202038978

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202038978 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108145620　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl.：*A61K35/74　(2015.01)*　*A61P35/00　(2006.01)*

(30)優先權：2018/12/12　歐洲專利局　18212087.3

2019/11/04　英國　1916001.9

2019/11/04　世界智慧財產權組織　PCT/EP2019/080131

(71)申請人：英商 4 D 製藥研究有限公司 (英國) 4D PHARMA RESEARCH LIMITED　(GB) 英國

(72)發明人：慕得　映姆科　伊莉莎白 MULDER, IMKE ELISABETH (NL)；艾托爾　安娜 ETTORRE, ANNA (IT)；富迪亞度　帕爾席娜 FOTIADOU, PARTHENA (GR)；亞曼德　蘇艾德 AHMED, SUAAD (NL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：27 項　圖式數：33　共 169 頁

(54)名稱

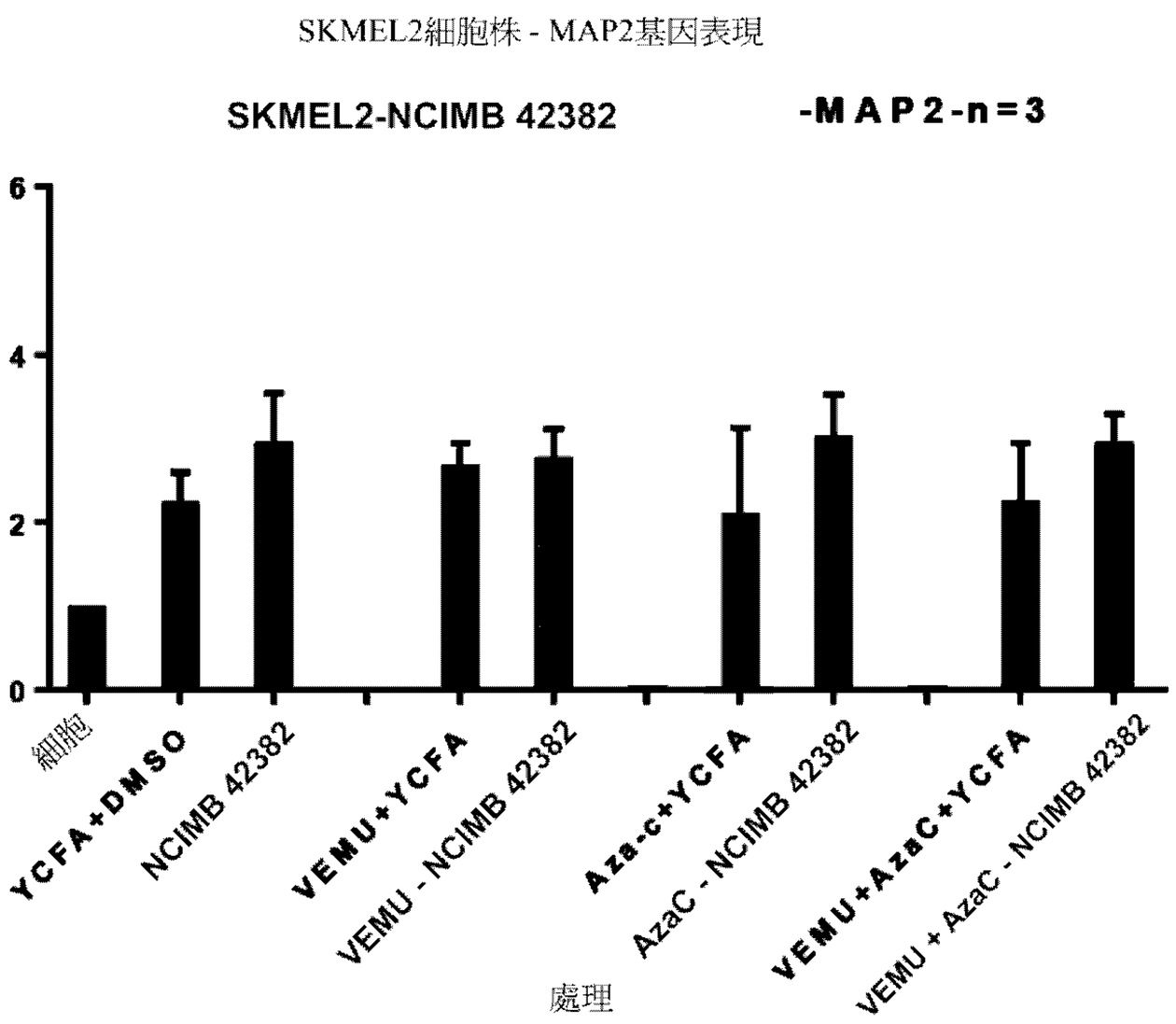
包含細菌菌株之組成物

(57)摘要

本發明提供一種包含副擬桿菌(Parabacteroides)屬之細菌菌株之組成物，其用於在個體中治療或預防癌症之方法，其中該癌症包含致癌 ERK 傳訊。

The invention provides a composition comprising a bacterial strain of the genusParabacteroides, for use in a method of treating or preventing cancer in a subject; wherein the cancer comprises oncogenic ERK signalling.

指定代表圖：


SKMEL2細胞株 - MAP2基因表現
SKMEL2-NCIMB 42382
-MAP2-n=3
相對於GAPDH之倍數變化
6
4
2
0
細胞
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU - NCIMB 42382
Aza-c+YCFA
AzaC - NCIMB 42382
VEMU+AzaC+YCFA
VEMU + AzaC - NCIMB 42382
處理

【圖 1】

202038978

【發明摘要】

【中文發明名稱】包含細菌菌株之組成物

【英文發明名稱】COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【中文】

本發明提供一種包含副擬桿菌(*Parabacteroides*)屬之細菌菌株之組成物，其用於在個體中治療或預防癌症之方法，其中該癌症包含致癌 ERK 傳訊。

【英文】

The invention provides a composition comprising a bacterial strain of the genus *Parabacteroides*, for use in a method of treating or preventing cancer in a subject; wherein the cancer comprises oncogenic ERK signalling.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】包含細菌菌株之組成物

【英文發明名稱】COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【技術領域】

【0001】 本發明處於包含單離自哺乳動物消化道之細菌菌株的組成物及此類組成物在疾病之治療中之用途的領域。

【先前技術】

【0002】 人類之腸被認為在子宮內爲無菌的，但在出生後立即暴露於多種多樣之母體及環境微生物。此後，微生物定殖及演替之動態期發生，其受諸如分娩方式、環境、飲食、及宿主基因型之因素影響，所有該等因素皆影響腸微生物區之組成，特別是在生命早期。隨後，微生物區穩定，且變得像成人一樣[1]。人類腸微生物區含有多於 500-1000 種不同的演化型，其基本上屬於兩個主要細菌分類(擬桿菌(Bacteroidetes)及厚壁菌(Firmicutes))[2]。由人類腸之細菌定殖引起的成功共生關係已經產生廣泛多種代謝、結構、保護、及其他有益功能。經定殖之腸之代謝活動增強確保以其他方式難消化之膳食組分降解，同時釋放副產物，提供用於宿主之重要營養源。類似地，腸微生物區之免疫學重要性為公認的，且在免疫系統受損之無菌動物中經例證，該受損的免疫系統在引入共生細菌後在功能上復原[3-5]。

【0003】 已在諸如炎性腸病(IBD)之胃腸病症中記錄了微生物區組成之顯著變化。例如，在 IBD 患者中，梭菌屬(*Clostridium*)群集 XIVa 細菌之水準降低，而大腸桿菌(*E. coli*)之數目增加，表明腸內共生生物與致病生物(pathobiont)之平衡發生了偏移[6-9]。

【0004】 鑒於某些細菌菌株可對動物腸具有潛在的積極作用，已提出將各種菌

株用於治療各種疾病(參見例如[10-13])。亦已提出將某些菌株(包括大多數乳桿菌屬(*Lactobacillus*)及雙叉桿菌屬(*Bifidobacterium*)菌株)用於治療各種與腸無直接關聯的炎性及自體免疫疾病(參見[14]及[15]之綜述)。然而，不同疾病與不同細菌菌株之間的關係，以及具體細菌菌株對腸及在全身水準下及對任何具體類型疾病之確切作用尚未充分表徵。

【0005】 最近，已研究了各種副擬桿菌(*Parabacteroides*)種之消炎特性及其治療特性。例如，狄氏副擬桿菌(*Parabacteroides distasonis*)被證明為在許多疾病模型諸如嚴重的氣喘、類風濕性關節炎、及多發性硬化症中有廣泛的消炎作用[16]。亦在結腸直腸癌之動物模型中以及作為膜部份體外對此類細胞株測試了狄氏副擬桿菌[17]。此外，已表明狄氏副擬桿菌為結腸直腸癌之預防劑[18]。已觀察到其他副擬桿菌種諸如戈氏副擬桿菌(*Parabacteroides goldsteinii*)之消炎作用[19]。而且，亦在體內癌症模型中測試了戈氏副擬桿菌[20]、[21]。此外，在來自攜帶不同癌症類型之小鼠之合併資料集中，已表明不同副擬桿菌菌株之豐度與促腫瘤發生及抗腫瘤發生兩者均有關[22]。據此，副擬桿菌菌株起作用之機制尚未經充分表徵。而且，副擬桿菌對之有效的具體癌症壓型仍待鑑別。

【0006】 此項技術中需要新的癌症療法且需要對腸細菌之潛在作用進行表徵，以便可開發使用此類細菌之新療法。

【發明內容】

【0007】 發明人已開發出新的用於使用腸細菌來治療及預防癌症之療法。

【0008】 發明人已鑑別出，副擬桿菌屬之細菌菌株可有效治療或預防包含致癌胞外信號相關激酶(ERK)傳訊之癌症。如實例中所述，投與包含副擬桿菌菌株之組成物可在癌細胞株中抑制ERK傳訊;即，相對於總ERK蛋白，降低磷酸化ERK之細胞水準。發明人亦已鑑別出，以副擬桿菌菌株進行之治療可減少包含致癌

ERK 傳訊之癌細胞株之同本繁殖存活(clonogenic survival)，具體而言在黑色素瘤及結腸直腸癌細胞株中。發明人亦鑑別出，以副擬桿菌菌株進行之治療可誘導微管相關蛋白 2 (MAP2)之表現，指示在治療轉移性癌症中的特定效用。而且，發明人已鑑別出，以副擬桿菌菌株進行之治療可藉由增強脾細胞增殖及增強脾細胞分泌免疫刺激細胞介素來刺激免疫系統。因此。副擬桿菌菌株可在免疫力低下或免疫抑制個體中具有特定效用。

【0009】 在第一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於治療或預防癌症之方法，其中該癌症包含致癌 ERK 傳訊。

【0010】 包含致癌 ERK 傳訊之任何癌症均可藉由包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物治療或預防，且較佳地結腸直腸癌、黑色素瘤、小腸癌諸如小腸腺癌、前列腺癌、肺腺癌諸如非小細胞肺腺癌、胰腺癌、膀胱癌、白血病諸如毛細胞白血病或急性骨髓性白血病、神經膠質瘤、毛狀星細胞瘤、卵巢癌、乳頭狀或濾泡性甲狀腺癌、精細胞瘤、肝癌、骨髓發育不良症候群、腎癌、或何傑金氏病。

【0011】 在較佳實施例中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於治療或預防包含 BRAF 之致癌突變的癌症，視情況其中該癌症進一步包含 BRAF 之過度表現。發明人已鑑別出，以副擬桿菌菌株進行之治療可在包含致癌 BRAF 突變、具體而言結腸直腸癌及黑色素瘤細胞株中之致癌 BRAF V600E 突變之癌細胞株中抑制同本繁殖存活、抑制 ERK 傳訊、且上調 MAP2 基因表現。因此，在較佳實施例中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於治療或預防包含在 BRAF 之位置 600、較佳地 BRAF V600E 處之致癌突變的癌症。在尤其較佳實施例中，癌症為結腸直腸癌或黑色素瘤。

【0012】 除了或代替在 BRAF 之位置 600 (諸如)V600E 處之致癌突變，癌症可

包含選自以下之致癌突變：BRAF K601E、G469A、G469V、L597R、K601N、G464V、N581S、L597Q、A598V、G464R、G466A、或 G469E；視情況其中癌症為結腸直腸癌。在另一實施例中，除了或代替 V600E 突變，癌症可包含選自以下之致癌突變：BRAF V600K、V600R、或 V600D；視情況其中癌症為黑色素瘤。

【0013】 在本發明之較佳實施例中，組成物中之細菌菌株為狄氏副擬桿菌或戈氏副擬桿菌、具體而言狄氏副擬桿菌。亦可使用密切相關之菌株，諸如具有與狄氏副擬桿菌之細菌菌株之 16S rRNA 基因序列有(以遞增偏好)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16S rRNA 基因序列之細菌菌株。細菌菌株可具有與 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、或 32 有(以遞增偏好)至少 90%、91%、92%、93%、或 94%一致性的 16S rRNA 基因序列。較佳的是，細菌菌株具有與 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、或 32 有(以遞增偏好)至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16S rRNA 基因序列。較佳的是，序列一致性為相較於 SEQ ID NO:9 之一致性。較佳的是，用於本發明之細菌菌株具有由 SEQ ID NO:9 表示之 16S rRNA 基因序列。最佳的是，用於本發明之細菌菌株為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

【0014】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物，其用於治療結腸直腸癌(諸如轉移性結腸直腸癌)之方法。如實例中所示，發明人已發現狄氏副擬桿菌菌株可在結腸直腸癌細胞株中抑制同本繁殖存活及 ERK 傳訊。

【0015】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物，其用於治療黑色素瘤(諸如轉移性黑色素瘤)之方法。如實例中所示，發明人已發現狄氏副擬桿菌菌株可在黑色素瘤細胞株中抑制同本繁殖存活及 ERK 傳訊。而且，狄氏副擬桿菌菌株在黑色素瘤細胞株中誘導 MAP2 基因表現之能力指示對轉移性黑色素瘤之特定功效。

【0016】 在較佳實施例中，相對於包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物之投與，同時、分開、或依序投與 BRAF 抑制劑。較佳的是，BRAF 抑制劑為 $BRAF^{V600E}$ 之選擇性抑制劑，較佳選自維羅非尼(Vemurafenib)、達拉非尼(Dabrafinib)、或恩可拉非尼(Encorafenib)。更佳的是，BRAF 抑制劑為維羅非尼。

【0017】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物及一種 BRAF 抑制劑(較佳地，上文所定義者)，該組成物及該 BRAF 抑制劑用於同時、分開、或依序地用於治療或預防癌症。

【0018】 在其他較佳實施例中，相對於包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物之投與，同時、分開、或依序投與胞苷類似物。較佳的是，胞苷類似物選自阿紮胞苷-c、地西他濱(Decitabine)、或澤布拉林(Zebularine)。更佳的是，胞苷類似物為阿紮胞苷-c。

【0019】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物及一種胞苷類似物(較佳地，上文所定義者)，該組成物及該胞苷類似物用於同時、分開、或依序地用於治療或預防癌症。

【0020】 在其他較佳實施例中，相對於包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物之投與，同時、分開、或依序投與微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑。較佳的是，微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑選自太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、亞伯杉(Abraxane)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)、埃坡黴素(Epothilone)、

(+)-盤皮海綿內酯((+)-Discodermolide)、秋水仙素、考布他汀(Combretastatin)、2-甲氧基雌二醇、E7010、長春新鹼、長春花鹼、溫諾平(Vinorelbine)、或長春氟寧(Vinflunine)；更佳的是，太平洋紫杉醇。

【0021】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物及一種微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑(較佳地，上文所定義者)，該組成物及該微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑用於同時、分開、或依序地用於治療或預防癌症。在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其藉由增加癌症對微管蛋白聚合或解聚抑制劑(較佳地，上文所定義者)之易感性來用於癌症療法。

【0022】 在某些實施例中，本發明之組成物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0023】 在某些實施例中，本發明之組成物包含已凍乾之細菌菌株。凍乾為用於製備容許細菌之遞送之穩定組成物的有效且便利的技術。

【0024】 在某些實施例中，本發明提供一種包含如上所述之組成物的食物產品。

【0025】 在某些實施例中，本發明提供一種包含如上所述之組成物的疫苗組成物。

【0026】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 傳訊之方法。

【0027】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 磷酸化之方法。

【0028】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 MAP2 基因表現之方法。

【0029】 在另一態樣中，本發明亦提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成

物，其用於在治療或預防癌症中誘導 GPR109a 基因表現之方法。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 TNF-α 細胞介素產生之方法。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-1β 細胞介素產生之方法。

【0032】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-2 細胞介素產生之方法。

【0033】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 GM-CSF 細胞介素產生之方法。

【0034】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IFN-γ 細胞介素產生之方法。

【0035】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-27 細胞介素產生之方法。

【0036】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IP-10 細胞介素產生之方法。

【0037】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 RANTES 細胞介素產生之方法。

【0038】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 MIP-1α 細胞介素產生之方法。

【0039】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 MIP-1β 細胞介素產生之方法。

【0040】 在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 MIP-2 細胞介素產生之方法。

【0041】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-10 細胞介素產生之方法。

【0042】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-22 細胞介素產生之方法。

【0043】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-5 細胞介素產生之方法。

【0044】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-18 細胞介素產生之方法。

【0045】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-23 細胞介素產生之方法。

【0046】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 CXCL1 細胞介素產生之方法。

【0047】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在治療或預防癌症中誘導 IL-6 細胞介素產生之方法。

【0048】在另一態樣中，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在免疫力低下或免疫抑制個體中治療或預防癌症。

【0049】在另一態樣中，本發明亦提供副擬桿菌屬之各種細菌菌株(如以下在細菌菌株節中所述)；較佳的是其中細菌菌株用於療法。

【0050】另外，本發明提供一種治療或預防癌症之方法，其中癌症包含致癌 ERK 傳訊，該方法包含投與包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物。

【0051】***在某些實施例中，本發明提供：***

1. 一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於在個體中治療或預防癌症之方法，其中該癌症包含致癌 ERK 傳訊。

2. 如實施例 1 之供使用之組成物，其中該癌症包含 BRAF、NRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、KRAS 諸如 KRAS4A 或 KRAS4B、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2 之致癌突變或過度表現。

3. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該癌症包含 RSK、DUSP1、DUSP5、DUSP6、或 SPRY 之致癌突變或下調表現。

4. 如實施例 2 之供使用之組成物，其中該癌症包含 BRAF、KRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2 之致癌突變或過度表現。

5. 如實施例 2 之供使用之組成物，其中該癌症包含 BRAF、NRAS、KRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2 之致癌突變。

6. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該癌症包含 BRAF 或 NRAS 之致癌突變，視情況其中該癌症進一步包含 BRAF 或 NRAS 之過度表現。

7. 如實施例 6 之供使用之組成物，其中該癌症包含 BRAF 之致癌突變，視情況其中該癌症進一步包含 BRAF 之過度表現。

8. 如實施例 7 之供使用之組成物，其中該癌症包含在 BRAF 之位置 600 之致癌突變。

9. 如實施例 6-8 中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含選自以下之致癌突變：BRAF V600E、K601E、G469A、G469V、L597R、K601N、G464V、N581S、L597Q、A598V、G464R、G466A、或 G469E；視情況其中該癌症為結腸直腸癌。

10. 如實施例 6-8 中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含選自以下之致癌突變：BRAF V600E、V600K、V600R、或 V600D；視情況其中該癌症為黑色素瘤。

11. 如實施例 6-10 中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含突變 BRAF V600E。

12. 如實施例 6-11 中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含致癌突變 NRAS Q61R，視情況其中該癌症為黑色素瘤。

13. 如實施例 1-5 中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含 KRAS 之致癌突變，較佳在 KRAS 之位置 13 中，更佳的是其中該致癌突變為 KRAS G13D。

14. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該癌症選自結腸直腸癌、黑色素瘤、小腸癌諸如小腸腺癌、前列腺癌、肺腺癌諸如非小細胞肺腺癌、胰腺癌、膀胱癌、白血病諸如毛細胞白血病或急性骨髓性白血病、神經膠質瘤、毛狀星細胞瘤、卵巢癌、乳頭狀或濾泡性甲狀腺癌、精細胞瘤、肝癌、骨髓發育不良症候群、腎癌、或何傑金氏病。

15. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該癌症為結腸直腸癌。

16. 如實施例 1-14 中任一項之供使用之組成物，其中該癌症為黑色素瘤。

17. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該細菌菌株為狄氏副擬桿菌種、戈氏副擬桿菌種、或糞副擬桿菌(*Parabacteroides merdae*)種。

18. 如實施例 17 之供使用之組成物，其中該細菌菌株為狄氏副擬桿菌種或戈氏副擬桿菌種。

19. 如實施例 18 之供使用之組成物，其中該細菌菌株為狄氏副擬桿菌種。

20. 如實施例 18 之供使用之組成物，其中該細菌菌株為戈氏副擬桿菌種。

21. 一種包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物，其用於治療結腸直腸癌之方法。

22. 一種包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物，其用於治療黑色素瘤之方法。

23. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該癌症為轉移性的。

24. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、或 32 有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。

25. 如實施例 24 之供使用之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO:9 有至少 90%、91%、92%、93%、或 94%、較佳 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，更佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。

26. 如實施例 25 之供使用之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

27. 如實施例 1-19 或 21-24 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 9、19、20、23、24、26、或 27 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 9、19、20、23、24、或 27 表示之 16s rRNA 基因序列。

28. 如實施例 1-18、20、23、或 24 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 17 或 18 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 17 或 18 表示之 16s rRNA 基因序列。

29.如實施例 28 之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 DSMZ19448 或 DSMZ29187 寄存之菌株。

30.如實施例 1-17、23、或 24 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 25 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 25 表示之 16s rRNA 基因序列。

31. 如實施例 1-6 或 21-23 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 22 或 28 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 22 或 28 表示之 16s rRNA 基因序列。

32.如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 傳訊之方法。

33.如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 磷酸化之方法。

34.如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 MAP2 基因表現之方法。

35. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 GPR109a 基因表現之方法。

36. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 TNF-α 細胞介素產生之方法。

37. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 IL-1β 細胞介素產生之方法。

38. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 IL-2 細胞介素產生之方法。

39. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 GM-CSF 細胞介素產生之方法。

40. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 IFN-γ 細胞介素產生之方法。

41. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導 IL-27 細胞介素產生之方法。

42. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導IP-10 細胞介素產生之方法。

43. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導RANTES 細胞介素產生之方法。

44. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導MIP-1α 細胞介素產生之方法。

45. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導MIP-1β 細胞介素產生之方法。

46. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導MIP-2 細胞介素產生之方法。

47. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導IL-10 細胞介素產生之方法。

48. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導IL-22 細胞介素產生之方法。

49. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導IL-5 細胞介素產生之方法。

50. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導IL-18 細胞介素產生之方法。

51. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導IL-23 細胞介素產生之方法。

52. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導CXCL1 細胞介素產生之方法。

53. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中誘導

IL-6 細胞介素產生之方法。

54. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療或預防癌症中減少腫瘤大小、腫瘤生長、預防或抑制轉移、或預防血管生成之方法。

55. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其用於在治療癌症中抑制轉移之方法。

56. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該方法包含相對於該組成物之投與，同時、分開、或依序投與 BRAF 抑制劑。

57. 如實施例 56 之供使用之組成物，其中該 BRAF 選擇性抑制 $BRAF^{V600E}$，較佳的是其中該 BRAF 抑制劑選自維羅非尼、達拉非尼、或恩可拉非尼。

58. 如實施例 57 之供使用之組成物，其中該 BRAF 抑制劑為維羅非尼。

59. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該方法包含相對於該組成物之投與，同時、分開、或依序投與胞苷類似物。

60. 如實施例 59 之供使用之組成物，其中該胞苷類似物選自阿紮胞苷-c、地西他濱、或澤布拉林。

61. 如實施例 60 之供使用之組成物，其中該胞苷類似物為阿紮胞苷-c。

62. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該方法包含相對於該組成物之投與，同時、分開、或依序投與微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑。

63. 如實施例 62 之供使用之組成物，其中該微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑選自太平洋紫杉醇、亞伯杉、歐洲紫杉醇、埃坡黴素、(+)-盤皮海綿內酯、秋水仙素、考布他汀、2-甲氧基雌二醇、E7010、長春新鹼、長春花鹼、溫諾平、或長春氟寧。

64. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該組成物用於經口投與，視情況其中該組成物係經口投與的。

65. 如實施例 1-63 中任一項之供使用之組成物，其中該組成物用於腫瘤內投與，視情況其中該組成物係腫瘤內投與的。

66. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該組成物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

67. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該細菌菌株為凍乾的。

68. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中在投與該組成物之前已確定該癌症之突變狀態，較佳的是其中在投與該組成物之前已確定該癌症包含如實施例 2-13 中任一項所列舉之致癌突變。

69. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該個體為免疫力低下的。

70. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該個體為免疫抑制的。

71. 如實施例 69 或 70 之供使用之組成物，其中相較於未患癌症之個體之淋巴結，該個體在淋巴結諸如轉移性淋巴結內具有升高數目之調節性 T 細胞(Treg)。

72. 如實施例 63-71 中任一項之供使用之組成物，其中相較於來自未患癌症之個體之相同體積的周邊血單核細胞(PBMC)，該個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之 Treg。

73. 如實施例 63-72 中任一項之供使用之組成物，其中相較於來自未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，該個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之骨髓性樹狀細胞(mDC)。

74. 如實施例 63-73 中任一項之供使用之組成物，其中相較於來自未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，該個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之漿細胞性樹狀細胞(pDC)。

75. 一種包含如任一前述實施例之組成物之食物產品，其用於任一前述實施例。

76. 一種包含如任一前述實施例之組成物之疫苗組成物，其用於任一前述實施

例。

77. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中當向該個體投與時，該細胞菌株為活的。

78. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該細胞菌株係向人類個體投與。

79. 如任一前述實施例之供使用之組成物，其中該組成物不含有任何其他細胞菌株或種，或其中該組成物僅包含微量或生物學不相關量的其他細菌菌株或種。

【圖式簡單說明】

【0052】 **圖 1**：相對於 GAPDH，在各種處理之後 SKMEL2 細胞株中 MAP2 之基因表現(「YCFA」=YCFA+)。

【0053】 **圖 2**：在各種處理之後 SKMEL2 細胞株之同本繁殖存活(「YCFA」=YCFA+)。

【0054】 **圖 3**：在各種處理之後 SKMEL2 細胞株之軟瓊脂生長(「YCFA」=YCFA+)。

【0055】 **圖 4**：在各種處理之後 SKMEL2 細胞株中之 ERK 傳訊(磷酸化 ERK1 及 2 (p44 及 p42)/總 ERK)(「YCFA」=YCFA+)。

【0056】 **圖 5**：相對於 GAPDH，在各種處理之後 SKMEL28 細胞株中 MAP2 之基因表現(「YCFA」=YCFA+)

【0057】 **圖 6**：在各種處理之後 SKMEL28 細胞株之同本繁殖存活(「YCFA」=YCFA+)。

【0058】 **圖 7**：在各種處理之後 SKMEL28 細胞株之軟瓊脂生長(「YCFA」=YCFA+)。

【0059】 **圖 8**：在各種處理之後 SKMEL28 細胞株中之 ERK 傳訊(磷酸化 ERK1 及 2 (p44 及 p42)/總 ERK)(「YCFA」=YCFA+)。

【0060】 **圖 9**：相對於 GAPDH，在各種處理之後 SKMEL31 細胞株中 MAP2 之基因表現(「YCFA」=YCFA+)。

【0061】 **圖 10**：在各種處理之後 SKMEL31 細胞株之同本繁殖存活(「YCFA」=YCFA+)。

【0062】 **圖 11**：在各種處理之後 SKMEL31 細胞株之軟瓊脂生長(「YCFA」=YCFA+)。

【0063】 **圖 12**：在各種處理之後 SKMEL31 細胞株中之 ERK 傳訊(磷酸化 ERK1 及 2 (p44 及 p42)/總 ERK)(「YCFA」=YCFA+)。

【0064】 **圖 13**：相對於 GAPDH，在各種處理之後 451Lu 細胞株中 MAP2 之基因表現(「YCFA」=YCFA+)。

【0065】 **圖 14**：在各種處理之後 451Lu 細胞株之同本繁殖存活(「YCFA」=YCFA+)。

【0066】 **圖 15**：在各種處理之後 451Lu 細胞株之軟瓊脂生長(「YCFA」=YCFA+)。

【0067】 **圖 16**：在各種處理之後 451Lu 細胞株中之 ERK 傳訊(磷酸化 ERK1 及 2 (p44 及 p42)/總 ERK)(「YCFA」=YCFA+)。

【0068】 **圖 17**：相對於 GAPDH，在各種處理之後 HT-29 細胞株中 MAP2 之基因表現(「YCFA」=YCFA+)。

【0069】 **圖 18**：在各種處理之後 HT-29 細胞株之同本繁殖存活(「YCFA」=YCFA+)。

【0070】 **圖 19A**：在各種處理之後 HT-29 細胞株之軟瓊脂生長(「YCFA」=YCFA+)。

【0071】 **圖 19B**：在各種處理之後 HT-29 細胞株之軟瓊脂生長(瓊脂平板之相片)(「YCFA」=YCFA+)。

【0072】 **圖 20**：在各種處理之後 HT29 細胞株中之 ERK 傳訊(磷酸化 ERK1 及 2 (p44 及 p42)/總 ERK)(「YCFA」=YCFA+)。

【0073】 **圖 21**：除 NCIMB 42382 之外(A)以及(B)不以佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酯處理之胺甲喋呤處理之 HT29 細胞中之 GPR109a RNA 表現(「YCFA」=YCFA+)。

【0074】 **圖 22**：藉由(A) NCIMB 42382 與條件培養基及(B)單獨 NCIMB 42382 之 HT29 細胞之 TNF-α 分泌之誘導。

【0075】 **圖 23**：使用(A)快速 ID 32 A 及(B) API 50 CHL 系統獲得之 NCIMB 42382 之發酵概況。

【0076】 **圖 24**：MAPK 途徑之概覽(來自[26])。

【0077】 **圖 25**：以副擬桿菌菌株處理之後的脾細胞增殖(「YCFA」=YCFA+)。

【0078】 **圖 26**：以各種副擬桿菌菌株處理之後的脾細胞之細胞介素分泌：(A) TNF-α、(B) IL-1β、(C) IL-2、(D) GM-CSF、(E) IFN-γ、(F) IL-27、(G) IL-10、(H) IL-6、(I) MIP-2、(J) MIP-1α、(K) MIP-1β、(L) IL-22、(M) RANTES、(N) IP-10、(O) IL-4、(P)、IL-5、(Q) IL-18、(R) IL-23、(S) IL-9、(T) CXCL1、(U) MCP-3、(V) MCP-1、及(W) IL-17A (「YCFA」=YCFA+)。

【0079】 **圖 27**：在各種處理之後，SKMEL2 黑色素瘤細胞株中之磷酸-ERK (pERK)染色強度(「VEM」=維羅非尼，「AzaC」=阿紮胞苷 C)。

【0080】 **圖 28**：在各種處理之後，SKMEL28 黑色素瘤細胞株中之磷酸-ERK (pERK)染色強度(「VEM」=維羅非尼，「AzaC」=阿紮胞苷 C，BU=2 mM 丁酸鈉)。

【0081】 **圖 29**：在各種處理之後，SKMEL31 黑色素瘤細胞株中之磷酸-ERK (pERK)染色強度(「VEM」=維羅非尼，「AzaC」=阿紮胞苷 C)。

【0082】 **圖 30：**在各種處理之後，451Lu 黑色素瘤細胞株中之磷酸-ERK (pERK)染色強度(「VEM」=維羅非尼，「AzaC」=阿紮胞苷 C)。

【0083】 **圖 31：**在各種處理之後，HT29 結腸直腸癌細胞株中之磷酸-ERK (pERK)染色強度(「VEM」=維羅非尼，「AzaC」=阿紮胞苷 C)。

【0084】 **圖 32：**在各種處理之後，HCT116 結腸直腸癌細胞株中之磷酸-ERK (pERK)染色強度(「VEM」=維羅非尼，「AzaC」=阿紮胞苷 C)。

【0085】 **圖 33：**以各種副擬桿菌菌株處理之後的脾細胞之細胞介素分泌：(A)菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)、(B)菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)、(C)菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、(D)菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)、(E)菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、(F)菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)、(G)菌株 ref. 13 (副擬桿菌種)、(H)菌株 ref. 14 (副擬桿菌種)、及(I)菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)。

【實施方式】

細菌菌株

【0086】 本發明之組成物包副擬桿菌屬之細菌菌株。實例指示，此屬之細菌實用於治療或預防癌症，其中癌症包含致癌 ERK 傳訊。

【0087】 用於本發明之副擬桿菌種之實例包括狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、糞副擬桿菌、及約氏副擬桿菌(*Parabacteroides johnsonii*)。較佳細菌菌株為狄氏副擬桿菌種、戈氏副擬桿菌種、及糞副擬桿菌種，其中狄氏副擬桿菌尤其較佳。

【0088】 副擬桿菌類似於擬桿菌(*Bacteroides*)且為革蘭氏陰性、專性厭氧、非產孢子、不具運動性、且棒狀的，且大小為 0.8-1.6×1.2-12 μm。狄氏副擬桿菌為人類糞便中最常見的物種之一。狄氏副擬桿菌之模式菌株(type strain)為 JCM 5825^{T} (=CCUG 4941^{T}=DSM 20701^{T}=ATCC 8503^{T})狄氏副擬桿菌菌菌株 JCM 5825T、JCM 13400、JCM 13401、JCM 13402、JCM 13403、及 JCM 13404、以及糞副擬

桿菌菌株 JCM 9497T 及 JCM 13405 之 16S rRNA 基因序列之 GenBank/EMBL/DDBJ 登錄號分別為 AB238922-AB238929 (本文揭示為 SEQ ID NO:1-8)。戈氏副擬桿菌之模式菌株為 JCM13446^T/WAL 12034 (=CCUG 48944^T)。戈氏副擬桿菌菌株 JCM13446 之 16s rRNA 部分基因序列之 GenBank/EMBL/DDBJ 登錄號為 AY974070 (本文揭示為 SEQ ID NO: 10)。示範性菌株亦描述於[23]中。

【0089】 以登錄號 NCIMB 42382 寄存之狄氏副擬桿菌細菌於實例中經測試且亦在本文指代為菌株 755。經測試之 755 菌株之 16S rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO:9。菌株 755 於 2015 年 3 月 12 日作為「副擬桿菌種 755」由 GT Biologics Ltd. (Life Sciences Innovation Building, Aberdeen, AB25 2ZS, Scotland)寄存於國際寄存機構 NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB21 9YA, Scotland)，且經分配登錄號 NCIMB 42382。GT Biologics Ltd.隨後更名為 4D Pharma Research Limited。

【0090】 WO 2016/203220 描述向小鼠投與菌株 755 且顯示其可影響腸外的疾病過程(諸如氣喘及關節炎)。菌株 755 之基因體序列提供於 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10。此序列係使用 PacBio RS II 平台生成。

【0091】 以登錄號 DSMZ19448 及 DSMZ29187 寄存之戈氏副擬桿菌於實例中經測試。菌株 DSMZ19448 之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 17。菌株 DSMZ19448 之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 18。該等菌株寄存於 DSMZ-德國微生物與細胞培養物寄存中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH)(Inhoffenstr. 7B 38124 Braunschweig, Germany)且為公眾可獲得的。

【0092】 以下副擬桿菌菌株亦於實例中經測試：菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)、菌

株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 13 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 14 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)。菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 19。菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 20。菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 21。菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 22。菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 23。菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 24。菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 25。菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 26。菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 27。菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 28。菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 29。菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 30。菌株 ref. 14 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 31。菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQ ID NO: 32。

【0093】本發明亦提供狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 19 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 19 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0094】本發明亦提供狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與

SEQ ID NO: 20 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 20 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0095】 本發明亦提供副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 21 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 21 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0096】 本發明亦提供約氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 22 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 22 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0097】 本發明亦提供狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 23 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 23 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0098】 本發明亦提供狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 24 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 24 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0099】 本發明亦提供糞副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 25 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 25 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0100】本發明亦提供狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 26 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 26 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0101】本發明亦提供狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 27 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 27 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0102】本發明亦提供約氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 28 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 28 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0103】本發明亦提供副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 29 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 29 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0104】本發明亦提供副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 30 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 30 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0105】本發明亦提供副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 31 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 31 表示之 16s rRNA 基因序列。較

佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0106】 本發明亦提供副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 32 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、或 99.5%一致性的 16s rRNA 基因序列，較佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO: 32 表示之 16s rRNA 基因序列。較佳的是，該細菌菌株用於療法。

【0107】 亦預期與實例中所測試之菌株密切相關之細菌菌株有效治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症。在某些實施例中，用於本發明之細菌菌株具有與狄氏副擬桿菌之細菌菌株之 16s rRNA 基因序列有(以遞增偏好)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。用於本發明之細菌菌株可具有與 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、或 32、較佳 SEQ ID NO: 9 有(以遞增偏好)至少 90%、91%、92%、93%、或 94%一致性的 16s rRNA 基因序列。較佳的是，用於本發明之細菌菌株具有與 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、或 32 有(以遞增偏好)至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。較佳的是，序列一致性為相較於 SEQ ID NO:9 之一致性。較佳的是，用於本發明之細菌菌株具有由 SEQ ID NO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。最佳的是，用於本發明之細菌菌株為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

【0108】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株為狄氏副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQ ID NO: 9、19、20、23、24、26、或 27、較佳 SEQ ID NO: 9 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。更佳的是，此類較佳菌株具有由 SEQ ID NO: 9、19、20、23、24、26、或 27、

具體而言 SEQ ID NO: 9 表示之 16s rRNA 基因序列。最佳的是，細菌菌株為以登錄號 NCIMB 43382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

【0109】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株為戈氏副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQ ID NO: 17 或 18 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或更佳具有由 SEQ ID NO: 17 或 18 表示之 16s rRNA 基因序列，或最佳為以登錄號 DSMZ19448 及 DSMZ29187 寄存之戈氏副擬桿菌菌株。

【0110】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株為糞副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQ ID NO: 25 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或更佳具有由 SEQ ID NO: 25 表示之 16s rRNA 基因序列。

【0111】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株為約氏副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQ ID NO: 22 或 28 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或更佳具有由 SEQ ID NO: 22 或 28 表示之 16s rRNA 基因序列。

【0112】 在較佳實施例中，本發明之組成物包含活細菌。在較佳實施例中，本發明之組成物包含以活性狀態、較佳凍乾的活細菌。

【0113】 在較佳實施例中，本發明之組成物中之副擬桿菌細菌菌株具有抑制 ERK 傳訊之作用。此作用可藉由以下來鑑別：將細菌菌株或其上清液與包含致癌 ERK 傳訊之癌細胞株(諸如，如實例中所用之 451Lu 或 HT29)一起培養，且例如藉由量化磷酸化 ERK 相對於總 ERK 之細胞水準來量測對 ERK 傳訊之抑制作用。此可如實例中所進行，藉由西方墨點法分析、使用特異於磷酸化 ERK 之一級抗體及特異於不管磷酸化狀態之 ERK 之一級抗體來進行。如實例中所進行，

然後可使用連接至能夠催化顯色反應之劑(諸如，山葵過氧化酶)的特異於一級抗體之二級抗體以可視化並量化磷酸化 ERK 相對於總 ERK 之水準。「抑制」ERK 傳訊係指向癌細胞株投與副擬桿菌細菌菌株相較於不存在該投與之情況降低磷酸化 ERK 之水準(相對於總 ERK)。

【0114】 在某些實施例中，本發明之組成物包含以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之生物型。亦預期作為以登錄號 42382 寄存之細菌之生物型的細菌菌株有效治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症。生物型為具有相同或非常類似的生理及生物化學特徵之緊密相關之菌株。

【0115】 作為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之生物型且合適用於本發明的菌株可藉由對以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌的其他核苷酸序列進行定序來鑑別。例如，實質上可對全基因體進行定序，且用於本發明之生物型菌株可在其全基因體之至少 80%內(例如，在至少 85%、90%、95%、或 99%內，或在其全基因體內)具有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%序列一致性。用於鑑別生物型菌株之其他合適的序列可包括 hsp60 或重複序列，諸如 BOX、ERIC、$(GTG)_5$、或 REP、或[24]。生物型菌株可具有與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之對應序列有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%序列一致性的序列。

【0116】 在某些實施例中，用於本發明之細菌菌株具有與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有序列一致性的基因體。在較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株具有在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 60% (例如，至少 65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%)上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 90%序列一致性(例如，至少 92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%序列一致性)的基因體。例如，用於本發明之細菌菌株可具

有在 SEQ ID NO:10 之 70%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 90%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 80%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 90%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 90%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 90%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 100%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 90%序列一致性、在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 70%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 95%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 80%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 95%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 90%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 95%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 100%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 95%序列一致性、在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 70%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 98%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 80%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 98%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 90%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 98%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 之 100%上與 WO 2016/203220 之 SEQ ID NO:10 有至少 98%序列一致性的基因體。

【0117】 替代地，作為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之生物型且合適用於本發明之菌株可藉由使用登錄號 NCIMB 42382 寄存物及限制片段分析及/或 PCR 分析，例如藉由使用螢光擴增片段長度多型性(FAFLP)及重複 DNA 元件(rep)-PCR 指紋分析或蛋白剖析或部分 16S 或 23S rDNA 定序來鑑別。在較佳實施例中，此類技術可用於鑑別其他狄氏副擬桿菌菌株。

【0118】 在某些實施例中，作為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之生物型且

合適用於本發明的菌株為當藉由擴增核糖體 DNA 限制分析(ARDRA)來分析時，例如當使用 Sau3AI 限制酶時(示範性方法及指導，參見例如[25])，提供與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌相同的模式的菌株。

【0119】 替代地，將生物型菌株鑑別為具有與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌相同的碳水化合物發酵模式之菌株(參見實例 8 及圖 23)。替代地，將生物型菌株鑑別為具有與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌相同的胺基酸發酵模式之菌株(參見實例 8 及圖 23)。

【0120】 在較佳實施例中，例如當在 37℃下於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時，本發明中所用之生物型細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌細菌菌株)表現出針對 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、及鹼性磷酸酶中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、或全部五者之酶活性。例如當在 37℃下於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時，本發明中所用之生物型細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌細菌菌株)較佳能夠發酵精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、或全部六者。例如當在 37℃下於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時，本發明中所用之生物型細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌細菌菌株)更佳能夠發酵精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、或全部六者，且表現出針對 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、及鹼性磷酸酶中之一或多者、諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、或全部五者之酶活性。此項技術中已知之任何合適的檢定均可用於評估細菌發酵碳水化合物源或胺基酸之能力。較佳的是，使用快速 ID 32A 分析(較佳使用 bioMérieux 之

快速 ID 32A 系統)。

【0121】 在替代較佳實施例中，本發明中所用之生物型細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌細菌菌株)能夠發酵以下中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、十者、十一者、十二者、十三者、十四者、或全部十五者：果糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、熊果苷、七葉苷、麥芽糖、乳糖、蜜二糖、蔗糖、棉子糖、澱粉、肝糖、松二糖、及岩藻糖。此外，本發明中所用之生物型細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌細菌菌株)較佳表現出以下中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、六者、七者、或全部八者之中間發酵：木糖、N-乙醯基葡萄糖胺、苦杏仁苷、柳苷、纖維雙糖、海藻糖、松三糖、及龍膽二糖。在此類實施例中，此項技術中已知之任何合適的檢定均可用於評估細菌發酵碳水化合物源之能力。較佳的是，使用 API 50 CH 分析(較佳使用 bioMérieux 之 API 50 CH 系統)。

【0122】 本發明中所用之尤其較佳生物型細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌細菌菌株)(i)表現出針對 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、及鹼性磷酸酶之酶活性；(ii)能夠發酵精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸；及(iii)能夠發酵果糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、熊果苷、七葉苷、麥芽糖、乳糖、蜜二糖、蔗糖、棉子糖、澱粉、肝糖、松二糖、及岩藻糖。而且，生物型細菌菌株較佳(iv)表現出木糖、N-乙醯基葡萄糖胺、苦杏仁苷、柳苷、纖維雙糖、海藻糖、松三糖、及龍膽二糖之中間發酵。(i)及(ii)較佳當在 37℃下將細菌菌株於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時進行評估，且藉由快速 ID 32A 分析進行評估(較佳使用 bioMérieux 之快速 ID 32A 系統)。較佳藉由 API 50 CH 分析(較佳使用 bioMérieux 之 API 50 CH 系統)評估(iii)及(iv)。

【0123】 此外或替代地，菌株 NCIMB 42382 之生物型將脾細胞之增殖增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可使用例如藉由 MTT-甲臜(formazan)之比色偵測來量測 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴鹽(MTT)向 MTT-甲臜之轉化的檢定來確定(例如，如實例 10)。此外或替代地，菌株 NCIMB 42382 之生物型將脾細胞之細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可藉由細胞介素免疫檢定(例如，如實例 11 及 12 中所用之 Thermo Fischer Scientific 之 26-plex 小鼠 ProcartaPlex™多因子免疫檢定)來確定。

【0124】 實用於本發明之組成物及方法之其他副擬桿菌菌株，諸如以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之生物型，可使用任何適當方法或策略(包括實例中所述之檢定)來鑑別。較佳的是，生物型將具有抑制 ERK 傳訊之作用，其可如上文及實例中所述來確定。具有與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌類似的生長模式、代謝類型、及/或表面抗原之細菌菌株亦可實用於本發明。實用之菌株可在諸如 451Lu 或 HT29 之癌細胞株中對 ERK 傳訊具有與 NCIMB 42382 菌株相當的抑制活性。實用之菌株亦可對諸如 451Lu 或 HT29 之癌細胞株之同本繁殖存活引起與 NCIMB 42382 菌株相當的作用。實用之菌株亦可在諸如 SKMEL2 之癌細胞株中引起與 NCIMB 42382 菌株相當的 MAP2 基因表現之上調。

【0125】 此外或替代地，菌株 NCIMB 42382 之衍生物將脾細胞之增殖增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可使用例如藉由 MTT-甲臜(formazan)之比色偵測來量測 3-[4,5-二甲基噻

唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴鹽(MTT)向 MTT-甲臜之轉化的檢定來確定(例如，如實例 10)。此外或替代地，菌株 NCIMB 42382 之衍生物將脾細胞之細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可藉由細胞介素免疫檢定(例如，如實例 11 及 12 中所用之 Thermo Fischer Scientific 之 26-plex 小鼠 ProcartaPlex™多因子免疫檢定)來確定。

【0126】 在某些實施例中，本發明之組成物包含以登錄號 NCIMB 42382 寄存之細菌之衍生物。以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株之衍生物可為子代菌株(後代)或自原始菌株培養(次選殖)之菌株。本發明之菌株之衍生物可例如在遺傳層面上進行修飾，而不消除生物活性。具體而言，本發明之衍生菌株具有治療活性。衍生菌株將具有與原始 NCIMB 42382 菌株相當的免疫調節活性。具體而言，衍生菌株將對癌細胞株之致癌 ERK 傳訊及同本繁殖存活引起與以 NCIMB 42382 菌株所示之作用相當的作用，其可藉由使用實例中所述之培養及投與規程來鑑別。NCIMB 42382 菌株之衍生物通常將為 NCIMB 42382 菌株之生物型。

【0127】 對以登錄號 NCIMB 42382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株之細胞的提及涵蓋與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株具有相同安全性及治療功效特徵的任何細胞，且此類細胞由本發明所涵蓋。

【0128】 對以登錄號 NCIMB 42382 寄存之副擬桿菌菌株之細胞的提及涵蓋與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株具有相同安全性及治療功效特徵的任何細胞，且此類細胞由本發明所涵蓋。因此組成物可包含不為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株但具有與以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株相同的安全性及治療功

效特徵的副擬桿菌菌株。菌株之安全性特徵可例如藉由測試菌株對抗生素之抗性、例如在對抗生素之固有抗性與傳染性抗性之間進行區分來確立。菌株之安全性特徵亦可藉由體外評估菌株之致病特性、例如毒素產生水準來確立。其他安全性測試包括測試大鼠及小鼠模型中細菌菌株之急性或慢性毒性。菌株之治療功效可藉由使用相關模型來體外及體內功能表征細菌菌株來確立。

【0129】 在較佳實施例中，本發明之組成物中之細菌菌株為有活力的且能夠部分或完全定殖於腸。

【0130】 在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株能夠增加脾細胞之增殖。這可使用例如藉由 MTT-甲臜之比色偵測來量測 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴鹽(MTT)向 MTT-甲臜之轉化的檢定來確定(例如，如實例 10)。

【0131】 在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株能夠增加脾細胞之 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 細胞介素中之一或多者較佳全部之產生。這可藉由細胞介素免疫檢定(例如，如實例 11 及 12 中所用之 Thermo Fischer Scientific 之 26-plex 小鼠 ProcartaPlex™多因子免疫檢定)來確定。

【0132】 在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株產生乙酸。在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株產生丙酸。在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株產生乙酸及丙酸。乙酸及/或丙酸之產生可使用氣相層析/質譜法來確定(例如，如實例 13 及 14 中)。

【0133】 在一些實施例中，本發明之組成物中之細菌菌株為副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株不為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株。

【0134】 在一些實施例中，本發明之組成物中之細菌菌株為狄氏副擬桿菌種之

細菌菌株，其中該細菌菌株不為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株。

【0135】在一些實施例中，本發明之組成物中之細菌菌株為副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株不為糞副擬桿菌種。

【0136】在一些實施例中，本發明之組成物中之細菌菌株為副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株不為戈氏副擬桿菌種。

【0137】在一些實施例中，本發明之組成物中之細菌菌株為副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株既不為糞副擬桿菌種，亦不為戈氏副擬桿菌種。

治療用途

癌症及其特徵

【0138】在一個態樣中，本發明之組成物用於治療或預防癌症，其中癌症包含致癌 ERK 傳訊。胞外信號相關激酶(ERK)為促分裂原活化蛋白(MAP)激酶(MAPK)途徑之下游效應子，該途徑為所有真核生物中存在之高保守信號傳導途徑[26]。MAPK 途徑調控諸如細胞增殖、分化、存活、及凋亡之過程，且該途徑之異常激活與癌症發病機制密切相關。

【0139】如本文所用，「致癌 ERK 傳訊」係指包含經由 MAPK 途徑之失調的細胞傳訊(諸如刺激無關的傳訊)之癌症，其結果為 ERK (ERK1 或 ERK2 同功型或兩者)之傳訊過度活躍，從而驅動癌細胞增殖及/或存活增加。當在位置 Thr202 及 Tyr204 磷酸化時，ERK1 為活躍的(即，傳訊)。當在位置 Thr173 及 Tyr185 磷酸化時，ERK2 為活躍的(即，傳訊)。據此，「致癌 ERK 傳訊」可由存在 MAPK 途徑之正調控因子之致癌突變(功能獲得型突變)或過度表現或者 MAPK 途徑之負調控因子之致癌突變(功能喪失型突變)或下調表現引起。

【0140】包含致癌 ERK 傳訊之癌症可替代地定義為「攜帶」、「表現出」、或「特徵在於」致癌 ERK 傳訊之癌症。包含致癌 ERK 傳訊之癌症可替代地定義為

其中惡性細胞之增殖及/或存活經 ERK 傳訊「刺激」、「誘導」、或「上調」的癌症。包含致癌 ERK 之癌症可替代地定義為攜帶、包含、表現出、或特徵在於「刺激無關」ERK 傳訊之癌症。

【0141】「致癌突變」涵蓋蛋白中相對於野生型蛋白之任何胺基酸變化，其促進癌細胞增殖及/或存活，包括但不限於取代(包括胺基酸取代)、插入、及/或刪除。如上所述，致癌突變可為功能喪失型或功能獲得型突變，其取決於在 MAPK 途徑內之蛋白及其功能。「過度表現」或「下調表現」分別係指相對於非腫瘤細胞，在腫瘤細胞中蛋白之表現增加或減少。

【0142】據此，包含致癌 ERK 傳訊之癌症包括包含以下之致癌突變或過度表現之癌症：BRAF、NRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、KRAS 諸如 KRAS4A 或 KRAS4B、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2；諸如 BRAF、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2。此等蛋白為 MAPK 途徑之正調節因子(即，致癌蛋白)[26]。例如，癌症可包含以下之致癌突變：BRAF、NRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2。

【0143】包含致癌 ERK 傳訊之癌症亦包括包含(替代地或除了上文致癌突變/過度表現) RSK、DUSP1、DUSP5、DUSP6、或 SPRY 之致癌突變或下調表現之癌症。此等蛋白為 MAPK 途徑之負調節因子(即，腫瘤抑制蛋白)[26]。

【0144】任何包含致癌 ERK 傳訊之癌症均可使用本發明之組成物治療或預防，諸如實體腫瘤或血液惡性腫瘤。此類癌症包括但不限於結腸直腸癌、黑色素瘤、小腸癌諸如小腸腺癌、急性淋巴性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病、腎上皮癌、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨瘤、骨肉瘤/惡性纖維組織細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、小腦星細胞瘤、腦星細胞瘤/惡性神經膠質瘤、室管膜

瘤、髓母細胞瘤、天幕上原始神經外胚層瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、柏基特氏淋巴瘤、類癌瘤、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生病症、皮膚 T 細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤、眼球內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質瘤(GIST)、生殖細胞瘤、神經膠質瘤、兒童期視覺路徑及下丘腦、何傑金氏淋巴瘤、胰島細胞癌、卡波西肉瘤、腎細胞癌、喉頭癌、白血病、淋巴瘤、間皮瘤、神經母細胞瘤、非何傑金氏淋巴瘤、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、副甲狀腺癌、咽癌、垂體腺瘤、漿細胞腫瘤、前列腺癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、肉瘤、睾丸癌、甲狀腺癌、或子宮癌。

【0145】 較佳地是，可食用本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)治療或預防的包含致癌 ERK 傳訊之癌症包括但不限於結腸直腸癌、黑色素瘤、小腸癌諸如小腸腺癌、前列腺癌、肺腺癌諸如非小細胞肺腺癌、胰腺癌、膀胱癌、白血病諸如毛細胞白血病或急性骨髓性白血病、神經膠質瘤、毛狀星細胞瘤、卵巢癌、乳頭狀或濾泡性甲狀腺癌、精細胞瘤、肝癌、骨髓發育不良症候群、腎癌、及何傑金氏病。此類癌症已報道為包含過度活躍的 MAPK 途徑(即，致癌 ERK 傳訊)[26]。

【0146】 如實例中所示，許多副擬桿菌菌株引發免疫刺激作用，諸如脾細胞增殖及細胞介素分泌。據此，本發明之組成物可在免疫力低下或免疫抑制的個體中特別有效。個體可出於任何原因而為免疫力低下或免疫抑制的，原因包括但不限於器官接受、醫原性免疫抑制、免疫抑制性感染(諸如 HIV 感染)之存在、及/或腫瘤誘導之免疫抑制。較佳的是，個體由於腫瘤誘導之免疫抑制(即，由於癌症，諸如包含致癌 ERK 傳訊之癌症)而為免疫力低下或免疫抑制的。

【0147】 相較於未患癌症之個體，免疫力低下或免疫抑制(具體而言，由於腫瘤

誘導之免疫抑制)的個體可在淋巴結(具體而言，轉移性淋巴結)內及/或在一定體積的周邊血單核細胞(PBMC)內表現出升高數目之調節性 T 細胞(Treg)(參見，例如[27]、[28])。據此，本發明之組成物較佳用於相較於未患癌症之個體之淋巴結，在淋巴結(諸如轉移性淋巴結內)具有升高數目之調節性 T 細胞(Treg)的個體。例如，除了上文或替代上文，較佳的是，相較於未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之 Treg。在此等實施例中，Treg 可替代地定義為 CD4+CD25+細胞、FOXP3+細胞、或 CD4+CD25+及 Foxp3+細胞(參見[0])。除了上文或替代上文，相較於未患癌症之個體，免疫力低下或免疫抑制的個體可表現出較高數目之骨髓性樹狀細胞(mDC)及/或漿細胞性樹狀細胞(pDC)(參見，例如[29])。據此，除了上文或替代上文，較佳的是，相較於未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之 mDC。除了上文或替代上文，較佳的是，相較於未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之 pDC。在此等實施例中，pDC 可替代地定義為 CD11c+細胞，及/或 mDC 可替代地定義為 CD123+細胞(參見[0])。可使用此項技術中可用之標準方法、諸如流動式細胞測量術來確定細胞數及細胞表面標誌物之表現(參見例如[28])。

【0148】 在具體實施例中，本發明之組成物用於治療或預防包含 BRAF 或 NRAS 之致癌突變，視情況其中該癌症進一步包含 BRAF 或 NRAS 之過度表現。較佳的是，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防包含 BRAF 之致癌突變及視情況選用之 BRAF 之過度表現的癌症。

【0149】 BRAF 之致癌突變包括 I 類、II 類、及 III 類突變，如[30]中所報道。在一些實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之

組成物)用於治療或預防包含 II 類 BRAF 之突變諸如突變 R462I、I463S、G464E/V/R、G469A/V/S、E586K、F595L、L597Q/R/S/V、A598V、T599I、K601E/N/T、及/或 A727V、及/或 BRAF 融合蛋白之癌症。在其他實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防包含 III 類 BRAF 之突變諸如突變 G466A/E/V/R、S467A/E/L、G469E、K483M、N581I/S、D594A/E/G/H/N/V、G596A/C/D/R 之癌症。在其他實施例(其為較佳的)中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防包含 I 類 BRAF 之突變諸如突變 V600E/K/D/R 之癌症。

【0150】 BRAF 之致癌突變包括 V600E、K601E、G469A、G469V、L597R、K601N、G464V、N581S、L597Q、A598V、G464R、G466A、或 G469E，其已於結腸直腸癌中經鑑別[31]，且本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)可用於治療或預防此類癌症。其他 BRAF 之致癌突變包括 V600E、V600K、V600R、或 V600D，其已於黑色素瘤中經鑑別[32]，且本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)可用於治療或預防此類癌症。BRAF 中之胺基酸係根據 UniProt 項 P15056 [33] (野生型 BRAF)經編號。

【0151】 在尤其較佳實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防包含突變 BRAF V600E 之癌症。癌細胞株 SKMEL28、451Lu、及 HT29 包含此 BRAF 之突變，且在實例中發現副擬桿菌之菌株在此類細胞株中抑制同本繁殖存活、抑制 ERK 傳訊、且誘導 MAP2 基因表現。癌症可進一步包含致癌突變 NRAS Q61R。癌細胞株 SKMEL2 包含此 NRAS 之突變，且在實例中發現副擬桿菌之菌株在此細胞株中誘導 MAP2 基因表現。

【0152】 實例中所用之 HT29 細胞株為結腸直腸癌細胞株，且發現副擬桿菌之菌株在此細胞株中抑制同本繁殖存活且抑制 ERK 傳訊。亦發現副擬桿菌之菌株在另一結腸直腸癌細胞株(HCT116)中抑制 ERK 傳訊。因此，在尤其較佳實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防結腸直腸癌，諸如包含突變 BRAF V600E 之結腸直腸癌。在其他實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防包含突變 KRAS G13D 之結腸直腸癌。

【0153】 實例中所用之 SKMEL2 及 SKMEL28 及 451Lu 細胞株為黑色素瘤細胞株，且發現副擬桿菌之菌株在此類細胞株中抑制同本繁殖存活、抑制 ERK 傳訊、且誘導 MAP2 基因表現。而且，介白素-2 (IL-2)為經批准用於黑色素瘤之療法[64]，且實例中顯示許多副擬桿菌菌株刺激鼠脾細胞之 IL-2 分泌，進一步指示副擬桿菌菌株在黑色素瘤之療法中之效用。因此，在尤其較佳實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防黑色素瘤，諸如包含突變 BRAF V600E 之黑色素瘤。已報道黑色素瘤(具體而言轉移性黑色素瘤)誘導免疫抑制[27]。如實例中所示，副擬桿菌菌株引發免疫刺激作用，諸如脾細胞增殖及細胞介素分泌。據此，在關於治療或預防黑色素瘤(具體而言，轉移性黑色素瘤)之實施例中，本發明之組成物可在免疫力低下或免疫抑制的個體(如上文所定義)中為尤其有效的。

【0154】 實例 6 中所用之胺甲喋呤處理之 HT29 細胞株具有類似於小腸之上皮細胞的表現型。發現副擬桿菌之菌株在此細胞株中誘導 GPR109a 表現。因此，在一些實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於治療或預防小腸癌，較佳用於治療轉移性小腸癌，較佳的是其中小腸癌為小腸腺癌。在一些實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副

擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於在治療或預防小腸癌中促進凋亡。在一些實施例中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於在治療或預防小腸癌中誘導 GPR109a 基因表現。

【0155】 在另一態樣中，本發明之組成物包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，該組成物用於治療結腸直腸癌之方法。在另一態樣中，本發明之組成物包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，該組成物用於治療黑色素瘤之方法。

【0156】 在上文所詳述之態樣及實施例中任一項中，本發明之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)較佳用於治療轉移性癌症。如實例中所報道，發現副擬桿菌之菌株上調 MAP2 基因表現。已發現 MAP2 在原發性皮膚黑素瘤中高表現，但在轉移性黑素瘤中具有降低之表現[34]。已提出增加之微管穩定蛋白之表現或以微管穩定蛋白諸如 MAP2 進行之治療可干擾微管之動態不穩定性，其為細胞分裂期間所需的。因此，認為 MAP2 之上調在癌症中阻礙細胞分裂且延遲腫瘤生長[34]，指示本發明之組成物可在治療轉移性癌症中具有具體用途。

副擬桿菌菌株在癌症療法中之作用

【0157】 如實例中所說明，本發明之包含副擬桿菌菌株之組成物在黑色素瘤及結腸直腸癌細胞株中具有誘導 MAP2 基因表現及抑制 ERK 傳訊之作用。因此，如上所述，本發明之組成物實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中抑制 ERK 傳訊(諸如 ERK1 及/或 ERK2 傳訊)之方法。本發明之組成物亦實用於在治療或預防此類癌症中抑制 ERK 磷酸化(諸如 ERK1 及/或 ERK2 磷酸化)之方法。本發明之組成物亦實用於在治療或預防此類癌症中誘導 MAP2 基因表現之方法。MAP2 基因表現與癌症對微管靶向化合物(諸如太平洋紫杉醇)之敏感性增加有關[35]。因此，本發明之組成物可用於增加此類癌症對微管蛋白聚合或解聚

抑制劑(具體而言太平洋紫杉醇)之易感性。本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中減小腫瘤大小、減少腫瘤生長、預防或抑制轉移、或預防血管生成。由於實例中所說明之對 MAP2 基因表現之作用，本發明之組成物較佳用於在治療此類癌症中抑制轉移之方法。

【0158】 如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 TNF-α 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-1β 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-2 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 GM-CSF 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IFN-γ 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-27 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IP-10 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 RANTES 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 MIP-1α 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 MIP-1β 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 MIP-2 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-10 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK

傳訊之癌症中誘導 IL-22 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-5 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-18 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-23 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 CXCL1 細胞介素產生之方法。如上文所定義，本發明之組成物亦實用於在治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症中誘導 IL-6 細胞介素產生之方法。

【0159】 在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於在治療或預防癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 傳訊之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於在治療或預防癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 磷酸化之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於在治療或預防癌症中誘導 MAP2 基因表現之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於在治療或預防癌症中誘導 GPR109a 基因表現之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 TNF-α 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-1β 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-2 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導

GM-CSF 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IFN-γ 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-27 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IP-10 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 RANTES 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 MIP-1α 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 MIP-1β 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 MIP-2 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-10 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-22 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-5 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-18 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-23 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導CXCL1 細胞介素產生之方法。在另一態樣中，包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物用於在治療或預防癌症中誘導 IL-6 細胞介素產生之方法。在該等另外態樣中，較佳的是癌症如上文所詳述經表徵(「癌症及其特徵」)。

組合療法

【0160】 當與另外的治療劑諸如直接抗癌劑組合使用時，本發明之包含副擬桿菌細菌菌株之組成物可為特別有效的。因此，在某些實施例中，本發明提供本發明之組成物及抗癌劑，其用於治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症，諸如結腸直腸癌或黑色素瘤。在某些實施例中，本發明之組成物用於引發包含致癌 ERK 傳訊之癌症，諸如結腸直腸癌或黑色素瘤，以增強其對以第二抗癌劑進行之治療之易感性。在某些實施例中，本發明之組成物用於藉由增強包含致癌 ERK 傳訊之癌症(諸如結腸直腸癌或黑色素瘤)對以第二抗癌劑進行之治療之易感性來治療該癌症。第二抗癌劑可並行地投與，或可在本發明之組成物之後諸如至少一天、一周、或一個月之後投與。

【0161】 抗癌劑可為免疫檢查點抑制劑、靶向抗體療法、CAR-T 細胞療法、溶瘤病毒、或細胞生長抑制藥物。抗癌劑包括但不限於選自由以下組成之群之抗癌劑：Yervoy (伊匹單抗，BMS)；Keytruda (帕博利珠單抗，Merck)；Opdivo (納武利尤單抗，BMS)；MEDI4736 (AZ/MedImmune)；MPDL3280A (Roche/Genentech)；曲美木單抗(Tremelimumab)(AZ/MedImmune)；CT-011 (皮地利珠單抗(pidilizumab)，CureTech)；BMS-986015 (利魯單抗(lirilumab)，BMS)；MEDI0680 (AZ/MedImmune)；MSB-0010718C (Merck)；PF-05082566 (Pfizer)；MEDI6469 (AZ/MedImmune)；BMS-986016 (BMS)；BMS-663513 (烏瑞魯單抗(urelumab)，BMS)；IMP321 (Prima Biomed)；LAG525 (Novartis)；ARGX-110 (arGEN-X)；PF-05082466 (Pfizer)；CDX-1127 (伐利魯單抗(varlilumab)；CellDex Therapeutics)；TRX-518 (GITR Inc.)；MK-4166 (Merck)；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)；ARGX-115 (arGEN-X)；NLG-9189 (indoximod，NewLink Genetics)；INCB024360 (Incyte)；IPH2201 (Innate Immotherapeutics/AZ)；NLG-919 (NewLink Genetics)；抗 VISTA (JnJ)；Epacadostat (INCB24360, Incyte)；F001287

(Flexus/BMS)；CP 870893 (University of Pennsylvania)；MGA271 (Macrogenix)；艾瑪株單抗(Emactuzumab)(Roche/Genentech)；Galunisertib (Eli Lilly)；Ulocuplumab (BMS)；BKT140/BL8040 (Biokine Therapeutics)；巴維昔單抗(Bavituximab)(Peregrine Pharmaceuticals)；CC 90002 (Celgene)；852A (Pfizer)；VTX-2337 (VentiRx Pharmaceuticals)；IMO-2055 (Hybridon，Idera Pharmaceuticals)；LY2157299 (Eli Lilly)；EW-7197 (Ewha Women's University，Korea)；BMS-777607 (BMS)；BLZ945 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre)；Unituxin (地努圖希單抗(dinutuximab)，United Therapeutics Corporation)；Blincyto (布利那珠單抗(blinatumomab)，Amgen)；Cyramza (雷莫蘆單抗(ramucirumab)，Eli Lilly)；Gazyva (奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)，Roche/Biogen)；Kadcyla (阿多曲妥珠單抗美坦辛(ado-trastuzumab emtansine)，Roche/Genentech)；Perjeta (帕妥珠單抗(pertuzumab)，Roche/Genentech)；Adcetris (本妥昔單抗(brentuximab vedotin)，Takeda/Millennium)；Arzerra (奧法木單抗(ofatumumab)，GSK)；Vectibix (帕尼單抗(panitumumab)，Amgen)；Avastin (貝伐單抗(bevacizumab)，Roche/Genentech)；Erbitux (西妥昔單抗(cetuximab)，BMS/Merck)；Bexxar (托西莫單抗-I131，GSK)；Zevalin (替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)，Biogen)；Campath (阿侖單抗(alemtuzumab)，Bayer)；Mylotarg (吉妥珠單抗-刺孢黴素，Pfizer)；Herceptin (曲妥珠單抗(trastuzumab)，Roche/Genentech)；Rituxan (利妥昔單抗(rituximab)，Genentech/Biogen)；伏洛昔單抗(volociximab)(Abbvie)；Enavatuzumab (Abbvie)；ABT-414 (Abbvie)；埃羅妥珠單抗(Elotuzumab)(Abbvie/BMS)；ALX-0141 (Ablynx)；Ozaralizumab (Ablynx)；Actimab-C (Actinium)；Actimab-P (Actinium)；Milatuzumab-dox (Actinium)；Emab-SN-38 (Actinium)；Naptumonmabestafenatox (Active Biotech)；AFM13 (Affimed)；AFM11 (Affimed)；

AGS-16C3F (Agensys)；AGS-16M8F (Agensys)；AGS-22ME (Agensys)；AGS-15ME (Agensys)；GS-67E (Agensys)；ALXN6000 (薩瑪利珠單抗(samalizumab)，Alexion)；ALT-836 (Altor Bioscience)；ALT-801 (Altor Bioscience)；ALT-803 (Altor Bioscience)；AMG780 (Amgen)；AMG 228 (Amgen)；AMG820 (Amgen)；AMG172 (Amgen)；AMG595 (Amgen)；AMG110 (Amgen)；AMG232 (阿德木單抗(adecatumumab)，Amgen)；AMG211 (Amgen/MedImmune)；BAY20-10112 (Amgen/Bayer)；利妥木單抗(Rilotumumab)(Amgen)；地諾單抗(Denosumab)(Amgen)；AMP-514 (Amgen)；MEDI575 (AZ/MedImmune)；MEDI3617 (AZ/MedImmune)；MEDI6383 (AZ/MedImmune)；MEDI551 (AZ/MedImmune)；帕莫圖莫單抗(Moxetumomabpasudotox)(AZ/MedImmune)；MEDI565 (AZ/MedImmune)；MEDI0639 (AZ/MedImmune)；MEDI0680 (AZ/MedImmune)；MEDI562 (AZ/MedImmune)；AV-380 (AVEO)；AV203 (AVEO)；AV299 (AVEO)；BAY79-4620 (Bayer)；安妥單抗(Anetumabravtansine)(Bayer)；萬替珠單抗(vantictumab)(Bayer)；BAY94-9343 (Bayer)；西羅珠單抗(Sibrotuzumab)(Boehringer Ingleheim)；BI-836845 (Boehringer Ingleheim)；B-701 (BioClin)；BIIB015 (Biogen)；奧濱尤妥珠單抗(Biogen/Genentech)；BI-505 (Bioinvent)；BI-1206 (Bioinvent)；TB-403 (Bioinvent)；BT-062 (Biotest) BIL-010t (Biosceptre)；MDX-1203 (BMS)；MDX-1204 (BMS)；耐昔妥珠單抗(Necitumumab)(BMS)；CAN-4 (Cantargia AB)；CDX-011 (Celldex)；CDX1401 (Celldex)；CDX301 (Celldex)；U3-1565 (Daiichi Sankyo)；帕曲妥單抗(patritumab)(Daiichi Sankyo)；替加珠單抗(tigatuzumab)(Daiichi Sankyo)；尼妥珠單抗(nimotuzumab)(Daiichi Sankyo)；DS-8895 (Daiichi Sankyo)；DS-8873 (Daiichi Sankyo)；DS-5573 (Daiichi Sankyo)；MORab-004 (Eisai)；MORab-009 (Eisai)；

MORab-003 (Eisai)；MORab-066 (Eisai)；LY3012207 (Eli Lilly)；LY2875358 (Eli Lilly)；LY2812176 (Eli Lilly)；LY3012217(Eli Lilly)；LY2495655 (Eli Lilly)；LY3012212 (Eli Lilly)；LY3012211 (Eli Lilly)；LY3009806 (Eli Lilly)；西妥木單抗(cixutumumab)(Eli Lilly)；法蘭妥單抗(Flanvotumab)(Eli Lilly)；IMC-TR1 (Eli Lilly)；雷莫蘆單抗(Eli Lilly)；塔巴魯單抗(Tabalumab)(Eli Lilly)；紮木單抗(Zanolimumab)(Emergent Biosolution)；FG-3019 (FibroGen)；FPA008 (Five Prime Therapeutics)；FP-1039 (Five Prime Therapeutics)；FPA144 (Five Prime Therapeutics)；卡妥索單抗(catumaxomab)(Fresenius Biotech)；IMAB362 (Ganymed)；IMAB027 (Ganymed)；HuMax-CD74 (Genmab)；HuMax-TFADC (Genmab)；GS-5745 (Gilead)；GS-6624 (Gilead)；OMP-21M18 (登西珠單抗(demcizumab)，GSK)；馬帕珠單抗(mapatumumab)(GSK)；IMGN289 (ImmunoGen)；IMGN901 (ImmunoGen)；IMGN853 (ImmunoGen)；IMGN529 (ImmunoGen)；IMMU-130 (Immunomedics)；milatuzumab-dox (Immunomedics)；IMMU-115 (Immunomedics)；IMMU-132 (Immunomedics)；IMMU-106 (Immunomedics)；IMMU-102 (Immunomedics)；Epratuzumab (Immunomedics)；克伐珠單抗(Clivatuzumab)(Immunomedics)；IPH41 (Innate Immunotherapeutics)；達雷木單抗(Daratumumab)(Janssen/Genmab)；CNTO-95 (英妥木單抗(Intetumumab)，Janssen)；CNTO-328 (司妥昔單抗(siltuximab)，Janssen)；KB004 (KaloBios)；莫木利珠單抗(mogamulizumab)(Kyowa Hakko Kirrin)；KW-2871 (依美昔單抗(ecromeximab)，Life Science)；索耐珠單抗(Sonepcizumab)(Lpath)；瑪格妥昔單抗(Margetuximab)(Macrogenics)；伊諾株單抗(Enoblituzumab)(Macrogenics)；MGD006 (Macrogenics)；MGF007 (Macrogenics)；MK-0646 (dalotuzumab, Merck)；MK-3475 (Merck)；Sym004 (Symphogen/Merck

Serono)；DI17E6 (Merck Serono)；MOR208 (Morphosys)；MOR202 (Morphosys)；Xmab5574 (Morphosys)；BPC-1C (恩司昔單抗(ensituximab)，Precision Biologics)；TAS266 (Novartis)；LFA102 (Novartis)；BHQ880 (Novartis/Morphosys)；QGE031 (Novartis)；HCD122 (魯卡木單抗(lucatumumab)，Novartis)；LJM716 (Novartis)；AT355 (Novartis)；OMP-21M18 (登西珠單抗，OncoMed)；OMP52M51 (Oncomed/GSK)；OMP-59R5 (Oncomed/GSK)；萬替珠單抗(Oncomed/Bayer)；CMC-544 (英妥珠單抗-刺孢黴素(inotuzumabozogamicin)，Pfizer)；PF-03446962 (Pfizer)；PF-04856884 (Pfizer)；PSMA-ADC (Progenics)；REGN1400 (Regeneron)；REGN910 (奈西伐單抗(nesvacumab)，Regeneron/Sanofi)；REGN421 (依諾替單抗(enoticumab)，Regeneron/Sanofi)；RG7221、RG7356、RG7155、RG7444、RG7116、RG7458、RG7598、RG7599、RG7600、RG7636、RG7450、RG7593、RG7596、DCDS3410A、RG7414 (帕撒珠單抗(parsatuzumab))、RG7160 (伊馬曲單抗(imgatuzumab))、RG7159 (奧濱尤妥珠單抗)、RG7686、RG3638 (奧納單抗(onartuzumab))、RG7597 (Roche/Genentech)；SAR307746 (Sanofi)；SAR566658 (Sanofi)；SAR650984 (Sanofi)；SAR153192 (Sanofi)；SAR3419 (Sanofi)；SAR256212 (Sanofi)、SGN-LIV1A (林妥珠單抗(lintuzumab)，Seattle Genetics)；SGN-CD33A (Seattle Genetics)；SGN-75 (伏司妥珠單抗-馬佛多汀(vorsetuzumabmafodotin)，Seattle Genetics)；SGN-19A (Seattle Genetics) SGN-CD70A (Seattle Genetics)；SEA-CD40 (Seattle Genetics)；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)(Spectrum)；MLN0264 (Takeda)；蓋尼塔單抗(ganitumab)(Takeda/Amgen)；CEP-37250 (Teva)；TB-403 (Thrombogenic)；VB4-845 (Viventia)；Xmab2512 (Xencor)；Xmab5574 (Xencor)；尼妥珠單抗(YM Biosciences)；卡魯單抗(Carlumab)(Janssen)；NY-ESO TCR (Adaptimmune)；

MAGE-A-10 TCR (Adaptimmune)；CTL019 (Novartis)；JCAR015 (Juno Therapeutics)；KTE-C19 CAR (Kite Pharma)；UCART19 (Cellectis)；BPX-401 (Bellicum Pharmaceuticals)；BPX-601 (Bellicum Pharmaceuticals)；ATTCK20 (Unum Therapeutics)；CAR-NKG2D (Celyad)；Onyx-015 (Onyx Pharmaceuticals)；H101 (Shanghai Sunwaybio)；DNX-2401 (DNAtrix)；VCN-01 (VCN Biosciences)；Colo-Ad1 (PsiOxus Therapeutics)；ProstAtak (Advantagene)；Oncos-102 (Oncos Therapeutics)；CG0070 (Cold Genesys)；Pexa-vac (JX-594，Jennerex Biotherapeutics)；GL-ONC1 (Genelux)；T-VEC (Amgen)；G207 (Medigene)；HF10 (Takara Bio)；SEPREHVIR (HSV1716，Virttu Biologics)；OrienX010 (OrienGene Biotechnology)；Reolysin (Oncolytics Biotech)；SVV-001 (Neotropix)；Cacatak (CVA21，Viralytics)；Alimta (Eli Lilly)、順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、伊立替康(irinotecan)、亞葉酸、胺甲喋呤、環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、Zykadia (Novartis)、Tafinlar (GSK)、Xalkori (Pfizer)、Iressa (AZ)、Gilotrif (Boehringer Ingelheim)、Tarceva (Astellas Pharma)、Halaven (Eisai Pharma)、維利帕尼(Veliparib)(Abbvie)、AZD9291 (AZ)、阿雷替尼(Alectinib)(Chugai)、LDK378 (Novartis)、Genetespib (Synta Pharma)、Tergenpumatucel-L (NewLink Genetics)、GV1001 (Kael-GemVax)、替萬替尼(Tivantinib)(ArQule)；Cytoxan (BMS)；Oncovin (Eli Lilly)；艾黴素(Pfizer)；Gemzar (Eli Lilly)；Xeloda (Roche)；Ixempra (BMS)；Trelstar (Debiopharm)；Taxotere (Sanofi)；Nexavar (Bayer)；IMMU-132 (Immunomedics)；E7449 (Eisai)；Thermodox (Celsion)；Cometriq (Exellxis)；Lonsurf (Taiho Pharmaceuticals)；Camptosar (Pfizer)；UFT (Taiho Pharmaceuticals)；及 TS-1 (Taiho Pharmaceuticals)。

【0162】 在較佳實施例中，相對於本發明之包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)之投與，同時、分開、

或依序投與 BRAF 抑制劑。較佳的是，BRAF 抑制劑選自維羅非尼、達拉非尼、或恩可拉非尼，其為 $BRAF^{V600E}$ 之選擇性抑制劑，且其較佳用於治療或預防包含 BRAF V600E 突變之癌症。更佳的是，BRAF 抑制劑為維羅非尼(其給藥及投與指南可見於[36])。如實例中所示，維羅非尼可增強副擬桿菌菌株在抑制黑色素瘤細胞株之同本繁殖存活、軟瓊脂生長、及 ERK 傳訊中之作用。因此，在較佳實施例中，維羅非尼及包含副擬桿菌菌株之組成物同時、分開、或依序地用於治療或預防黑色素瘤較佳包含 BRAF V600E 突變之黑色素瘤。如實例中所示，維羅非尼亦可在結腸直腸癌細胞株中增強由副擬桿菌菌株所引出之 MAP2 基因表現。因此，在較佳實施例中，維羅非尼及包含副擬桿菌菌株之組成物同時、分開、或依序地用於治療或預防結腸直腸癌，較佳轉移性結腸直腸癌。經口投與 BRAF 抑制劑諸如維羅非尼經推薦(參見[36])。因此，有利的是，可將副擬桿菌屬之細菌菌株(具體而言，狄氏副擬桿菌種之細菌菌株)及 BRAF 抑制劑(具體而言，維羅非尼)調配成單一組成物以用於經口投與(諸如，錠劑、膠囊、或粉劑)，以改善患者順從性。

【0163】 可將 BRAF 抑制劑(較佳地，維羅非尼)與其他組合搭配物諸如胞苷類似物；較佳地阿紮胞苷-c、地西他濱、或澤布拉林；更佳地，阿紮胞苷-c 進一步組合(其給藥及投與指南可見於[37])。如實例中所示，維羅非尼以及阿紮胞苷-c 可增強副擬桿菌菌株在抑制黑色素瘤細胞株之同本繁殖存活及軟瓊脂生長中之作用。因此，在較佳實施例中，維羅非尼、阿紮胞苷-c、及包含副擬桿菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)同時、分開、或依序地用於治療或預防黑色素瘤，較佳的是包含 BRAF V600E 突變之黑色素瘤。如實例中所示，維羅非尼及阿紮胞苷-c 亦可在結腸直腸癌細胞株中增強由副擬桿菌菌株所引出之 MAP2 基因表現。因此，在較佳實施例中，維羅非尼、阿紮

胞苷-c、及包含副擬桿菌菌株之組成物同時、分開、或依序地用於治療或預防結腸直腸癌，較佳的是轉移性結腸直腸癌。

【0164】在其他較佳實施例中，相對於本發明之包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)之投與，同時、分開、或依序投與胞苷類似物。較佳的是，胞苷類似物選自阿紮胞苷-c、地西他濱(Decitabine)、或澤布拉林(Zebularine)。更佳的是，胞苷類似物為阿紮胞苷-c。如實例中所示，阿紮胞苷-c 可增強副擬桿菌菌株在抑制黑色素瘤細胞株之同本繁殖存活及軟瓊脂生長中之作用。因此，在較佳實施例中，阿紮胞苷-c 及包含副擬桿菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)同時、分開、或依序地用於治療或預防黑色素瘤。如實例中所示，阿紮胞苷-c 亦可在結腸直腸癌細胞株中增強由副擬桿菌菌株引出之 MAP2 基因表現且增強副擬桿菌菌株在抑制同本繁殖存活中之作用。因此，在較佳實施例中，阿紮胞苷-c 及包含副擬桿菌之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)同時、分開、或依序地用於治療或預防結腸直腸癌，較佳的是轉移性結腸直腸癌。

【0165】在其他較佳實施例中，相對於本發明之包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)之投與，同時、分開、或依序投與微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑。較佳的是，微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑選自太平洋紫杉醇、亞伯杉、歐洲紫杉醇、埃坡黴素、(+)-盤皮海綿內酯、秋水仙素、考布他汀、2-甲氧基雌二醇、E7010、長春新鹼、長春花鹼、溫諾平、或長春氟寧；更佳的是，微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑為太平洋紫杉醇(其給藥及投與指南可見於[38])。如上文所說明，MAP2 基因表現與黑色素瘤對微管靶向化合物(諸如太平洋紫杉醇)之敏

感性增加有關[35]。而且，副擬桿菌菌株誘導 MAP2 基因表現之能力指示在治療轉移性癌症中之特定效用。因此，在較佳實施例中，微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑(具體而言，太平洋紫杉醇)及包含副擬桿菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)同時、分開、或依序地用於治療或預防轉移性癌症，較佳的是轉移性黑色素瘤或結腸直腸癌。在另一較佳實施例中，包含副擬桿菌菌株之組成物(具體而言，包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物)用於藉由增強包含致癌 ERK 傳訊之癌症對以微管蛋白聚合抑制劑或微管蛋白解聚抑制劑(具體而言，太平洋紫杉醇)進行之治療之易感性來治療該癌症，較佳的是黑色素瘤或結腸直腸癌，更佳的是轉移性黑色素瘤或結腸直腸癌。

【0166】 如上文所述，副擬桿菌菌株與諸如 BRAF 抑制劑、胞苷類似物、及微管蛋白聚合或解聚抑制劑之另外的治療劑之組合可尤其實用於增強副擬桿菌菌株之抗癌作用且增強如藉由該菌株所誘導之 MAP2 基因表現。而且，治療劑之組合可透過癌細胞中新的體細胞突變而減少對治療之後天抗性之出現，此類抗性為以 BRAF 抑制劑遇到的問題[39]。

本發明之組成物之投與

【0167】 較佳的是，本發明之組成物欲向胃腸道投與以使得能夠用本發明之細菌菌株遞送至腸及/或部分或完全定殖於腸。通常，本發明之組成物係經口投與，但其亦可經直腸、鼻內、腫瘤內、或經由頰或舌下途徑投與。

【0168】 在某些實施例中，本發明之組成物可作為泡沫劑、作為噴霧劑、或凝膠劑來投與。

【0169】 在某些實施例中，本發明之組成物可呈栓劑(諸如直腸栓劑，例如呈可可油(可可脂)、合成硬脂肪(例如，suppocire、witepsol)、甘油-明膠、聚乙二醇、

或皂甘油組成物之形式)來投與。

【0170】 在某些實施例中，本發明之組成物經由管(諸如鼻胃管、口胃管、胃管、空腸管(J 管))、經皮內窺鏡胃造口術(PEG)或口(諸如提供胃、空腸之進入的胸壁口及其他合適進入口)來向胃腸道投與。

【0171】 本發明之組成物可投與一次，或其可作為治療方案之部分來依序投與。在某些實施例中，欲每日投與本發明之組成物。

【0172】 在本發明之某些實施例中，根據本發明之治療伴隨著對患者之腸微生物區之評估。若未達成本發明之菌株之遞送及/或用本發明之菌株進行的部分或完全定殖以致於未觀察到功效，則重複治療，或者若遞送及/或部分或完全定殖成功且觀察到功效，則可停止治療。

【0173】 本發明之組成物可向已診斷為患有包含致癌 ERK 傳訊之癌症之個體。在一個實施例中，在向個體投與組成物之前，已確認個體中癌症之突變狀態。例如，腫瘤之生檢可取自個體且核苷酸定序用於確定癌症包含 BRAF、NRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、KRAS 諸如 KRAS4A 或 KRAS4B、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2 之致癌突變、及/或 RSK、DUSP1、DUSP5、DUSP6、或 SPRY 之致癌突變。具體而言，癌症可經確定為包含 BRAF 或 NRAS 之致癌突變、BRAF 之致癌突變、或較佳地在 BRAF 蛋白之位置 600 處之致癌突變。在癌症為結腸直腸癌之情況下，癌症可經確定為包含選自以下之致癌突變致癌突變：BRAF V600E、K601E、G469A、G469V、L597R、K601N、G464V、N581S、L597Q、A598V、G464R、G466A、或 G469E。在癌症為黑色素瘤之情況下，癌症可經確定為包含選自以下之致癌突變：BRAF V600E、V600K、V600R、或 V600D。在尤其較佳實施例中，諸如結腸直腸癌或黑色素瘤之癌症已確定為包含突變 BRAF V600E。BRAF V600E 之存在可藉由例如使用

Cobas® 4800 BRAF V600 突變測試(Roche)偵測 BRAF 基因之核苷酸 1799 之 T 突變至 A 來鑑別。

【0174】 本發明之組成物可投與至已鑑別為具有異常腸道微生物區之患者。例如，患者可具有減少的或不存在副擬桿菌之定殖，且具體而言，狄氏副擬桿菌之定殖。

【0175】 本發明之組成物可作為食物產品諸如營養補充劑投與。

【0176】 通常，本發明之組成物用於治療人類，但其可用於治療包括單胃哺乳動物(諸如家禽、豬、貓、狗、馬或兔)之動物。若向動物投與，則可使用口服管飼法。

組成物

【0177】 本發明之組成物包含細菌。如上文所詳述，本發明提供一種包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物，其用於治療或預防如上文所定義之癌症之方法。

【0178】 在本發明之較佳實施例中，組成物以冷凍乾燥形式調配。例如，本發明之組成物可包含有包含本發明之細菌菌株的顆粒或明膠膠囊，例如硬明膠膠囊。

【0179】 較佳的是，本發明之組成物包含凍乾細菌。細菌之凍乾為一種良好確立的程序，且相關指南可在例如參考文獻[40,,42]中獲得。

【0180】 替代地，本發明之組成物可包含活的、活性細菌培養物。

【0181】 在較佳實施例中，本發明之組成物經封裝以使細菌菌株能夠遞送至腸。封裝保護組成物免受降解直至經由例如用化學或物理刺激(諸如壓力、酶活性或物理崩解(其可由 pH 值變化觸發))破裂來在目標位置處遞送。可使用任何適當封裝方法。示範性封裝技術包括包埋在多孔基質內、附著或吸附在固體載劑表面上、藉由絮凝或用交聯劑之自聚集、及機械容納在微孔膜或微膠囊後。關

於可適用於製備本發明之組成物之封裝的指導可在例如參考文獻[43]及[44]中獲得。

【0182】 組成物可經口投與且可為錠劑、膠囊、或散劑之形式。經封裝之產品為較佳的。可包括其他成分(例如，諸如維生素 C)作為氧清除劑及益菌生受質以改善活體內遞送及/或部分或完全定殖及存活。或者，本發明之益生菌組成物可作為食物或營養產品(諸如基於乳或乳清之發酵乳產品)或作為醫藥產品經口投與。

【0183】 組成物可經調配為益生菌。

【0184】 本發明之組成物包括治療有效量的本發明之細菌菌株。治療有效量的細菌菌株足以對患者施加有益作用。治療有效量的細菌菌株可足以造成遞送至患者之腸及/或部分或完全定殖於患者之腸。

【0185】 例如，對於成人，合適的細菌日劑量可為約 1×10^3 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位(CFU)；例如約 1×10^7 至約 1×10^{10} CFU；在另一實例中為約 1×10^6 至約 1×10^{10} CFU；在另一實例中為約 1×10^7 至約 1×10^{11} CFU；在另一實例中為約 1×10^8 至約 1×10^{10} CFU；在另一實例中為約 1×10^8 至約 1×10^{11} CFU。

【0186】 在某些實施例中，細菌之劑量為每日至少 10^9 個細胞，諸如每日至少 10^{10} 個、至少 10^{11} 個或至少 10^{12} 個細胞。

【0187】 在某些實施例中，相對於組成物之重量，組成物含有以約 1×10^6 至約 1×10^{11} CFU/g 之量的細菌菌株；例如約 1×10^8 至約 1×10^{10} CFU/g。劑量可為例如 1 g、3 g、5 g、及 10 g。

【0188】 在某些實施例中，本發明提供上文組成物，其中相對於組成物之重量，細菌菌株之量為每克約 1×10^3 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位。

【0189】 在某些實施例中，醫藥組成物包含 16、15、14、13、12、11、10、9、

8、7、6、5、或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含 4 或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含 3 或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含 2 或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含狄氏副擬桿菌、糞副擬桿菌、約氏副擬桿菌、或戈氏副擬桿菌(具體而言，狄氏副擬桿菌)且無其他細菌種。在較佳實施例中，本發明之組成物包含狄氏副擬桿菌、糞副擬桿菌、約氏副擬桿菌、或戈氏副擬桿菌(具體而言，狄氏副擬桿菌)之單一菌株且無其他細菌菌株或種。此類組成物可僅包含微小量的或生物學不相關量的其他細菌菌株或種。驚人的是，實例表明，本發明之僅包含單一菌株之組成物可具有有效作用，而無需依賴於與其他菌株或種共投與。

【0190】 在某些實施例中，本發明提供上文組成物，其中組成物以 1 g、3 g、5 g、或 10 g 之劑量投與。

【0191】 在某些實施例中，本發明提供上文組成物，其中該組成物以在 500 mg 與 1000 mg 之間、在 600 mg 與 900 mg 之間、在 700 mg 與 800 mg 之間、在 500 mg 與 750 mg 之間、或在 750 mg 與 1000 mg 之間之劑量投與。在某些實施例中，本發明提供上文組成物，其中醫藥組成物中之凍乾細菌以在 500 mg 與 1000 mg 之間、在 600 mg 與 900 mg 之間、在 700 mg 與 800 mg 之間、在 500 mg 與 750 mg 之間、或在 750 mg 與 1000 mg 之間之劑量投與。

【0192】 通常，益菌生(諸如本發明之組成物)視情況與至少一種合適的益菌生化合物組合。益菌生化合物通常為不可消化之碳水化合物，諸如寡醣或多醣或糖醇，其不在上消化道中降解或吸收。已知益菌生包括商業產品，諸如菊糖及反式半乳寡醣。

【0193】 在某些實施例中，相對於總重量組成物，本發明之益菌生組成物包括

約 1 重量%至約 30 重量% (例如，5 重量%至 20 重量%)之量的益菌生化合物。醣可選自由以下組成之群：果寡醣(或 FOS)、短鏈果寡醣、菊糖、異麥芽寡醣、果膠、木寡醣(或 XOS)、幾丁聚糖-寡醣(或 COS)、β-葡聚糖、阿拉伯膠、改質及耐受性澱粉、聚葡萄糖、D-塔格糖、阿拉伯膠纖維、角豆樹、燕麥、及柑橘纖維。在一個態樣中，益菌生為短鏈果寡醣(為簡單起見，在下文中示為 FOS-c.c)；FOS-c.c.為不可消化之碳水化合物，一般藉由甜菜糖之轉化獲得，且包括三個葡萄糖分子所鍵結之蔗糖分子。

【0194】 本發明之組成物可包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。此類合適的賦形劑之實例可見於參考文獻[45]。用於治療用途的可接受之載劑或稀釋劑為醫藥技術領域中熟知的，且描述於例如參考文獻[46]中。合適的載劑之實例包括乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨醇、及其類似物。合適的稀釋劑之實例包括乙醇、甘油、及水。醫藥載劑、賦形劑、或稀釋劑之選擇可關於預期投與途徑及標準醫藥實踐來選擇。醫藥組成物可包含任何合適的一種(或多種)黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、塗佈劑、增溶劑作為載劑、賦形劑或稀釋劑，或包含除了任何合適的一種(或多種)黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、塗佈劑、增溶劑以外的載劑、賦形劑或稀釋劑。合適的黏合劑之實例包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、及聚乙二醇。合適的潤滑劑之實例包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、及其類似物。可在醫藥組成物中提供防腐劑、穩定劑、染料、及甚至調味劑。防腐劑之實例包括苯甲酸鈉、山梨酸、及對羥基苯甲酸酯。亦可使用抗氧化劑及懸浮劑。

【0195】 本發明之組成物可經調配為食物產品。例如，除了本發明之治療作用

外，食物產品亦可諸如在營養補充劑中提供營養益處。類似地，可調配食物產品以增強本發明組成物之味道，或藉由更加類似於普通食物而非醫藥組成物來使組成物更具消費吸引力。在某些實施例中，本發明之組成物經調配成基於乳之產品。術語「基於乳之產品」意指具有不同脂肪含量的基於任何液體或半固體乳或乳清之產品。基於乳之產品可為例如牛乳、山羊乳、綿羊乳、脫脂乳、全乳、不經任何處理而由乳粉及乳清重組之乳、或加工產品諸如酸奶、凝結乳(curdled milk)、凝乳、酸乳、酸全乳、黃油乳、及其他酸乳產品。另一重要群包括乳飲料，諸如乳清飲料、發酵乳、濃縮乳、嬰兒或幼兒乳；調味乳、冰淇淋；含乳食物，諸如糖果。

【0196】 在某些實施例中，本發明之組成物含有單一細菌菌株或種，且不含有任何其他細菌菌株或種。此類組成物可僅包含微小量的或生物學不相關量的其他細菌菌株或種。此類組成物可為實質上不含其他種生物之培養物。在一些實施例中，副擬桿菌之細菌菌株為本發明組成物中唯一的治療活性劑。

【0197】 根據本發明之供使用之組成物可需要或不需要銷售批准。

【0198】 在一些情況下，經凍乾之細菌菌株在投與前經復原。在一些情況下，復原係藉由使用本文所述之稀釋劑來進行。

【0199】 本發明之組成物可包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、或載劑。

【0200】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含：本發明之細菌菌株；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、或稀釋劑；其中該細菌菌株之量足以在向有需要之個體投與時治療病症；且其中該病症為包含致癌 ERK 傳訊之癌症，諸如結腸直腸癌、黑色素瘤、小腸癌諸如小腸腺癌、前列腺癌、肺腺癌諸如非小細胞肺腺癌、胰腺癌、膀胱癌、白血病諸如毛細胞白血病或急性骨髓性白血病、神經膠質瘤、毛狀星細胞瘤、卵巢癌、乳頭狀或濾泡性甲狀腺癌、

精細胞瘤、肝癌、骨髓發育不良症候群、腎癌、或何傑金氏病。

【0201】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其中組成物藉由選自由以下組成之群的方法來投與：經口、經直腸、皮下、經鼻、經頰、及舌下。

【0202】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其包含選自由以下組成之群的載劑：乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、及山梨醇。

【0203】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其包含選自由以下組成之群的稀釋劑：乙醇、甘油、及水。

【0204】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其包含選自由以下組成之群的賦形劑：澱粉、明膠、葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、β-乳糖、玉米甜味劑、阿拉伯膠、黃蓍膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、及氯化鈉。

【0205】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其進一步包含防腐劑、抗氧化劑、及穩定劑中之至少一者。

【0206】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其包含選自由以下組成之群的防腐劑：苯甲酸鈉、山梨酸、及對羥基苯甲酸酯。

【0207】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其中該細菌菌株為凍乾的。

【0208】在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組成物，其中當組成物在約 4℃或約 25℃下儲存在密封容器中且容器置於具有 50%相對濕度之氣氛中時，如以菌落形成單位所量測，在至少約 1 個月、3 個月、6 個月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、或 3 年之時期後剩餘至少 80%細菌菌株。

培養方法

【0209】 用於本發明之細菌菌株可使用如在例如參考文獻[47-49]中所詳述之標準微生物學技術來培養。

【0210】 用於培養之固體或液體培養基可為 YCFA 瓊脂、YCFA 培養基、或 YCFA+培養基。YCFA 培養基可包括(每 100 ml，近似值)：酪胨(1.0 g)、酵母萃取液(0.25 g)、$NaHCO_3$ (0.4 g)、半胱胺酸(0.1 g)、K_2HPO_4 (0.045 g)、KH_2PO_4 (0.045 g)、NaCl (0.09 g)、$(NH_4)_2SO_4$ (0.09 g)、$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.009 g)、$CaCl_2$ (0.009 g)、刃天青(0.1 mg)、氯高鐵血紅素(1 mg)、生物素(1 μg)、鈷胺素(1 μg)、對胺基苯甲酸(3 μg)、葉酸(5 μg)、及吡哆胺(15 μg)。YCFA+培養基具有以下組成：

Bacto 酪胨	1.0 g
酵母萃取物	0.25 g
碳酸氫鈉	0.4 g
葡萄糖	0.2 g
纖維雙糖	0.2 g
可溶性澱粉	0.2 g
礦物溶液 1	15 ml
礦物溶液 2	15 ml
SCFA 溶液	0.31 ml
氯高鐵血紅素溶液	1 ml
維生素溶液 1	100 μl
維生素溶液 2	100 μl
刃天青溶液	0.1 ml
半胱胺酸	0.1 g
d.H2O 至總體積：	100 m

礦物溶液 1：K_2HPO_4 .3.0 g；d.H_2O 至總體積 1 l

礦物溶液 2：KH_2PO_4-3.0 g；$(NH_4)_2SO_4$ .6.0 g；NaCl-6.0 g；$MgSO_4$ .0.6 g；$CaCl_2$ .0.6 g；d.H_2O 至總體積 1 l

刃天青溶液：於 100 ml 蒸餾水中之 0.1%粉末狀刃天青。

短鏈脂肪酸溶液：乙酸-17 ml；丙酸-6 ml；正纈草酸-1 ml；異纈草酸-1 ml；異丁酸-1 ml

氯高鐵血紅素溶液：KOH-0.28 g；乙醇 95%-25 ml；氯高鐵血紅素-100 mg；d.H_2O 至總體積 100 ml

維生素溶液 1：生物素-1 mg；鈷胺素-1 mg；對胺基苯甲酸-3 mg；葉酸-5 mg；吡哆胺-15 mg；d.H_2O 至總體積 100 ml

維生素溶液 2：噻胺-5 mg；核黃素-5 mg；d.H_2O 至總體積 100 ml

總則

【0211】 除非另外指示，否則本發明之實踐將採用此技術之技能範圍內之化學、生物化學、分子生物學、免疫學、及藥理學之習知方法。此類技術在文獻中有充分說明。參見例如，參考文獻[50]及[51-57]等。

【0212】 術語「包含」涵蓋「包括」以及「由...組成」，例如「包含」X 之組成物可僅由 X 組成，或可包括另外者，例如 X + Y。

【0213】 關於數值 x 之術語「約」為可選的，且意指例如 x + 10%。

【0214】 詞「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y 之組成物可完全不含 Y。必要時，詞「實質上」可從本發明之定義中省略。

【0215】 對兩個核苷酸序列之間的序列一致性百分比之提及意指當比對時，核苷酸百分比在比較兩個序列方面為相同的。此比對及同源性或序列一致性百分比可使用此項技術中已知的軟體程式，例如參考文獻[58]之 7.7.18 節所述之彼等

軟體程式來判定。較佳比對係藉由 Smith-Waterman 同源性搜索算法，使用空隙開放罰分為 12 且空隙延伸罰分為 2、BLOSUM 矩陣為 62 的仿射空隙搜索來判定。Smith-Waterman 同源性搜索算法揭示於參考文獻[59]中。

【0216】 除非特別說明，否則包含許多步驟之過程或方法可在方法開始或結束時包含另外步驟，或可包括另外的介入步驟。而且，適當時，步驟可經組合、省略、或以替代性順序執行。

【0217】 本文中描述本發明之各種實施例。應當理解，各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合，以提供進一步實施例。具體而言，本文中強調為合適、典型、或較佳的實施例可彼此組合(除了當該等實施例互相排斥時)。

進行本發明之方式

材料及方法

RNA 提取及 MAP2 qPCR 分析

【0218】 將細胞以 2×10^5 個細胞/孔之密度鋪板於 12 孔盤中。24 h 之後，在存在 10%細菌上清液或不存在細菌上清液之情況下(YCFA+)，將細胞以 DMSO、或維羅非尼(662005；EMD Millipore；VEMU；SKMEL28、SKMEL31、451Lu、HT29 (1μM) SKMEL2 (10μM))、或阿紮胞苷-C (A3656；Sigma Aldrich；AzaC；5μg/ml)、或兩種藥物(VEMU+Aza)一起進行處理。根據製造商之說明書，使用 RNeasy 迷你套組(Qiagen，Manchester，UK)提取總 RNA，且藉由分光光度計(NanoDrop ND-1000；Thermo Fisher Scientific，Loughborough)在 260/280 nm 下確定 RNA 濃度。對於 mRNA 表現分析，根據製造商之說明書，使用大容量 cDNA 逆轉錄套組(Thermo Fisher，Loughborough)自 2000 ng 總 RNA 製備 cDNA。於溫度循環器(thermocycler)(Biometra，Germany)中進行逆轉錄反應，在 25℃下達 10 min、在 37℃下達 120 min、且在 85℃下達 5 min。藉由 SYBR-Green PCR 檢定

一式兩份地擴增所得 cDNA，且在 QuantStudio 6 flex 即時 PCR 機器(Applied Biosystems，UK)上使用標準化概況(在 95℃下初始變性 10 分鐘，繼之以 40 個在 95℃下變性 10 秒且在 65℃下退火/伸長 30 秒之循環)偵測產物。40 個循環之後增加解離階段以生成解鏈曲線。使用 Applied Biosystems QuantStudio 即時 PCR 軟體 v1.2 進行分析。以下示出 GAPDH 及 MAP2 之引子序列。

名稱	正向序列	反向序列
GAPDH	GGTATCGTGGAAGGACTCATG (SEQ ID NO: 12)	ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTC (SEQ ID NO: 13)
MAP2	CTCAGCACCGCTAACAGAGG (SEQ ID NO: 14)	CATTGGCGCTTCTCTCCTC (SEQ ID NO: 15)

西方墨點分析

【0219】 在存在 10%細菌上清液或不存在細菌上清液(YCFA+)之情況下以適當藥物處理 24 h 之後，藉由在補充有蛋白酶抑制劑(cOmplete 蛋白酶抑制劑混合錠劑；Roche，Switzerland)及 1 mM/L 正釩酸鈉、0.5 mM/L PMSF 之 RIPA 緩衝液(R0278；Sigma Aldrich)中溶解細胞來獲得蛋白提取物。藉由 BCA 蛋白檢定來完成蛋白量化。隨後將相等量的總蛋白(20 μg/泳道)藉由 SDS-PAGE 於 4-15%梯度凝膠(BioRad)上分離且轉移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(Thermo Fisher Scientific，Loughborough)。在以於 TBST (10 mM Tris，pH 7.5，150 mM NaCl，0.5% Tween 20)中之 5% BSA 或脫脂奶粉封閉 60 min 之後，以針對磷酸-ERK (9101S，1:1000，Cell Signalling；New England Biolabs (UK))或總 ERK (4696S，1:1000，Cell signalling；New England Biolabs (UK))之一級抗體探測膜。

【0220】 將感興趣之蛋白以適當的 HRP 綴合之二級抗體(1:10,000，Thermo Fisher Scientific，Loughborough)進行偵測，以 ECL 西方墨點法 Super Signal PicoPlus 受質(34577；Thermo Fisher Scientific，Loughborough)顯影，且於 Chemidoc XRS 成像器(BioRad)中可視化。

於 96 孔盤中之非錨定依賴性生長(軟瓊脂檢定)

【0221】 將含有 20% FBS、4 mM L-Glu、2× NEAA、0.6%碳酸氫鈉、200 U/mL 青黴素/鏈黴素(Invitrogen)之 25 μL 預升溫(37℃) 2×適當生長培養基(黑色素瘤細胞株為 EMEM；HT29 為高糖 DMEM)及 25 μL 預升溫(47℃) 1.2%諾布爾瓊脂(Noble Agar)(A5431；Sigma Aldrich)之混合物鋪板於 96 孔微量盤之個孔上以充當檢定之前處理層(prelayer)。將含有 0-2 × 10^3 個細胞之 10 微升細胞懸浮液在 96 孔圓底聚丙烯微量盤中與 25 μL 2×生長培養基及 35 μL 0.8%諾布爾瓊脂混合且轉移至含有經固化之前處理層之 96 孔微量盤。使細胞生長 2 天，隨後每三天在存在 10%細菌上清液或 YCFA+之情況下投喂含有藥物之培養基。根據製造商之規程，使它們在具有 5% CO_2 之潮濕的 37℃孵育箱中生長 1-2 週，之後使用 CytoSelect 96 孔細胞轉化檢定(CBA-130；Cell Biolabs)對軟瓊脂生長進行記分。使用 Tecan Infinite F200 Pro 系列多孔盤讀取器(Tecan Biosystems)量測細胞生長，其中激發在 485 nm 下且發射在 530 nm 下。

於 32 mm 盤中之非錨定依賴性生長(軟瓊脂檢定)

【0222】 將 1 mL 預升溫(37℃) 2×適當生長培養基(黑色素瘤細胞株為 EMEM；HT29 為高糖 DMEM)及每盤 1 mL 預升溫(47℃) 0.8%諾布爾瓊脂(0.4%最終瓊脂)之混合物與 1 mL 細胞懸浮液混合並於 6 孔盤中接種於 0.6%瓊脂/細胞生長前處理層(2 mL)上。使細胞於具有 5% CO_2 之潮濕的 37℃孵育箱中生長 21-28 天。每三天在不存在(YCFA+)或存在 10%細菌上清液之情況下向它們投喂藥物。使用 Evos XL Core 顯微鏡(Thermo Fisher Scientific，Loughborough)對菌落進行拍照。

同本繁殖檢定

【0223】 將細胞胰蛋白酶化且將 200 個細胞/孔接種於 12 孔盤中。48 h 之後，將細胞在不存在(YCFA+)或存在 10%細菌上清液之情況下以適當藥物處理且每三天再次投喂。在接種之後第 21 天，將細胞固定於冰冷的甲醇中且以結晶紫藍染

色。對菌落(50 個細胞)進行計數，且將存活分數計算為菌落數除以經處理之鋪板細胞數(鋪板效率)除以對照之鋪板效率。

GPR109a RNA 表現檢定

【0224】 將 HT29mtx 細胞接種於 12 孔盤上且分化 10 天；隨後將它們血清饑餓 12 小時且隨後暴露於來源於固定相細菌之 10%上清液 24 h。收集細胞，且根據 RNeasy 迷你套組規程(Qiagen)單離總 RNA。使用大容量 cDNA 反轉錄套組(Applied Biosystems)製成 cDNA。藉由 qPCR 量測基因表現。將 β-肌動蛋白用作內部對照。根據 2^(-ΔΔct)方法計算倍數變化[60]。所使用之正向引子及反向引子之序列分別提供為 SEQ ID NO: 15 及 16。

TNF-α 分泌檢定

【0225】 將分化之 HT29 細胞以 200,000 個細胞/孔之密度鋪板於 12 孔盤中。使細胞分化 10 天(每兩天改變培養基)。實驗當天，將細胞放置於缺氧罩中並以缺氧平衡 HANKs 溶液洗滌。隨後向細胞添加 900 μl 生長培養基(不含 FBS 及抗生素)。將細菌細胞重懸浮於生長培養基(不含 FBS 及抗生素)中，隨後以 10^7 之總量添加於 100 μl 中。在缺氧罩中將細胞與細菌共孵育 2 小時。之後，將細胞於不含 FBS 但含有抗生素之生長培養基中洗滌。將細胞於 1 ml ThP1 條件培養基中靜置 24 小時。孵育 24 小時之後，收集上清液並在 4℃下以 10,000g 離心 3 分鐘。將樣品在-80℃下冷凍直至進一步使用。

【0226】 ThP1 條件培養基：將 Thp1 以 4×10^6/燒瓶之密度接種於 T25 燒瓶上。將細胞於具有 1 ug/ml LPS 或 LPS + 5 mM ATP (ATP 在 LPS 之後 3 小時添加)之 RPMI 培養基(含有 2 mM L-麩醯胺，不含 FBS)中處理。將細胞靜置 24 小時。之後，藉由在 RT 下將細胞以 250g 離心 5 min 來收集條件培養基(CM)。使用不同 CM 處理 HT29 細胞。在 80℃下將小等分試樣冷凍以供 ELISA。

【0227】 收集不同樣品之上清液，且根據製造商之說明書、使用 Peprotech 之人類 TNF-a ELISA 套組進行細胞介素分析。使用 GraphPad Prism7 繪圖且分析數據。

NCIMB 42382 之發酵概況

【0228】 根據製造商之說明書，對 NCIMB 42382 菌落進行快速 ID 32A 測試。使用 2015 年 6 月 26 日產生之 NCIMB 42382 珠粒儲備液之單一珠粒接種 YCFA 瓊脂平板(E＆O Labs)，將其在 37℃下於缺氧工作站中孵育 24 小時。將菌落自平板除並於 2 ml 安瓿的 API®懸浮培養基(bioMérieux)中重懸浮，且根據製造商之說明書，使用此懸浮液接種快速 ID 32A 試紙(bioMérieux)。根據製造商之說明書孵育且顯影試紙，且記錄各杯型凹槽(cupule)之顏色並指定負值、中間值、或正值。

【0229】 根據製造商之說明書，在一些細微改變之情況下，進行 API® 50 CHL 測試。使用 2015 年 8 月 14 日產生之 NCIMB 42382 甘油儲備液之單一珠粒接種 YCFA 瓊脂平板(E＆O Labs)，將其在 37℃下於缺氧工作站中孵育 24 小時。使用此平板之單一菌落接種於 YCFA 肉湯(E＆O Labs)中之培養物，且將其在 37℃下缺氧孵育 16-18 小時。將此培養物十倍稀釋於 API® CHL 培養基(bioMérieux)中以形成懸浮液，使用該懸浮液將各杯型凹槽接種於 API® 50 CH 測試板(bioMérieux)上。在 37℃下將測試試紙於濕潤的孵育箱中缺氧孵育 48 小時，其後記錄各杯型凹槽之顏色並指定負值、中間值、或正值。

脾細胞增殖及細胞介素分泌

【0230】 由解剖自 6 週齡與 8 週齡之間的雌性 C57BL/6 小鼠之脾新鮮製備脾細胞。簡言之，將脾細胞以 900,000 個細胞/孔在 96 孔盤中接種於具有 10% FBS、2 mM L-麩醯胺、100 U/ml 青黴素、100 μg/ml 鏈黴素、及 55 μM β-巰基乙醇之 RPMI 1640 中。將細胞保持未處理(靜置)或用 10%細菌培養基 YCFA+ (空白培養基)或各種菌株之靜止培養物之 10%無細胞細菌上清液處理且在 37℃下於 CO_2

孵育箱中孵育 72 小時。之後，將細胞在 4℃下以 500g 離心 5 分鐘，且收集無細胞上清液並在-80℃下儲存以供細胞介素分析。培養各副擬桿菌菌株，且如下製備上清液：使用 100 μL 研究細胞庫小瓶接種 10 mL YCFA+肉湯。將培養物在 37℃下於缺氧工作站中孵育隔夜。使用各隔夜培養物接種五個含有 10 mL 具有 10%繼代培養物之新鮮生長培養基之 Hungate 管。孵育培養管直到其達到早期固定相，之後如下收集無細胞上清液(CFS)。合併個別培養管，並記錄細菌密度(O.D. 600 nm)。藉由離心(5000xg，15 分鐘)並過濾通過 0.45 μm 接著 0.22 μm 過濾器，獲得副擬桿菌菌株之無細胞上清液。

【0231】 MTT 檢定套組購自 Merck Millipore (目錄號 CT01)。孵育 72 小時後，將 10 μl MTT 溶液添加至各孔中，將細胞於 CO_2 孵育箱中孵育 4 小時。之後，向各孔中添加 100 μl 異丙醇/0.04 M HCL 溶液，並在 560 nm 波長及 655 nm 參考波長下量測吸光度。

【0232】 根據製造商之建議(Thermo Fischer Scientific)，使用 26-plex 小鼠 ProcartaPlex 多因子免疫鑑定進行細胞介素量化。簡言之，使用具有 xPONENT 軟體(Luminex, Austin, TX, USA)之 MAGPIX® MILLIPLEX®系統(Merck)，將 50 μl 無細胞共培養上清液用於細胞介素量化。使用 MILLIPLEX®分析軟體(Merck)、使用 5 參數邏輯曲線及背景相減法(background subtraction)分析數據，以將平均螢光強度轉換為 pg/ml 值。

短鏈/中鏈脂肪酸量化

【0233】 使狄氏副擬桿菌菌株 DSM 20701 之純培養物缺氧地生長於 YCFA+肉湯[每公升：酪蛋白水解產物 10.0 g、酵母萃取液 2.5 g、碳酸氫鈉 4.0 g、葡萄糖 2.0 g、纖維雙糖 2.0 g、可溶性澱粉 2.0 g、磷酸氫二鉀 0.45 g、磷酸二氫鉀 0.45 g、刃天青 0.001 g、鹽酸 L-半胱胺酸 1.0 g、硫酸銨 0.9 g、氯化鈉 0.9 g、硫酸鎂 0.09

g、氯化鈣 0.09 g、氯高鐵血紅素 0.01 g、SCFA 3.1 ml (乙酸 2.026 ml/L、丙酸 0.715 ml/L、正纈草酸 0.119 ml/L、異纈草酸 0.119 ml/L、異丁酸 0.119 ml/L)、維生素混合物 1:1 ml (生物素 1 mg/100 ml、氰鈷胺明 1 mg/100 ml、對胺基苯甲酸 3 mg/100 ml、吡哆醇 15 mg/100 ml)、維生素混合物 2:1 ml (噻胺 5 mg/100 ml、核黃素 5 mg/100 ml)、維生素混合物 3:1 ml (葉酸 5 mg/100 ml)]中，直至它們達到其靜止生長期。將培養物以 5000 x g 離心 10 分鐘，並且使用 0.45 μM、之後使用 0.2 μM 過濾器(Millipore，UK)過濾無細胞上清液(CFS)，其後將 1 mL CFS 等分試樣在-80 ℃下儲存直至使用。

【0234】 藉由 MS Omics APS (Denmark)分析且量化細菌上清液之短鏈脂肪酸(SCFA)及中鏈脂肪酸(MCFA)。使用鹽酸將樣品酸化，且添加氘標記之內標準。將所有樣品以隨機次序分析。使用安裝在與四極桿偵測器(5977B，Agilent)偶聯之氣相層析儀(7890B，Agilent)中之高極性柱(Zebron™ ZB-FFAP, GC Cap.柱 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm)進行分析。藉由 ChemStation (Agilent)控制系統。將原始數據使用 Chemstation (Agilent)轉換成 netCDF 格式，之後輸入數據且於 MatlabR2014b (Mathworks, Inc.)中使用 PARADISe 軟體處理。

磷酸-ERK 染色強度檢定(間接免疫螢光)

【0235】 將細胞(HT29 及 HCT116)以 10,000 個細胞/孔之密度接種於黑色 96 孔盤中隔夜且並用 10%細菌上清液處理 24 h。然後，在室溫(RT)下用在 PBS (pH 7.3)中之 4%多聚甲醛將細胞固定 20 min。將固定之細胞用 PBS 洗滌且用在 PBS 中之 0.5%曲通 X-100 透化 10 min。用 PBS 洗滌之後，將各盤在 RT 下以封閉緩衝液(4% BSA/PBS)孵育 1 h，之後在 4℃下添加一級抗體(抗 p44/42 MAPK 小鼠抗體(4696S，Cell Signalling)抗磷酸-p44/42 (T202/Y204) MAPK 兔抗體(9101S, Cell signalling)，兩者均以 1:100 稀釋於 1% BSA/PBS 中)達 12 h。然後將其用 PBS 洗

滌兩次，接著在 RT 下與二級抗體 Alexa Flour 488 綴合之抗兔(Molecular Probes Inc)及 Alexa Flour 594 ((Molecular Probes Inc)綴合之孵育 1 h。在用 PBS 洗滌 3X 之後，添加 DAPI 達 10 min，接著用 PBS 3x 洗滌。隨後使用配備有 20x 物鏡及合適於偵測所用之螢光染料之濾光器組之 ImageExpressPIco 顯微鏡(Molecular Devices)觀察各盤。使用 GraphPad Prism 7 軟體繪製並分析由 PICO 分析模組生成之原始分析數據。

實例 1 - SKMEL2 黑色素瘤細胞株

【0236】 對 SKMEL2 黑色素瘤細胞株(WT BRAF；Nras 之 N61R 致癌突變)評估以下處理之作用：(1)以登錄號 NCIMB 42382 寄存之菌株(「NCIMB 42382」)；(2)於 YCFA 培養基中之維羅非尼(VEMU)；(3) VEMU 及 NCIMB 42382；(4)於 YCFA 培養基中之阿紮胞苷-C (Aza-c)；(5) Aza-c 及 NCIMB 42382；(6) VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382。

【0237】 使用材料及方法中之規程評估 SKMEL2 細胞株中之 MAP2 基因表現，且結果顯示於圖 1 中。相對於兩種陰性對照(僅細胞株及 YCFA+)，所有以 NCIMB 42382 (單獨或與 VEMU 及/或 Aza-c 組合)進行之處理均使 MAP2 基因表現增加。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL2 細胞株中之同本繁殖存活，且結果顯示於圖 2 中。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL2 細胞株中之軟瓊脂生長，且結果顯示於圖 3 中。VEMU+Aza-c 改善 NCIMB 42382 之軟瓊脂生長抑制。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL2 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 4 中(未評估 VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382)。使用材料及方法中之規程藉由不同的檢定(磷酸-ERK 染色強度)進一步評估 SKMEL2 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 27 中。相較於僅細胞及 YCFA+對照，NCIMB 42382 單獨或與 VEMU 或 Aza-c 組合降低磷酸-ERK 染色強度。

【0238】 此等結果指示，NCIMB 42382 單獨或與維羅非尼及/或阿紮胞苷-C 組合可在黑色素瘤細胞株(SKMEL2)中具有誘導 MAP2 基因表現之作用。而且，維羅非尼+阿紮胞苷-C 增強了 NCIMB 42382 之軟瓊脂生長抑制。而且，NCIMB 42382 單獨或與維羅非尼或阿紮胞苷-C 組合可在此細胞株中具有抑制 ERK 傳訊之作用。在此基礎上，預期本發明之組成物實用於治療或預防各種轉移性癌症、具體而言轉移性黑色素瘤。本發明之組成物亦可實用於治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症，諸如包含 NRAS 之致癌突變(尤其突變 NRAS N61R)之癌症。

實例 2 -SKMEL28 黑色素瘤細胞株

【0239】 對 SKMEL28 黑色素瘤細胞株(BRAF 之 V600E 致癌突變)評估以下處理之作用：(1) NCIMB 42382；(2)於 YCFA 培養基中之維羅非尼(VEMU)；(3) VEMU 及 NCIMB 42382；(4)於 YCFA 培養基中之阿紮胞苷-C (Aza-c)；(5) Aza-c 及 NCIMB 42382；(6) VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382。

【0240】 使用材料及方法中之規程評估 SKMEL28 細胞株中之 MAP2 基因表現，且結果顯示於圖 5 中。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL28 細胞株中之同本繁殖存活，且結果顯示於圖 6 中。相對於兩種陰性對照(YCFA 及僅細胞株)，NCIMB 42382 與 VEMU 及/或 Aza-c 組合降低同本繁殖存活。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL28 細胞株中之軟瓊脂生長，且結果顯示於圖 7 中。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL28 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 8 中(未評估 VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382)。相對於陰性對照(YCFA)，所有以 NCIMB 42382 (單獨或與 VEMU 或 Aza-c 組合)進行之處理均減少 ERK 傳訊。使用材料及方法中之規程藉由不同的檢定(磷酸-ERK 染色強度)進一步評估 SKMEL28 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 28 中。相較於僅細胞及 YCFA+對照，NCIMB 42382 單獨或與 VEMU 或 Aza-c 組合降低磷酸-ERK 染色強度。

【0241】 此等結果指示，NCIMB 42382 單獨或與維羅非尼及/或阿紮胞苷-C 組合可具有抑制包含 BRAF V600E 突變之黑色素瘤細胞株(SKMEL28)之 ERK 傳訊且降低其同本繁殖存活之作用。在此基礎上，預期本發明之組成物實用於治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症，尤其黑色素瘤。具體而言，預期本發明之組成物實用於治療或預防包含 BRAF 之致癌突變、具體而言在位置 600 之致癌突變、且尤其突變 BRAF V600E 之此類癌症。

實例 3 - SKMEL31 黑色素瘤細胞株

【0242】 對 SKMEL31 黑色素瘤細胞株(對於 BRAF V600E 為異型接合的)評估以下處理之作用：(1) NCIMB 42382；(2)於 YCFA 培養基中之維羅非尼(VEMU)；(3) VEMU 及 NCIMB 42382；(4)於 YCFA 培養基中之阿紮胞苷-C (Aza-c)；(5) Aza-c 及 NCIMB 42382；(6) VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382。

【0243】 使用材料及方法中之規程評估 SKMEL31 細胞株中之 MAP2 基因表現，且結果顯示於圖 9 中。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL31 細胞株中之同本繁殖存活，且結果顯示於圖 10 中。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL31 細胞株中之軟瓊脂生長，且結果顯示於圖 11 中。VEMU、Aza-c、及 VEMU+Aza-c 改善了 NCIMB 42382 之軟瓊脂生長及同本繁殖抑制。使用材料及方法中之規程評估 SKMEL31 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 12 中(未評估 VEMU、Aza-c、及以組合形式之 NCIMB 42382)。相對於陰性對照(YCFA)，所有以 NCIMB 42382 (單獨或與 VEMU 或 Aza-c 組合)進行之處理均減少 ERK 傳訊。使用材料及方法中之規程藉由不同的檢定(磷酸-ERK 染色強度)進一步評估 SKMEL31 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 29 中。

實例 4 - 451Lu 黑色素瘤細胞株

【0244】 對 451Lu 黑色素瘤細胞株(BRAF 之 V600E 致癌突變)評估以下處理之

作用：(1) NCIMB 42382；(2)於 YCFA 培養基中之維羅非尼(VEMU)；(3) VEMU 及 NCIMB 42382；(4)於 YCFA 培養基中之阿紮胞苷-C (Aza-c)；(5) Aza-c 及 NCIMB 42382；(6) VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382。

【0245】使用材料及方法中之規程評估 451Lu 細胞株中之 MAP2 基因表現，且結果顯示於圖 13 中。相對於僅細胞株陰性對照，所有以 NCIMB 42382 (單獨或與 VEMU 及/或 Aza-c 組合)進行之處理均使 MAP2 基因表現增加。使用材料及方法中之規程評估 451Lu 細胞株中之同本繁殖存活，且結果顯示於圖 14 中。相對於兩種陰性對照(僅細胞株及 YCFA+ +DMSO)，所有以 NCIMB 42382 (單獨或與 VEMU 及/或 Aza-c 組合)進行之處理均降低同本繁殖存活。使用材料及方法中之規程評估 451Lu 細胞株中之軟瓊脂生長，且結果顯示於圖 15 中。阿紮胞苷 C 增強了 NCIMB 42382 之軟瓊脂生長抑制。使用材料及方法中之規程評估 451Lu 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 16 中(未評估 VEMU、Aza-c、及以組合形式之 NCIMB 42382)。相對於陰性對照(YCFA+DMSO)，NCIMB 42382 與 VEMU 或 Aza-c 組合減少 ERK 傳訊。使用材料及方法中之規程藉由不同的檢定(磷酸-ERK 染色強度)進一步評估 451Lu 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 30 中。相較於未處理(僅細胞)、YCFA+、及 YCFA+與 DMSO 對照，NCIMB 42382 單獨或與 VEMU 或 Aza-c 組合降低磷酸-ERK 染色強度，其中當 NCIMB 42382 與 VEMU 或 Aza-C 組合時觀察到較大作用。

【0246】此等結果指示，NCIMB 42382 單獨或與維羅非尼及/或阿紮胞苷-C 組合具有誘導 MAP2 基因表現且降低攜帶 BRAF V600E 致癌突變之黑色素瘤細胞株(451Lu)之同本繁殖存活及生長之作用。NCIMB 42382 單獨或與維羅非尼及/或阿紮胞苷-C 組合亦可在此細胞株中具有抑制 ERK 傳訊之作用。在此基礎上，預期本發明之組成物實用於治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症，尤其諸如轉

移性黑色素瘤之黑色素瘤。具體而言，預期本發明之組成物實用於治療或預防包含 BRAF 之致癌突變、具體而言在位置 600 之致癌突變、且尤其突變 BRAF V600E 之此類癌症。

實施例 5 - HT29 結腸直腸癌細胞株

【0247】 對 HT29 結腸直腸癌細胞株(BRAF 之 V600E 致癌突變)評估以下處理之作用：(1) NCIMB 42382；(2)於 YCFA 培養基中之維羅非尼(VEMU)；(3) VEMU 及 NCIMB 42382；(4)於 YCFA 培養基中之阿紮胞苷-C (Aza-c)；(5) Aza-c 及 NCIMB 42382；(6) VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382。

【0248】 使用材料及方法中之規程評估 HT29 細胞株中之 MAP2 基因表現，且結果顯示於圖 17 中。相對於兩種陰性對照(僅細胞株及 YCFA+)，NCIMB 42382 與 VEMU 及/或 Aza-c 組合使 MAP2 基因表現增加。使用材料及方法中之規程評估 HT29 細胞株中之同本繁殖存活，且結果顯示於圖 18 中。相對於兩種陰性對照(僅細胞株及 YCFA+ +DMSO)，所有以 NCIMB 42382 (單獨或與 VEMU 及/或 Aza-c 組合)進行之處理均降低同本繁殖存活。Aza-c 改善了 NCIMB 42382 在抑制同本繁殖存活中之作用。使用材料及方法中之規程評估 HT29 細胞株中之軟瓊脂生長，且結果顯示於圖 19a 及 b 中。使用材料及方法中之規程評估 HT29 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 20 中(未評估 VEMU、Aza-c、及以組合形式之 NCIMB 42382)。相對於陰性對照(YCFA+DMSO)，NCIMB 42382 單獨 ERK 傳訊。使用材料及方法中之規程藉由不同的檢定(磷酸-ERK 染色強度)進一步評估 HT29 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 31 中。相較於 YCFA+及 YCFA+ DMSO 對照，NCIMB 42382 單獨或與 VEMU 或 Aza-c 組合降低磷酸-ERK 染色強度，其中當 NCIMB 42382 與 Aza-C 組合時觀察到較大作用。

【0249】 此等結果指示，NCIMB 42382 單獨或與維羅非尼及/或阿紮胞苷-C 組

合在攜帶 V600E 致癌突變之細胞株(HT29)中具有誘導 MAP2 基因表現、降低同本繁殖存活、及抑制 ERK 傳訊之作用。在此基礎上，預期本發明之組成物實用於治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症，尤其諸如轉移性結腸直腸癌之結腸直腸癌。具體而言，預期本發明之組成物實用於治療或預防包含 BRAF 之致癌突變、具體而言在位置 600 之致癌突變、且尤其突變 BRAF V600E 之此類癌症。

實例 6 - HCT116 細胞株

【0250】 對 HCT116 結腸直腸癌細胞株(其對於 KRAS 之 G13D 突變為異型接合的)評估以下處理之作用：(1) NCIMB 42382；(2)維羅非尼(VEMU)；(3) VEMU 及 NCIMB 42382；(4)阿紮胞苷-C (Aza-c)；(5) Aza-c 及 NCIMB 42382；(6) VEMU、Aza-c、及 NCIMB 42382。

【0251】 使用材料及方法中之規程藉由磷酸-ERK 染色強度檢定評估 HCT116 細胞株中之 ERK 傳訊，且結果顯示於圖 32 中。相較於未處理、YCFA+、及 YCFA+與 DMSO 對照，單獨 NCIMB 42382 降低了磷酸-ERK 染色強度。

實例 7 - 分化之 HT29 (HT29mtx)細胞中之 GPR109a RNA 表現

【0252】 GPR109a 為在結腸及腸上皮細胞之面向內腔之頂膜中所表現之 G 蛋白偶聯受體。結腸癌細胞株中存在 GPR109a 表現緘默化，且已報道其表現之誘導在存在諸如丁酸鹽之細菌發酵產物之情況下誘導腫瘤細胞凋亡[61]。

【0253】 由胺甲喋呤處理所產生之分化之 HT29 細胞(HT29mtx 細胞)形成極化頂/黏膜及底側/漿膜，這些膜為不可滲透的且在結構及功能上類似於小腸上皮細胞。與以單獨佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酯(PMA)(或於 YCFA+培養基中之 PMA)進行之處理相比，以 PMA 及 NCIMB 42382 上清液處理之 HT-29mtx 細胞表現出較大的 GPR109a RNA 表現，參見圖 21A。PMA 處理 HT29 細胞誘導轉移性表現型，包括遷移及侵入能力增加[62]。因此，此等資料表明，本發明之組成

物可實用於治療轉移性癌症，具體而言轉移性結腸直腸癌或小腸癌諸如小腸腺癌，且具體而言包含致癌 ERK 傳訊之癌症。此等資料亦表明，由於 GPR109a 表現，本發明之組成物可透過誘導凋亡之機制實現此類處理。

實例 8 - NCIMB 42382 對 HT29 細胞株之 TNF-α 分泌之作用

【0254】 單獨或具有 Thp1 條件培養基(CM)之 NCIMB 42382 上清液誘導 HT29 細胞株(結腸直腸癌)之 TNF-α 分泌，分別參見圖 22B 及 22A。

實例 9 - NCIMB 42382 之發酵概況

【0255】 使用快速 ID 32A 分析，NCIMB 42382 經測試對於 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、鹼性磷酸酶、以及精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸之利用呈陽性(圖 23A)。使用 API® 50 CHL，NCIMB 42382 經測試對於以下碳水化合物源之利用呈陽性：果糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、熊果苷、七葉苷、麥芽糖、乳糖、蜜二糖、蔗糖、棉子糖、澱粉、肝糖、松二糖、及岩藻糖(圖 23B)。觀察到木糖、N-乙醯基葡萄糖胺、苦杏仁苷、柳苷、纖維雙糖、海藻糖、松三糖、及龍膽二糖之中間反應。預期對於碳水化合物及/或胺基酸(具體而言，對於碳水化合物)表現出與 NCIMB 42382 高度類似或相同發酵概況的細菌菌株實用於治療或預防包含致癌 ERK 傳訊之癌症。

實例 10 - 副擬桿菌菌株對脾細胞增殖之作用

【0256】 所測試之副擬桿菌菌株為 NCIMB 42382 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)、以登錄號 DSMZ19448 寄存之菌株(戈氏副擬桿菌)、以登錄號 DSMZ29187 寄存之菌株(戈氏副擬桿菌)。當

相較於 YCFA+細胞或未處理細胞時，所有菌株在培養 72 h 之後均誘導脾細胞增殖(圖 25)。脾細胞包括 T 細胞、B 細胞、及巨噬細胞之各種子集[63]，負責細胞介導及體液免疫。據此，此等資料指示，以副擬桿菌菌株進行之處理可例如回應於腫瘤抗原而增強細胞介導及體液免疫。此外，副擬桿菌菌株可特別用於例如由黑色素瘤所致的免疫力低下或免疫抑制的癌症個體(參見，例如[27])。

實例 11 - 副擬桿菌菌株對脾細胞之細胞介素分泌之作用

【0257】 所測試之副擬桿菌菌株 NCIMB 42382 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)、DSMZ19448 (戈氏副擬桿菌)、DSMZ29187 (戈氏副擬桿菌)，且結果顯示於圖 26 中。與 YCFA+培養基及未處理對照相比，所測試之所有副擬桿菌菌株均引發較大的 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、及 CXCL1 分泌。而且，與 YCFA+培養基對照相比，所測試之所有副擬桿菌菌株均引發較大的 IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、IL-18、IL-23、及 RANTES 分泌。據此，此等資料指示，以副擬桿菌菌株進行之處理可例如回應於腫瘤抗原而增強細胞介導及體液免疫且可特別用於免疫力低下或免疫抑制的癌症個體。此外，尤其針對 IL-2 [64]、GM-CSF [65]、IFN-γ [66]、及 IL-27 [67]報道了抗癌作用，進一步指示副擬桿菌菌株在特徵在於致癌 ERK 傳訊之癌症之療法中之效用。

實例 12 - 額外的副擬桿菌菌株對脾細胞之細胞介素分泌之作用

【0258】 所測試之副擬桿菌菌株為：菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 13 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 14

(副擬桿菌種)、及菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)。結果顯示於圖 33 中。相較於 YCFA+培養基及未處理對照，以大多數所測試之副擬桿菌菌株之上清液處理小鼠脾細胞引發較大的促炎性細胞介素/趨化介素 IP-10、RANTES、TNF-α、MIP-1α、MIP-1β、及 MIP2 分泌。綜上所述，此等結果說明，以副擬桿菌菌株進行之處理可引發免疫刺激作用，指示其可例如回應於腫瘤抗原而增強細胞介導及體液免疫且可特別用於免疫力低下或免疫抑制的癌症個體。值得注意的是，若干上調之細胞介素/趨化因子(RANTES、MIP-1α、TNF-α、MIP-2、MIP-1ß)由自然殺手 T 細胞(NK 細胞)產生[68]，且有可能的是，所測試之副擬桿菌菌株可在脾細胞群內刺激此等細胞之激活。NK 細胞可直接偵測並消除癌細胞，以及協調更廣泛的免疫反應。因此，它們為癌症免疫療法之操作之有吸引力的靶標[69]。另外，增強 NK 細胞之活化為所欲的，因為在許多癌症個體中它們的功能降低[69]，表明治療干預之範疇。副擬桿菌菌株帶來此作用之潛在能力進一步指示其在癌症療法(例如，包含致癌 ERK 傳訊之癌症之療法)中、特別是在免疫力低下或免疫抑制的癌症個體中之效用。

實例 13 - 狄氏副擬桿菌菌株 DSM20701 之短鏈/中鏈脂肪酸產生概況

【0259】 狄氏副擬桿菌菌株 DSM 20701 得到以下短鏈/中鏈脂肪酸之概況：

短鏈/中鏈脂肪酸濃度(mM)									
乙酸	甲酸	丙酸	2-甲基-丙酸	丁酸	3-甲基-丁酸	戊酸	4-甲基-戊酸	己酸	庚酸
0.9	0.5	5.2	0.2	0.0	0.3	-0.1	0.0	-0.1	0.0

實例 14-額外的副擬桿菌菌株之短鏈/中鏈脂肪酸產生概況

方法

【0260】 根據實例 13 量測下文所詳述之細菌之短鏈/中鏈脂肪酸產生概況。

結果

菌株	種	短鏈/中鏈脂肪酸濃度(mM)

ref.		琥珀酸	甲酸	乙酸	丙酸	丁酸	纈草酸	己酸
2	副擬桿菌種	未偵測出	未偵測出	26.42	4.17	未偵測出	未偵測出	未偵測出
7	糞副擬桿菌	8.55	未偵測出	20.34	8.73	未偵測出	未偵測出	未偵測出
9	狄氏副擬桿菌	未偵測出	未偵測出	44.10	1.41	未偵測出	未偵測出	未偵測出
10	約氏副擬桿菌	未偵測出	未偵測出	45.45	5.98	未偵測出	未偵測出	未偵測出
11	副擬桿菌種	6.74	未偵測出	50.04	12.76	未偵測出	未偵測出	未偵測出
12	副擬桿菌種	14.70	未偵測出	32.77	5.78	未偵測出	未偵測出	未偵測出
13	副擬桿菌種	未偵測出	未偵測出	43.11	17.70	未偵測出	未偵測出	未偵測出
14	副擬桿菌種	14.43	未偵測出	10.99	5.96	未偵測出	未偵測出	未偵測出
15	副擬桿菌種	16.63	0.98	4.36	5.36	未偵測出	未偵測出	未偵測出

【0261】 可看出，所測試之不同副擬桿菌菌株一致地產生乙酸及丙酸。

序列

SEQ ID NO:1 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 5825 - AB238922)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcgggg tgtagcaata caccgccggc gaccggcgca cgggtgagta acgcgtatgc
 121 aacttgccta tcagaggggg ataacccggc gaaagtcgga ctaataccgc atgaagcagg
 181 gatcccgcat gggaatattt gctaaagatt catcgctgat agataggcat gcgttccatt
 241 aggcagttgg cggggtaacg gcccaccaaa ccgacgatgg atagggggttc tgagaggaag
 301 gtcccccaca ttggtactga gacacggacc aaactcctac gggaggcagc agtgaggaat
 361 attggtcaat gggcgtaagc ctgaaccagc caagtcgcgt gagggatgaa ggttctatgg
 421 atcgtaaacc tcttttataa gggaataaag tgcgggacgt gtcccgtttt gtatgtacct
 481 tatgaataag gatcggctaa ctccgtgcca gcagccgcgg taatacggag gatccgagcg
 541 ttatccggat ttattgggtt taaagggtgc gtaggcggcc ttttaagtca gcggtgaaag
 601 tctgtggctc aaccatagaa ttgccgttga aactgggggg cttgagtatg tttgaggcag
 661 gcggaatgcg tggtgtagcg gtgaaatgca tagatatcac gcagaacccc gattgcgaag
 721 gcagcctgcc aagccattac tgacgctgat gcacgaaagc gtggggatca aacaggatta
 781 gataccctgg tagtccacgc agtaaacgat gatcactagc tgtttgcgat acactgtaag
 841 cggcacagcg aaagcgttaa gtgatccacc tggggagtac gccggcaacg gtgaaactca
 901 aaggaattga cgggggcccg cacaagcgga ggaacatgtg gtttaattcg atgatacgcg
 961 aggaacctta cccgggtttg aacgcattcg gaccgaggtg gaaacacctt ttctagcaat
1021 agccgtttgc gaggtgctgc atggttgtcg tcagctcgtg ccgtgaggtg tcggcttaag
1081 tgccataacg agcgcaaccc ttgccactag ttactaacag gttaggctga ggactctggt
1141 gggactgcca gcgtaagctg cgaggaaggc ggggatgacg tcaaatcagc acggccctta
1201 catccggggc gacacacgtg ttacaatggc gtggacaaag ggaggccacc tggcgacagg
1261 gagcgaatcc ccaaaccacg tctcagttcg gatcggagtc tgcaacccga ctccgtgaag
1321 ctggattcgc tagtaatcgc gcatcagcca tggcgcggtg aatacgttcc cgggccttgt
1381 acacaccgcc cgtcaagcca tgggagccgg gggtacctga agtccgtaac cgaaaggatc
1441 ggcctagggt aaaactggtg actggggcta agtcgtaaca aggtaacc
```

SEQ ID NO:2 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 13400 - AB238923)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa
 121 cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg
 181 ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag
 241 gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt
 301 cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat
 361 tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat
 421 cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg cgggacgtgt cctgttttgt atgtacctta
 481 tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt
 541 atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc
 601 tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggggggct tgagtatgtt tgaggcaggc
 661 ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc
 721 agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga
 781 taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac agtgtaagcg
 841 gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa
 901 ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag
 961 gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag
1021 ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg
1081 ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg
1141 gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca
1201 tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aagccacctg gcgacaggga
1261 gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct
1321 ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac
1381 acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg
1441 cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc
```

SEQ ID NO:3 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 13401 - AB238924)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcacag gtagcaatac ccgccggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa
 121 cttgcctatc agaggggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg
 181 ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag
```

```
 241 gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt
 301 cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat
 361 tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat
 421 cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg tgggacgtgt cctgttttgt atgtacctta
 481 tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt
 541 atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc
 601 tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc
 661 ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc
 721 agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga
 781 taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac actgtaagcg
 841 gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa
 901 ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag
 961 gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag
1021 ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg
1081 ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt gatgctgagg actctggtgg
1141 gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca
1201 tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg atgccacctg gcgacaggga
1261 gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct
1321 ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac
1381 acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg
1441 cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc
```

SEQ ID NO:4 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 13402 - AB238925)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa
 121 cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg
 181 ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag
 241 gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt
 301 cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat
 361 tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat
 421 cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg cgggacgtgt cccgttttgt atgtacctta
 481 tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt
 541 atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc
 601 tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc
 661 ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc
 721 agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga
 781 taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac actgtaagcg
 841 gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa
 901 ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag
 961 gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag
1021 ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg
1081 ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg
1141 gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca
1201 tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga
1261 gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct
1321 ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac
1381 acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg
1441 cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc
```

SEQ ID NO:5 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 13403 - AB238926)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa
 121 cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg
 181 ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag
 241 gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt
 301 cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat
 361 tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat
 421 cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg tgggacgtgt cccgttttgt atgtacctta
 481 tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt
 541 atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc
 601 tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc
 661 ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc
 721 agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga
 781 taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac attgtaagcg
 841 gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa
 901 ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag
 961 gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag
1021 ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg
1081 ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg
1141 gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca
1201 tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga
1261 gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct
1321 ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac
1381 acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg
1441 cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc
```

SEQ ID NO:6 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 13404 - AB238927)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa
 121 cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg
 181 ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag
```

```
 241 gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt
 301 cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat
 361 tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat
 421 cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg tgggacgtgt cccgttttgt atgtacctta
 481 tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt
 541 atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc
 601 tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc
 661 ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc
 721 agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga
 781 taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac attgtaagcg
 841 gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa
 901 ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag
 961 gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag
1021 ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg
1081 ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg
1141 gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca
1201 tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga
1261 gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct
1321 ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac
1381 acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg
1441 cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc
```

SEQ ID NO:7 (16S 核糖體 RNA 之糞副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 9497 - AB238928)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcatga tttgtagcaa tacagattga tggcgaccgg cgcacgggtg agtaacgcgt
 121 atgcaactta cctatcagag ggggatagcc cggcgaaagt cggattaata ccccataaaa
 181 caggggtccc gcatgggaat atttgttaaa gattcatcgc tgatagatag gcatgcgttc
 241 cattaggcag ttggcggggt aacggcccac caaaccgacg atggataggg gttctgagag
 301 gaaggtcccc cacattggta ctgagacacg gaccaaactc ctacgggagg cagcagtgag
 361 gaatattggt caatggccga gaggctgaac cagccaagtc gcgtgaagga agaaggatct
 421 atggtttgta aacttctttt atagggaat aaagtggagg acgtgtcctt ttttgtatgt
 481 accctatgaa taagcatcgg ctaactccgt gccagcagcc gcggtaatac ggaggatgcg
 541 agcgttatcc ggatttattg ggtttaaagg gtgcgtaggt ggtgatttaa gtcagcggtg
 601 aaagtttgtg gctcaaccat aaaattgccg ttgaaactgg gttacttgag tgtgtttgag
 661 gtaggcggaa tgcgtggtgt agcggtgaaa tgcatagata tcacgcagaa ctccgattgc
 721 gaaggcagct tactaaacca taactgacac tgaagcacga aagcgtgggg atcaaacagg
 781 attagatacc ctggtagtcc acgcagtaaa cgatgattac taggagtttg cgatacaatg
 841 taagctctac agcgaaagcg ttaagtaatc cacctgggga gtacgccggc aacggtgaaa
 901 ctcaaaggaa ttgacggggg cccgcacaag cggaggaaca tgtggtttaa ttcgatgata
 961 cgcgaggaac cttacccggg tttgaacgta gtctgaccgg agtggaaaca ctccttctag
1021 caatagcaga ttacgaggtg ctgcatggtt gtcgtcagct cgtgccgtga ggtgtcggct
1081 taagtgccat aacgagcgca acccttatca ctagttacta acaggtgaag ctgaggactc
1141 tggtgagact gccagcgtaa gctgtgagga aggtggggat gacgtcaaat cagcacggcc
1201 cttacatccg gggcgacaca cgtgttacaa tggcatggac aaagggcagc tacctggcga
1261 caggatgcta atctccaaac catgtctcag ttcggatcgg agtctgcaac tcgactccgt
1321 gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcatca gccatggcgc ggtgaatacg ttcccgggcc
1381 ttgtacacac cgcccgtcaa gccatgggag ccgggggtac ctgaagtccg taaccgcaag
1441 gatcggccta gggtaaaact ggtgactggg gctaagtcgt aacaaggtaa cc
```

SEQ ID NO:8 (16S 核糖體 RNA 之糞副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM 13405 - AB238929)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
  61 ggcagcatga tttgtagcaa tacagattga tggcgaccgg cgcacgggtg agtaacgcgt
 121 atgcaactta cctatcagag ggggatagcc cggcgaaagt cggattaata ccccataaaa
 181 caggggttcc gcatgggaat atttgttaaa gattcatcgc tgatagatag gcatgcgttc
 241 cattaggcag ttggcggggt aacggcccac caaaccgacg atggataggg gttctgagag
 301 gaaggtcccc cacattggta ctgagacacg gaccaaactc ctacgggagg cagcagtgag
 361 gaatattggt caatggccga gaggctgaac cagccaagtc gcgtgaagga agaaggatct
 421 atggtttgta aacttctttt ataggggaat aaagtggagg acgtgtcctt ttttgtatgt
 481 accctatgaa taagcatcgg ctaactccgt gccagcagcc gcggtaatac ggaggatgcg
 541 agcgttatcc ggatttattg ggtttaaagg gtgcgtaggt ggtgatttaa gtcagcggtg
 601 aaagtttgtg gctcaaccat aaaattgccg ttgaaactgg gttacttgag tgtgtttgag
 661 gtaggcggaa tgcgtggtgt agcggtgaaa tgcatagata tcacgcagaa ctccgattgc
 721 gaaggcagct tactaaacca taactgacac tgaagcacga aagcgtgggg atcaaacagg
 781 attagatacc ctggtagtcc acgcagtaaa cgatgattac taggagtttg cgatacaatg
 841 taagctctac agcgaaagcg ttaagtaatc cacctgggga gtacgccggc aacggtgaaa
 901 ctcaaaggaa ttgacggggg cccgcacaag cggaggaaca tgtggtttaa ttcgatgata
 961 cgcgaggaac cttacccggg tttgaacgta gtctgaccgg agtggaaaca ctccttctag
1021 caatagcaga ttacgaggtg ctgcatggtt gtcgtcagct cgtgccgtga ggtgtcggct
1081 taagtgccat aacgagcgca acccttatca ctagttacta acaggtgaag ctgaggactc
1141 tggtgagact gccagcgtaa gctgtgagga aggtggggat gacgtcaaat cagcacggcc
1201 cttacatccg gggcgacaca cgtgttacaa tggcatggac aaagggcagc tacctggcga
1261 caggatgcta atctccaaac catgtctcag ttcggatcgg agtctgcaac tcgactccgt
1321 gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcatca gccatggcgc ggtgaatacg ttcccgggcc
1381 ttgtacacac cgcccgtcaa gccatgggag ccgggggtac ctgaagtccg taaccgcaag
1441 gatcggccta gggtaaaact ggtgactggg gctaagtcgt aacaaggtaa cc
```

SEQ ID NO:9 (狄氏副擬桿菌菌株 755/NCIMB 42382 之共通 16S rRNA 基因序列)

```
AMCCGGGTGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGCAACTTGCCTATCAGAGGGGGATAACCCGGCGAAAGT
CGGACTAATACCGCATGAAGCAGGGATCCCGCATGGGAATATTTGCTAAAGATTCATCGCTGATAGATAGGCATGCG
TTCCATTAGGCAGTTGGCGGGGTAACGGCCCACCAAACCGACGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCCACA
TTGGTACTGAGACACGGACCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGGCGTGAGCCTGAACC
AGCCAAGTCGCGTGAGGGATGAAGGTTCTATGGATCGTAAACCTCTTTTATAAGGGAATAAAGTGCGGGACGTGTCC
CGTTTTGTATGTACCTTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATCCGAGCGT
TATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGCGGCCTTTTAAGTCAGCGGTGAAAGTCTGTGGCTCAACCATAG
AATTGCCGTTGAAACTGGGAGGCTTGAGTATGTTTGAGGCAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCATAGAT
ATCACGCAGAACCCCGATTGCGAAGGCAGCCTGCCAAGCCATTACTGACGCTGATGCACGAAAGCGTGGGGATCAAA
CAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGATCACTAGCTGTTTGCGATACACTGTAAGCGGCACAGC
GAAAGCGTTAAGTGATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAG
CGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGCATTCGGACMGAKGTGGAA
ACACATTTTCTAGCAATAGCCATTTGCGAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAG
TGCCATAACGAGCGCAACCCTTGCCACTAGTTACTAACAGGTAAAGCTGAGGACTCTGGTGGGACTGCCAGCGTAAG
CTGCGAGGAAGGCGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCGTGG
ACAAAGGGAAGCCACCTGGCGACAGGGAGCGAATCCCCAAACCACGTCTCAGTTCGGATCGGAGTCTGCAACCCGAC
TCCGTGAAGCTGGATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCG
CCCGTCAAGCCATGGGAGCCGGGGGTACCTGAAGTCCGTAACCGCGAGGATCGGCCTAGGGTAAAACTGGTGACTGG
GGCTAAGTCGTACGGGG
```

SEQ ID NO: 10 (戈氏副擬桿菌菌株 WAL 12034 16S 核糖體 RNA 基因，部分序列 - GenBank：AY974070.1)

```
   1 gtcgaggggc agcacggatg tagcaataca ttggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac
  61 gcgtatgcaa cctgcctatc agaggggaat aacccggcga aagtcggact aataccgcat
 121 aaaacagggg ttccacatgg aaatatttgt taaagaatta tcgctgatag atgggcatgc
 181 gttccattag atagttggtg aggtaacggc tcaccaagtc cacgatggat aggggttctg
 241 agaggaaggt cccccacact ggtactgaga cacggaccag actcctacgg gaggcagcag
 301 tgaggaatat tggtcaatgg gcgagagcct gaaccagcca agtcgcgtga aggatgaagg
 361 atctatggtt tgtaaacttc ttttatatgg gaataaagtg aggaacgtgt tcctttttgt
 421 atgtaccata tgaataagca tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga
 481 tgcgagcgtt atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggtggttaa ttaagtcagc
 541 ggtgaaagtt tgtggctcaa ccataaaatt gccgttgaaa ctggttgact tgagtatatt
 601 tgaggtaggc ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgcata gatatcacgc agaactccga
 661 ttgcgaaggc agcttactaa actataactg acactgaagc acgaaagcgt ggggatcaaa
 721 caggattaga taccctggta gtccacgcag taaacgatga ttactagctg tttgcgatac
 781 acagtaagcg gcacagcgaa agcgttaagt aatccacctg gggagtacgc cggcaacggt
 841 gaaactcaaa ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat
 901 gatacgcgag gaaccttacc cgggtttgaa cgcattatga cagctctgga aacacattct
 961 ctagtaatag caatttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc
1021 ggcttaagtg ccataacgag cgcaaccctt atcactagtt actaacaggt caagctgagg
1081 actctagtga gactgccagc gtaagctgtg aggaaggtgg ggatgacgtc aaatcagcac
1141 ggcccttaca tccggggcga cacacgtgtt acaatggtgg ggacaaaggg cagctacctg
1201 gcgacaggat gctaatctcc aaacccatc tcagttcgga tcgaagtctg caacccgact
1261 tcgtgaagct ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg
1321 ggccttgtac acaccgcccg tcaagccatg ggagttgggg gtacctaaag tccgtaaccg
1381 caaggatcgg cctagg
```

用於 qPCR 之引子

名稱	正向序列	反向序列
GAPDH	ggtatcgtggaaggactcatg (SEQ ID NO: 11)	atgccagtgagcttcccgttc (SEQ ID NO: 12)
MAP2	ctcagcaccgctaacagagg (SEQ ID NO: 13)	cattggcgcttctctcctc (SEQ ID NO: 14)
GPR109a	atgttggctatgaaccgccag (SEQ ID NO: 15)	gctgctgtccgattggaga (SEQ ID NO: 16)

SEQ ID NO: 17 (戈氏副擬桿菌菌株 DSMZ 19448/JCM13446，16S 核糖體 RNA 基因，部分序列-GenBank：EU136697.1)：

```
   1 gtttgatcct ggctcaggat gaacgctagc gacaggctta acacatgcaa gtcgaggggc
  61 agcacgatgt agcaatacat tggtggcgac cggcgcacgg gtgagtaacg cgtatgcaac
 121 ctacctatca gaggggaata acccggcgaa agtcggacta ataccgcata aaacaggggt
 181 tccacatgga aatatttgtt aaagaattat cgctgataga tgggcatgcg ttccattaga
 241 tagttggtga ggtaacggct caccaagtcc acgatggata ggggttctga gaggaaggtc
 301 ccccacactg gtactgagac acggaccaga ctcctacggg aggcagcagt gaggaatatt
 361 ggtcaatggg cgagagcctg aaccagccaa gtcgcgtgaa ggatgaagga tctatggttt
 421 gtaaacttct tttatatggg aataaagtga ggaacgtgtt ccttttgta tgtaccatat
 481 gaataagcat cggctaactc cgtgccagca gccgcggtaa tacggaggat gcgagcgtta
 541 tccggattta ttgggtttaa agggtgcgta ggtggttaat taagtcagcg gtgaaagttt
 601 gtggctcaac cataaaattg ccgttgaaac tggttgactt gagtatattt gaggtaggcg
 661 gaatgcgtgg tgtagcggtg aaatgcatag atatcacgca gaactccgat tgcgaaggca
 721 gcttactaaa ctataactga cactgaagca cgaaagcgtg gggatcaaac aggattagat
 781 accctggtag tccacgcagt aaacgatgat tactagctgt ttgcgataca cagtaagcgg
 841 cacagcgaaa gcgttaagta atccacctgg ggagacgccg gcaacggtga aactcaaagg
 901 aattgacggg ggcccgcaca agcggaggaa catgtggttt aattcgatga tacgcgagga
 961 accttacccg ggtttgaacg catattgaca gctctggaaa cagagtctct agtaatagca
1021 atttgcgagg tgctgcatgg ttgtcgtcag ctcgtgccgt gaggtgtcgg cttaagtgcc
1081 ataacgagcg caacccttat cactagttac taacaggtca tgctgaggac tctagtgaga
1141 ctgccagcgt aagctgtgag gaaggtgggg atgacgtcaa atcagcacgg cccttacatc
1201 cggggcgaca cacgtgttac aatggtgggg acaaagggca gctaccgtgt gagcggatgc
1261 gaatctccaa accccatctc agttcggatc gaagtctgca acccgacttc gtgaagctgg
1321 attcgctagt aatcgcgcat cagccatggc gcggtgaata cgttcccggg ccttgtacac
1381 accacccgtc aagccatggg agttgggggt acctaaagtc cgtaaccgca aggatcggcc
1441 tagggtaaaa ccgatgactg gggctaagtc gtaacaaggt agccgtaccg gaaggtgcgg
1501 ctggaacacc tcctttctgg agcgcagagt tcgttatcaa gttgactcag aggtattagt
1561 taacttgtac tacggttgaa tatgtataaa atatagatct accggcaata aagtgtcggc
1621 aagagagaaa aatgatgctg agggaaacca aggcaaagtt gacagtccta tagctcagtt
1681 ggttagagcg ctacactgat aatgtagagg tcggcagttc aactctgcct gggactacag
1741 aatctctaag agagaatttt gggggattag ctcagctggc tagagcatct gccttgcacg
1801 cagagggtca acggttcgaa tccgttattc tccacaaaaa gttaccgaga catcagaaac
1861 gtaaagtaac gacaagatct ttgacatgat ggacaacgta aaataaagta acaagagcaa
1921 gctgaagata tatcaatccg atttacccct gtggtaaccg gaaataagaa agtaagcaag
1981 ggcagacggt ggatgccttg gc
```

SEQ ID NO: 18 (戈氏副擬桿菌菌株 DSMZ29187/BS-C3-2 16S，核糖體 RNA 基因，部分序列-Genbank GQ456205.2)：

```
   1 ctggctcagg atgaacgcta gcgacaggct taacacatgc aagtcgaggg gcagcacgat
  61 gtagcaatac attggtggcg accggcgcac gggtgagtaa cgcgtatgca acctacctat
 121 cagaggggaa taacccggcg aaagtcggac taataccgca taaaacaggg gttccacatg
 181 gaaatatttg ttaaagaatt atcgctgata gatgggcatg cgttccatta gatagttggt
 241 gaggtaacgg ctcaccaagt ccacgatgga taggggttct gagaggaagg tcccccacac
 301 tggtactgag acacggacca gactcctacg ggaggcagca gtgaggaata ttggtcaatg
 361 ggcgagagcc tgaaccagcc aagtcgcgtg aaggatgaag gatctatggt ttgtaaactt
 421 cttttatatg ggaataaagt gaggaaacgt gttccttttt gtatgtacca tatgaataag
 481 catcggctaa cttccgtgcc agcagccgcg gtaatacgga ggatgcgagc gttatccgga
 541 tttattgggt ttaaagggtg cgtaggtggt taattaagtc agcggtgaaa gtttgtggct
 601 caaccataaa attgccgttg aaactggttg acttgagtat atttgaggta ggcggaatgc
 661 gtggtgtagc ggtgaaatgc atagatatca cgcagaactc cgattgcgaa ggcagcttac
 721 taaactataa ctgacactga agcacgaaag cgtggggatc aaacaggatt agataccctg
 781 gtagtccacg cagtaaacga tgattactag ctgtttgcga tacacagtaa gcggcacagc
 841 gaaagcgtta agtaatccac ctggggagta cgccggcaac ggtgaaactc aaaggaattg
 901 acgggggccc gcacaagcgg aggaacatgt ggtttaattc gatgatacgc gaggaacctt
 961 acccgggttt gaacgcattc ggaccggagt ggaaacactt cttctagtaa tagccgtttg
1021 cgaggtgctg catggttgtc gtcagctcgt gccgtgaggt gtcggcttaa gtgccataac
1081 gagcgcaacc cttatcacta gttactaaca ggtcaagctg aggactctag tgagactgcc
1141 agcgtaagct gtgaggaagg tggggatgac gtcaaatcag cacggccctt acatccgggg
1201 cgacacacgt gttacaatgg tggggacaaa gggcagctac ctggcgacag gatgctaatc
1261 tccaaacctc atctcagttc ggatcgaagt ctgcaacccg acttcgtgaa gctggattcg
1321 ctagtaatcg cgcatcagcc atggcgcggt gaatacgttc ccgggccttg tacacaccgc
1381 ccgtcaagcc atgggagttg ggggtaccta aagtccgtaa ccgcaagg
```

SEQ ID NO: 19：菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

```
AAGGCCGATCCTTGTCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCG
GGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCG
ATCCGAACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCACCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACG
TGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCA
CCAGAGTCCTCAGCTTTACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCAC
GGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGCTATTGCTAGAAAAGGTGTTTCCACCTCGGTCCGAAT
GCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTC
AATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACAGTG
TATCGCAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTC
GTGCATCAGCGTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGC
TACACCACGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGA
CTTTCACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTA
TTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCCGCACTTT
ATTCCCTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTCTCGGCCA
TTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCT
CAGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCAG
CGATGAATCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCC
CCCTCTGATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACCTGTGCTGCCG
CCTCGACTGCA
```

SEQ ID NO: 20：菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

AGGCCGATCCTTGTCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGG
GAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCGA
TCCGAACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCATCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACGT
GTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCAC
CAGAGTCCTCAGCTTTACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACG
GCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAATCGCTATTGCTAGAGGCTGTGTTTCCACAGCGGTCCAAATG
CGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTCA
ATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACCGTGT
ATCGCAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCG
TGCATCAGCGTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTSTGCGTGATATCTAAGCATTTCACCGCT
ACACCACGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGAC
TTTCACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTAT
TACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCCGCACTTTA
TTCCCTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGGCTTACGCCCAT
TGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCTC
AGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCAGC
GATGAATCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGACCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCCC
CCTCTGATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACCTGTGCTGCCCC
TCGACTTGCATGTGTAA

SEQ ID NO: 21：菌株 ref. 3 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GGGCCCAATTTAACTAGGCCGATCCTTGCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTG
TGTACAAGGCCCGGGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGA
GTTGCAGACTCCGATCCGAACTGAGACATGGTTTGGAGATTTGCATCACATCGCTGTGTAGCTGCCCTTTGTCCATG
CCATTGTAACACGTGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCACAGCTTAC
GCTGGCAGTCTCACCAGAGTCCTCAGCTTGACCTGTTAGTAACTAGTGATAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAA
GCCGACACCTCACGGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACYTCGCAAACGGTCATTGCTGAAAGGAGCGTTTCCA
CTCCGGTCCGAATGCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGT
GCGGGCCCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATTACTTAACGCTTTCGCTGT
AGAGCTTACTGTCTATCGCAAACTCCTAGTAATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGA
TCCCCACGCTTTCGTGCTTCAGTGTCAGTTATAGTTTAGTAAGCTGCCTTCGCAATCGGAGTTCTGCGTGATATCTA
TGCATTTCACCGCTACACCACGCATTCCGCCTACCTCAAATATACTCAAGTCATCCAGTTTCAACGGCAATTTTATG
GTTGAGCCACAAACTTTCACCGCTGACTTAAACAACCACCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCT
CGCATCCTCCGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATGCTTATTCATACGGTACATACAAAATGGGACA
CGTCCCACACTTTATTCCCSKATAAAAGAAGTTTACAAACCATAGATCCTTCATCCTTCACGCGACTTGGCTGGTTC
AGCCTCCCGGCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGARTTTGGACCGTGTCTCAGTTCCAATGTGG
GGGACCTTCCTCTCAGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCAT
GCCTATCTATCAGCGATGAATCTTTAACAAATATTCCCATGCGGGACCCCTGTTTTATGGAGCATTAATCCGACTTT
CGCCGGGCTATTCCCCTCTGATAGGCAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCGGCAGGCATTGCT
GCCCCCGCTGCCCCTCGACTTGCATGGTTAGCCTCCAATTCCCC

SEQ ID NO: 22：菌株 ref. 4 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

TAGGCCGATCCTTGCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGG
GAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGAGTTGCAGACTCCGA
TCCGAACTGAGACATGGTTTGGAGATTTGCATCACATCGCTGTGTAGCTGCCCTTTGTCCATGCCATTGTAACACGT
GTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCACAGCTTACGCTGGCAGTCTCAC
CAGAGTCCTCAGCTTGACCTGTTAGTAACTAGTGATAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACG
GCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGTCATTGCTGAAAGGAGCGTTTCCACTCCGGTCCGAATG
CGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCYGTCA
ATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATTACTTAACGCTTTCGCTGTAGAGCTTACTGTCT
ATCGCAMACTCCTAGTAATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCG
TGCTTCAGTGTCAGTTATAGTTTAGTAAGCTGCCTTCGCAATCGGAGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGCT
ACACCACGCATTCCGCCTACCTCAAATATACTCAAGTCATCCAGTTTCAACGGCAATTTTATGGTTGAGCCACAAAC
TTTCACCGCTGACTTAAACAACCACCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGCATCCTCCGTAT
TACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATGCTTATTCATACGGTACATACAAAATGGGACACGTCCCACACTTTA
TTCCCGTATAAAAGAAGTTTACAAACCATAGATCCTTCATCCTTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTCCCGGCCAT
TGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGACCGTGTCTCAGTTCCAATGTGGGGGACCTTCCTCTC
AGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCAGC
GATGAATCTTTAACAAATATTCCCATGCGGGACCCCTGTTTTATGGAGCATTAATCCGACTTTCGCCGGGCTATTCC
CCTCTGATAGGCAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCGGCAGGCATTGCTGCCCCCGCTGCCCC
TCGACTTGCATGTGTT

SEQ ID NO: 23：菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GTAGGCCGATCCTCGCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCG
GGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCG
ATCCGAACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCTTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACG
TGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCA
CCAGAGTCCTCAGCYTWACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCAC
GGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGCTATTGCTAGAAAAGGTGTTTCCACCTCGGTCCGAAT
GCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTC
AATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACACTG
TATCGCAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTC
GTGCATCAGCGTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGC
TACACCACGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGA
CTTTCACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTA
TTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCTACACTTT
ATTCCCTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGGCTTACGCCCA
TTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCT
CAGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCMTATMTATCAG
CGATGWATCTTKMGCAAATATCCCCRTGCGGGGCCCGTGCTTCRTGCGGTATTAGTCMGACTTTCGCCGGGTTATCC
CCCTCTGATAGGYAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCRGCCGCGGTATCTGCTACCCCGCGCT
GCCCCTCGACTTGCATGGT

SEQ ID NO: 24：菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GATCCTCGCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGT
ATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCGATCCGAA
CTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACGTGTGTCG
CCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCACCAGAGT
CCTCAGCATCACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACGGCACGA
GCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGCTATTGCTAGAAAAGGTGTTTCCACCTCGGTCCGAATGCGTTCA
AACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTCAATTCCT
TTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACAGTGTATCGCA
AACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCGTGCATC
AGCGTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGCTACACCA
CGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGACTTTCAC
CGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACCGC
GGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCCGCACTTTATTCCCT
TATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTTTCGGCCATTGACCA
ATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAACC
CCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCAGCGATGAA
TCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCCCCCTCTG
ATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGC

SEQ ID NO: 25：菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

TTAAATAGGCCGATCCTTGCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGG
CCCGGGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGAGTTGCAGAC
TCCGATCCGAACTGAGACATGGTTTGGAGATTAGCATCCTGTCACCAGGTAGCTGCCCTTTGTCCATGCCATTGTAA
CACGTGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCACAGCTTACGCTGGCAGT
CTCACCAGAGTCCTCAGCTTCACCTGTTAGTAACTAGTGATAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACC
TCACGGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGTAATCTGCTATTGCTAGAAAGAGTGTTTCCACTCCGGTCA
GACTACGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCC
CGTCAATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATTACTTAACGCTTTCGCTGTAGAGCTTAC
ATTGTATCGCAAACTCCTAGTAATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGC
TTTCGTGCTTCAGTGTCAGTTATGGTTTAGTAAGCTGCCTTCGCAATCGGAGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCA
CCGCTACACCACGCATTCCGCCTACCTCAAACACACTCAAGTAACCCAGTTTCAACGGCAATTTTATGGTTGAGCCA
CAAACTTTCACCGCTGACTTAAATCACCACCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGCATCCTC
CGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATGCTTATTCATAGGGTACATACAAAAAAGGACACGTCCTCCA
CTTTATTCCCCTATAAAAGAAGTTTACAAACCATAGATCCTTCTTCCTTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTCTCG
GCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTC
CTCTCAGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTA
TCAGCGATGAATCTTTAACAAATATTCCCATGCGGGACCCCTGTTTTATGGGGTATTAATCCGACTTTCGCCGGGCT
ATCCCCCTCTGATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCATCAATCTGTATTGCTACAAAT
CATGCTGCCCCTCGACTTGCATGGTTAAG

SEQ ID NO: 26 菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

WTCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGTATTCAC
CGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCGATCCGAACTGAGA
CGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACGTGTGTCGCCCCGG
ATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCACCAGAGTCCTCAG
CTTTACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACGGCACGAGCTGAC
GACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGCTATTGCTAGAAAAGGTGTTTCCACCTCGGTCCGAATGCGTTCAAACCCG
GGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTCAATTCCTTTGAGT
TTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACAGTGTATCGCAAACAGC
TAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCGTGCATCAGCGTC
AGTAATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGCTACACCACGCATT
CCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGACTTTCACCGCTGA
CTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACCGCGGCTGC
TGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCCGCACTTTATTCCCTTATAAA
AGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTCTCGGCCATTGACCAATATTC
CTCACTGCTGCCTCCCGTWGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAACCCCTATC
CATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCAGCGATGAATCTTTA
GCAAATATYCCCATGCGGGRYCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCCCCCTCTGATAGGC
AAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACCTGTGCTGCCCCW

SEQ ID NO: 27 菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GATCTCGCGGTTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGT
ATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCGATCCGAA
CTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACGTGTGTCG
CCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCACCAGAGT
CCTCAGCATCACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACGGCACGA
GCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGCTATTGCTAGAAAAGGTGTTTCCACCTCGGTCCGAATGCGTTCA
AACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTCAATTCCT
TTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACAGTGTATCGCA
AACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCGTGCATC
AGCGTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGCTACACCA
CGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGACTTTCAC
CGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACCGC
GGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCCGCACTTTATTCCCT
TATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTTTCGGCCATTGACCA
ATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAACC
CCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCAGCGATGAA
TCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCCCCCTCTG
ATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACCTGGTGCTGCCCCCTCGA
CTGC

SEQ ID NO: 28 菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

TTTTAMCTAGGCCGATCCTTGCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAA
GGCCCGGGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGAGTTGCAG
ACTCCGATCCGAACTGAGACATGGTTTAGAGATTAGCATCCTGTCGCCAGGTAGCTGCCCTTTGTCCATGCCATTGT
AACACGTGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCACAGCTTACGCTGGCA
GTCTCACCAGAGTCCTCAGCTTAACCTGTTAGTAACTAGTGATAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACA
CCTCACGGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGTAATCAGCTATTGCTAGAAGACCTCTTTCAAGGTCGGT
CTGACTACGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCC
CCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATTACTTAACGCTTTCGCTGTAGAGCTT
ACTGTCTATCGCAAACTCCTAGTAATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATACCCAC
GCTTTCGTGCTTCAGTGTCAGTTATGGTTTAGTAAGCTGCCTTCGCAATTGGAGTTCTGCGTGATATCTATGCATTT
CACCGCTACACCACGCATTCCGCCTACCTCAAACACACTCAAGTAACCCAGTTTCAACGGCAATTTTATGGTTGAGC
CACAAACTTTCACCGCTGACTTAAATTACCACCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGCATCC
TCCGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATGCTTATTCATAGGGTACATACAAAATGGGACACGTCCCA
CACTTTATTCCCCTATAAAAGAAGTTTACAAACCATAGATCCTTCATCCTTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTCT
CGGCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCT
TCCTCTCAGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATC
TATCAGCGATGAATCTTTAACAAATAKTCCCATGCGGGAYCCCTGTTTTATGGAGTATTAATCCGACTTTCGCCGGG
CTATCCTCCTCTGATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCATCAATAAGTATTGCTACCT
ACCATGCTGCCCCTCGACTTGCATGTGTAAGCCKC

SEQ ID NO: 29 菌株 ref. 11 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

CCGATCCTTTCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAAC
GTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCGATCCG
AACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACGTGTGT
CGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCACCAGA
GTCCTCAGCATCACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACGGCAC
GAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAATCGCTATCGCTAGAGACTCTGTTTCCAGAGCTGTCGAAATGCGTT
CAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTCAATTC
CTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACAGTGTATCG
CAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCGTGCA
TCAGCGTCAGTAATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCGCTACAC
CACGCATTCYGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGACTTTC
ACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACC
GCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACMAAACGGGACACGTCCCGCACTTTATTCC
CTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGSCTCTCGCCCATTGAC
CAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAA
CCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCMWGCCKATYTATCAGCGAWG
AATCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCMTGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCCCCCTC
TGATAGGCAAGTWGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACCCTGYGCTGCCCCTCG
ACTTGCATGKTAA

SEQ ID NO: 30 菌株 ref. 12 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GCGCGGTTTAACTAGGCCGATCCTTTCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTG
TACAAGGCCCGGGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGT
TGCAGACTCCGATCCGAACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCC
ATTGTAACACGTGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGC
TGGCAGTCCCACCAGAGTCCTCAGCATCACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGC
CGACACCTCACGGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAATCGCTATCGCTAGAGACTCTGTTTCCAGA
GCTGTCGAAATGCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGN
CGGGCCCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTAYTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTG
CCGCTTACAGTGTATCGCAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGAT
CCCCACGCTTTCGTGCATCAGCGTCAGTAATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTAT
GCATTTCACCGCTACACCACGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCANTTTCAACGGCAATTCTATGG
TTGAGCCACAGACTTTCACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTC
GGATCCTCCGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACAC
GTCCCGCACTTTATTCCCTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCA
GCCTTTCGGCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGG
GGACCTTCCTCTCAGAACCCCTATCCATTGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATG
CCTATCTATCAGCGATGAATCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTC
GCCGGGTTATCCCCCTCTGATAGGCAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCGAGCCGCGGTATTG
CTACCCTCGTGCTGCCCCTCGACTTGCATGGTTAGCCTCCATCCC

SEQ ID NO: 31 菌株 ref. 14 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

CTTAGGCCGATCCCTCGCGGTTCGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCC
GGGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCC
GATCCGAACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACAC
GTGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCC
ACCAGAGTCCTCAGCATCACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCA
CGGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAACGGCTATTGCTAGAAAAGGTGTTTCCACCTCGGTCCGAA
TGCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGT
CAATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACAGT
GTATCGCAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTT
CGTGCATCAGCGTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTATGCATTTCACCG
CTACACCACGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAG
ACTTTCACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGT
ATTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACACGTCCCGCACTT
TATTCCCTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGCCTTTCGGCC
ATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTC
TCAGAACCCCTATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATGCCTATCTATCA
GCGATGAATCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATC
CCCCTCTGATAGGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACCTGGTGCTGC
CCCTCGACTGCAT

SEQ ID NO: 32 菌株 ref. 15 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GCGAGGTATCGAGACTACTAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGTATT
CACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGTTGCAGACTCCGATCCGAACTG
AGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCATCCCTTTGTCCACGCCATTGTAACACGTGTGTCGCCC
CGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGCTGGCAGTCCCACCAGAGTCCT
CAGCTTTACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGCCGACACCTCACGGCACGAGCT
GACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAATCGCTATTGCTAGAGGCTCTGTTTCCACATCGGTCCAAATGCGTTCAAAC
CCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGCGGGCCCCCGTCAATTCCTTTG
AGTTTCACCGTTGCCGGCGTACTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTGCCGCTTACCGTGTATCGCAAAC
AGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGATCCCCACGCTTTCGTGCATCAGC
GTCAGTCATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGAGGTTCTGCGTGATATCTAAGCATTTCACCGCTACACCACGC
ATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCAGTTTCAACGGCAATTCTATGGTTGAGCCACAGACTTTCACCGC
TGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTCGGATCCTCCGTATTACCGCGGC
TGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACRGGACACGTCCCGCACTTTATTCCCTTAT
AAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCAGGCTTACGCCCATTGACCAATA
TTCCTCACTGCTGCCTCCCGTTGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGGGGACCTTCCTCTCAGAACCCCT
ATCCATCGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCATAATGGAACGCATGCCTATCTATCAGCGATGAATCT
TTAGCAAATATCCCCATGCGGGACCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTCGCCGGGTTATCCCCCTCTGATA
GGTAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCACCCGGTATTGCTACGGGTGA

參考文獻

[1] Spor *et al.*(2011) *Nat Rev Microbiol*.9(4):279-90.

[2] Eckburg *et al.*(2005) *Science*.10;308(5728):1635-8.

[3] Macpherson *et al*.(2001) *Microbes Infect*.3(12):1021-35

[4] Macpherson *et al.*(2002) *Cell Mol Life Sci*.59(12):2088-96.

[5] Mazmanian *et al.*(2005) *Cell* 15;122(1):107-18.

[6] Frank *et al.*(2007) *PNAS* 104(34):13780-5.

[7] Scanlan *et al.*(2006) *J Clin Microbiol*.44(11):3980-8.

[8] Kang *et al*.(2010) *Inflamm Bowel Dis*.16(12):2034-42.

[9] Machiels *et al*.(2013) *Gut*.63(8):1275-83.

[10] WO 2013/050792

[11] WO 03/046580

[12] WO 2013/008039

[13] WO 2014/167338

[14] Goldin and Gorbach (2008) *Clin Infect Dis*.46 Suppl 2:S96-100.

[15] Azad *et al*.(2013) *BMJ*.347:f6471.

[16] WO 2016/203220

[17] Koh *et al.*, International Journal of Cancer, volume 143, issue 7, pages 1797-1805

[18] WO 2016/149449

[19] Wu *et al.*, Gut, doi: 10.1136/gutjnl-2017-315458

[20] WO 2018/112365

[21] WO 2018/ 112363

[22] WO2018/094190

[23] Sakamoto and Benno (2006) *Int J Syst Evol Microbiol.*56(Pt 7):1599-605.

[24] Masco *et al.*(2003) *Systematic and Applied Microbiology,* 26:557-563.

[25] Srůtková *et al.*(2011) *J. Microbiol.Methods*, 87(1):10-6.

[26] Liu et al., (2018) Acta Pharmaceutica Sinica B; 8, 4; 552-562

[27] Kubica & Brewer (2012), Mayo Clin Proc 87(1): 991-1003

[28] Viguer et al.(2004), J Immunol 173: 1444-1453

[29] McCarter et al.(2007).Ann Surg Oncol.14(10): 2854-60

[30] Dankner et al., (2018) Oncogene 37:3183-3199

[31] Jones et al.(2017).J Clin Oncol.2017 Aug 10; 35(23): 2624–2630

[32] Ascierto et al.(2012) Journal of Translational Medicine.10, 85

[33] https://www.uniprot.org/uniprot/P15056

[34] Soltani MH *et al,* (2005) *Am J Pathol*;166:1841–50

[35] Xie (2016); *Med Res Rev*; 36,2: 300-312

[36] https://www.medicines.org.uk/emc/product/3948/smpc

[37] https://www.medicines.org.uk/emc/product/6468/smpc

[38] https://www.medicines.org.uk/emc/product/6362/smpc

[39] Shi *et al.*(2014);Cancer Discov, 4, 80-93.

[40] Miyamoto-Shinohara *et al.*(2008) *J. Gen.Appl.Microbiol.*, 54, 9–24.

[41] Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, ed. by Day and McLellan, Humana Press.

[42] Leslie *et al.*(1995) *Appl.Environ.Microbiol.*61, 3592–3597.

[43] Mitropoulou *et al.*(2013) *J Nutr Metab.*(2013) 716861.

[44] Kailasapathy *et al.*(2002) *Curr Issues Intest Microbiol.*3(2):39-48.

[45] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller

[46] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit.1985)

[47] *Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition (*2010) Ronald Atlas, CRC Press.

[48] *Maintaining Cultures for Biotechnology and Industry* (1996) Jennie C. Hunter-Cevera, Academic Press

[49] Strobel (2009) *Methods Mol Biol.*581:247-61.

[50] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy.*20th edition, ISBN: 0683306472.

[51] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course*, (Ream *et al.*, eds., 1998, Academic Press).

[52] *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)

[53] *Handbook of Experimental Immunology*, Vols. I-IV (D.M.Weir and C.C.Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)

[54] Sambrook *et al.*(2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).

[55] *Handbook of Surface and Colloidal Chemistry* (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)

[56] Ausubel *et al.*(eds) (2002) *Short protocols in molecular biology*,5th edition (Current Protocols).

[57] *PCR (Introduction to Biotechniques Series*), 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)

[58] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M.Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30

[59] Smith & Waterman (1981) *Adv.Appl.Math.*2: 482-489.

[60] Livak & Schmittgen (2001).*Methods*.25,4:402-8.

[61] Thangaraju *et al.*(2009).*Cancer Res*.67, 9: 2826-2832

[62] Qin *et al.*(2011).*Oncol Res*.19, 12: 573-582

[63] Bronte et al.(2013) *Immunity*.2013 14; 39(5): 806-818

[64] Berraondo (2019) British Journal of Cancer 120:6–15

[65] Yan *et al* (2017) *Immunotherapy* 9(4), 347–360

[66] Ni & Lu (2018) *CancerMed*.7(9): 4509–4516

[67] Fabbi *et al* (2017) *Mediators of Inflammation;* Article ID 3958069, 1-14

[68] Abel *et al* (2018) *Front.Immunol*.9:1869

[69] Morvan and Lanier (2016) *Nature Reviews Cancer* 16:7-19

【序列表】

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

<120>　包含細菌菌株之組成物

<130>

<160>　33

<170>　SeqWin2010, version 1.0

<210>　1
<211>　1488
<212>　DNA
<213>　狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400>　1
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg　60
ggcagcgggg tgtagcaata caccgccggc gaccggcgca cgggtgagta acgcgtatgc　120
aacttgccta tcagaggggg ataacccggc gaaagtcgga ctaataccgc atgaagcagg　180
gatcccgcat gggaatattt gctaaagatt catcgctgat agataggcat gcgttccatt　240
aggcagttgg cggggtaacg gcccaccaaa ccgacgatgg atagggggttc tgagaggaag　300
gtcccccaca ttggtactga gacacggacc aaactcctac gggaggcagc agtgaggaat　360
attggtcaat gggcgtaagc ctgaaccagc caagtcgcgt gagggatgaa ggttctatgg　420
atcgtaaacc tcttttataa gggaataaag tgcgggacgt gtcccgtttt gtatgtacct　480
tatgaataag gatcggctaa ctccgtgcca gcagccgcgg taatacggag gatccgagcg　540
ttatccggat ttattgggtt taaagggtgc gtaggcggcc ttttaagtca gcggtgaaag　600
tctgtggctc aaccatagaa ttgccgttga aactgggggg cttgagtatg tttgaggcag　660
gcggaatgcg tggtgtagcg gtgaaatgca tagatatcac gcagaacccc gattgcgaag　720
gcagcctgcc aagccattac tgacgctgat gcacgaaagc gtggggatca aacaggatta　780
gataccctgg tagtccacgc agtaaacgat gatcactagc tgtttgcgat acactgtaag　840
cggcacagcg aaagcgttaa gtgatccacc tggggagtac gccggcaacg gtgaaactca　900
aaggaattga cgggggcccg cacaagcgga ggaacatgtg gtttaattcg atgatacgcg　960
aggaacctta cccgggtttg aacgcattcg gaccgaggtg gaaacacctt ttctagcaat　1020
agccgtttgc gaggtgctgc atggttgtcg tcagctcgtg ccgtgaggtg tcggcttaag　1080
tgccataacg agcgcaaccc ttgccactag ttactaacag gttaggctga ggactctggt　1140
gggactgcca gcgtaagctg cgaggaaggc ggggatgacg tcaaatcagc acggcccttа　1200
catccggggc gacacacgtg ttacaatggc gtggacaaag ggaggccacc tggcgacagg　1260
gagcgaatcc ccaaaccacg tctcagttcg gatcggagtc tgcaacccga ctccgtgaag　1320
ctggattcgc tagtaatcgc gcatcagcca tggcgcggtg aatacgttcc cgggccttgt　1380
acacaccgcc cgtcaagcca tgggagccgg gggtacctga agtccgtaac cgaaaggatc　1440
ggcctagggt aaaactggtg actggggcta agtcgtaaca aggtaacc　1488

<210>　2
<211>　1486
<212>　DNA
<213>　狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 2
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa 120
cttacctatc agaggggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg 180
ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag 240
gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt 300
cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat 360
tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat 420
cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg cgggacgtgt cctgttttgt atgtacctta 480
tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt 540
atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc 600
tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggggggct tgagtatgtt tgaggcaggc 660
ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc 720
agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga 780
taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac agtgtaagcg 840
gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa 900
ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag 960
gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag 1020
ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg 1080
ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg 1140
gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca 1200
tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aagccacctg gcgacaggga 1260
gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 3
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 3
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcacag gtagcaatac ccgccggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa 120
cttgcctatc agaggggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg 180
ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag 240
gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt 300
cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat 360
tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat 420
cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg tgggacgtgt cctgttttgt atgtacctta 480
tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt 540
atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc 600
tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc 660
ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc 720
agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga 780
taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac actgtaagcg 840
gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa 900
ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag 960
gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag 1020

ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg 1080
ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt gatgctgagg actctggtgg 1140
gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca 1200
tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg atgccacctg gcgacaggga 1260
gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 4
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 4
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa 120
cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg 180
ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag 240
gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt 300
cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat 360
tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat 420
cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg cgggacgtgt cccgttttgt atgtacctta 480
tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt 540
atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc 600
tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc 660
ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc 720
agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga 780
taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac actgtaagcg 840
gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa 900
ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag 960
gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag 1020
ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg 1080
ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg 1140
gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca 1200
tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga 1260
gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 5
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 5
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa 120
cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg 180

ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag 240
gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt 300
cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat 360
tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat 420
cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg tgggacgtgt cccgttttgt atgtacctta 480
tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt 540
atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc 600
tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc 660
ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc 720
agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga 780
taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac attgtaagcg 840
gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa 900
ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag 960
gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag 1020
ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg 1080
ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg 1140
gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca 1200
tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga 1260
gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 6
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 6
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa 120
cttacctatc agagggggat aacccggcga aagtcggact aataccgcat gaagcagggg 180
ccccgcatgg ggatatttgc taaagattca tcgctgatag ataggcatgc gttccattag 240
gcagttggcg gggtaacggc ccaccaaacc gacgatggat aggggttctg agaggaaggt 300
cccccacatt ggtactgaga cacggaccaa actcctacgg gaggcagcag tgaggaatat 360
tggtcaatgg gcgtaagcct gaaccagcca agtcgcgtga gggatgaagg ttctatggat 420
cgtaaacctc ttttataagg gaataaagtg tgggacgtgt cccgttttgt atgtacctta 480
tgaataagga tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga tccgagcgtt 540
atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggcggcctt ttaagtcagc ggtgaaagtc 600
tgtggctcaa ccatagaatt gccgttgaaa ctgggaggct tgagtatgtt tgaggcaggc 660
ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgctta gatatcacgc agaaccccga ttgcgaaggc 720
agcctgccaa gccatgactg acgctgatgc acgaaagcgt ggggatcaaa caggattaga 780
taccctggta gtccacgcag taaacgatga tcactagctg tttgcgatac attgtaagcg 840
gcacagcgaa agcgttaagt gatccacctg gggagtacgc cggcaacggt gaaactcaaa 900
ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat gatacgcgag 960
gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag 1020
ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg 1080
ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt aaagctgagg actctggtgg 1140
gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca 1200
tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga 1260

gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 7
<211> 1492
<212> DNA
<213> 糞副擬桿菌(Parabacteroides merdae)

<400> 7
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcatga tttgtagcaa tacagattga tggcgaccgg cgcacgggtg agtaacgcgt 120
atgcaactta cctatcagag ggggatagcc cggcgaaagt cggattaata ccccataaaa 180
caggggtccc gcatgggaat atttgttaaa gattcatcgc tgatagatag gcatgcgttc 240
cattaggcag ttggcggggt aacggcccac caaaccgacg atggataggg gttctgagag 300
gaaggtcccc cacattggta ctgagacacg gaccaaactc ctacgggagg cagcagtgag 360
gaatattggt caatggccga gaggctgaac cagccaagtc gcgtgaagga agaaggatct 420
atggtttgta aacttctttt atagggggaat aaagtggagg acgtgtcctt ttttgtatgt 480
accctatgaa taagcatcgg ctaactccgt gccagcagcc gcggtaatac ggaggatgcg 540
agcgttatcc ggatttattg ggtttaaagg gtgcgtaggt ggtgatttaa gtcagcggtg 600
aaagtttgtg gctcaaccat aaaattgccg ttgaaactgg gttacttgag tgtgtttgag 660
gtaggcggaa tgcgtggtgt agcggtgaaa tgcatagata tcacgcagaa ctccgattgc 720
gaaggcagct tactaaacca taactgacac tgaagcacga aagcgtgggg atcaaacagg 780
attagatacc ctggtagtcc acgcagtaaa cgatgattac taggagtttg cgatacaatg 840
taagctctac agcgaaagcg ttaagtaatc cacctgggga gtacgccggc aacggtgaaa 900
ctcaaaggaa ttgacggggg cccgcacaag cggaggaaca tgtggtttaa ttcgatgata 960
cgcgaggaac cttacccggg tttgaacgta gtctgaccgg agtggaaaca ctccttctag 1020
caatagcaga ttacgaggtg ctgcatggtt gtcgtcagct cgtgccgtga ggtgtcggct 1080
taagtgccat aacgagcgca acccttatca ctagttacta acaggtgaag ctgaggactc 1140
tggtgagact gccagcgtaa gctgtgagga aggtggggat gacgtcaaat cagcacggcc 1200
cttacatccg gggcgacaca cgtgttacaa tggcatggac aaagggcagc tacctggcga 1260
caggatgcta atctccaaac catgtctcag ttcggatcgg agtctgcaac tcgactccgt 1320
gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcatca gccatggcgc ggtgaatacg ttcccgggcc 1380
ttgtacacac cgcccgtcaa gccatgggag ccgggggtac ctgaagtccg taaccgcaag 1440
gatcggccta gggtaaaact ggtgactggg gctaagtcgt aacaaggtaa cc 1492

<210> 8
<211> 1492
<212> DNA
<213> 糞副擬桿菌(Parabacteroides merdae)

<400> 8
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcatga tttgtagcaa tacagattga tggcgaccgg cgcacgggtg agtaacgcgt 120
atgcaactta cctatcagag ggggatagcc cggcgaaagt cggattaata ccccataaaa 180
caggggttcc gcatgggaat atttgttaaa gattcatcgc tgatagatag gcatgcgttc 240
cattaggcag ttggcggggt aacggcccac caaaccgacg atggataggg gttctgagag 300
gaaggtcccc cacattggta ctgagacacg gaccaaactc ctacgggagg cagcagtgag 360
gaatattggt caatggccga gaggctgaac cagccaagtc gcgtgaagga agaaggatct 420

atggtttgta aacttctttt ataggggaat aaagtggagg acgtgtcctt ttttgtatgt 480
accctatgaa taagcatcgg ctaactccgt gccagcagcc gcggtaatac ggaggatgcg 540
agcgttatcc ggatttattg ggtttaaagg gtgcgtaggt ggtgatttaa gtcagcggtg 600
aaagtttgtg gctcaaccat aaaattgccg ttgaaactgg gttacttgag tgtgtttgag 660
gtaggcggaa tgcgtggtgt agcggtgaaa tgcatagata tcacgcagaa ctccgattgc 720
gaaggcagct tactaaacca taactgacac tgaagcacga aagcgtgggg atcaaacagg 780
attagatacc ctggtagtcc acgcagtaaa cgatgattac taggagtttg cgatacaatg 840
taagctctac agcgaaagcg ttaagtaatc cacctgggga gtacgccggc aacggtgaaa 900
ctcaaaggaa ttgacggggg cccgcacaag cggaggaaca tgtggtttaa ttcgatgata 960
cgcgaggaac cttacccggg tttgaacgta gtctgaccgg agtggaaaca ctccttctag 1020
caatagcaga ttacgaggtg ctgcatggtt gtcgtcagct cgtgccgtga ggtgtcggct 1080
taagtgccat aacgagcgca acccttatca ctagttacta acaggtgaag ctgaggactc 1140
tggtgagact gccagcgtaa gctgtgagga aggtggggat gacgtcaaat cagcacggcc 1200
cttacatccg gggcgacaca cgtgttacaa tggcatggac aaagggcagc tacctggcga 1260
caggatgcta atctccaaac catgtctcag ttcggatcgg agtctgcaac tcgactccgt 1320
gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcatca gccatggcgc ggtgaatacg ttcccgggcc 1380
ttgtacacac cgcccgtcaa gccatgggag ccgggggtac ctgaagtccg taaccgcaag 1440
gatcggccta gggtaaaact ggtgactggg gctaagtcgt aacaaggtaa cc 1492

<210> 9
<211> 1403
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 9
amccgggtgg cgaccggcgc acgggtgagt aacgcgtatg caacttgcct atcagagggg 60
gataacccgg cgaaagtcgg actaataccg catgaagcag ggatcccgca tgggaatatt 120
tgctaaagat tcatcgctga tagataggca tgcgttccat taggcagttg gcggggtaac 180
ggcccaccaa accgacgatg gatagggggtt ctgagaggaa ggtcccccac attggtactg 240
agacacggac caaactccta cgggaggcag cagtgaggaa tattggtcaa tgggcgtgag 300
cctgaaccag ccaagtcgcg tgagggatga aggttctatg gatcgtaaac ctcttttata 360
agggaataaa gtgcgggacg tgtcccgttt tgtatgtacc ttatgaataa ggatcggcta 420
actccgtgcc agcagccgcg gtaatacgga ggatccgagc gttatccgga tttattgggt 480
ttaaagggtg cgtaggcggc cttttaagtc agcggtgaaa gtctgtggct caaccataga 540
attgccgttg aaactgggag gcttgagtat gtttgaggca ggcggaatgc gtggtgtagc 600
ggtgaaatgc atagatatca cgcagaaccc cgattgcgaa ggcagcctgc caagccatta 660
ctgacgctga tgcacgaaag cgtggggatc aaacaggatt agataccctg gtagtccacg 720
cagtaaacga tgatcactag ctgtttgcga tacactgtaa gcggcacagc gaaagcgtta 780
agtgatccac ctggggagta cgccggcaac ggtgaaactc aaaggaattg acgggggccc 840
gcacaagcgg aggaacatgt ggtttaattc gatgatacgc gaggaacctt acccgggttt 900
gaacgcattc ggacmgakgt ggaaacacat tttctagcaa tagccatttg cgaggtgctg 960
catggttgtc gtcagctcgt gccgtgaggt gtcggcttaa gtgccataac gagcgcaacc 1020
cttgccacta gttactaaca ggtaaagctg aggactctgg tgggactgcc agcgtaagct 1080
gcgaggaagg cggggatgac gtcaaatcag cacggccctt acatccgggg cgacacacgt 1140
gttacaatgg cgtggacaaa gggaagccac ctggcgacag ggagcgaatc cccaaaccac 1200
gtctcagttc ggatcggagt ctgcaacccg actccgtgaa gctggattcg ctagtaatcg 1260
cgcatcagcc atggcgcggt gaatacgttc ccgggccttg tacacaccgc ccgtcaagcc 1320
atgggagccg ggggtacctg aagtccgtaa ccgcgaggat cggcctaggg taaaactggt 1380
gactggggct aagtcgtacg ggg 1403

<210> 10
<211> 1396
<212> DNA
<213> 戈氏副擬桿菌(Parabacteroides goldsteinii)

gtcgaggggc agcacggatg tagcaataca ttggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac 60
gcgtatgcaa cctgcctatc agaggggaat aacccggcga aagtcggact aataccgcat 120
aaaacagggg ttccacatgg aaatatttgt taaagaatta tcgctgatag atgggcatgc 180
gttccattag atagttggtg aggtaacggc tcaccaagtc cacgatggat aggggttctg 140
agaggaaggt cccccacact ggtactgaga cacggaccag actcctacgg gaggcagcag 300
tgaggaatat tggtcaatgg gcgagagcct gaaccagcca agtcgcgtga aggatgaagg 360
atctatggtt tgtaaacttc ttttatatgg gaataaagtg aggaacgtgt tccttttgt 420
atgtaccata tgaataagca tcggctaact ccgtgccagc agccgcggta atacggagga 480
tgcgagcgtt atccggattt attgggttta aagggtgcgt aggtggttaa ttaagtcagc 540
ggtgaaagtt tgtggctcaa ccataaaatt gccgttgaaa ctggttgact tgagtatatt 600
tgaggtaggc ggaatgcgtg gtgtagcggt gaaatgcata gatatcacgc agaactccga 660
ttgcgaaggc agcttactaa actataactg acactgaagc acgaaagcgt ggggatcaaa 720
caggattaga taccctggta gtccacgcag taaacgatga ttactagctg tttgcgatac 780
acagtaagcg gcacagcgaa agcgttaagt aatccacctg gggagtacgc cggcaacggt 840
gaaactcaaa ggaattgacg gggcccgca caagcggagg aacatgtggt ttaattcgat 900
gatacgcgag gaaccttacc cgggtttgaa cgcattatga cagctctgga aacacattct 960
ctagtaatag caatttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc 1020
ggcttaagtg ccataacgag cgcaaccctt atcactagtt actaacaggt caagctgagg 1080
actctagtga gactgccagc gtaagctgtg aggaaggtgg ggatgacgtc aaatcagcac 1140
ggcccttaca tccggggcga cacacgtgtt acaatggtgg ggacaaaggg cagctacctg 1200
gcgacaggat gctaatctcc aaaccccatc tcagttcgga tcgaagtctg caacccgact 1260
tcgtgaagct ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg 1320
ggccttgtac acaccgcccg tcaagccatg ggagttgggg gtacctaaag tccgtaaccg 1380
caaggatcgg cctagg 1396

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223>

ggtatcgtgg aaggactcat g 21

<210> 12
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223>

atgccagtga gcttcccgtt c 21

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223>

ctcagcaccg ctaacagagg 20

<210> 14
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223>

cattggcgct tctctcctc 19

<210> 15
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223>

atgttggcta tgaaccgcca g 21

<210> 16
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223>

gctgctgtcc gattggaga 19

<210> 17
<211> 2002
<212> DNA
<213> 戈氏副擬桿菌菌株DSMZ 19448/JCM13446(Parabacteroides goldsteinii strain DSMZ 19448 / JCM13446)

<400> 17
gtttgatcct ggctcaggat gaacgctagc gacaggctta acacatgcaa gtcgaggggc 60
agcacgatgt agcaatacat tggtggcgac cggcgcacgg gtgagtaacg cgtatgcaac 120
ctacctatca gaggggaata acccggcgaa agtcggacta ataccgcata aaacaggggt 180
tccacatgga aatatttgtt aaagaattat cgctgataga tgggcatgcg ttccattaga 240

tagttggtga ggtaacggct caccaagtcc acgatggata ggggttctga gaggaaggtc 300
ccccacactg gtactgagac acggaccaga ctcctacggg aggcagcagt gaggaatatt 360
ggtcaatggg cgagagcctg aaccagccaa gtcgcgtgaa ggatgaagga tctatggttt 420
gtaaacttct tttatatggg aataaagtga ggaacgtgtt ccttttgta tgtaccatat 480
gaataagcat cggctaactc cgtgccagca gccgcggtaa tacggaggat gcgagcgtta 540
tccggattta ttgggtttaa agggtgcgta ggtggttaat taagtcagcg gtgaaagttt 600
gtggctcaac cataaaattg ccgttgaaac tggttgactt gagtatattt gaggtaggcg 660
gaatgcgtgg tgtagcggtg aaatgcatag atatcacgca gaactccgat tgcgaaggca 720
gcttactaaa ctataactga cactgaagca cgaaagcgtg gggatcaaac aggattagat 780
accctggtag tccacgcagt aaacgatgat tactagctgt ttgcgataca cagtaagcgg 840
cacagcgaaa gcgttaagta atccacctgg ggagacgccg gcaacggtga aactcaaagg 900
aattgacggg ggcccgcaca agcggaggaa catgtggttt aattcgatga tacgcgagga 960
accttacccg ggtttgaacg catattgaca gctctggaaa cagagtctct agtaatagca 1020
atttgcgagg tgctgcatgg ttgtcgtcag ctcgtgccgt gaggtgtcgg cttaagtgcc 1080
ataacgagcg caacccttat cactagttac taacaggtca tgctgaggac tctagtgaga 1140
ctgccagcgt aagctgtgag gaaggtgggg atgacgtcaa atcagcacgg cccttacatc 1200
cggggcgaca cacgtgttac aatggtgggg acaaagggca gctaccgtgt gagcggatgc 1260
gaatctccaa accccatctc agttcggatc gaagtctgca acccgacttc gtgaagctgg 1320
attcgctagt aatcgcgcat cagccatggc gcggtgaata cgttcccggg ccttgtacac 1380
accacccgtc aagccatggg agttgggggt acctaaagtc cgtaaccgca aggatcggcc 1440
tagggtaaaa ccgatgactg gggctaagtc gtaacaaggt agccgtaccg gaaggtgcgg 1500
ctggaacacc tcctttctgg agcgcagagt tcgttatcaa gttgactcag aggtattagt 1560
taacttgtac tacggttgaa tatgtataaa atatagatct accggcaata aagtgtcggc 1620
aagagagaaa aatgatgctg agggaaacca aggcaaagtt gacagtccta tagctcagtt 1680
ggttagagcg ctacactgat aatgtagagg tcggcagttc aactctgcct gggactacag 1740
aatctctaag agagaatttt gggggattag ctcagctggc tagagcatct gccttgcacg 1800
cagagggtca acggttcgaa tccgttattc tccacaaaaa gttaccgaga catcagaaac 1860
gtaaagtaac gacaagatct ttgacatgat ggacaacgta aaataaagta acaagagcaa 1920
gctgaagata tatcaatccg atttacccct gtggtaaccg gaaataagaa agtaagcaag 1980
ggcagacggt ggatgccttg gc 2002

<210> 18
<211> 1428
<212> DNA
<213> 戈氏副擬桿菌菌株DSMZ29187 / BS-C3-2 (Parabacteroides goldsteinii strain DSMZ29187 / BS-C3-2)

<400> 18
ctggctcagg atgaacgcta gcgacaggct taacacatgc aagtcgaggg gcagcacgat 60
gtagcaatac attggtggcg accggcgcac gggtgagtaa cgcgtatgca acctacctat 120
cagagggggaa taacccggcg aaagtcggac taataccgca taaaacaggg gttccacatg 180
gaaatatttg ttaaagaatt atcgctgata gatgggcatg cgttccatta gatagttggt 240
gaggtaacgg ctcaccaagt ccacgatgga taggggttct gagaggaagg tcccccacac 300
tggtactgag acacggacca gactcctacg ggaggcagca gtgaggaata ttggtcaatg 360
ggcgagagcc tgaaccagcc aagtcgcgtg aaggatgaag gatctatggt ttgtaaactt 420
ctttatatg ggaataaagt gaggaaacgt gttccttttt gtatgtacca tatgaataag 480
catcggctaa cttccgtgcc agcagccgcg gtaatacgga ggatgcgagc gttatccgga 540
tttattgggt ttaaagggtg cgtaggtggt taattaagtc agcggtgaaa gtttgtggct 600
caaccataaa attgccgttg aaactggttg acttgagtat atttgaggta ggcggaatgc 660
gtggtgtagc ggtgaaatgc atagatatca cgcagaactc cgattgcgaa ggcagcttac 720
taaactataa ctgacactga agcacgaaag cgtggggatc aaacaggatt agataccctg 780

gtagtccacg cagtaaacga tgattactag ctgtttgcga tacacagtaa gcggcacagc 840
gaaagcgtta agtaatccac ctggggagta cgccggcaac ggtgaaactc aaaggaattg 900
acgggggccc gcacaagcgg aggaacatgt ggtttaattc gatgatacgc gaggaacctt 960
acccgggttt gaacgcattc ggaccggagt ggaaacactt cttctagtaa tagccgtttg 1020
cgaggtgctg catggttgtc gtcagctcgt gccgtgaggt gtcggcttaa gtgccataac 1080
gagcgcaacc cttatcacta gttactaaca ggtcaagctg aggactctag tgagactgcc 1140
agcgtaagct gtgaggaagg tggggatgac gtcaaatcag cacggcccct acatccgggg 1200
cgacacacgt gttacaatgg tggggacaaa gggcagctac ctggcgacag gatgctaatc 1260
tccaaacctc atctcagttc ggatcgaagt ctgcaacccg acttcgtgaa gctggattcg 1320
ctagtaatcg cgcatcagcc atggcgcggt gaatacgttc ccgggccttg tacacaccgc 1380
ccgtcaagcc atgggagttg gggggtaccta aagtccgtaa ccgcaagg 1428

<210> 19
<211> 1397
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 19
aaggccgatc cttgtcggtt acggacttca ggtacccccg gctcccatgg cttgacgggc 60
ggtgtgtaca aggcccggga acgtattcac cgcgccatgg ctgatgcgcg attactagcg 120
aatccagctt cacggagtcg ggttgcagac tccgatccga actgagacgt ggtttgggga 180
ttcgctccct gtcaccaggt ggcctccctt tgtccacgcc attgtaacac gtgtgtcgcc 240
ccggatgtaa gggccgtgct gatttgacgt catccccgcc ttcctcgcag cttacgctgg 300
cagtcccacc agagtcctca gctttacctg ttagtaacta gtggcaaggg ttgcgctcgt 360
tatggcactt aagccgacac ctcacggcac gagctgacga caaccatgca gcacctcgca 420
aacggctatt gctagaaaag gtgtttccac ctcggtccga atgcgttcaa acccgggtaa 480
ggttcctcgc gtatcatcga attaaaccac atgttcctcc gcttgtgcgg gccccgtca 540
attcctttga gtttcaccgt tgccggcgta ctccccaggt ggatcactta acgctttcgc 600
tgtgccgctt acagtgtatc gcaaacagct agtgatcatc gtttactgcg tggactacca 660
gggtatctaa tcctgtttga tccccacgct ttcgtgcatc agcgtcagtc atggcttggc 720
aggctgcctt cgcaatcggg gttctgcgtg atatctatgc atttcaccgc tacaccacgc 780
attccgcctg cctcaaacat actcaagccc cccagtttca acggcaattc tatggttgag 840
ccacagactt tcaccgctga cttaaaaggc cgcctacgca ccctttaaac ccaataaatc 900
cggataacgc tcggatcctc cgtattaccg cggctgctgg cacggagtta gccgatcctt 960
attcataagg tacatacaaa acgggacacg tcccgcactt tattccctta taaaagaggt 1020
ttacgatcca tagaaccttc atccctcacg cgacttggct ggttcagcct ctcggccatt 1080
gaccaatatt cctcactgct gcctcccgta ggagtttggt ccgtgtctca gtaccaatgt 1140
gggggacctt cctctcagaa cccctatcca tcgtcggttt ggtgggccgt taccccgcca 1200
actgcctaat ggaacgcatg cctatctatc agcgatgaat ctttagcaaa tatccccatg 1260
cggggccccct gcttcatgcg gtattagtcc gactttcgcc gggttatccc cctctgatag 1320
gtaagttgca tacgcgttac tcacccgtgc gccggtcgcc acccggtatt gctacctgtg 1380
ctgccgcctc gactgca 1397

<210> 20
<211> 1403
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 20
aggccgatcc ttgtcggtta cggacttcag gtacccccgg ctcccatggc ttgacgggcg 60

gtgtgtacaa ggcccgggaa cgtattcacc gcgccatggc tgatgcgcga ttactagcga 120
atccagcttc acggagtcgg gttgcagact ccgatccgaa ctgagacgtg gtttggggat 180
tcgctccctg tcgccaggtg gcatcccttt gtccacgcca ttgtaacacg tgtgtcgccc 240
cggatgtaag ggccgtgctg atttgacgtc atccccgcct tcctcgcagc ttacgctggc 300
agtcccacca gagtcctcag ctttacctgt tagtaactag tggcaagggt tgcgctcgtt 360
atggcactta agccgacacc tcacggcacg agctgacgac aaccatgcag cacctcgcaa 420
atcgctattg ctagaggctg tgtttccaca gcggtccaaa tgcgttcaaa cccgggtaag 480
gttcctcgcg tatcatcgaa ttaaaccaca tgttcctccg cttgtgcggg cccccgtcaa 540
ttcctttgag tttcaccgtt gccggcgtac tccccaggtg gatcacttaa cgctttcgct 600
gtgccgctta ccgtgtatcg caaacagcta gtgatcatcg tttactgcgt ggactaccag 660
ggtatctaat cctgtttgat ccccacgctt tcgtgcatca gcgtcagtca tggcttggca 720
ggctgccttc gcaatcgggg ttstgcgtga tatctaagca tttcaccgct acaccacgca 780
ttccgcctgc ctcaaacata ctcaagcccc ccagtttcaa cggcaattct atggttgagc 840
cacagacttt caccgctgac ttaaaaggcc gcctacgcac cctttaaacc caataaatcc 900
ggataacgct cggatcctcc gtattaccgc ggctgctggc acggagttag ccgatcctta 960
ttcataaggt acatacaaaa cgggacacgt cccgcacttt attcccttat aaaagaggtt 1020
tacgatccat agaaccttca tccctcacgc gacttggctg gttcaggctt acgcccattg 1080
accaatattc ctcactgctg cctcccgtag gagtttggtc cgtgtctcag taccaatgtg 1140
ggggaccttc ctctcagaac ccctatccat cgtcggtttg gtgggccgtt accccgccaa 1200
ctgcctaatg gaacgcatgc ctatctatca gcgatgaatc tttagcaaat atccccatgc 1260
gggacccctg cttcatgcgg tattagtccg actttcgccg ggttatcccc ctctgatagg 1320
taagttgcat acgcgttact cacccgtgcg ccggtcgcca cccggtattg ctacctgtgc 1380
tgcccctcga cttgcatgtg taa 1403

<210> 21
<211> 1430
<212> DNA
<213> 副擬桿菌種(Parabacteroides sp.)

<400> 21
gggcccaatt taactaggcc gatccttgcg gttacggact tcaggtaccc ccggctccca 60
tggcttgacg ggcggtgtgt acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc 120
gcgattacta gcgaatccag cttcacggag tcgagttgca gactccgatc cgaactgaga 180
catggtttgg agatttgcat cacatcgctg tgtagctgcc ctttgtccat gccattgtaa 240
cacgtgtgtc gccccggatg taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc accttcctca 300
cagcttacgc tggcagtctc accagagtcc tcagcttgac ctgttagtaa ctagtgataa 360
gggttgcgct cgttatggca cttaagccga cacctcacgg cacgagctga cgacaaccat 420
gcagcacytc gcaaacggtc attgctgaaa ggagcgtttc cactccggtc cgaatgcgtt 480
caaacccggg taaggttcct cgcgtatcat cgaattaaac cacatgttcc tccgcttgtg 540
cgggcccccg tcaattcctt tgagtttcac cgttgccggc gtactcccca ggtggattac 600
ttaacgcttt cgctgtagag cttactgtct atcgcaaact cctagtaatc atcgtttact 660
gcgtggacta ccagggtatc taatcctgtt tgatccccac gctttcgtgc ttcagtgtca 720
gttatagttt agtaagctgc cttcgcaatc ggagttctgc gtgatatcta tgcatttcac 780
cgctacacca cgcattccgc ctacctcaaa tatactcaag tcatccagtt tcaacggcaa 840
ttttatggtt gagccacaaa ctttcaccgc tgacttaaac aaccacctac gcacccttta 900
aacccaataa atccggataa cgctcgcatc ctccgtatta ccgcggctgc tggcacggag 960
ttagccgatg cttattcata cggtacatac aaaatgggac acgtcccaca ctttattccc 1020
skataaaaga agtttacaaa ccatagatcc ttcatccttc acgcgacttg gctggttcag 1080
cctcccggcc attgaccaat attcctcact gctgcctccc gtaggarttt ggaccgtgtc 1140
tcagttccaa tgtgggggac cttcctctca gaacccctat ccatcgtcgg tttggtgggc 1200

cgttaccccg ccaactgcct aatggaacgc atgcctatct atcagcgatg aatctttaac 1260
aaatattccc atgcgggacc cctgttttat ggagcattaa tccgactttc gccgggctat 1320
tcccctctga taggcaagtt gcatacgcgt tactcacccg tgcgccggtc gccggcaggc 1380
attgctgccc ccgctgcccc tcgacttgca tggttagcct ccaattcccc 1430

<210> 22
<211> 1402
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 22
taggccgatc cttgcggtta cggacttcag gtacccccgg ctcccatggc ttgacgggcg 60
gtgtgtacaa ggcccgggaa cgtattcacc gcgccatggc tgatgcgcga ttactagcga 120
atccagcttc acggagtcga gttgcagact ccgatccgaa ctgagacatg gtttggagat 180
ttgcatcaca tcgctgtgta gctgcccttt gtccatgcca ttgtaacacg tgtgtcgccc 240
cggatgtaag ggccgtgctg atttgacgtc atccccacct tcctcacagc ttacgctggc 300
agtctcacca gagtcctcag cttgacctgt tagtaactag tgataagggt tgcgctcgtt 360
atggcactta agccgacacc tcacggcacg agctgacgac aaccatgcag cacctcgcaa 420
acggtcattg ctgaaaggag cgtttccact ccggtccgaa tgcgttcaaa cccgggtaag 480
gttcctcgcg tatcatcgaa ttaaaccaca tgttcctccg cttgtgcggg ccccygtcaa 540
ttcctttgag tttcaccgtt gccggcgtac tccccaggtg gattacttaa cgctttcgct 600
gtagagctta ctgtctatcg camactccta gtaatcatcg tttactgcgt ggactaccag 660
ggtatctaat cctgtttgat ccccacgctt tcgtgcttca gtgtcagtta tagtttagta 720
agctgccttc gcaatcggag ttctgcgtga tatctatgca tttcaccgct acaccacgca 780
ttccgcctac ctcaaatata ctcaagtcat ccagtttcaa cggcaatttt atggttgagc 840
cacaaacttt caccgctgac ttaaacaacc acctacgcac cctttaaacc caataaatcc 900
ggataacgct cgcatcctcc gtattaccgc ggctgctggc acggagttag ccgatgctta 960
ttcatacggt acatacaaaa tgggacacgt cccacacttt attcccgtat aaaagaagtt 1020
tacaaaccat agatccttca tccttcacgc gacttggctg gttcagcctc ccggccattg 1080
accaatattc ctcactgctg cctcccgtag gagtttggac cgtgtctcag ttccaatgtg 1140
ggggaccttc ctctcagaac ccctatccat cgtcggtttg gtgggccgtt accccgccaa 1200
ctgcctaatg gaacgcatgc ctatctatca gcgatgaatc tttaacaaat attcccatgc 1260
gggacccctg ttttatggag cattaatccg actttcgccg ggctattccc ctctgatagg 1320
caagttgcat acgcgttact cacccgtgcg ccggtcgccg gcaggcattg ctgccccccgc 1380
tgcccctcga cttgcatgtg tt 1402

<210> 23
<211> 1405
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 23
gtaggccgat cctcgcggtt acggacttca ggtacccccg gctcccatgg cttgacgggc 60
ggtgtgtaca aggcccggga acgtattcac cgcgccatgg ctgatgcgcg attactagcg 120
aatccagctt cacggagtcg ggttgcagac tccgatccga actgagacgt ggtttgggga 180
ttcgctccct gtcgccaggt ggcttccctt tgtccacgcc attgtaacac gtgtgtcgcc 240
ccggatgtaa gggccgtgct gatttgacgt catccccgcc ttcctcgcag cttacgctgg 300
cagtcccacc agagtcctca gcytwacctg ttagtaacta gtggcaaggg ttgcgctcgt 360
tatggcactt aagccgacac ctcacggcac gagctgacga caaccatgca gcacctcgca 420
aacggctatt gctagaaaag gtgtttccac ctcggtccga atgcgttcaa acccgggtaa 480

ggttcctcgc gtatcatcga attaaaccac atgttcctcc gcttgtgcgg gcccccgtca 540
attcctttga gtttcaccgt tgccggcgta ctccccaggt ggatcactta acgctttcgc 600
tgtgccgctt acactgtatc gcaaacagct agtgatcatc gtttactgcg tggactacca 660
gggtatctaa tcctgtttga tccccacgct ttcgtgcatc agcgtcagtc atggcttggc 720
aggctgcctt cgcaatcggg gttctgcgtg atatctatgc atttcaccgc tacaccacgc 780
attccgcctg cctcaaacat actcaagccc cccagtttca acggcaattc tatggttgag 840
ccacagactt tcaccgctga cttaaaaggc cgcctacgca ccctttaaac ccaataaatc 900
cggataacgc tcggatcctc cgtattaccg cggctgctgg cacggagtta gccgatcctt 960
attcataagg tacatacaaa acgggacacg tcctacactt tattccctta taaaagaggt 1020
ttacgatcca tagaaccttc atccctcacg cgacttggct ggttcaggct tacgcccatt 1080
gaccaatatt cctcactgct gcctcccgta ggagtttggt ccgtgtctca gtaccaatgt 1140
gggggacctt cctctcagaa cccctatcca tcgtcggttt ggtgggccgt taccccgcca 1200
actgcctaat ggaacgcatg cmtatmtatc agcgatgwat cttkmgcaaa tatccccrtg 1260
cggggcccgt gcttcrtgcg gtattagtcm gactttcgcc gggttatccc cctctgatag 1320
gyaagttgca tacgcgttac tcacccgtgc gccggtcgcc rgccgcggta tctgctaccc 1380
cgcgctgccc ctcgacttgc atggt 1405

<210> 24
<211> 1365
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 24
gatcctcgcg gttacggact tcaggtaccc ccggctccca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacggag tcgggttgca gactccgatc cgaactgaga cgtggtttgg ggattcgctc 180
cctgtcgcca ggtggcctcc ctttgtccac gccattgtaa cacgtgtgtc gccccggatg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc gccttcctcg cagcttacgc tggcagtccc 300
accagagtcc tcagcatcac ctgttagtaa ctagtggcaa gggttgcgct cgttatggca 360
cttaagccga cacctcacgg cacgagctga cgacaaccat gcagcacctc gcaaacggct 420
attgctagaa aaggtgtttc cacctcggtc cgaatgcgtt caaacccggg taaggttcct 480
cgcgtatcat cgaattaaac cacatgttcc tccgcttgtg cgggcccccg tcaattcctt 540
tgagtttcac cgttgccggc gtactcccca ggtggatcac ttaacgcttt cgctgtgccg 600
cttacagtgt atcgcaaaca gctagtgatc atcgtttact gcgtggacta ccagggtatc 660
taatcctgtt tgatccccac gctttcgtgc atcagcgtca gtcatggctt ggcaggctgc 720
cttcgcaatc ggggttctgc gtgatatcta tgcatttcac cgctacacca cgcattccgc 780
ctgcctcaaa catactcaag ccccccagtt tcaacggcaa ttctatggtt gagccacaga 840
ctttcaccgc tgacttaaaa ggccgcctac gcacccttta aacccaataa atccggataa 900
cgctcggatc ctccgtatta ccgcggctgc tggcacggag ttagccgatc cttattcata 960
aggtacatac aaaacgggac acgtcccgca ctttattccc ttataaaaga ggtttacgat 1020
ccatagaacc ttcatccctc acgcgacttg gctggttcag cctttcggcc attgaccaat 1080
attcctcact gctgcctccc gtaggagttt ggtccgtgtc tcagtaccaa tgtgggggac 1140
cttcctctca gaaccccctat ccatcgtcgg tttggtgggc cgttaccccg ccaactgcct 1200
aatggaacgc atgcctatct atcagcgatg aatctttagc aaatatcccc atgcggggcc 1260
cctgcttcat gcggtattag tccgactttc gccgggttat ccccctctga taggtaagtt 1320
gcatacgcgt tactcacccg tgcgccggtc gccacccggt attgc 1365

<210> 25
<211> 1415
<212> DNA

<213> 糞副擬桿菌(Parabacteroides merdae)

<400> 25
ttaaataggc cgatccttgc ggttacggac ttcaggtacc cccggctccc atggcttgac 60
gggcggtgtg tacaaggccc gggaacgtat tcaccgcgcc atggctgatg cgcgattact 120
agcgaatcca gcttcacgga gtcgagttgc agactccgat ccgaactgag acatggtttg 180
gagattagca tcctgtcacc aggtagctgc cctttgtcca tgccattgta acacgtgtgt 240
cgccccggat gtaagggccg tgctgatttg acgtcatccc caccttcctc acagcttacg 300
ctggcagtct caccagagtc ctcagcttca cctgttagta actagtgata agggttgcgc 360
tcgttatggc acttaagccg acacctcacg gcacgagctg acgacaacca tgcagcacct 420
cgtaatctgc tattgctaga aagagtgttt ccactccggt cagactacgt tcaaacccgg 480
gtaaggttcc tcgcgtatca tcgaattaaa ccacatgttc ctccgcttgt gcgggccccc 540
gtcaattcct ttgagtttca ccgttgccgg cgtactcccc aggtggatta cttaacgctt 600
tcgctgtaga gcttacattg tatcgcaaac tcctagtaat catcgtttac tgcgtggact 660
accagggtat ctaatcctgt ttgatcccca cgctttcgtg cttcagtgtc agttatggtt 720
tagtaagctg ccttcgcaat cggagttctg cgtgatatct atgcatttca ccgctacacc 780
acgcattccg cctacctcaa acacactcaa gtaacccagt ttcaacggca attttatggt 840
tgagccacaa actttcaccg ctgacttaaa tcaccaccta cgcacccttt aaacccaata 900
aatccggata acgctcgcat cctccgtatt accgcggctg ctggcacgga gttagccgat 960
gcttattcat agggtacata caaaaaagga cacgtcctcc actttattcc cctataaaag 1020
aagtttacaa accatagatc cttcttcctt cacgcgactt ggctggttca gcctctcggc 1080
cattgaccaa tattcctcac tgctgcctcc cgtaggagtt tggtccgtgt ctcagtacca 1140
atgtgggggа ccttcctctc agaaccccta tccatcgtcg gtttggtggg ccgttacccc 1200
gccaactgcc taatggaacg catgcctatc tatcagcgat gaatctttaa caaatattcc 1260
catgcgggac ccctgtttta tggggtatta atccgacttt cgccgggcta tccccctctg 1320
ataggtaagt tgcatacgcg ttactcaccc gtgcgccggt cgccatcaat ctgtattgct 1380
acaaatcatg ctgcccctcg acttgcatgg ttaag 1415

<210> 26
<211> 1375
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 26
wtcggttacg gacttcaggt acccccggct cccatggctt gacgggcggt gtgtacaagg 60
cccgggaacg tattcaccgc gccatggctg atgcgcgatt actagcgaat ccagcttcac 120
ggagtcgggt tgcagactcc gatccgaact gagacgtggt ttggggattc gctccctgtc 180
gccaggtggc ctccctttgt ccacgccatt gtaacacgtg tgtcgccccg gatgtaaggg 240
ccgtgctgat ttgacgtcat ccccgccttc ctcgcagctt acgctggcag tcccaccaga 300
gtcctcagct ttacctgtta gtaactagtg gcaagggttg cgctcgttat ggcacttaag 360
ccgacacctc acggcacgag ctgacgacaa ccatgcagca cctcgcaaac ggctattgct 420
agaaaaggtg tttccacctc ggtccgaatg cgttcaaacc cgggtaaggt tcctcgcgta 480
tcatcgaatt aaaccacatg ttcctccgct tgtgcgggcc cccgtcaatt cctttgagtt 540
tcaccgttgc cggcgtactc cccaggtgga tcacttaacg ctttcgctgt gccgcttaca 600
gtgtatcgca aacagctagt gatcatcgtt tactgcgtgg actaccaggg tatctaatcc 660
tgtttgatcc ccacgctttc gtgcatcagc gtcagtaatg gcttggcagg ctgccttcgc 720
aatcggggtt ctgcgtgata tctatgcatt tcaccgctac accacgcatt ccgcctgcct 780
caaacatact caagcccccc agtttcaacg gcaattctat ggttgagcca cagactttca 840
ccgctgactt aaaaggccgc ctacgcaccc tttaaaccca ataaatccgg ataacgctcg 900
gatcctccgt attaccgcgg ctgctggcac ggagttagcc gatccttatt cataaggtac 960

atacaaaacg ggacacgtcc cgcactttat tcccttataa aagaggttta cgatccatag 1020
aaccttcatc cctcacgcga cttggctggt tcagcctctc ggccattgac caatattcct 1080
cactgctgcc tcccgtwgga gtttggtccg tgtctcagta ccaatgtggg ggaccttcct 1140
ctcagaaccc ctatccatcg tcggtttggt gggccgttac cccgccaact gcctaatgga 1200
acgcatgcct atctatcagc gatgaatctt tagcaaatat ycccatgcgg grycctgct 1260
tcatgcggta ttagtccgac tttcgccggg ttatcccct ctgataggca agttgcatac 1320
gcgttactca cccgtgcgcc ggtcgccacc cggtattgct acctgtgctg ccccw 1375

<210> 27
<211> 1390
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌(Parabacteroides distasonis)

<400> 27
gatctcgcgg tttacggact tcaggtaccc ccggctccca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacggag tcgggttgca gactccgatc cgaactgaga cgtggtttgg ggattcgctc 180
cctgtcgcca ggtggcctcc ctttgtccac gccattgtaa cacgtgtgtc gccccggatg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc gccttcctcg cagcttacgc tggcagtccc 300
accagagtcc tcagcatcac ctgttagtaa ctagtggcaa gggttgcgct cgttatggca 360
cttaagccga cacctcacgg cacgagctga cgacaaccat gcagcacctc gcaaacggct 420
attgctagaa aaggtgtttc cacctcggtc cgaatgcgtt caaacccggg taaggttcct 480
cgcgtatcat cgaattaaac cacatgttcc tccgcttgtg cgggcccccg tcaattcctt 540
tgagtttcac cgttgccggc gtactcccca ggtggatcac ttaacgcttt cgctgtgccg 600
cttacagtgt atcgcaaaca gctagtgatc atcgtttact gcgtggacta ccagggtatc 660
taatcctgtt tgatccccac gctttcgtgc atcagcgtca gtcatggctt ggcaggctgc 720
cttcgcaatc ggggttctgc gtgatatcta tgcatttcac cgctacacca cgcattccgc 780
ctgcctcaaa catactcaag ccccccagtt tcaacggcaa ttctatggtt gagccacaga 840
ctttcaccgc tgacttaaaa ggccgcctac gcacccttta aacccaataa atccggataa 900
cgctcggatc ctccgtatta ccgcggctgc tggcacggag ttagccgatc cttattcata 960
aggtacatac aaaacgggac acgtcccgca ctttattccc ttataaaaga ggtttacgat 1020
ccatagaacc ttcatccctc acgcgacttg gctggttcag cctttcggcc attgaccaat 1080
attcctcact gctgcctccc gtaggagttt ggtccgtgtc tcagtaccaa tgtgggggac 1140
cttcctctca gaacccctat ccatcgtcgg tttggtgggc cgttaccccg ccaactgcct 1200
aatggaacgc atgcctatct atcagcgatg aatctttagc aaatatcccc atgcggggcc 1260
cctgcttcat gcggtattag tccgactttc gccgggttat ccccctctga taggtaagtt 1320
gcatacgcgt tactcacccg tgcgccggtc gccacccggt attgctacct ggtgctgccc 1380
cctcgactgc 1390

<210> 28
<211> 1421
<212> DNA
<213> 約氏副擬桿菌(Parabacteroides johnsonii)

<400> 28
ttttamctag gccgatcctt gcggttacgg acttcaggta cccccggctc ccatggcttg 60
acgggcggtg tgtacaaggc ccgggaacgt attcaccgcg ccatggctga tgcgcgatta 120
ctagcgaatc cagcttcacg gagtcgagtt gcagactccg atccgaactg agacatggtt 180
tagagattag catcctgtcg ccaggtagct gccctttgtc catgccattg taacacgtgt 240
gtcgccccgg atgtaagggc cgtgctgatt tgacgtcatc cccaccttcc tcacagctta 300

cgctggcagt ctcaccagag tcctcagctt aacctgttag taactagtga taagggttgc 360
gctcgttatg gcacttaagc cgacacctca cggcacgagc tgacgacaac catgcagcac 420
ctcgtaatca gctattgcta gaagacctct ttcaaggtcg gtctgactac gttcaaaccc 480
gggtaaggtt cctcgcgtat catcgaatta aaccacatgt tcctccgctt gtgcgggccc 540
ccgtcaattc ctttgagttt caccgttgcc ggcgtactcc ccaggtggat tacttaacgc 600
tttcgctgta gagcttactg tctatcgcaa actcctagta atcatcgttt actgcgtgga 660
ctaccagggt atctaatcct gtttgatacc cacgctttcg tgcttcagtg tcagttatgg 720
tttagtaagc tgccttcgca attggagttc tgcgtgatat ctatgcattt caccgctaca 780
ccacgcattc cgcctacctc aaacacactc aagtaaccca gtttcaacgg caattttatg 840
gttgagccac aaactttcac cgctgactta aattaccacc tacgcaccct ttaaacccaa 900
taaatccgga taacgctcgc atcctccgta ttaccgcggc tgctggcacg gagttagccg 960
atgcttattc atagggtaca tacaaaatgg gacacgtccc acactttatt cccctataaa 1020
agaagtttac aaaccataga tccttcatcc ttcacgcgac ttggctggtt cagcctctcg 1080
gccattgacc aatattcctc actgctgcct cccgtaggag tttggtccgt gtctcagtac 1140
caatgtgggg gaccttcctc tcagaacccc tatccatcgt cggtttggtg ggccgttacc 1200
ccgccaactg cctaatggaa cgcatgccta tctatcagcg atgaatcttt aacaaatakt 1260
cccatgcggg aycgctgttt tatggagtat taatccgact ttcgccgggc tatcctcctc 1320
tgataggtaa gttgcatacg cgttactcac ccgtgcgccg gtcgccatca ataagtattg 1380
ctacctacca tgctgcccct cgacttgcat gtgtaagcck c 1421

<210> 29
<211> 1399
<212> DNA
<213> 副擬桿菌種(Parabacteroides sp.)

<400> 29
ccgatccttt cggttacgga cttcaggtac ccccggctcc catggcttga cgggcggtgt 60
gtacaaggcc cgggaacgta ttcaccgcgc catggctgat gcgcgattac tagcgaatcc 120
agcttcacgg agtcgggttg cagactccga tccgaactga gacgtggttt ggggattcgc 180
tccctgtcgc caggtggcct ccctttgtcc acgccattgt aacacgtgtg tcgccccgga 240
tgtaagggcc gtgctgattt gacgtcatcc ccgccttcct cgcagcttac gctggcagtc 300
ccaccagagt cctcagcatc acctgttagt aactagtggc aagggttgcg ctcgttatgg 360
cacttaagcc gacacctcac ggcacgagct gacgacaacc atgcagcacc tcgcaaatcg 420
ctatcgctag agactctgtt tccagagctg tcgaaatgcg ttcaaacccg ggtaaggttc 480
ctcgcgtatc atcgaattaa accacatgtt cctccgcttg tgcgggcccc cgtcaattcc 540
tttgagtttc accgttgccg gcgtactccc caggtggatc acttaacgct ttcgctgtgc 600
cgcttacagt gtatcgcaaa cagctagtga tcatcgttta ctgcgtggac taccagggta 660
tctaatcctg tttgatcccc acgctttcgt gcatcagcgt cagtaatggc ttggcaggct 720
gccttcgcaa tcggggttct gcgtgatatc tatgcatttc accgctacac cacgcattcy 780
gcctgcctca aacatactca agcccccccag tttcaacggc aattctatgg ttgagccaca 840
gactttcacc gctgacttaa aaggccgcct acgcaccctt taaacccaat aaatccggat 900
aacgctcgga tcctccgtat taccgcggct gctggcacgg agttagccga tccttattca 960
taaggtacat acmaaacggg acacgtcccg cactttattc ccttataaaa gaggtttacg 1020
atccatagaa ccttcatccc tcacgcgact tggctggttc agsctctcgc ccattgacca 1080
atattcctca ctgctgcctc ccgtaggagt ttggtccgtg tctcagtacc aatgtggggg 1140
accttcctct cagaacccct atccatcgtc ggtttggtgg gccgttaccc cgccaactgc 1200
ctaatggaac gcmwgcckat ytatcagcga wgaatcttta gcaaatatcc ccatgcgggg 1260
cccctgcttc mtgcggtatt agtccgactt tcgccgggtt atccccctct gataggcaag 1320
twgcatacgc gttactcacc cgtgcgccgg tcgccacccg gtattgctac cctgygctgc 1380
ccctcgactt gcatgktaa 1399

<210> 30
<211> 1431
<212> DNA
<213> 副擬桿菌種(Parabacteroides sp.)

<400> 30
gcgcggttta actaggccga tcctttcggt tacggacttc aggtaccccc ggctcccatg 60
gcttgacggg cggtgtgtac aaggcccggg aacgtattca ccgcgccatg gctgatgcgc 120
gattactagc gaatccagct tcacggagtc gggttgcaga ctccgatccg aactgagacg 180
tggtttgggg attcgctccc tgtcgccagg tggcctccct ttgtccacgc cattgtaaca 240
cgtgtgtcgc cccggatgta agggccgtgc tgatttgacg tcatccccgc cttcctcgca 300
gcttacgctg gcagtcccac cagagtcctc agcatcacct gttagtaact agtggcaagg 360
gttgcgctcg ttatggcact taagccgaca cctcacggca cgagctgacg acaaccatgc 420
agcacctcgc aaatcgctat cgctagagac tctgtttcca gagctgtcga aatgcgttca 480
aacccgggta aggttcctcg cgtatcatcg aattaaacca catgttcctc cgcttgtgnc 540
gggcccccgt caattccttt gagtttcacc gttgccggcg taytccccag gtggatcact 600
taacgctttc gctgtgccgc ttacagtgta tcgcaaacag ctagtgatca tcgtttactg 660
cgtggactac cagggtatct aatcctgttt gatccccacg ctttcgtgca tcagcgtcag 720
taatggcttg gcaggctgcc ttcgcaatcg gggttctgcg tgatatctat gcatttcacc 780
gctacaccac gcattccgcc tgcctcaaac atactcaagc cccccanttt caacggcaat 840
tctatggttg agccacagac tttcaccgct gacttaaaag gccgcctacg cacccttaa 900
acccaataaa tccggataac gctcggatcc tccgtattac cgcggctgct ggcacggagt 960
tagccgatcc ttattcataa ggtacataca aaacgggaca cgtcccgcac tttattccct 1020
tataaaagag gtttacgatc catagaacct tcatccctca cgcgacttgg ctggttcagc 1080
ctttcggcca ttgaccaata ttcctcactg ctgcctcccg taggagtttg gtccgtgtct 1140
cagtaccaat gtgggggacc ttcctctcag aacccctatc cattgtcggt ttggtgggcc 1200
gttaccccgc caactgccta atggaacgca tgcctatcta tcagcgatga atctttagca 1260
aatatcccca tgcggggccc ctgcttcatg cggtattagt ccgactttcg ccgggttatc 1320
cccctctgat aggcaagttg catacgcgtt actcacccgt gcgccggtcg ccgagccgcg 1380
gtattgctac cctcgtgctg cccctcgact tgcatggtta gcctccatcc c 1431

<210> 31
<211> 1399
<212> DNA
<213> 副擬桿菌種(Parabacteroides sp.)

<400> 31
cttaggccga tccctcgcgg ttcggacttc aggtaccccc ggctcccatg gcttgacggg 60
cggtgtgtac aaggcccggg aacgtattca ccgcgccatg gctgatgcgc gattactagc 120
gaatccagct tcacggagtc gggttgcaga ctccgatccg aactgagacg tggtttgggg 180
attcgctccc tgtcgccagg tggcctccct ttgtccacgc cattgtaaca cgtgtgtcgc 240
cccggatgta agggccgtgc tgatttgacg tcatccccgc cttcctcgca gcttacgctg 300
gcagtcccac cagagtcctc agcatcacct gttagtaact agtggcaagg gttgcgctcg 360
ttatggcact taagccgaca cctcacggca cgagctgacg acaaccatgc agcacctcgc 420
aaacggctat tgctagaaaa ggtgtttcca cctcggtccg aatgcgttca aacccgggta 480
aggttcctcg cgtatcatcg aattaaacca catgttcctc cgcttgtgcg ggcccccgtc 540
aattcctttg agtttcaccg ttgccggcgt actccccagg tggatcactt aacgctttcg 600
ctgtgccgct tacagtgtat cgcaaacagc tagtgatcat cgtttactgc gtggactacc 660
agggtatcta atcctgtttg atccccacgc tttcgtgcat cagcgtcagt catggcttgg 720

caggctgcct tcgcaatcgg ggttctgcgt gatatctatg catttcaccg ctacaccacg 780
cattccgcct gcctcaaaca tactcaagcc ccccagtttc aacggcaatt ctatggttga 840
gccacagact ttcaccgctg acttaaaagg ccgcctacgc acccttaaa cccaataaat 900
ccggataacg ctcggatcct ccgtattacc gcggctgctg gcacggagtt agccgatcct 960
tattcataag gtacatacaa aacgggacac gtcccgcact ttattccctt ataaaagagg 1020
tttacgatcc atagaacctt catccctcac gcgacttggc tggttcagcc tttcggccat 1080
tgaccaatat tcctcactgc tgcctcccgt aggagtttgg tccgtgtctc agtaccaatg 1140
tgggggacct tcctctcaga acccctatcc atcgtcggtt tggtgggccg ttaccccgcc 1200
aactgcctaa tggaacgcat gcctatctat cagcgatgaa tctttagcaa atatccccat 1260
gcgggggcccc tgcttcatgc ggtattagtc cgactttcgc cgggttatcc ccctctgata 1320
ggtaagttgc atacgcgtta ctcacccgtg cgccggtcgc cacccggtat tgctacctgg 1380
tgctgccct cgactgcat 1399

<210> 32
<211> 1371
<212> DNA
<213> 副擬桿菌種(Parabacteroides sp.)

<400> 32
gcgaggtatc gagactacta ggtacccccg gctcccatgg cttgacgggc ggtgtgtaca 60
aggcccggga acgtattcac cgcgccatgg ctgatgcgcg attactagcg aatccagctt 120
cacggagtcg ggttgcagac tccgatccga actgagacgt ggtttgggga ttcgctccct 180
gtcgccaggt ggcatccctt tgtccacgcc attgtaacac gtgtgtcgcc ccggatgtaa 240
gggccgtgct gatttgacgt catccccgcc ttcctcgcag cttacgctgg cagtcccacc 300
agagtcctca gctttacctg ttagtaacta gtggcaaggg ttgcgctcgt tatggcactt 360
aagccgacac ctcacggcac gagctgacga caaccatgca gcacctcgca aatcgctatt 420
gctagaggct ctgtttccac atcggtccaa atgcgttcaa acccgggtaa ggttcctcgc 480
gtatcatcga attaaaccac atgttcctcc gcttgtgcgg gccccccgtca attcctttga 540
gtttcaccgt tgccggcgta ctccccaggt ggatcactta acgctttcgc tgtgccgctt 600
accgtgtatc gcaaacagct agtgatcatc gtttactgcg tggactacca gggtatctaa 660
tcctgtttga tccccacgct ttcgtgcatc agcgtcagtc atggcttggc aggctgcctt 720
cgcaatcgag gttctgcgtg atatctaagc atttcaccgc tacaccacgc attccgcctg 780
cctcaaacat actcaagccc cccagtttca acggcaattc tatggttgag ccacagactt 840
tcaccgctga cttaaaaggc cgcctacgca ccctttaaac ccaataaatc cggataacgc 900
tcggatcctc cgtattaccg cggctgctgg cacggagtta gccgatcctt attcataagg 960
tacatacaaa acrggacacg tcccgcactt tattccctta taaaagaggt ttacgatcca 1020
tagaaccttc atccctcacg cgacttggct ggttcaggct tacgcccatt gaccaatatt 1080
cctcactgct gcctcccgtt ggagtttggt ccgtgtctca gtaccaatgt gggggacctt 1140
cctctcagaa cccctatcca tcgtcggttt ggtgggccgt taccccgcca actgcataat 1200
ggaacgcatg cctatctatc agcgatgaat ctttagcaaa tatccccatg cgggacccct 1260
gcttcatgcg gtattagtcc gactttcgcc gggttatccc cctctgatag gtaagttgca 1320
tacgcgttac tcacccgtgc gccggtcgcc acccggtatt gctacgggtg a 1371

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】　一種包含副擬桿菌(*Parabacteroides*)屬之細菌菌株之組成物，其用於在個體中治療或預防癌症之方法，其中該癌症包含致癌 ERK 傳訊。

【第 2 項】　如申請專利範圍第 1 項之供使用之組成物，其中該癌症包含 BRAF、NRAS、ARAF、CRAF、EGFR、GRB2、SOS、HRAS、KRAS 諸如 KRAS4A 或 KRAS4B、MEK1、MEK2、ERK1、或 ERK2 之致癌突變或過度表現。

【第 3 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該癌症包含 RSK、DUSP1、DUSP5、DUSP6、或 SPRY 之致癌突變或下調表現。

【第 4 項】　如申請專利範圍第 2 項之供使用之組成物，其中該癌症包含(i) BRAF 及/或(ii) NRAS 之致癌突變；其中根據(i)，較佳的是該致癌突變位於 BRAF 之位置 600，視情況其中該癌症進一步包含 BRAF 之過度表現；其中根據(ii)，較佳的是該致癌突變為 NRAS Q61R，視情況其中該癌症進一步包含 NRAS 之過度表現。

【第 5 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該癌症包含 KRAS 之致癌突變，較佳的是其中該致癌突變位於 KRAS 之位置 13 中，更佳的是其中該致癌突變為 KRAS G13D。

【第 6 項】　如申請專利範圍第 2 項至第 5 項中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含選自以下之致癌突變：BRAF V600E、K601E、G469A、G469V、L597R、K601N、G464V、N581S、L597Q、A598V、G464R、G466A、或 G469E；視情況其中該癌症為結腸直腸癌。

【第 7 項】　如申請專利範圍第 2 項至第 5 項中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含選自以下之致癌突變：BRAF V600E、V600K、V600R、或

V600D；視情況其中該癌症為黑色素瘤。

【第 8 項】　如申請專利範圍第 4 項至第 7 項中任一項之供使用之組成物，其中該癌症包含突變 BRAF V600E。

【第 9 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該癌症為結腸直腸癌或黑色素瘤。

【第 10 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該細菌菌株為狄氏副擬桿菌(*Parabacteroides distasonis*)種、糞副擬桿菌(*Parabacteroides merdae*)種、或戈氏副擬桿菌(*Parabacteroides goldsteinii*)種。

【第 11 項】　如申請專利範圍第 10 項之供使用之組成物，其中該細菌菌株為狄氏副擬桿菌種。

【第 12 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該方法包含相對於該組成物之投與來同時、分開、或依序投與 BRAF 抑制劑；較佳的是其中該 BRAF 抑制劑選自維羅非尼(Vemurafenib)、達拉非尼(Dabrafinib)、或恩可拉非尼(Encorafenib)；更佳的是其中該 BRAF 抑制劑為維羅非尼。

【第 13 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該方法包含相對於該組成物之投與來同時、分開、或依序投與胞苷類似物；較佳的是其中該胞苷類似物選自阿紮胞苷-c、地西他濱(Decitabine)、或澤布拉林(Zebularine)；更佳的是其中該胞苷類似物為阿紮胞苷-c。

【第 14 項】　一種包含狄氏副擬桿菌種之細菌菌株之組成物，其用於治療結腸直腸癌或黑色素瘤之方法。

【第 15 項】　如申請專利範圍第 9 項至第 14 項中任一項之供使用之組成物，其中該癌症為結腸直腸癌。

【第 16 項】　如申請專利範圍第 9 項至第 14 項中任一項之供使用之組成物，其

中該癌症為黑色素瘤。

【第 17 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該癌症為轉移性的。

【第 18 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 9、1、2、3、4、5、6、7、8、10、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、或 32 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。

【第 19 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO:9 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，更佳的是其中該細菌菌株具有由 SEQ ID NO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。

【第 20 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 NCIMB 42382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

【第 21 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其用於在治療或預防該癌症中抑制 ERK1 及/或 ERK2 傳訊之方法。

【第 22 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該個體為免疫力低下的。

【第 23 項】　如任一前述申請專利範圍之供使用之組成物，其中該個體為免疫抑制的。

【第 24 項】　如申請專利範圍第 22 項或第 23 項之供使用之組成物，其中相較於未患癌症之個體之淋巴結，該個體在淋巴結諸如轉移性淋巴結內具有升高數目之調節性 T 細胞(Treg)。

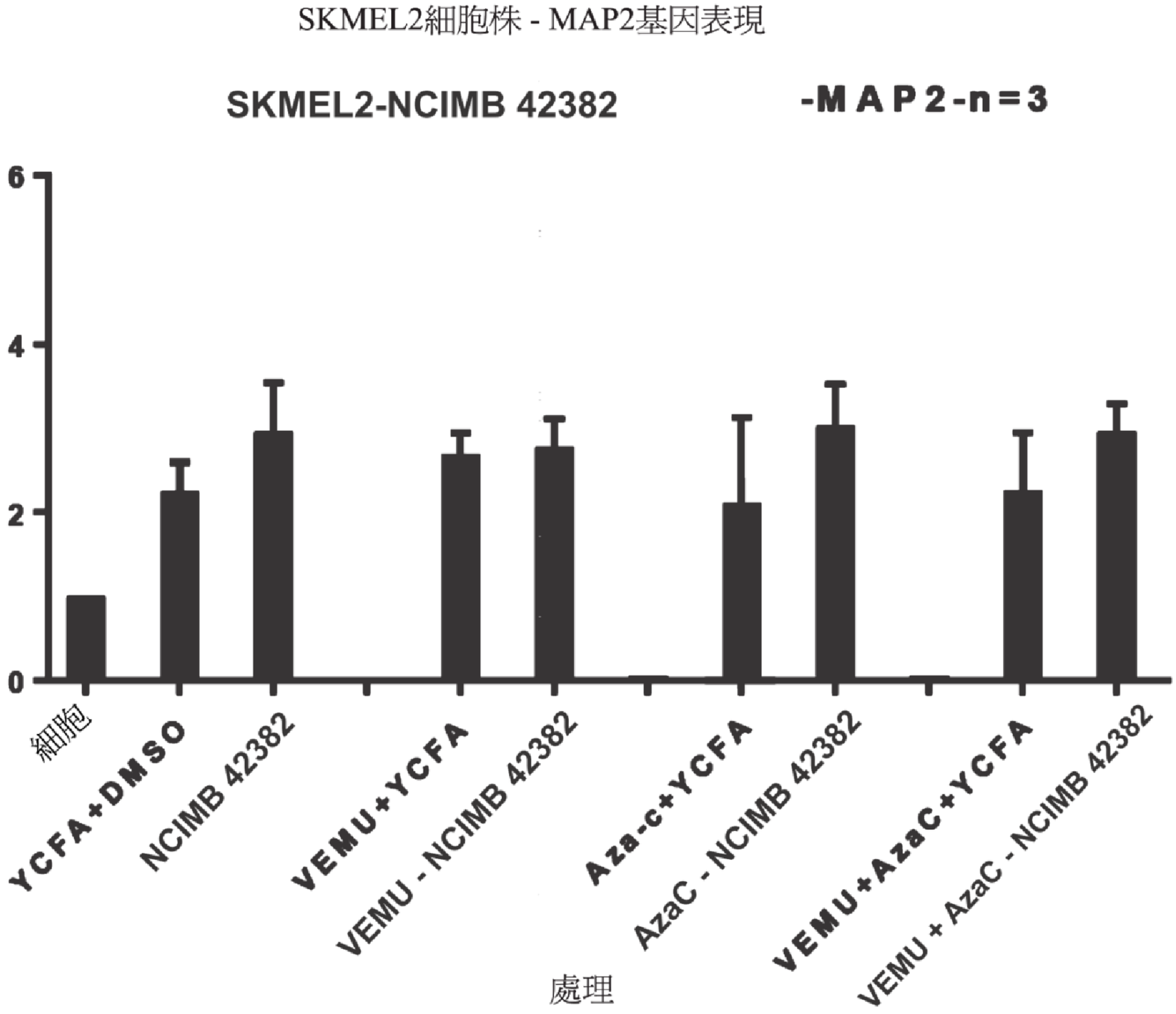
【第 25 項】　如申請專利範圍第 22 項至第 24 項中任一項之供使用之組成物，

其中相較於來自未患癌症之個體之相同體積的周邊血單核細胞(PBMC)，該個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之 Treg。

【第 26 項】　如申請專利範圍第 22 項至第 25 項中任一項之供使用之組成物，其中相較於來自未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，該個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之骨髓性樹狀細胞(mDC)。

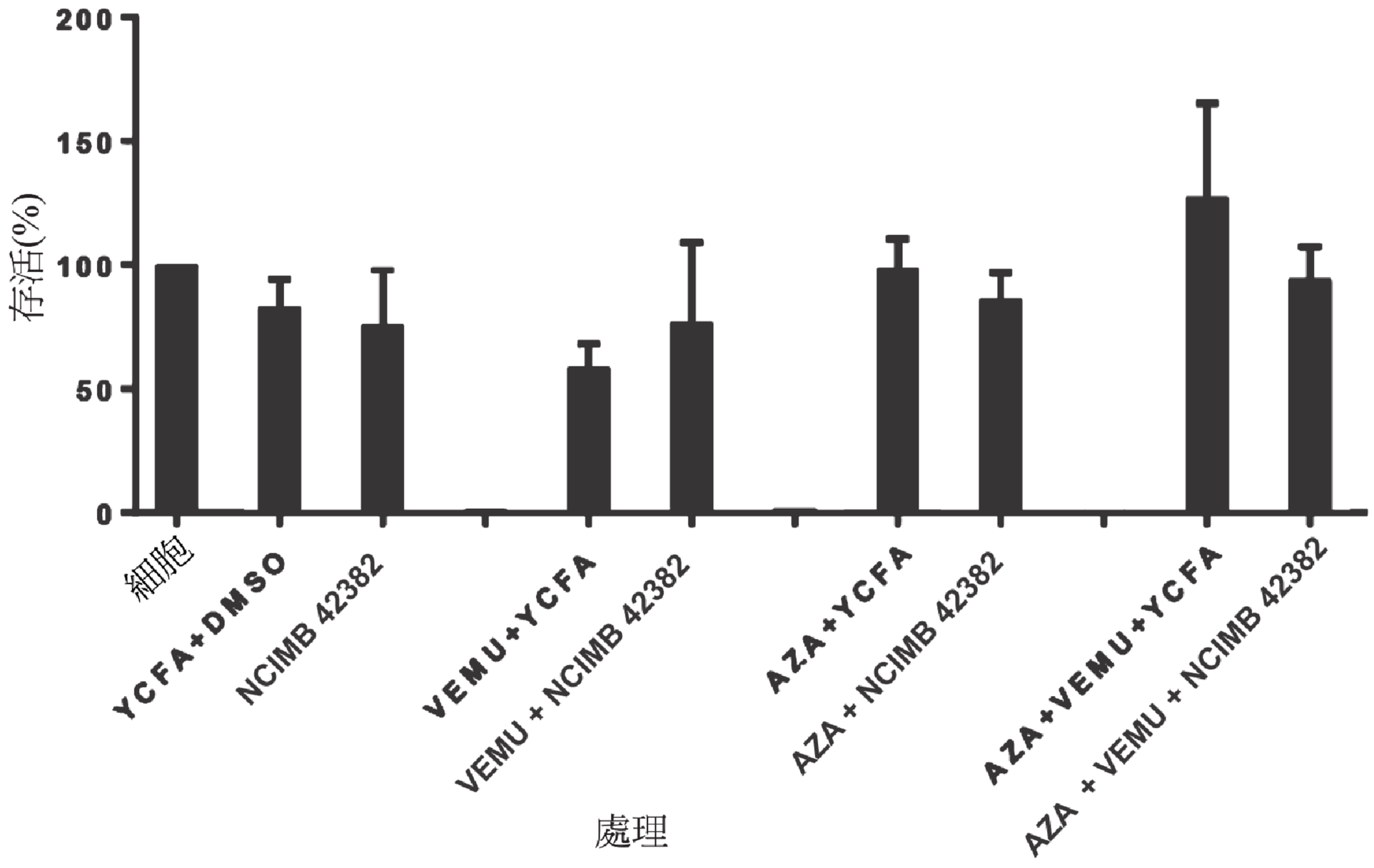
【第 27 項】　如申請專利範圍第 22 項至第 26 項中任一項之供使用之組成物，其中相較於來自未患癌症之個體之相同體積的 PBMC，該個體在一定體積 PBMC 內具有升高數目之漿細胞性樹狀細胞(pDC)。

【發明圖式】

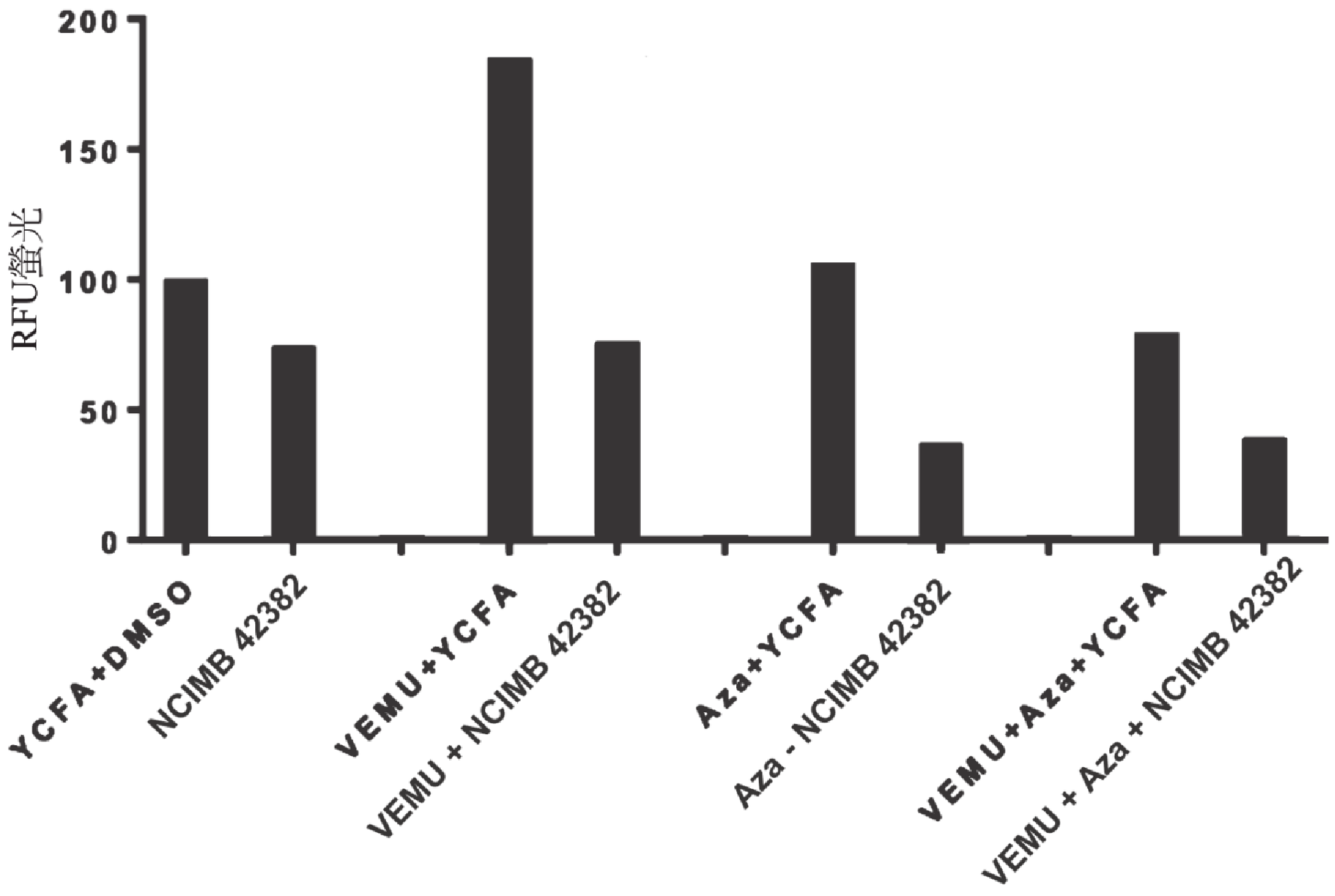

SKMEL2細胞株 - MAP2基因表現
SKMEL2-NCIMB 42382
-MAP2-n=3
相對於GAPDH之倍數變化
6
4
2
0
細胞
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU - NCIMB 42382
Aza-c+YCFA
AzaC - NCIMB 42382
VEMU+AzaC+YCFA
VEMU + AzaC - NCIMB 42382
處理

【圖 1】

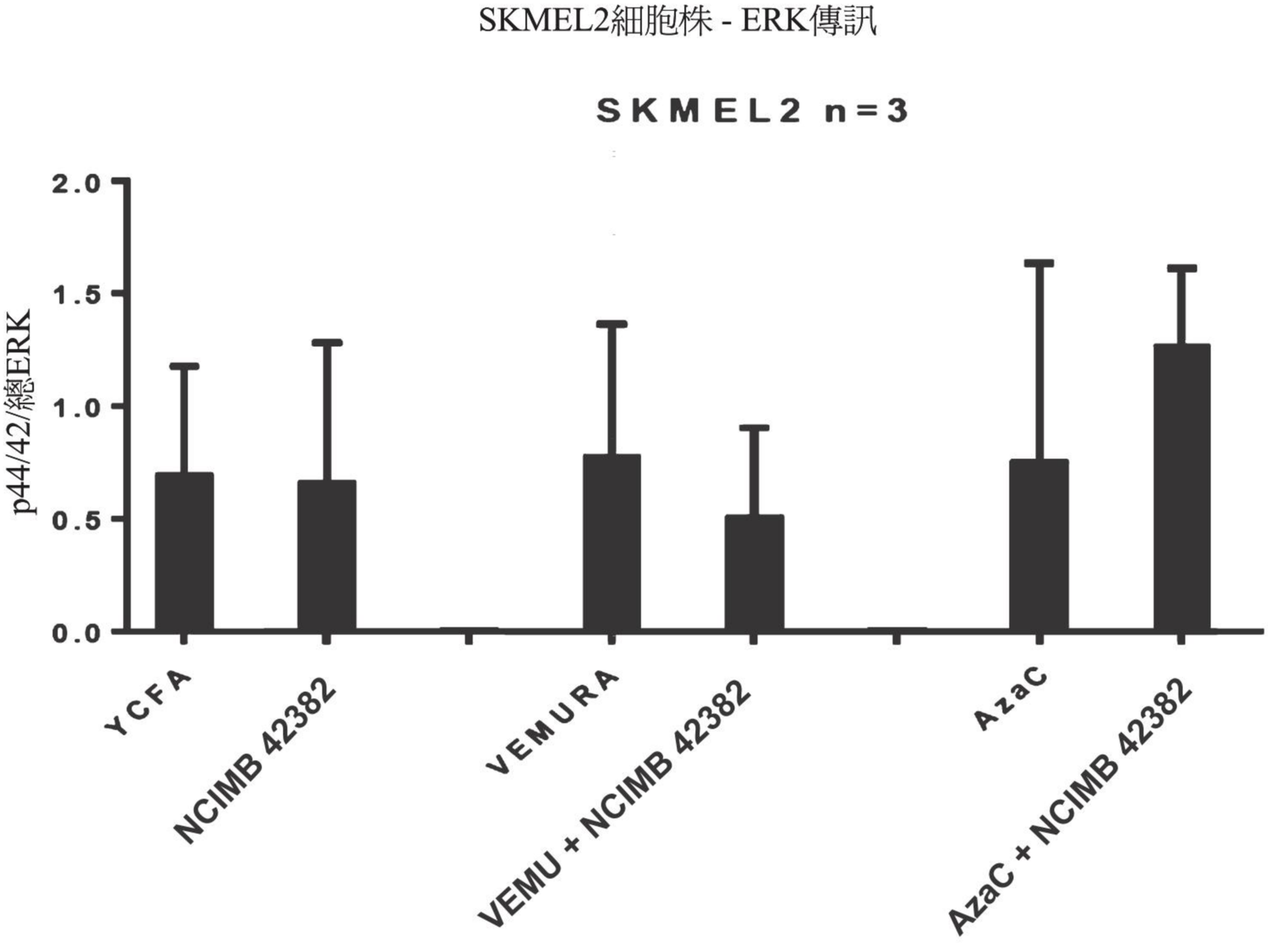
SKMEL2細胞株 - 同本繁殖存活

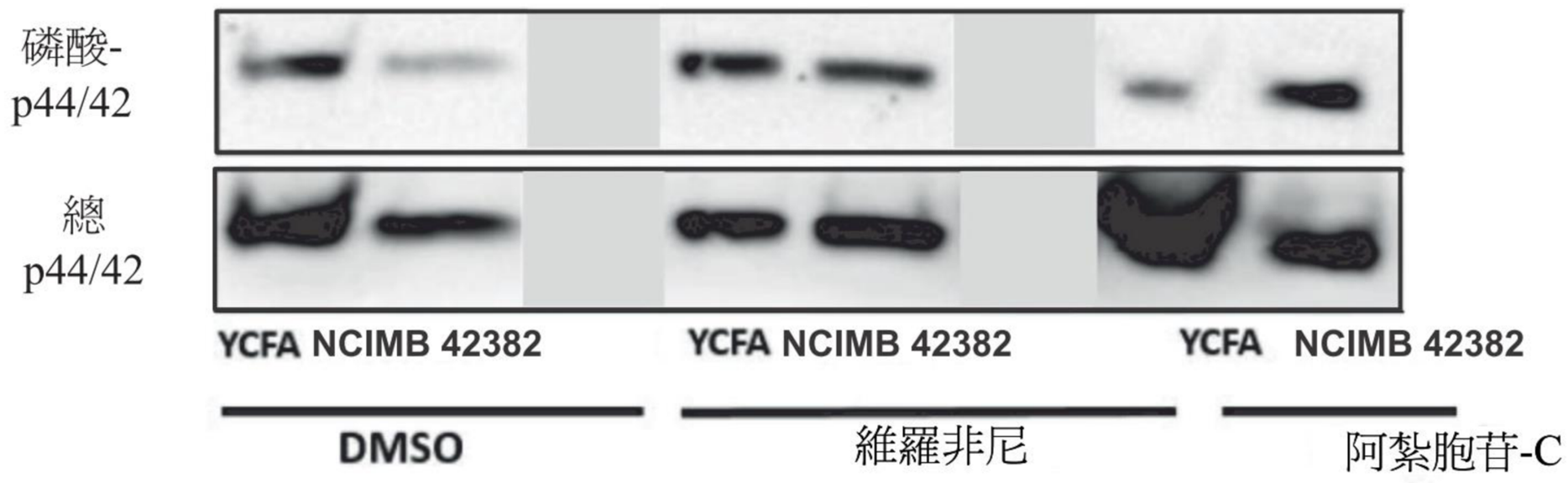


【圖 2】

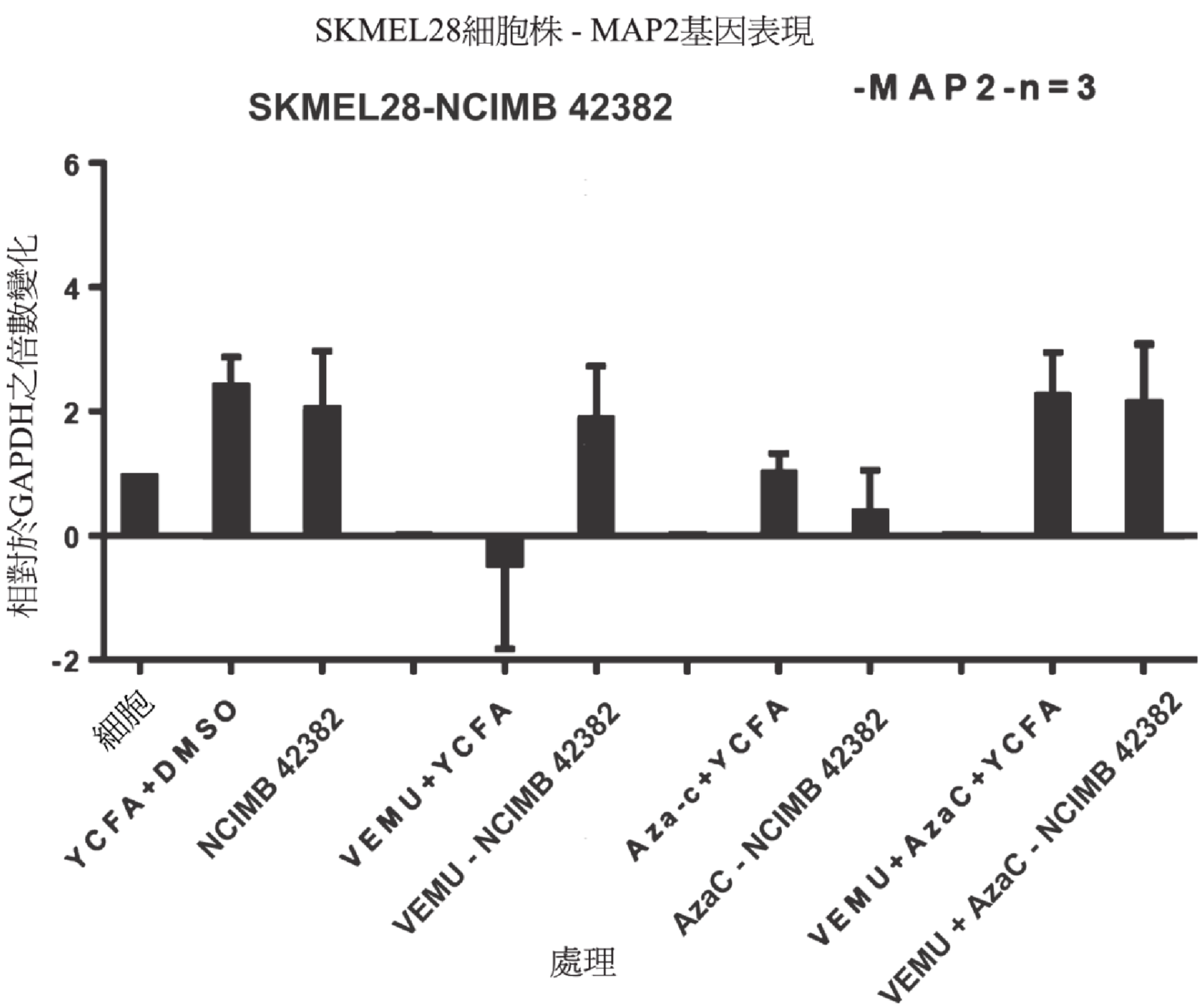

SKMEL2細胞株 - 軟瓊脂生長
SKMEL2軟瓊脂檢定 n = 1 -NCIMB 42382
RFU螢光
200
150
100
50
0
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU + NCIMB 42382
Aza+YCFA
Aza - NCIMB 42382
VEMU+Aza+YCFA
VEMU + Aza + NCIMB 42382
處理

【圖 3】

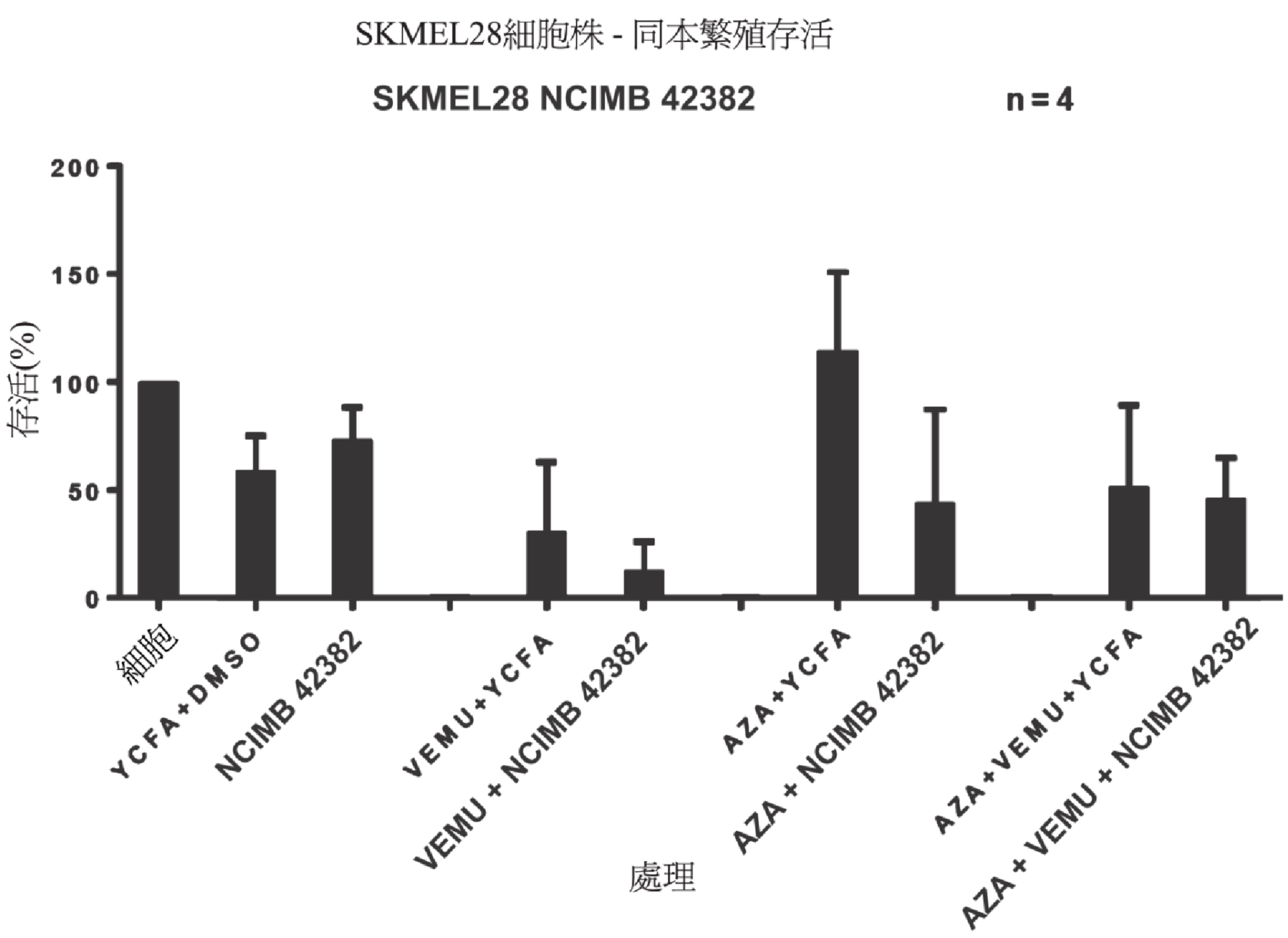

SKMEL2細胞株 - ERK傳訊
SKMEL2 n=3
p44/42/總ERK
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
YCFA
NCIMB 42382
VEMURA
VEMU + NCIMB 42382
AzaC
AzaC + NCIMB 42382


磷酸-
p44/42
總
p44/42
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
DMSO
維羅非尼
阿紮胞苷-C

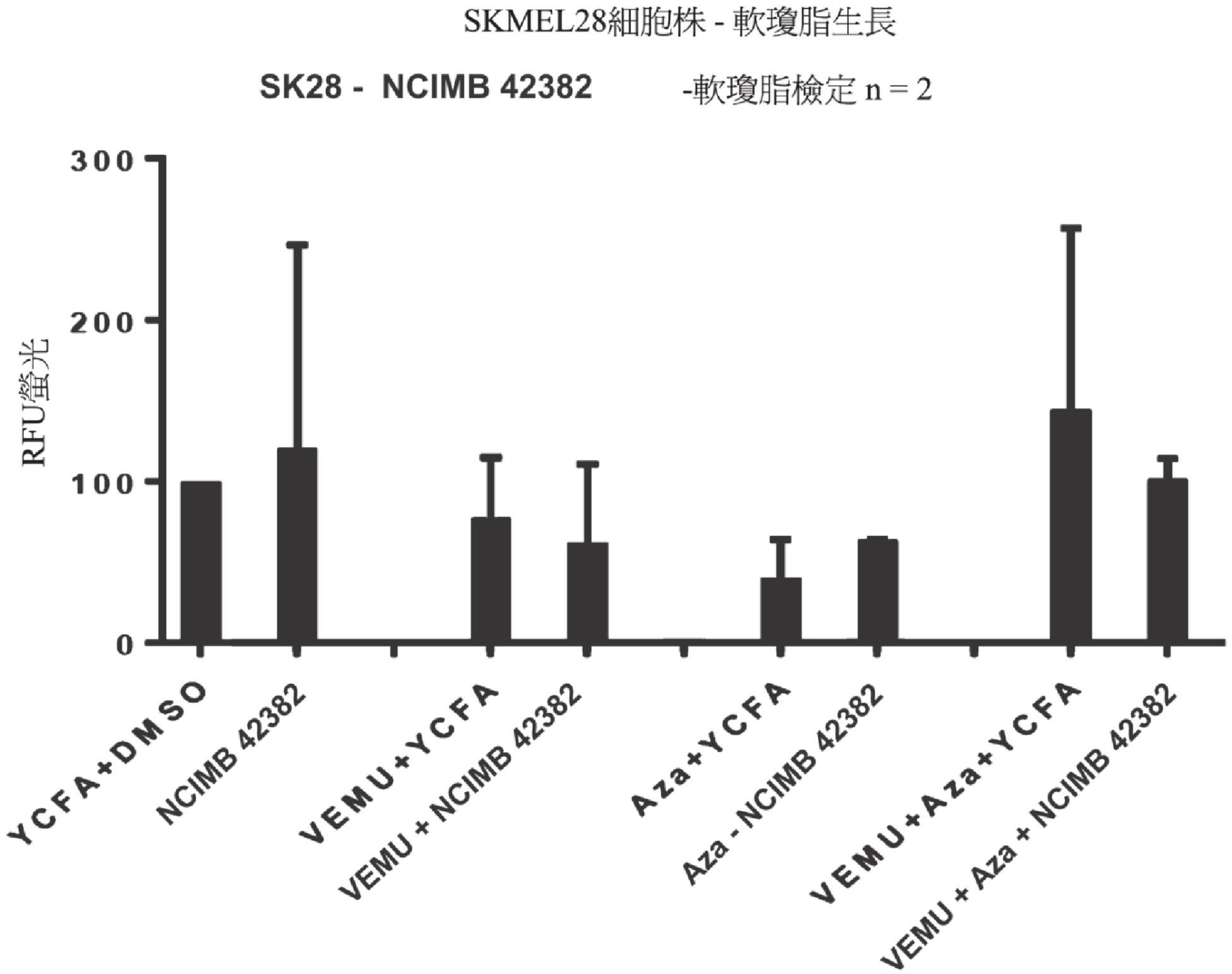
【圖 4】


SKMEL28細胞株 - MAP2基因表現
SKMEL28-NCIMB 42382
-MAP2-n=3
相對於GAPDH之倍數變化
6
4
2
0
-2
細胞
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU - NCIMB 42382
Aza-c+YCFA
AzaC - NCIMB 42382
VEMU+AzaC+YCFA
VEMU + AzaC - NCIMB 42382
處理

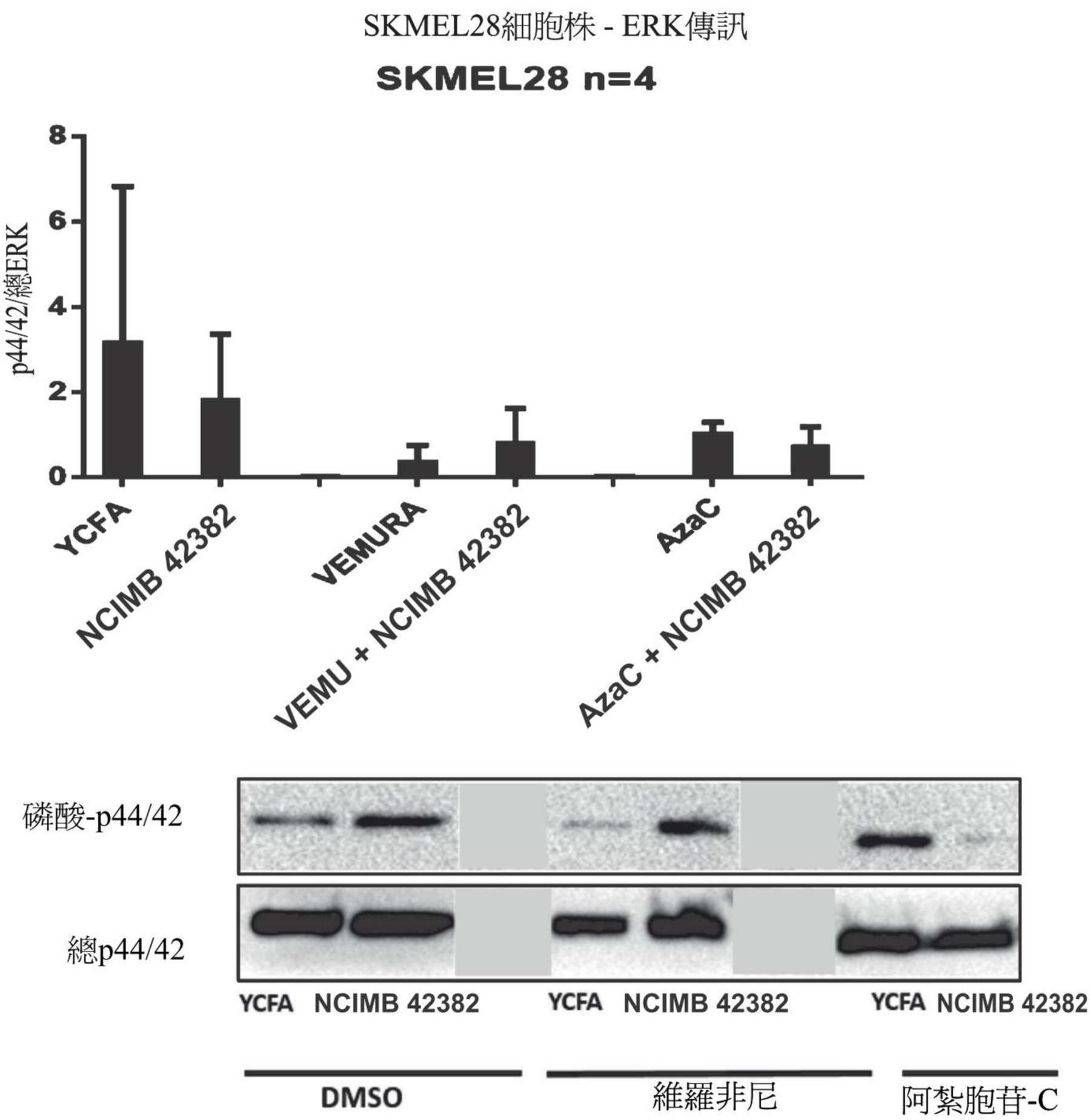
【圖 5】


SKMEL28細胞株 - 同本繁殖存活
SKMEL28 NCIMB 42382
n = 4
存活(%)
200
150
100
50
0
細胞
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU + NCIMB 42382
AZA+YCFA
AZA + NCIMB 42382
AZA+VEMU+YCFA
AZA + VEMU + NCIMB 42382
處理

【圖 6】

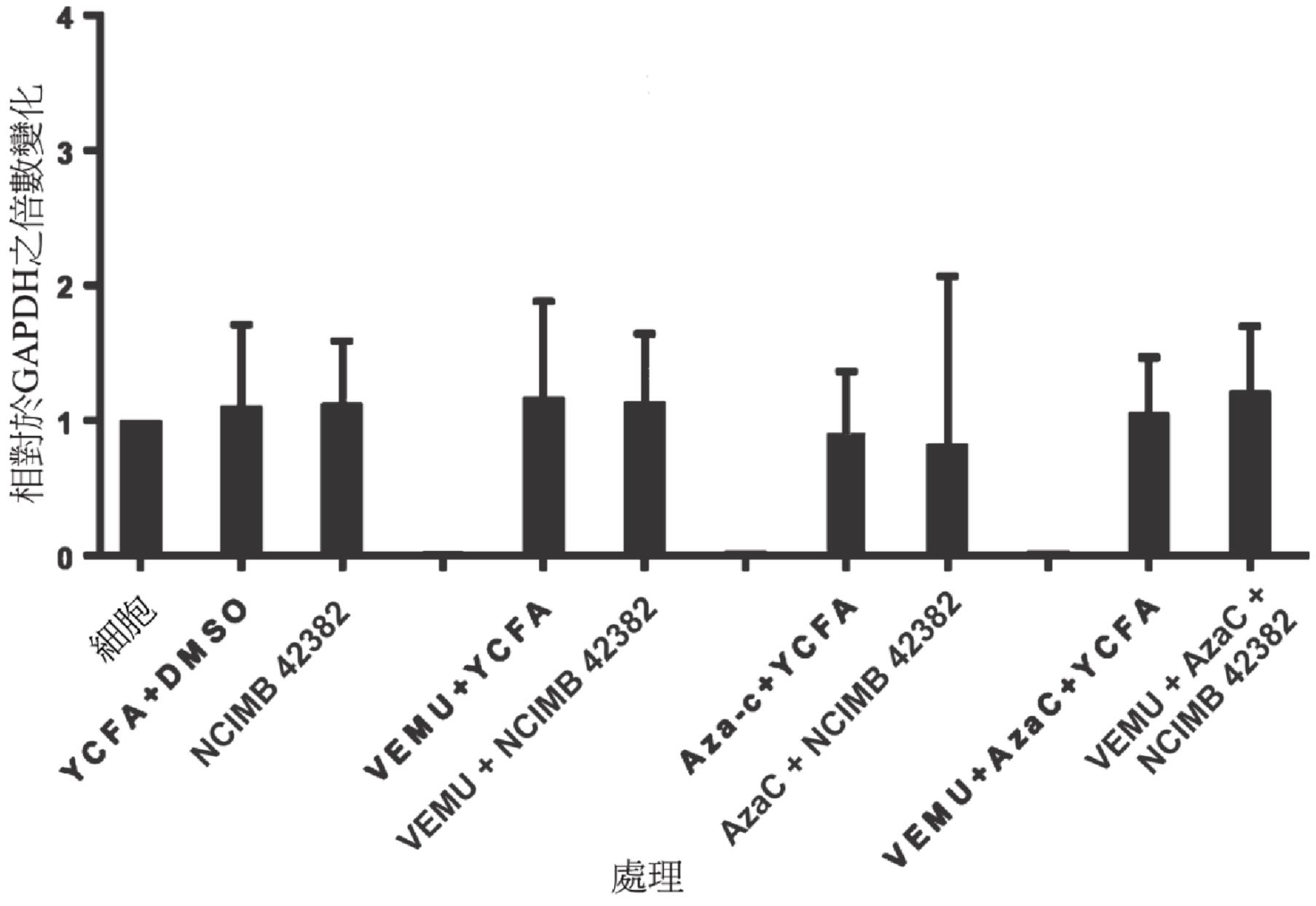

SKMEL28細胞株 - 軟瓊脂生長
SK28 - NCIMB 42382
-軟瓊脂檢定 n = 2
RFU螢光
300
200
100
0
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU + NCIMB 42382
Aza+YCFA
Aza - NCIMB 42382
VEMU+Aza+YCFA
VEMU + Aza + NCIMB 42382
處理

【圖 7】


SKMEL28細胞株 - ERK傳訊
SKMEL28 n=4
p44/42/總ERK
8
6
4
2
0
YCFA
NCIMB 42382
VEMURA
VEMU + NCIMB 42382
AzaC
AzaC + NCIMB 42382
磷酸-p44/42
總p44/42
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
DMSO
維羅非尼
阿紮胞苷-C

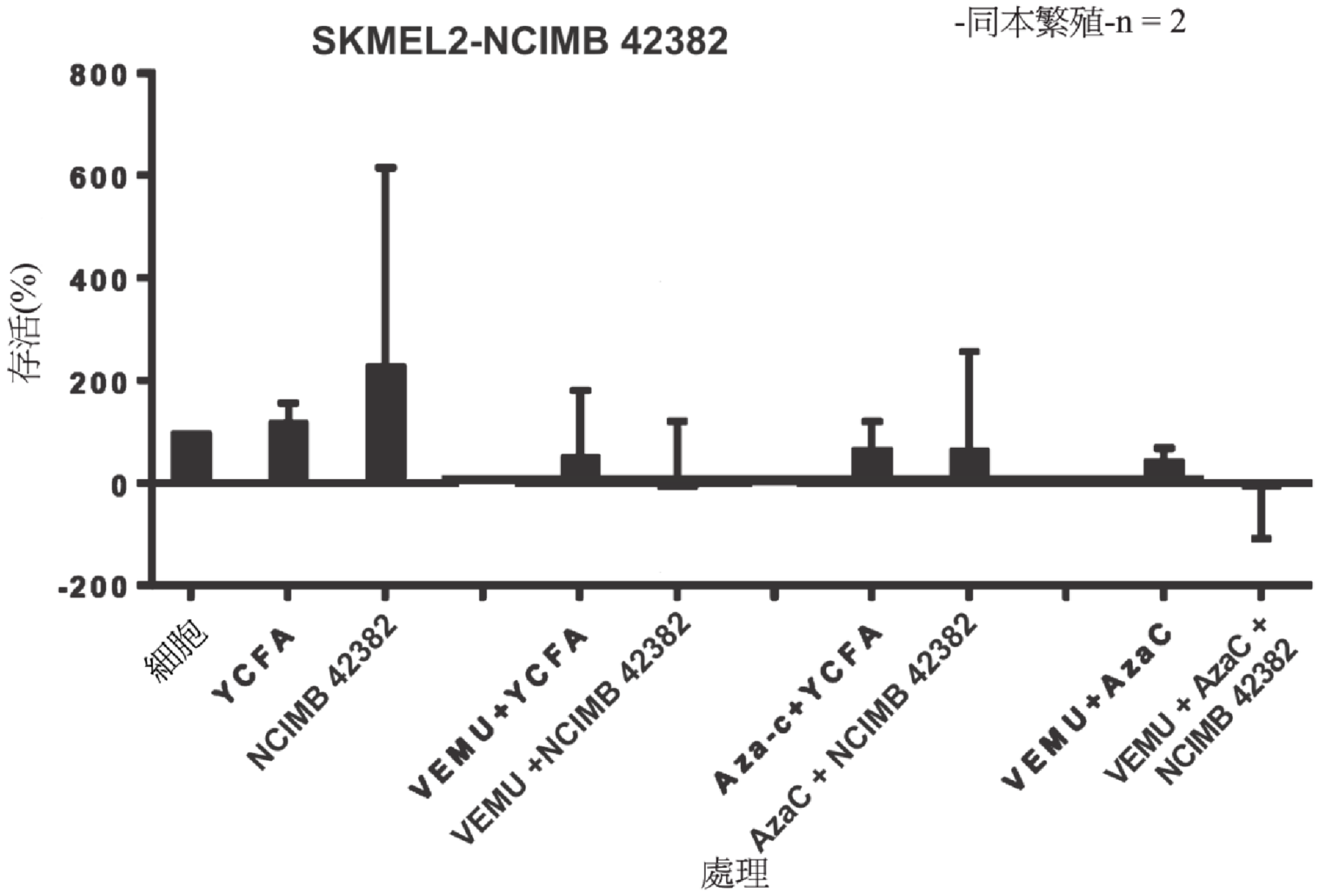
【圖 8】

SKMEL31細胞株 - MAP2基因表現

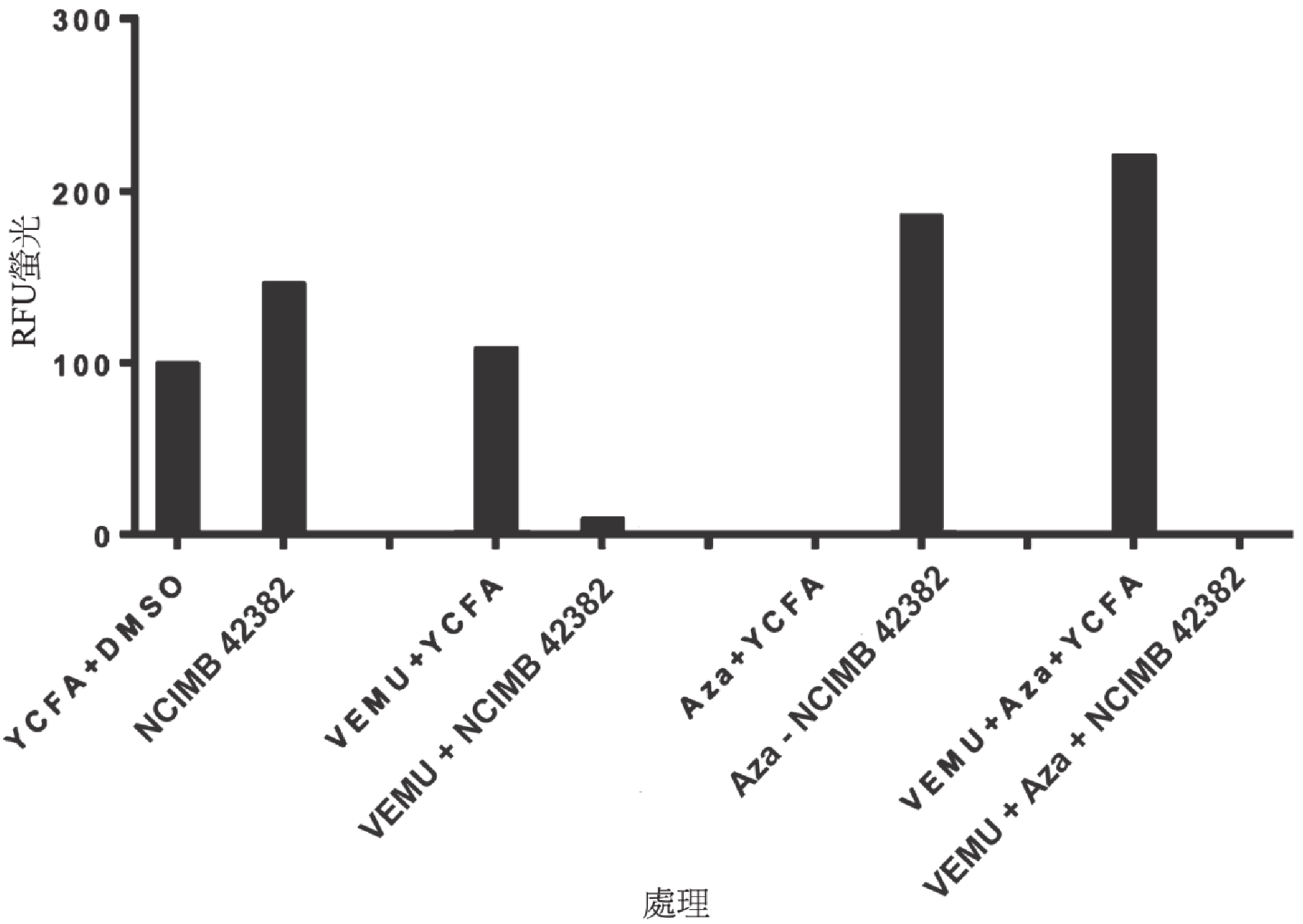


【圖 9】

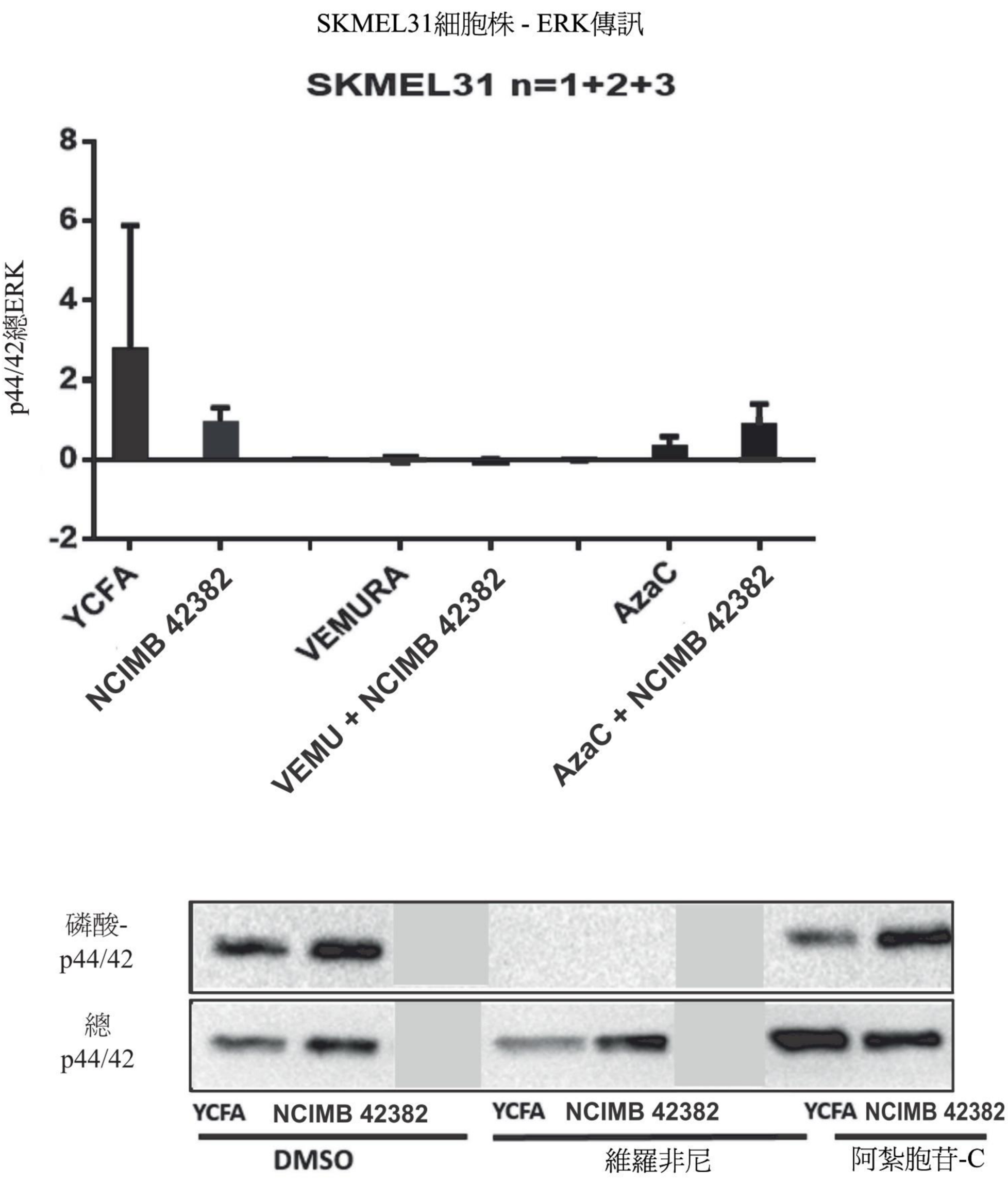
SKMEL31細胞株 - 同本繁殖存活



【圖 10】

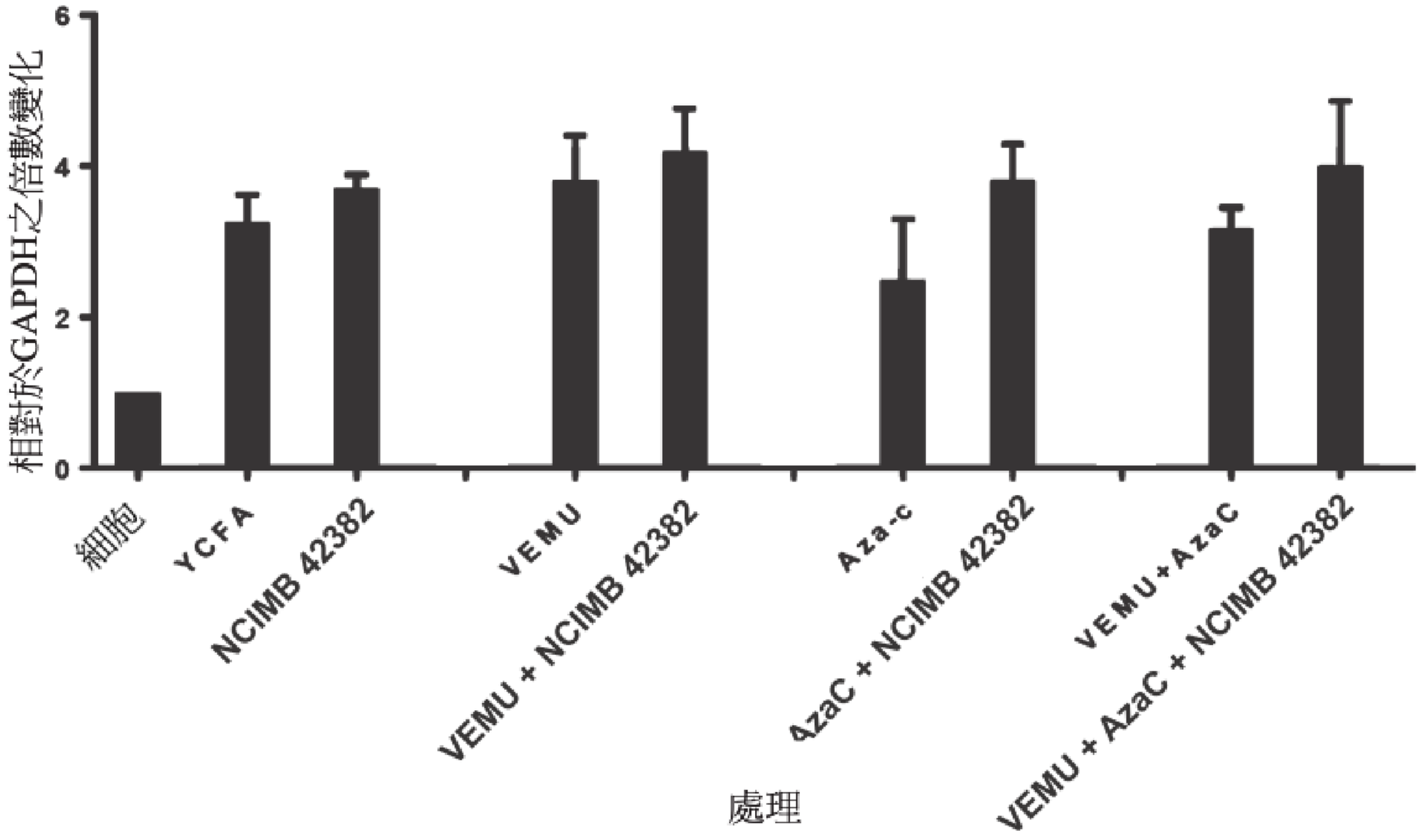

SKMEL31細胞株 - 軟瓊脂生長
SK31n=1- NCIMB 42382 -軟瓊脂檢定
RFU螢光
300
200
100
0
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU + NCIMB 42382
Aza+YCFA
Aza - NCIMB 42382
VEMU+Aza+YCFA
VEMU + Aza + NCIMB 42382
處理

【圖 11】


SKMEL31細胞株 - ERK傳訊
SKMEL31 n=1+2+3
p44/42總ERK
8
6
4
2
0
-2
YCFA
NCIMB 42382
VEMURA
VEMU + NCIMB 42382
AzaC
AzaC + NCIMB 42382
磷酸-p44/42
總p44/42
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
DMSO
維羅非尼
阿紮胞苷-C

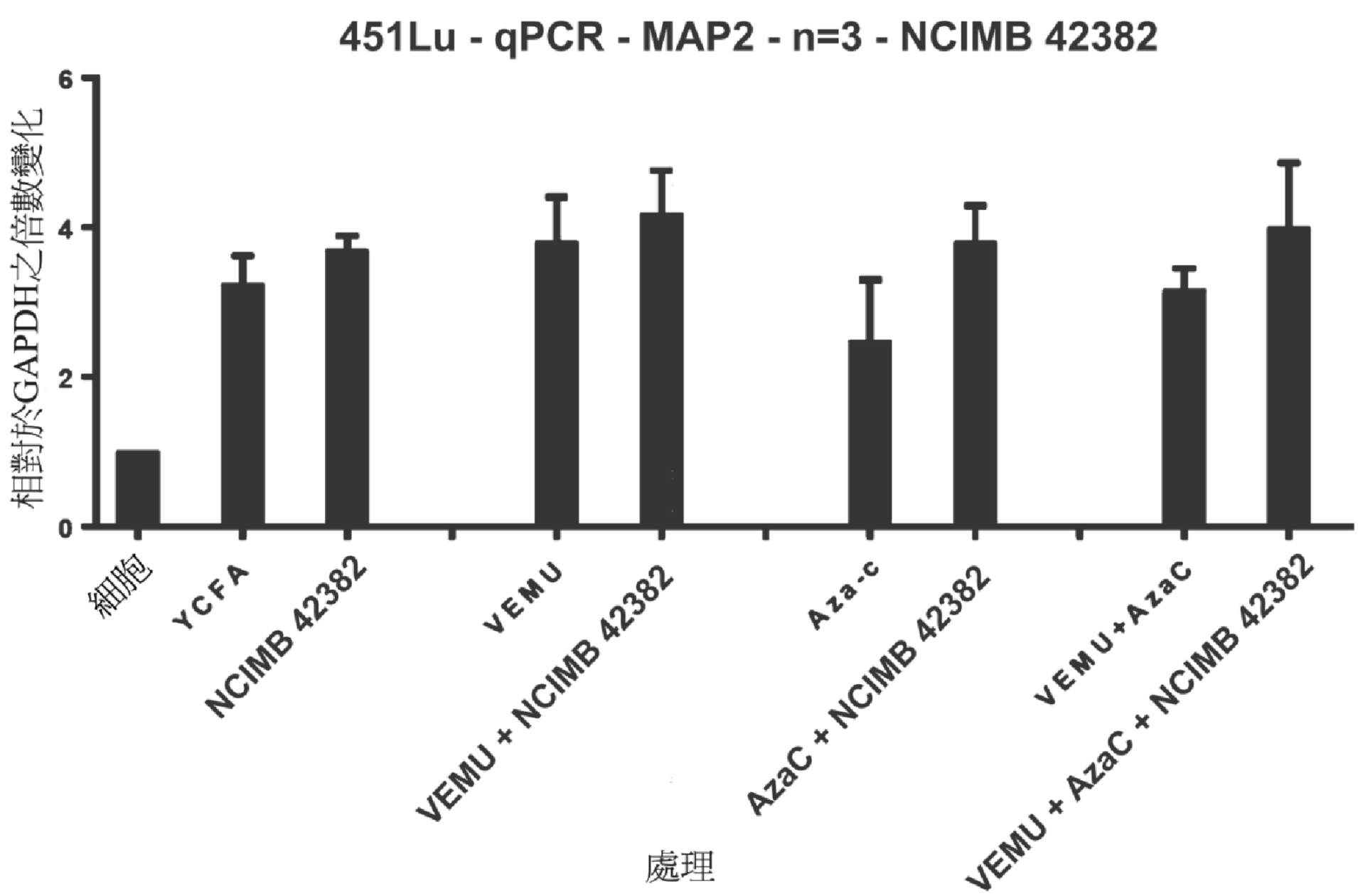
【圖 12】

451Lu細胞株 - MAP2基因表現

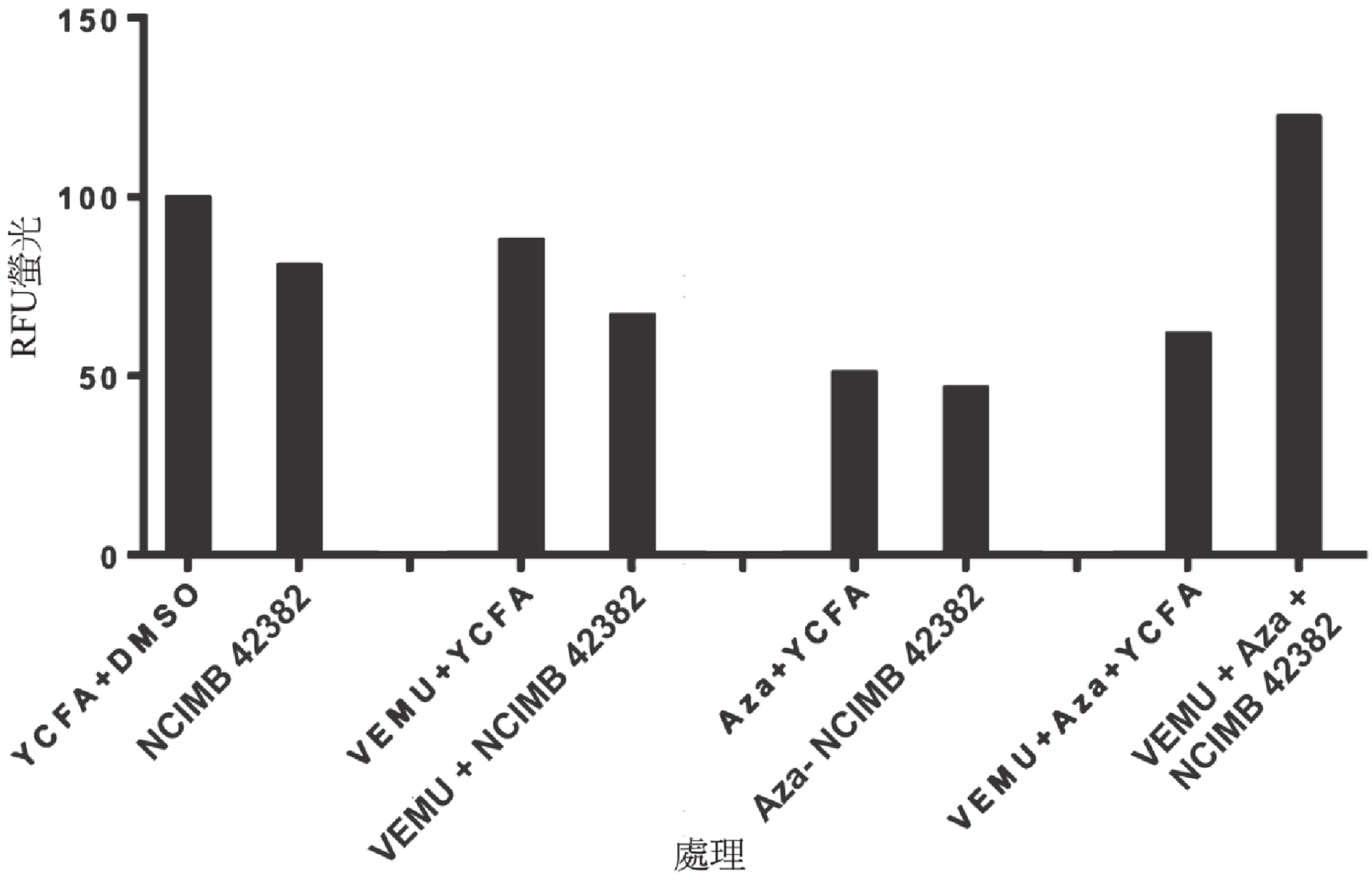


【圖 13】

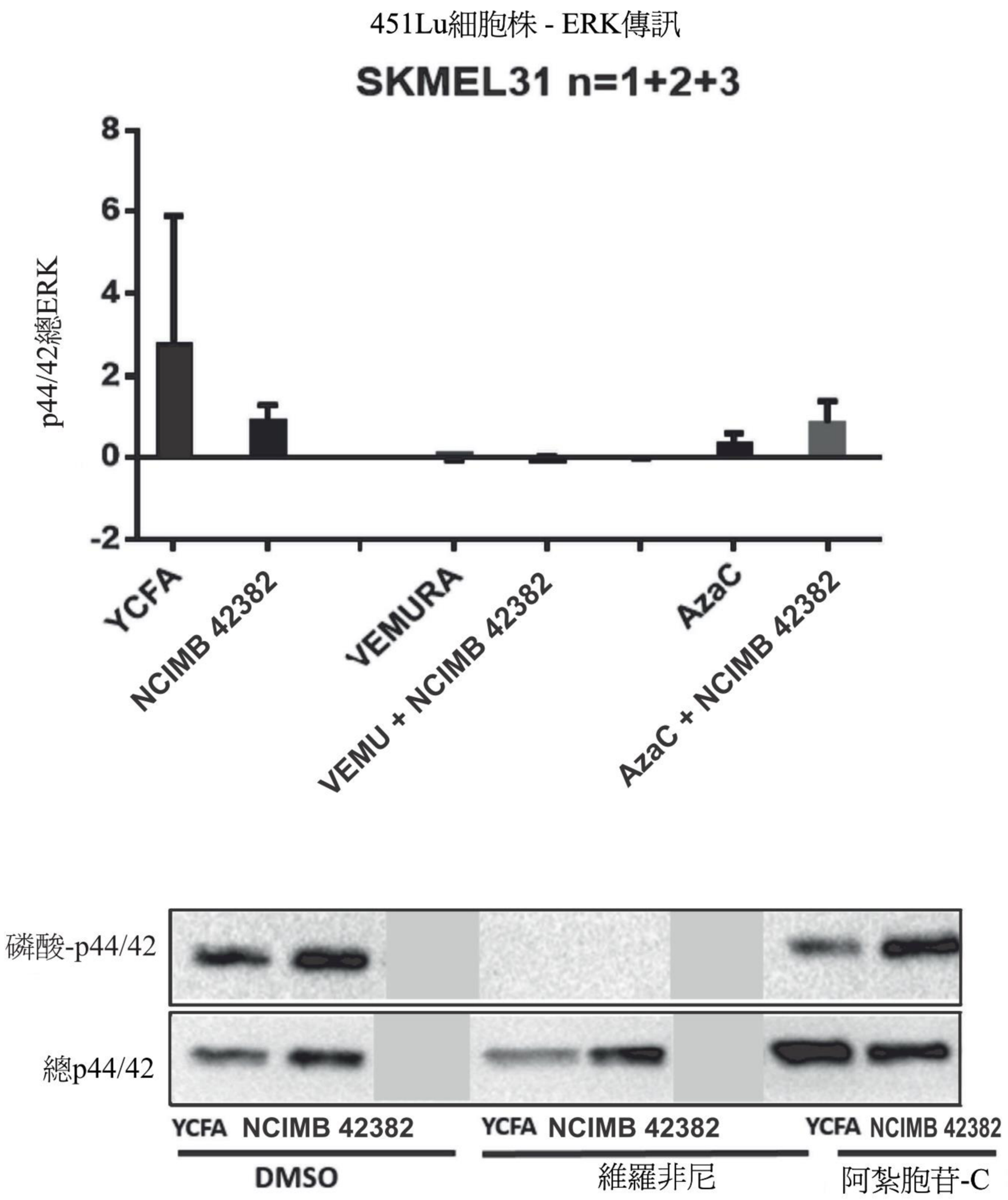
451Lu細胞株 - 同本繁殖存活



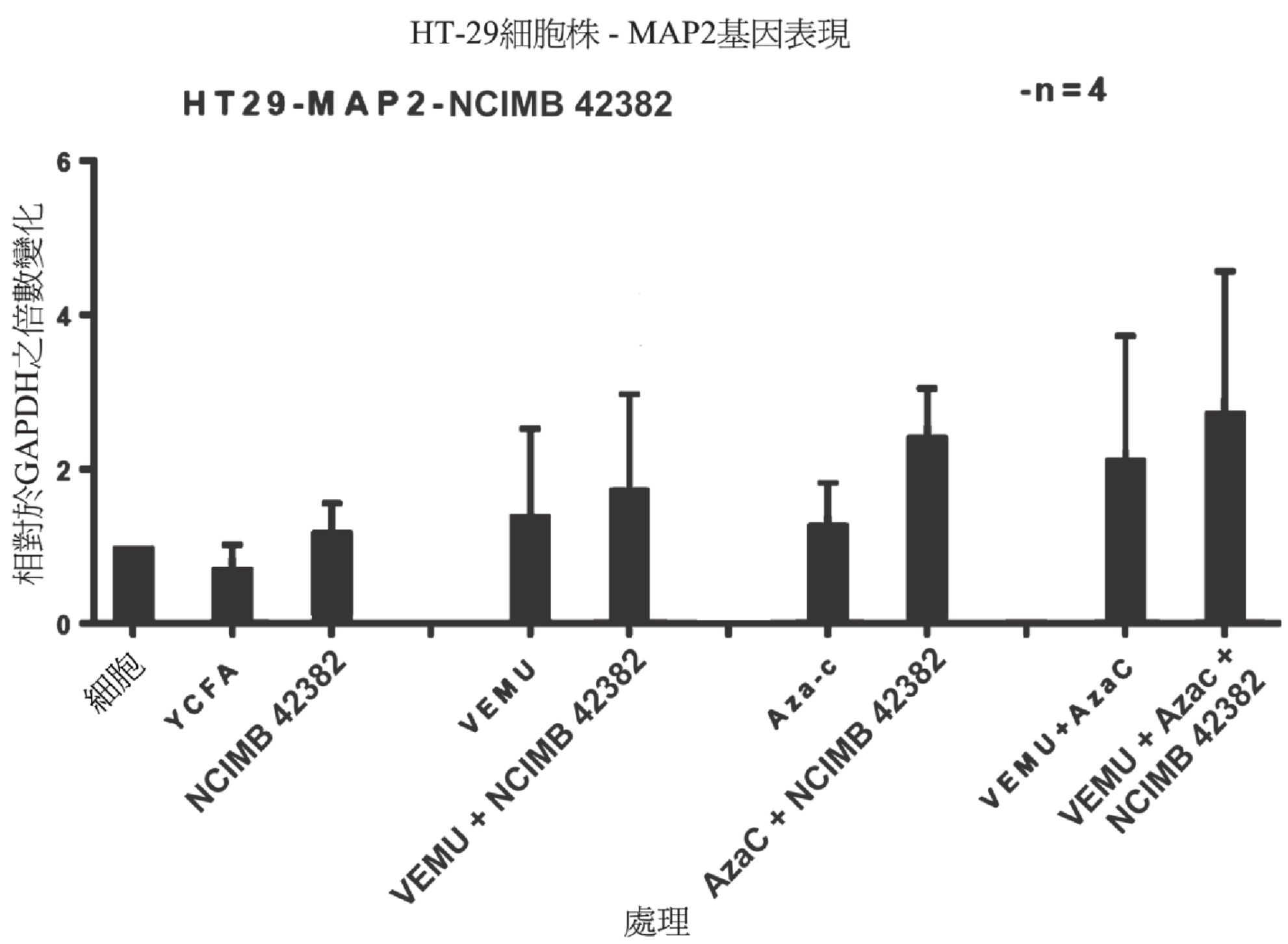
【圖 14】


451Lu細胞株 - 軟瓊脂生長
451Lu -軟瓊脂檢定 n = 1
RFU螢光
150
100
50
0
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU + NCIMB 42382
Aza+YCFA
Aza- NCIMB 42382
VEMU+Aza+YCFA
VEMU + Aza + NCIMB 42382
處理

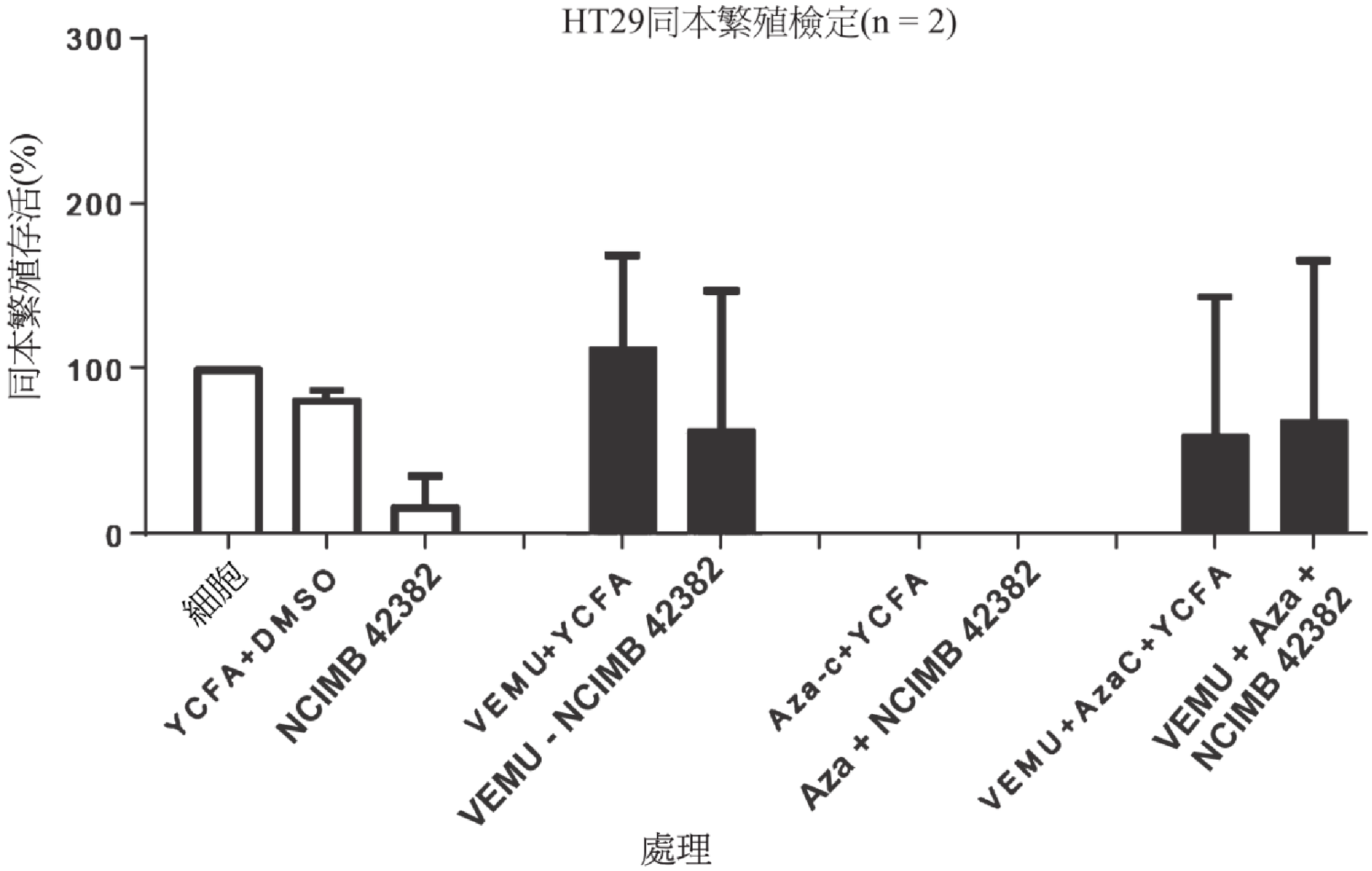
【圖 15】


451Lu細胞株 - ERK傳訊
SKMEL31 n=1+2+3
p44/42總ERK
8
6
4
2
0
-2
YCFA
NCIMB 42382
VEMURA
VEMU + NCIMB 42382
AzaC
AzaC + NCIMB 42382
磷酸-p44/42
總p44/42
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
DMSO
維羅非尼
阿紮胞苷-C

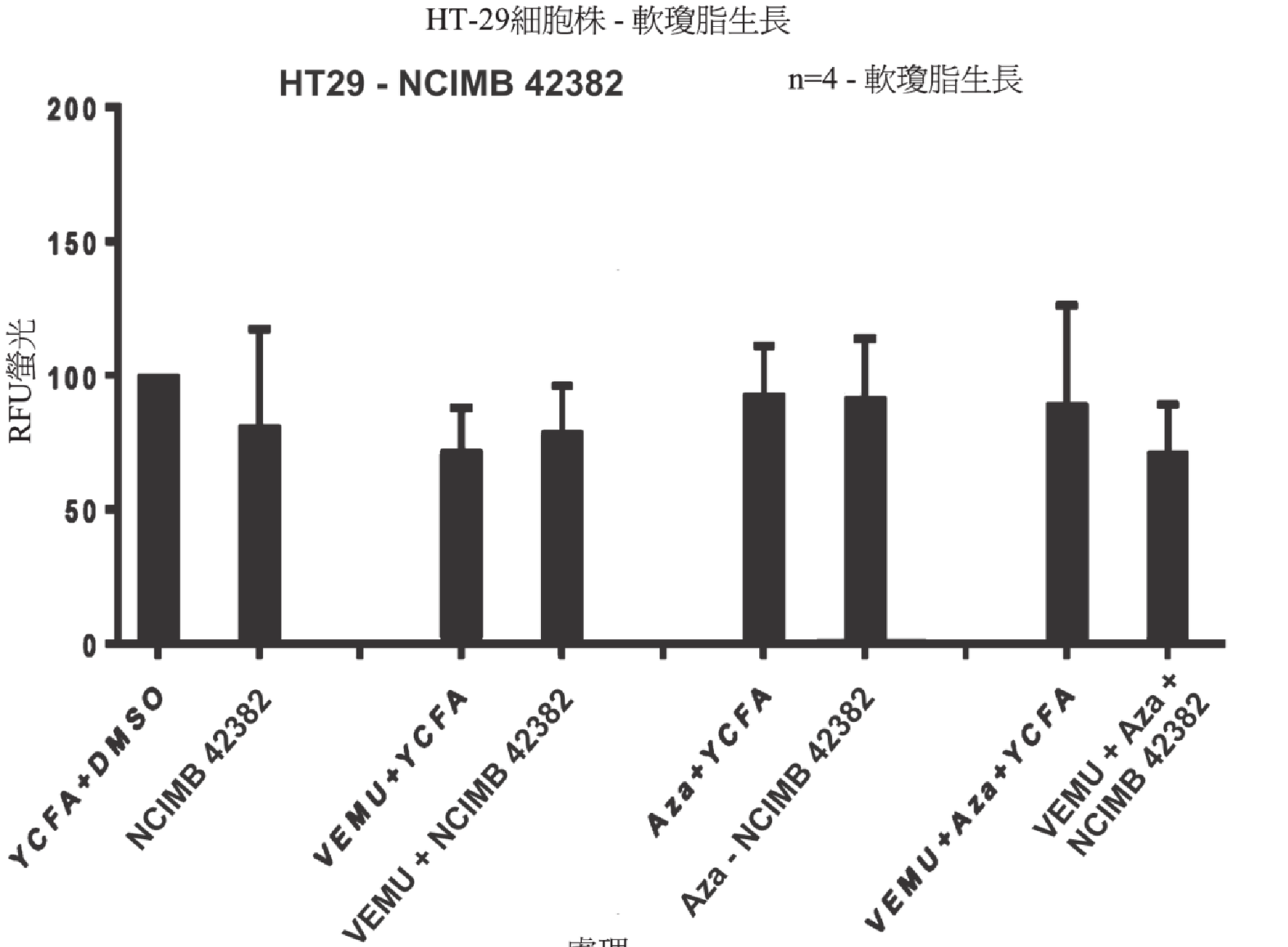
【圖 16】


HT-29細胞株 - MAP2基因表現
HT29-MAP2-NCIMB 42382
-n=4
相對於GAPDH之倍數變化
6
4
2
0
細胞
YCFA
NCIMB 42382
VEMU
VEMU + NCIMB 42382
Aza-c
AzaC + NCIMB 42382
VEMU+AzaC
VEMU + Azac + NCIMB 42382
處理

【圖 17】

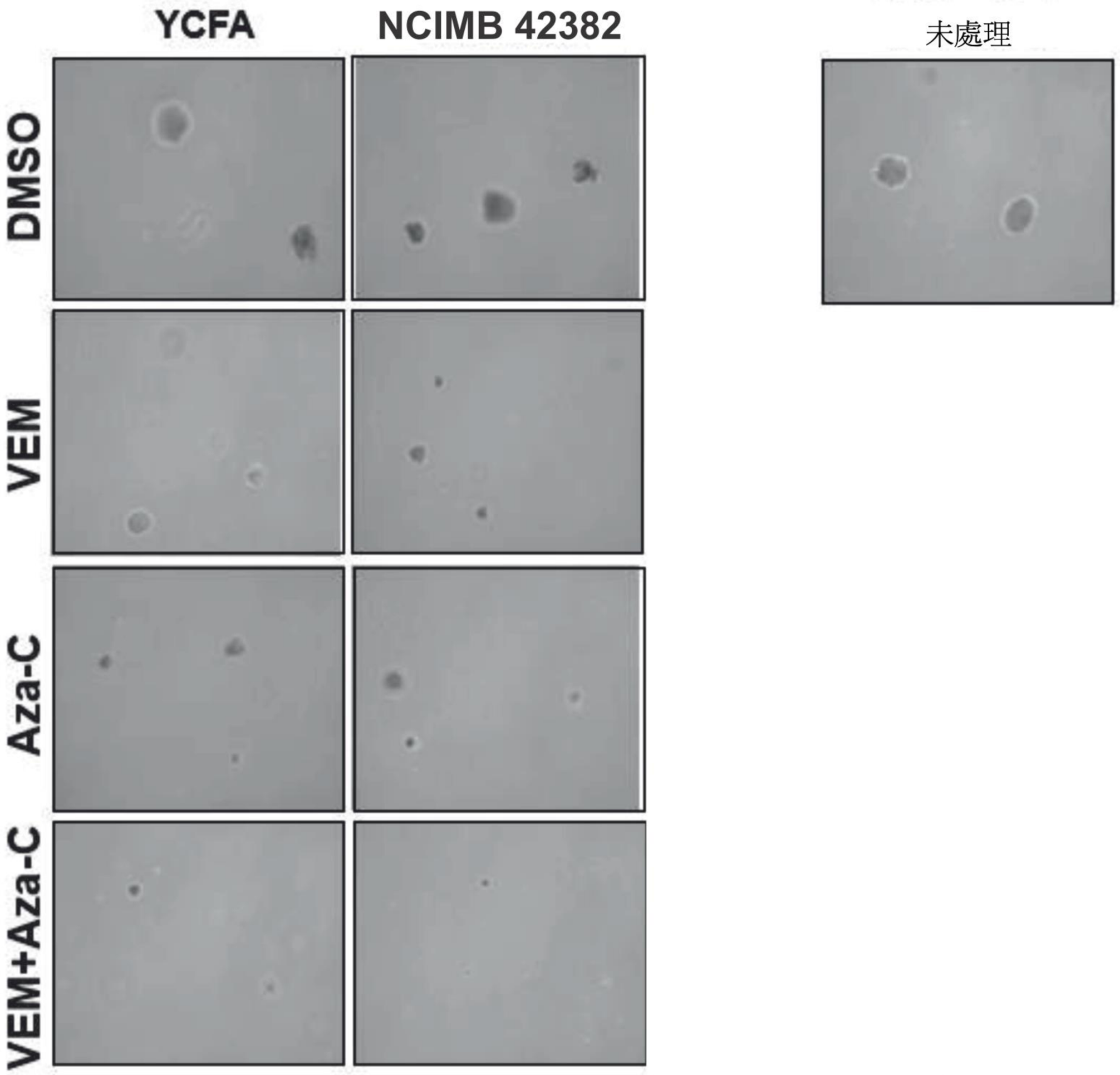

HT-29細胞株 - 同本繁殖存活
HT29同本繁殖檢定(n = 2)
同本繁殖存活(%)
300
200
100
0
細胞
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU - NCIMB 42382
Aza-c+YCFA
Aza + NCIMB 42382
VEMU+AzaC+YCFA
VEMU + Aza + NCIMB 42382
處理

【圖 18】

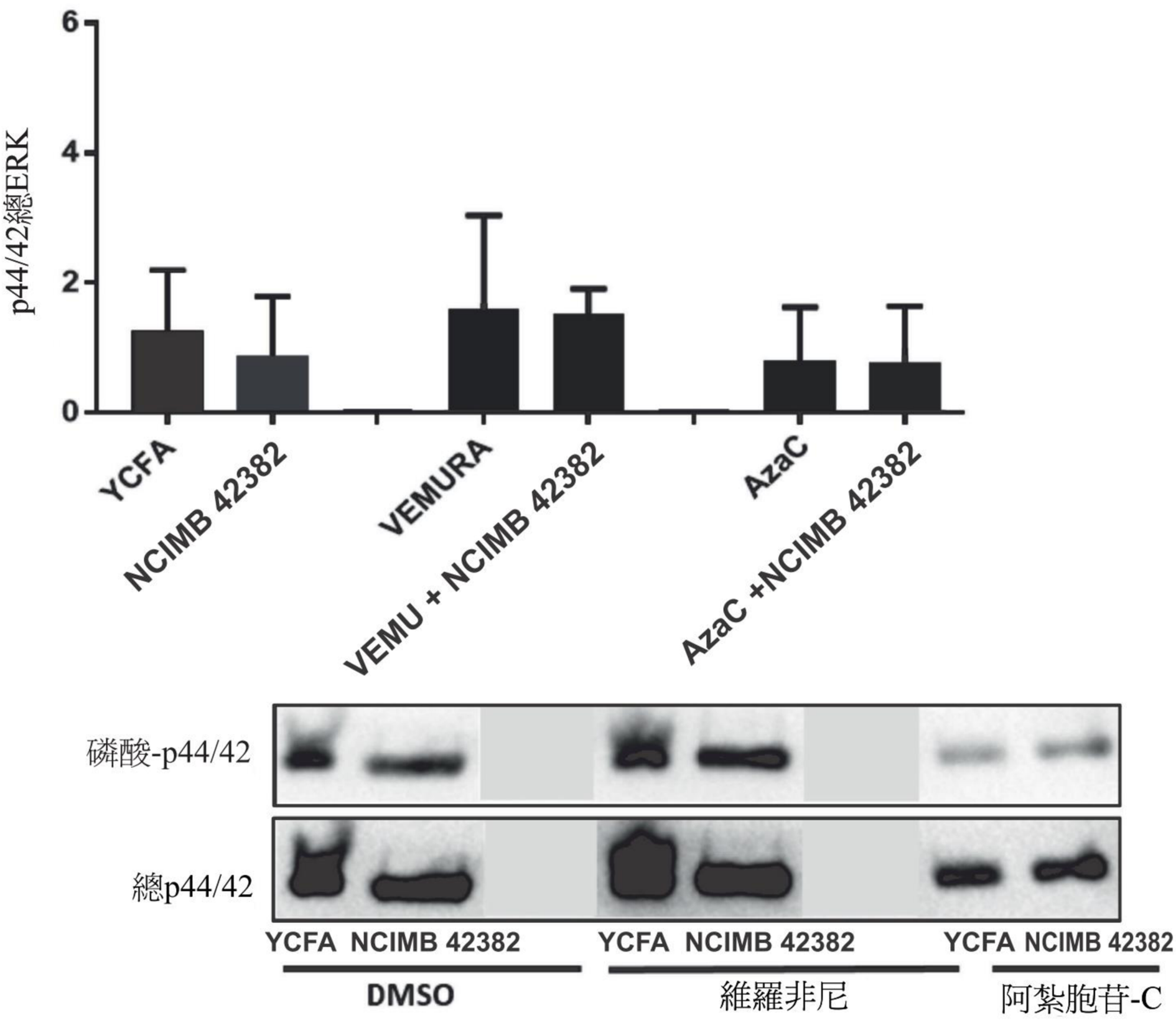

HT-29細胞株 - 軟瓊脂生長
HT29 - NCIMB 42382
n=4 - 軟瓊脂生長
RFU螢光
200
150
100
50
0
YCFA+DMSO
NCIMB 42382
VEMU+YCFA
VEMU + NCIMB 42382
Aza+YCFA
Aza - NCIMB 42382
VEMU+Aza+YCFA
VEMU + Aza + NCIMB 42382
處理

【圖 19A】

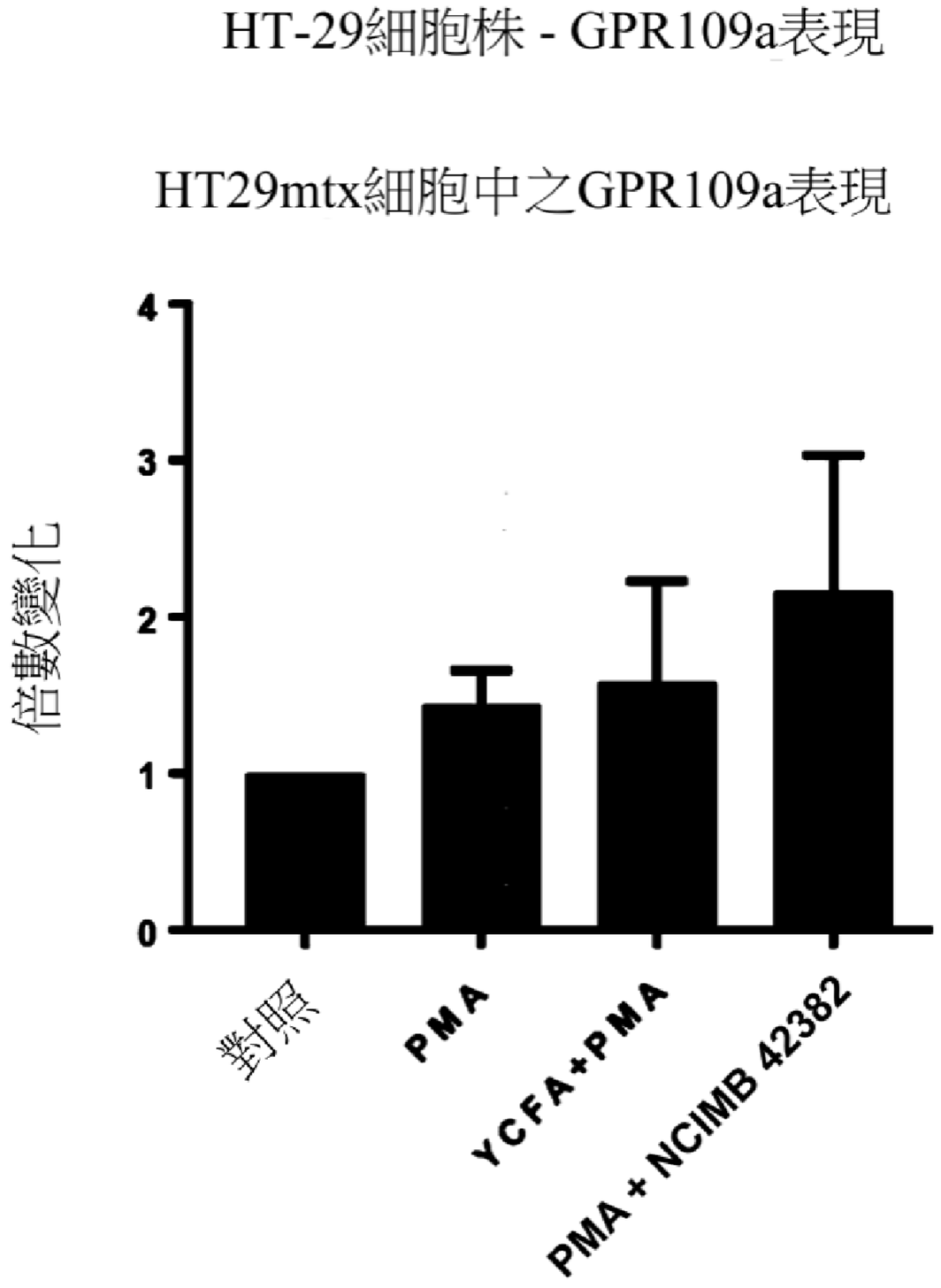
HT-29細胞株 - 軟瓊脂生長(處理之後的菌落)



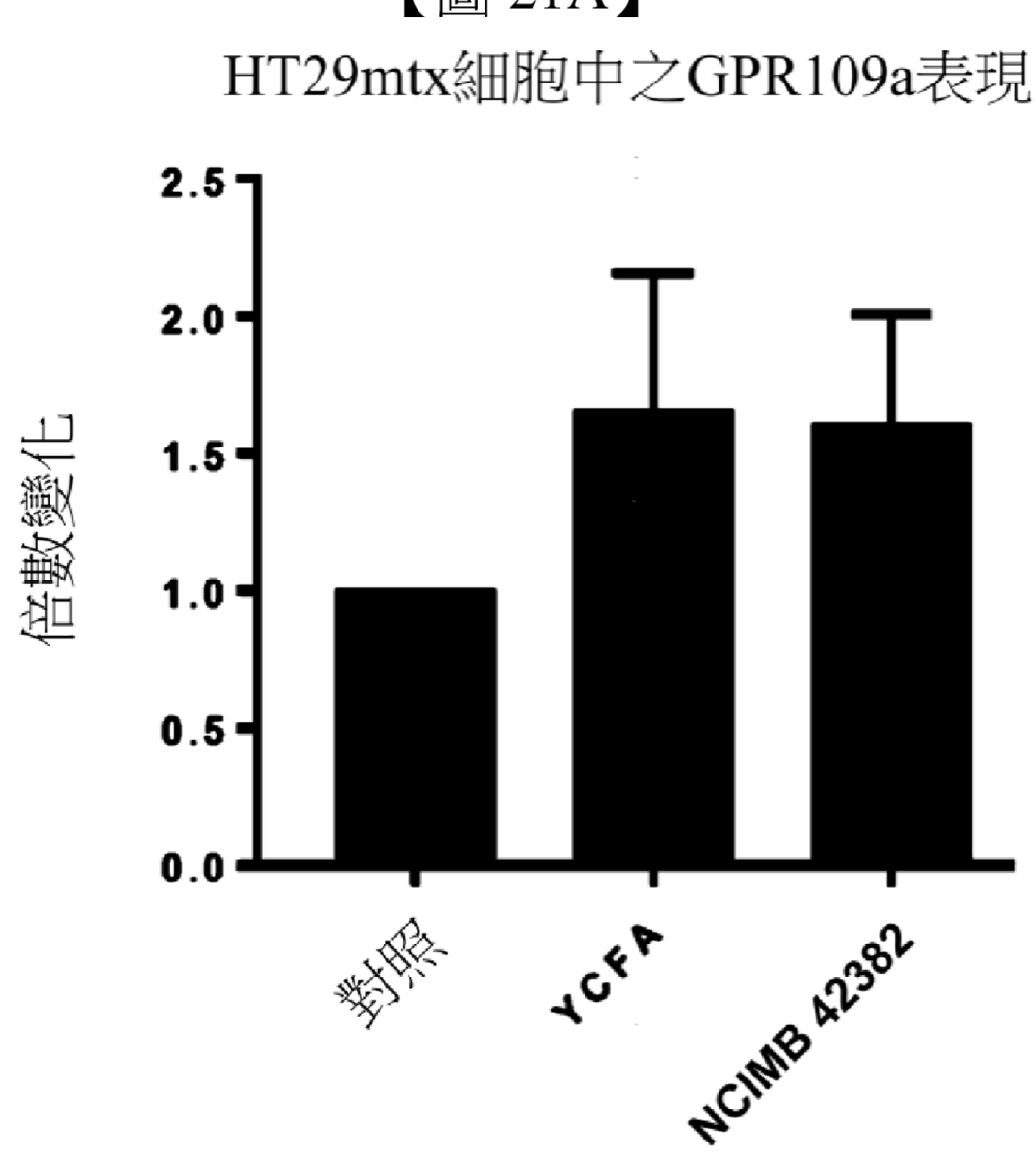
【圖 19B】


HT 29細胞株 - ERK傳訊
HT29 n=3
p44/42總ERK
6
4
2
0
YCFA
NCIMB 42382
VEMURA
VEMU + NCIMB 42382
AzaC
AzaC +NCIMB 42382
磷酸-p44/42
總p44/42
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
YCFA NCIMB 42382
DMSO
維羅非尼
阿紮胞苷-C

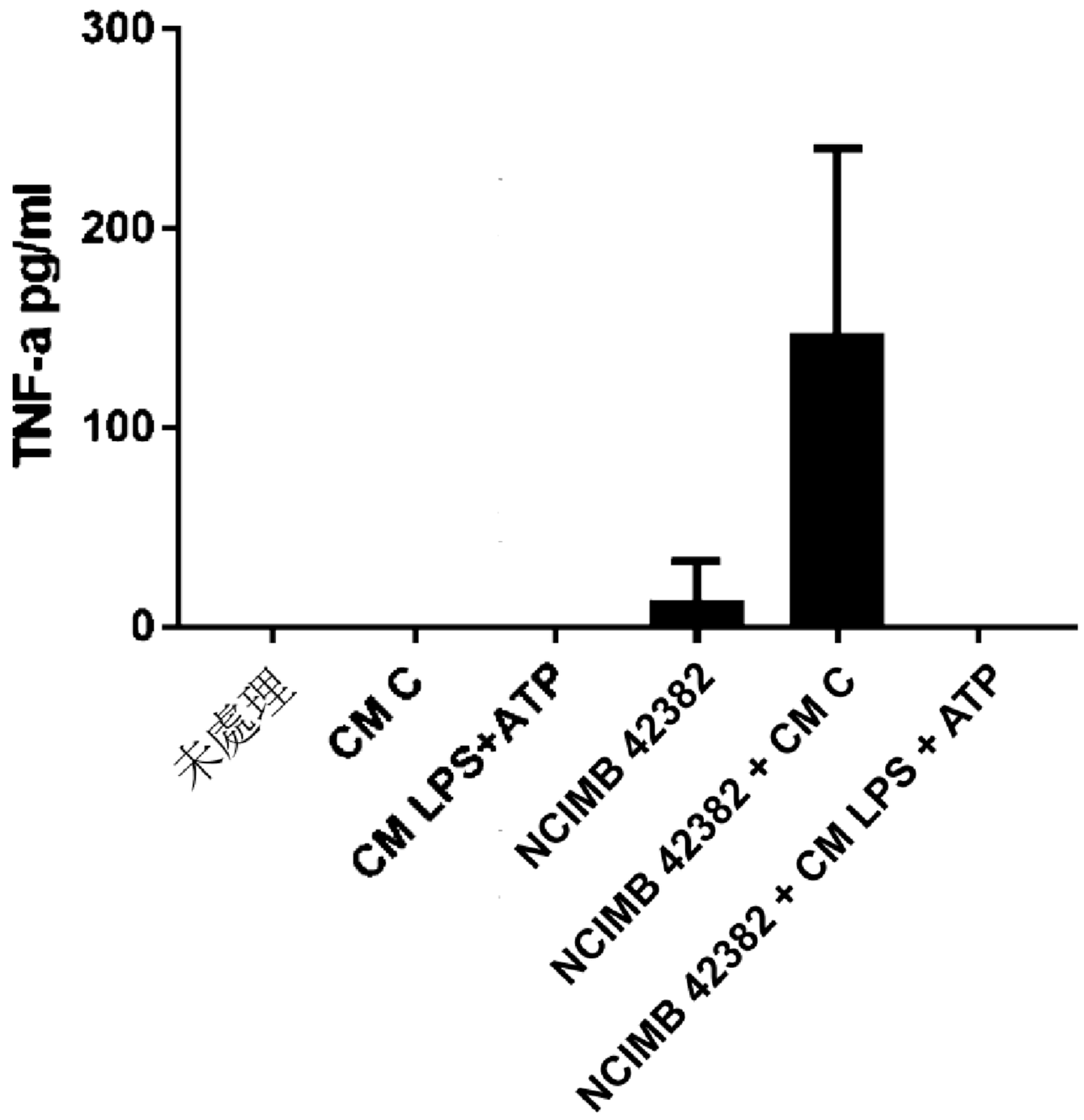
【圖 20】


HT-29細胞株 - GPR109a表現
HT29mtx細胞中之GPR109a表現
倍數變化
4
3
2
1
0
對照
PMA
YCFA+PMA
PMA + NCIMB 42382

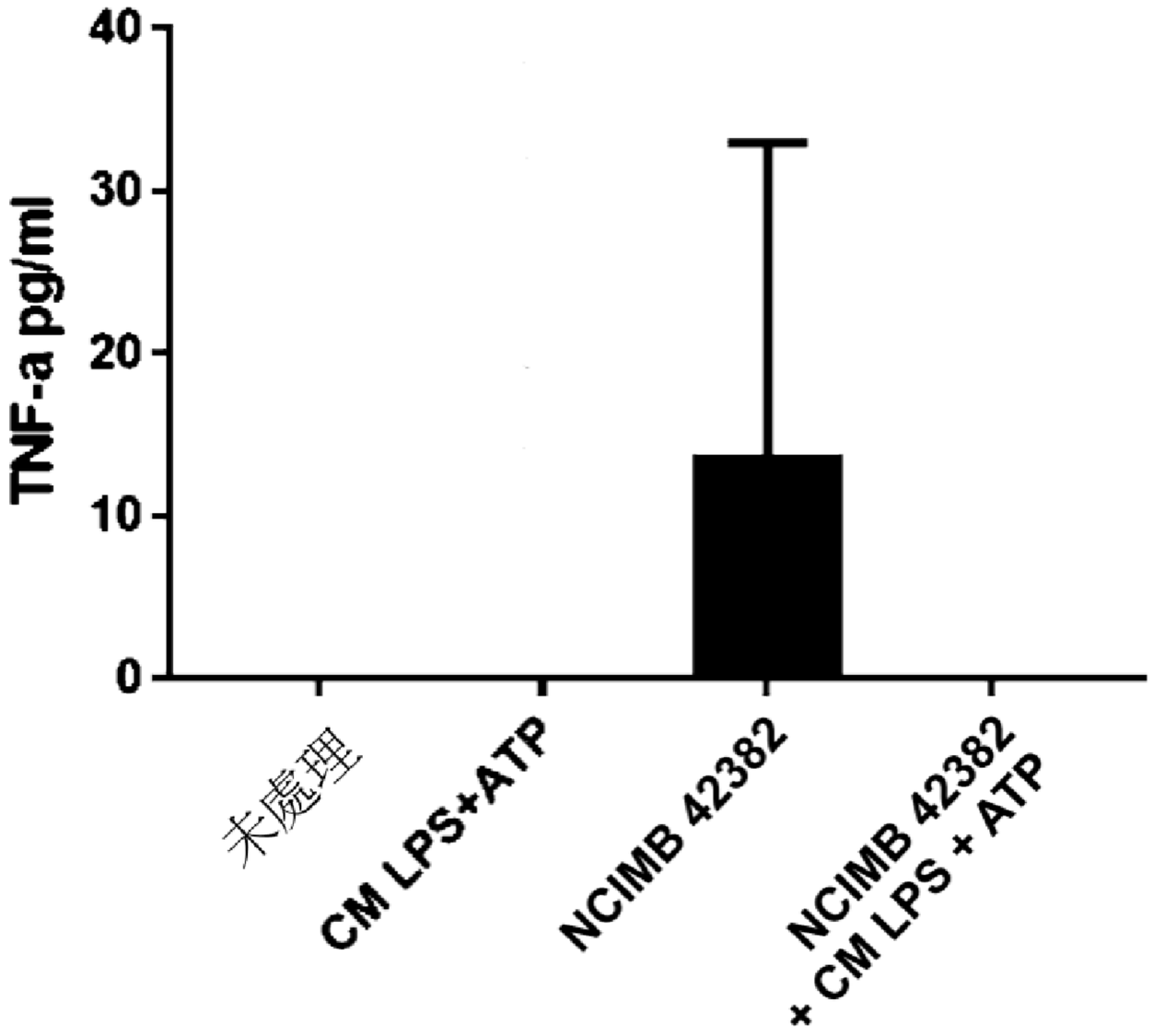
【圖 21A】


HT29mtx細胞中之GPR109a表現
倍數變化
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
對照
YCFA
NCIMB 42382

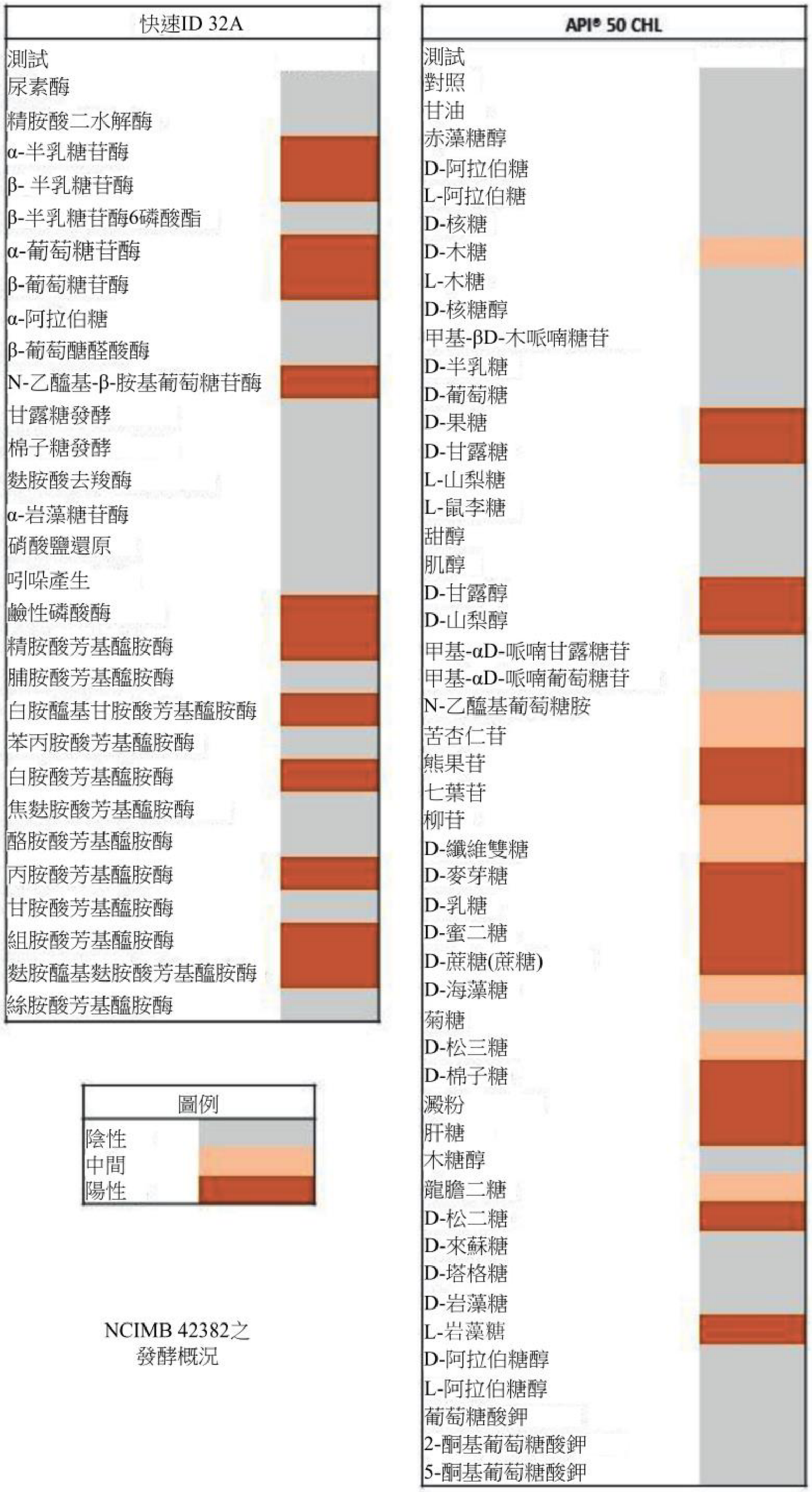
【圖 21B】


HT29之TNF-a分泌 N=2
TNF-a pg/ml
300
200
100
0
未處理
CM C
CM LPS+ATP
NCIMB 42382
NCIMB 42382 + CM C
NCIMB 42382 + CM LPS + ATP

【圖 22A】


HT29之TNF-a分泌 N=2
TNF-a pg/ml
40
30
20
10
0
未處理
CM LPS+ATP
NCIMB 42382
NCIMB 42382 + CM LPS + ATP

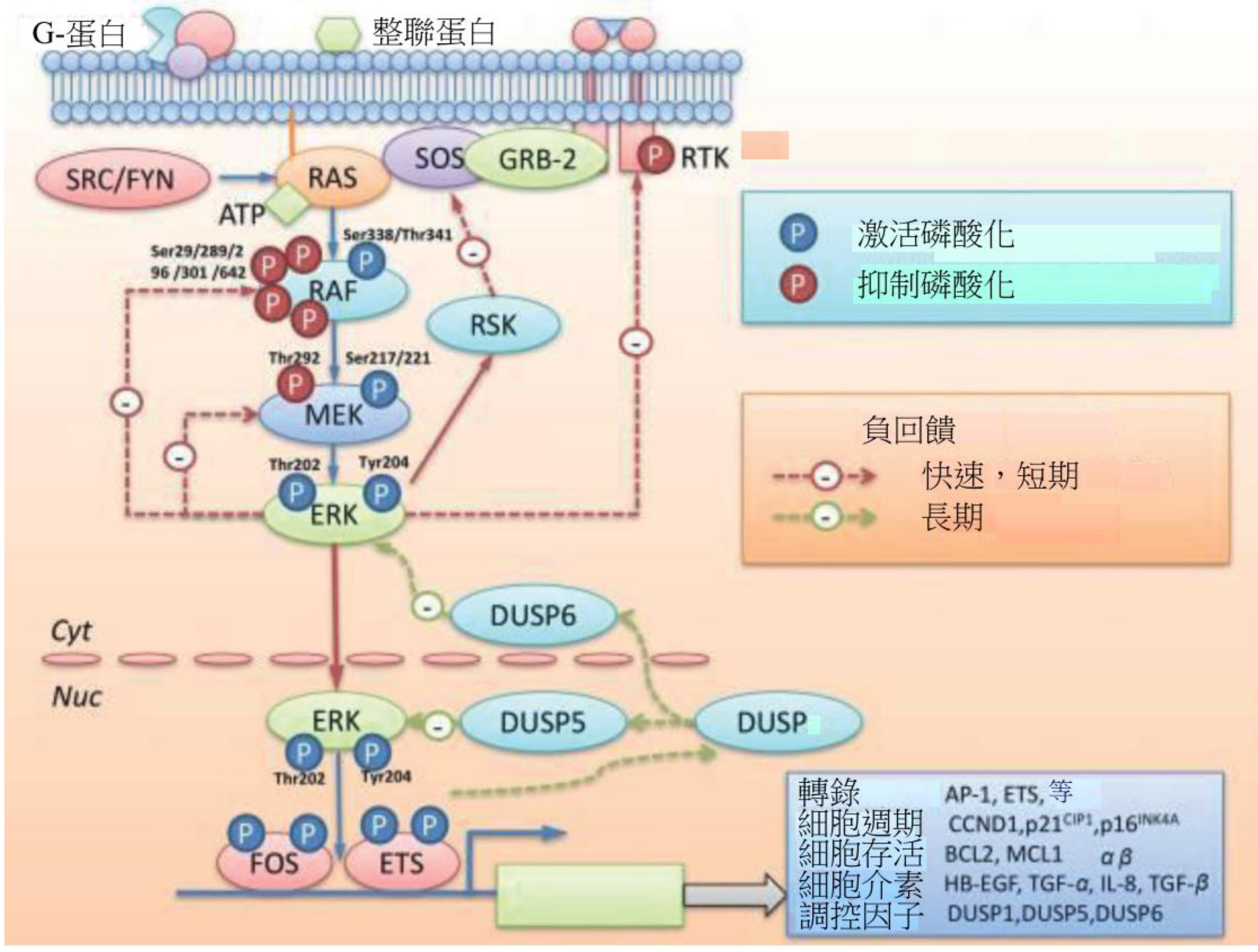
【圖 22B】


快速ID 32A
測試
尿素酶
精胺酸二水解酶
α-半乳糖苷酶
β- 半乳糖苷酶
β-半乳糖苷酶6磷酸酯
α-葡萄糖苷酶
β-葡萄糖苷酶
α-阿拉伯糖
β-葡萄醣醛酸酶
N-乙醯基-β-胺基葡萄糖苷酶
甘露糖發酵
棉子糖發酵
麩胺酸去羧酶
α-岩藻糖苷酶
硝酸鹽還原
吲哚產生
鹼性磷酸酶
精胺酸芳基醯胺酶
脯胺酸芳基醯胺酶
白胺醯基甘胺酸芳基醯胺酶
苯丙胺酸芳基醯胺酶
白胺酸芳基醯胺酶
焦麩胺酸芳基醯胺酶
酪胺酸芳基醯胺酶
丙胺酸芳基醯胺酶
甘胺酸芳基醯胺酶
組胺酸芳基醯胺酶
麩胺醯基麩胺酸芳基醯胺酶
絲胺酸芳基醯胺酶
API® 50 CHL
測試
對照
甘油
赤藻糖醇
D-阿拉伯糖
L-阿拉伯糖
D-核糖
D-木糖
L-木糖
D-核糖醇
甲基-βD-木哌喃糖苷
D-半乳糖
D-葡萄糖
D-果糖
D-甘露糖
L-山梨糖
L-鼠李糖
甜醇
肌醇
D-甘露醇
D-山梨醇
甲基-αD-哌喃甘露糖苷
甲基-αD-哌喃葡萄糖苷
N-乙醯基葡萄糖胺
苦杏仁苷
熊果苷
七葉苷
柳苷
D-纖維雙糖
D-麥芽糖
D-乳糖
D-蜜二糖
D-蔗糖(蔗糖)
D-海藻糖
菊糖
D-松三糖
D-棉子糖
澱粉
肝糖
木糖醇
龍膽二糖
D-松二糖
D-來蘇糖
D-塔格糖
D-岩藻糖
L-岩藻糖
D-阿拉伯糖醇
L-阿拉伯糖醇
葡萄糖酸鉀
2-酮基葡萄糖酸鉀
5-酮基葡萄糖酸鉀
圖例
陰性
中間
陽性
NCIMB 42382之
發酵概況

【圖 23】

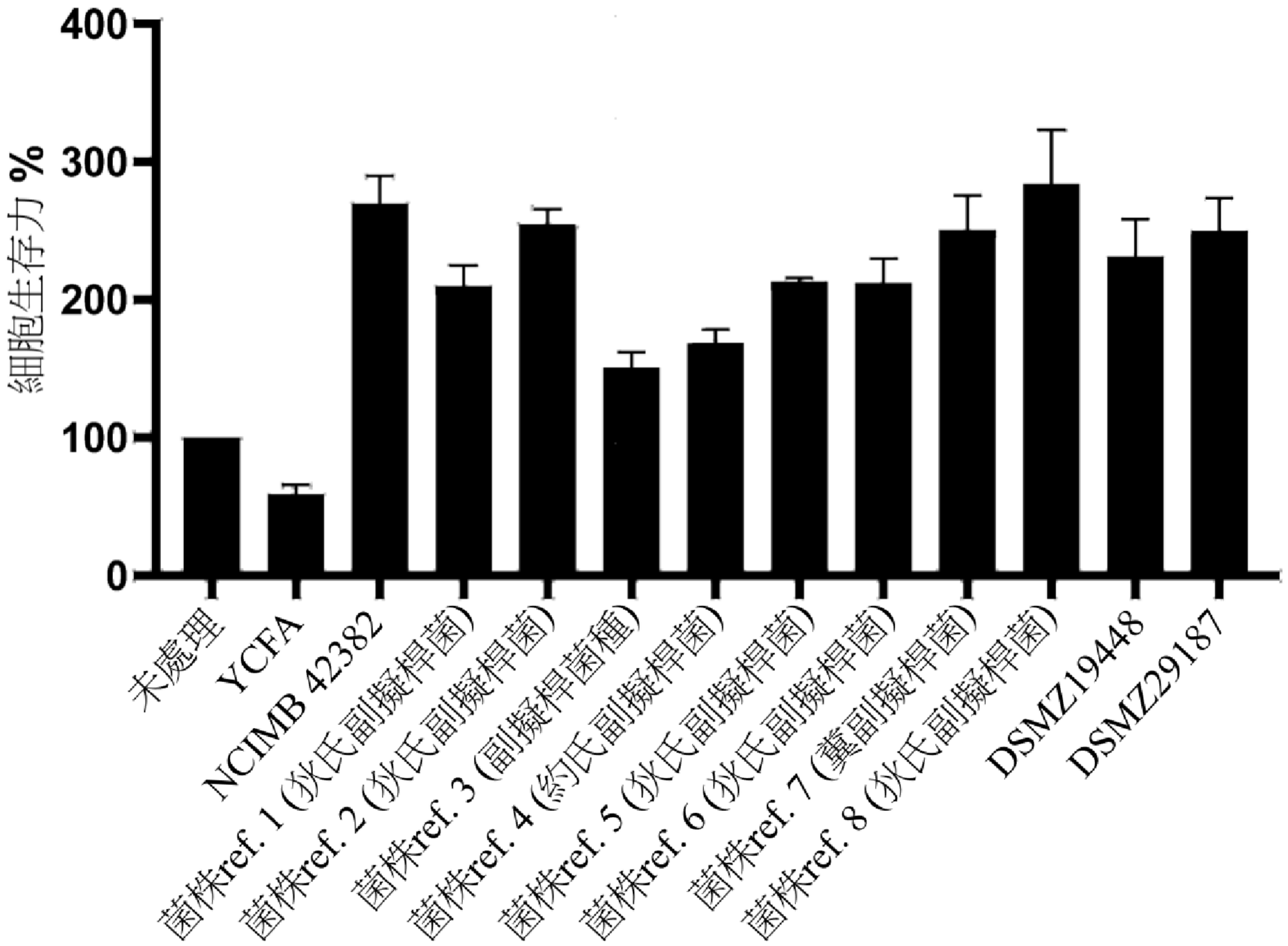
【圖 24】

MAP激酶途徑之概覽 (來自Liu等人, (2018) Acta Pharmaceutica Sinica B; 8, 4; 552-562)



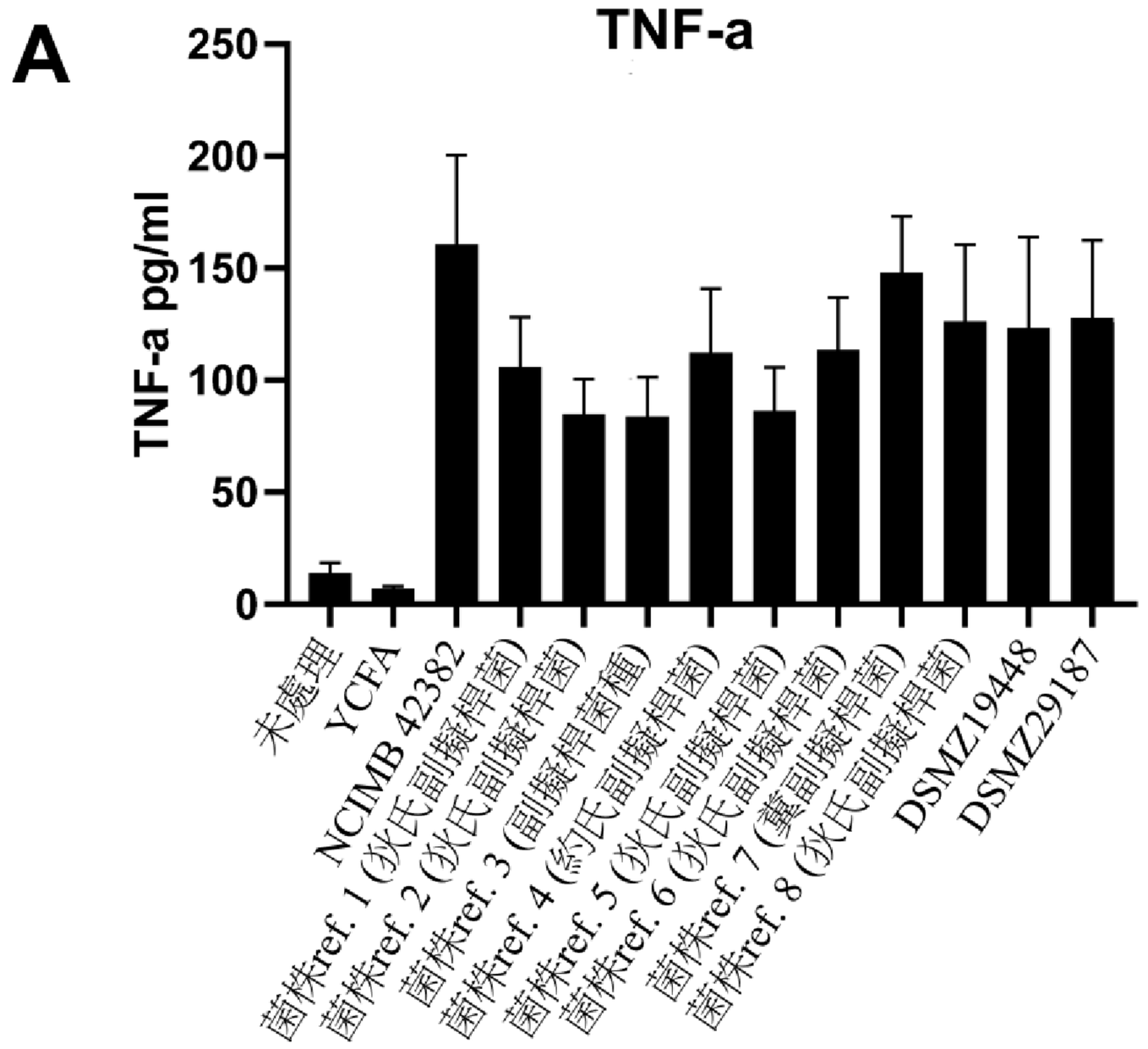
在以副擬桿菌菌株處理之後的脾細胞增殖

MTT檢定小鼠脾細胞副擬桿菌 (N=3)



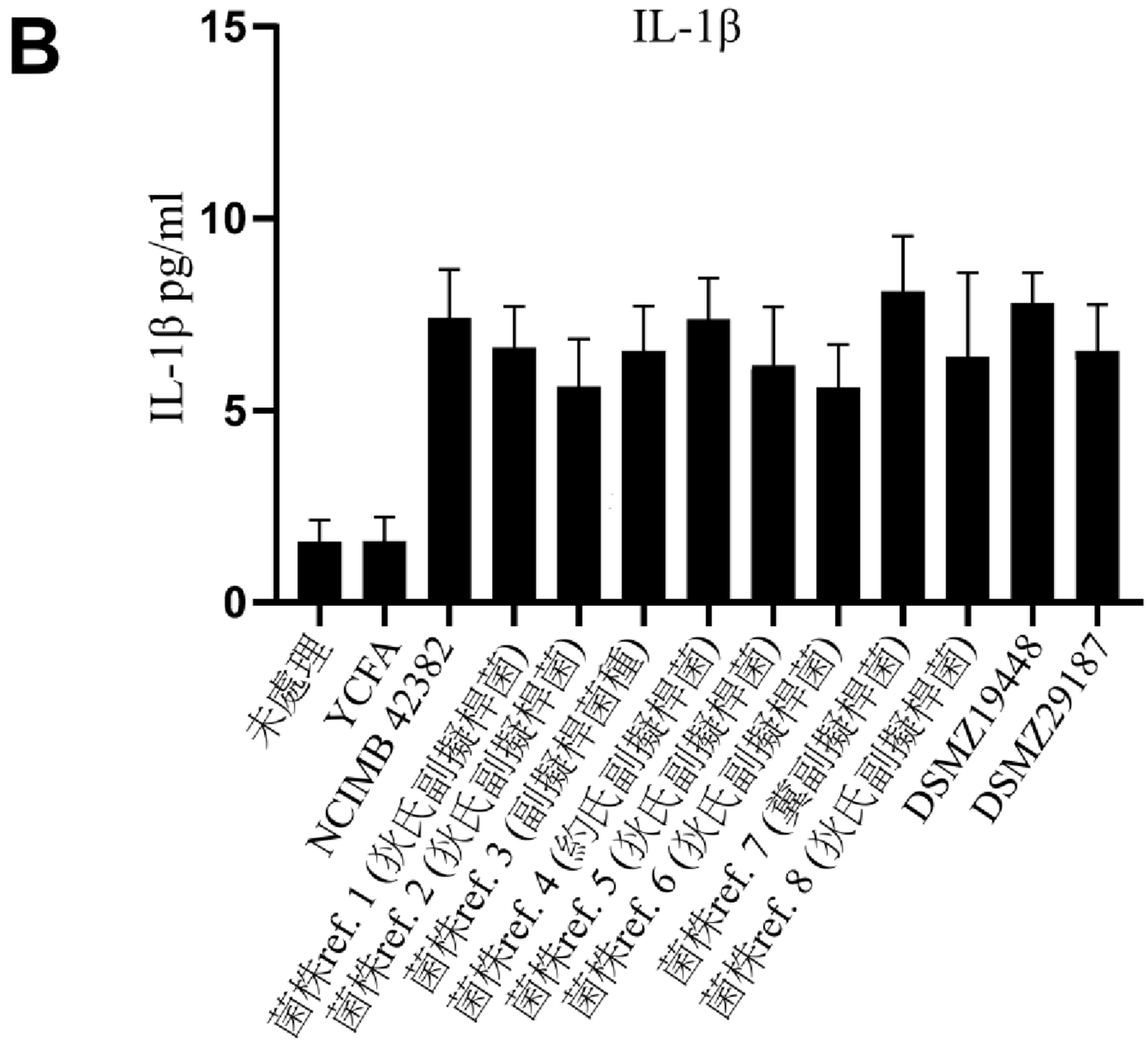
【圖 25】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌

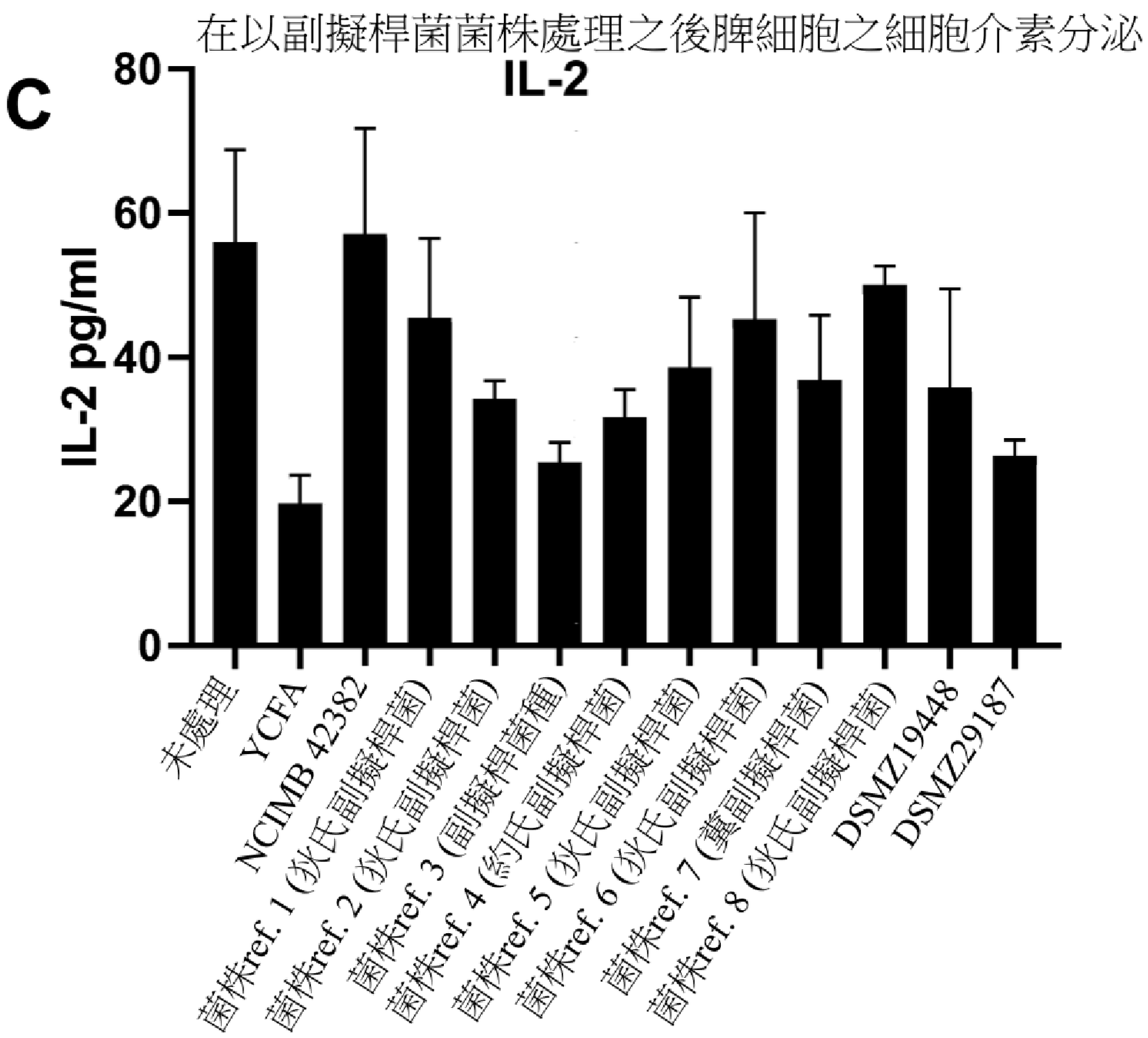


【圖 26A】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌

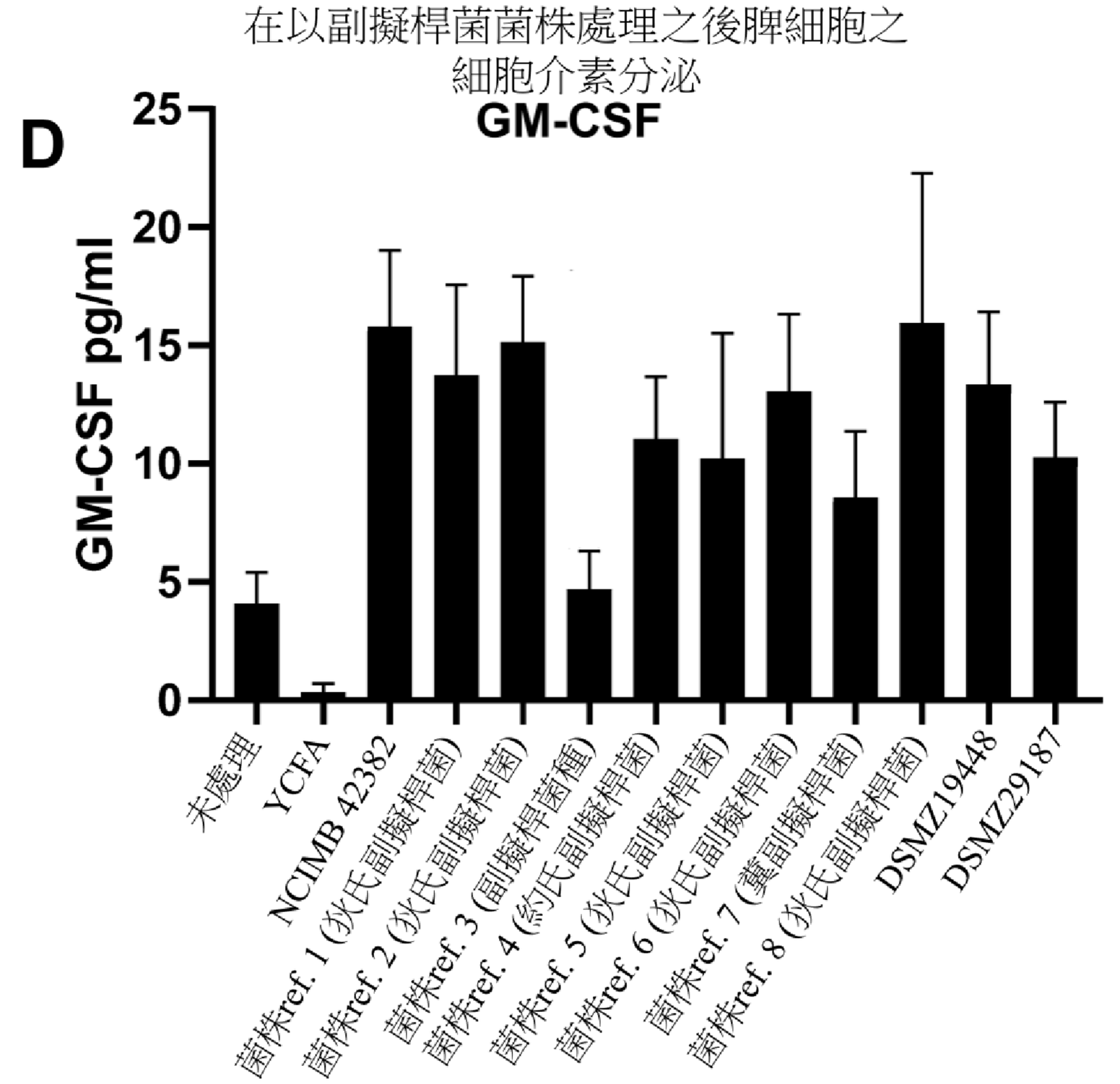


【圖 26B】



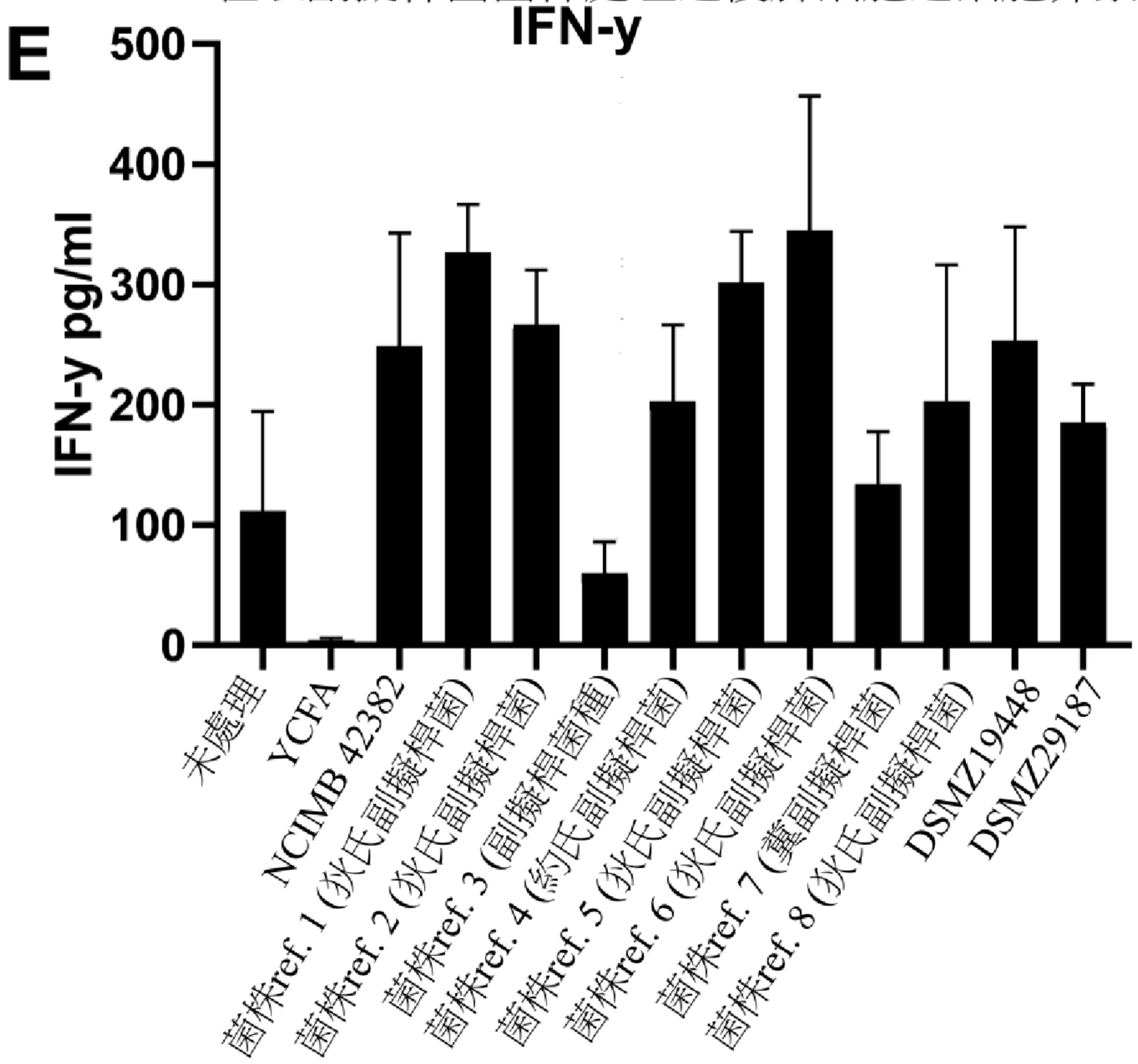
【圖 26C】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌



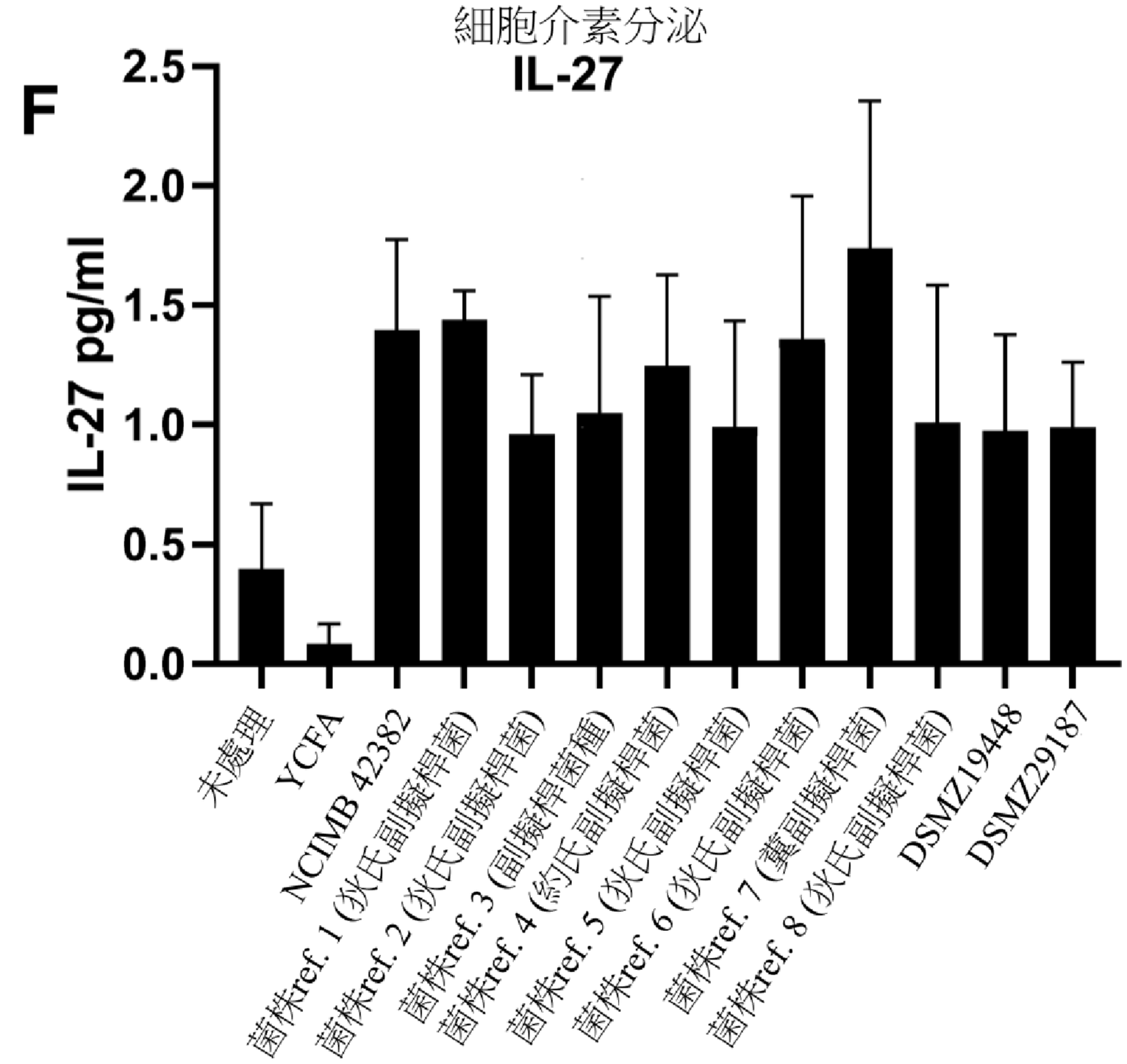
【圖 26D】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌

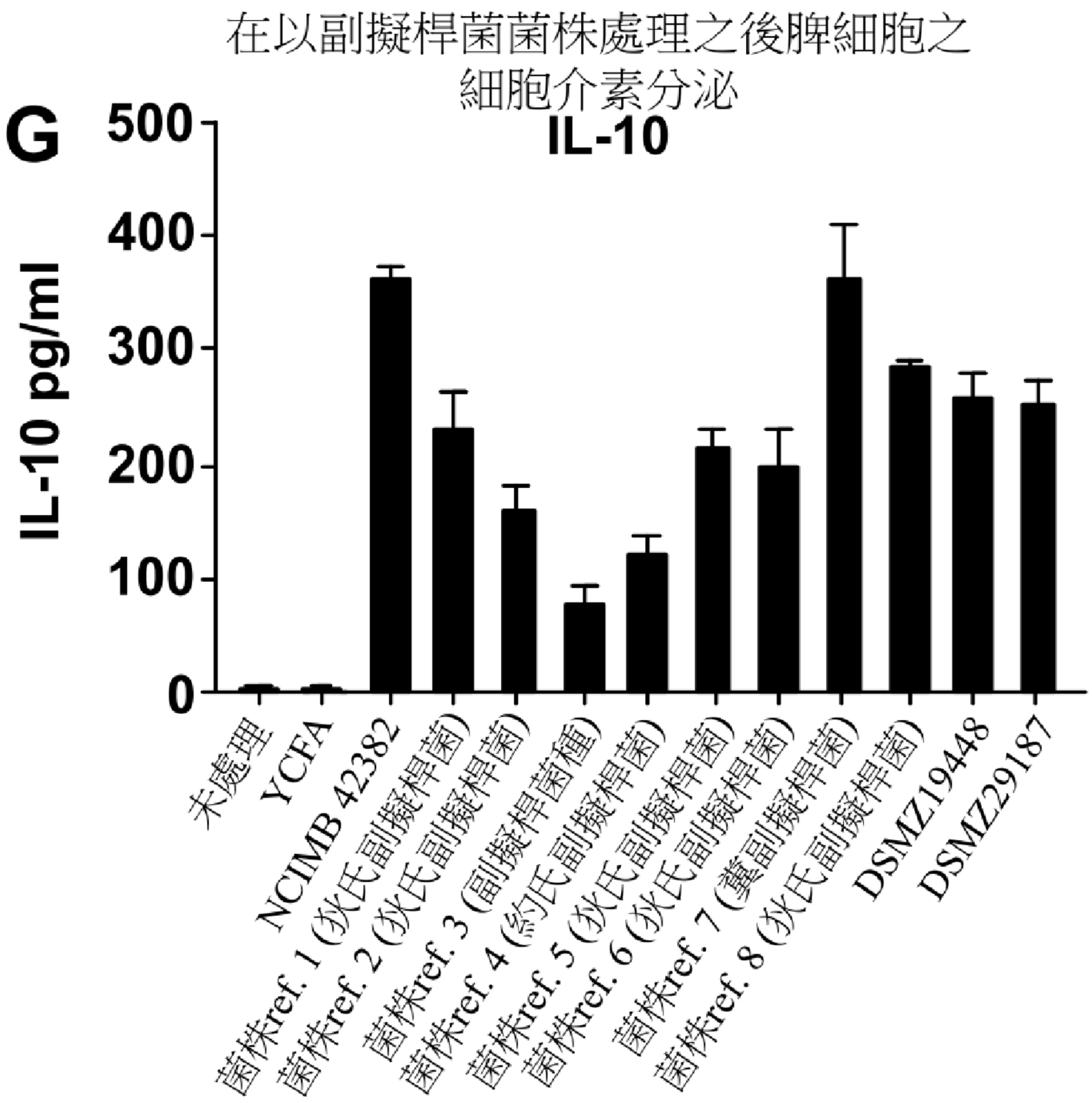


【圖 26E】

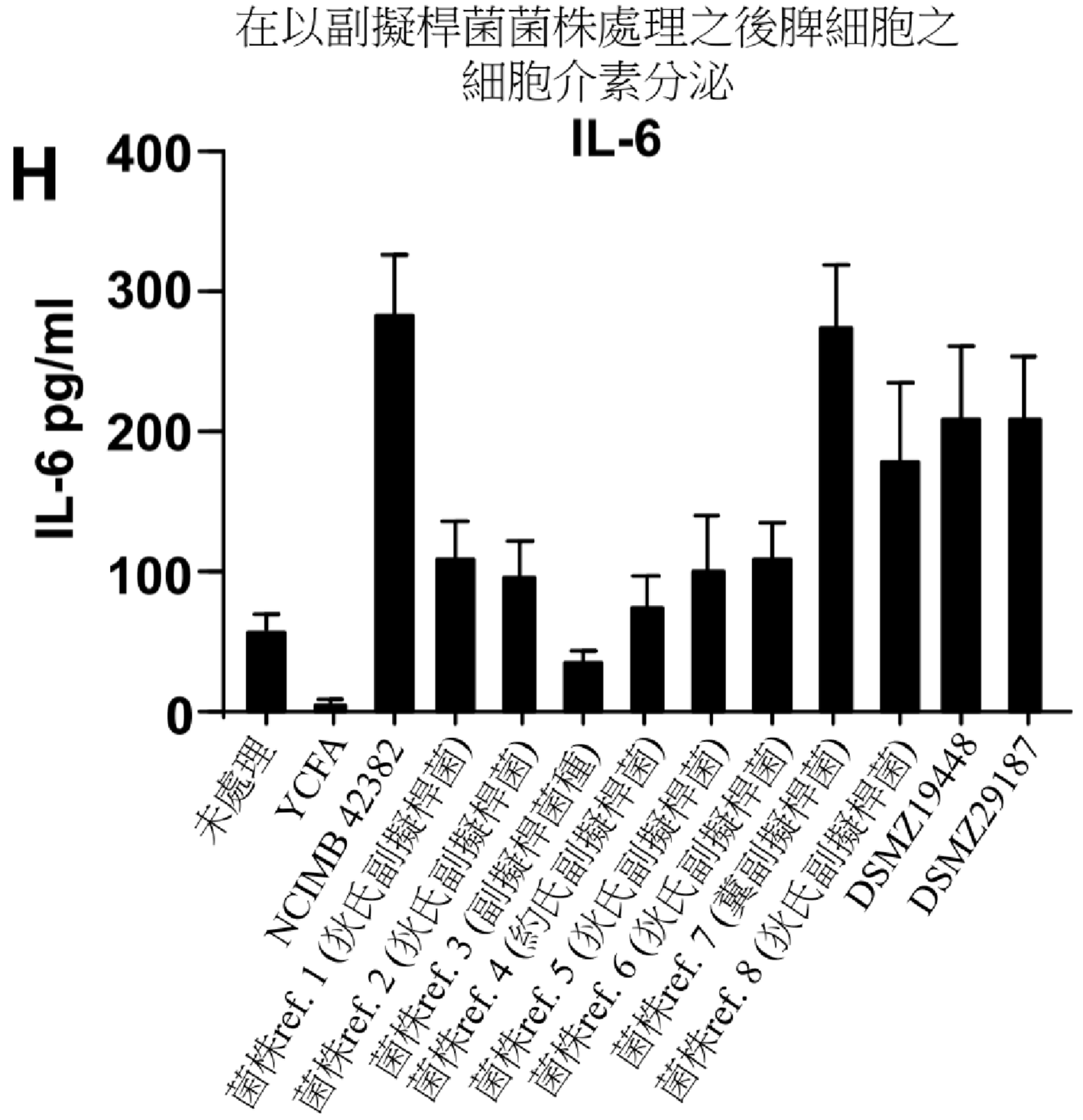
在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌



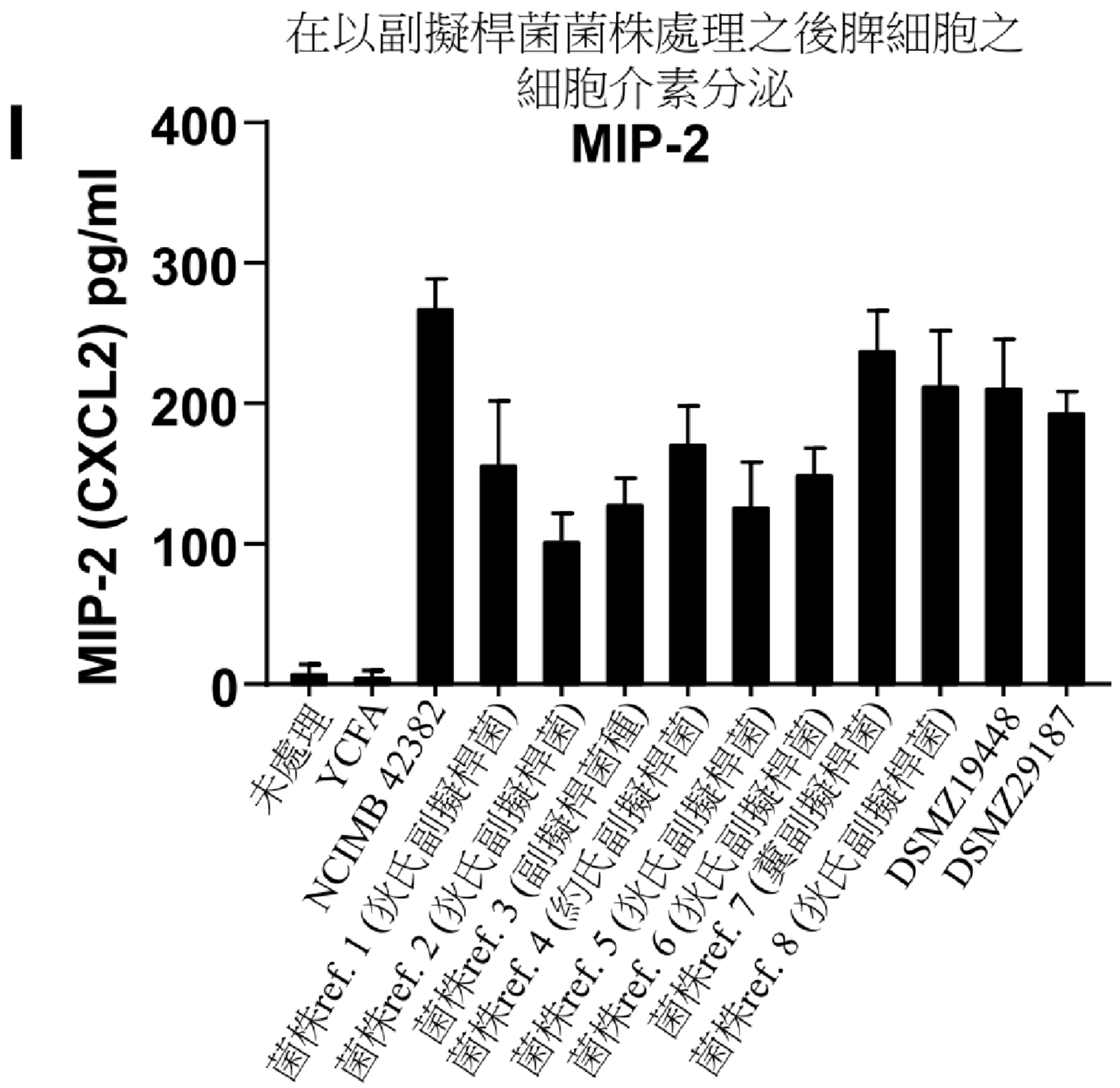
【圖 26F】


在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
G
IL-10
IL-10 pg/ml
500
400
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

【圖 26G】

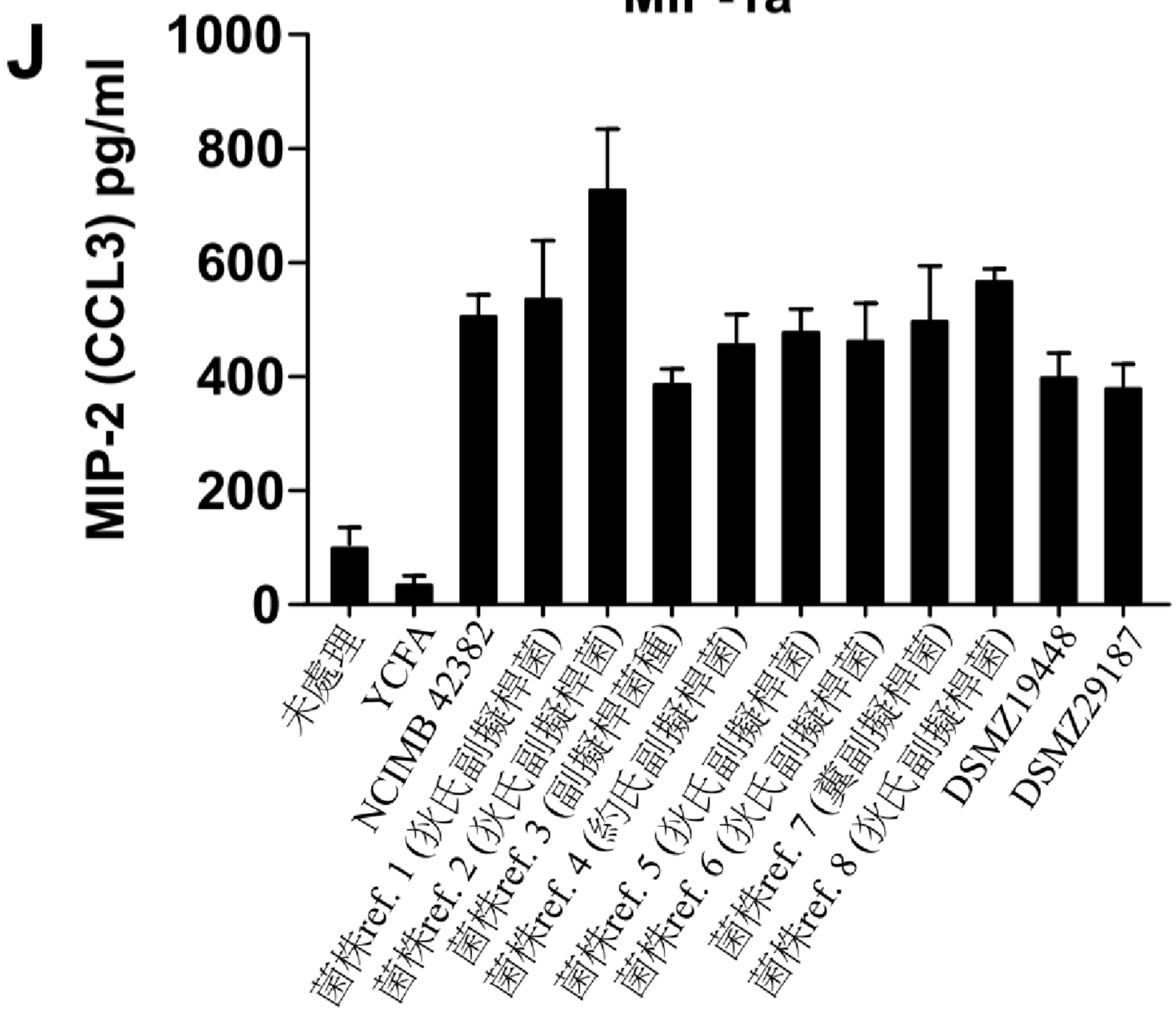

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
H
IL-6
IL-6 pg/ml
400
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

【圖 26H】

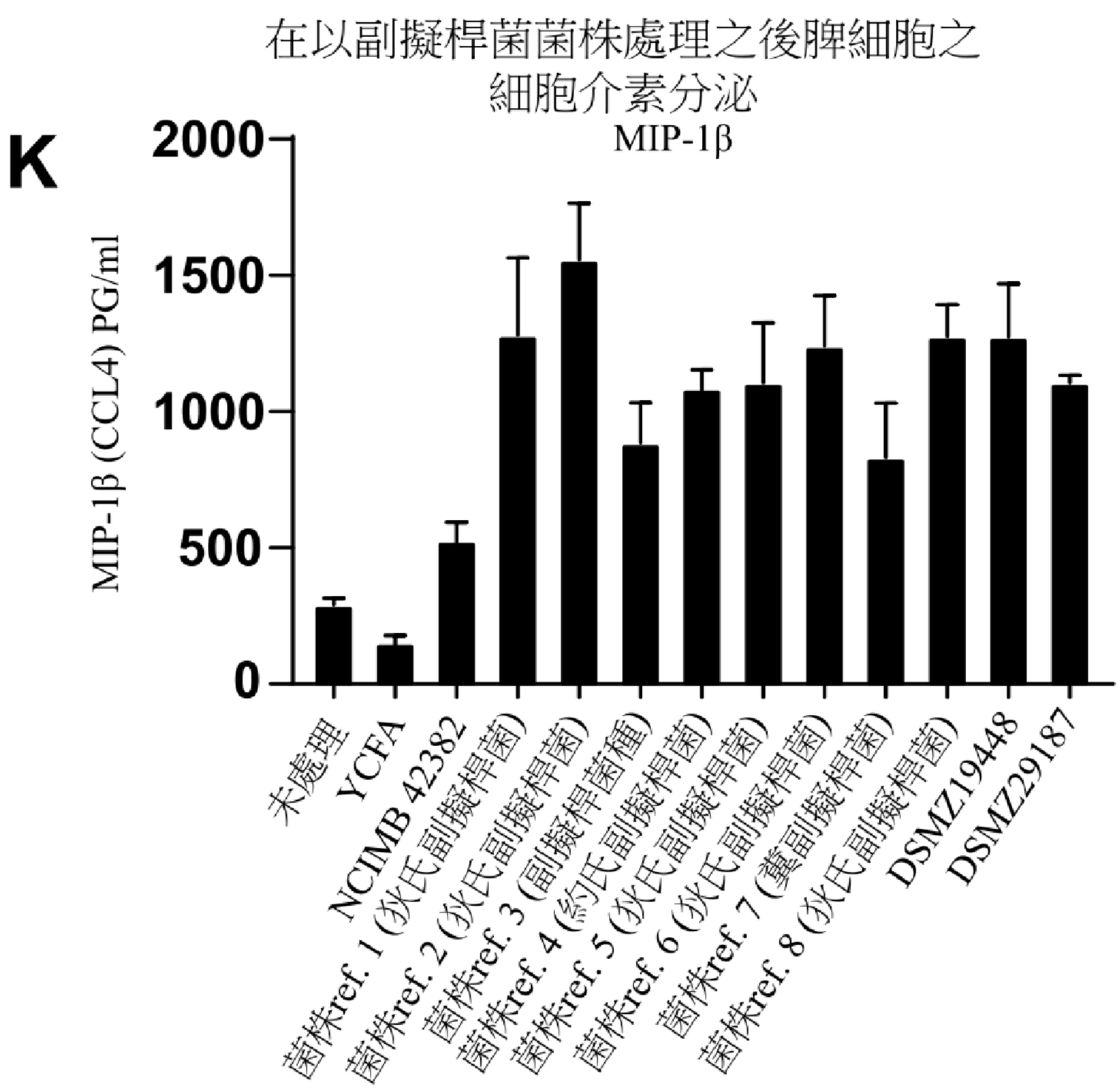


【圖 26I】

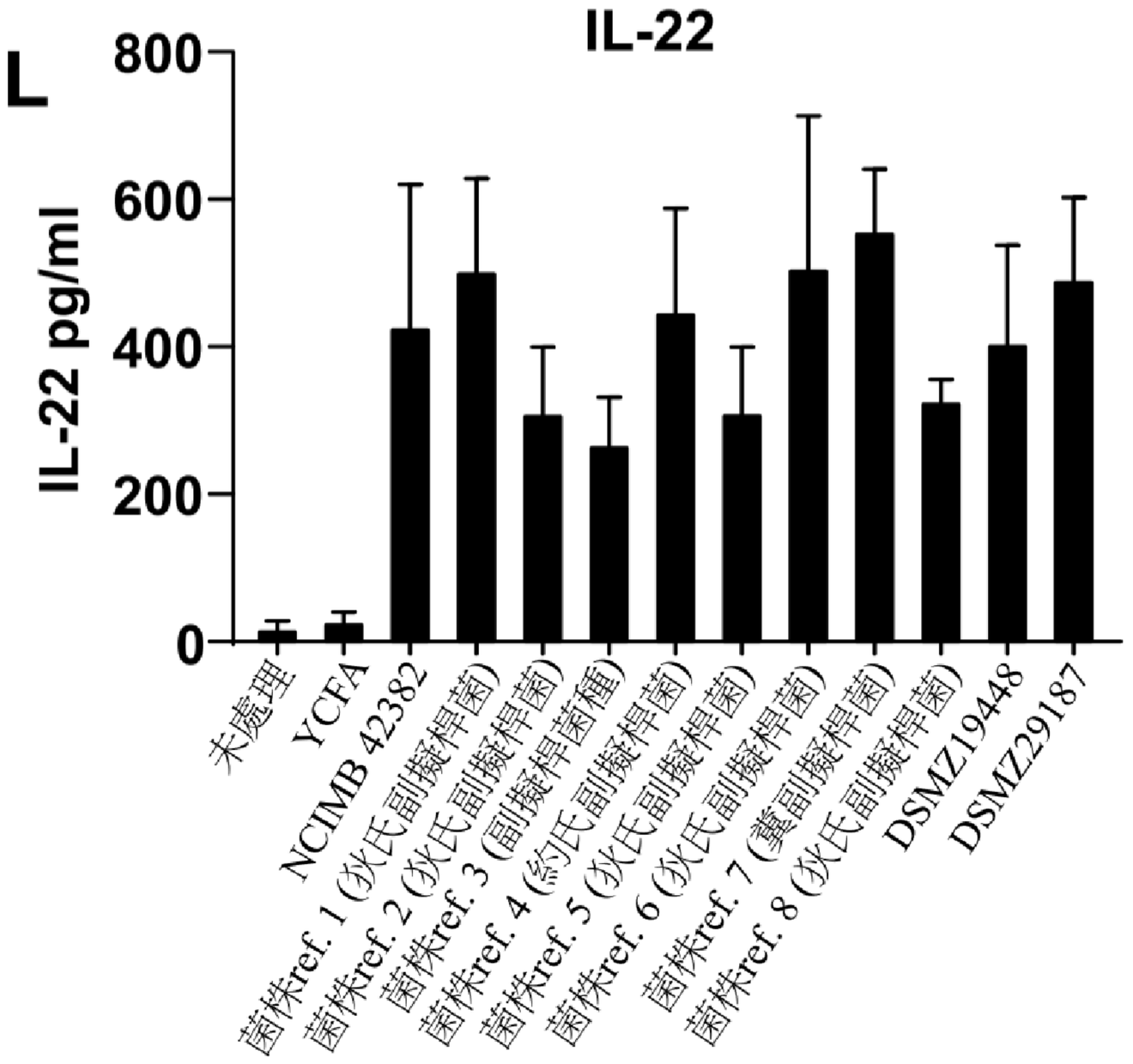
在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌



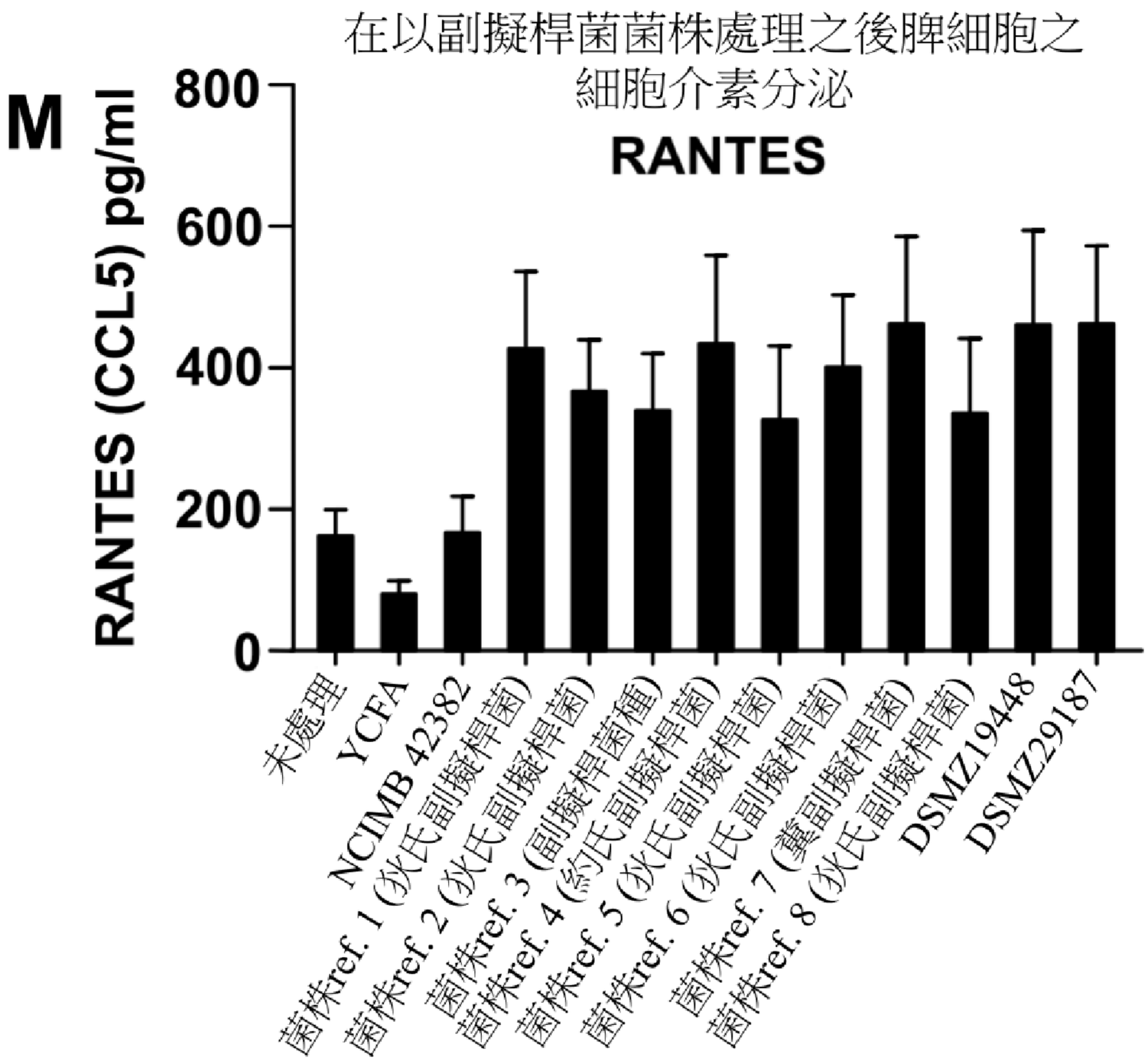
【圖 26J】


在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
K
MIP-1β
MIP-1β (CCL4) PG/ml
2000
1500
1000
500
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌種)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

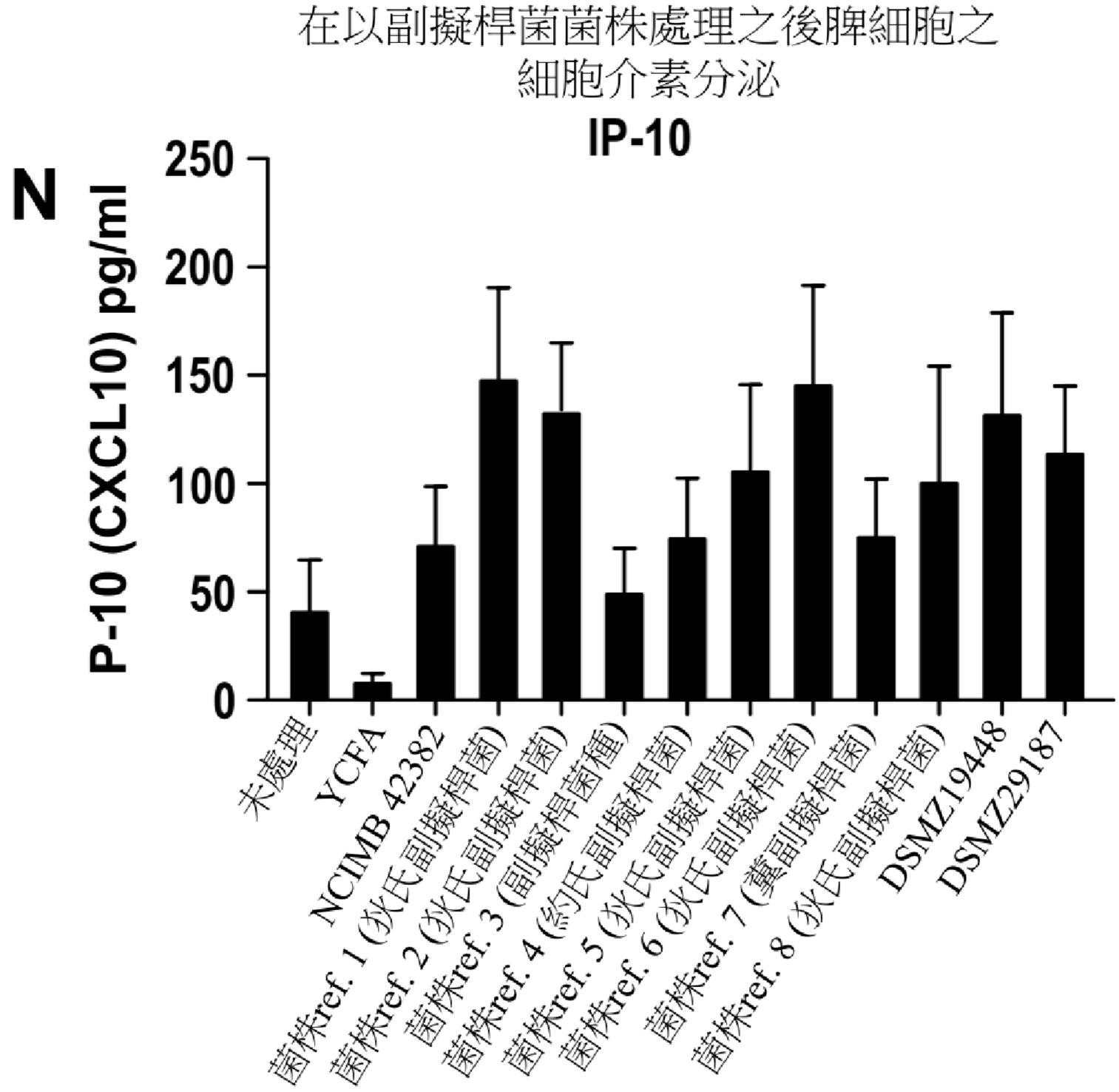
【圖 26K】


在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
L
IL-22
IL-22 pg/ml
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌種)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

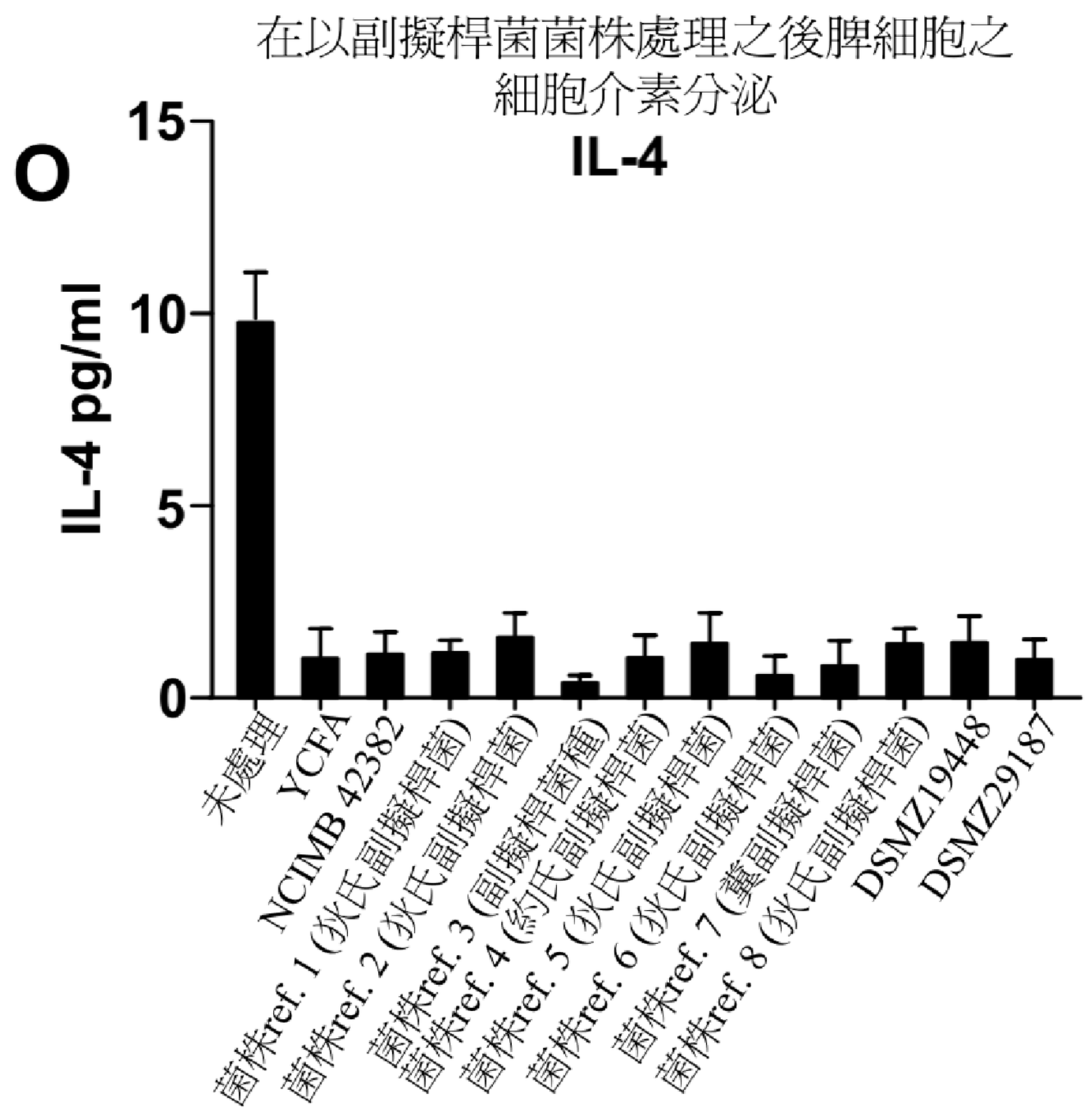
【圖 26L】


M
在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
RANTES
RANTES (CCL5) pg/ml
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

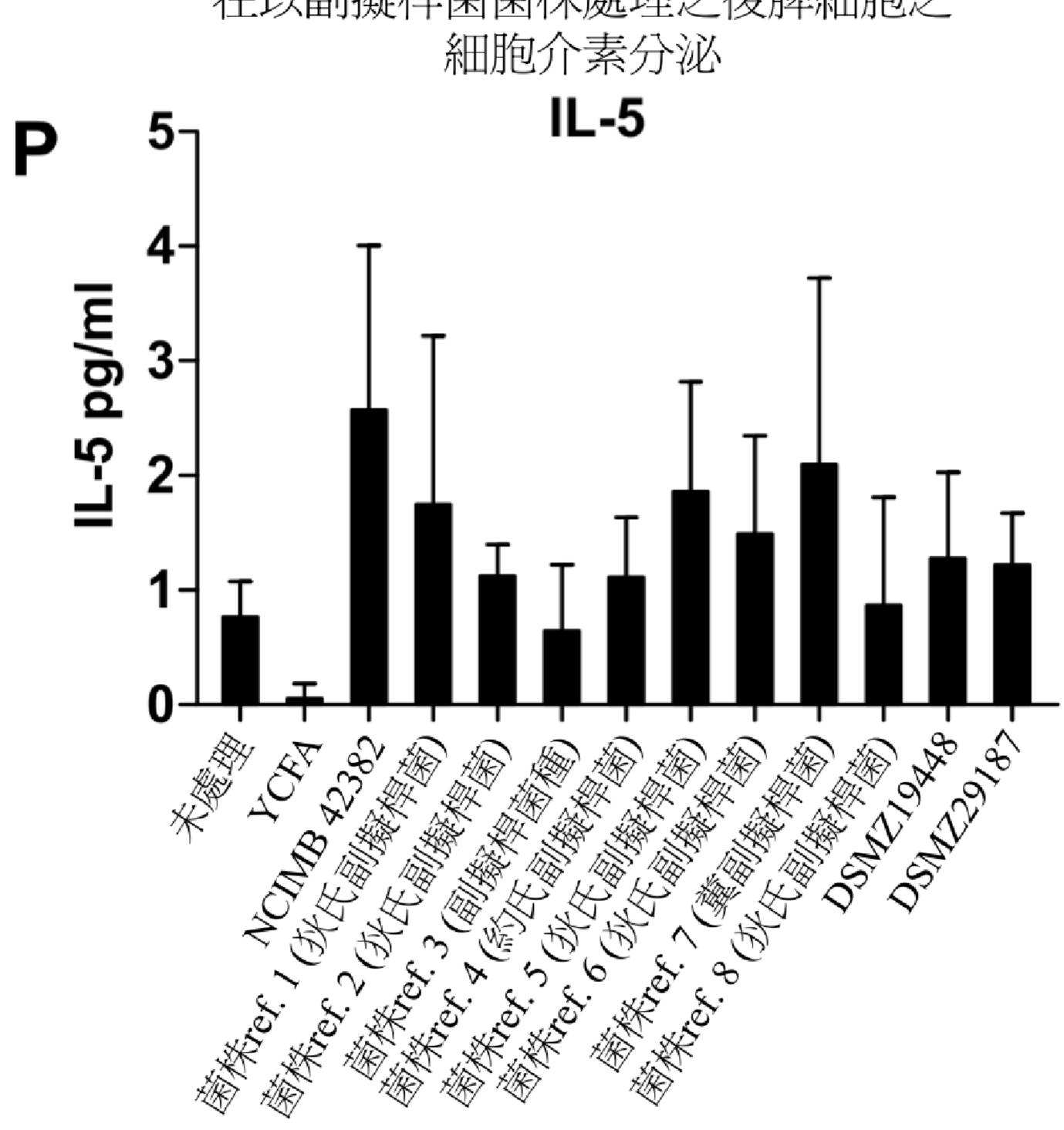
【圖 26M】


在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
IP-10
N
P-10 (CXCL10) pg/ml
250
200
150
100
50
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

【圖 26N】

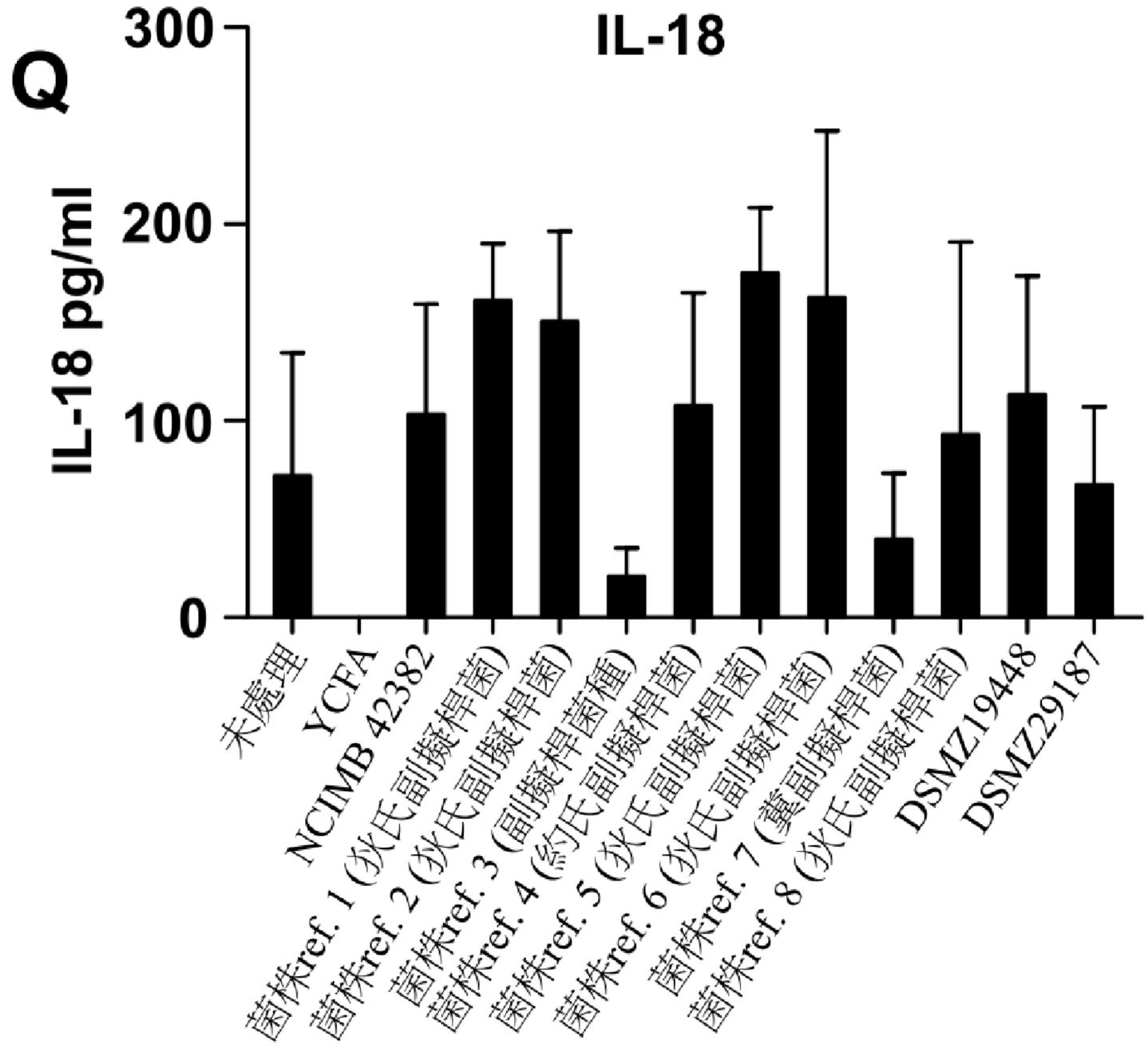

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
IL-4
O
IL-4 pg/ml
15
10
5
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

【圖 26O】


在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
IL-5
P
IL-5 pg/ml
5
4
3
2
1
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

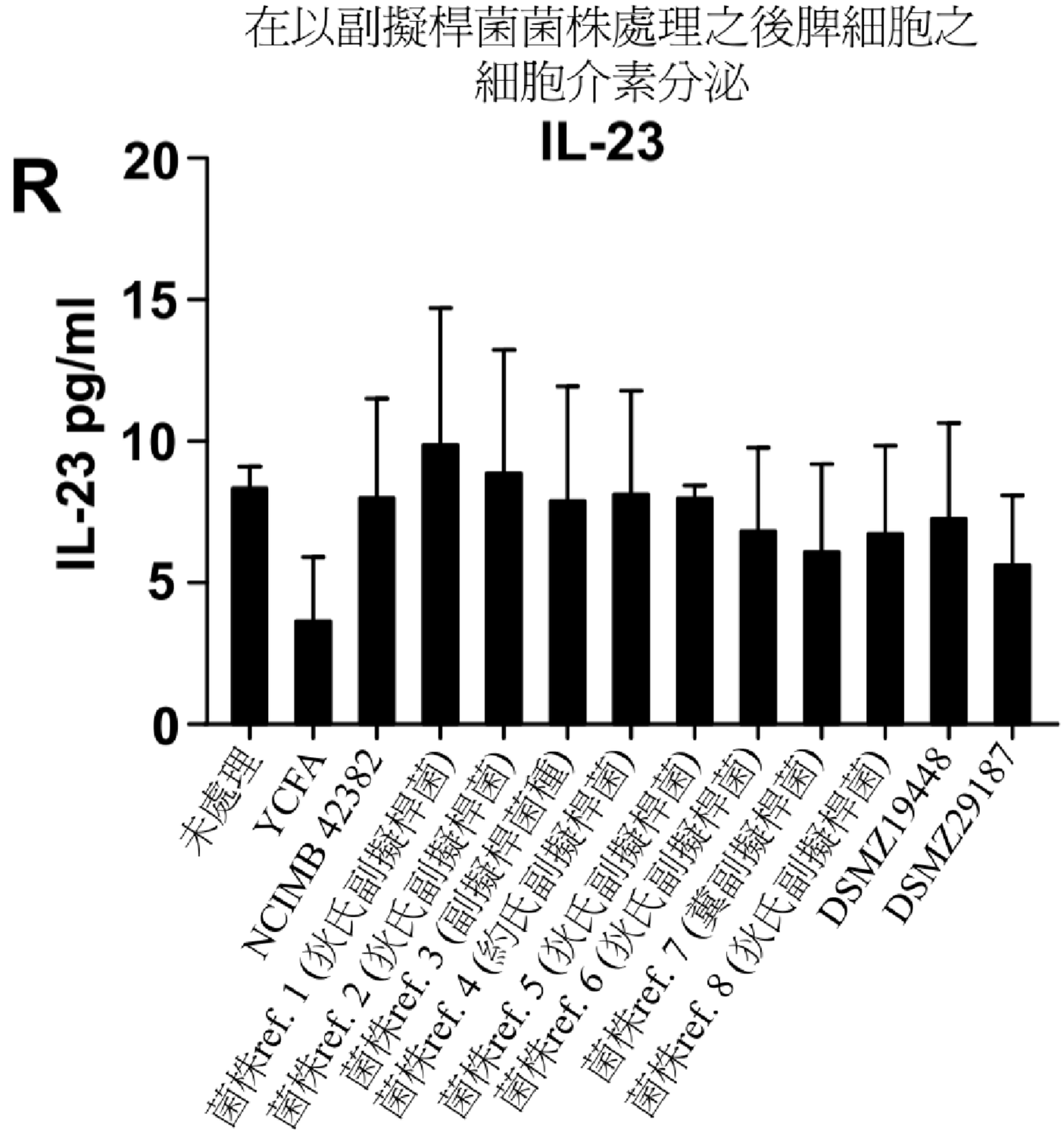
【圖 26P】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌



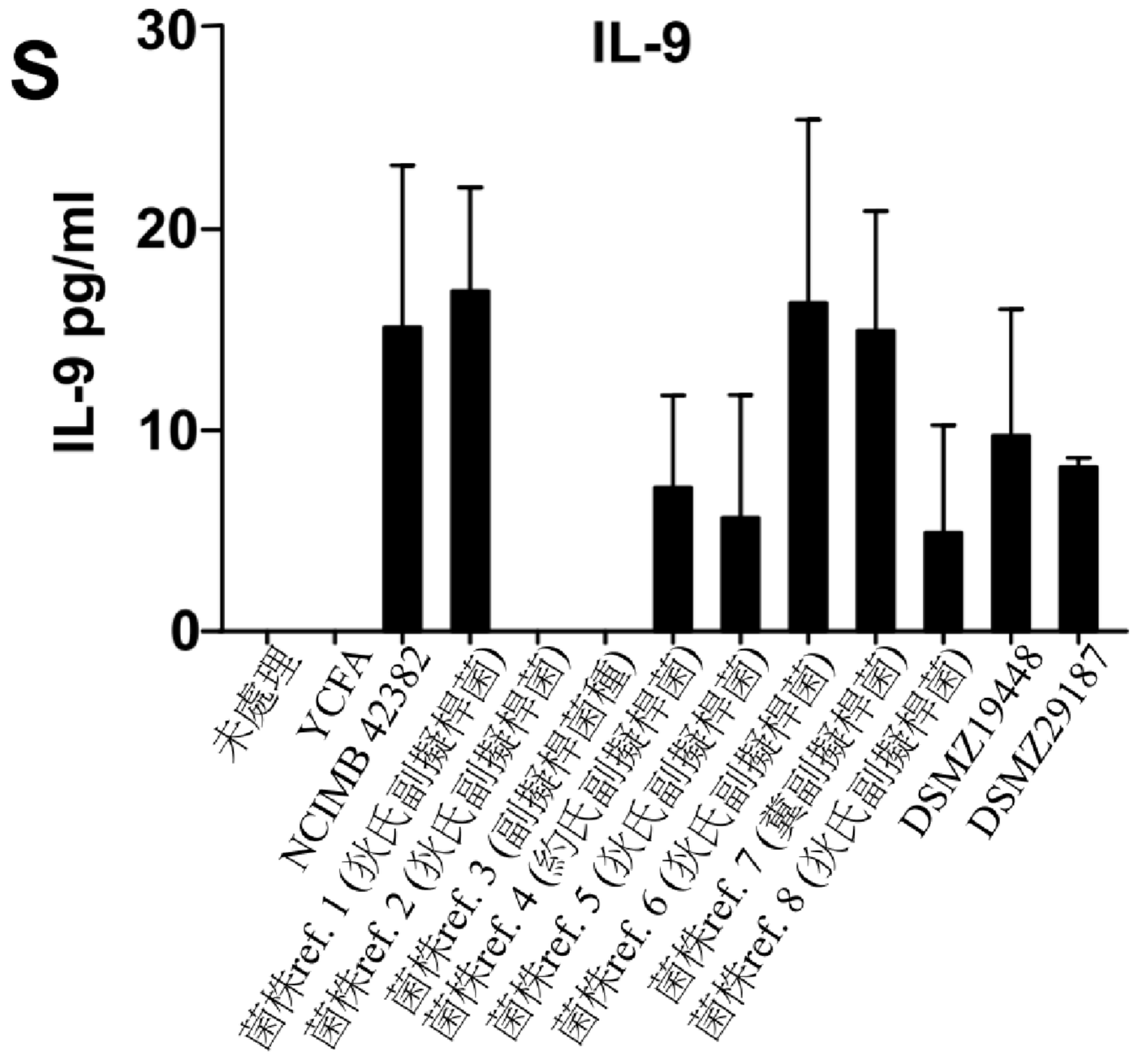
【圖 26Q】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌



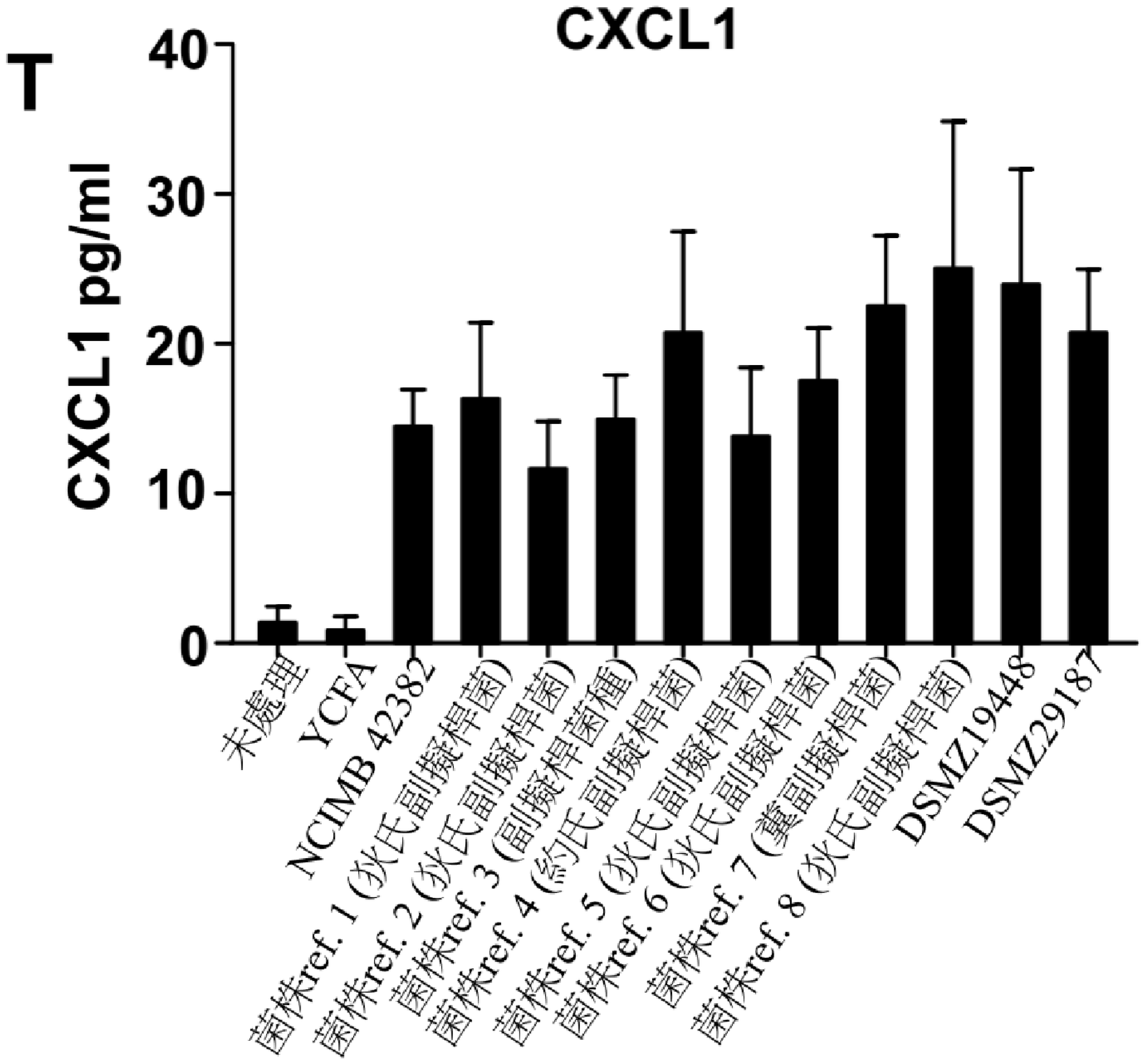
【圖 26R】

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌

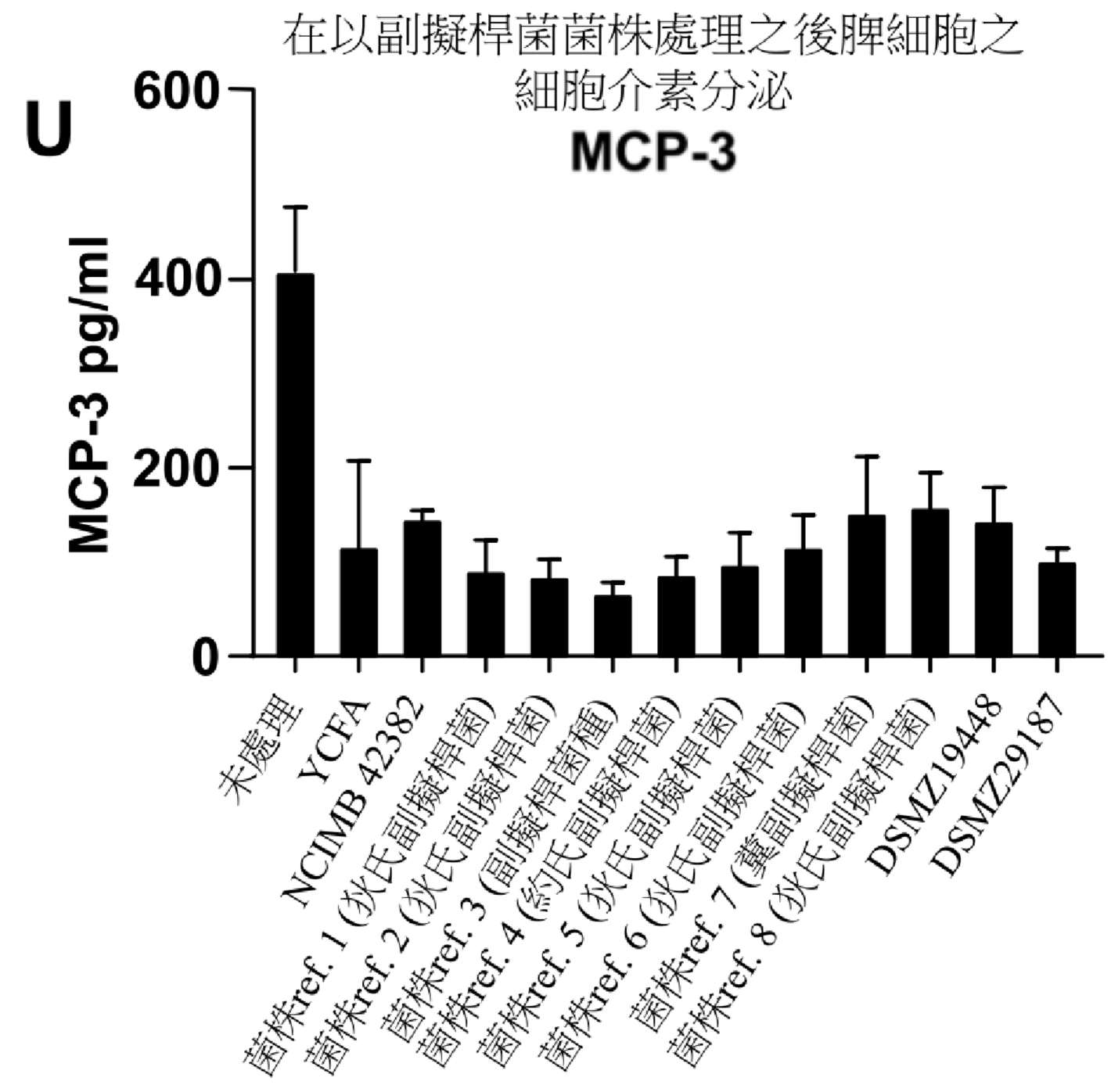


【圖 26S】

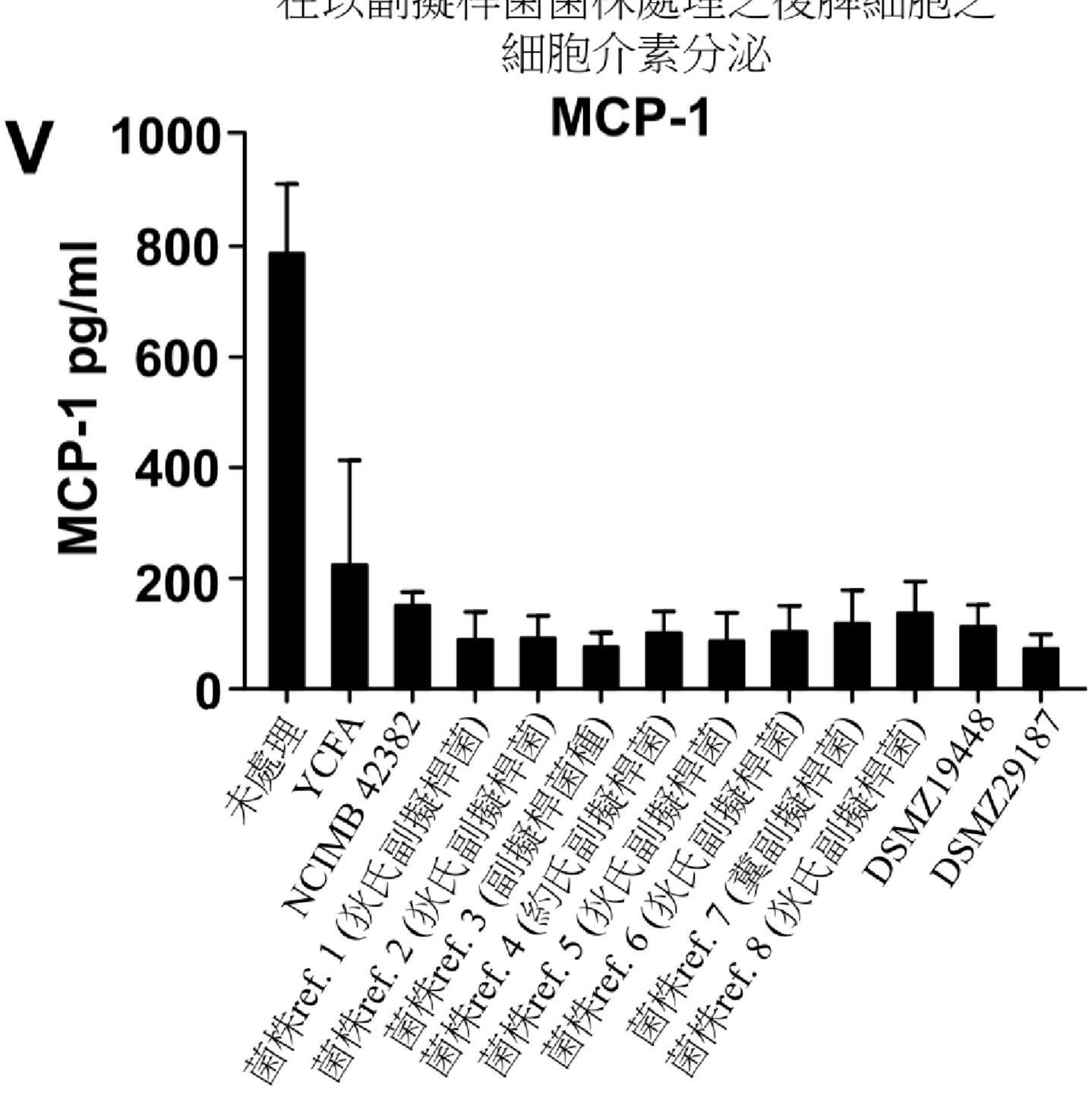
在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌



【圖 26T】


在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
MCP-3
U
MCP-3 pg/ml
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

【圖 26U】

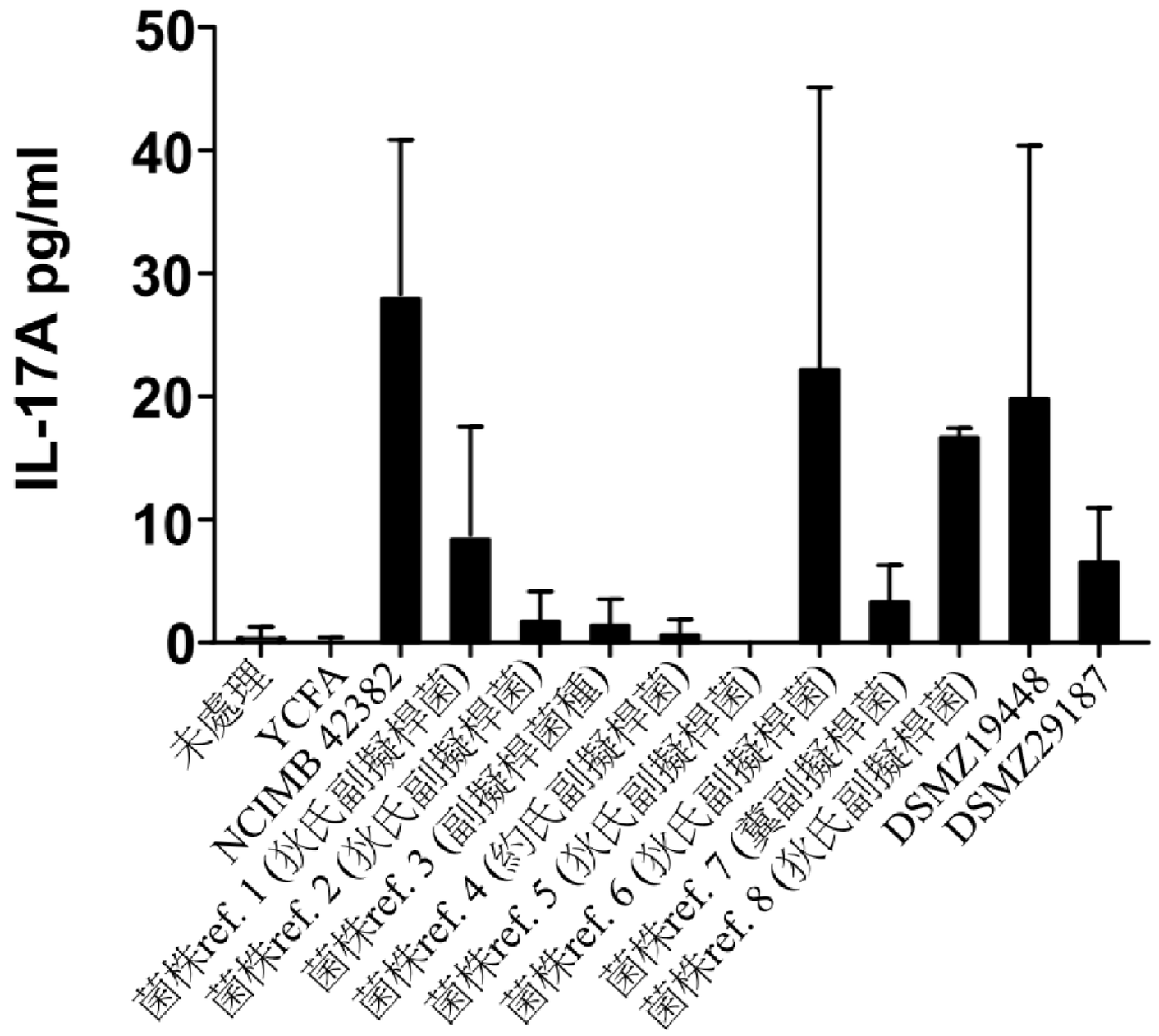

在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌
MCP-1
V
MCP-1 pg/ml
1000
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

【圖 26V】

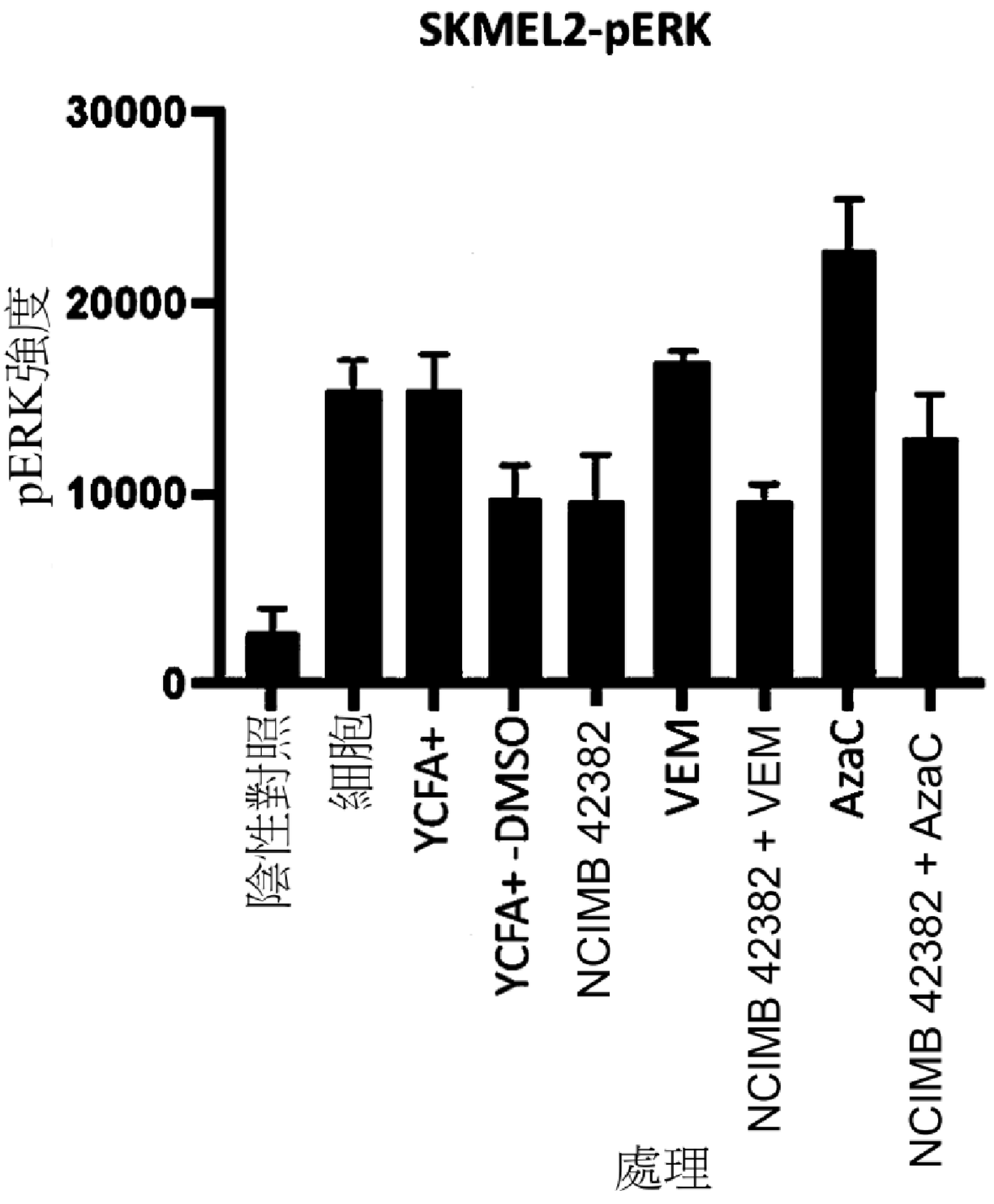
在以副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之
細胞介素分泌

W

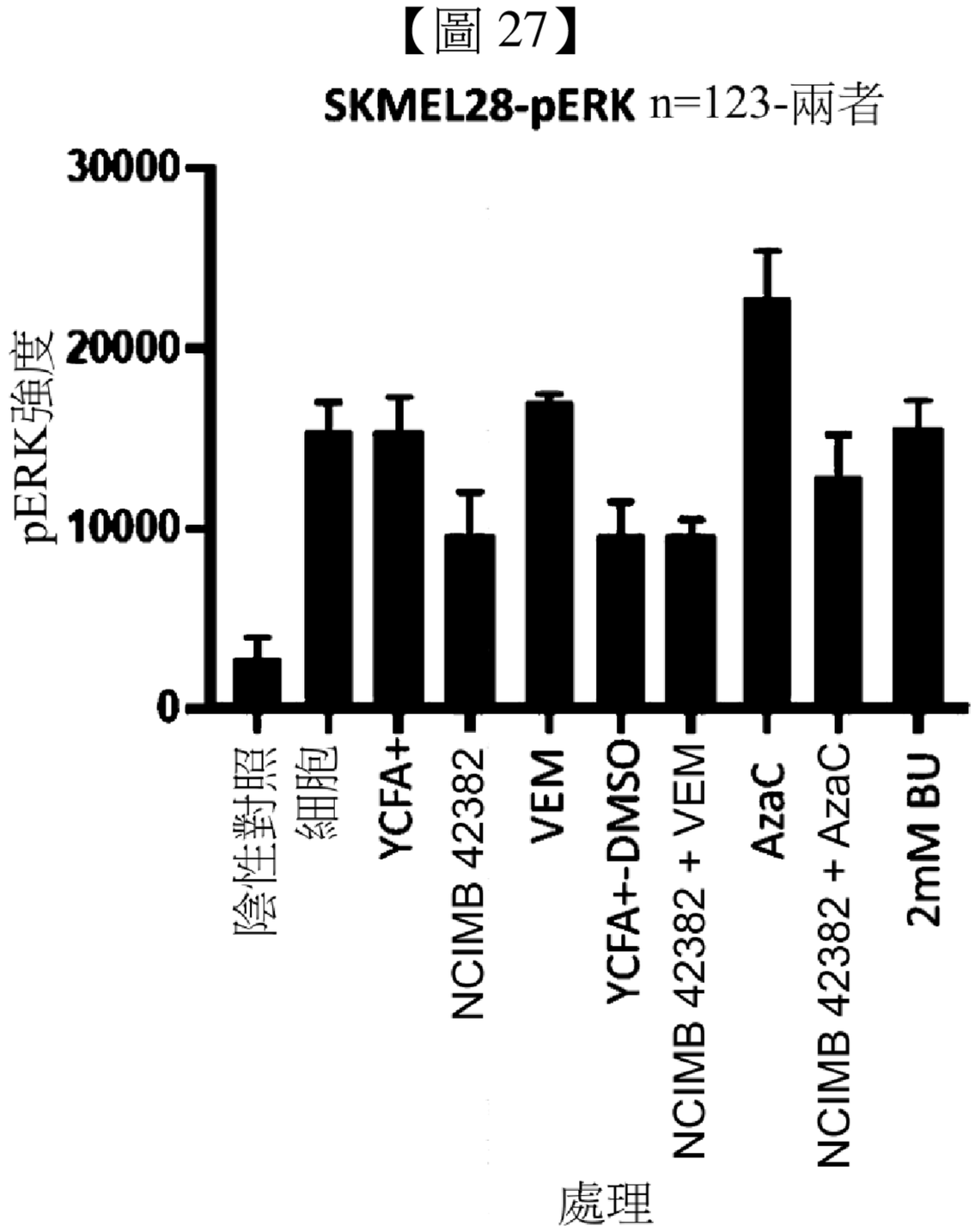
IL-17A



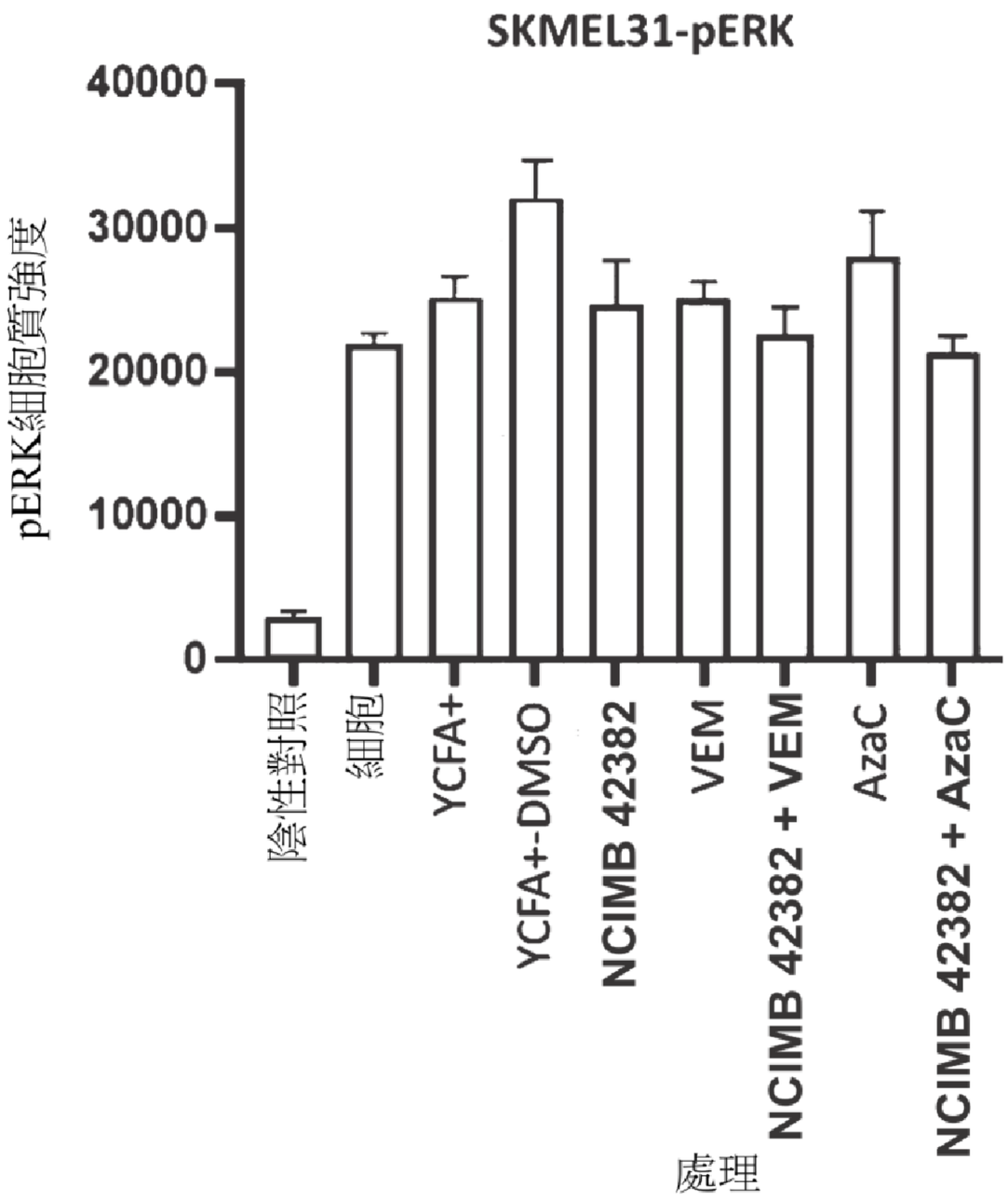
【圖 26W】


SKMEL2-pERK
pERK強度
30000
20000
10000
0
陰性對照
細胞
YCFA+
YCFA+ -DMSO
NCIMB 42382
VEM
NCIMB 42382 + VEM
AzaC
NCIMB 42382 + AzaC
處理

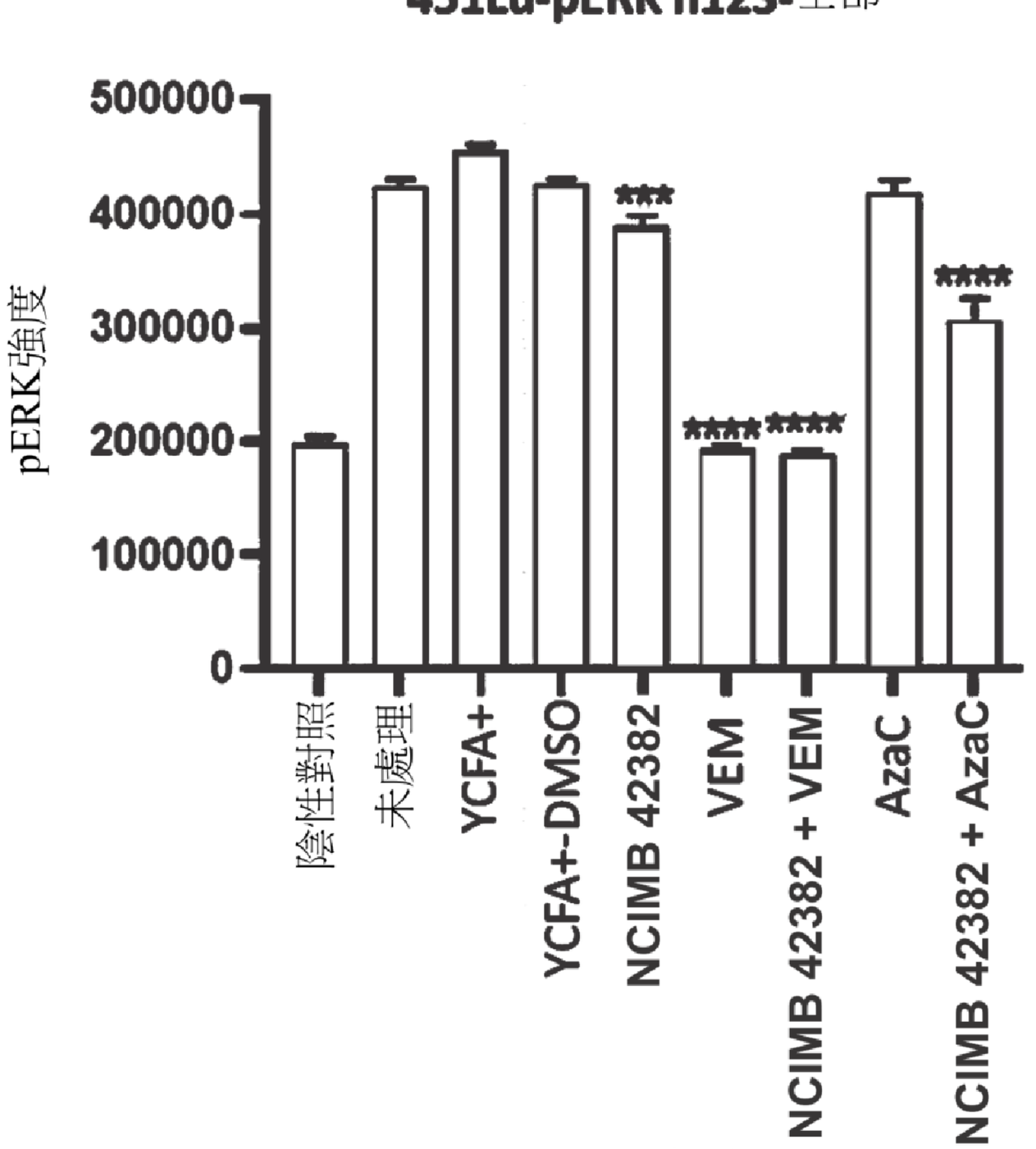
【圖 27】


SKMEL28-pERK n=123-兩者
pERK強度
30000
20000
10000
0
陰性對照
細胞
YCFA+
NCIMB 42382
VEM
YCFA+-DMSO
NCIMB 42382 + VEM
AzaC
NCIMB 42382 + AzaC
2mM BU
處理

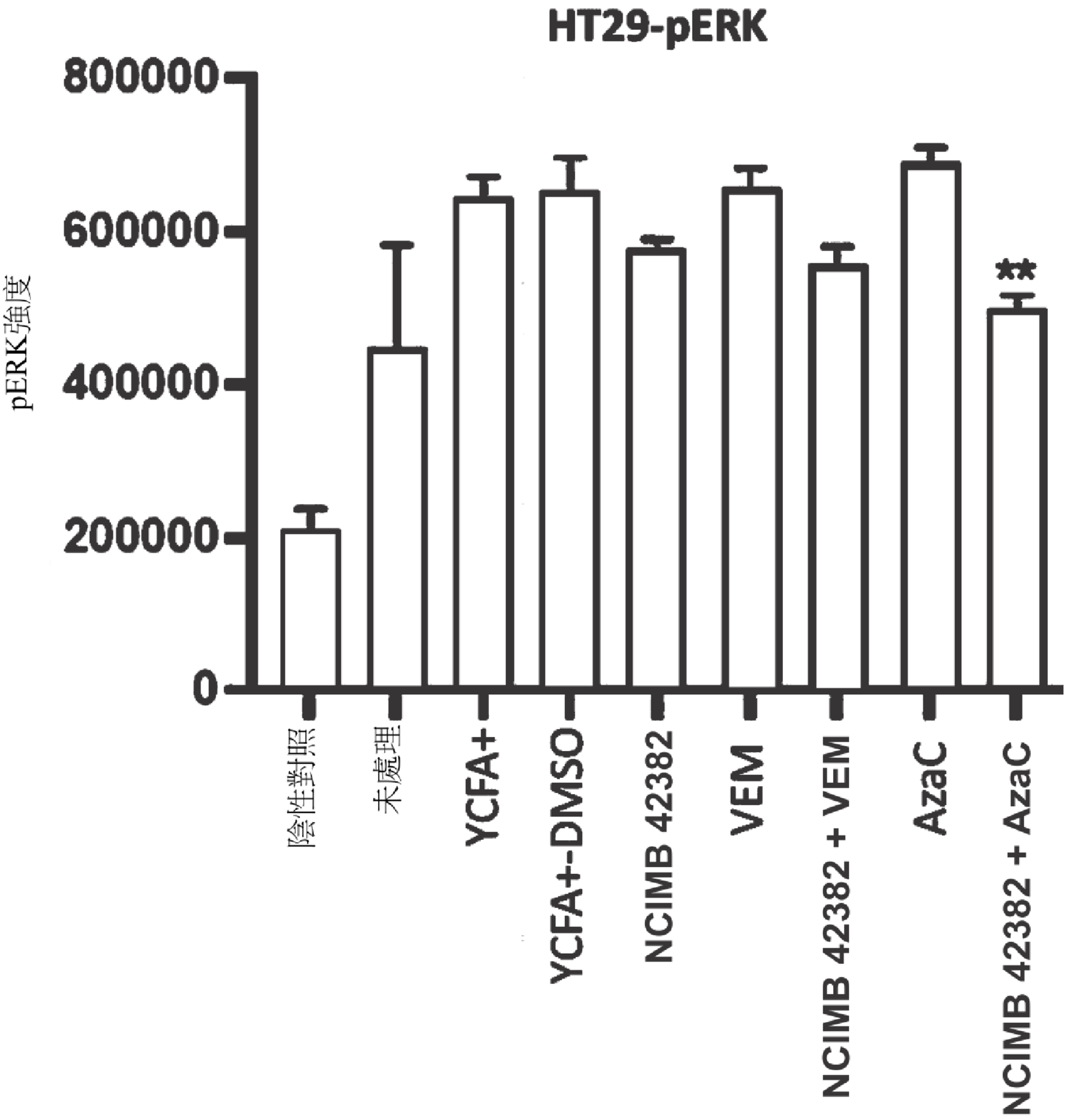
【圖 28】


SKMEL31-pERK
pERK細胞質強度
40000
30000
20000
10000
0
陰性對照
細胞
YCFA+
YCFA+-DMSO
NCIMB 42382
VEM
NCIMB 42382 + VEM
AzaC
NCIMB 42382 + AzaC
處理

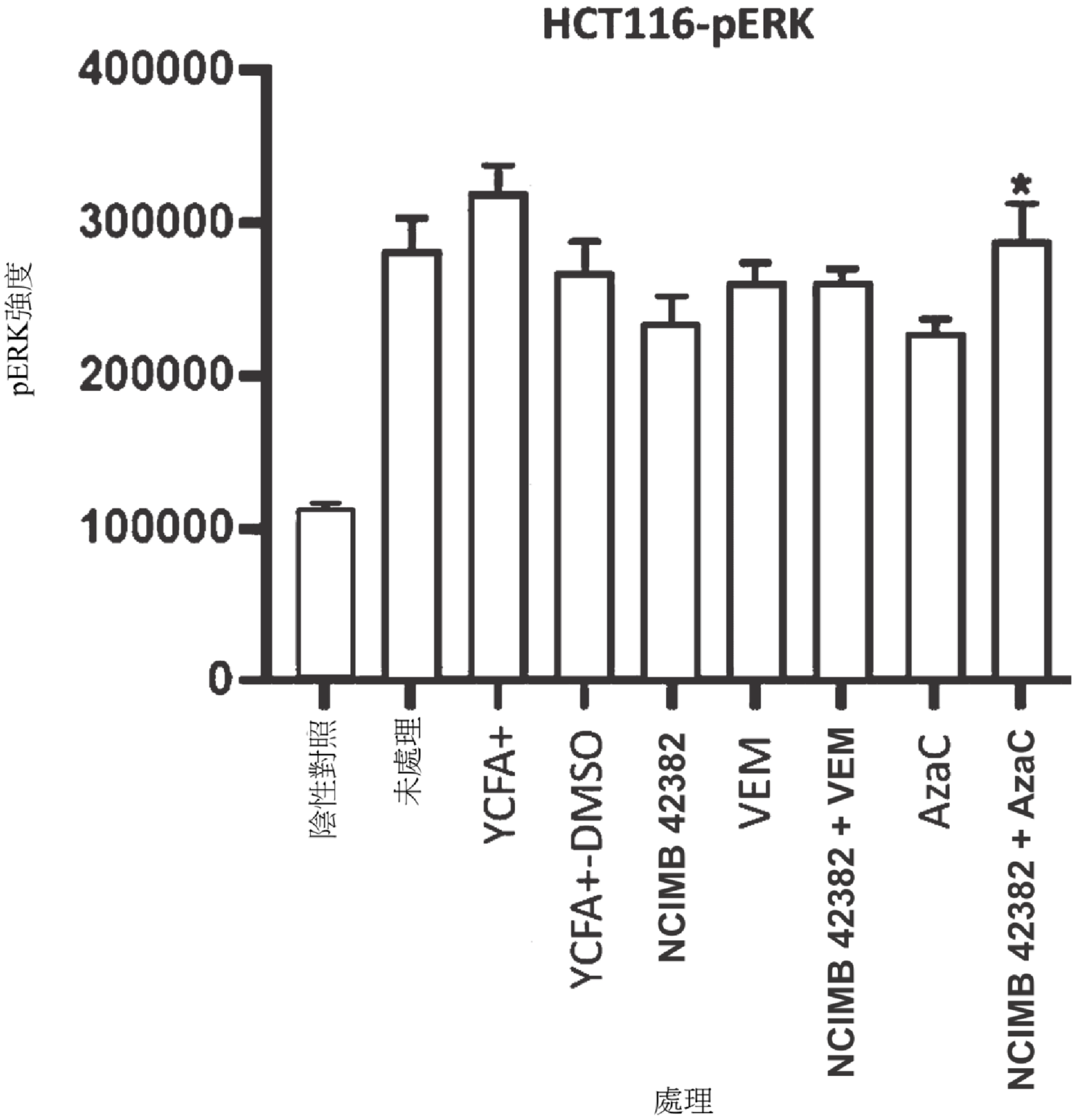
【圖 29】


451Lu-pERK n123-全部
pERK強度
500000
400000
300000
200000
100000
0
***
****
****
****
陰性對照
未處理
YCFA+
YCFA+-DMSO
NCIMB 42382
VEM
NCIMB 42382 + VEM
AzaC
NCIMB 42382 + AzaC
處理

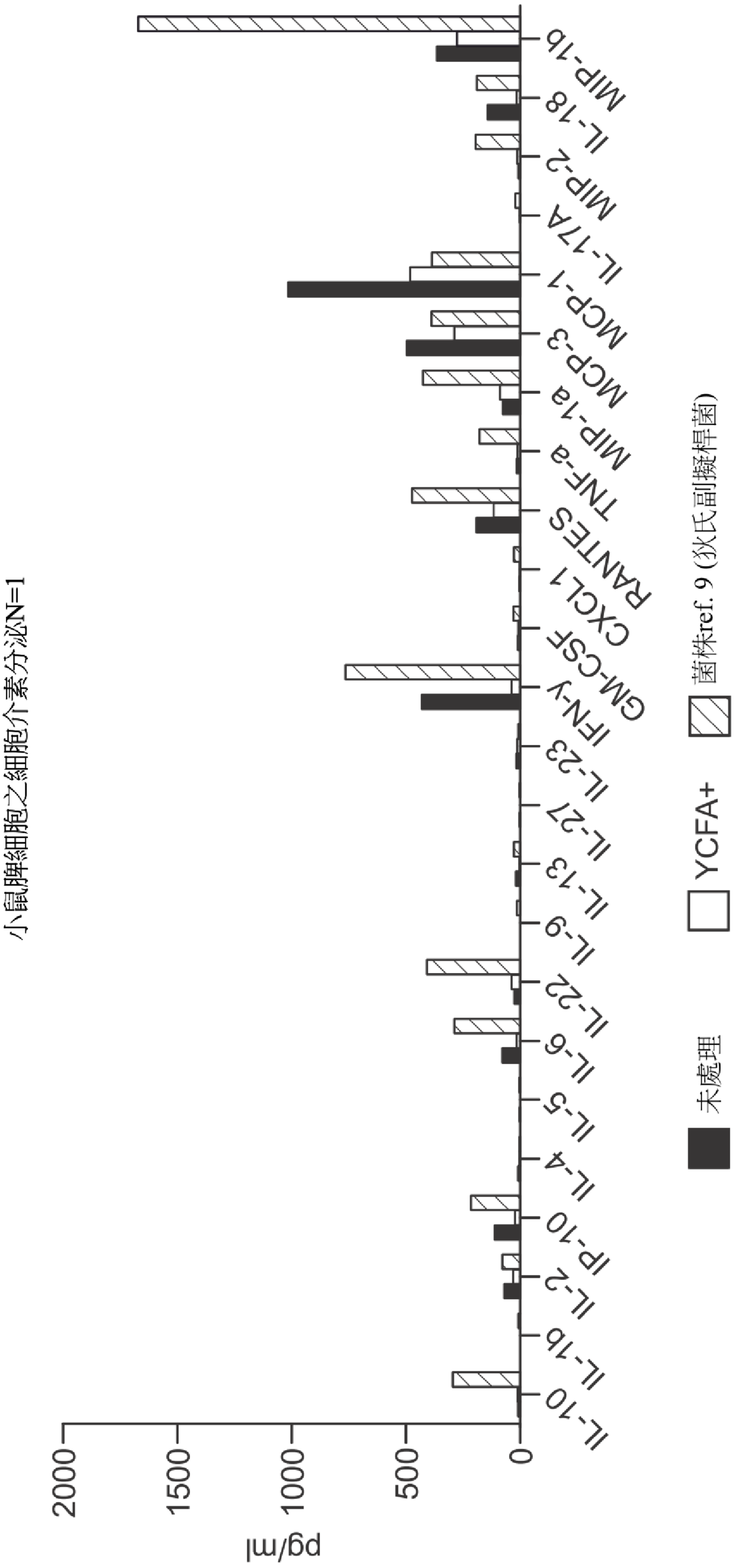
【圖 30】


HT29-pERK
pERK強度
800000
600000
400000
200000
0
**
陰性對照
未處理
YCFA+
YCFA+-DMSO
NCIMB 42382
VEM
NCIMB 42382 + VEM
AzaC
NCIMB 42382 + AzaC

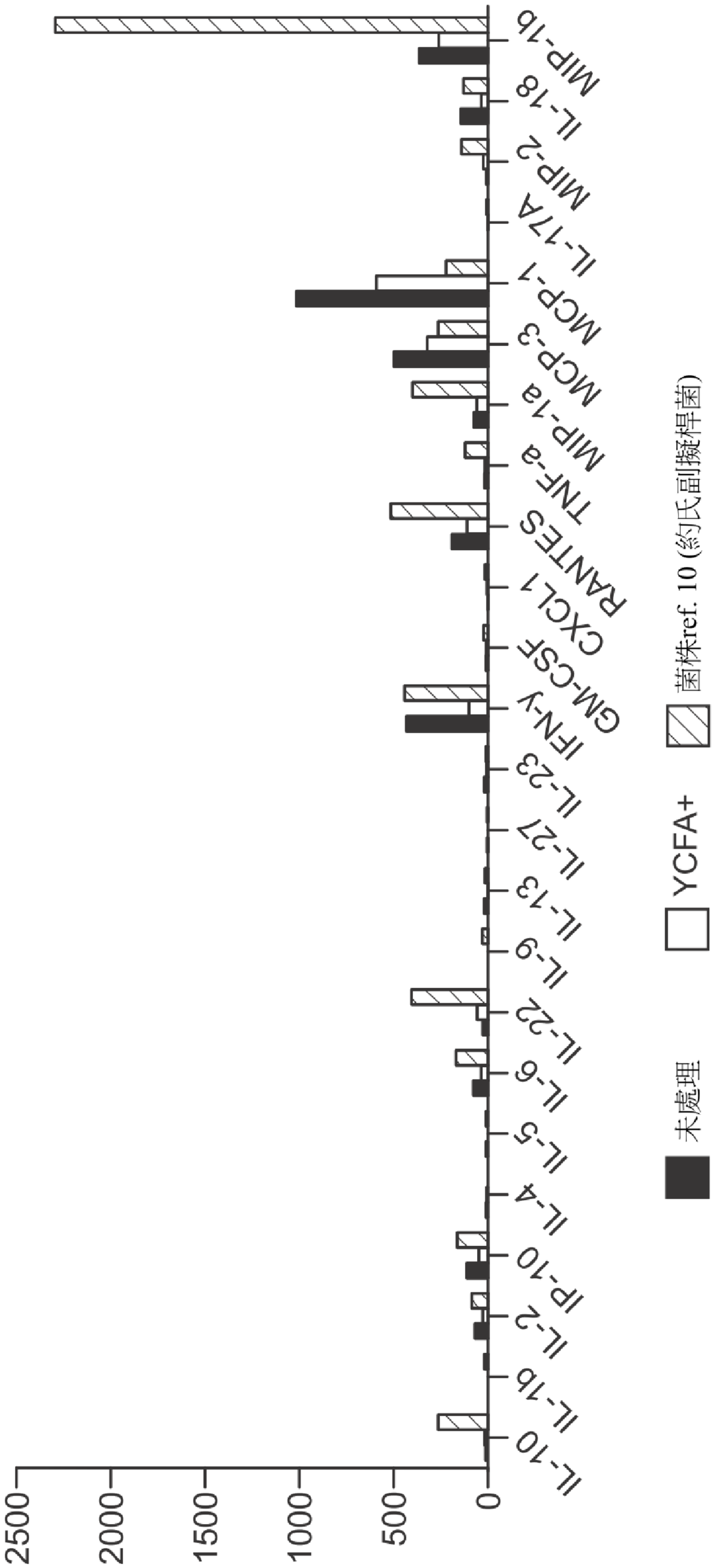
【圖 31】


HCT116-pERK
pERK強度
400000
300000
200000
100000
0
陰性對照
未處理
YCFA+
YCFA+-DMSO
NCIMB 42382
VEM
NCIMB 42382 + VEM
AzaC
NCIMB 42382 + AzaC
處理

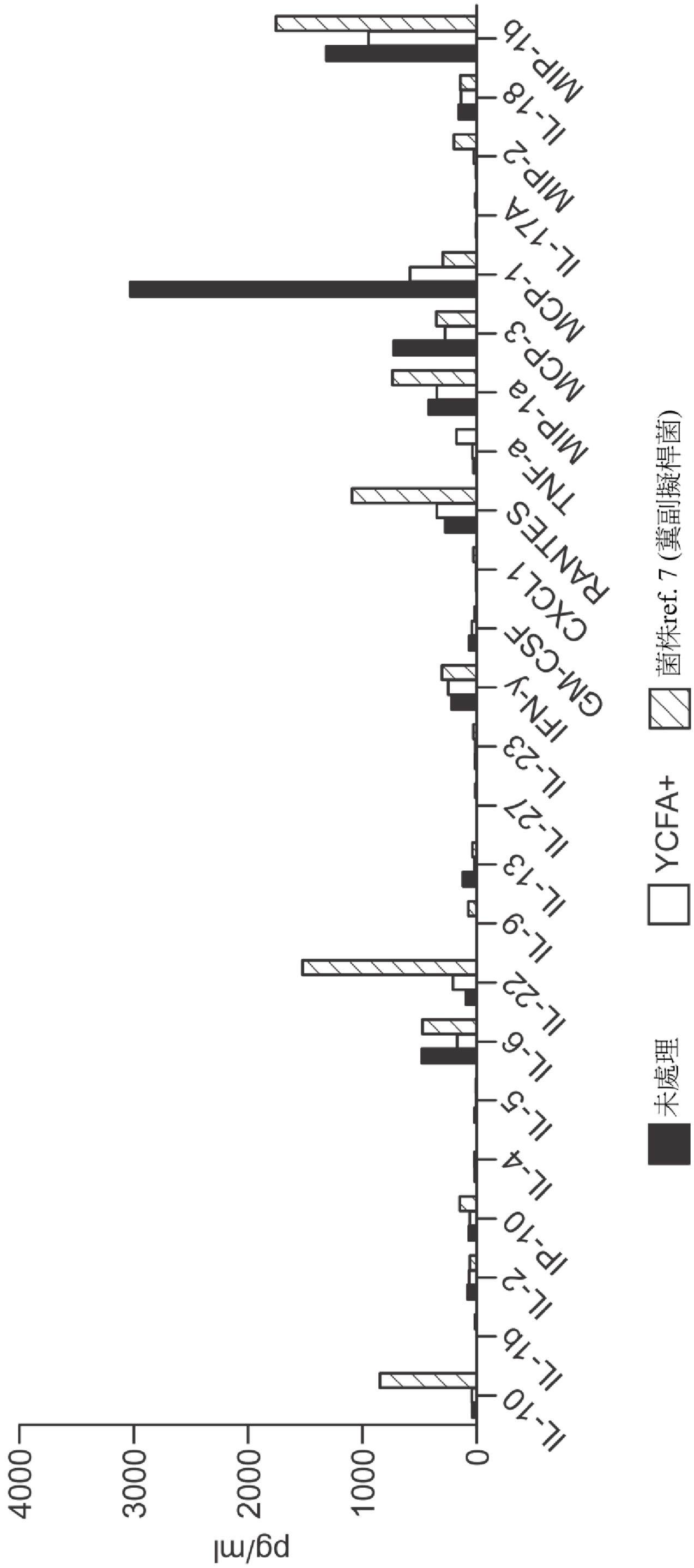
【圖 32】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
pg/ml
2000
1500
1000
500
0
IL-10
IL-7b
IP-10
IL-2
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-21
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 9 (狄氏副擬桿菌)

【圖 33A】

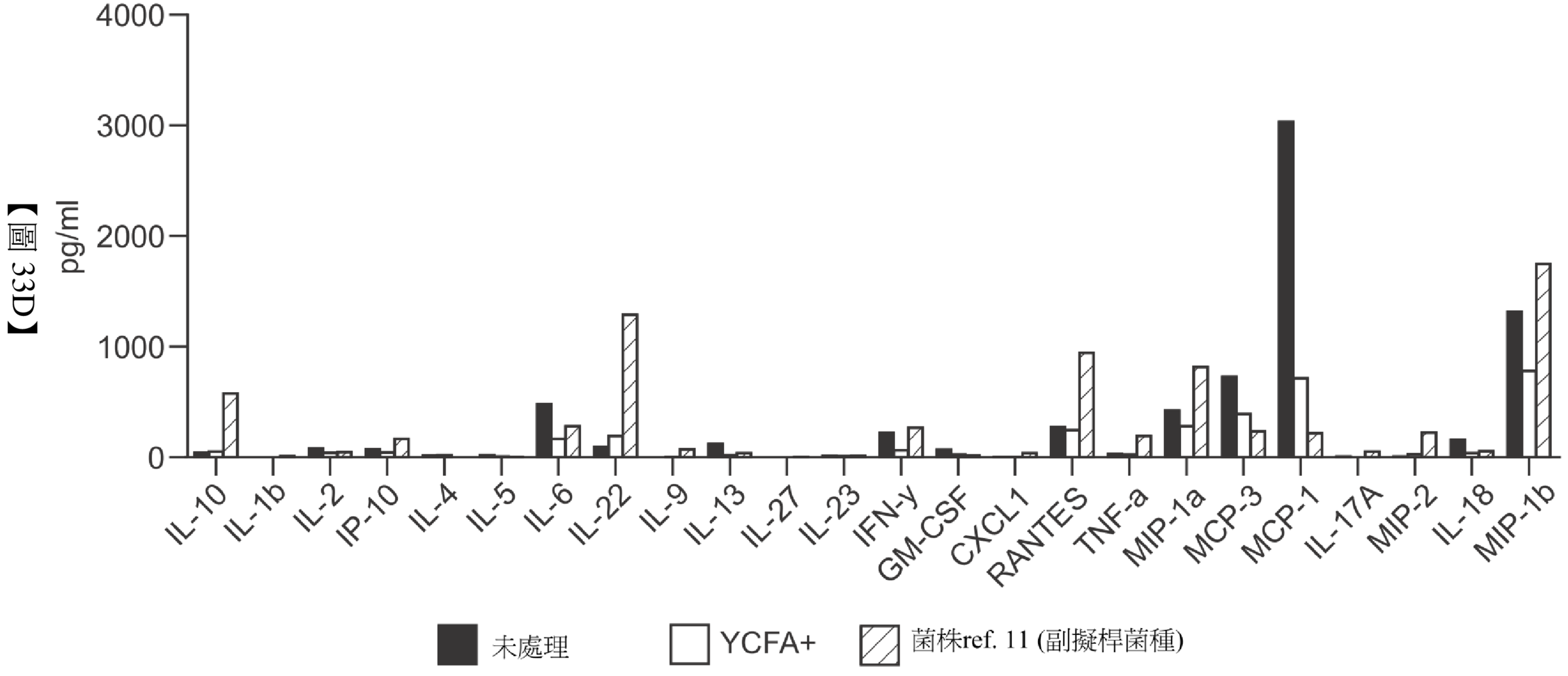

小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
pg/ml
0
50
100
150
200
250
IL-10
IL-1b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 10 (約氏副擬桿菌)

【圖 33B】

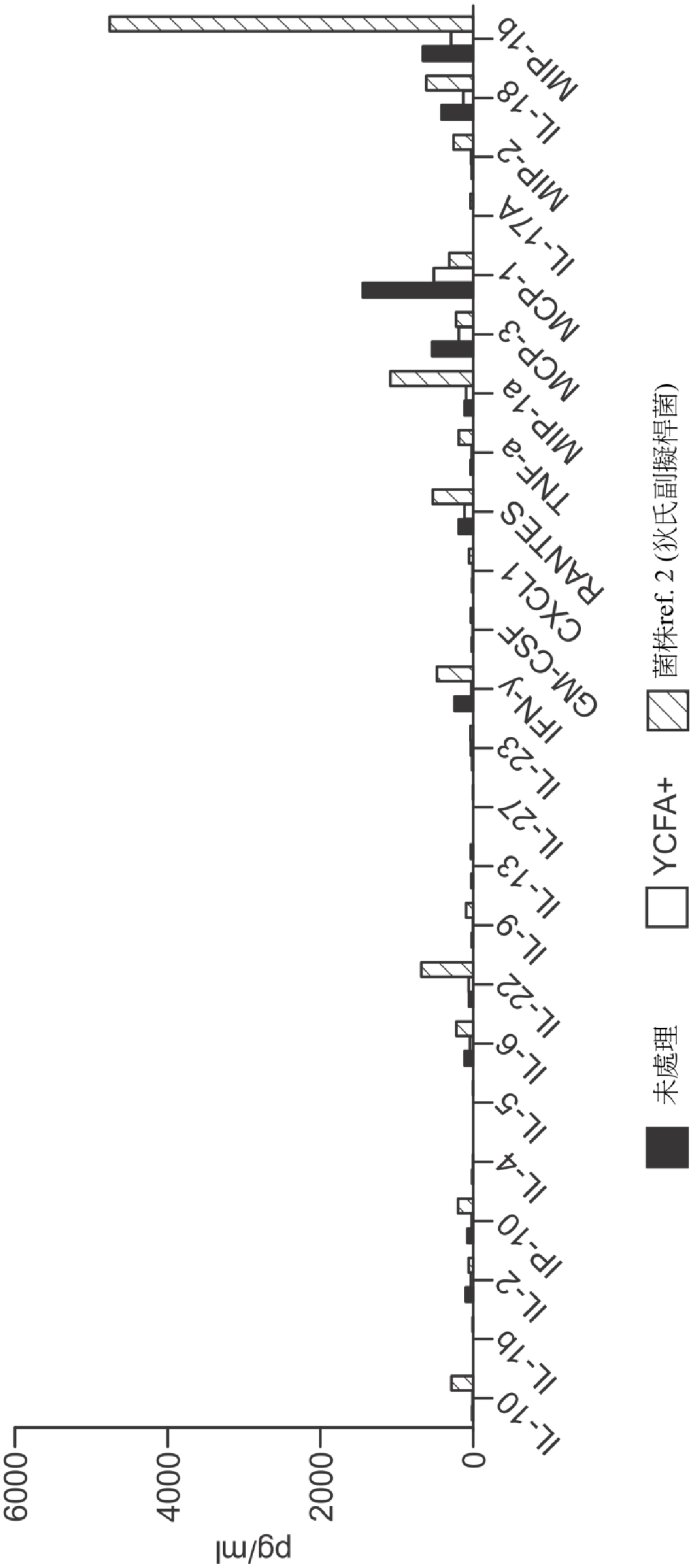

小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
pg/ml
4000
3000
2000
1000
0
IL-10
IL-17b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-21
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)

【圖 33C】

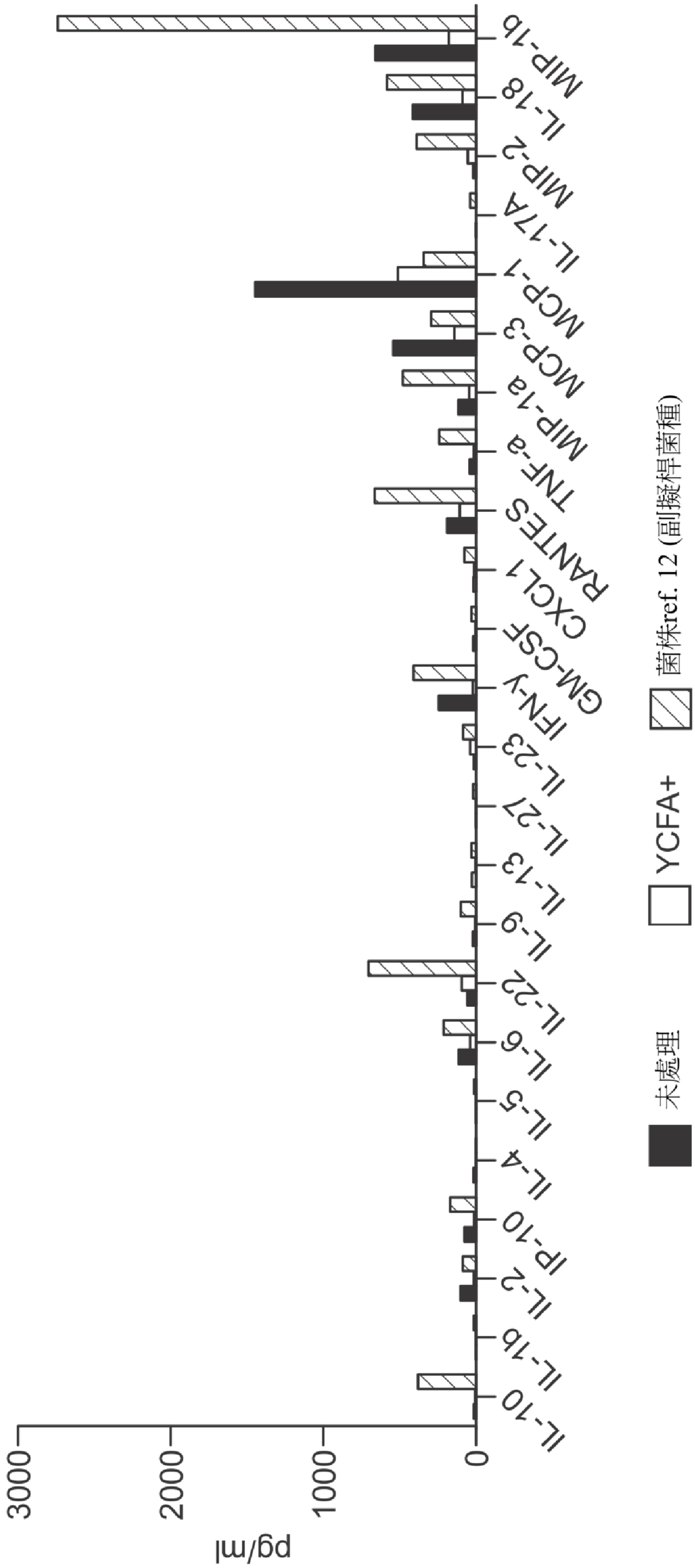
小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1



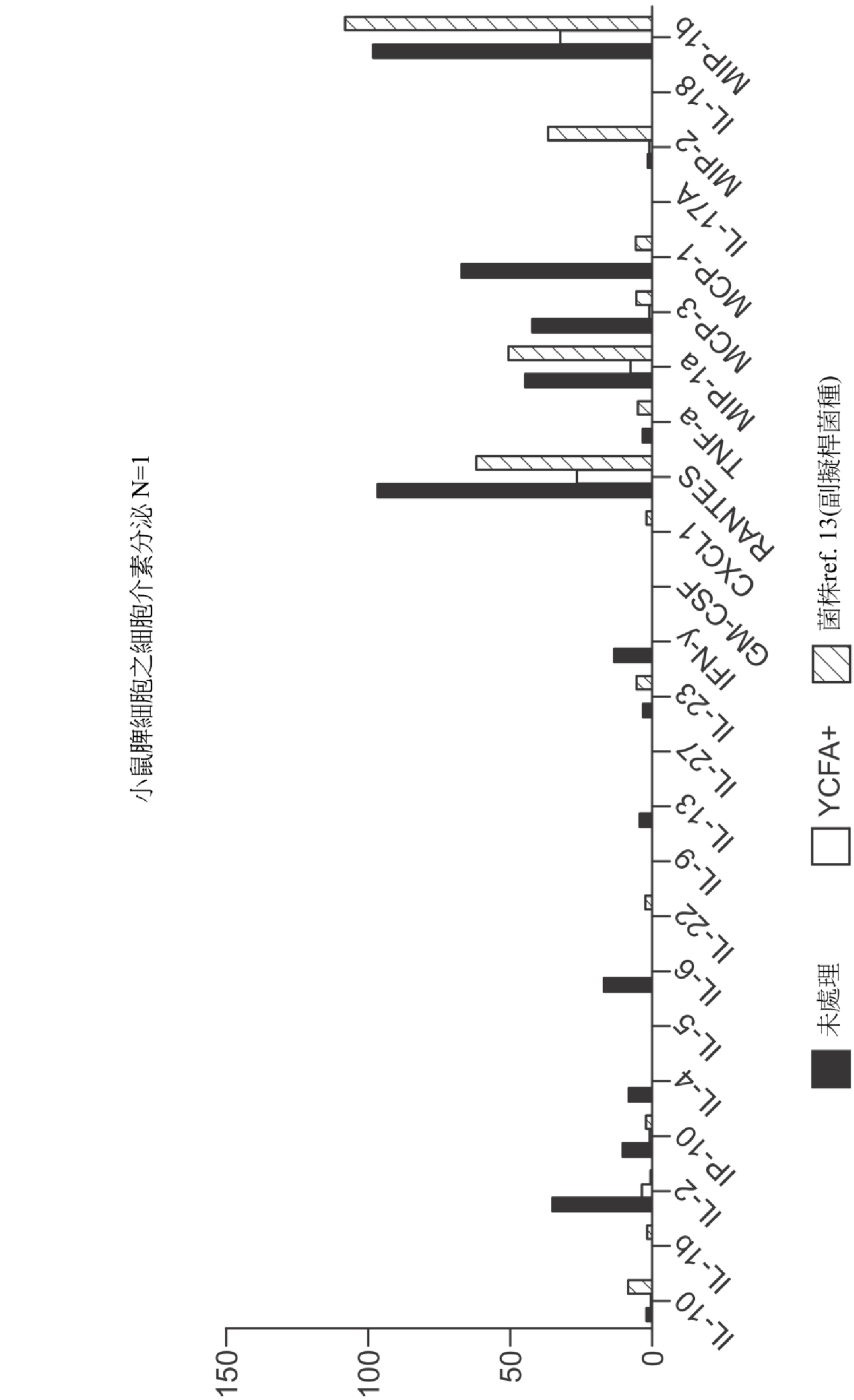
【圖 33D】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌 N=1
MIP-1b
IL-18
MIP-2
IL-17A
MCP-1
MCP-3
MIP-1a
MIP-1d
RANTES
TNF-a
GM-CSF
CXCL1
IFN-y
IL-23
IL-27
IL-13
IL-9
IL-22
IL-6
IL-5
IL-4
IP-10
IL-2
IL-1b
IL-10
6000
4000
2000
0
pg/ml
YCFA+
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
未處理

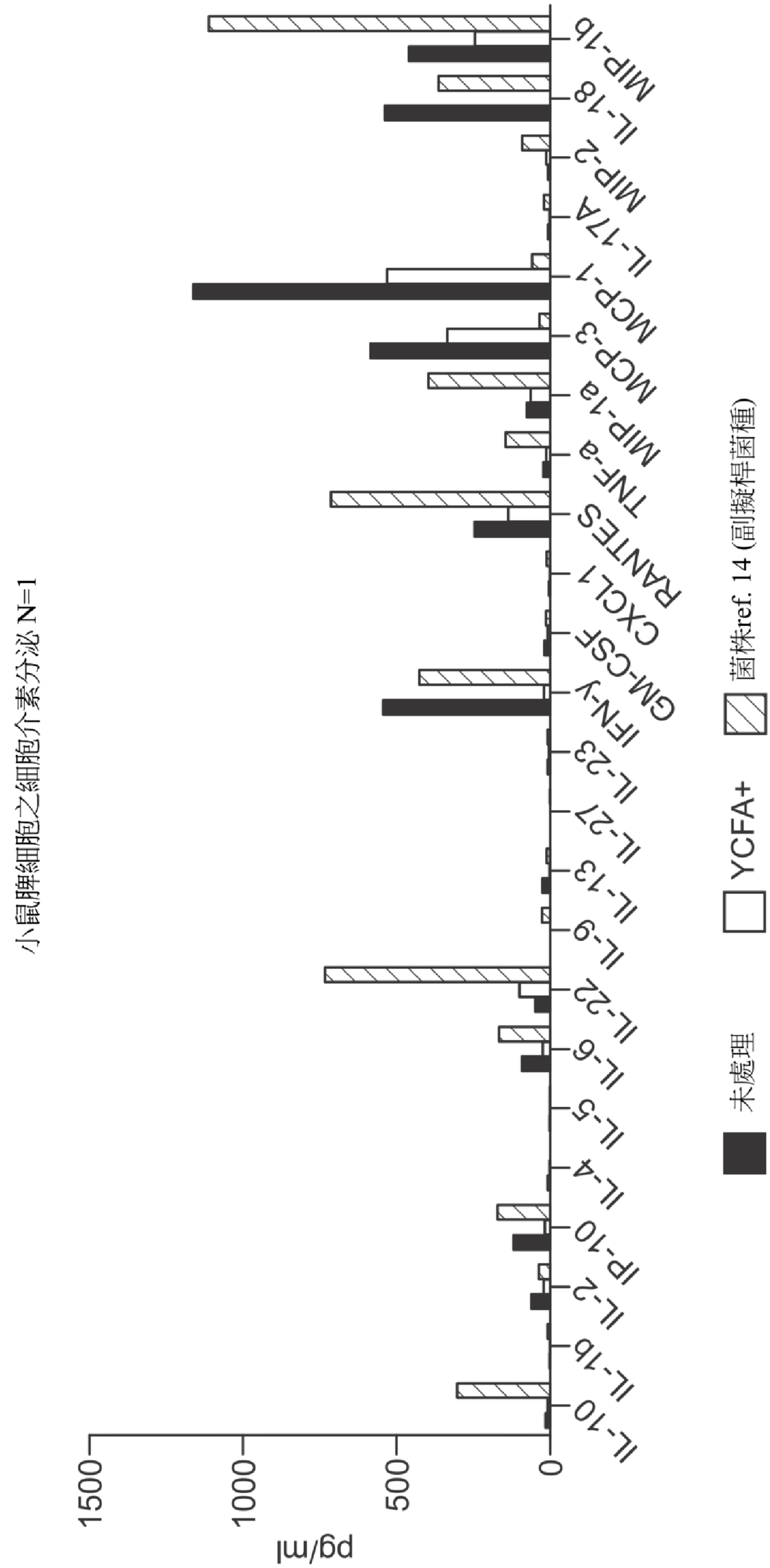
【圖 33E】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌 N=1
pg/ml
3000
2000
1000
0
IL-10
IL-17b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 12 (副擬桿菌種)

【圖 33F】

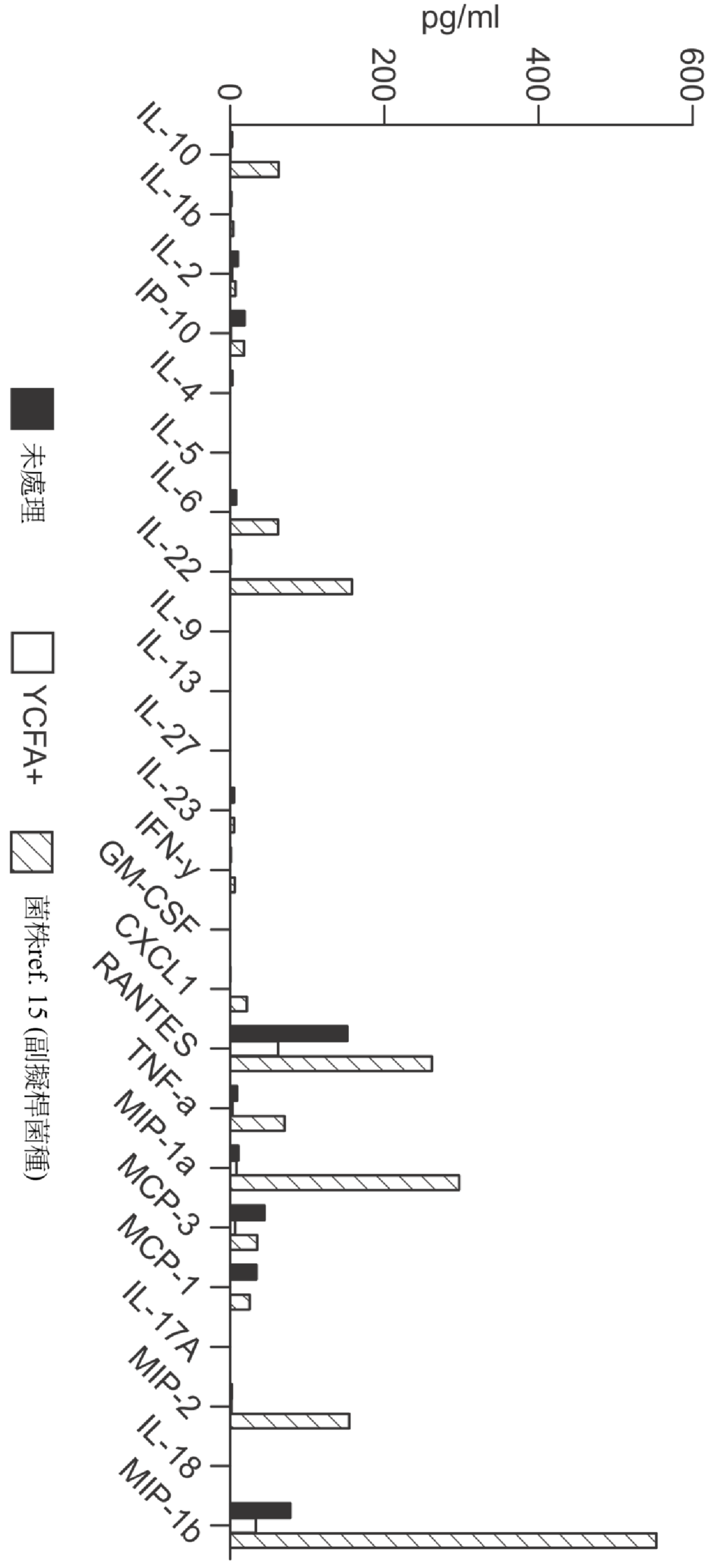

小鼠脾細胞之細胞介素分泌 N=1
pg/ml
0
5
10
15
IL-10
IL-16
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
菌株ref. 13(副擬桿菌種)
YCFA+

【圖 33G】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌 N=1
pg/ml
1500
1000
500
0
IL-10
IL-1b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 14 (副擬桿菌種)

【圖 33H】

【圖 33I】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌 N=1
pg/ml
0
200
400
600
IL-10
IL-1b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 15 (副擬桿菌種)