 미생물총은 복잡하고 매우 역동적인 미생물 생태계이며, 이는 병원체에 대한 방어, 면역 조절 기능의 유도, 영양소 처리 및 대사 기능을 비롯한 그의 인간 숙주를 위한 수많은 중요한 기능을 제공한다. 장 미생물은 인간의 건강을 보존하는 데 중요한 다양한 군 (population)으로 구성되며, 최근의 연구는 장 박테리아 군 내 불균형을 장의 염증성 질환 및 장 외 염증성 질환과 연관시킬 수 있었다.

[0003] 장 점액은 두 개의 층으로 구성되는데; 박테리아가 없는 내층 및 두꺼운 외곽 층으로, 이는 공생 박테리아에 의해 콜로니화되고 분해되는 것이다. 결장 점액은 복합적인 유체를 구성하는데, 이 유체에는 겔-형성 뮤신이 풍부하다. 뮤신은 하이드록시 아미노산 클러스터에 부착되는 풍부하고 다양한 O-결합 글리칸을 특징으로 하는 거대 당단백질이다. 오로지 일부 특정 장 박테리아 (점액-콜로니화 박테리아)만이 뮤신을 영양원으로 사용할 수 있는데, 이는, 이들이 뮤신 글리칸의 분해에 필요한 효소적 장치를 가지고 있기 때문이다. 점액-콜로니화 박테리아는 장의 병원체에 대해서 숙주를 보호하고 미생물총의 복원에 기여하며 숙주 반응에 영향을 줄 수 있다. 아커만시아 (*Akkermansia*)(박테리아 중 *Akk. muciniphila*) 포함)는 인간 장 미생물총에서 가장 풍부한 점액-콜로니화 박테리아 중 하나이며 인간에서 동정되는 몇 안되는 핵심 미생물 중 하나이다. 아커만시아는, 효소: 시알리다아제, 푸코시다아제, N-아세틸-β-글루코사미니다아제 및 GlcNAc-술파타아제를 코딩하는 유

전자의 존재로 인해 점액을 유일한 탄소 및 질소원으로서 이용할 수 있다. 루미노코쿠스 그나부스 (*Ruminococcus gnavus*)(염증성 장 질환과 관련된 또 다른 점액-콜로니화 박테리아)와 아커만시아의 뮤신-분해 효소에 대한 생화학적 분석은 그들의 표현형에 있어 현저한 차이가 있음을 밝혔다. R. 그나부스의 경우, 이기적인 표현형이 밝혀진 반면, 아커만시아는 영양 사슬 (trophic chain)을 자극했던 표현형과 호환되었다. 이는 아커만시아가 점막 군집 (community)의 존재를 유도하는데 관련되어 있음을 시사한다.

[0004] 여러 연구는 인간의 다양한 장애와 질환에서 아커만시아 풍부도의 감소를 보고하였다. 이들 중 대다수는 염증성 장 질환과 같은 장 질환을 포함하지만, 또한 장-외 질환, 예컨대 아토피, 비만, 2형 당뇨병, 고혈압, 간 질환 및 자폐증을 포함한다. 이는, 아커만시아가 상기 언급된 질환에서 소실된 방어 및/또는 항염 작용과 관련되어 있음을 나타낸다.

[0005] 몇몇 전임상 연구는 Akk. 뮤시니필라가, 상피 완전성 (점액 두께) 복원, 대사 내독소 혈증 (혈청 LPS) 감소 및 포도당 내성과 같은 대사 프로파일 개선을 비롯한 설치류에서의 고-지방 식이의 해로운 대사 특징에 대항할 수 있음을 보여주었다. 이는, 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 증상의 개선을 나타낸다. 또한, Akk. 뮤시니필라가, 장 내 조절 T 세포 및 술잔 세포의 수를 증가시켜, 면역 신호 및 점액 생성을 결과할 수 있다는 것도 나타났다. 더하여, Akk. 뮤시니필라는, 뉴클레오타이드 올리고머화 도메인 유사 수용체 및 톨-유사 수용체 (TLR)에 영향을 미치는 그의 능력에 대해 연구되었다. 이들 수용체는 면역 조절에서 중요한 역할을 하고 면역계에 의한 박테리아 성분의 인식에 직접 관여되어 있는 막 및 세포내 단백질의 특수 그룹이다. 한 연구는 Akk. 뮤시니필라가 TLR2와 특이적으로 상호 작용함을 보여주었다. 이 수용체는 장 항상성 및 숙주 대사 조절에 중요하며, 이의 기능 장애는 비-셀리악 밀 민감성 (non-coeliac wheat sensitivity), IBD 및 IBS와 같은 질환과 관련이 있다. 이는, 아커만시아가, 점액 생성을 자극하고 (예를 들어, 점액 두께에 따라) 조절 면역 반응을 유도하는 양자 모두에 의함으로써 숙주와 능동적으로 소통하고 있음을 나타낸다.

[0006] 그들의 성장과 대사 활성 (예컨대, SCFA 생산)을 촉진하는 특정한 장 내 박테리아에 대한 선택적 자극은, 면역 및 대사 기능을 조절할 수 있는 유익한 장 내 미생물 군집을 만드는 데 도움이 될 수 있다. 예를 들어, 한 연구는 프리토올리고당을 소비하면 아커만시아 군이 증가하고 숙주 건강이 향상되었다고 개시하였다. 그러나, 일부 개체는 프리토올리고당에 민감하고, 팽만감, 복통 및 헛배부름 증가와 같은 부작용이 발생한다.

[0007] 또한, 아커만시아의 반복 투여는 비만 및 관련 장애와 관련되는 몇몇 기저 기능 장애, 즉 대사 기능 장애, 높은 혈중 지질다당류 (LPS) 수준과 관련된 저급 염증 상태 및 내장 장벽 기능 손상에 영향을 미친다고 기술되어 있다 (WO 2014/076246). 따라서, 프로바이오틱 보충제로 아커만시아를 투여하는 것이 접근 방법이 될 수 있다. 그러나, 어떠한 아커만시아 프로바이오틱도 식품 용도로 승인되지 않았으며, 외인성 유기체의 첨가는 유익한 효과를 완전히 촉진하기에 충분하지 않을 수 있다.

[0008] 인간 밀크 올리고당 (HMO)은 인간 밀크에서 발견되는 가용성 글리칸의 이중 혼합물이다. 이는 인간 밀크에서 락토오스 및 지질에 이어 세 번째로 풍부한 고형 성분이며 5-25 g/l의 농도로 존재한다 (Bode: *Human milk oligosaccharides and their beneficial effects*, in: Handbook of dietary and nutritional aspects of human breast milk (Zibadi et al., eds.), pp. 515-31, Wageningen Academic Publishers (2013)). HMO의 구조는 점액에서 발견되는 O-글리칸 및 인간 세포에서 발견되는 N-글리칸과 유사하다. HMO는 소장에서 효소적 가수 분해에 대해 저항성이고, 따라서 대부분 소화되지 않고 흡수되지 않는다. 결장에 도달하는 대부분의 HMO는 특정 박테리아의 성장을 선택적으로 자극함으로써 내장 생태계를 조형하는 기질로서 작용한다. HMO는 유아의 내장 미생물총을 실질적으로 조절하고 조제-식이 유아와 모유-식이 유아의 미생물총 차이에 결정적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 그러나 HMO가 아커만시아의 성장을 자극하는 성인 미생물총 군집에 영향을 줄 수 있는지는 알려져 있지 않다.

[0009] 탄수화물 발효 중 생성된 단쇄 지방산 (아세테이트, 프로피오네이트 및 부티레이트)과 같은 대사 최종 생성물은 또한 장 기능성 및 아커만시아의 유리한 특성에 기여한다. 아커만시아는 뮤신 분해의 결과로서 아세테이트 및 프로피오네이트를 생성한다. 이러한 대사 산물은 미생물총 상호 작용 및 숙주 반응에 영향을 줄 수 있다. 아세테이트는 다른 점막 박테리아의 성장과 대사 활성을 자극하고 점액층을 통과하여 장 세포에 도달하는 병원성 박테리아에 대한 콜로니화 저항성을 제공할 수 있다. 프로피오네이트는 Gpr43 및 Gpr41 수용체를 통해 숙주에게 신호를 전달할 수 있다. 이는, 숙주의 발현 장치에서 반응 캐스케이드를 촉발할 수 있고 다른 신호 전달 경로와 함께 면역 조절 및 대사 신호 전달을 결과할 수 있다. 또한, 아커만시아는 뮤신 분해의 최종 생성물로서 부티레이트를 생산하지 않지만, 내장 내 부티레이트-생성 박테리아에 의한 아세테이트에 대한 대사적 교차-공급의 중요성이 입증되었다. 부티레이트는 결장 세포의 주요 에너지원이며, 뮤신 유전자 및 타이트 정션 발현을 변경함

으로써 정상적인 결장 점막의 물리적 및 기능적 완전성을 조절하는 것으로 보고되었다. 또한, 부티레이트는 면역 세포의 균형을 유지하는 면역 조절 효과를 가지며, 뇌-유래 신경 영양 인자 및 교세포-유래 신경 영양 인자의 발현에 영향을 주어 뉴런 조절을 이끌 수 있다.

[0010] 따라서, 인간, 바람직하게는 비-유아 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 효과적으로 증가시키기 위한 수단, 바람직하게는 경구 또는 장 투여 수단, 더욱 바람직하게는 식이 수단에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명의 제1 측면은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 사용하기 위한 인간 밀크 올리고당 (HMO)에 관한 것이다. 바람직하게는, HMO는 인간에서:

- [0013] - 장 병원성 감염,
- [0014] - 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 장애,
- [0015] - 내장 장벽 기능 손상,
- [0016] - 비-셀리악 밀 민감성과 같은 식품 불내성/민감성
- [0017] - 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동과 같은 뇌 내장 장애,
- [0018] - 자폐증 유사 행동, 및/또는
- [0019] - 위장관 상태와 관련된 염증

[0020] 을 치료 또는 예방하기 위해 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 사용하기 위한 것이다.

[0021] 본 발명의 제2 측면은 바람직하게는 인간에서:

- [0022] - 장 병원성 감염,
- [0023] - 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 장애,
- [0024] - 내장 장벽 기능 손상,
- [0025] - 비-셀리악 밀 민감성과 같은 식품 불내성/민감성
- [0026] - 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동과 같은 뇌 내장 장애,
- [0027] - 자폐증 유사 행동, 및/또는
- [0028] - 위장관 상태와 관련된 염증

[0029] 을 치료 또는 예방하기 위하여, 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 사용하기 위한 인간 밀크 올리고당을 포함하는 합성 조성물이다.

[0030] 합성 조성물은 영양 또는 약학 조성물일 수 있다.

[0031] HMO는 중성 HMO 또는 산성 HMO일 수 있다. 중성 HMO는 하나 이상의 푸코실화된 HMO 또는 하나 이상의 비-푸코실화된 HMO일 수 있다. 바람직하게는, HMO는 2'-FL, 3-FL, DFL, LNT, LNnT, 3'-SL, 6'-SL, LNFP-1 또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, HMO는,

[0032] 2'-FL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상;

[0033] 2'-FL과 DFL 중 하나 이상 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상 (예컨대, 2'-FL, DFL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상);

[0034] 2'-FL 및 6'-SL;

[0035] DFL 및 6'-SL;

[0036] 2'-FL, DFL 및 6'-SL;

- [0037] 2'-FL, 6'-SL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상; 및
- [0038] 2'-FL, DFL, 6'-SL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상
- [0039] 을 포함하거나, 이들로 이루어지거나, 이들로 본질적으로 이루어진다.
- [0040] 본 발명의 제3 측면은 유효량의 인간 밀크 올리고당 (HMO)을 인간에게 경구 또는 장 투여하는 단계를 포함하는, 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 방법이다. 바람직하게는, 아커만시아의 풍부도는 위장관의 점막 층에서 증가되고; 더 바람직하게는 결장; 예를 들어, 원위 결장에서 증가된다. 바람직하게는, HMO는 약 14 일 이상, 보다 바람직하게는 약 21 일 이상의 기간 동안 인간에게 투여된다. 또한, 바람직하게는, 인간은 1 일당 약 1 g 내지 약 15 g의 HMO의 양, 보다 바람직하게는 1 일당 약 2 g 내지 약 10 g의 양을 투여받는다. 예를 들어, 인간은 1 일당 약 3 g 내지 약 7 g을 투여받을 수 있다. "약"은 $\pm$ 5%를 의미한다.
- [0041] 제3 측면의 한 구체예에서, 상기 방법은:
- [0042] (a) 약 7 일 이상의 기간 동안인 제1 단계에서 (치료 또는 초기 치료 단계라고도 함):
- [0043] - 제1 양의 인간 밀크 올리고당 또는
- [0044] - 제1 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 합성 조성물을, 및
- [0045] (여기서, 제1 양은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 효과적이다)
- [0046] (b) 추가 기간, 바람직하게는 약 7 일 이상의 기간 동안인 제 2 단계에서 (유지 단계라고도 함):
- [0047] - 제2 양의 인간 밀크 올리고당 또는
- [0048] - 제2 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 합성 조성물을,
- [0049] (여기서, 제2 양은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 유지하는데 효과적이다)
- [0050] 인간, 바람직하게는 비-유아 인간에게, 장 내로, 바람직하게는 경구로 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, HMO는 약 14 일 이상, 보다 바람직하게는 약 21 일 이상, 예를 들어 최대 약 28 일의 기간 동안 제1 단계에서 투여된다. 또한 바람직하게는, 제2 단계의 추가 기간은 약 21 일 이상, 예를 들어 약 28 일 이상이다. 환자는 제1 단계 동안 고용량 및 제2 단계 동안 저용량을 투여받을 수 있다. 제1 단계 동안 투여되는 투여량은 바람직하게는 하루에 약 3 g 내지 약 10 g (예를 들어, 하루에 약 4 g 내지 약 7.5 g)이고, 제2 단계 동안 투여되는 투여량은 바람직하게는 하루에 약 2 g 내지 약 7.5 g이다 (예를 들어, 하루에 약 2 g 내지 약 5 g).
- [0051] 본 발명의 제4 측면은 인간의 장 병원성 감염의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0052] 본 발명의 제5 측면은 2형 당뇨병, 비만 및/또는 간 질환을 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 투여되는 양은 대상체에서 장 투과성을 개선 및/또는 인슐린 감수성을 증가 및/또는 체중 감소를 촉진하기에 충분하다.
- [0053] 본 발명의 제6 측면은 염증 관련 위장관 질병 상태를 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 위장관 질병 상태는 장 질환 (intestinal bowel disease) 또는 과민성 장 증후군일 수 있다. 바람직하게는, HMO의 양은 항-염증성 면역 반응을 유도하기에 충분하다.
- [0054] 본 발명의 제7 측면은 뇌 내장 장애를 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 뇌 내장 장애는 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동일 수 있다.
- [0055] 본 발명의 제8 측면은 식품 불내성/민감성을 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 식품 불내성/민감성은 비-셀리악 밀 민감성일 수 있다.
- [0056] 본 발명의 제9 측면은 내장 장벽 기능이 손상된 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간

의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다.

[0057] 본 발명의 제10 측면은 자폐증-유사 행동을 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다.

[0058] 본 발명의 제4 내지 제10 측면 중 어느 하나에서, HMO는 바람직하게는 약 14 일 이상, 보다 바람직하게는 약 21 일 이상의 기간 동안 인간에게 투여된다.

[0059] 본 발명의 제4 내지 제10 측면 중 어느 하나에서, 인간은 바람직하게는 하루에 1 g 내지 15 g 양의 HMO, 보다 바람직하게는 하루에 2 g 내지 10 g 양을 투여받는다. 예를 들어, 인간은 하루에 3 g 내지 7 g을 투여받을 수 있다.

[0060] 본 발명의 제11 측면은 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키는데 사용하기 위한, 바람직하게는 인간에서:

- [0061] - 장 병원성 감염,
- [0062] - 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 장애,
- [0063] - 내장 장벽 기능 손상,
- [0064] - 비-셀리악 밀 민감성과 같은 식품 불내성/민감성
- [0065] - 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동과 같은 뇌 내장 장애,
- [0066] - 자폐증 유사 행동, 및/또는
- [0067] - 위장관 상태와 관련된 염증

[0068] 을 치료 또는 예방하기 위한, 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당 (HMO)의 14 회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 팩에 관한 것이다.

[0069] 바람직하게는, 각각의 투여량은 약 1 g 내지 약 15 g의 인간 밀크 올리고당, 보다 바람직하게는 약 2 g 내지 약 10 g, 예를 들어 약 3 g 내지 약 7 g을 함유한다. 바람직하게는, 팩은 21 회 이상의 개별 일일 투여량, 보다 바람직하게는 28 회 이상의 일일 투여량, 예를 들어 35 일 이상의 일일 투여량을 포함한다. 팩은 사용을 위한 지침을 포함할 수 있다.

[0070] 본 발명의 제 12 측면은,

[0071] 다음 중 하나 이상을 앓고 있는 환자의 식이 관리에 있어서:

- [0072] - 장 병원성 감염,
- [0073] - 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 장애,
- [0074] - 내장 장벽 기능 손상,
- [0075] - 비-셀리악 밀 민감성과 같은 식품 불내성/민감성
- [0076] - 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동과 같은 뇌 내장 장애,
- [0077] - 자폐증 유사 행동, 및/또는
- [0078] - 위장관 상태와 관련된 염증,
- [0079] - 1종 이상의 인간 밀크 올리고당 (HMO)
- [0080] - 1종 이상의 인간 밀크 올리고당 (HMO)을 포함하는 합성 조성물, 또는
- [0081] - 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당의 14 회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 팩의 용도이다.

[0082] 본 발명의 모든 측면에서, 인간은 바람직하게는 비-유아 인간이다.

[0083] **도면의 설명**

- [0084] 도 1은 인간 임상 시험에서 위약 그룹과 비교한 9 개 치료 그룹에서의 아커만시아 풍부도의 백분율 변화를 보여 준다 (실시예 1 참조).
- [0085] 도 2는 HMO가 3 주의 치료 기간 동안 공급되었을 때 시험관내 장 모델에서 아커만시아의 백분율 변화를 보여 준다.
- [0086] **발명의 상세한 설명**
- [0087] 놀랍게도, 인간에게의 인간 밀크 올리고당 (HMO)의 투여가, 위장관의 미생물총 중 아커만시아의 풍부도를 우선적으로 증가시킨다는 것이 밝혀졌다. 인간 대상체에게의 HMO 투여가 B. 아돌레센티스 (*B. adolescentis*) 계통 발생 그룹의 비피도박테리아, 특히 비피도박테리움 아돌레센티스 (*Bifidobacterium adolescentis*) 및/또는 비피도박테리움 수도카테놀라툼 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*)의 풍부도를 증가시킨다는 것은 WO 2016/138911에서 이전에 보고되었다. B. 아돌레센티스 계통 발생 그룹의 비피도박테리아 증가는 일시적이며 약 14 일 지속된다. 그 후, 비피도박테리움 롱검 (*Bifidobacterium longum*) 및/또는 비피도박테리움 비피덤 (*Bifidobacterium bifidum*)의 풍부도가 증가한다. 현재는 놀랍게도, 인간에게의 HMO의 투여가 인간의 위장관 내 아커만시아의 성장을 자극하여, HMO의 투여 개시 전의 아커만시아 수준에 비해 아커만시아의 수준을 2-10 배, 예컨대 3-5 배로 증가시키는 것으로 밝혀졌다.
- [0088] 따라서, 경구 또는 장 섭취에 의한 인간 밀크 올리고당은 인간 장에서 비피도박테리움 외에도 아커만시아의 성장을 우선적으로 촉진함으로써 인간 장내 미생물총을 동적으로 조절하는 것으로 밝혀졌다. 결과적으로, 보다 유익한 장내 미생물 군집 및 장 환경이 형성되고 유지될 수 있으며, 증가된 아커만시아의 풍부도에 의해, 병원성 감염이 억제될 수 있고, 장 및 장-외 질환이 예방 또는 개선될 수 있다. 아커만시아의 증가는 또한 장의 내강에서뿐만 아니라 점막 층에서도 발생한다.
- [0089] 여기서, 다음 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다.
- [0090] "비-유아 인간" 또는 "비-유아"는 3 세 이상의 인간을 의미한다. 비-유아 인간은 어린이, 십대, 성인 또는 노인일 수 있다.
- [0091] "인간 밀크 올리고당" 또는 "HMO"는 인간 모유에서 발견되는 복합 탄수화물을 의미한다 (Urashima et al.: Milk Oligosaccharides. Nova Science Publisher (2011); Chen *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **72**, 113 (2015)). HMO는, 하나 이상의 β -N-아세틸-락토사미닐 및/또는 하나 이상의 β -락토-N-바이오실 단위에 의해 연장될 수 있는 환원 말단에 락토오스 단위를 포함하는 코어 구조를 가지며, 이 코어 구조는 α -L-푸코피라노실 및/또는 α -N-아세틸-뉴라미닐 (시알릴) 모이어티로 치환될 수 있다. 이와 관련하여, 비-산성 (또는 중성) HMO는 시알릴 잔기가 없고, 산성 HMO는 그 구조에 있어서 하나 이상의 시알릴 잔기를 갖는다. 비-산성 (또는 중성) HMO는 푸코실화되거나 비-푸코실화될 수 있다. 이러한 중성의 비-푸코실화된 HMO의 예는, 락토-N-테트라오스 (LNT), 락토-N-네오테트라오스 (LNnT), 락토-N-네오헥사오스 (LNnH), 파라-락토-N-네오헥사오스 (pLNnH), 파라-락토-N-헥사오스 (pLNH) 및 락토-N-헥사오스 (LNH)를 포함한다. 중성의 푸코실화된 HMO의 예는, 2'-푸코실락토오스 (2'-FL), 락토-N-푸코펜타오스 I (LNFP-I), 락토-N-디푸코헥사오스 I (LNDFH-I), 3-푸코실락토오스 (3-FL), 디푸코실락토오스 (DFL), 락토-N-푸코펜타 오스 II (LNFP-II), 락토-N-푸코펜타오스 III (LNFP-III), 락토-N-디푸코헥사오스 III (LNDFH-III), 푸코실-락토-N-헥사 오스 II (FLNH-II), 락토-N-푸코펜타오스 V (LNFP-V), 락토-N-푸코펜타오스 VI (LNFP-VI), 락토-N-디푸코헥사오스 II (LNDFH-II), 푸코실-락토-N-헥사오스 I (FLNH-I), 푸코실-파라-락토-N-헥사오스 I (FpLNH-I), 푸코실-파라-락토-N-네오헥사오스 II (F-pLNnH II) 및 푸코실-락토-N-네오헥사오스 (FLNnH)를 포함한다. 산성 HMO의 예는, 3'-시알릴락토오스 (3'-SL), 6'-시알릴락토오스 (6'-SL), 3-푸코실-3'-시알릴락토오스 (FSL), LST a, 푸코실-LST a (FLST a), LST b, 푸코실-LST b (FLST b), LST c, 푸코실-LST c (FLST c), 시알릴-LNH (SLNH), 시알릴-락토-N-헥사오스 (SLNH), 시알릴-락토-N-네오헥사오스 I (SLNH-I), 시알릴-락토-N-네오헥사오스 II (SLNH-II) 및 디시알릴-락토-N-테트라오스 (DSLNT)를 포함한다.
- [0092] "합성 조성물"은 인공적으로 제조된 조성물을 의미하고, 바람직하게는 생체 외에서 화학적으로 및/또는 생물학적으로, 예를 들어 화학 반응, 효소 반응 또는 재조합에 의해 제조된 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물을 의미한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 합성 조성물은 자연적으로 존재하는 조성물과 동일할 수 있지만, 바람직하지는 않다. 합성 조성물은, 통상 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 우선적으로 증가시킬 수 있는 하나 이상의 화합물, 유리하게는 HMO를 포함한다. 일부 구체예에서, 합성 조성물은 생체내에서 인간 대상체 미생물총에 유익한 효과를 가질 수 있는 HMO 이외의 하나 이상의 화합물 또는 성분, 예컨대 비-소화성 올리고당 또는 프리바이오틱스를 포함한다. 또한, 일부 구체예에서, 합성 조성물은 상기 언급된 화합물의 효능에 악영향을

미치지 않는 하나 이상의 영양학적 또는 약학적 활성 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 합성 조성물의 일부 비제한적인 구체예가 또한 후술된다.

- [0093] "미생물총", "마이크로플로라" 및 "마이크로바이옴"은 통상 신체 기관 또는 일부, 특히 비-유아 인간의 위장 기관에 서식하는 살아있는 미생물 군집을 의미한다. 위장관 미생물총 중 가장 우세한 구성원은 퍼미쿠테스 (*Firmicutes*), 박테로이테스 (*Bacteroidetes*), 악티노박테리아 (*Actinobacteria*), 프로테오박테리아 (*Proteobacteria*), 시너지스테테스 (*Synergistetes*), 베루코아미크로비아 (*Verrucomicrobia*), 푸조박테리아 (*Fusobacteria*), 및 유리아카에오타 (*Euryarchaeota*) 문 (phyla)의; 박테로이테스 (*Bacteroides*), 파에칼리박테리움 (*Faecalibacterium*), 비피도박테리움 (*Bifidobacterium*), 로제부리아 (*Roseburia*), 알리스티페스 (*Alistipes*), 콜린셀라 (*Collinsella*), 블라우티아 (*Blautia*), 코프로코쿠스 (*Coprococcus*), 루미노코쿠스 (*Ruminococcus*), 유박테리움 (*Eubacterium*) 및 도레아 (*Dorea*) 속 수준에서의; 박테로이테스 유니포르미스 (*Bacteroides uniformis*), 알리스티페스 푸트레디니스 (*Alistipes putredinis*), 파라박테로이테스 메르데 (*Parabacteroides merdae*), 루미노코쿠스 브로미이 (*Ruminococcus bromii*), 도리아 롱기카테나 (*Dorea longicatena*), 박테로이테스 카케 (*Bacteroides caccae*), 박테로이테스 테타이오타옴이크론 (*Bacteroides thetaiotaomicron*), 유박테리움 할리이 (*Eubacterium hallii*), 루미노코쿠스 토르케스 (*Ruminococcus torques*), 파에칼리박테리움 프라우스니치이 (*Faecalibacterium prausnitzii*), 루미노코쿠스 락타리스 (*Ruminococcus lactaris*), 콜린셀라 아에로파시엔스 (*Collinsella aerofaciens*), 도리아 포르미시체네란스 (*Dorea formicigenerans*), 박테로이테스 불가투스 (*Bacteroides vulgatus*) 및 로제부리아 인테스티날리스 (*Roseburia intestinalis*) 중 수준의 미생물을 포함한다. 위장 미생물총은, 위장관 상피를 덮고 있는 점액 층에 위치하거나 점액 층에 부착된 점막-관련 미생물총, 및 위장관 내장에서 발견되는 강-관련 미생물총을 포함한다.
- [0094] "장 투여"는 위장관 (위를 포함)에 조성물의 침착을 야기하는, 인간에게 조성물을 전달하기 위한 임의의 통상적인 형태를 의미한다. 장 투여 방법은 비위관 또는 공장관, 경구, 설하 및 직장을 통한 공급을 포함한다.
- [0095] "경구 투여"는 조성물을 입을 통하여 인간에게 조성물을 전달하기 위한 임의의 통상적인 형태를 의미한다. 따라서, 경구 투여는 장 투여의 한 형태이다.
- [0096] "유효량"은 인간에서 원하는 치료 결과를 나타내기 위해 충분한 양으로 HMO를 제공하는 조성물의 양을 의미한다. 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 유효량은 하나 이상의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0097] 박테리아 종의 "상대적 풍부도"는 인간의 위장관 미생물총에서 다른 박테리아에 대한 그 종의 풍부도를 의미한다.
- [0098] 박테리아 종의 "상대적 성장"은 인간의 위장관에서 미생물총에서 다른 박테리아에 대한 그 종의 성장을 의미한다.
- [0099] "B. 아돌레센티스 계통 발생 그룹의 비피도박테리움"은 비피도박테리움 아돌레센티스 (*Bifidobacterium adolescentis*), 비피도박테리움 안굴라툼 (*Bifidobacterium angulatum*), 비피도박테리움 카테눌라툼 (*Bifidobacterium catenulatum*), 비피도박테리움 수도카테눌라툼 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*), 비피도박테리움 카쉬와노헨스 (*Bifidobacterium kashiwanohense*), 비피도박테리움 덴툼 (*Bifidobacterium dentum*) 및 비피도박테리움 스테코리스 (*Bifidobacterium stercoris*)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 박테리움을 의미한다 (Duranti et al. *Appl. Environ. Microbiol.* **79**, 336 (2013), Bottacini et al. *Microbial Cell Fact.* **13**:S4 (2014)). 바람직하게는, B. 아돌레센티스 계통 발생 그룹의 비피도박테리움은 비피도박테리움 아돌레센티스 및/또는 비피도박테리움 수도카테눌라툼이다.
- [0100] "치료하다"는 치료되는 사람의 결과를 개선 또는 안정화시키거나 기저의 영양 요구를 해결하기 위한 목적을 갖고 의학적 질병 상태 또는 질환을 다루는 것을 의미한다. 그러므로 치료한다는 것은 치료받는 사람의 영양 요구를 해결함에 의한 의학적 질병 상태 또는 질환의 식이적 또는 영양학적 관리를 포함한다. "치료하는" 및 "치료"는 문법적으로 상응하는 의미를 갖는다.
- [0101] "미생물총의 조절"은 미생물총에 대하여 변형 또는 조절 영향을 미치는 것을 의미하는데, 예를 들어 비피도박테리움 (*Bifidobacterium*), 바네시엘라 (*Barnesiella*), 파에칼리박테리움 (*Faecalibacterium*) 및/또는 다른 부티레이트 생성 박테리아의 본래의 장 풍부도에 증가를 가져오는 영향을 미치는 것을 의미한다. 다른 예에서, 상기 영향은 루미노코쿠스 그나부스 및/또는 프로테오박테리아의 장 풍부도의 감소를 가져올 수 있다. "프로테오박테리아"는 그람 음성 박테리아 문이며, 대장균 (*Escherichia*), 살모넬라 (*Salmonella*), 비브리오 (*Vibrio*), 헬리코박터 (*Helicobacter*), 예르시니아 (*Yersinia*)와 같은 광범위한 병원성 박테리아 및 기타 많은 주목할 만

한 속을 포함한다.

- [0102] "요법"은 질환 또는 병리학적 상태의 증상을 감소시키거나 제거하기 위해 제공되는 치료 또는 취하여지는 조치를 의미한다.
- [0103] "예방적 치료" 또는 "예방"은 질환의 발병 또는 재발의 위험을 감소시키기 위하여 제공되는 치료 또는 취하여지는 조치를 의미한다.
- [0104] "2차적 예방"은 고-위험 환자에서 질병 상태의 발병을 예방하거나, 이미 질병 상태에 있는 환자에서 증상의 재발을 예방하는 것을 의미한다. "고-위험" 환자는 질병 상태가 진행하기 쉬운 개체로; 예를 들어 그 질병 상태의 가족력이 있는 사람이다.
- [0105] "식이 관리"는 질환, 장애 또는 의학적 질병 상태로 인해,
- [0106] - 일반 식품 또는 그 안에 함유된 특정 영양소 또는 대사 산물을 섭취, 소화, 흡수, 대사 또는 배설할 수 있는 능력이 제한되거나 손상되었거나 방해받는 경우, 또는
- [0107] - 기타 의학적으로-결정된 영양소 요구 사항이 있는 경우
- [0108] ([Commission Notice on the classification of Food for Special Medical Purposes of the European Commission, *Official Journal of the European Union* C 401, 25.11.2017, p. 10-11] 참조) 중 어느 하나로 고통받는 환자에 대한 배타적 또는 부분적 공급을 의미한다.
- [0109] 본 발명에 따르면, 특히 수일에 걸쳐, 예를 들어 약 14 일 이상 동안 인간에게 투여될 때, HMO가 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극할 수 있음이 밝혀졌다. 이러한 이유로, HMO는 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 따라서, HMO는, 인간에게서, 바이러스 및/또는 박테리아 감염 (특히, 장 병원성 감염), 장 염증성 질환 (특히, IBD), IBS, 내장-뇌 장애 및 장-외 질환: 대사 장애 (예컨대, 비만 및 2형 당뇨병 및 관련된 동반질환, 예컨대 포도당 불내성, 비정상적 지질 대사, 죽상 동맥 경화증, 고혈압, 심장 병리, 뇌졸중, 면역계 기능 이상, 고 콜레스테롤, 트리글리세리드 상승); 간 질환 (예컨대, 비-알코올성 지방 간 질환, 고혈당증, 간 지방증, 이상 지질 혈증); 천식; 수면 무호흡증; 골관절염; 신경-변성; 당뇨병 질환; 증후군 X; 염증 및 면역 장애; 동맥성 이상 지질 혈증; 암, 특히 내장, 장 및 결장의 암; 자폐증 및 식품 불내성/민감성을 치료 또는 예방하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0110] 따라서, 본 발명의 제1 측면은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키고, 이에 의해 인간에서 바이러스 및/또는 박테리아 감염 (특히, 장 병원성 감염), 장 염증성 질환 (특히, IBD), IBS 및 내장-뇌 장애 및 장-외 질환 (특히, 비만 및 2형 당뇨병, 간 질환, 자폐증 및 식품 불내성/민감성)을 치료 및/또는 예방하는 데 사용하기 위한 HMO에 관한 것이다.
- [0111] 본 발명의 제2 측면은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키고, 이에 의해 인간에서 바이러스 및/또는 박테리아 감염 (특히, 장 병원성 감염), 장 염증성 질환 (특히, IBD), IBS 및 내장-뇌 장애 및 장-외 질환 (특히, 비만 및 2형 당뇨병, 간 질환, 자폐증 및 식품 불내성/민감성)을 치료 및/또는 예방하는 데 사용하기 위한 HMO를 포함하는 합성 조성물이다.
- [0112] 본 발명의 제3 측면은 유효량의 인간 밀크 올리고당 (HMO)을 인간에게 경구로 또는 장 투여하는 단계를 포함하는, 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 방법이다.
- [0113] 본 발명의 제4 측면은 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키기 위하여 유효한 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 인간에게 경구로 또는 장 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서의 장 병원성 감염의 예방 또는 치료 방법이다.
- [0114] 본 발명의 제5 측면은 2형 당뇨병, 비만 및/또는 간 질환을 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0115] 본 발명의 제6 측면은 염증 관련 위장관 질병 상태를 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 위장관 질병 상태는 장 질환 (intestinal bowel disease) 또는 과민성 장 증후군일 수 있다.

- [0116] 본 발명의 제7 측면은 내장-뇌 장애를 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 뇌 내장 장애는 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동일 수 있다.
- [0117] 본 발명의 제8 측면은 식품 불내성/민감성을 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 식품 불내성/민감성은 비-셀리악 밀 민감성일 수 있다.
- [0118] 본 발명의 제9 측면은 내장 장벽 기능이 손상된 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0119] 본 발명의 제10 측면은 자폐증-유사 행동을 갖는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 상기 방법은 인간에게 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키기에 효과적인 양의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당을 경구로 또는 장으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0120] 본 발명의 제11 측면은 인간의 위장관 내 아커만시아의 풍부도를 증가시키는데 사용하기 위한, 바람직하게는 인간에서:
- [0121] - 장 병원성 감염,
- [0122] - 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 장애,
- [0123] - 내장 장벽 기능 손상,
- [0124] - 비-셀리악 밀 민감성과 같은 식품 불내성/민감성
- [0125] - 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동과 같은 뇌 내장 장애,
- [0126] - 자폐증 유사 행동, 및/또는
- [0127] - 위장관 상태와 관련된 염증
- [0128] 을 치료 또는 예방하기 위한, 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당 (HMO)의 14 회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 팩에 관한 것이다.
- [0129] 본 발명의 제 12 측면은,
- [0130] 다음 중 하나 이상을 앓고 있는 환자의 식이 관리에 있어서:
- [0131] - 장 병원성 감염,
- [0132] - 비만, 당뇨병 및 간 질환과 관련된 대사 장애,
- [0133] - 내장 장벽 기능 손상,
- [0134] - 비-셀리악 밀 민감성과 같은 식품 불내성/민감성
- [0135] - 스트레스, 불안 및 우울 유사 행동과 같은 뇌 내장 장애,
- [0136] - 자폐증 유사 행동, 및/또는
- [0137] - 위장관 상태와 관련된 염증,
- [0138] - 1종 이상의 인간 밀크 올리고당 (HMO)
- [0139] - 1종 이상의 인간 밀크 올리고당 (HMO)을 포함하는 합성 조성물, 또는
- [0140] - 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당의 14 회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 팩의 용도이다.
- [0141] 각각의 측면과 관련하여, 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 증가시키는 데 사용하기에 적합한 HMO는, 인간, 소, 양, 돼지 또는 염소 종을 포함하지만 이에 국한되지 않는 포유 동물에 의해 분비된 밀크로부터 잘 알려진 공정에 의해 분리되거나 농축될 수 있다. HMO는 또한 미생물 발효, 효소 공정, 화학적 합성 또는 이들 기술의 조합을 사용하는 잘 알려진 공정에 의해 제조될 수 있다. 예로서, 화학법을 사용하여, LNT는 WO 2011/100980 및 WO 2013/044928에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, LNT는 WO 2012/155916 및 WO 2013/044928

에 기재된 바와 같이 합성될 수 있으며, LNT 및 LNT의 혼합물은 WO 2013/091660에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 2'-FL은 WO 2010/115934 및 WO 2010/115935에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 3-FL은 WO 2013/139344에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 6'-SL 및 그의 염은 WO 2010/100979에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 시알릴화 올리고당은 WO 2012/113404에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 인간 밀크 올리고당의 혼합물은 WO 2012/113405에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 효소적 생산의 예로서, 시알릴화 올리고당은 WO 2012/007588에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 푸코실화 올리고당은 WO 2012/127410에 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 유리하게는 인간 밀크 올리고당의 다각화된 블렌딩은 WO 2012/156897 및 WO 2012/156898에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 유전자 변형된 대장균을 사용하여 푸코오스 또는 시알산으로 임의로 치환된 코어 인간 밀크 올리고당을 제조하는 방법을 기술하는 생명 공학 방법은 WO 01/04341 및 WO 2007/101862에서 찾을 수 있다.

[0142] 상기 측면들 중 어느 하나에서 HMO는, 본 발명의 목적에 적합한 단일 HMO 또는 임의의 HMO의 혼합물일 수 있다. HMO는 중성 HMO 또는 산성 HMO일 수 있다. 중성 HMO는, 한 구체예에서, 하나 이상의 푸코실화된 HMO이고; 다른 구체예에서, 중성 HMO는 하나 이상의 비-푸코실화된 HMO이다. 특히, 푸코실화된 중성 HMO는 2'-FL, 3-FL, DFL, LNFP-I, LNFP-II, LNFP-III, LNFP-V, LNFP-VI, LNDFH-I, LNDFH-II, LNDFH-III, FLNH-I, FLNH-II, FLNnH, FpLNH-I 및 F-pLNnH II로 이루어진 목록에서 선택되고, 바람직하게는 2'-FL이며, 비-푸코실화된 중성 HMO는 LNT, LNT, LNH, LNT, pLNH 및 pLNnH로 이루어지는 목록에서 선택되고, 예컨대, LNT이다. 하나 이상의 푸코실화된 HMO는 예를 들어 2'-FL 및 DFL을 함유하거나, 이들로 구성되거나, 또는 본질적으로 이들로 구성되는 혼합물일 수 있다.

[0143] 한 구체예에서, 상기 혼합물은 중성 HMO, 바람직하게는 적어도 제1 중성 HMO 및 적어도 제2 중성 HMO를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되며, 여기서 제1 중성 HMO는 푸코실화된 중성 HMO이고 제2 중성 HMO는 비-푸코실화된 중성 HMO이다. 푸코실화된 중성 HMO 및 비-푸코실화된 중성 HMO는 약 4:1 내지 1:1의 질량 비로 존재할 수 있다. 특히, HMO의 혼합물은, 2'-FL, 3-FL, DFL, LNFP-I, LNFP-II, LNFP-III, LNFP-V, LNDFH-I, LNDFH-II, LNDFH-III, FLNH-I, FLNH-II, FLNnH, FpLNH-I 및 F-pLNnH II로 이루어지는 목록에서 선택되는 푸코실화된 HMO, 및 LNT, LNT, LNH, LNT, pLNH 및 pLNnH로 이루어지는 목록에서 선택되는 비-푸코실화된 중성 HMO를 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 본질적으로 이로 구성된다. 보다 바람직하게는, 중성 HMO의 혼합물은, 2'-FL, 3-FL 및 DFL로 이루어진 목록에서 선택되는 푸코실화된 HMO, 및 LNT 및 LNT로 이루어진 목록에서 선택되는 비-푸코실화된 중성 HMO를 함유하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되고; 유리하게는, 상기 혼합물은, 2'-FL 및 LNT와 LNT 중 하나 이상; 또는 2'-FL과 DFL 중 하나 이상 및 LNT와 LNT 중 하나 이상; 또는 2'-FL, DFL 및 LNT와 LNT 중 하나 이상을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.

[0144] 다른 구체예에서, 상기 혼합물은 적어도 제1 (산성) HMO 및 적어도 제2 (중성) HMO를 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되며, 여기서 제1 (산성) HMO는 3'-SL, 6'-SL 및 FSL로 이루어지는 목록에서 선택되고 제2 (중성) HMO는 2'-FL, 3-FL, DFL, LNT 및 LNT로 이루어지는 목록에서 선택되고; 유리하게는, 상기 혼합물은 2'-FL 및 6'-SL; 또는 6'-SL 및 2'-FL과 DFL 중 하나 이상; 또는 2'-FL, 6'-SL 및 LNT와 LNT 중 하나 이상; 또는 2'-FL, DFL, 6'-SL 및 LNT 및/또는 LNT 중 하나 이상을 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 본질적으로 이로 구성된다.

[0145] 합성 조성물은 약학적 조성물일 수 있다. 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들어 포스페이트 완충 용액, 수중 에탄올의 혼합물, 물 및 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 뿐만 아니라 다양한 습윤제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 약학적 조성물은 또한 인간에게 투여될 때 부작용이거나 알레르기성이거나 달리 원치 않는 반응을 일으키지 않는 다른 물질을 함유할 수 있다. 담체 및 다른 물질은 용매, 분산제, 코팅, 흡수 촉진 제제, 제어 방출 제제 및 하나 이상의 불활성 부형제, 예컨대 전분, 폴리올, 과립화 제제, 미세 결정질 셀룰로오스, 희석제, 윤활제, 결합제 및 봉쇄제를 포함할 수 있다. 원한다면, 항-감염성 조성물의 정제 투여형은 표준적인 수성 또는 비-수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0146] 약학적 조성물은 경구로, 예컨대 소정의 양을 함유하는 정제, 캡슐 또는 펠렛으로서, 또는 소정의 농도를 함유하는 분말 또는 과립 또는 소정의 농도를 함유하는 수성 또는 비-수성 액체로 겔, 페이스트, 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽, 블루스, 연질약 또는 슬러리로 투여될 수 있다. 경구 투여되는 조성물은 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 향미 제제 및 보습제를 포함할 수 있다. 경구 투여되는 조성물, 예컨대 정제는 임의로 코팅될 수 있으며, 그 안의 혼합물의 지속적인, 서방성의 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0147] 약학적 조성물은 또한 직장 좌제, 에어로졸 튜브, 비-위 튜브 또는 위장관 또는 위장 내로의 직접 주입에 의해

투여될 수 있다.

- [0148] 약학적 조성물은 또한 항바이러스 제제, 항생제, 프로바이오틱, 진통제 및 항-염증 제제와 같은 치료 제제를 포함할 수 있다. 인간에 대한 이들 조성물의 적절한 투여량은 면역 상태, 체중 및 연령과 같은 인자에 기초하여 통상적인 방식으로 결정될 수 있다. 일부 경우에, 투여량은 인간 모유에서 HMO에 대하여 발견되는 것과 유사한 농도일 것이다. 요구량은 일반적으로 하루에 약 200 mg 내지 약 20 g, 특정 구체예에서는 하루에 약 300 mg 내지 약 15 g, 하루에 약 400 mg 내지 약 10 g, 특정 구체예에서는 하루에 약 500 mg 내지 약 10 g, 특정 구체예에서는 하루에 약 1 g 내지 약 10 g 범위 내일 것이다. 적절한 투여 요법은 통상적인 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0149] 합성 조성물은 또한 영양 조성물일 수 있다. 이는, 단백질, 지질 및/또는 소화성 탄수화물 공급원을 함유할 수 있으며 분말화된 또는 액체 형태일 수 있다. 조성물은 유일한 영양 공급원 또는 영양 보충제인 것으로 설계될 수 있다.
- [0150] 적합한 단백질 공급원은 밀크 단백질, 대두 단백질, 쌀 단백질, 완두 단백질 및 귀리 단백질, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 밀크 단백질은 밀크 단백질 농축 물, 밀크 단백질 단리물, 유청 단백질 또는 카제인 또는 이들 양자의 혼합물의 형태일 수 있다. 단백질은 전(全) 단백질, 또는 부분적으로 가수 분해되거나 전체 가수 분해된 가수 분해 단백질일 수 있다. 가수 분해 단백질은, 염증이 있는 위장관 환자에게 중요할 수 있는, 소화가 더 쉽다는 장점을 제공한다. 단백질은 또한 유리 아미노산 형태로 제공될 수 있다. 단백질은 영양 조성물의 에너지의 약 5% 내지 약 30%, 통상 약 10% 내지 20%를 포함할 수 있다.
- [0151] 단백질 공급원은 글루타민, 트레오닌, 시스테인, 세린, 프롤린 또는 이들 아미노산의 조합으로 이루어진 공급원일 수 있다. 글루타민 공급원은 글루타민 디펩타이드 및/또는 글루타민 농축 단백질일 수 있다. 에너지원으로서 장 세포에 의한 글루타민의 사용으로 인해 글루타민이 포함될 수 있다. 트레오닌, 세린 및 프롤린은 뮤신 생산에 중요한 아미노산이다. 뮤신은 위장관을 코팅하고 점막 치유를 향상시킬 수 있다. 시스테인은 글루타티온의 주요 전구체인데, 글루타티온은 신체의 항산화 방어에 중요하다.
- [0152] 적합한 소화성 탄수화물은 말토덱스트린, 가수 분해된 또는 변형된 전분 또는 옥수수 전분, 글루코오스 중합체, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고형물, 고 프럭토오스 옥수수 시럽, 쌀-유래 탄수화물, 완두콩-유래 탄수화물, 감자-유래 탄수화물, 타피오카, 수크로오스, 글루코오스, 프럭토오스, 수크로오스, 락토오스, 꿀, 당 알코올 (예컨대, 말티톨, 에리스리톨, 소르비톨) 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일반적으로, 소화성 탄수화물은 영양 조성물의 에너지의 약 35% 내지 약 55%를 제공한다. 바람직하게는, 영양 조성물에는 락토오스가 없다. 특히 적합한 소화성 탄수화물은 낮은 텍스트로스 당량 (DE) 말토덱스트린이다.
- [0153] 적합한 지질은 중쇄 트리글리세리드 (MCT) 및 장쇄 트리글리세리드 (LCT)를 포함한다. 바람직하게는, 지질은 MCT 및 LCT의 혼합물이다. 예를 들어, MCT는 약 30 중량% 내지 약 70 중량%의 지질, 보다 구체적으로 약 50 중량% 내지 약 60 중량%를 포함할 수 있다. MCT는 염증이 있는 위장관 환자에게 중요한, 소화가 더 쉽다는 장점을 제공한다. 일반적으로, 지질은 영양 조성물의 에너지의 약 35% 내지 약 50%를 제공한다. 지질은 필수 지방산 (오메가-3 및 오메가-6 지방산)을 함유할 수 있다. 바람직하게는 이들 다가불포화 지방산은 지질 공급원의 총 에너지의 약 30% 미만을 제공한다. 이들 다가불포화 지방산의 수준을 감소시키는 것은 과산화에 대한 감수성을 감소시키는 것으로 여겨지는데; 이는, 염증 상태에 있는 인간에게 도움이 될 수 있다.
- [0154] 장쇄 트리글리세리드의 적합한 공급원은 평지씨유, 해바라기씨유, 팜유, 대두유, 유지방, 옥수수유, 고올레산유 및 대두 레시틴이다. 분별화 (fractionated) 코코넛 오일은 중쇄 트리글리세리드의 적절한 공급원이다. 영양 조성물의 지질 프로파일은 바람직하게는 다가불포화 지방산 오메가-6 (n-6) 대 오메가-3 (n-3) 비가 약 4:1 내지 약 10:1이 되도록 설계된다. 예를 들어, n-6 대 n-3 지방산 비는 약 6:1 내지 약 9:1일 수 있다.
- [0155] 영양 조성물은 바람직하게는 비타민 및 미네랄도 포함한다. 영양 조성물이 유일한 영양 공급원이 되도록 의도된 경우, 이는 바람직하게는 완전한 비타민 및 미네랄 프로파일을 포함한다. 비타민의 예는 비타민 A, B-복합체 (예컨대, B1, B2, B6 및 B12), C, D, E 및 K, 니아신 및 판토텐산, 엽산 및 비오틴과 같은 산 비타민을 포함한다. 미네랄의 예는 칼슘, 철, 아연, 마그네슘, 요오드, 구리, 인, 망간, 칼륨, 크롬, 몰리브덴, 셀레늄, 니켈, 주석, 실리콘, 바나듐 및 붕소를 포함한다.
- [0156] 영양 조성물은 또한 루테인, 리코펜, 제아잔틴 및 베타-카로틴과 같은 카로티노이드를 포함할 수 있다. 포함되는 카로티노이드의 총량은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 로 다양할 수 있다. 루테인은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 바람직하게는 약 0.044 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 5 g/ml 의 루테인의 양으로 포함될 수 있다. 리코펜은

약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 바람직하게는 약 0.0185 mg/ml 내지 약 5 g/ml의 리코펜의 양으로 포함될 수 있다. 베타-카로틴은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 mg/ml, 예를 들어 약 0.034 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 베타-카로틴을 포함할 수 있다.

[0157] 영양 조성물은 또한, 바람직하게는 저감된 농도의 나트륨을; 예를 들어, 약 300 mg/l 내지 약 400 mg/l을 함유한다. 나머지 전해질은 신장 기능에 과도한 신장 용질 부담을 주지 않으면서 요구를 충족시키기 위해 설정된 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어, 칼륨은 바람직하게는 약 1180 내지 약 1300 mg/l; 염화물은 바람직하게는 약 680 내지 약 800 mg/l의 범위로 존재한다.

[0158] 영양 조성물은 또한 다양한 기타 관용 성분들, 예컨대 보존제, 유화 제제, 증점 제제, 완충제, 섬유질 및 프리바이오틱스 (예컨대, 프락토올리고당, 갈락토올리고당), 프로바이오틱스 (예컨대, B. 아니말리스 아종 락티스 BB-12 (*B. animalis* subsp. *lactis* BB-12), B. 락티스 HN019 (*B. lactis* HN019), B. 락티스 Bi07 (*B. lactis* Bi07), B. 인판티스 ATCC 15697 (*B. infantis* ATCC 15697), L. 람노서스 GG (*L. rhamnosus* GG), L. 람노서스 HN001 (*L. rhamnosus* HN001), L. 아시도필러스 LA-5 (*L. acidophilus* LA-5), L. 아시도필러스 NCFM (*L. acidophilus* NCFM), L. 퍼멘툼 CECT5716 (*L. fermentum* CECT5716), B. 롱검 BB536 (*B. longum* BB536), B. 롱검 AH1205 (*B. longum* AH1205), B. 롱검 AH1206 (*B. longum* AH1206), B. 브레베 M-16V (*B. breve* M-16V), L. 류테리 ATCC 55730 (*L. reuteri* ATCC 55730), L. 류테리 ATCC PTA-6485 (*L. reuteri* ATCC PTA-6485), L. 류테리 DSM 17938 (*L. reuteri* DSM 17938)), 항산화제/항-염증 화합물, 예컨대 토코페롤, 카로티노이드, 아스코르베이트/비타민 C, 아스코르빌 팔미테이트, 폴리페놀, 글루타티온 및 수퍼옥사이드 디스뮤타아제 (멜론), 기타 생물활성 인자 (예컨대, 성장 호르몬, 사이토카인, TGF- β), 착색제, 향미제 및 안정제, 윤활제 등등을 함유할 수 있다.

[0159] 영양 조성물은 가용성 분말, 액체 농축물 또는 즉시 사용 가능한 제형의 형태일 수 있다. 상기 조성물은 비위관을 통해 또는 경구로 인간에게 공급될 수 있다. 다양한 향미, 섬유질 및 다른 첨가제가 또한 존재할 수 있다.

[0160] 영양 조성물은 영양 조성물을 고체 또는 액체 형태로 제조하기 위해 일반적으로 사용되는 임의의 제조 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 다양한 공급 용액을 조합함으로써 제조될 수 있다. 지-중-단백질 (protein-in-fat) 공급 용액은 지질 공급원을 가열 및 혼합한 후, 가열 및 교반하면서 유화제 (예를 들어, 레시틴), 지용성 비타민 및 단백질 공급원의 적어도 일부를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 탄수화물 공급 용액은, 가열 및 교반하면서 미네랄, 미량 및 초미량 미네랄, 증점 제제 또는 현탁 제제를 물에 첨가함으로써 제조된다. 생성된 용액은 탄수화물 (예컨대, HMO 및 소화성 탄수화물 공급원)을 첨가하기 전에 가열과 교반을 계속하면서 10 분 동안 유지된다. 이어서, 생성된 공급 용액을 가열 및 교반하면서 함께 블렌딩하고, pH를 6.6-7.0으로 조정하는데, 그 후, 조성물은 조성물이 열 처리되는 고온 단시간 처리에 들어가고, 유화 및 균질화한 후 냉각되도록 둔다. 수용성 비타민 및 아스코르브산이 첨가되고, 필요한 경우 pH를 원하는 범위로 조정하고, 향료가 첨가되고, 물이 첨가되어 원하는 총 고체 수준을 달성한다.

[0161] 액체 생성물의 경우, 생성된 용액은 그 후 무균 패키징되어 무균 패키지 영양 조성물을 형성할 수 있다. 이 형태에서, 영양 조성물은 즉시 사용 가능한 공급물 또는 농축 액체형일 수 있다. 대안으로, 조성물은 재구성 가능한 분말로서 분무-건조 및 가공 및 패키징될 수 있다.

[0162] 영양 제품이 즉시 사용 가능한 영양 액체인 경우, 액체 중 HMO의 총 농도는, 액체의 중량 기준으로, 약 0.001% 내지 약 2.0%, 예컨대 약 0.0001% 내지 약 1.5%이고, 예컨대 약 0.01% 내지 약 1.0%이다. 영양 제품이 농축 영양 액체인 경우, 액체 중 HMO의 총 농도는, 액체의 중량 기준으로, 약 0.0002% 내지 약 4.0%, 약 0.002% 내지 약 3.0%, 예컨대 약 0.02% 내지 약 2.0%이다.

[0163] 영양 조성물은 또한 캡슐, 정제 또는 사체와 같은 단위 투여형일 수 있다. 예를 들어, 합성 조성물은 HMO, 및 희석제, 부형제, 항산화제, 윤활제, 착색제, 결합제, 붕해제 등등과 같은, 제형화 및 투여를 보조하기 위한 하나 이상의 추가 성분을 포함하는 정제 형태일 수 있다.

[0164] 적합한 희석제, 부형제, 윤활제, 착색제, 결합제 및 붕해제는 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 에틸 셀룰로오스, 아크릴레이트 중합체 및 이들의 공중합체, 하이드록시에틸-셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 (HPMC), 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리하이드록시에틸 메틸아크릴레이트 (PHEMA), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO) 또는 폴리아크릴아마이드 (PA), 카라기난, 소듐 알기네이트, 폴리카보필, 폴리아크릴산, 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 펙틴, 천연 검, 잔탄 검, 구아 검, 카라야 검, 하이프로멜로오스, 마그네슘 스테아레이트, 미세 결정질 셀룰로오스 및 콜로이드 실리콘 다이옥사이드를 포함한다.

다. 적합한 산화 방지제는 비타민 A, 카로티노이드, 비타민 C, 비타민 E, 셀레늄, 플라보노이드, 폴리페놀, 리코펜, 루테인, 리그난, 코엔자임 Q10 ("CoQ10") 및 글루타티온이다.

- [0165] 단위 투여 형태, 특히 사체이 형태의 것은 또한 다량 영양소 (macronutrient)를 포함하는 다양한 영양소를 포함할 수 있다.
- [0166] 본 발명의 제1 표적 그룹은 건강한 인간을 포함한다. 1종 이상의 HMO의 섭취는 건강한 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하고, 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100-1000% (즉, 2-11 배)로 증가시킬 것이다.
- [0167] 본 발명의 제2 표적 그룹은 장 병원성 감염을 가진 인간을 포함한다. 1종 이상의 HMO의 섭취는 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하고, 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100-1000% (즉, 2-11 배)로 증가시킬 것이고, 결과적으로, 장 병원성 미생물에 대한 유리한 면역 반응을 유도하여, 감염을 억제 또는 치료한다.
- [0168] 본 발명의 제3 표적 그룹은 비만성인 인간 및/또는 2형 당뇨병으로 진단된 아위거나 비만성인 인간을 포함한다. 1종 이상의 HMO의 섭취는 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하고, 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100-1000% (즉, 2-11 배)까지 증가시킬 것이고, 결과적으로, 장 투과성을 개선시키고 및/또는 인슐린 감수성을 증가시켜, 2형 당뇨병 및/또는 비만의 병리학적 상태를 감소시킨다.
- [0169] 본 발명의 제4 표적 그룹은 장 염증 및 IBD 및 IBS와 같은 관련 질환으로 진단된 인간을 포함한다. 1종 이상의 HMO의 섭취는 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하고, 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100-1000% (즉, 2-11 배)까지 증가시킬 것이고, 결과적으로, 항-염증성 면역 반응을 유도함으로써 면역 조절에 기여하여, 증상을 개선시킨다.
- [0170] 위장관 질병 상태는 바람직하게는 장 질환 또는 과민성 장 증후군이다.
- [0171] 본 발명의 제5 표적 그룹은 식품 불내증/민감성으로 진단된 인간을 포함한다. 1종 이상의 HMO의 섭취는 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하고, 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100-1000% (즉, 2-11 배)까지 증가시킬 것이고, 결과적으로, 면역 조절 및 내장 장벽 특성의 개선에 기여하여, 증상을 개선시킨다.
- [0172] 본 발명의 제6 표적 그룹은 내장-뇌 장애, 예를 들어 스트레스, 불안 또는 우울 유사 행동, 또는 자폐증을 갖는 인간을 포함한다. 1종 이상의 HMO의 섭취는 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하고, 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100-1000% (즉, 2-11 배)까지 증가시켜, 증상을 개선할 것이다.
- [0173] HMO는:
- [0174] (a) 제1 단계에서, 최대 약 14 일 동안:
- [0175] 투여 개시 전의 아커만시아의 풍부도에 비해, 인간의 위장관에서 아커만시아의 풍부도를 최대 100% 이상 수준으로, 예컨대 200-500% 더 높게 증가시키는, 제1 양의 인간 밀크 올리고당, 또는 제1 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 합성 조성물, 및
- [0176] (b) 제2 단계에서, 추가 기간 동안:
- [0177] 제1 단계 후에 달성된 인간의 위장관에서의 아커만시아의 수준을 유지시키는, 제2 양의 인간 밀크 올리고당, 또는 제2 양의 인간 밀크 올리고당을 포함하는 합성 조성물로,
- [0178] 인간에게 투여될 수 있다.
- [0179] 인간의 위장관에서 아커만시아의 성장을 자극하기 위해, 투여되는데 필요한 HMO의 양은 비만의 위험 및 중증도, 2형 당뇨병, 염증성 위장관 상태, 식품 불내증/민감성, 내장 뇌 장애 또는 장 병원성 감염, 연령, 조성물의 형태 및 투여되는 다른 약물과 같은 인자들에 따라 달라질 것이다. 그러나, 필요량은 의사에 의해 용이하게 설정될 수 있고, 일반적으로 하루에 약 10 mg 내지 약 20 g, 특정 구체예에서 하루에 약 10 mg 내지 약 15 g, 하루에 약 100 mg 내지 하루에 약 10 g, 특정 구체예에서 하루에 약 500 mg 내지 약 10 g, 특정 구체예에서 하루에 약 1 g 내지 약 7.5 g 범위일 것이다. 적절한 투여량은 예를 들어 체중 및/또는 질병 상태, 2형 당뇨병의 중증도, 치료 또는 예방될 염증성 위장관 상태 또는 장 병원성 감염, 기타 질병 및/또는 질환, 부작용의 발생률 및/또는 중증도 및 투여 방식을 비롯한 여러 요인에 기초하여 결정될 수 있다. 적절한 투여량 범위는 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 초기 치료 단계 (제1 단계) 동안, 투여량은 더 높을 수 있다 (예를 들어, 하루에 200 mg 내지 20 g, 바람직하게는 하루에 500 mg 내지 15 g, 보다 바람직하게는 하루에 1 g 내지 10 g, 특

정 구체예에서 하루에 2.5 g 내지 7.5 g). 유지 단계 (제2 단계) 동안, 투여량은 감소될 수 있다 (예를 들어, 하루에 10 mg 내지 10 g, 바람직하게는 하루에 100 mg 내지 7.5 g, 보다 바람직하게는 하루에 500 mg 내지 5 g, 특정 구체예에서 하루에 1 g 내지 2.5 g).

[0180] 본 발명이 바람직한 구체예를 참조하여 설명되었지만, 본 발명의 범위 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0181] 실시예

[0182] 본 명세서에 기술된 실시 예시는 단지 설명 목적을 위한 것이며 제한으로서 간주되어서는 아니된다.

[0183] 실시예 1

[0184] 연구에 참여하기 위한 총 100 명의 남성과 여성의 건강한 성인이 모집된다. 1-2 주간의 선별 방문 및 런-인 기간 후에, 참가자들은 각각 10 명의 대상체의, 10 개의 그룹으로 선별되고 무작위화된다. 한 그룹에는 2 g의 글루코오스를 함유하는 위약 제품이 투여된다. 나머지 9 개 그룹에는, 4 주 동안 a) 20 g의 2'-FL, b) 10 g의 2'-FL, c) 5 g의 2'-FL, d) 20 g의 LNT, e) 10 g의 LNT f) 5 g의 LNT, g) 20 g의 2'-FL과 LNT의 2:1 혼합물 h) 10 g의 2'-FL과 LNT의 2:1 혼합물 (중량 기준), 및 i) 5 g의 2'-FL과 LNT의 2:1 혼합물 (중량 기준)을 함유하는 치료 제품이 투여되었다. 위약 및 치료 제품은 단위 투여 용기에 분말 형태로 존재한다.

[0185] 건강한 성인은 18-60 세 사이 연령이라면 참가할 수 있다. 모집된 모든 참가자는 연구 절차를 이해하고 따를 수 있으며 그러고자 한다. 다음과 같은 경우 참가자는 제외된다: 선별 방문 1 개월 전 임상 연구에 참여하였던 사람; 연구 참여와 임상적으로 관련이 있는 선별 검사에서 비정상적인 결과를 보였던 사람; 악성 종양, 당뇨병, 중증 관상 동맥 질환, 신장 질환, 신경계 질환 또는 중증 정신과 질환 또는 연구 결과를 혼란스럽게 할 수 있는 임의의 질병 상태와 같은 중증 질환을 앓고 있는 사람; 연구 전 3 개월 동안 고용량 프로바이오틱 보충제 (요구르트 허용)를 이용한 사람; 연구 6 개월 전에 항생제를 섭취하였던 사람; 연구 2 주 전에 증상 평가를 방해할 법한 임의의 약물을 정기적으로 섭취하였던 사람; 임신 중이거나 수유 중인 사람.

[0186] 선별 방문시, 병력 및 병용 약물이 등록되고 안전성 분석을 위한 혈액 샘플이 수집된다. 분변 샘플 키트가 배포된다. 참가자는 다음 방문까지 샘플을 냉동실에 보관하도록 지시받는다.

[0187] 두 번째 방문에서, 자격 기준을 확인하고, 시험에 있어서 자격 대상체를 10 개 그룹 (치료 그룹 및 위약 그룹)으로 무작위화한다. 분변 샘플을 수집하고 새로운 샘플을 위한 장비를 배포한다. 참가자는 매일 데이터를 기록하는 상호형 인터넷 지원 시스템을 익히며, 치료 또는 대조군 제품을 제공받는다. 대상체에게는 연구 중에 평상시의 식단을 바꾸지 말 것을 상기시킨다. 바이오마커 연구를 위한 혈액 샘플이 수집된다. 분변 샘플은 분석 전까지 -80°C에 보관된다.

[0188] 연구는, 참가자가 매일 위약 또는 치료 제품을 소비하는 2 주 동안 진행된다. 참가자는 아침 식사와 함께 아침에 제품을 소비하도록 지시받는다. 준수 여부는 상호형 인터넷 지원 시스템을 통해 모니터링된다.

[0189] 참가자는 또한 시스템을 사용하여 다음을 기록한다:

[0190] - BSFS (Bristol Stool Form Scale) 정보.

[0191] - 복통, 복부 불편, 복부 경련, 복부 팽만감, 복부 충만과 같은 증상 정보.

[0192] - 추가적인, GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) 정보.

[0193] 이 설문지에는 5 가지 디멘션 (복통, 소화 불량, 역류, 설사, 변비)을 다루는 15 가지 항목이 포함되며, 7-등급 리커트 척도를 사용한다.

[0194] 2 주 후, 각 참가자는 의료팀을 방문한다. 분변 샘플 및 혈액 샘플이 수집된다. 분변 샘플은 분석 전까지 -80°C에 보관된다. 새로운 샘플을 위한 장비가 배포된다. 대상체에게는 연구 중에 평상시의 식단을 바꾸지 말 것을 상기시킨다.

[0195] 혈액 샘플은 전기 화학 발광 플랫폼상에서 다중화 형식으로 동시에 분석된다. BUN, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 철, 트리글리세리드, ApoA1, ApoB, 인슐린, FFA, 글루카곤, IL-10, IL-6 및 TNF-α와 같은 분석물이 패널에 포함된다.

- [0196] 미생물총 프로파일을 평가하기 위해, 96-웰 PowerSoil DNA Isolation Kit (MO-BIO)를 사용하여 분변 샘플로부터 DNA를 추출한다. PCR 중 음성 대조군으로서 사용하기 위해 플레이트 당 최소 하나의 샘플-웰을 비워 둔다. PCR은 Illumina 어댑터가 부착된 정방향 프라이머 S-D-Bact-0341-b-S-17 및 역방향 프라이머 S-D-Bact-0785-a-A-21로 수행된다 (Klindworth et al. Nucleic Acids Res. 41, e1 (2013)). 이들은 V3-V4 영역을 표적으로 하는, 범용 박테리아 16S rDNA 프라이머이다. 다음의 PCR 프로그램이 사용된다: 30 초간 98℃, 25 x (10 초간 98℃, 20 초간 55℃, 20 초간 72℃), 5 분간 72℃. 1% 아가로오스 겔에서 러닝하여 생성물 증폭을 확인한다. 다음 PCR 프로그램으로 Nextera Index Kit V2 (Illumina)를 사용하는 네스티드 PCR에서 바코드가 추가된다: 30 초간 98℃, 8 x (10 초간 98℃, 20 초간 55℃, 20 초간 72℃), 5 분간 72℃. 프라이머의 부착은 1% 아가로오스 겔에서 생성물을 러닝시킴으로써 확인된다. 네스티드 PCR로부터의 생성물은 SequelPrep Normalization Plate Kit를 사용하여 정규화되고 풀링된다. 풀링된 라이브러리는 증발에 의해 농축되고 풀링된 라이브러리의 DNA 농도는 Qubit High Sensitivity Assay Kit (Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 Qubit 형광계에서 측정된다. 2 x 300 bp 페어드-엔드 시퀀싱을 위해, MiSeq Reagent Kit V3 (Illumina)를 사용하여 MiSeq 데스크탑 시퀀서에서 시퀀싱이 수행된다. 64-비트 버전의 USEARCH가 서열 데이터의 생물정보학적 분석에 사용된다.
- [0197] 도 1에 도시된 바와 같이, 미생물 군집의 프로파일링 결과는, HMO 소비시 아커만시아의 풍부도가 증가하였지만, 위약 그룹에서는 변화하지 않은 채 남아있었음을 보여준다 (값은 $t = 0$ 값과 비교한 백분율 변화로 계산됨). 이는, HMO의 경구 섭취가 건강한 성인의 장내 미생물총에서 아커만시아의 풍부도를 분명히 증가시킨다는 것을 의미한다.
- [0198] 실시예 2
- [0199] 미생물총에 대한 HMO의 영향은 M-TripleSHIME™ 시험관내 위장관 모델 (Prodigest)에서 조사된다. M-TripleSHIME™의 전형적인 리액터 셋업은 인간 위장관의 다른 부분을 시뮬레이션하는 4 개의 연속 리액터로 구성된다. 처음 두 리액터는 정해진 양의 SHIME 공급물 (140 ml 3x/일)과 체장액 및 담즙액 (60 ml 3x/일) 각각을 위와 소장 구획에 첨가하고 특정 인터벌 후 각각의 리액터를 비우는 연동 펌프를 이용하여, 식품 섭취 및 소화의 서로 다른 단계를 시뮬레이션하는 채우고-비우는 (fill-and-draw) 원리의 것이다. 마지막 두 구획은 일정한 부피 및 pH 제어 상태인 연속적으로 교반되는 리액터이다. 서로 다른 용기의 체류 시간 및 pH는 결장의 서로 다른 부분에서의 생체내 조건과 유사하도록 선택된다. 근위 결장은 pH 5.4-5.6, 체류 시간 = 12 시간으로 설정되고, 원위 결장은 pH 6.0-6.5, 체류 시간 = 20 시간으로 설정된다. 2'-FL, LNT 또는 2'-FL과 LNT의 4:1 질량비 혼합물이 하루 10 그램에 해당하는 농도로 SHIME 공급물에 첨가된다.
- [0200] 분변 미생물총으로 접종시, 이들 리액터는 근위, 횡측 및 원위 결장을 시뮬레이션한다. 결장의 서로 다른 영역에서 2 주간의 미생물 군집 적응 후, 대표적인 미생물 군집은 상기 3 개의 결장 구획에서 확립되며, 이는 서로 다른 결장 영역에서의 조성 및 기능성 양자 모두에 있어 상이하다.
- [0201] 또한, 점액 층의 콜로니화를 고려하여 결장을 시뮬레이션하는 리액터에는 돼지 뮤신이 포함된다. 따라서 M-TripleSHIME™은 몇 주에 걸쳐 관장 및 점액-관련 미생물 군집 양자 모두를 배양할 수 있다.
- [0202] M-TripleSHIME™은 4 단계로 실행된다:
- [0203] 1. 안정화: 건강한 성인으로부터 채취한 새 (fresh) 분변 샘플로 리액터를 접종한 후, 2 주간의 안정화 기간은 미생물 군집으로 하여금 국부적인 환경 조건에 따라 서로 다른 리액터에서 분화되도록 한다. 이 기간 동안, 분변 접종원에 원래 존재하는 내장 미생물총의 최대 다양성을 지원하기 위해 기본적인 영양 매트릭스가 제공된다.
- [0204] 2. 제어: 이 2 주의 기간 동안, 표준 영양 매트릭스가 14 일 동안 모델에 투여된다. 서로 다른 리액터에서의 기준 미생물 군집 조성 및 활성은 샘플의 분석에 의해 결정되고 참조로서 사용된다.
- [0205] 3. 처리: SHIME 시스템은 3 주 동안 일반적인 조건에서 운행되지만, HMO가 보충된 표준 영양 매트릭스를 사용한다. 테스트된 HMO는 2'-FL, LNT 및 2'-FL과 LNT의 4:1 혼합물이다.
- [0206] 4. 세척: 이 2 주의 기간 동안, SHIME 시스템은 표준 영양 매트릭스만으로 다시 실행된다.
- [0207] 각 리액터의 액체 샘플을 정기적으로 수집하고 16S rRNA 시퀀싱을 사용하여 미생물 대사 산물 및 상주 미생물 군집의 조성이 분석된다.
- [0208] 발효 시스템의 결과는 HMO가 염기-산 소비에 영향을 미치며, 이는 HMO가 근위 결장 및 보다 적은 정도로 원위

결장 양자 모두에서 발효된다는 것을 의미한다. 박테리아 대사 산물 분석은, HMO 처리가 주로 아세테이트와 프로피오네이트 생산 증가로 인해 두 결장 지역 양자 모두에서 총 SCFA 생산의 즉시 증가를 유도한다는 것을 보여준다. HMO 처리의 세 번째 주에는, 부티레이트가 증가한다.

[0209] 미생물 군집의 프로파일링은 3 주 처리 기간 동안 결장 영역의 원위 부분에서 아커만시아의 풍부도가 증가하였음을 보여 주었다. 실제로 그러한 변화는 근위 부분에서 발생하지 않았다. 도 2는 처리 기간 동안 원위 부분에서 아커만시아 풍부도의 변화를 보여준다 (값은 대조 기간과 비교하여 백분율 변화로 계산됨).

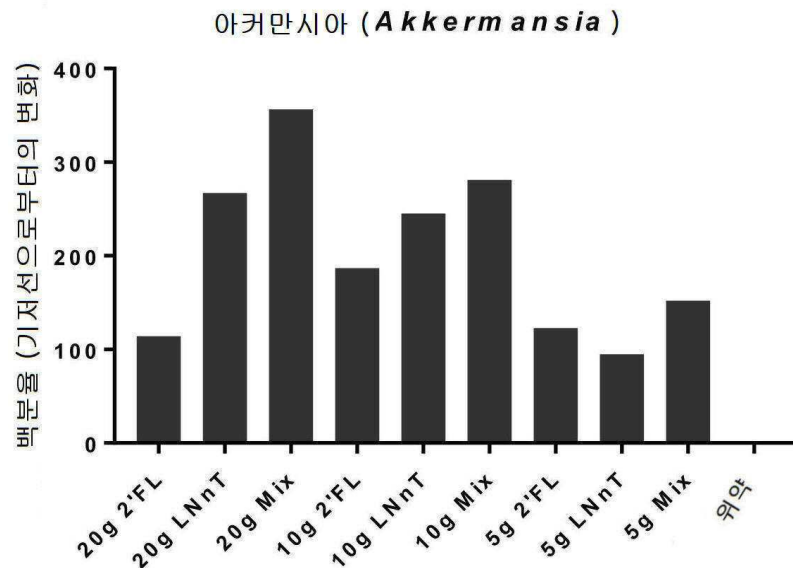
[0210] HMO와 함께 M-TripleSHIME™을 공급하는 것이 SCFA의 생산에 영향을 미쳤으며, 처리는 결장 영역의 원위 부분에서 아커만시아의 풍부도를 증가시켰음을 알 수 있었다.

[0211] 실시예 3

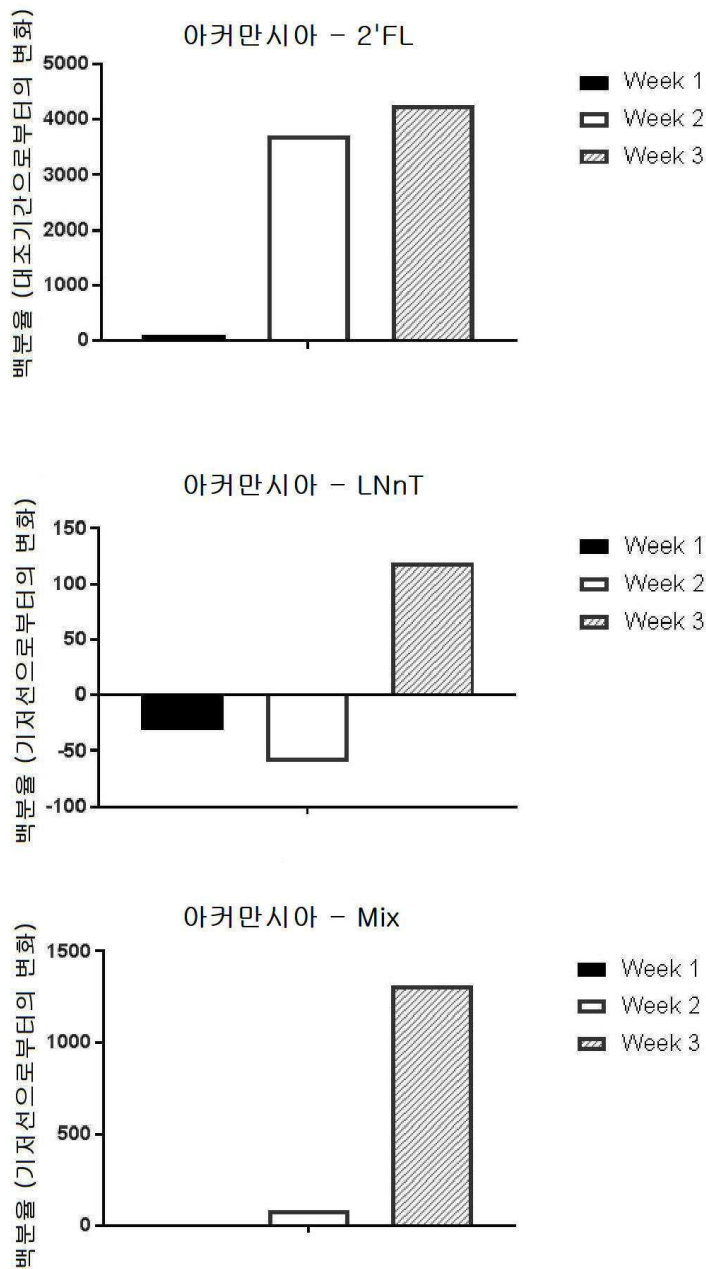
[0212] HMO 2'-FL 및 LNnT는 4:1 질량비로 로터리 블렌더에 도입된다. 마그네슘 스테아레이트 0.25 질량%의 양을 블렌더에 도입하고 혼합물을 10 분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 혼합물을 유동 베드에서 응집시키고 5 g 스틱 팩 내로 충전하고 팩을 밀봉시켰다.

도면

도면1



도면2



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

인간의 위장관에서 아커만시아(*Akkermansia*)의 풍부도를 증가시키거나, 또는 그에 의해 인간에서 비-셀리악(non-coeliac) 밀 민감성을 포함한 식품 불내성/민감성을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 인간 밀크 올리고당(HMO)으로서,

상기 인간 밀크 올리고당은 1종 이상의 중성 HMO를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 이루어진, 인간 밀크 올리고당.

【변경후】

인간의 위장관에서 아커만시아(*Akkermansia*)의 풍부도를 증가시키거나, 또는 그에 의해 인간에서 비-셀리악

(non-coeliac) 밀 민감성을 포함한 식품 불내성/민감성을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한, 인간 밀크 올리고당(HMO)으로서,

상기 인간 밀크 올리고당은 1종 이상의 중성 HMO를 포함하거나, 그로 이루어진, 인간 밀크 올리고당.