



(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 202128199 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109140098

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 17 日

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

A61P1/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/20 歐洲專利局 19210481.8

2019/12/20 英國 1919003.2

2019/12/23 英國 1919227.7

2019/12/30 英國 1919420.8

2020/02/28 英國 2002902.1

2020/05/18 世界智慧財產權組織 PCT/EP2020/063854

(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 MULDER, IMKE (GB)；萊卡特 妮可 REICHARDT, NICOLE
(GB)；薩維尼亞克 伊蓮娜 米里安 SAVIGNAC, HELENE MYRIAM (GB)；切
塔爾 薩莎 CHETAL, SASHA (GB)；戴安 泰德 DINAN, TED (IE)；奎恩 約
翰 CRYAN, JOHN (IE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：9 共 97 頁

(54)名稱

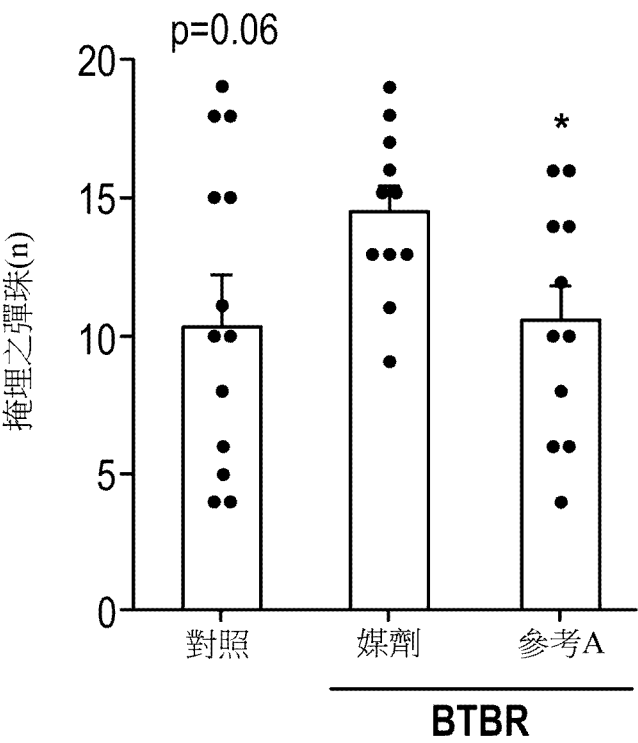
包含細菌品系之組合物

(57)摘要

本發明提供包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物及其在醫藥中之用途。

The invention provides compositions comprising a bacterial strain of the genus *Fusicatenibacter* and their use in medicine.

指定代表圖：



【圖5A】



202128199

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含細菌品系之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【中文】

本發明提供包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物及其在醫藥中之用途。

【英文】

The invention provides compositions comprising a bacterial strain of the genus *Fusicatenibacter* and their use in medicine.

【指定代表圖】

圖5A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含細菌品系之組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【技術領域】

【0001】 本發明領域為包含細菌品系之組合物及此類組合物在療法中之用途。

【先前技術】

【0002】 人類的腸子在出生前被認為是無菌的，但在出生之後立即暴露於多種多樣的母體及環境微生物中。此後，就會出現微生物定殖及演替之動態時期，其受諸如遞送模式、環境、膳食及宿主基因型之因素影響，該等因素均影響腸微生物群之組成，尤其在生命早期。隨後，微生物群穩定且變得類似成人[1]。人類腸微生物群含有超過1,500種不同系統型，在豐度水準上由兩個主要細菌門 (division/phyla) 擬桿菌門 (Bacteroidetes) 及厚壁菌門 (Firmicutes) 主導[2-3]。在人類腸之細菌定殖中出現的成功共生關係產生多種多樣的代謝、結構、保護及其他有益功能。經定殖腸之代謝活性增強能確保原本難消化之膳食組分降解，伴隨副產物釋放，為宿主提供重要養分來源且提供其他健康益處。類似地，腸微生物群之免疫重要性是經公認的，且在免疫系統受損之無菌動物中獲得了例證，該受損的免疫系統在引入共生細菌之後在功能上會重建[4-6]。

【0003】 在諸如發炎性腸病 (IBD) 之胃腸病症中，已有紀錄記載微生物群組成發生劇烈變化。舉例而言，在 IBD 患者中，梭菌屬

(*Clostridium*)簇XIVa及梭菌屬簇XI (普氏棲糞桿菌(*F. prausnitzii*))細菌量減少，而大腸桿菌(*E. coli*)數量增加，表明腸內共生生物(symbiont)與致病共生菌(pathobiont)之平衡移動[7-11]。

【0004】 認識到某些細菌品系可能對動物腸具有潛在正向效果，已提出多種品系用於治療多種疾病(參見例如[12-15])。已提出數種品系，主要包括乳桿菌屬(*Lactobacillus*)及雙叉桿菌屬(*Bifidobacterium*)品系用於治療多種腸病症(關於綜述，參見[16])。已建議使用熱殺死的食糖紡錘鏈桿菌(*Fusicatenibacter saccharivorans*)來減少潰瘍性大腸炎[17]。WO2017/182796教示自腸分離多種細菌物種，且推測使用此等細菌來治療病原感染，諸如艱難梭菌(*C. difficile*)。US 2019/0030098論述包含兩種或更多種純化細菌品系之組合物的用途，其用於治療病原感染，諸如艱難梭菌。WO2018/067887係關於診斷患有肝硬化之個體腸中的真菌菌群失調(dysbiosis)之方法，其涉及針對細菌分類群分析來自個體之樣品。該專利亦推測可用益生菌治療菌群失調但不存在關於此類益生菌之組成的指示。

【0005】 細菌在治療很多種疾病方面展示巨大前景，且需要開發使用細菌之新療法。

【發明內容】

【0006】 諸位發明人開發了用於治療及預防中樞神經系統疾病或病症、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病的新療法。諸位發明人已證明，包含來自紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物在自閉症鼠類模型中刻板社交行為及類抑鬱行為的治療方面尤其有效。

【0007】 本發明提供包含來自紡錘鏈桿菌屬之細菌的組合物，其用

於治療或預防中樞神經系統疾病或病症、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病。本發明亦提供包含具有與SEQ ID NO:1、2、3或4具有至少98.65%序列相似性之16s rRNA序列之細菌品系的組合物，其用於治療或預防中樞神經系統疾病或病症、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病的方法。中樞神經系統疾病或病症可為神經退化疾病、神經發展病症或神經精神病狀。

【0008】 另外，本發明提供用於治療或預防中樞神經系統疾病或病症、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病的方法，其包含投與包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物。

【0009】 此外，本發明提供包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系之組合物的用途，其用於製造用於治療或預防中樞神經系統疾病或病症、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病之藥劑。

【0010】 中樞神經系統疾病或病症可由微生物群-腸-腦軸 (microbiota-gut-brain axis)介導。在某些實施例中，組合物係用於調節微生物群-腸-腦軸之方法。

【0011】 本發明亦提供包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物、用途及方法，其用於治療或預防神經發展病症或神經精神病狀之方法。神經發展病症或神經精神病狀可選自由以下組成之群：自閉症譜系障礙 (ASD)；兒童發展障礙；強迫症(OCD)；重度抑鬱症；抑鬱症；季節性情感障礙；焦慮症；慢性疲勞症候群(肌痛性腦脊髓炎)；壓力症；創傷後壓力症；精神分裂症譜系障礙；精神分裂症；躁鬱症；精神病；情緒障礙；慢性疼痛；格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)及腦膜炎，失智症，包括路易體(Lewy body)、血管及額顳葉型失智症；原發性進行性失

語症；輕度認知障礙；HIV相關認知障礙，及皮質基底核退化症。

【0012】在較佳實施例中，本發明提供用於治療或預防自閉症之組合物。

【0013】本發明之組合物較佳為口服組合物。諸位發明人已展示經口投與本發明之組合物能有效治療本文所揭示之病狀，尤其發炎性中樞神經系統疾病及病症，尤其由微生物群-腸-腦軸介導之彼等。此外，經口投與對於患者及醫師而言方便且允許遞送至腸及/或對腸進行部分或完全定殖。

【0014】本發明之組合物可包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在某些實施例中，本發明之組合物經凍乾。本發明之組合物亦可包含凍乾紡錘鏈桿菌屬之細菌品系。細菌品系可經凍乾。凍乾為用於製備允許遞送細菌之穩定組合物的有效且便利之技術。在尤佳實施例中，細菌品系有活力且能夠在腸中部分或完全定殖。

【0015】本發明進一步提供食物產品，其包含如上文所描述之包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物。本發明亦提供包含如上文所描述之紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的疫苗組合物。

【0016】諸位發明人已鑑別且表徵尤其適用於療法之食糖紡錘鏈桿菌細菌品系。本發明之食糖紡錘鏈桿菌物種展示為能有效治療本文所描述之疾病，諸如中樞神經系統疾病或病症。因此，在另一態樣中，本發明提供以寄存編號NCIMB 43527保藏的食糖紡錘鏈桿菌品系之細胞或其衍生物。本發明亦提供包含此類細胞，或此類細胞之生物純培養物的組合物。本發明亦提供以寄存編號NCIMB 43527保藏的食糖紡錘鏈桿菌品系之細胞或其衍生物，其用於療法，尤其針對本文所描述之疾病的療法。

【圖式簡單說明】

【0017】 圖1展示使用螢光量測之回腸及大腸的通透性。

【0018】 圖2展示相對於β-肌動蛋白標準化的回腸中IDO1 (A)及TPH1 (B)之表現，及大腸中TPH1之表現(C)。*= $p \leq 0.05$ 。

【0019】 圖3展示盲腸內含物中短鏈脂肪酸乙酸(A)、丙酸(B)、異丁酸(C)、丁酸(D)、異戊酸(E)及戊酸(F)之濃度。

【0020】 圖4展示相對於杏仁核中β-肌動蛋白標準化的杏仁核中BDNF (A)、Grin2a (B)、糖皮質激素受體(C)、CRFR2 (D)及IL-6 (E)之表現，及PFC中TLR-4 (F)及BDNF (G)之表現。*= $p \leq 0.05$ 。

【0021】 圖5展示Btrb (A)及MIA (B)小鼠中之埋珠(marble burying)行為，表示為掩埋之彈珠數目。*= $p \leq 0.05$ 。

【0022】 圖6展示用以量測在社交刺激與非社交刺激情況下所花費的時間(A)及探索新穎動物與熟悉動物所花費的時間(B)之實驗的設置。持續時間以秒為單位表示。圖C及圖D展示Btbr小鼠之結果且圖E及圖F展示MIA小鼠之結果。*= $p \leq 0.05$ ；**= $p \leq 0.01$ ；***= $p \leq 0.001$ 且****= $p \leq 0.0001$ 。

【0023】 圖7展示Btbr (A)及MIA (B)小鼠之強迫游泳測試(forced swim test)結果。***= $p \leq 0.01$ 且****= $p \leq 0.0001$ 。

【0024】 圖8展示Btbr (A)及MIA (B)小鼠中腸運動性測試之結果。

【0025】 圖9展示在用食糖紡錘鏈桿菌處理之後，Btbr及MIA小鼠中回腸及大腸之通透性。

【實施方式】

【0026】

細菌品系

本發明之組合物包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系。在實施例中，該等組合物包含活的紡錘鏈桿菌屬之細菌品系。較佳地，本發明之組合物中的細菌品系有活力。較佳地，細菌品系能夠在腸中部分或完全定殖。較佳地，本發明之組合物中的細菌品系有活力且能夠在腸中部分或完全定殖。實例證明此屬之細菌(尤其活細菌)適用於用於治療或預防疾病之方法，該等疾病諸如中樞神經系統疾病或病症、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病。在較佳實施例中，來自紡錘鏈桿菌屬之細菌係用於治療或預防自閉症。

【0027】 用於本發明之紡錘鏈桿菌屬物種的實例包括食糖紡錘鏈桿菌。紡錘鏈桿菌屬物種為不運動、不形成孢子且為紡錘形的革蘭氏反應陽性絕對厭氧菌。紡錘鏈桿菌屬物種可由葡萄糖產生乳酸、甲酸、乙酸及丁二酸作為發酵最終產物。如實例中所證明，新近將來自紡錘鏈桿菌屬之細菌鑑別為丁酸生產者。

【0028】 紡錘鏈桿菌屬可自人類腸分離。自人類糞便分離之食糖紡錘鏈桿菌品系的實例包括HT03-11T、KO-38及TT-111[18]。食糖紡錘鏈桿菌之模式品系為HT03-11^T (=YIT 12554^T = JCM 18507^T = DSM 26062^T)。食糖紡錘鏈桿菌品系HT03-11T、KO-38及TT-111之16S rRNA基因序列的GenBank寄存編號分別為AB698910、AB698914及AB698915(本文揭示為SEQ ID NO:1-4)。

【0029】 較佳食糖紡錘鏈桿菌品系為以寄存編號NCIMB 43527保藏之品系，其在本文中亦被稱作參考1。參考1品系之16S rRNA序列提供於SEQ ID NO:4中。該品系在2019年12月20日由4D Pharma Research

Limited (Life Sciences Innovation Building, Aberdeen, AB25 2ZS, Scotland)經國際保藏機構NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Craibstone Estate, Bucksburn, Aberdeen, AB21 9YA, Scotland)保藏，且指定寄存編號NCIMB 43527。

【0030】 在開發本發明時，諸位發明人已鑑別且表徵尤其適用於療法之細菌屬。本文所揭示之資料表明紡錘鏈桿菌屬可能適用於療法，尤其治療或預防本文所描述之疾病，諸如選自由以下組成之群的疾病或病症：中樞神經系統疾病、病症或病狀，腸障壁功能受損，與腸通透性提高相關之疾病，發炎性疾病，代謝疾病及心血管疾病。因此，在另一態樣中，本發明提供以寄存編號NCIMB 43527保藏的紡錘鏈桿菌屬品系之細胞或其衍生物，例如用於如本文所揭示之用途或方法。本發明亦提供包含此類細胞，或此類細胞之生物純培養物的組合物，例如用於如本文所揭示之用途或方法。

【0031】 在較佳實施例中，組合物包含以寄存編號NCIMB 43527保藏之品系，用於療法，諸如治療或預防選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：中樞神經系統疾病、病症或病狀，腸障壁功能受損，與腸通透性提高相關之疾病，發炎性疾病，代謝疾病及心血管疾病。例示性用途包括：治療或預防神經發展病症或神經精神病狀；及/或治療或預防自閉症譜系障礙，較佳自閉症。在尤佳實施例中，包含以寄存編號NCIMB 43527保藏之品系的組合物可用於預防、減少或減輕一或多種刻板、重複、強迫及/或焦慮行為之方法，尤其用於治療自閉症。

【0032】 亦預期與實例中所測試之品系密切相關的細菌品系能有效用於治療及預防本文所提及之疾病，且尤其中樞神經系統疾病或病症。在

某些實施例中，用於本發明之細菌品系的16s rRNA序列與食糖紡錘鏈桿菌之細菌品系的16s rRNA序列至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致。較佳地，用於本發明之細菌品系的16s rRNA序列與SEQ ID NO:1-4中之任一者至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致。較佳地，用於本發明之細菌品系的16s rRNA序列與SEQ ID NO: 1、2、3或4至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致。

【0033】較佳地，細菌品系之16s rRNA序列與SEQ ID NO: 1、2、3或4具有至少98.65%序列相似性。16S rRNA基因序列之間的成對相似性可基於穩健全局序列比對演算法，諸如[19]中所描述之EzTaxon伺服器來計算。

【0034】亦預期作為上文所提及之HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系之生物型的細菌品系能有效用於治療及預防本文所提及之疾病，且尤其中樞神經系統疾病或病症。如本文所定義，生物型為具有相同或極相似生理及生物化學特徵的密切相關品系。

【0035】作為HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系或以寄存編號NCIMB 43527保藏之細菌品系之生物型，且適用於本發明的品系可藉由對彼等品系之其他核苷酸序列進行定序來鑑別。舉例而言，實質上整個基因體可經定序，且用於本發明之生物型品系在其整個基因體之至少80%中(例如在其整個基因體之至少85%、90%、95%或99%中，或其整個基因體中)可具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%序列一致性。舉例而言，在一些實施例

中，生物型品系在其基因體之至少98%中具有至少98%序列一致性，或在其基因體之99%中具有至少99%序列一致性。適用於鑑別生物型品系之其他序列可包括hsp60或重複序列，諸如BOX、ERIC、(GTG)₅或REP[20]。生物型品系之序列可與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系之對應序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%序列一致性。在一些實施例中，生物型品系之序列與SEQ ID NO: 1、2、3或4之16S rRNA序列具有至少97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%與序列一致性。

【0036】 在某些實施例中，用於本發明之細菌品系的基因體與食糖紡錘鏈桿菌之基因體在基因體之至少60% (例如至少65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)中具有至少90%序列一致性(例如至少92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性)。

【0037】 替代地，作為HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系之生物型且適用於本發明的品系可藉由使用限制性片段分析及/或PCR分析來鑑別，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，或蛋白質譜分析，或部分16S或23S rDNA定序。在較佳實施例中，此類技術可用於鑑別其他食糖紡錘鏈桿菌品系。

【0038】 在某些實施例中，作為HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系之生物型，適用於本發明的品系為當藉由擴增核糖體DNA限制性分析(ARDRA)進行分析時，例如當使用Sau3AI限制酶時(關於例示性方法及指南，參見例如[21])，提供與HT03-11T、KO-38、TT-

111或NCIMB 43527品系相同之圖案的品系。替代地，生物型品系鑑別為與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系具有相同碳水化合物醱酵模式的品系。

【0039】 可使用任何適當方法或策略，包括實例中所描述之分析鑑別適用於本發明之其他紡錘鏈桿菌屬品系或尤其食糖紡錘鏈桿菌品系，諸如HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系之生物型。舉例而言，可藉由培養細菌且將其投與至MIA或BTBR小鼠，隨後完成埋珠、社交行為及/或強迫游泳測試來鑑別用於本發明之品系。在另一實例中，可藉由培養細菌且評定其短鏈脂肪酸(SCFA)產生概況來鑑別用於本發明之品系；可用於本發明之生物型可產生丁酸、戊酸及/或異戊酸。另外，用於本發明之品系可藉由將其投與至鼠類模型且觀測其對腸通透性之影響來鑑別。特定而言，與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系具有相似生長模式、代謝類型及/或表面抗原的細菌品系可能適用於本發明。如例如在小鼠模型中藉由埋珠、社交行為及強迫游泳測試所評定，適用之品系將與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系具有可比活性。特定而言，生物型品系將對腸通透性及/或SCFA產生引發與實例中所展示之效應可比的效應，其可藉由使用實例中所描述之培養及投與方案鑑別。舉例而言，當使用含維持在37°C下之含氧(95% O₂，5% CO₂)克雷布斯緩衝液(Krebs buffer)的尤斯室(Ussing chamber)來量測時，與對照相比，生物型品系將能夠使Btbr或MIA小鼠之腸通透性降低至少約10%、至少約20%或至少約50%±10%。另外或替代地，當投與至Balb小鼠，使用裝備有ZB-FFAP管柱之Varian 3500 GC火焰離子化系統來量測時，與對照相比，生物型品系可使SCFA產生增加至少約10%、至少約20%或至少約

50%。

【0040】 使用16S同源性及MALDI-TOF分析鑑別為屬於食糖紡錘鏈桿菌物種之品系已在實例中測試且展示為能有效治療疾病。此品系尤佳且已以寄存編號NCIMB 43527保藏。因此，本發明提供食糖紡錘鏈桿菌物種之細胞，諸如經分離細胞，其用於療法，尤其針對本文所描述之疾病的療法。本發明亦提供食糖紡錘鏈桿菌物種，最佳以寄存編號NCIMB 43527保藏之物種細胞或其衍生物，諸如經分離細胞，該細胞用於療法，尤其針對本文所描述之疾病的療法。

【0041】 HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系之衍生物可為子品系(子代)或自初始品系培養(次選殖)之品系。本發明之品系的衍生物可經修飾(例如在基因層級上)，但未消除生物活性。特定而言，本發明之衍生品系具有治療活性。衍生品系具有與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系可比性的微生物群調節活性。特定而言，衍生品系對自閉症模型引發與實例中所展示之效應是具有可比性的效應，其可藉由使用實例中所描述之培養及投與方案加以鑑別。

【0042】 細菌品系亦可為與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527品系具有相同安全性及治療功效特徵的品系。

【0043】 本發明亦提供以寄存編號NCIMB 43527保藏的食糖紡錘鏈桿菌品系之細胞或其衍生物，其用於療法，尤其針對本文所描述之疾病的療法。

【0044】

治療用途

本發明提供用於治療或預防中樞神經系統疾病或病症、發炎性疾

病、代謝疾病或心血管疾病之方法的組合物。中樞神經系統疾病或病症可包括神經發展病症、神經退化疾病或神經精神病狀。在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防自閉症譜系障礙之方法。

【0045】 較佳地，本發明之組合物不用於治療或預防感染性疾病，例如微生物感染，諸如艱難梭菌感染。較佳地，待治療之個體未罹患艱難梭菌感染或具有艱難梭菌感染之風險。

【0046】 神經發展病症或神經精神病狀可選自由以下組成之群：自閉症譜系障礙(ASD)；兒童發展障礙；強迫症(OCD)；重度抑鬱症；抑鬱症；季節性情感障礙；焦慮症；慢性疲勞症候群(肌痛性腦脊髓炎)；壓力症；創傷後壓力症；精神分裂症譜系障礙；精神分裂症；躁鬱症；精神病；情緒障礙；慢性疼痛；格-巴二氏症候群及腦膜炎，失智症，包括路易體、血管及額顳葉型失智症；原發性進行性失語症；輕度認知障礙；HIV相關認知障礙；及皮質基底核退化症。

【0047】 神經退化疾病可選自由以下組成之群：帕金森氏症(Parkinson's disease)，包括進行性核上麻痺、斯蒂爾-理查森-歐爾雪夫斯基症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、常壓性水腦症、血管或動脈硬化性帕金森氏症及藥物誘發性帕金森氏症；阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)，包括本森氏症候群(Benson's syndrome)；多發性硬化症；杭丁頓氏症(Huntington's disease)；肌萎縮性側索硬化；路格里克氏病(Lou Gehrig's disease)；運動發炎神經元疾病；普里昂疾病(prion disease)；脊髓小腦性失調症及脊髓性肌萎縮。

【0048】 本發明之組合物係用於治療或預防與腸通透性相關之疾病的方法，該等疾病諸如胃潰瘍、感染性腹瀉、腸躁症候群、功能性胃腸疾

病、發炎性腸病、乳糜瀉及癌症(食道、大腸直腸)、食物過敏、急性發炎(敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多重器官衰竭)、肥胖症、代謝疾病(例如NAFLD及NASH)。

【0049】 本發明之組合物係用於治療或預防代謝疾病，諸如肥胖症及糖尿病之方法。本發明之組合物係用於治療或預防心血管疾病之方法，該等心血管疾病諸如動脈粥樣硬化、高血壓、冠狀動脈疾病、心絞痛及心肌梗塞、心律不整、心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、心包疾病、中風、高血壓心臟病、風濕性心臟病、心肌病、先天性心臟病、心臟炎、主動脈瘤、周邊動脈疾病、血栓栓塞疾病及靜脈血栓形成。

【0050】 本發明之組合物可能適用於治療或預防成人患者之中樞神經系統疾病或病症、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病。在較佳實施例中，患者可為年齡在18歲與65歲之間，例如在40歲至65歲之間或年齡大於40歲的成人。成人患者可18歲、20歲、30歲、40歲、50歲、60歲、70歲或更年長。成人患者年齡可在18歲至70歲、18歲至50歲或18歲至30歲之間。本發明之組合物可用於治療與老年相關之疾病，例如在年齡大於50歲之患者中診斷出的疾病。本發明之組合物可有效治療中樞神經系統疾病或病症，諸如在老年患者中發生的神經退化疾病，例如患者為65歲或更年長。

【0051】 本發明之組合物可能適用於治療或預防兒童，例如青少年及嬰兒之中樞神經系統疾病或病症、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病。患者可為在1歲與17歲之間的兒童，例如在1歲至2歲、2歲至5歲、5歲至7歲、5歲至9歲、7歲至11歲之間，年齡大於5歲、年齡大於7歲、年齡大於10歲、年齡大於15歲。建議對自閉症譜系障礙進行早期診斷及干

預[22]，因此患者可為9個月至24個月大或18個月至24個月大。

【0052】

微生物群-腸-腦軸之調節

腸與腦之間的通訊(微生物群-腸-腦軸)經由雙向神經液遞通訊系統進行。最近的證據展示，存在於腸之微生物群可經由微生物群-腸-腦軸調節腦發育且產生行為表型。實際上，數份綜述提出微生物群-腸-腦軸在維持中樞神經系統功能中之作用，且暗示中樞神經系統病症及病狀發展中微生物群-腸-腦軸之功能異常[10],[13],[14],[23]。

【0053】 腦與腸之間的雙向通訊(亦即腸-腦軸)包括中樞神經系統、神經內分泌及神經免疫系統，包括下視丘-垂體-腎上腺(HPA)軸、自主神經系統(ANS)之交感臂及副交感臂，包括腸神經系統(ENS)及迷走神經，及腸微生物群。

【0054】 如實例中所證明，本發明之組合物可調節微生物群-腸-腦軸且減少與CNS病症相關之行為症狀。因此，本發明之組合物可能適用於治療或預防中樞神經系統(CNS)之病症，尤其與微生物群-腸-腦軸之功能異常相關的彼等病症及病狀。

【0055】 本發明之組合物亦適用於治療或預防神經發展病症及/或神經精神病狀。神經發展疾病及神經精神病狀通常與微生物群-腸-腦軸相關。本發明之組合物可能適用於治療或預防由微生物群-腸-腦軸之功能異常介導的神經發展疾病及/或神經精神病狀。在其他較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防神經發展病症或神經精神病狀。

【0056】 在特定實施例中，本發明之組合物可能適用於治療或預防選自由以下組成之群的疾病或病狀：自閉症譜系障礙(ASD)；兒童發展障

礙；強迫症(OCD)；重度抑鬱症；抑鬱症；季節性情感障礙；焦慮症；精神分裂症譜系障礙；精神分裂症；躁鬱症；精神病；情緒障礙；慢性疲勞症候群(肌痛性腦脊髓炎)；壓力症；創傷後壓力症；失智症；阿茲海默氏症；帕金森氏症；及/或慢性疼痛。在其他實施例中，本發明之組合物可能適用於治療或預防運動神經元疾病；杭丁頓氏症；格-巴二氏症候群及/或腦膜炎。

【0057】 本發明之組合物可能尤其適用於治療或預防慢性疾病、治療或預防未對其他療法(諸如用抗精神病劑及/或抗抑鬱劑治療)產生反應之患者的疾病及/或治療或預防與微生物群-腸-腦軸之功能異常相關的組織損傷及症狀。

【0058】 在某些實施例中，本發明之組合物調節CNS。在一些實施例中，本發明之組合物調節自主神經系統(ANS)。在一些實施例中，本發明之組合物調節腸神經系統(ENS)。在一些實施例中，本發明之組合物調節下視丘、垂體、腎上腺(HPA)軸。在一些實施例中，本發明之組合物調節神經內分泌路徑。在一些實施例中，本發明之組合物調節神經免疫路徑。在一些實施例中，本發明之組合物調節CNS、ANS、ENS、HPA軸及/或神經內分泌路徑及神經免疫路徑。

【0059】 微生物群-腸-腦軸之信號傳導由神經系統調節。因此，在一些實施例中，本發明之組合物調節神經系統中之信號傳導。在某些實施例中，本發明之組合物調節中樞神經系統之信號傳導。在一些實施例中，本發明之組合物調節感覺神經元中之信號傳導。在其他實施例中，本發明之組合物調節運動神經元中之信號傳導。在一些實施例中，本發明之組合物調節ANS中之信號傳導。在一些實施例中，ANS為副交感神經系統。

在較佳實施例中，本發明之組合物調節迷走神經之信號傳導。在其他實施例中，ANS為交感神經系統。在其他實施例中，本發明之組合物調節腸神經系統中之信號傳導。在某些實施例中，ANS及ENS神經元之信號傳導直接對胃腸道之內腔內含物起反應。在其他實施例中，ANS及ENS神經元之信號傳導間接地對由內腔細菌產生之神經化學物質起反應。在其他實施例中，ANS及ENS神經元之信號傳導對由內腔細菌或腸道內分泌細胞產生之神經化學物質起反應。在某些較佳實施例中，ENS之神經元活化影響CNS功能之迷走神經傳入。在一些實施例中，本發明之組合物調控腸親鉻細胞之活性。

【0060】 在某些實施例中，本發明之組合物調節動物模型中之恐懼制約。在某些實施例中，本發明之組合物可用於調節個體之恐懼及/或焦慮之發展，及/或調節恐懼及/或焦慮消失的程度。在某些實施例中，本發明之組合物可用於調節動物模型中壓力誘發之體溫過高的程度。在某些實施例中，本發明之組合物調節個體之壓力及/或焦慮水準。

【0061】 實例證明本發明之組合物可增加BDNF之活化。BDNF作用於中樞神經系統之某些神經元，以支持現有神經元之存活且幫助新神經元及突觸之生長及發育。BDNF在海馬、皮質及前腦基底中活躍，且對長期記憶很重要。因此，本發明之組合物可適用於增加BDNF之分泌。因此，組合物可用於治療與長期記憶受損相關之神經退化疾病及/或神經精神病狀。本發明之組合物可用於改善長期記憶，尤其用於改善由神經退化疾病及/或神經精神病狀損害之長期記憶。

【0062】 已展示在人類多巴胺激導性神經母細胞瘤細胞株中，增加的犬尿胺酸含量活體外減少MPP+誘導之神經元細胞死亡[24]。在某些實

施例中，犬尿胺酸及犬尿酸可活化GI芳基烴受體(Ahr)及GPR35受體。Ahr受體之活化誘導IL-22產生，其可抑制局部發炎。GPR35之活化誘導三磷酸肌醇產生及Ca²⁺動員。

【0063】 IDO缺乏型小鼠及經IDO抑制劑處理之小鼠在同種異體妊娠期間未能耐受胎兒，歸因於腸微生物群之黏膜耐受失敗而經歷大腸炎，且喪失清除凋亡細胞之能力。此外，在移植物抗宿主病、自體免疫及慢性病狀，諸如慢性肉芽腫病及糖尿病模型中，阻斷或消除IDO表現使發炎惡化，說明IDO在控制發炎中起到的關鍵作用[25]。實例證明本發明之組合物可增加IDO表現。本發明之組合物可能適用於治療疾病或病症，諸如中樞神經系統疾病或病症或病狀、腸障壁功能受損、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病及心血管疾病。

【0064】

神經發展病症或神經精神病狀

本發明亦提供包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物，其用於治療或預防神經發展病症或神經精神病狀之方法。

【0065】 神經發展病症或神經精神病狀可選自自閉症譜系障礙、強迫症、重度抑鬱症、焦慮症或發炎性神經認知病症。

【0066】

自閉症譜系障礙(ASD)

自閉症譜系障礙為一組異質性神經發展病狀，特徵為早發型社交互動、溝通困難及不尋常地受限重複行為及興趣。可自極早期年齡識別症狀，但ASD通常在開始主流教育之能力更強的兒童中診斷出。自閉症代表ASD之主要類型。

【0067】 歷史上，基於三個核心域診斷自閉症：社交互動障礙、溝通異常及受限且重複行為及興趣。在國際疾病分類(International Classification of Diseases) (ICD-10R, WHO 1993)及診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual) (DSM-IV, American Psychiatric Association, 2000)中，自閉症歸入廣泛性發展障礙(PDD)之總括術語，具有四種可能的診斷次型：亞斯伯格症候群(Asperger Syndrome)、兒童自閉症/自閉性病症、非典型自閉症及非特指型PDD。在DMS-5中，此等診斷次型合併成單一自閉症譜系障礙(ASD)類別，且先前三個核心受損域的使用已減少為兩個主要領域，亦即社交溝通及互動，及重複行為，其包括感覺統合功能障礙。

【0068】 ASD為『譜系障礙』，因為其以多種不同方式影響每個人且可在極輕度至重度範圍內。患病個體之功能視語言能力、智能水準、共病、症狀組成及對服務之獲取而定有很大不同。認知功能、學習、注意力及感覺處理通常受損。

【0069】 DSM-IV陳述自閉症之診斷需要存在至少六種症狀，包括最少兩種對社交互動之定性受損的量度、一種溝通之定性受損的症狀及一種受限且重複行為的症狀。DMS-5將ASD之診斷重新定義為兩個症狀域：(i)社交互動及社交溝通缺陷；及(ii)受限重複行為模式、興趣或活動。

【0070】 共病醫學病狀在ASD中非常普遍。共病包括焦慮及抑鬱、癲癇發作、注意力缺失、攻擊性行為、睡眠問題、腸胃病症、癲癇、智力遲鈍、智能障礙及餵食困難。

【0071】 實例證明本發明之組合物在自閉症譜系障礙動物模型中達

成疾病發生率及疾病嚴重程度之降低，且因此其可能適用於治療或預防自閉症譜系障礙。

【0072】 已知丁酸鈉減輕自閉症小鼠模型中之社交行為缺陷[26]。實例首次證明紡錘鏈桿菌屬之細菌品系可產生丁酸。因此，在不希望受任何特定理論束縛之情況下，實例中所測試之細菌品系可藉由產生丁酸來降低自閉症譜系障礙動物模型中之疾病發生率及疾病嚴重程度。

【0073】 ASD為部分由環境因素觸發之中樞神經系統病症。因此，微生物群-腸-腦軸之功能異常可能為ASD發展及持續之原因。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防自閉症譜系障礙。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防自閉症。在一些實施例中，自閉症為廣泛性發展障礙(PDD)。在另一實施例中，PDD為亞斯伯格症候群、兒童自閉症/自閉性病症、非典型自閉症及/或非特指型PDD。因此，在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防自閉症譜系障礙、自閉症、廣泛性發展障礙；亞斯伯格症候群；兒童自閉症/自閉性病症、非典型自閉症及/或非特指型PDD。

【0074】 本發明之組合物可能適用於調節個體之微生物群-腸-腦軸。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於預防患者之ASD，該患者已鑑別為具有ASD之風險，或已在產前或發育早期階段診斷患有ASD；處於兒童期及/或成人期。本發明之組合物可能適用於預防ASD之發展。

【0075】 本發明之組合物可能適用於管理或減輕ASD。治療或預防ASD可以指例如減輕症狀之嚴重程度或降低惡化頻率或減小觸發因素範圍，其對患者而言成問題。

【0076】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕ASD之至少一種核心症狀。

【0077】 在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕DMS-5中所分類之ASD的兩個症狀域中之至少一者。在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕社交互動及/或社交溝通缺陷。在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕限制性重複行為模式、興趣或活動。在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕社交互動、社交溝通缺陷及/或限制性重複行為模式、興趣或活動。

【0078】 在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕重複行為、刻板行為、強迫行為、例行行為、相同行為及受限行為。在一些實施例中，本發明之組合物改善患有ASD之個體的社交意識、社交資訊處理、社交溝通能力、社交焦慮/回避及自閉性偏向及特質。

【0079】 在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕與ASD之核心症狀相關的其他症狀。在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有ASD之個體的易怒(包括攻擊性、故意自傷及發脾氣)、精神激越、哭泣、嗜睡、社交退縮、刻板行為、過動症、不順應、不適當語言、焦慮、抑鬱及/或控制過度或不足的行為。在一些實施例中，本發明之組合物改善患有ASD之個體的認知功能、學習、注意力及/或感覺處理。

【0080】 在其他實施例中，本發明之組合物改善患有ASD之個體的次要結果量度。在一些實施例中，次要結果量度包括其他症狀及/或功能評級量表、行為量表及所關注的雜項量度。

【0081】 在一些實施例中，本發明之組合物引起用於評定患有ASD

之個體之核心症狀的診斷及/或症狀量表中的正向變化。在一些實施例中，診斷及/或症狀量表為自閉症診斷訪談-修訂版(Autism Diagnostic Interview - Revised ; ASI-R)。在一些實施例中，診斷或症狀量表為自閉症診斷觀察時程表-通用(Autism Diagnostic Observation Schedule- Generic ; ADOS-G)，現為ADOS-2。在其他實施例中，診斷或症狀量表為自閉症診斷訪談修訂版(Autism Diagnostic Interview Revised ; ADI-R)。在其他實施例中，診斷或症狀量表為社交及溝通障礙之診斷訪談(Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders ; DISCO)。在又其他實施例中，診斷或症狀量表為兒童自閉症評級量表(Childhood Autism Rating Scale ; CARS及CARS2)。

【0082】 在一些實施例中，本發明之組合物引起對ASD之功效指標之通用量度中的正向變化。在某些實施例中，通用量度包括但不限於異常行為檢核表(Aberrant Behaviour Checklist ; ABC)、兒童行為檢核表(Child Behaviour Checklist ; CBCL)、文蘭德-II適應行為量表(Vineland-II Adaptive Behaviour Scales ; VABS)、社交反應量表(Social Responsiveness Scale ; SRS)及/或重複行為量表-修訂版(Repetitive Behaviour Scale - Revised ; RBS-R)。

【0083】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(Clinical Global Impression - Global Improvement ; CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明之組合物顯示對患有ASD之個體之整體功能的正向效果。

【0084】 其他量表將為熟習此項技術者所知。在一些實施例中，本發明之組合物將改善熟習此項技術者已知的診斷及/或症狀量表之結果。

【0085】 在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕ASD之共病的發生。在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕焦慮及抑鬱、癲癇發作、注意力缺失、攻擊性行為、睡眠問題、腸胃病徵(包括腸躁症候群(IRS))、癲癇、智力遲鈍、智能障礙及/或餵食困難的發生。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕胃腸共病，諸如腹痛、腹瀉及胃腸積氣。

【0086】 在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕可能在臨床上呈現與自閉症相似性之某些精神及行為障礙的症狀。因此，在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕注意力缺失症(ADHD)；情感障礙/焦慮症；依附障礙；對立性反抗症(ODD)；強迫症(OCD)及/或精神病，包括精神分裂症(認知障礙)。

【0087】 在一些實施例中，當與用於治療ASD之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕ASD。此類療法包括抗精神病、抗焦慮及抗抑鬱藥物。此類藥物包括利培酮(risperidone) (Risperdal™)；奧氮平(olanzapine) (Zyprexa™)；氟西汀(floxetine) (Prozac™)；舍曲林(sertraline) (Zoloft™)；氟伏沙明(flvoxamine) (Luvox™)；氯米帕明(clomipramine) (Anafranil™)；氟哌啶醇(haloperidol) (Haldol™)；硫利達井(thioridazine)；氟奮乃靜(fluphenazine)；氯普麻(chlorpromazine)；齊拉西酮(ziprasidone) (Geogon™)；卡馬西平(carbamazepine) (Tegretol™)；拉莫三嗪(lamotrigine) (Lamictal™)；托吡酯(topiramate) (Topomax™)；丙戊酸(Depakote™)；哌醋甲酯(methylphenidate) (Ritalin™)；安定(diazepam) (Valium™)及氯氈安定(lorazepam) (Ativan™)。

【0088】 EMA關於臨床開發用於治療自閉症譜系障礙之醫藥產品的指南陳述，歸因於疾病之異質性，可能無法用單一化合物達成對所有核心症狀之顯著效果，且因此必須證明對至少一種核心症狀的短期功效。實例中所使用之活生物治療品系已展示對自閉性譜系障礙之至少一種核心症狀的有效治療，因此預期此等品系及相關布勞特氏菌屬(*Blautia*)品系針對人類疾病有效。

【0089】

強迫症(OCD)

OCD為屬於焦慮症之異質性、慢性且失能性病症。根據DSM-IV定義，OCD之基本特徵為復發性著迷及/或強迫(準則A)，其嚴重且耗時(一天超過一小時)或導致明顯痛苦或顯著干擾個體之正常日常工作、職業功能，通常社交活動或關係(準則C)。在病症過程中之某一時刻，個人已認識到著迷或強迫過度或不合理(準則B)。

【0090】 著迷定義為復發性且持續性思想、衝動或影像，其被體驗為侵入性且不適當的，且導致明顯焦慮或痛苦。思想、衝動或影像並非簡單地關於現實生活問題之過度憂慮，其被患者認識為其自身心智之產物(例如對污染之恐懼、對稱性著迷)。個人嘗試用一些其他思想或行為來忽略、抑止或抵消該等著迷。

【0091】 強迫定義為回應於著迷或根據必須嚴格施加之規則，個人感覺受驅使而進行的重複行為(例如洗手、整理、囤積、檢查)或精神行為(例如祈禱、計數、默默重複詞語)。

【0092】 OCD通常與其他精神疾病之共病率相關，該等疾病包括重度抑鬱症、其他焦慮症(廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症)物質濫用

及飲食障礙(厭食症及貪食症)。

【0093】 OCD為可歸因於微生物群-腸-腦軸之功能異常而發展或持續的精神病症。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防個體之OCD。

【0094】 在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕OCD之基本症狀特徵。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之復發性著迷及/或強迫。在某些實施例中，著迷為復發性或持續性思想、衝動或影像，其為如侵入性且不適當的體驗，且導致明顯焦慮或痛苦。在某些實施例中，強迫為回應於著迷或根據必須嚴格施加之規則，個體感覺受驅使而進行的重複行為。

【0095】 在某些實施例中，本發明之組合物相應於Y-BOCS及/或NIMH-OC診斷及/或症狀量表改善個體之OCD症狀。在一些實施例中，Y-BOCS量表用於監測主要指標之改善。在一些實施例中，NIMH-OC量表用於監測次要參數之改善。

【0096】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明之組合物顯示對患有ASD之個體之整體社交功能(關係、工作等)的正向效果。在一些實施例中，整體量表為席漢失能量表(Sheehan disability scale)。

【0097】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕OCD之至少一種共病。OCD之共病包括重度抑鬱症、其他焦慮症(廣泛性焦慮症、社交焦慮症、恐慌症)、物質濫用及飲食障礙(厭食症及貪食症)妥瑞症候群(Gilles de la Tourette syndrome)、ADHD (注意力不足/過動症)及

發展障礙。

【0098】 在一些實施例中，當與用於治療OCD之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕OCD。此類療法包括血清素及多巴胺再吸收抑制劑；氯米帕明及抗精神病劑。

【0099】

重度抑鬱症(MDD)

MDD與顯著社會心理功能異常及個體精神高度緊張相關，且與過高罹病率及死亡率相關(自殺風險相當大)。術語重度抑鬱症包涵臨床抑鬱症、重度抑鬱症、單極抑鬱症、單極障礙及單純地抑鬱症。術語重度抑鬱症涵蓋情緒障礙；輕鬱症；慢性抑鬱症；季節性情感障礙及邊緣型人格障礙。

【0100】 根據DMS-5準則，MDD症狀包括抑鬱情緒或在日常活動中喪失興趣或愉悅持續超過兩週；及社交、職業及教學功能障礙。幾乎每天出現以下九種特定症狀中之至少五種：一天大部分時間情緒抑鬱或急躁；每天大部分時間在大部分活動中之興趣或愉悅減少；顯著體重變化或食慾變化；睡眠變化(失眠或嗜睡)；活躍性變化(精神運動激越或遲緩)；疲勞或喪失精力；內疚或無價值感(感到無價值感或過度或不適當的內疚)；集中力降低(思考或集中之能力減弱，或更猶豫不決；及自殺傾向(死亡或自殺想法，或個體有自殺計劃)。另外，MDD與焦慮症狀相關，包括非理性憂慮；全神貫注於令人不愉快的憂慮；放鬆困難及/或感到緊張。MDD發作可為輕度、中度或重度。

【0101】 MDD發作通常與以下相關：與其他精神病症或與身體型病症之共病，如帕金森氏症、阿茲海默氏症、腦血管病症、癌症及慢性疼痛

症候群。MDD常常與作為共病之廣譜其他精神障礙相關，包括廣泛性焦慮症；焦慮症；物質使用障礙；創傷後壓力症(PTSD)；人格障礙；疼痛；壓力；腸躁症候群；失眠；頭痛及人際關係問題。

【0102】 重度抑鬱症為可歸因於微生物群-腸-腦軸之功能異常而發展或持續的精神病症。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防個體之MDD。

【0103】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防急性重度抑鬱發作及/或預防新發作(復發預防)。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕輕度、中度或重度MDD發作的發生。

【0104】 在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕如由本文所列之DMS-5準則分類的MDD症狀中之一或多者。在一較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之抑鬱情緒。在一較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體在大部分活動中之興趣或愉悅減少。在一些實施例中，本發明之組合物在2週時段內減少MDD症狀的發生。

【0105】 在一些實施例中，根據症狀或診斷量表，本發明之組合物改善MDD症狀。用於評定症狀改善之此類量表包括漢氏抑鬱評級量表(Hamilton Rating Scale of Depression；HAMD)及孟艾氏抑鬱評級量表(Montgomery Asberg Depression Rating Scale)。另外，曾氏(Zung)自評抑鬱量表(Self-Rating Depression Scale；SDS)及曾氏自評焦慮量表(Self-Rating Anxiety Scale；SAS)亦為適合之症狀改善量表。

【0106】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明

之組合物顯示對患有MDD之個體之整體社交及職業功能的正向效果。

【0107】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防耐治療性MDD。

【0108】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕MDD之至少一種共病。MDD之共病包括廣泛性焦慮症；焦慮症；物質使用障礙；創傷後壓力症(PTSD)；人格障礙；疼痛；壓力；IBS；失眠；頭痛及人際關係問題。

【0109】 在一些實施例中，當與用於治療MDD之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕MDD。此類療法包括抗抑鬱劑、強化策略(例如組合治療、鋰及其他情緒穩定劑、甲狀腺激素及非典型抗精神病劑)或甚至第二代抗精神病劑。

【0110】

焦慮症

焦慮症為一組特徵為焦慮及恐懼感之精神障礙。存在數種焦慮症，包括廣泛性焦慮症(GAD)；特定恐懼症；社交焦慮症；分離焦慮症；懼曠症；恐慌症及選擇性緘默症。

【0111】 GAD根據DMS-5以六個準則診斷。第一準則為歷時超過六個月之過多焦慮或憂慮，其中在關於許多活動之時間的大部分中存在焦慮或憂慮。第二準則為個體無法管理第一準則之症狀。第三準則為存在以下情況中之至少三種(兒童中一種)：不安；容易疲勞；集中問題；易怒；肌肉緊張及睡眠問題。最後三個準則為症狀導致顯著社交、職業及功能障礙；症狀不歸因於藥劑、藥物或其他身體健康問題；及症狀並不更佳符合另一精神問題，諸如恐慌症。所有其他焦慮症可視為GAD之鑑別診斷。

【0112】 GAD常常與作為共病之廣譜其他精神障礙相關，包括抑鬱症；物質使用障礙；壓力；IBS；失眠；頭痛；疼痛；心臟事件；人際關係問題及ADHD。

【0113】 焦慮症為可歸因於微生物群-腸-腦軸之功能異常而發展或持續的精神病症。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防個體之焦慮症。在某些實施例中，焦慮症為廣泛性焦慮症(GAD)；特定恐懼症；社交焦慮症；分離焦慮症；懼曠症；恐慌症及選擇性緘默症。

【0114】 在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕如由本文所列之DMS-5準則分類的個體之GAD症狀中之一或多者。根據DMS-5，相同症狀與其他焦慮症相關。因此，在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之焦慮症症狀中之一或多者。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之焦慮或憂慮。在某些實施例中，本發明之組合物在六個月時段內減少症狀的發生。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕不安；疲勞；集中力喪失；易怒；肌肉緊張；及/或睡眠問題。在一些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕與焦慮症相關之社交、職業及功能障礙。

【0115】 在一些實施例中，根據症狀或診斷量表，本發明之組合物改善焦慮症症狀。在某些實施例中，用於評定症狀改善之量表包括漢氏焦慮評級量表(Hamilton Anxiety Rating Scale；HAM-A)。在一些實施例中，HAM-A總量表用於評定主要指標。在其他實施例中，HAM-A心理焦慮因素可適用作次要指標。

【0116】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明

之組合物顯示對患有焦慮症之個體之整體社交、職業及功能障礙的正向效果。在一些實施例中，整體量表為席漢失能量表。

【0117】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕GAD及焦慮症之至少一種共病。GAD之共病包括抑鬱症；物質使用障礙；壓力；IBS；失眠；頭痛；疼痛；心臟事件；人際關係問題及ADHD。

【0118】 在一些實施例中，當與用於治療焦慮症之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕焦慮症。此類療法包括選擇性血清素再吸收抑制劑(文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、草酸依西普蘭(escitalopram)及帕羅西汀(paroxetine))；苯并二氮呋(benzodiazepine) (阿普唑侖(alprazolam)、氯韋安定及可那氮平(clonazepam))；普瑞巴林(pregabalin) (Lyrica®)及加巴噴丁(gabapentin) (Neurontin®)；血清素受體部分促效劑(丁螺環酮(buspirone)及坦度螺酮(tandospirone))；非典型血清素激導性抗抑鬱劑(諸如伊米帕明(imipramine)及氯米帕明)；氧化酶抑制劑(MAOI) (諸如嗎氯貝胺(moclobemide)及苯乙肼)；羥嗪(hydroxyzine)；普萘洛爾(propranolol)；可樂定(clonidine)；胍法新(guanfacine)及哌拉唑辛(prazosin)。

【0119】

創傷後壓力症(PTSD)

PTSD為嚴重且失能性病症，其基本特徵為包括創傷事件作為此病症之誘發因素。

【0120】 根據DMS-V準則，PTSD之症狀分組為四個主要簇：(i)侵入：實例包括夢魘、對創傷性事件之不希望的想法、閃回及對創傷提示物產生反應伴隨情感痛苦或生理反應；(ii)迴避：實例包括迴避創傷記憶之

觸發物，包括場所、對話或其他提示物；(iii)認知及情緒之負向改變：實例包括針對創傷事件歪曲責備自己或其他人、對自身或世界之負向信念、持續性負向情緒(例如恐懼、內疚、羞恥)、感覺被疏遠及情感受限(例如不能體驗正向情緒)；(iv)喚起及反應性改變：實例包括憤怒、魯莽、自殘行為、睡眠問題、集中問題、驚嚇反應增加及警覺過度。

【0121】 在創傷事件4週內消散之症狀符合急性壓力症之準則。DSM區分急性PTSD (症狀持續時間少於三個月)及慢性PTSD (症狀持續時間長於3個月)。若症狀在壓力源之後超過6個月開始，則病症定義為遲發型PTSD。

【0122】 PTSD與重度抑鬱症及物質使用障礙具有高共病。

【0123】 PTSD為可歸因於微生物群-腸-腦軸之功能異常而發展或持續的精神病症。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防個體之PTSD。根據相似致病機制，在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防壓力症。在某些實施例中，本發明之組合物治療急性壓力症。在一些實施例中，本發明之組合物治療急性及/或慢性PTSD。在一些實施例中，本發明之組合物治療遲發型PTSD。

【0124】 在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕如由本文所列之DMS-5準則分類的個體之PTSD (或壓力症)症狀中之一或多者。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有PTSD之個體的侵入思想。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有PTSD之個體的迴避行為。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有PTSD之個體的認知及情緒之負向改變。在較佳實施例中，本發明之組合物預防患有PTSD之個體的喚起及反應性改變。

【0125】 在一些實施例中，根據症狀或診斷量表，本發明之組合物改善PTSD及壓力症症狀。在某些實施例中，用於評定症狀改善之量表為臨床施行PTSD (Clinical-Administered PTSD；CAPS)量表。

【0126】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明之組合物顯示對患有PTSD及壓力症之個體之整體社交、職業及功能障礙的正向效果。在一些實施例中，整體量表為席漢失能量表。

【0127】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕PTSD及壓力症之至少一種共病。PTSD及壓力症之共病包括MDD、物質使用障礙；壓力及焦慮。

【0128】 在一些實施例中，當與用於治療PTSD及壓力症之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕PTSD及壓力症。此類療法包括血清素激導性劑、三環抗抑鬱劑、情緒穩定劑、腎上腺素激導性抑制劑、抗精神病劑、苯并二氮呋、舍曲林(Zoloft™)、氟西汀(Prozac™)及/或帕羅西汀(Paxil™)。

【0129】

精神分裂症譜系及精神病性病症

此等疾病影響個體清楚思考、作出良好判斷、情感回應、有效溝通、理解現實及適當行為之能力。精神病性疾病包括精神分裂症(症狀列於以下)；分裂情感性精神障礙(個體患有精神分裂症及情緒障礙(諸如抑鬱症或躁鬱症)兩者之症狀)；類精神分裂症精神障礙(顯示精神分裂症之症狀，但症狀持續較短時間：在1個月與6個月之間)；短暫精神病性病症(個體顯示突然短期精神病性行為，通常回應於具有極大壓力之事件，諸

如家人死亡，恢復通常少於一個月)；妄想症(妄想持續至少1個月)；共有型精神病性病徵；物質誘發的精神病性病徵；歸因於另一醫學病狀之精神病性病徵；妄想癡呆(顯示類似於精神分裂症之症狀且在生命晚期，人老年時開始)。最為人熟知的精神病性病徵為精神分裂症且大部分精神病性病徵顯示與精神分裂症相似之症狀。

【0130】 精神分裂症為嚴重精神疾病，具有異質性病程及症狀概況。精神分裂症在臨床上呈現所謂的正性及負性症狀。正性症狀包括妄想、幻覺、解構的語言及解構或緊張型行為。負性症狀包括情感表現平板、思維及語言流暢性及效率受限及目標導向行為起始受限。正性症狀似乎反映正常功能之過度或扭曲，而負性症狀似乎反映正常功能之減弱或喪失。另外，常見認知不足(工作記憶、資訊處理、注意力/警覺、學習、推理及社會認知缺陷)。認知不足在當前抗精神病治療之情況下一般展示改善不良。精神分裂症患者亦罹患情緒症狀。除此等主導症狀以外，精神分裂症與以下相關：與其他精神症狀之共病，諸如躁狂及抑鬱症狀、焦慮或強迫症狀、物質濫用及依賴性及人格障礙。

【0131】 根據DMS-5，為診斷精神分裂症，個體必須具有以下症狀中之至少兩者：妄想；幻覺；解構的語言；解構或緊張型行為及負性症狀。症狀中之至少一者必須為存在妄想、幻覺或解構的語言。連續紊亂徵象必須持續至少6個月，在其間個體必須經歷至少1個月活動性症狀，在大量時間內出現具有社交或職業退化問題。

【0132】 精神分裂症譜系及精神病性病徵為可歸因於微生物群-腸-腦軸之功能異常而發展或持續的精神病症。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防個體之精神分裂症譜系及/或精神病性病

症。在某些實施例中，精神分裂症譜系及精神病性病徵選自精神分裂症；分裂情感性精神障礙；類精神分裂症精神障礙；短暫精神病性病徵；妄想症；共有型精神病性病徵；物質誘發的精神病性病徵；歸因於另一醫學病狀之精神病性病徵及妄想癡呆。在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防精神分裂症。在某些實施例中，精神分裂症選自妄想型、解構型、緊張型、未分型及殘餘型精神分裂症。

【0133】 在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕如由本文所列之DMS-5準則分類的個體之精神分裂症症狀中之一或多者。此等實施例適用於預防、減少或減輕其他精神分裂症譜系及精神病性病徵之症狀。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕精神分裂症之負性症狀。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕精神分裂症之正性症狀。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕精神分裂症之負性及正性症狀。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有精神分裂症之個體的妄想、幻覺、解構的語言及解構或緊張型行為。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有精神分裂症之個體的情感表現平板、思維及語言流暢性及效率受限及目標導向行為起始受限。在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕患有精神分裂症之個體的認知缺陷及/或情緒障礙。

【0134】 在某些實施例中，本發明之組合物在6個月時段內減少個體之精神分裂症之正性及/或負性症狀的發生。在某些實施例中，本發明之組合物改善患有精神分裂症譜系或精神病性病徵之個體的社交及/或職業功能。

【0135】 在一些實施例中，根據症狀或診斷量表，本發明之組合物

改善精神分裂症譜系或精神病性病之症狀。在某些實施例中，用於評定症狀改善之量表為正性及負性症狀量表(Positive and Negative Symptom Scale ; PANSS)及簡式精神評級量表(Brief Psychiatric Rating Scale ; BPRS)。在某些實施例中，使用負性症狀評定量表(Scale for Assessment of Negative Symptoms ; SANS)。

【0136】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明之組合物顯示對患有精神分裂症譜系或精神病性病之個體之整體社交及職業障礙的正向效果。

【0137】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕精神分裂症譜系或精神病性病之至少一種共病。在某些實施例中，共病如躁狂及抑鬱症狀、焦慮或強迫症狀、物質濫用及依賴性及人格障礙。

【0138】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防耐治療性或難治性精神分裂症。

【0139】 在一些實施例中，當與用於治療PTSD及壓力症之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕精神分裂症譜系或精神病性病。在某些實施例中，此類療法包括第一代抗精神病劑，包括氯普麻、氟哌啶醇及/或奮乃靜。在某些實施例中，此類療法包括第二代療法，包括阿立哌唑(aripiprazole) (Abilify™)；阿塞那平(asenapine) (Saphris™)；布瑞哌唑(brexipiprazole) (Rexulti™)；卡利拉嗪(cariprazine) (Vraylar™)；氯氮平(clozapine) (Clozaril™)；伊潘立酮(iloperidone) (Fanapt™)；魯拉西酮(lurasidone) (Latuda™)；奧氮平(Zyprexa™)；帕潘立酮(paliperidone) (思維佳(Invega))；喹硫平

(quetiapine) (Seroquel™)；利培酮(Risperdal™)；齊拉西酮(Geodon™)。

【0140】

躁鬱症

躁鬱症一般為慢性疾病。躁症為躁鬱症之主要症狀。根據躁狂及抑鬱發作之特定持續時間及模式，存在數個類型的躁鬱症。在DMS-5中，在第I型躁鬱症、第II型躁鬱症、循環性情感障礙、快速循環躁鬱症及NOS躁鬱症之間進行區分。

【0141】 根據DSM，躁症為異常且持續升高、過盛或急躁情緒之獨特時段。發作必須持續一週，且情緒必須具有以下症狀中之至少三者：高自尊；睡眠需求降低；提高語速；想法快速跳躍；容易分心；對目標或活動興趣提高；精神運動激越；對危險風險高之活動的追求增加。

【0142】 第I型躁鬱症涉及一或多次躁狂或混合(躁症及抑鬱症)發作及至少一次重度抑鬱發作(參見上文關於MDD發作之症狀)。第II型躁鬱症具有伴有至少一次輕症躁狂發作之一或多次重度抑鬱發作。不存在躁狂或混合發作。輕躁症為較弱形式之躁症。該等症狀為顯著社交、職業及功能障礙之原因。循環性情感疾患之特徵為隨著輕躁症時段改變低層級抑鬱症。症狀必須在成人中存在至少兩年或在兒童中存在一年，隨後才可進行診斷。成人及兒童之無症狀時段分別持續不長於兩個月或一個月。快速循環躁鬱症為嚴重形式之躁鬱症。當個人在一年內具有至少四次嚴重抑鬱症、躁症、輕躁症或混合狀態發作時，發生快速循環躁鬱症。非特指型(NOS)躁鬱症分類不明顯符合其他類型之躁鬱症狀。當存在多種躁鬱症狀但不足以滿足其他次型中之任一者的標記時，診斷NOS。

【0143】 躁鬱症與以下共病相關：ADHD；焦慮症；物質障礙；肥

胖症及代謝症候群。

【0144】躁鬱症為可歸因於微生物群-腸-腦軸之功能異常而發展或持續的精神病症。因此，在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防個體之躁鬱症。在某些實施例中，躁鬱症為第I型躁鬱症。在某些實施例中，躁鬱症為第II型躁鬱症。在某些實施例中，躁鬱症為循環性情感障礙。在某些實施例中，躁鬱症為快速循環躁鬱症。在某些實施例中，躁鬱症為NOS躁鬱症。

【0145】在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之躁鬱症症狀中之一或多者。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之躁狂發作的發生。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕異常且持續升高、過盛或急躁情緒的發生。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕以下症狀中之一或多者：高自尊；睡眠需求降低；提高語速；想法快速跳躍；容易分心；對目標或活動興趣提高；精神運動激越；對危險風險高之活動的追求增加。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕個體之一或多次躁狂或混合發作的發生。在某些實施例中，本發明之組合物減少個體之至少一次重度抑鬱發作的發生。在某些實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕伴有至少一次輕症躁狂發作之至少一次重度抑鬱發作的發生。

【0146】在較佳實施例中，本發明之組合物治療躁鬱症之急性期及/或預防進一步發作的發生。在某些實施例中，本發明之組合物治療患有躁鬱症之個體之躁狂/抑鬱發作的急性期，且預防進一步躁狂/抑鬱發作的發生。

【0147】在一些實施例中，根據症狀或診斷量表，本發明之組合物

改善躁鬱症症狀。在某些實施例中，用於評定躁狂發作之症狀改善的量表為躁狂狀態評級量表(Manic State Rating Scale)及楊氏躁症評級量表(Young Mania Rating Scale)。在某些實施例中，量表為貝拉氏躁症量表(Bech-Rafaelsen Mania Scale；BRMAS)。在某些實施例中，用於評定對躁狂發作切換為抑鬱發作之症狀改善的量表包括漢氏抑鬱評級量表、孟艾氏評級量表及貝拉氏抑鬱量表。

【0148】 在一些實施例中，本發明之組合物改善用於評定精神及神經病症之臨床整體印象-整體改善(CGI-I)量表。在一些實施例中，本發明之組合物顯示對患有躁鬱症之個體之整體社交、職業及功能障礙的正向效果。

【0149】 在較佳實施例中，本發明之組合物預防、減少或減輕躁鬱症之至少一種共病。在某些實施例中，共病選自ADHD、焦慮症、物質障礙、肥胖症及代謝症候群。

【0150】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療或預防對鋰及雙丙戊酸鹽無反應的躁狂-抑鬱疾病及躁鬱症。

【0151】 在一些實施例中，當與用於治療躁鬱症之另一療法組合使用時，本發明之組合物可尤其有效預防、減少或減輕躁鬱症。在某些實施例中，此類療法包括碳酸鋰、抗驚厥藥(包括丙戊酸鹽、雙丙戊酸鹽、卡馬西平及拉莫三嗪)及抗精神病藥(包括阿立哌唑、奧氮平、喹硫平及利培酮)。

【0152】

腸通透性

細菌可藉由調節腸通透性水準來調節微生物群-腸-腦軸之信號傳導。

腸障壁為將內部背景與內腔環境分隔開之複雜多層系統，由外部「物理」障壁及內部「功能」免疫障壁組成。腸障壁阻止抗原及微生物進入身體，同時允許宿主與環境之間進行分子交換及營養素吸收。腸通透性定義為給定位置處腸障壁之功能特徵，其可藉由在惰性分子穿過腸壁時分析通量率來量測[27]。

【0153】 除本文所論述之數種CNS病症之外，與腸通透性相關之疾病包括腸病；諸如胃潰瘍、感染性腹瀉、腸躁症候群；功能性胃腸疾病、發炎性腸病、乳糜瀉及癌症(食道、大腸直腸)及腸外疾病；諸如食物過敏、感染(例如呼吸道)、急性發炎(敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多重器官衰竭)、肥胖症、代謝疾病(例如NAFLD及NASH、第2型糖尿病或心血管疾病)及慢性發炎(例如關節炎)。此等疾病之特徵為可能由組分自內腔移位至身體中而觸發的發炎[27]。

【0154】 諸位發明人已證明紡錘鏈桿菌屬之細菌品系可降低腸中之腸通透性。已知丁酸在維持腸障壁中起作用。丁酸減少導致緊密連接病變及腸通透性受損[27]。實例證明本發明之細菌品系可增加丁酸產生。因此，本發明之組合物適用於降低腸通透性。

【0155】 因此，本發明之細菌品系尤其適用於改善腸障壁功能，且因此適用於治療或預防與腸通透性提高相關之疾病。本發明之細菌品系亦適用於治療或預防特徵為腸通透性改變之疾病。本發明之組合物適用於降低個體之腸通透性，尤其藉由誘導丁酸產生及/或藉由提高胃腸道中丁酸含量。實例首次證明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌品系可產生丁酸。

【0156】 在本發明之實施例中，本發明之組合物係用於改善腸障壁功能，例如在鑑別為腸障壁功能受損之個體中。本發明之組合物的此效果

提供新臨床情況，因為鑑別為腸障壁功能受損，患其他病狀，尤其與腸通透性提高相關之病狀之共病的個體可能更有可能對使用本發明之組合物治療起反應。

【0157】 因此，本發明之組合物可能適用於治療或預防胃潰瘍、感染性腹瀉、腸躁症候群、功能性胃腸疾病、發炎性腸病、乳糜瀉及癌症(食道、大腸直腸)、食物過敏、感染(例如呼吸道)、急性發炎(敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多重器官衰竭)、肥胖症、代謝疾病(例如NAFLD及NASH、第2型糖尿病或心血管疾病)及慢性發炎(例如關節炎)。

【0158】 因此，本發明之組合物可尤其有效預防或延遲與腸通透性提高或改變相關之疾病的發病或進展。在某些實施例中，本發明之組合物係用於延遲與腸通透性提高或改變相關之疾病的發病或進展。可相對於治療前患者、健康個體或患有與腸通透性提高或改變相關之疾病之更嚴重形式的個體中所觀測到之疾病狀態，量測投與本發明之組合物之後對與腸通透性提高或改變相關之疾病的預防。

【0159】

短鏈脂肪酸(SCFA)產生

短鏈脂肪酸(SCFA)，諸如乙酸(C2)、丙酸(C3)及丁酸(C4)為腸中厭氧細菌發酵之代謝產物。此等SCFA為由腸微生物體(microbiome)引發之有益效果的關鍵介體，且被提出為微生物群與宿主組織之間的連接。SCFA，主要丁酸，可調節巨噬細胞之發炎介體(包括TNF- α 、IL-6及IL-10)產生。歸因於SCFA調控發炎反應之能力，已提出在發炎病狀，諸如發炎性腸病、敗血症及急性肺損傷(ALI)中治療性施加SCFA[28]。諸位發明人新近鑑別出來自紡錘鏈桿菌屬之細菌品系可產生丁酸。在不希望受任何

特定理論束縛之情況下，本發明之組合物藉由調節發炎介體，諸如TNF- α 、IL-6及IL-10之產生，可尤其有效治療或預防發炎病狀，諸如發炎性腸病、敗血症及急性肺損傷(ALI)。

【0160】 SCFA亦在調節代謝及心血管健康中牽涉到。已展示SCFA調節收縮壓及舒張壓，例如研究已展示丁酸可經由減少發炎來降低舒張壓。另外，已提出SCFA藉由降低食慾及能量攝取量且藉由調節葡萄糖穩態來防止飲食誘發之肥胖症[29]。已發現三甲胺-N-氧化物(TMAO)路徑連接腸微生物群與心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化[30]。

【0161】 實例證明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可增加包括丁酸之SCFA產生。因此，本發明之組合物可能適用於治療或預防發炎疾病，諸如發炎性腸病、敗血症及急性肺損傷(ALI)。

【0162】 此外，本發明之組合物可能適用於治療或預防代謝疾病，諸如肥胖症及糖尿病及心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化、高血壓、冠狀動脈疾病、心絞痛及心肌梗塞、心律不整、心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、心包疾病、中風、高血壓心臟病、風濕性心臟病、心肌病、先天性心臟病、心臟炎、主動脈瘤、周邊動脈疾病、血栓栓塞疾病及靜脈血栓形成。

【0163】

投與模式

較佳地，本文所揭示之組合物欲投與至胃腸道，以便使得本發明之細菌品系能夠遞送至腸及/或對腸進行部分或完全定殖。換言之，細菌可對胃腸道中之一些或全部進行定殖及/或此類定殖可為暫時或永久的。

【0164】 更具體而言，在一些實施例中，「對腸進行完全定殖」意謂細菌對腸之所有部分(亦即小腸、大腸及直腸)進行定殖。另外或替代

地，術語「完全定殖」意謂細菌在腸之一些或所有部分中永久性移植。

【0165】 在一些實施例中，「對腸進行部分定殖」意謂細菌對腸之一些而非所有部分進行定殖。另外或替代地，術語「部分定殖」意謂細菌在腸之一些或所有部分中暫時移植。

【0166】 可藉由在給藥間隔結束之後定期(例如每日)評定(例如糞便樣品中)本發明之細菌品系的豐度以確定清除期，亦即給藥間隔結束與不存在可偵測量之本發明之細菌品系之間的時段，來確定移植的暫時性。在本發明之實施例中，清除期為14天或更短、12天或更短、10天或更短、7天或更短、4天或更短、3天或更短、2天或更短或1天或更短。

【0167】 在本發明之實施例中，本發明之細菌在大腸中暫時移植。

【0168】 一般而言，本發明之組合物經口投與，但其可經直腸、鼻內或經由頰內或舌下途徑投與。

【0169】 在某些實施例中，本發明之組合物可以錠劑、泡沫形式，以噴霧劑或凝膠形式投與。

【0170】 在某些實施例中，本發明之組合物可以栓劑，諸如直腸栓劑形式投與，例如呈可可油(可可脂)、合成硬脂(例如混合脂肪酸甘油酯(suppcire)、合成脂肪酸酯(witepsol))、甘油明膠、聚乙二醇或甘油皂組合物形式。

【0171】 在某些實施例中，本發明之組合物經由以下投與至胃腸道：管，諸如鼻胃管、口胃管、胃管、空腸造口管(J管)、經皮內視鏡胃造口術(PEG)；或孔口，諸如提供對胃、空腸或其他適合之進出孔口之進出的胸壁孔口。

【0172】 本發明之組合物可投與一次，或其可作為治療方案之一部

分依序投與。在某些實施例中，本發明之組合物欲每日投與(一次抑或數次)。

【0173】 在某些實施例中，本發明之組合物定期投與，諸如每日、每兩天或每週，持續長時段，諸如持續至少一週、兩週、一個月、兩個月、六個月或一年。

【0174】 在一些實施例中，本發明之組合物投與7天、14天、16天、21天或28天，或不超過7天、14天、16天、21天或28天。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物投與16天。

【0175】 在本發明之某些實施例中，根據本發明之治療伴隨有對患者之腸微生物群的評定。若未達成本發明之品系的遞送及/或部分或完全定殖，使得未觀測到功效，則可重複治療，或若遞送及/或部分或完全定殖成功且觀測到功效，則可停止治療。

【0176】 在某些實施例中，本發明之組合物可投與至妊娠動物，例如哺乳動物，諸如人類，以便預防其子代在子宮內及/或出生後發展疾病、病症或病狀。舉例而言，本發明之組合物可投與至妊娠動物以便預防中樞神經系統疾病或病症發展。

【0177】 本發明之組合物可投與至已診斷患有疾病、病症或病狀，諸如中樞神經系統疾病或病症，或已鑑別為具有疾病、病症或病狀之風險的患者。組合物亦可作為預防健康患者中疾病、病症或病狀發展之防治性手段投與。

【0178】 本發明之組合物可投與至已診斷患有自閉症之患者。其亦可投與至已鑑別為具有自閉症之風險的患者。組合物亦可作為預防健康患者中自閉症發展之防治性手段投與。

【0179】 本發明之組合物可投與至已鑑別為具有異常腸微生物群之患者。舉例而言，患者可具有減少的由紡錘鏈桿菌屬，且尤其食糖紡錘鏈桿菌進行之定殖，或缺乏該定殖。

【0180】 本發明之組合物可以食物產品，諸如營養補充劑形式投與。

【0181】 一般而言，本發明之組合物係用於預防或治療人類，不過其可用於治療動物，包括單胃哺乳動物，諸如家禽、豬、貓、犬、馬或家兔。本發明之組合物可能適用於增強動物之生長及表現。若向動物投與，則可使用經口管飼。

【0182】 在一些實施例中，待投與組合物之個體為成人。在一些實施例中，待投與組合物之個體為兒童。在一些實施例中，待投與組合物之個體為嬰兒。

【0183】

組合物

本發明之組合物包含細菌。諸位發明人已鑑別出來自紡錘鏈桿菌屬之細菌治療發炎性中樞神經系統疾病或病症的出人意料的能力。然而，為了來自紡錘鏈桿菌屬之細菌發揮其有益效果，需要將其在活及/或有活力的情況下有效遞送至小腸。一般而言，本發明之組合物因此不包含紡錘鏈桿菌屬物種之滅活細菌，尤其紡錘鏈桿菌屬物種之熱滅活細菌。

【0184】 本發明提供組合物，其經調配以防止細菌在上消化道中降解或吸收且無法發揮其效果。舉例而言，組合物可包含去氧劑及/或益生質(prebiotic)受質，諸如維生素C及不可消化碳水化合物。

【0185】 另外，組合物可經腸溶調配以確保細菌不在通向小腸之途

徑中降解。

【0186】 因此，在較佳實施例中，本發明之組合物經囊封以使得能夠將細菌品系遞送至腸。囊封保護組合物不降解直至遞送至目標位置為止，其經由例如在化學或物理刺激(諸如壓力、酶活性或物理崩解)下破裂(其可藉由pH變化來觸發)來進行。可使用任何適當囊封方法。例示性囊封技術包括在多孔基質內截留、在固體載劑表面上附接或吸附、藉由絮凝或用交聯劑自聚集及在微孔膜或微囊之後機械密閉。關於可能適用於製備本發明之組合物之囊封的指南可在例如參考文獻[31]及[32]中獲得。

【0187】 在本發明之較佳實施例中，組合物以冷麻痺燥形式調配。舉例而言，本發明之組合物可包含顆粒劑或明膠膠囊，例如硬明膠膠囊，其包含本發明之細菌品系。較佳地，本發明之組合物包含凍乾細菌。細菌之凍乾為公認程序，且相關指南可在例如參考文獻[33-35]中獲得。實例證明凍乾組合物尤其有效。

【0188】 替代地，本發明之組合物可包含活的活性細菌培養物。實例證明本發明之細菌的培養物在治療學上有效。

【0189】 本發明之組合物中的細菌品系可能未滅活，例如可能未熱滅活。本發明之組合物中的細菌品系可能未殺死，例如未熱殺死。本發明之組合物中的細菌品系可能未減毒，例如可能未熱減毒。舉例而言，本發明之組合物中的細菌品系可能未殺死、滅活及/或減毒。舉例而言，本發明之組合物中的細菌品系為活的。舉例而言，本發明之組合物中的細菌品系有活力。舉例而言，本發明之組合物中的細菌品系能夠在腸中部分或完全定殖。

【0190】 本發明之組合物中的細菌品系較佳有活力。較佳其能夠在

腸中部分或完全定殖。本發明之組合物中的細菌品系可為活的且有活力。本發明之組合物中的細菌品系可為活的、有活力且能夠在腸中部分或完全定殖。

【0191】 組合物可包含活細菌品系與已經殺死之細菌品系的混合物。

【0192】 組合物可經口投與，且可以錠劑、膠囊或散劑形式投與。囊封產品較佳，因為紡錘鏈桿菌屬絕對厭氧。

【0193】 本發明之組合物包括治療有效量的本發明之細菌品系。治療有效量之細菌品系足以對患者發揮有益效果。治療有效量之細菌品系可足以引起遞送至患者之腸及/或對患者之腸進行部分或完全定殖。

【0194】 例如對於成人，細菌之適合日劑量可為約 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；在另一實例中約 1×10^6 至約 1×10^{10} CFU；在另一實例中約 1×10^7 至約 1×10^{11} CFU；在另一實例中約 1×10^8 至約 1×10^{10} CFU；在另一實例中約 1×10^8 至約 1×10^{11} CFU。

【0195】 在某些實施例中，細菌之劑量為至少 10^9 個細胞/天，諸如至少 10^{10} 、至少 10^{11} 或至少 10^{12} 個細胞/天。

【0196】 組合物之劑量可包含相對於組合物之重量，約 1×10^6 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位(CFU)/公克細菌品系。該劑量可適合於成人。舉例而言，組合物可包含約 1×10^3 至約 1×10^{11} CFU/g；例如約 1×10^7 至約 1×10^{10} CFU/g；在另一實例中約 1×10^6 至約 1×10^{10} CFU/g；在另一實例中約 1×10^7 至約 1×10^{11} CFU/g；在另一實例中約 1×10^8 至約 1×10^{10} CFU/g；在另一實例中約 1×10^8 至約 1×10^{11} CFU/g，約 1×10^8 至約 1×10^{10} CFU/g細菌品系。

劑量可為例如1 g、3 g、5 g及10 g。

【0197】 組合物可調配為益生菌。益生菌由FAO/WHO定義為以足量投與時賦予宿主健康益處的活微生物。

【0198】 通常，益生菌視情況與至少一種適合之益生質化合物組合。在某些實施例中，本發明之益生菌組合物可包括相對於總重量組合物，呈約1至約30重量%之量，例如5至20重量%的益生質化合物。已知益生質包括商業產品，諸如菊糖及反式半乳糖-寡糖。

【0199】 益生質化合物通常為不可消化碳水化合物，諸如寡糖或多糖，或糖醇，其不在上消化道中降解或吸收。

【0200】 潛在益生質可具有數種有益的生理學特性，包括：對消化道上部中之消化具有抗性、可由腸微生物群發酵、對宿主之健康具有有益效果、可選擇性刺激益生菌生長且在多種食物或飼料加工條件下穩定。

【0201】 碳水化合物可選自由以下組成之群：果寡糖(或FOS)、短鏈果寡糖、菊糖、異麥芽寡糖、果膠、木寡糖(或XOS)、殼聚糖寡糖(或COS)、 β -葡聚糖、阿拉伯膠改質及抗性澱粉、聚葡萄糖、D-塔格糖、阿拉伯膠纖維、刺槐、燕麥及柑橘纖維。在一個態樣中，益生質為短鏈果寡糖(為簡單起見，本文以下展示為FOSs-c.c)；該等FOSs-c.c.不為可消化碳水化合物，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至的一個蔗糖分子。益生質可刺激來自紡錘鏈桿菌屬之細菌在胃腸道中之生長及活性。此允許細菌對宿主發揮其治療發炎性中樞神經系統疾病或病症的有益效果。

【0202】 可包括其他益生質化合物(例如維生素C)作為去氧劑且用以改善活體內遞送及/或部分或完全定殖及存活。替代地，本發明之益生

菌組合物可以食品或營養產品(諸如基於乳汁或乳清的經發酵之乳製品)形式或以醫藥產品形式經口投與。

【0203】 本發明之組合物可與用於治療或預防中樞神經系統疾病或病症之另一治療性化合物組合使用。本發明之組合物可與調節神經保護或神經增生之營養補充劑一起投與。營養補充劑包含營養維生素或由營養維生素組成。舉例而言，維生素可為維生素B6、鎂、二甲基甘胺酸(維生素B16)及維生素C。本發明之組合物可與另一益生菌組合投與。

【0204】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於增強第二劑對中樞神經系統疾病或病症之效果。本發明之組合物的免疫調節效果可使腦對習知療法較敏感，習知療法諸如左旋多巴(Levodopa)、多巴胺促效劑、MAO-B抑制劑、COMT抑制劑、麩胺酸拮抗劑或抗膽鹼激導性劑，其為待與本發明之組合物組合(依序或同時)投與的例示性輔助劑。

【0205】 本發明之組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。此類適合賦形劑之實例可見於參考文獻[36]。用於治療用途的可接受之載劑或稀釋劑為在醫藥技術中熟知的，且描述於例如參考文獻[37]。適合載劑之實例包括乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似物。適合稀釋劑之實例包括乙醇、丙三醇及水。可關於預期投藥途徑及標準醫藥實踐來選擇醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑之選擇。醫藥組合物可包含以下作為載劑、賦形劑或稀釋劑，或除載劑、賦形劑或稀釋劑之外包含以下：任何適合之黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、包衣劑、增溶劑。適合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。適合潤滑劑之實例包

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

【0206】 本發明之組合物可調配為食物產品。舉例而言，除本發明之治療效果之外，食物產品可諸如以營養補充劑提供營養益處。類似地，食物產品可藉由與常見食物商品而非與醫藥組合物更類似而調配為增強本發明之組合物的味道或使組合物之消費更有吸引力。在某些實施例中，本發明之組合物調配為基於乳汁之產品。術語「基於乳汁之產品」意謂脂肪含量不同的任何液體或半固體之基於乳汁或乳清之產品。基於乳汁之產品可為例如牛乳、山羊乳、綿羊乳、脫脂乳、全乳、不經任何加工之由乳及乳清粉重組之乳汁，或經加工產品，諸如酸酪乳、凝塊乳、凝乳、酸乳、酸全乳、乳酪及其他酸乳製品。另一個重要組包括乳汁飲料，諸如乳清飲料、醃酵乳、濃縮乳、嬰兒或幼兒乳；調味乳、冰淇淋；含乳汁食品，諸如糖果。

【0207】 本發明之組合物可包含紡錘鏈桿菌屬之一或多種細菌品系且不含來自任何其他屬之細菌，或可僅包含最小化(*de minimis*)或與生物性無關含量的來自另外屬之細菌。因此，本發明提供包含紡錘鏈桿菌屬之一或多種細菌品系的組合物，其不含來自任何其他屬之細菌或其僅包含最小量或與生物性無關含量的來自另外屬之細菌，該組合物用於療法。

【0208】 本發明之組合物可包含物種食糖紡錘鏈桿菌之一或多種細菌品系且不含來自任何其他物種之細菌，或可僅包含最小化或與生物無關含量的來自另外物種之細菌。因此，本發明之組合物可包含物種食糖紡

錘鏈桿菌之一或多種細菌品系且不含有來自任何其他物種之細菌，或可僅包含最小化或與生物性無關含量的來自另外物種之細菌，該組合物用於療法。

【0209】 在一些實施例中，組合物不包含梭菌屬物種之細菌及/或不包含脆弱類桿菌(*Bacteroides fragilis*)物種之細菌。在一些實施例中，組合物不包含多形類桿菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)。

【0210】 本發明之組合物可含有單一細菌物種且可能不含有任何其他細菌物種。在某些實施例中，本發明之組合物含有單一細菌品系且不含有任何其他細菌品系。舉例而言，本發明之組合物可僅包含物種食糖紡錘鏈桿菌之細菌品系。此類組合物可僅包含最小量或與生物性無關含量的其他細菌品系或物種。此類組合物可為實質上不含其他物種之生物體的培養物。在一些實施例中，此類組合物可為實質上不含其他物種之生物體的凍乾物。

【0211】 本發明亦提供包含紡錘鏈桿菌屬之單一細菌品系的組合物，其不含有來自任何其他品系之細菌或其僅包含最小量或與生物性無關含量的來自另外品系之細菌，該組合物用於療法。

【0212】 本發明亦提供包含物種食糖紡錘鏈桿菌之單一細菌品系的組合物，其不含有來自任何其他品系之細菌或其僅包含最小量或與生物性無關含量的來自另外品系之細菌，該組合物用於療法。

【0213】 本發明之組合物可包含多於一種細菌品系。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同物種內之多於一種品系(例如多於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40或45種品系)，且視情況不含有來自任何其他物種之細菌。在一些實施例

中，本發明之組合物包含來自相同物種內之少於50種品系(例如少於45、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4或3種品系)，且視情況不含有來自任何其他物種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含來自相同物種內之1至40、1至30、1至20、1至19、1至18、1至15、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2、2至50、2至40、2至30、2至20、2至15、2至10、2至5、6至30、6至15、16至25或31至50種品系，且視情況不含有來自任何其他物種之細菌。本發明包含前述之任何組合。

【0214】 組合物可包含微生物共生物種(*consortium*)。舉例而言，組合物可包含紡錘鏈桿菌屬品系作為微生物共生物種之一部分。舉例而言，紡錘鏈桿菌屬品系可與來自紡錘鏈桿菌屬及/或其他屬之一或多種(例如至少2、3、4、5、10、15或20種)其他細菌品系組合存在，紡錘鏈桿菌屬品系可與該等其他細菌品系在腸中活體內共生存活。舉例而言，組合物包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系與來自不同屬之細菌品系的組合。在一些實施例中，微生物共生物種包含獲自例如人類之單一生物體之糞便樣品的兩種或更多種細菌品系。微生物共生物種可能不在自然界中一起發現。舉例而言，微生物共生物種包含獲自至少兩個不同生物體之糞便樣品的細菌品系。微生物共生物種可包含來自相同物種之兩個不同生物體，例如兩個不同人類的細菌。舉例而言，兩個不同生物體為嬰兒及成人。微生物共生物種可包含來自兩個不同生物體之細菌，細菌非來自相同物種，諸如人類及非人類哺乳動物。

【0215】 本發明之組合物可另外包含與HT03-11T、KO-38、TT-111或NCIMB 43527食糖紡錘鏈桿菌品系具有相同安全性及治療功效特徵

之細菌品系。

【0216】 在本發明之組合物包含多於一種細菌品系、物種或屬之一些實施例中，個別細菌品系、物種或屬可用於分開、同時或依序投與。舉例而言，組合物可包含多於一種細菌品系、物種或屬之全部，或細菌品系、物種或屬可分開儲存且分開、同時或依序投與。在一些實施例中，多於一種細菌品系、物種或屬分開儲存，但在使用之前混合在一起。

【0217】 在一些實施例中，用於本發明之細菌品系獲自成人糞便。在本發明之組合物包含多於一種細菌品系之一些實施例中，所有細菌品系獲自成人糞便，或若存在其他細菌品系，則其僅以最小化含量存在。細菌可在自成人糞便獲得之後加以培養且用於本發明之組合物。

【0218】 在一些實施例中，用於本發明之細菌品系獲自嬰兒糞便。在本發明之組合物包含多於一種細菌品系之一些實施例中，所有細菌品系獲自嬰兒糞便，或若存在其他細菌品系，則其僅以最小化含量存在。細菌可在自嬰兒糞便獲得之後加以培養且用於本發明之組合物。

【0219】 如上文所提及，在一些實施例中，一或多種紡錘鏈桿菌屬細菌品系為本發明之組合物中之唯一治療活性劑。在一些實施例中，組合物中之細菌品系為本發明之組合物中之唯一治療活性劑。

【0220】 根據本發明使用之組合物可或可不需要營銷許可。

【0221】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經凍乾。在某些實施例中，本發明提供包含如先前所論述之細菌品系的凍乾醫藥組合物。在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經噴霧乾燥。在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經凍乾或噴霧乾燥，且其中該細菌品系為活的。在某

些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經凍乾或噴霧乾燥，且其中該細菌品系有活力。在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經凍乾或噴霧乾燥，且其中該細菌品系能夠在腸中部分或完全定殖。在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經凍乾或噴霧乾燥，且其中該細菌品系有活力且能夠在腸中部分或完全定殖。

【0222】 在一些情況下，凍乾細菌品系在投與之前經復原。在一些情況下，復原藉由使用本文所描述之稀釋劑來進行。

【0223】 本發明之組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0224】 在某些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含：本發明之細菌品系；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑；其中細菌品系呈在向有需要之個體投與時足以治療發炎性神經退化病症的量。

【0225】 在某些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含：本發明之細菌品系；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑；其中細菌品系呈足以治療或預防發炎性神經退化病症之量。

【0226】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中相對於組合物重量，細菌品系之量為每公克約 1×10^3 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位。

【0227】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中組合物以1 g、3 g、5 g或10 g之劑量投與。

【0228】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中組合物藉由選自由以下組成之群的方法投與：經口、經直腸、皮下、經鼻、頰

內及舌下。

【0229】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的載劑：乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇及山梨糖醇。

【0230】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的稀釋劑：乙醇、丙三醇及水。

【0231】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的賦形劑：澱粉、明膠、葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、 β -乳糖、玉米甜味劑、阿拉伯膠、黃耆膠、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。

【0232】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其進一步包含防腐劑、抗氧化劑及穩定劑中之至少一者。

【0233】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的防腐劑：苯甲酸鈉、山梨酸及對羥基苯甲酸之酯。

【0234】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中該細菌品系經凍乾。

【0235】 在某些實施例中，本發明提供上文醫藥組合物，其中當組合物在約4°C 或約25°C 下儲存於密封容器中且將該容器置放於相對濕度為50%之氛圍中時，如以菌落形成單位量測之細菌品系的至少80%在至少約以下時段之後繼續存在：1個月、3個月、6個月、1年、1.5年、2年、2.5年或3年。

【0236】 在一些實施例中，本發明之組合物在包含如本文所描述之

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

【0237】 在一些實施例中，本發明之組合物可以醫藥調配物形式提供。舉例而言，組合物可以錠劑或膠囊形式提供。在一些實施例中，膠囊為明膠膠囊(「膠囊錠(gel-cap)」)。膠囊可為硬膠囊或軟膠囊。在一些實施例中，調配物為軟膠囊。軟膠囊為由於添加存在於膠囊殼層中之軟化劑，例如丙三醇、山梨糖醇、麥芽糖醇及聚乙二醇而可具有一定彈性及柔軟度的膠囊。軟膠囊可例如基於明膠或澱粉來產生。基於明膠之軟膠囊可自各種供應商商購。視投與方法，例如經口或經直腸而定，軟膠囊可具有各種形狀，其可為例如圓形、橢圓形、長橢圓形或魚雷形。軟膠囊可藉由習知製程產生，例如藉由謝勒製程(Scherer process)、阿克傑製程(Accogel process)或液滴或發泡製程。

【0238】 在一些實施例中，本發明之組合物經口投與。經口投與可涉及吞咽，使得化合物進入胃腸道。

【0239】 適合於經口投與之醫藥調配物包括固體塞、固體微顆粒、半固體及液體(包括多相或分散體系)，諸如錠劑；含有多顆粒或奈米顆粒、液體(例如水溶液)、乳液或粉末之軟膠囊或硬膠囊；口含錠(包括液體填充之口含錠)；咀嚼片；凝膠；快速分散劑型；膜；卵形栓劑；噴霧劑；及頰內/黏膜黏附貼劑。

【0240】 在一些實施例中，醫藥調配物為腸溶調配物，亦即胃耐受調配物(例如對胃pH具有耐受性)，其適合於藉由經口投與將本發明之組合物遞送至腸。當細菌或組合物之另一組分為酸敏感性，例如傾於在胃條件

下降解時，腸溶調配物可能尤其適用。

【0241】 在一些實施例中，腸溶調配物包含腸溶包衣。在一些實施例中，調配物為包覆腸溶包衣劑型。舉例而言，調配物可為包覆腸溶包衣錠劑或包覆腸溶包衣膠囊或其類似物。腸溶包衣可為習知腸溶包衣，例如用於進行經口遞送之錠劑、膠囊或其類似物的習知包衣。調配物可包含膜包衣，例如腸溶聚合物(例如酸不溶性聚合物)之薄膜層。

【0242】 在一些實施例中，腸溶調配物本質上為腸溶的，例如對胃耐受而不需要腸溶包衣。因此，在一些實施例中，調配物為不包含腸溶包衣之腸溶調配物。在一些實施例中，調配物為由熱膠凝材料製成之膠囊。在一些實施例中，熱膠凝材料為纖維素材料，諸如甲基纖維素、羥甲基纖維素或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，膠囊包含不含有任何成膜聚合物之殼層。在一些實施例中，膠囊包含殼層，且該殼層包含羥丙基甲基纖維素且不包含任何成膜聚合物(例如參見[38])。在一些實施例中，調配物為本質上腸溶性膠囊(例如來自Capsugel之Vcaps™)。

【0243】

培養方法

用於本發明之細菌品系可使用標準微生物學技術來培養，該等技術如在例如參考文獻[39-41]中詳細描述。

【0244】 用於培養之固體或液體培養基可例如為YCFA瓊脂或YCFA培養基。YCFA培養基可包括(每100 ml，大致值)：酪朊(Casitone) (1.0 g)、酵母提取物(0.25 g)、 NaHCO_3 (0.4 g)、半胱胺酸(0.1 g)、 K_2HPO_4 (0.045 g)、 KH_2PO_4 (0.045 g)、 NaCl (0.09 g)、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0.09 g)、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.009 g)、 CaCl_2 (0.009 g)、刃天青(0.1 mg)、血晶素(1

mg)、生物素(1 μg)、鈷胺素(1 μg)、對氨基苯甲酸(3 μg)、葉酸(5 μg)及吡哆胺(15 μg)。

【0245】

概要

除非另外指明，否則本發明之實踐將採用本領域技術內之化學、生物化學、分子生物學、免疫學及藥理學之習知方法。此類技術在文獻中完全解釋。參見例如參考文獻[42-49]等。

【0246】術語「包含」包涵「包括」以及「組成」，例如「包含」X之組合物可排他地由X組成或可包括另外某物，例如X + Y。

【0247】與數值x有關之術語「約」為視情況選用的，且意謂例如 $x \pm 10\%$ 。

【0248】「實質上」一詞不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可完全不含Y。必要時，「實質上」一詞可自本發明之定義省略。

【0249】「疾病」由對外部或內部因素之病理生理學反應引起。「病症」為疾病對身體或身體之一部分之正常或常規功能的擾亂。「病狀」為干擾通常活動或健康感之異常健康狀態。

【0250】提及兩個核苷酸序列之間的序列一致性百分比意謂當比對時，該百分比之核苷酸在比較該兩個序列時相同。提及兩個核苷酸序列之間的序列相似性百分比(亦已知為序列同源性)量測兩個序列之間的相似程度且展現不同核苷酸鹼基比對之程度。此比對及同源性或序列一致性百分比可使用此項技術中已知之軟體程式來測定，例如參考文獻[50]之7.7.18章節中所描述之軟體程式。較佳比對藉由來史密斯-沃特曼同源性搜尋演算法(Smith-Waterman homology search algorithm)使用仿射間隙搜尋測

定，其中間隙開放罰分為5或12，最佳5，且間隙擴展罰分為2，BLOSUM矩陣為62。史密斯-沃特曼同源性搜尋演算法揭示於參考文獻[51]中。

【0251】 除非具體陳述，否則包含許多步驟之製程或方法可在該方法開始或結束時包含額外步驟，或可包含額外插入步驟。此外，適當時，步驟可合併、省略或以替代順序進行。

【0252】 本文中描述本發明之各種實施例。應瞭解，各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供另外實施例。特定而言，本文中突出顯示為適合、典型或較佳之實施例可彼此組合(除其互斥時外)。

【0253】 本說明書中列舉之所有專利及參考文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0254】 對包含向患者投與試劑之治療方法的任何參考亦涵蓋用於該治療方法之試劑，以及試劑在該治療方法中之用途，及試劑在藥劑製造中之用途。

【0255】 提供以下實例僅為達成說明之目的，且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

【0256】

用於進行本發明之模式

實例1-食糖紡錘鏈桿菌對腸通透性之影響

概述

此研究探究藉由16S同源性及MALDI-TOF分析鑑別為屬於食糖紡錘鏈桿菌之品系對小鼠回腸及大腸樣品之腸通透性的影響。腸之過度通透性，或『洩漏』與數種腸發炎性病變相關。

【0257】

材料及方法

雄性BALB/c小鼠接受 1×10^9 CFU食糖紡錘鏈桿菌經口管飼(200 μ L體積)持續6個連續天。在第7天，藉由頸椎脫位術使動物安樂死，且將遠端回腸及大腸取出，沿腸系膜線打開置放於冷卻克雷布斯溶液中且仔細沖洗。接著將製劑置放於尤斯室(Harvard Apparatus, Kent, UK，暴露面積0.12 cm^2)中，如先前所描述(Hyland及Cox, 2005)，其中含氧(95% O_2 ，5% CO_2)克雷布斯緩衝液維持在37°C下。將4 kDa FITC-葡聚糖以2.5 mg/mL之最終濃度添加至黏膜室中；之後3小時每30分鐘自漿膜室收集200 μ L樣品，且量測彼等樣品中之螢光。

【0258】

結果

圖1展示用食糖紡錘鏈桿菌處理降低大腸之通透性(圖1B)。因此，本發明之細菌品系可能適用於改善腸障壁功能，且因此適用於治療或預防與腸通透性相關之疾病。

【0259】

實例2-食糖紡錘鏈桿菌對犬尿胺酸路徑之影響

概述

此研究探究食糖紡錘鏈桿菌對犬尿胺酸路徑及色胺酸分解代謝中之酶的影響。吲哚胺2,3二氧酶-1 (IDO1)為沿產生數種生物活性的基於犬尿胺酸之代謝物之路徑起始色胺酸分解代謝的酶。色胺酸羥化酶-1 (TPH-1)催化5-羥基-L-色胺酸(5-HTP)自L-色胺酸形成，亦即5-HT生物合成中之第一個且限制速率的步驟，5-HT為血清素路徑中之中間物。

【0260】

材料及方法

方法

雄性BALB/c小鼠接受 1×10^9 CFU相關細菌品系經口管飼(200 μ L體積)持續6個連續天。在第7天，使動物安樂死。切除腸組織(1 cm回腸及大腸區段)。根據製造商建議，使用mirVana™ miRNA分離套組(Ambion/Life technologies, Paisley, UK)提取總RNA，且進行去氧核糖核酸酶處理(Turbo DNA-free, Ambion/Life technologies)。根據製造商說明書，使用NanoDrop™分光光度計(Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, Delaware, USA)對RNA進行定量。根據製造商程序，使用Agilent生物分析儀(Agilent, Stockport, UK)評定RNA品質且計算RNA完整度數值(RNA integrity number ; RIN)。RIN值 >7 之RNA用於後續實驗。根據製造商說明書，使用Applied Biosystems高容量cDNA套組(Applied Biosystems, Warrington, UK)將RNA反轉錄為cDNA。簡言之，添加Multiscribe反轉錄酶(50 U/ μ L)作為RT主混合物之一部分，25℃培育10分鐘，37℃培育2小時，85℃培育5分鐘且在4℃下儲存。使用由Applied Biosystems設計之探針(6羧基螢光素-FAM)對小鼠特異靶向基因進行定量PCR，同時使用 β -肌動蛋白作為內源性對照。擴增反應物含有1 μ l cDNA、5 μ l 2 $\times$ PCR主混合物(Roche)、900 nM各引子且藉由添加不含核糖核酸酶之水達到總共10 μ l。所有反應在LightCycler®480系統上使用96孔盤重複三次進行。熱循環條件如製造商(Roche)所建議持續55個循環。為檢查擴增子污染，對於所使用之各探針，各運作一式三份地含有無模板對照。記錄循環臨限(Ct)值。資料使用 β -肌動蛋白標準化且使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法轉換，且呈現為相對於對照組之變化倍數。

【0261】

結果

與未經處理對照相比，接受食糖紡錘鏈桿菌之小鼠中大腸中IDO1表現顯著較高(圖2A)。亦存在朝向回腸(圖2B)及大腸(圖2C)中TPH1表現增加的趨勢。資料展示來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可調節血清素及犬尿胺酸路徑。

【0262】

實例3-食糖紡錘鏈桿菌對短鏈脂肪酸產生之影響**概述**

此研究探究食糖紡錘鏈桿菌對小鼠中短鏈脂肪酸(SCFA)產生之影響。SCFA包括乙酸、丙酸、戊酸、丁酸、異丁酸及異戊酸，為膳食纖維之微生物副產物。任何SCFA之增加表明微生物群之生產力提高且為合乎需要的特質。

【0263】

材料及方法

雄性BALB/c小鼠接受 1×10^9 CFU相關細菌品系經口管飼(200 μ L體積)持續6個連續天。在第7天，使動物安樂死。將盲腸取出，稱量且在 -80°C 下儲存以供SCFA分析。將盲腸內容物混合且用MilliQ水渦旋，且在室溫下培育10分鐘。藉由離心(10000 g，5分鐘， 4°C)以使細菌及其他固體沈澱且由0.2 μm 過濾獲得上清液。將其轉移至透明GC小瓶，且2-乙基丁酸(Sigma)用作內標。使用裝備有ZB-FFAP管柱(30 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.25 mm；Phenomenex)之Varian 3500 GC火焰離子化系統分析SCFA濃度。用不同濃度之含有乙酸、丙酸、異丁酸、正丁酸、異戊酸及戊酸之標準混合

物(Sigma)建構標準曲線。藉由使用Varian Star Chromatography Workstation 6.0版軟體對峰進行積分。所有SCFA資料以 $\mu\text{mol/g}$ 表示。

【0264】

結果

圖3展示用食糖紡錘鏈桿菌處理引起乙酸(A)、丙酸(B)、異丁酸(C)、丁酸(D)、異戊酸(E)及戊酸(F)產生之整體增加。微生物體中細菌所產生之SCFA為腸微生物體所引發之有益效果的關鍵介體。此等資料表明，來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可能適用於提高微生物群之生產力，且因此適用於治療或預防與微生物群生產力降低相關之疾病。SCFA可調控免疫反應，因此此等資料表明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可能適用於治療發炎病狀。

【0265】 諸位發明人首次證明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可產生丁酸。已知丁酸鈉減輕自閉症小鼠模型中之社交行為缺陷，因此本發明之組合物可尤其有效治療或預防自閉症譜系障礙。

【0266】

實例4-食糖紡錘鏈桿菌對腦中基因表現之影響

概述

此研究探究食糖紡錘鏈桿菌對腦中所關注之某些基因之表現的影響。在情感反應中所涉及之邊緣系統的關鍵腦區杏仁核、海馬及前額葉皮質(PFC)中，評定以下之標記物的mRNA含量：催產素激導性系統(催產素受體及血管加壓素受體)、內分泌系統(鹽皮質激素(Nr3c1)；糖皮質激素受體(Nr3c2)；皮質固酮釋放因子(CRF)及受體；大腦衍生神經營養因子(BDNF))；免疫系統(IL-6、TNF- α 、TLR-4)；及神經傳遞質系統(NMDA

受體2A (Grin2A)；NMDA受體2B (Grin2B)；GABAA受體次單元A2；GABAB受體次單元B1；血清素2C)。

【0267】

材料及方法

方法

雄性BALB/c小鼠接受 1×10^9 CFU食糖紡錘鏈桿菌經口管飼(200 μ L體積)持續6個連續天。在第7天，使動物安樂死。將腦快速切除，解剖且將各腦區在乾冰上急凍且在 -80°C 下儲存以供進一步分析。根據製造商建議，使用mirVana™ miRNA分離套組(Ambion/Life technologies, Paisley, UK)提取總RNA，且進行去氧核糖核酸酶處理(Turbo DNA-free, Ambion/Life technologies)。根據製造商說明書，使用NanoDrop™分光光度計(Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, Delaware, USA)對RNA進行定量。根據製造商程序，使用Agilent生物分析儀(Agilent, Stockport, UK)評定RNA品質且計算RNA完整度數值(RIN)。RIN值 >7 之RNA用於後續實驗。根據製造商說明書，使用Applied Biosystems高容量cDNA套組(Applied Biosystems, Warrington, UK)將RNA反轉錄為cDNA。簡言之，添加Multiscribe反轉錄酶(50 U/ μ L)作為RT主混合物之一部分， 25°C 培育10分鐘， 37°C 培育2小時， 85°C 培育5分鐘且在 4°C 下儲存。使用由Applied Biosystems設計之探針(6羧基螢光素-FAM)對小鼠特異靶向基因進行定量PCR，同時使用 β -肌動蛋白作為內源性對照。擴增反應物含有1 μ l cDNA、5 μ l 2 $\times$ PCR主混合物(Roche)、900 nM各引子且藉由添加不含核糖核酸酶之水達到總共10 μ l。所有反應在LightCycler®480系統上使用96孔盤重複三次進行。熱循環條件如製造商(Roche)所建議持續55個循

環。為檢查擴增子污染，對於所使用之各探針，各運作一式三份地含有無模板對照。記錄循環臨限(Ct)值。資料使用 β -肌動蛋白標準化且使用2- $\Delta\Delta$ CT法轉換，且呈現為相對於對照組之變化倍數。

【0268】

結果

如圖4中所展示，根據所測試之基因，相對於用媒劑對照處理，在經食糖紡錘鏈桿菌處理之小鼠中觀測到杏仁核中BDNF (A)、Grin2a (B)及糖皮質激素受體(C)表現顯著增加及CRFR2 (D)及IL-6 (E)表現增加的趨勢，及PFC中TLR-4 (F)表現之顯著增加及BDNF (G)表現增加的趨勢。此表明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌能夠調節腦中蛋白質表現量，因此其可能適用於治療或預防CNS疾病、病症或病狀，諸如自閉症。

【0269】 BDNF為已展示增強神經元分化及存活之神經營養生長因子。因此，來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可能尤其適用於在治療或預防CNS疾病、病症或病狀中增強神經細胞存活之方法。

【0270】 糖皮質激素具有抗發炎、抗增生、促凋亡及抗血管生成作用。因此，來自紡錘鏈桿菌屬之細菌增加腦中糖皮質激素受體表現之能力表明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可能適用於療法，且尤其適用於治療或預防CNS疾病、病症或病狀。

【0271】

實例5-食糖紡錘鏈桿菌對自閉症譜系障礙模型中之行為的影響

概述

此研究探究在自閉症譜系障礙環境動物模型(母體免疫活化模型)及遺傳動物模型(BTBR小鼠品系)兩者中，食糖紡錘鏈桿菌對數種行為讀取結

果，包括刻板行為(埋珠)、社交行為(食物偏好之社交轉移、雌性尿液嗅探測試、3室社交互動測試)及抑鬱/急性壓力(強迫游泳測試)的影響。

【0272】 選擇BTBR小鼠，因為其代表具有底層基因組分之特發性自閉症模型。此等小鼠顯示深刻的類自閉行為，具有社交性及社會認知缺陷，焦慮及刻板行為加劇，諸如理毛次數增加。除行為概況之外，BTBR小鼠亦展現大腸及小腸兩者通透性提高，腸運動延長及腸血清素產生減少，其共同表明胃腸系統功能異常[52]。BTBR小鼠模型使用顯示穩健類自閉表型之近親配種、經基因修飾小鼠。已在此品系中報導社交行為缺陷，重複行為增加及焦慮相關行為增加[53]。歸因於此穩健行為表型，BTBR小鼠為評定新穎治療劑治療自閉相關行為之功效的理想動物模型。活細菌品系減輕此類症狀亦可指示細菌品系治療其他精神或神經疾病之功效。

【0273】 MIA小鼠模型在妊娠小鼠中使用環境免疫攻擊以便在後代中觸發自閉症譜系障礙之核心症狀。MIA小鼠通常顯示刻板行為(如理毛及埋珠測試所展示)及社交溝通之缺陷(如社交遊戲、3室社交互動及食物偏好社交傳播測試所展示)。後代顯示自閉症之三種核心症狀(溝通減少；社交性降低；及重複或刻板行為增加)，且因此提供用以確定投與治療劑是否可減輕與自閉譜系障礙相關且實際上在數種其他神經病症中之行為表型的適合模型。公認動物模型中行為表型改變指示潛在臨床相關干預，與對潛在生物或生理機制之理解無關[54]。

【0274】 總體而言，BTBR及MIA代表微生物群-腸-腦軸失調之適當模型，該失調可促成其類自閉表型。

【0275】

材料及方法

BTBR小鼠模型

BTBR動物利用兄妹交配內部培育。將來自此等動物之雄性後代在3週齡時與其母親分離，且在8週齡時開始每日投與食糖紡錘鏈桿菌或對照。行為在11週齡時開始。包括對照齡匹配C57/B16組作為參考對照組。

【0276】

MIA小鼠模型

雌性C57/B16小鼠(8週齡)及齡匹配雄性購自Harlan UK。1週適應後，使此等動物交配。在胚胎第12.5天時，雌性接受病毒模擬物聚IC注射以活化母體免疫系統，抑或接受生理食鹽水媒劑注射。將來自此等動物之雄性後代在3週齡時與其母親分離，且在8週齡時開始每日投與活生物治療劑或對照。行為在11週齡時開始。

【0277】

埋珠

將小鼠單獨地置放於新穎塑膠玻璃籠(35×28×18.5 cm，L×W×H)中，籠填滿鋸屑(5-10 cm)及並將20個彈珠放在其上(彈珠排成五列，規則性排列成距籠壁2 cm且彼此以2 cm隔開)。三十分鐘後，對表面超過2/3經掩埋之彈珠的數目進行計數。較高掩埋彈珠數目表示刻板行為狀態加強或焦慮水準較高(恐新症)。

【0278】

社交行為

社交測試裝置為矩形三室箱。各室為20 cm L×40 cm W×22 cm H。分隔壁製成具有允許進入各室之小圓形開口(直徑5 cm)。將兩個相同的金

屬絲杯狀籠置放於各側室內兩側對稱位置中，籠底部直徑為10 cm，高度為13 cm且條棒隔開1.2 cm，允許在條棒之間進行鼻接觸，但防止打鬥。測試具有各自10分鐘之三個階段：1)居住2)小鼠對物件3)新穎小鼠對熟悉小鼠。使用吊頂相機對實驗進行錄影，以供使用Ethovision軟體(3.1版，Noldus, TrackSys, Nottingham, UK)進行其他參數分析。對於第一階段，將測試小鼠置放於中間室中且允許其探索整個箱以及內部的空小金屬絲籠，持續10分鐘適應時期。適應期之後，將測試小鼠自測試箱移出，持續短間隔時間，同時將物件置放於一個側室中且將陌生同種雄性小鼠(之前未與測試個體接觸)置放於另一側室中，物件及陌生同種雄性小鼠均封閉於金屬絲杯狀籠中。在二階段期間，將測試小鼠置放於中間室中且允許其探索整個箱10分鐘。評估在各室中探索物件或小鼠所花費的時間量及進入各室之數目。在試驗之間系統地交替陌生小鼠在左側室與右側室中之位置。進入定義為所有四個腳爪處於一個室中。在第三階段期間，將物件用充當新穎小鼠之陌生小鼠替換，且在另一者室中，二階段中所使用之小鼠保持相同，現充當熟悉小鼠。每一試驗之後，將所有室及杯狀金屬絲籠用10%乙醇清潔，乾燥且通風幾分鐘，以防止嗅覺線索偏向且確保適當消毒。在適應整個場所的初始10分鐘期間證實缺少先天性側偏好。相比於無生命物件，對照動物自然對同種小鼠較感興趣(社交性)。類似地，相比於進行過互動之小鼠，對照動物花費較多時間與新穎陌生小鼠互動。如此處所用之一些動物模型在此社交範式中具有缺陷。

【0279】

強迫游泳

將小鼠單獨地置放於含有15 cm深之水($25\pm0.5^{\circ}\text{C}$)的透明玻璃圓筒

(24×21 cm直徑)中。在各動物之間更換水。測試持續6分鐘且使用數字三角架固定相機對實驗進行錄影；將資料由對條件不知情的實驗者使用視訊(視訊媒體播放機軟體)進一步評分兩次且求平均。對到達不動之等待時間進行評分。對於測試之最後4分鐘量測不動之時間(s)，其中不動定義為除維持頭部在水上方之輕微運動外完全不存在移動。不動增加意謂類抑鬱行為增加，因為動物已使自身屈服於其形勢(習得無助感)。

【0280】

方法

動物接受每日經口管飼PBS或製備為於PBS中 10^9 cfu/mL之食糖紡錘鏈桿菌。在整個行為範式中每日持續給藥。

【0281】

結果

如圖5A中所展示，與媒劑對照相比，經食糖紡錘鏈桿菌處理之BTBR小鼠展現顯著減少之刻板相關行為。用細菌處理引起與不具有疾病症狀之對照小鼠可比的刻板相關行為(亦即掩埋之彈珠數目)。

【0282】 圖6展示用食糖紡錘鏈桿菌處理在MIA模型中引起社交性更高之行為，因為相比於非社交刺激室，MIA小鼠在動物室中花費顯著較多時間(圖6E)。在BTBR模型及MIA模型兩者中，相比於熟悉動物室，小鼠在新穎動物室中花費顯著較多時間(圖6D及圖6F)。此等資料展示用食糖紡錘鏈桿菌處理後展現之社交行為與非疾病對照小鼠可比。

【0283】 用食糖紡錘鏈桿菌處理亦對類抑鬱行為具有正向效果。如圖7中所展示，BTBR小鼠及MIA小鼠在強迫游泳測試中均展現顯著較少之不動時間。

【0284】 總之，在BTBR及MIA小鼠模型中均展示食糖紡錘鏈桿菌可有效治療刻板、社交行為及類抑鬱行為。預期在自閉症小鼠模型中逆轉行為及生物表型之療法可有效針對人類疾病。

【0285】 EMA關於臨床開發用於治療自閉症譜系障礙之醫藥產品的指南陳述，歸因於疾病之異質性，可能無法用單一化合物達成對所有核心症狀之顯著效果，且因此必須證明對至少一種核心症狀的短期功效。食糖紡錘鏈桿菌已展示有效治療自閉症譜系障礙之至少一種核心症狀，因此可預期其可有效針對人類疾病。類似地，其他中樞神經系統病症或病狀顯示複雜病理學，伴有多種不同症狀，且具有極少經批准之治療。因此，應理解，有效治療不需要治療中樞神經系統疾病或病症之所有症狀。若一種治療對與中樞神經系統疾病或病症相關之症狀中之一者進行治療，則該治療將視為治療適用。

【0286】 總之，此等結果指示來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可能適用於治療或預防自閉症譜系障礙。

【0287】

實例6-食糖紡錘鏈桿菌對自閉症譜系障礙模型中腸運動及胃腸通透性之影響

概述

此研究探究在MIA及BTBR自閉症譜系模型兩者中，食糖紡錘鏈桿菌對腸運動性及通透性之影響。

【0288】

材料及方法

小鼠模型

如實例6中所描述產生且維持BTBR及MIA模型。

【0289】

用於評定腸運動之方法

此程序涉及經口投與給定量之無毒性有色標記物(Carmin紅)以測定腸運動。達至排泄第一個有色糞便團之時間記錄為『整個腸通過時間』，且用作整個腸之蠕動運動的指數。將小鼠單獨圈養3小時隨後分析以允許適應新籠。藉由管飼經口給予Carmin紅染料(每隻小鼠100-200 μ l之6% Carmin紅之0.5%甲基纖維素溶液)。每10分鐘視覺檢驗各籠。記錄第一個有色團(紅色)之時間。在第一個有色團出現之後，使小鼠返回至正常圈養條件。

【0290】

用於評定胃腸通透性之方法

如實例1中所描述進行該方法。

【0291】

結果

如圖8中所展示，在BTBR模型及MIA模型兩者中，食糖紡錘鏈桿菌能夠減少腸運動。用食糖紡錘鏈桿菌處理亦引起回腸及大腸中通透性降低(圖9)。此等結果證明食糖紡錘鏈桿菌可逆轉與胃腸系統功能異常相關之MIA模型中所觀測到的腸運動延長及胃腸通透性提高。因此，在不希望受任何特定理論束縛之情況下，食糖紡錘鏈桿菌可藉由修正胃腸系統之功能異常尤其有效治療自閉症譜系障礙。

【0292】 資料表明來自紡錘鏈桿菌屬之細菌可能適用於治療或預防自閉症譜系障礙，且尤其治療或預防與自閉症譜系障礙相關之腸胃功能異

常。

【0293】

序列

SEQ ID NO:1 -食糖紡錘鏈桿菌16S核糖體RNA基因，部分序列，品
系：HT03-11 (AB698910)

tggtcagga tgaacgctgg cggcgtgctt aacacatgca agtcgagcga agcagttaag aagatttctt ggatgattct tgactgactg
agcggcggac ggggtgagtaa cgcgtgggtg acctgcccc taccggggga taacagctgg aaacggctgc taataccgca
taagcgaca gagctgcatt gctcgggtg aaaaactccg gtggtatggg atgggcccgc gtctgattag gcagttggcg
gggtaacggc ccaccaaac gacgatcagt agccggcctg agagggcgac cggccacatt gggactgaga cacggcccaa
actctacgg gaggcagcag tggggaatat tgcacaatgg gggaaacctt gatgcagcga cggcgcgtga gcgaagaagt
attcgggtat gtaaagctct atcagcaggg aagataatga cggctactga ctaagaagcc cgggctaact acgtgccagc agccgcggta
atacgtaggg ggcaagcgtt atccggattt actgggtgta aaggggagcgt agacggcaag gcaagtctga tgtgaaaacc
cagggtctaa cctggggact gcattggaaa ctgtctggct cgagtggcgg agaggtgaag ggaattccta gtgtagcggg gaaatgcgta
gatattagga agaaccacag tggcgaaggc ggcttactgg acggttaactg acgttgaggc tcgaaagcgt ggggagcaaa
caggattaga taccctggta gtccacgccg taaacgatga atgctagggt ttggggagca aagctcttcg gtgccgccgc aaacgcatta
agcattccac ctggggagta cgttcgcaag aatgaaactc aaaggaattg acggggaccc gcacaagcgg tggagcatgt ggtttaattc
gaagcaacgc gaagaacctt accaggtctt gacatccga tgaccggccc gtaacggggc ctctcttcg gagcattgga gacaggtggt
gcatgtgtgt cgtcagctcg tctcgtgaga tgttgggtta agtcccgcaa cgagcgcaac cttatcctc agtagccagc aggtaaagct
gggcactctg tggagactgc cagggataac ctggaggaag gtggggatga cgtcaaatca tcatgccctt tatgatctgg gctacacacg
tgctacaatg gcgtaaacaa agggaggcaa agccgcgagg tggagcaaat ccaaaaaata acgtctcagt tcggactgca
gtctgcaact cgactgcacg aagctggaat cgtagtaat cgcgaaatcag aatgtcgcgg tgaatacgtt cccgggtctt gtacacaccg
cccgtcacac catgggagtt ggtaacgccc gaagtcagt acccaacctt tta

SEQ ID NO:2 -食糖紡錘鏈桿菌16S核糖體RNA基因，部分序列，品

系：KO-38

ttgactgagc ggcggacggg tgagtaacgc gtgggtgacc tgccccatac cgggggataa cagctggaaa cggctgctaa
taccgcataa gcgcacagag ctgcattgct cgggtgtaaa aactccgtg gtatgggatg ggcccgcgtc tgattaggca
gttgccgggg taacggccca ccaaaccgac gatcagtagc cggcctgaga gggcgaccgg ccacattggg actgagacac
ggcccaaat cctacgggag gcagcagtg ggaatattgc acaatggggg aaacctgat gcagcgacgc cgcgtgagcg
aagaagtatt tcggtatgta aagctctatc agcaggggaag ataagacgg tacctgacta agaagcccc gctaactacg tgccagcagc
cgcggtaata cgtagggggc aagcgttact cggatttact ggggtgaaag ggagcgtaga cggcaaggca agtctgatgt
gaaaaccag ggcttaaccc tgggactgca ttggaaactg tctggctcga gtgccggaga ggtaagcggg attcctagt tagcggtgaa
atgcgtagat attaggaaga acaccagtgg cgaaggcggc ttactggacg gtaactgacg ttgaggctcg aaagcgtggg
gagcaaacag gattagatac cctggtatg caccgcgtaa acgatgaatg ctagggttg gggagcaaaag ctcttcggtg ccgccgcaa
cgcattaagc attcacctg gggagtacgt tcgcaagaat gaaactcaa ggaattgacg gggaccgca caagcgggtg
agcatgtggt ttaattcgaa gcaacgcgaa gaaccttacc aggtcttgac atcccgatga cggcccgtg acggggcctt ctcttcggag
cattggagac aggtggtgca tgggtgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt cccgcaacga gcgcaacctt tctctcagt
agccagcagg taaagctggg cactctgtgg agactgccag ggataacctg gaggaagggt gggatgacgt caaatcatca
tgccccttat gatctgggct acacacgtgc tacaatggcg taaacaaagg gaggcaaagc cgcgaggtgg agcaaatccc
aaaaataacg tctcagttcg gactgcagtc tgcaactcga ctgcacgaag ctggaatcgc tagtaatcgc gaatcagaat gtcgcgggtga
atacgttccc ggggtctgta cacaccgcc gtcacacat gggagtgggt aacgccgaa gtcagtacc caaccttta ggagggagct
gccgaaggcg ggactgataa ctggggtgaa gtcgtaacaa gg

SEQ ID NO:3 -食糖紡錘鏈桿菌16S核糖體RNA基因，部分序列，品

系：TT-111

gctcaggatg aacgctggcg gcggtgctta cacatgcaag tcgagcgaag cagttaagaa gattyttcgg atgatttta actgactgag
cggcgggacgg gtgagtaacg cgtgggtgac ctgccccata cgggggggata acagctggaa acggctgcta ataccgcata
agcgcacaga gctgcatggc tcggtgtgaa aaactccggg ggtatgggat gggcccgcgt ctgattaggc agttggcggg
gtaacggccc accaaaccga cgtacagtag ccggcctgag agggcgaccg gccacattgg gactgagaca cggcccaaac
tcctacggga ggcagcagtg ggggaatattg cacaatgggg gaaacctga tcgagcgacg ccgctgagc gaagaagtat
ttcggtatgt aaagctctat cagcagggaa gataatgacg gtacctgact aagaagcccc ggctaactac gtgccagcag ccgcggtaat
acgtaggggg caagcgttat ccggatttac tgggtgtaaa gggagcgtag acggcaaggc aagtctgatg tgaaaaccca
gggcttaacc ctgggactgc attgaaaact gtctggctcg agtgccggag aggtaagcgg aattcctagt gtagcggtag aatgcgtaga
tattaggaag aacaccagtg gcgaaggcgg ctactggac ggttaactgac gttgaggctc gaaagcgtgg ggagcaaaca
ggattagata ccctgtagt ccacgccgta aacgatgaat gctaggtgtt ggggagcaaa gctcttcggg gccgccgcaa acgcattaag
cattccacct ggggagtagc ttgcgaagaa tgaaactcaa aggaattgac ggggacccgc acaagcggtg gagcatgttg ttaattcga
agcaacgcga agaaccttac caggctctga catcccgatg accggcccgt aacggggcct tctcttcgga gcattggaga cagggtggtg
atggttgcg tcagctcgtg tcgtgagatg ttgggttaag tcccgcaacg agcgcaaccc ttatctcag tagccagcag gtaaagctgg
gcactctgtg gagactgcca gggataacct ggaggaaggt ggggatgacg tcaaatcatc atgccctta tgatctgggc tacacacgtg
ctacaatggc gtaaacaaag ggaggcaaag ccgcgaggtg gagcaaatcc caaaaataac gtctcagttc ggactgcagt
ctgcaactcg actgcacgaa gctggaatcg ctagtatcg cgaatcagaa tctcgcggtg aatacgttc cgggtctgt acacaccgcc
cgtcacacca tgggagttgg taacgcccga agtcagtgac ccaaccgtt acggaggggag ctgccgaagg cgggactgat
aactggggtg aagtcgtaac aaggtagccg tatcggaagg tgcggctgga tcacctc

SEQ ID NO: 4 -以寄存編號NCIMB 43527保藏之品系的16S核糖體

RNA

ggcccttaaccgaaattcggcagctccctctgaaaggttgggtcactgacttcgggcgttaccaactcccatggtgtgacgggcggtgtgtaca
agaccggggaacgtattcacgcgacattctgattcgcgattactagcgattccagcttcgtgcagtcgagttgcagactcagtcggaactgaga
cgttatttttgggatttgcctccacctcgggcttgcctcccttggttacgccattgtagcacgtgtgtagcccagatcataaggggcatgatattga
cgtcatccccaccttctccaggttatccctggcagctccacagagtgccagctttacctgctggctactgaggataagggttgcgctcgttgcg
ggacttaaccaacatctcacgacagagctgacgacaacctgcaccacctgtctcaatgtcgaagagaaggccccgttacggccgggc
atcgggatgtcaagacctggttaaggttcttcggttgcctcgaattaaaccacatgctccaccgcttgcgggtccccgtcaattcctttgagttcat
tcttgcgaacgtactccccaggtggaatgcttaatgcgttgcggcgaccgaagagcttgcctcccaacacctagcattcatcgtttacggcgt
ggactaccagggtatctaatctgttgcctccacgcttgcagcctcaacgtcagttaccgtccagtaagcgccttcgccactggtgttcttcta
atatctacgcatttcaccgctacactaggaattcgccttacctcgcggcactcgagccagacagttccaatgcagtcaccgggttaagccctgggt
ttcacatcagacttgcttgcgctacgctcccttacaccagtaaatccggataacgcttgcctccctacgtattaccgggctgctggcacgta
gtagccggggcttcttagtcaggtaccgtcattatcttcctgctgatagagctttacataccgaaatacttcttcgctcacgcggcgtcgtgcatca
gggtttccccattgtgcaatattccccactgctgcctcccgtaggaatttggccggtgtctcagtcaccaatgtggccggtcgccctctcagccgg
ctactgatcgtcggttgggtggccgttaccgcccaactgcctaatacagacgcgggcccataccaccggaatttttaaccgaagccag
gcaactttgtggcccttatgcgggtattaagaaccttttcccgctttttcccggttatgggggagggccccccccggtttcccccccccc
ccccctcaataatagtaaaaaataccccaaaaaaacaaaacgccccccacgcggggggg

【0294】

實施例

- 1. 一種組合物，其包含活的紡錘鏈桿菌屬之細菌品系，該組合物用於療法。
- 2. 一種組合物，其包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系，該組合物用於

治療或預防選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：中樞神經系統疾病、病症或病狀，腸障壁功能受損，與腸通透性提高相關之疾病，發炎性疾病，代謝疾病及心血管疾病。

3. 一種組合物，其包含具有與SEQ ID NO:1、2、3或4具有至少95%序列相似性之16s rRNA序列的細菌品系，該組合物用於治療或預防選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：中樞神經系統疾病、病症或病狀，腸障壁功能受損，特徵為腸通透性提高之疾病，發炎性疾病，代謝疾病或心血管疾病。

4. 如實施例3之組合物，其中該細菌品系之16s rRNA序列與SEQ ID NO: 1、2、3或4至少96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%相似。

5. 如實施例2至4中任一項之組合物，其中該細菌品系為活的。

6. 如前述實施例中任一項所使用之組合物，其中該組合物係用於治療鑑別為腸障壁功能受損之患者。

7. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該中樞神經系統疾病或病症係由微生物群-腸-腦軸介導。

8. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該組合物係用於調節該微生物群-腸-腦軸之方法。

9. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該組合物係用於治療或預防神經退化疾病、神經發展病症或神經精神病狀之方法。

10. 如實施例9所使用之組合物，其中該神經發展病症或神經精神病狀係選自由以下組成之群：自閉症譜系障礙(ASD)；兒童發展障礙；強迫症(OCD)；重度抑鬱症；抑鬱症；季節性情感障礙；焦慮症；慢性疲勞

症候群(肌痛性腦脊髓炎)；壓力症；創傷後壓力症；精神分裂症譜系障礙；精神分裂症；躁鬱症；精神病；情緒障礙；慢性疼痛；格-巴二氏症候群及腦膜炎，失智症，包括路易體、血管及額顳葉型失智症；原發性進行性失語症；輕度認知障礙；HIV相關認知障礙，及皮質基底核退化症。

11. 一種組合物，其包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系，該組合物用於治療或預防自閉症譜系障礙之方法。

12. 如實施例11所使用之組合物，其中該組合物係用於減少或預防自閉症之方法。

13. 如實施例12所使用之組合物，其中該組合物預防、減少或減輕刻板、重複、強迫及/或焦慮行為。

14. 如實施例1至9所使用之組合物，其中該組合物係用於治療或預防神經退化疾病之方法。

15. 如實施例14所使用之組合物，其中該神經退化疾病係選自由以下組成之群：帕金森氏症，包括進行性核上麻痺、斯蒂爾-理查森-歐爾雪夫斯基症候群、常壓性水腦症、血管或動脈硬化性帕金森氏症及藥物誘發性帕金森氏症；阿茲海默氏症，包括本森氏症候群；多發性硬化症；杭丁頓氏症；肌萎縮性側索硬化；路格里克氏病；運動發炎神經元疾病；普里昂疾病；脊髓小腦性失調症或脊髓性肌萎縮。

16. 如實施例1至9所使用之組合物，其中該組合物係用於治療或預防發炎性疾病之方法。

17. 如實施例16所使用之組合物，其中該發炎性疾病係發炎性腸病、敗血症及急性肺損傷。

18. 如實施例1至9所使用之組合物，其中該組合物係用於治療或預

防代謝疾病之方法。

19. 如實施例1至9所使用之組合物，其中該組合物係用於治療或預防心血管疾病之方法。

20. 如實施例19所使用之組合物，其中該心血管疾病係動脈粥樣硬化、高血壓、冠狀動脈疾病、心絞痛及心肌梗塞、心律不整、心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、心包疾病、中風、高血壓心臟病、風濕性心臟病、心肌病、先天性心臟病、心臟炎、主動脈瘤、周邊動脈疾病、血栓栓塞疾病或靜脈血栓形成。

21. 如實施例1至9所使用之組合物，其中該組合物係用於治療或預防與腸通透性提高相關之疾病的方法。

22. 如實施例21所使用之組合物，其中與腸通透性提高相關之該疾病係胃潰瘍、感染性腹瀉、腸躁症候群、功能性胃腸疾病、發炎性腸病、乳糜瀉及癌症(食道、大腸直腸)、食物過敏、急性發炎(敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多重器官衰竭)、肥胖症、代謝疾病(例如NAFLD及NASH、第2型糖尿病或心血管疾病)及慢性發炎(例如關節炎)。

23. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該組合物不用於治療或預防艱難梭菌感染。

24. 如實施例1至23所使用之組合物，其中該細菌品系之16s rRNA序列與細菌物種食糖紡錘鏈桿菌之16s rRNA序列至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致。

25. 如實施例1至23中任一項所使用之組合物，其中該細菌品系之16s rRNA序列與SEQ ID NO: 1、2、3或4至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致。

26. 如實施例1至25所使用之組合物，其中該細菌品系係物種食糖紡錘鏈桿菌。
27. 如任一前述實施例之組合物，其中該組合物係用於經口投與。
28. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。
29. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該細菌品系有活力。
30. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該細菌品系經凍乾。
31. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該細菌品系能夠在腸中部分或完全定殖。
32. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該組合物包含紡錘鏈桿菌屬之單一物種。
33. 如任一前述實施例所使用之組合物，其中該組合物包含紡錘鏈桿菌屬之單一品系。
34. 如實施例1至32所使用之組合物，其包含紡錘鏈桿菌屬細菌品系作為微生物共生物種之一部分。
35. 一種食物產品，其包含如任一前述實施例之組合物，該食物產品用於如任一前述實施例之用途。
36. 一種疫苗組合物，其包含如任一前述實施例之組合物，該疫苗組合物用於如任一前述實施例之用途。
37. 一種治療或預防疾病之方法，其包含向有需要之患者投與包含活的紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物。
38. 一種活的紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的用途，其用於製造用於預防或治療疾病之藥劑。

39. 一種治療或預防中樞神經系統疾病、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病之方法，其包含向有需要之患者投與包含活的紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物。

40. 一種紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的用途，其用於製造用於預防或治療中樞神經系統疾病、與腸通透性提高相關之疾病、發炎性疾病、代謝疾病或心血管疾病的藥劑。

41. 如實施例40之用途，其中該細菌品系為活的。

42. 一種治療或預防自閉症之方法，其包含向有需要之患者投與包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的組合物。

43. 一種紡錘鏈桿菌屬之細菌品系的用途，其用於製造用於預防或治療自閉症之藥劑。

44. 一種組合物，其包含如實施例43中之任一者之細胞，該組合物用於如實施例1至34中任一項之用途。

45. 如實施例44之組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

46. 一種以寄存編號NCIMB 43527保藏之食糖紡錘鏈桿菌品系之細胞或其衍生物。

47. 一種組合物，其包含如實施例46之細胞。

48. 如實施例47之組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

49. 如實施例46之細胞或如實施例47或48之組合物，其用於如實施例1至34中任一項之用途。

【0295】

參考文獻

- [1] Spor等人(2011) *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279-90.
- [2] Eckburg等人(2005) *Science.* 10;308(5728):1635-8.
- [3] Tap等人(2009), *Environ Microbiol*, 11(10):2574-84.
- [4] Macpherson等人(2001) *Microbes Infect.* 3(12):1021-35
- [5] Macpherson等人(2002) *Cell Mol Life Sci.* 59(12):2088-96.
- [6] Mazmanian等人(2005) *Cell* 15;122(1):107-18.
- [7] Frank等人(2007) *PNAS* 104(34):13780-5.
- [8] Scanlan等人(2006) *J Clin Microbiol.* 44(11):3980-8.
- [9] Kang等人(2010) *Inflamm Bowel Dis.* 16(12):2034-42.
- [10] Machiels等人(2013) *Gut.* 63(8):1275-83.
- [11] Lopetuso等人(2013), *Gut Pathogens*, 5: 23
- [12] WO 2013/050792
- [13] WO 03/046580
- [14] WO 2013/008039
- [15] WO 2014/167338
- [16] Lee及Lee (2014) *World J Gastroenterol.* 20(27): 8886-8897.
- [17] Takeshita等人(2016) *Inflamm Bowel Dis.* 22, 12, 2802-2810
- [18] Takada等人(2013) *Int J Syst Evol Microbiol* 63, 3691-3696
- [19] Chun等人(2007). *Int J Syst Evol Microbiol* 57, 2259-2261.
- [20] Masco等 人(2003) *Systematic and Applied Microbiology*, 26:557-563.

- [21] Srůtková等人(2011) *J. Microbiol. Methods*, 87(1):10-6.
- [22] Boyd等人(2010) *Journal of Early Intervention* 32, 2, 75-98
- [23] Wang等人(2016) *J Neurogastroenterol Motil* 22: 589-605.
- [24] Lee等人(2008) *European J. Cell Biology* 87:389-397
- [25] Routy等人(2016) *Int J Tryptophan Res.* 9:67-77.
- [26] Kratsman等人(2016) *Neuropharmacology*, 102, 136-145
- [27] Bischoff等人(2014) *BMC Gastroenterology* 14:189
- [28] Vinolo等人(2011) *Nutrients.* 3(10): 858-876.
- [29] Chambers等人(2018) *Curr Nutr Rep.*7(4): 198-206.
- [30] Ahmadmehrabi1及Tang, (2017) *Curr Opin Cardiol.*; 32(6): 761-766.
- [31] Mitropoulou等人(2013) *J Nutr Metab.* (2013) 716861.
- [32] Kailasapathy等人(2002) *Curr Issues Intest Microbiol.* 3(2):39-48.
- [33] Miyamoto-Shinohara等人(2008) *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 54, 9-24.
- [34] *Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols*, Day及McLellan編, Humana Press.
- [35] Leslie等人(1995) *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3592-3597.
- [36] *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第2版, (1994), A Wade及PJ Weller編
- [37] *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro編. 1985)

[38] US 2016/0067188

[39] *Handbook of Microbiological Media*, 第四版(2010) Ronald Atlas, CRC Press.

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

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

[42] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 第20版, ISBN: 0683306472.

[43] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course*, (Ream等人編, 1998, Academic Press).

[44] *Methods In Enzymology* (S. Colowick及N. Kaplan編, Academic Press, Inc.)

[45] *Handbook of Experimental Immunology*, 第I-IV卷(D.M. Weir及C.C. Blackwell編, 1986, Blackwell Scientific Publications)

[46] Sambrook等 人(2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第3版(Cold Spring Harbor Laboratory Press).

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

[48] Ausubel等人(編) (2002) *Short protocols in molecular biology*, 第5版(Current Protocols).

[49] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 第2版(Newton及Graham編, 1997, Springer Verlag)

[50] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel等人編,

1987)增刊30

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

[52] Golubeva等人(2017) *EBioMedicine*, 24, 166-178

[53] Meyza及Blanchard (2017) *Neurosci Biobehav Rev* 76(A部分):
99-110.

[54] Crawley (2012) *Dialogues in Clinical Neuroscience* - 第14卷,
第3期

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含活的紡錘鏈桿菌屬(*Fusicatenibacter*)之細菌品系，該組合物用於療法。

【請求項2】

一種組合物，其包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系，該組合物用於治療或預防選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：中樞神經系統疾病、病症或病狀，腸障壁功能受損(impaired gut barrier function)，與腸通透性提高相關之疾病，發炎性疾病，代謝疾病及心血管疾病。

【請求項3】

一種組合物，其包含具有與SEQ ID NO:1、2、3或4具有至少95%序列相似性之16s rRNA序列的細菌品系，該組合物用於治療或預防選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：中樞神經系統疾病、病症或病狀，腸障壁功能受損，特徵為腸通透性提高之疾病，發炎性疾病，代謝疾病或心血管疾病。

【請求項4】

如請求項2或3之組合物，其中該細菌品系為活的。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之組合物，其中：

- a. 該組合物係用於治療經鑑別為腸障壁功能受損之患者；及/或
- b. 該中樞神經系統疾病或病症係由微生物群-腸-腦軸(microbiota-gut-brain axis)介導；及/或
- c. 其中該組合物係用於調節該微生物群-腸-腦軸之方法。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物係用於治療或預防神經退化疾病、神經發展病症或神經精神病狀之方法；視情況其中：

a. 該神經發展病症或神經精神病狀係選自由以下組成之群：自閉症譜系障礙(autism spectrum disorders；ASD)；兒童發展障礙；強迫症(obsessive compulsive disorder；OCD)；重度抑鬱症；抑鬱症；季節性情感障礙；焦慮症；慢性疲勞症候群(肌痛性腦脊髓炎)；壓力症；創傷後壓力症；精神分裂症譜系障礙；精神分裂症；躁鬱症；精神病；情緒障礙；慢性疼痛；格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)及腦膜炎，失智症，包括路易體(Lewy body)、血管及額顳葉型失智症；原發性進行性失語症；輕度認知障礙；HIV相關認知障礙，及皮質基底核退化症；或

b. 該神經退化疾病係選自由以下組成之群：帕金森氏症(Parkinson's disease)，包括進行性核上麻痺、斯蒂爾-理查森-歐爾雪夫斯基症候群(Steele-Richardson-Olszewski syndrome)、常壓性水腦症、血管或動脈硬化性帕金森氏症及藥物誘發性帕金森氏症；阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)，包括本森氏症候群(Benson's syndrome)；多發性硬化症；杭丁頓氏症(Huntington's disease)；肌萎縮性側索硬化；路格里克氏病(Lou Gehrig's disease)；運動發炎神經元疾病；普里昂疾病(prion disease)；脊髓小腦性失調症或脊髓性肌萎縮。

【請求項7】

一種組合物，其包含紡錘鏈桿菌屬之細菌品系，該組合物用於治療或預防自閉症譜系障礙之方法中。

【請求項8】

如請求項1至7之組合物，其中該組合物係用於治療或預防與腸通透性提高相關之疾病的方法中，

視情況其中與腸通透性提高相關之該疾病係胃潰瘍、感染性腹瀉、腸躁症候群、功能性胃腸疾病、發炎性腸病、乳糜瀉及癌症(食道、大腸直腸)、食物過敏、急性發炎(敗血症、全身性發炎反應症候群(systemic inflammatory response syndrome ; SIRS)、多重器官衰竭)、肥胖症、代謝疾病(例如NAFLD及NASH、第2型糖尿病或心血管疾病)及慢性發炎(例如關節炎)。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物不用於治療或預防艱難梭菌(*Clostridium difficile*)感染。

【請求項10】

如請求項1至9之組合物，其中該細菌品系具有之16s rRNA序列：

- a. 與SEQ ID NO: 1、2、3或4至少96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%相似；或
- b. 與細菌物種食糖紡錘鏈桿菌(*Fusicatenibacter saccharivorans*)之16s rRNA序列至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致；或

與SEQ ID NO: 1、2、3或4至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%一致。

【請求項11】

如請求項1至10之組合物，其中該細菌品系係物種食糖紡錘鏈桿菌。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之組合物，其中：

- a. 該組合物係用於經口投與；
- b. 該組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑；
- c. 該細菌品系有活力；
- d. 該細菌品系經凍乾；及/或
- e. 該細菌品系能夠在腸中部分或完全定殖(colonising)。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之組合物，其中該組合物包含：

- a. 紡錘鏈桿菌屬之單一物種；
- b. 紡錘鏈桿菌屬之單一品系；或
- c. 作為微生物共生物種(consortium)之一部分的紡錘鏈桿菌屬細菌品系。

【請求項14】

一種包含如前述請求項中任一項之組合物之食物產品或疫苗，其係作為如前述請求項中任一項之使用。

【請求項15】

一種包含如請求項14中任一項之細胞之組合物，其係作為如請求項1至13中任一項之使用，視情況其中該組合物包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

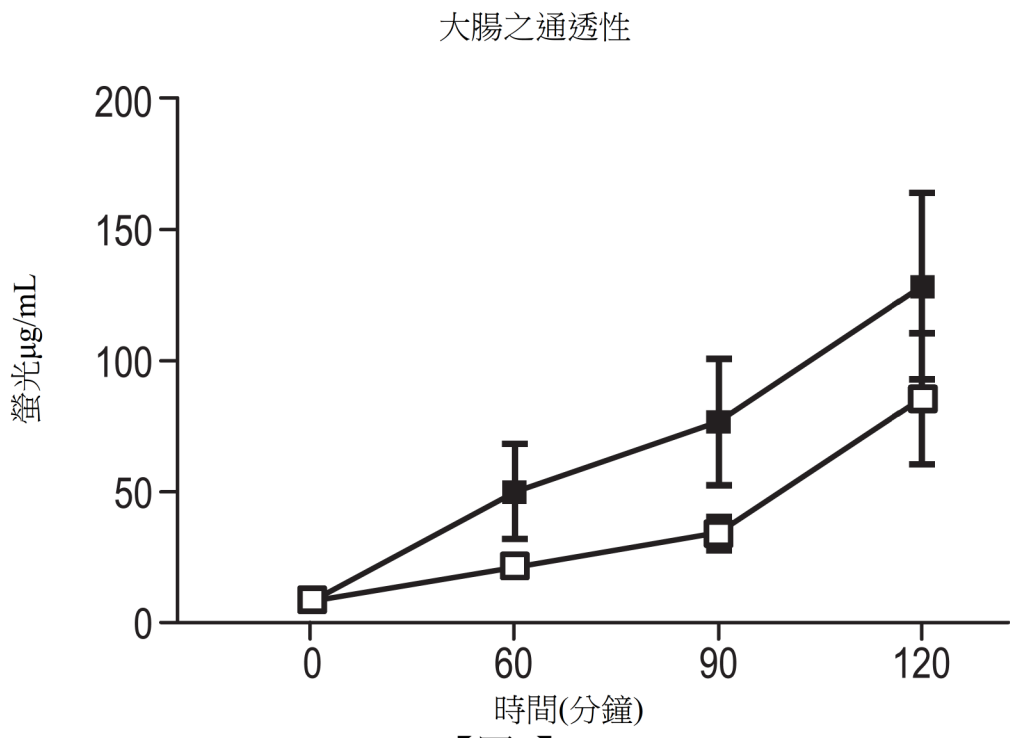
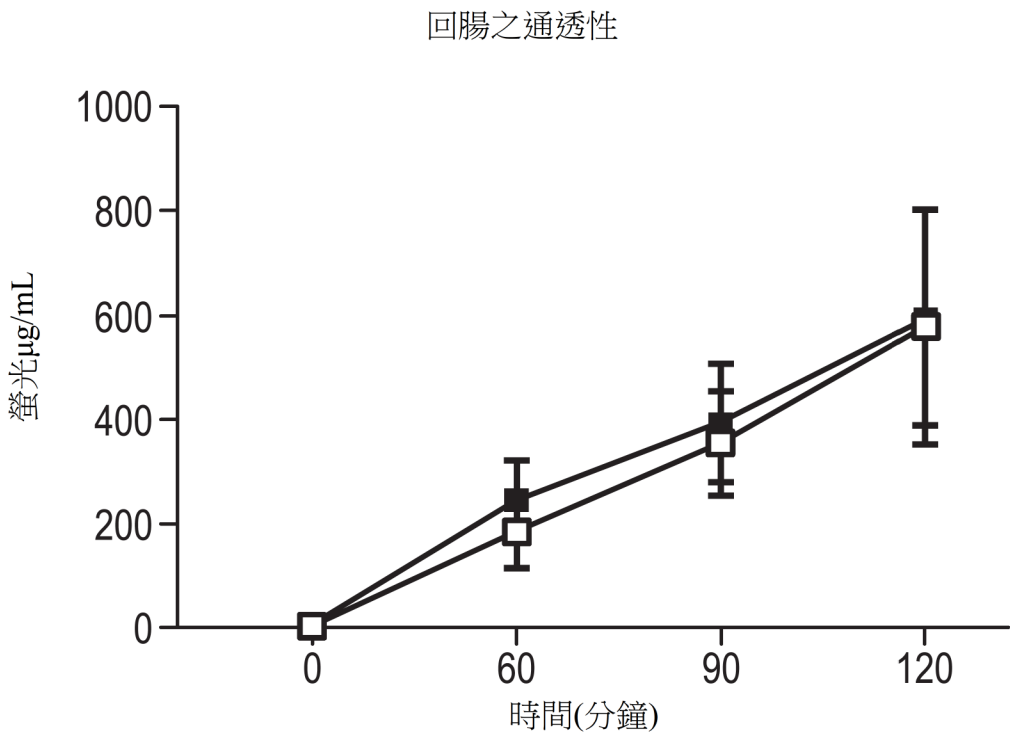
【請求項16】

一種組合物，其包含以寄存編號NCIMB 43527保藏之細菌品系的細胞或其衍生物。

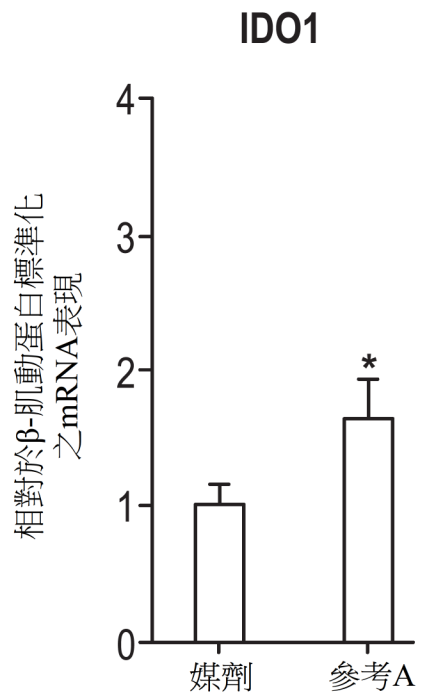
【請求項17】

如請求項16之組合物，其係作為如請求項1至13中任一項之使用。

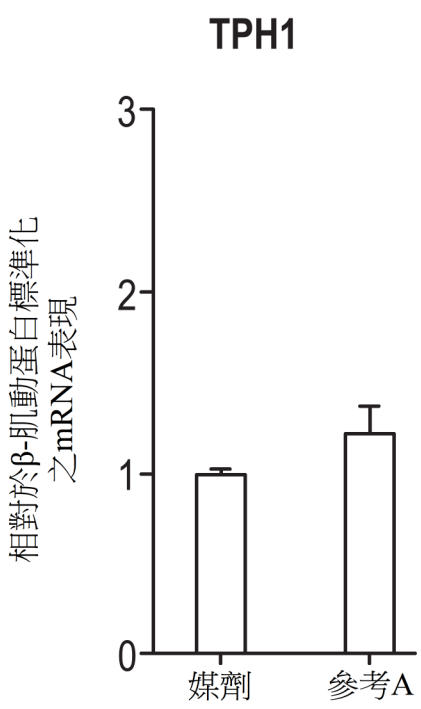
【發明圖式】



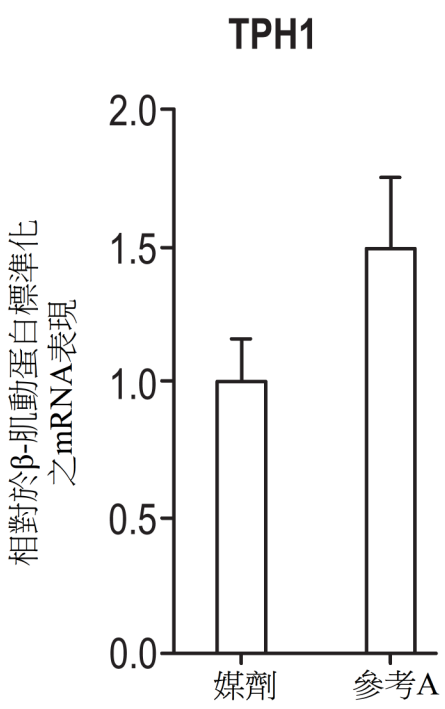
【圖1】



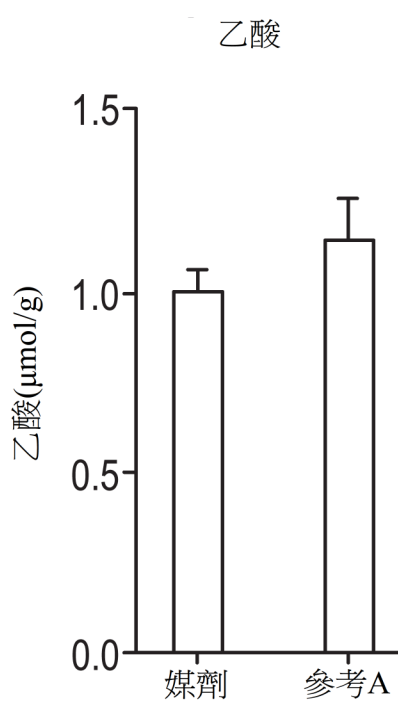
【圖2A】



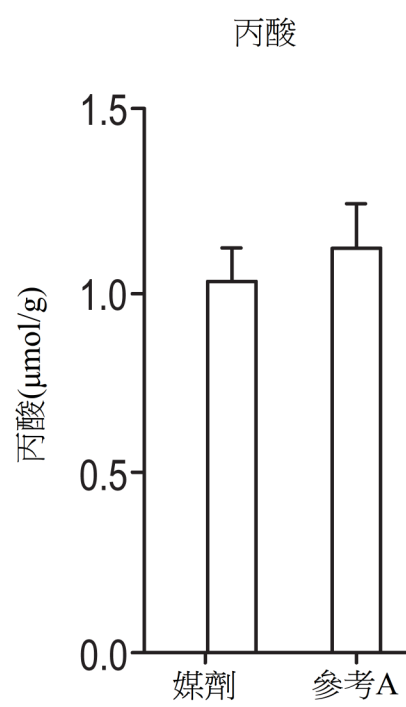
【圖2B】



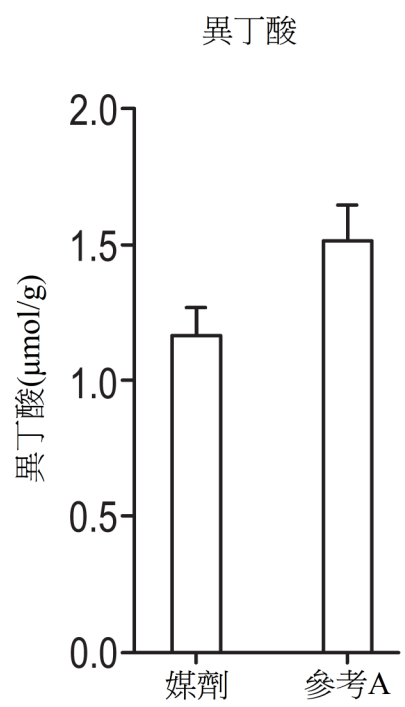
【圖2C】



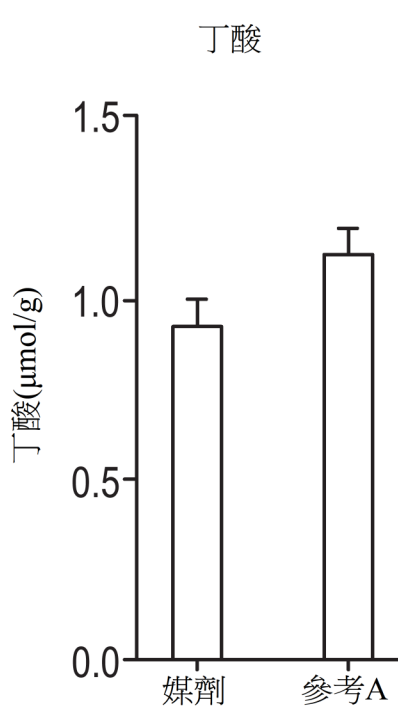
【圖3A】



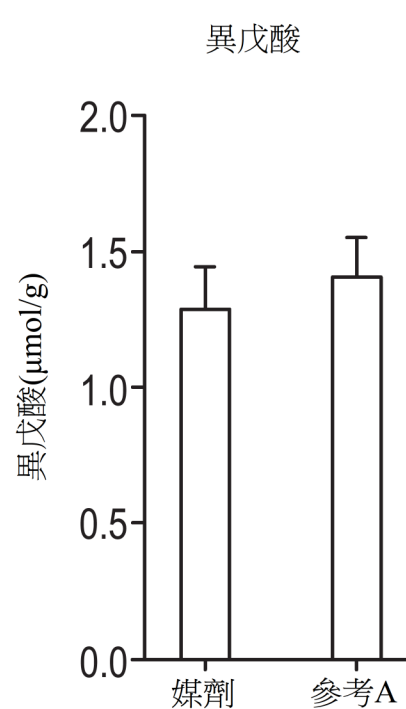
【圖3B】



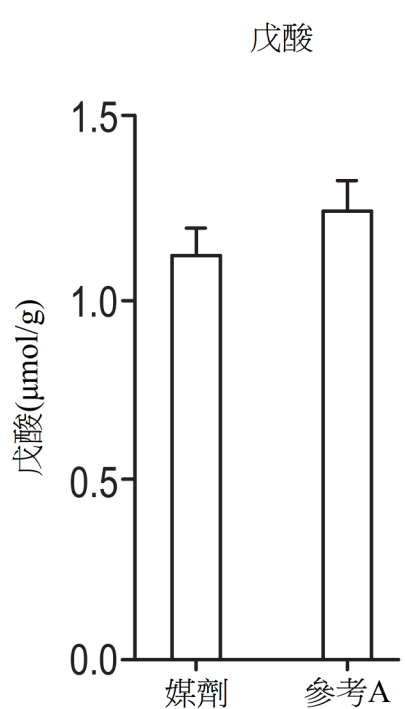
【圖3C】



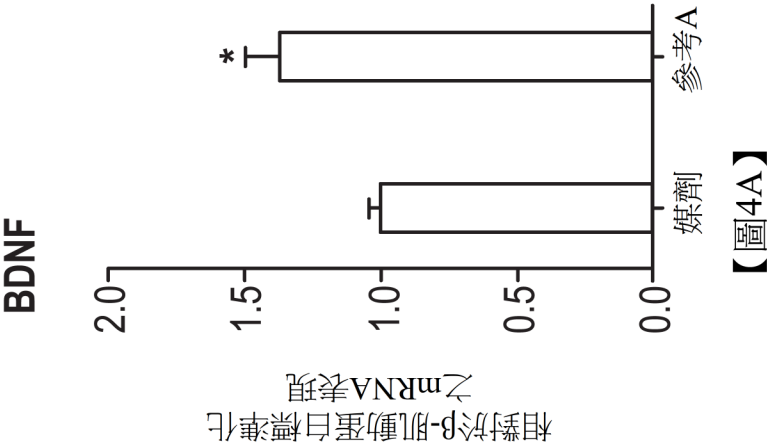
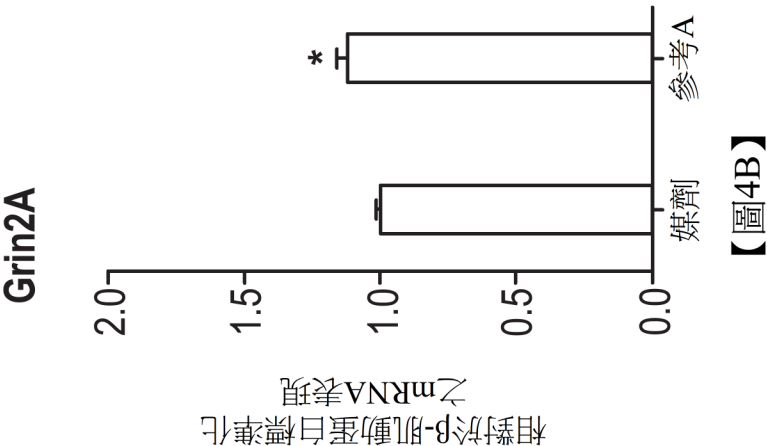
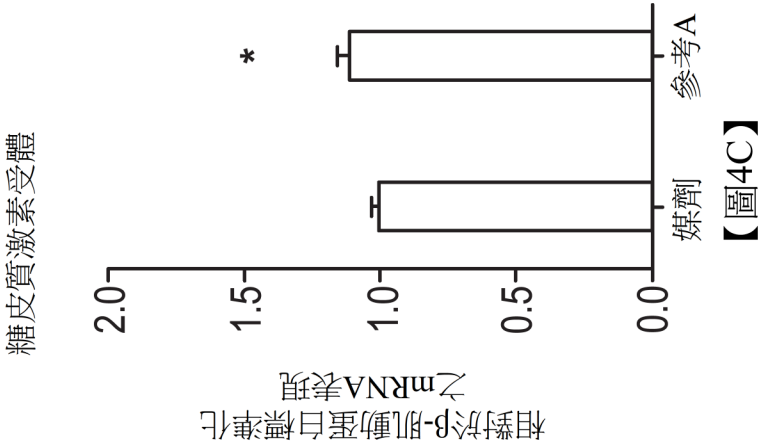
【圖3D】

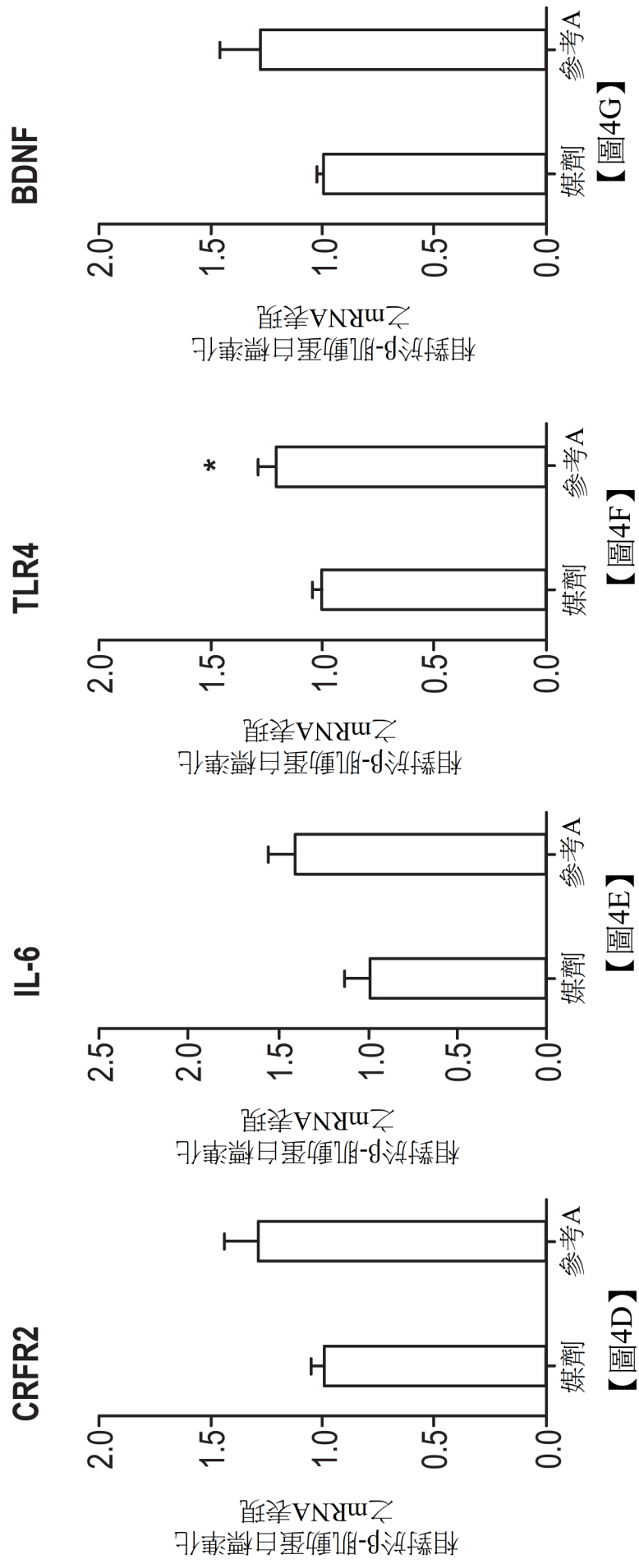


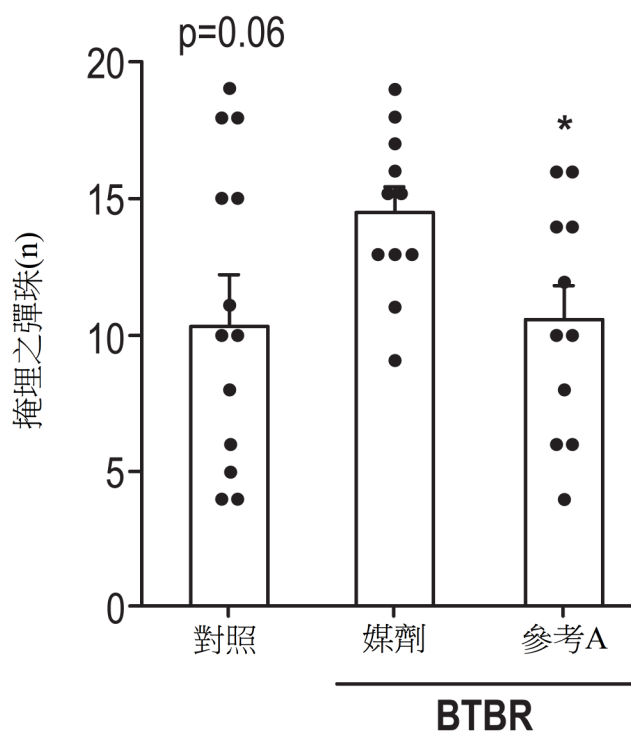
【圖3E】



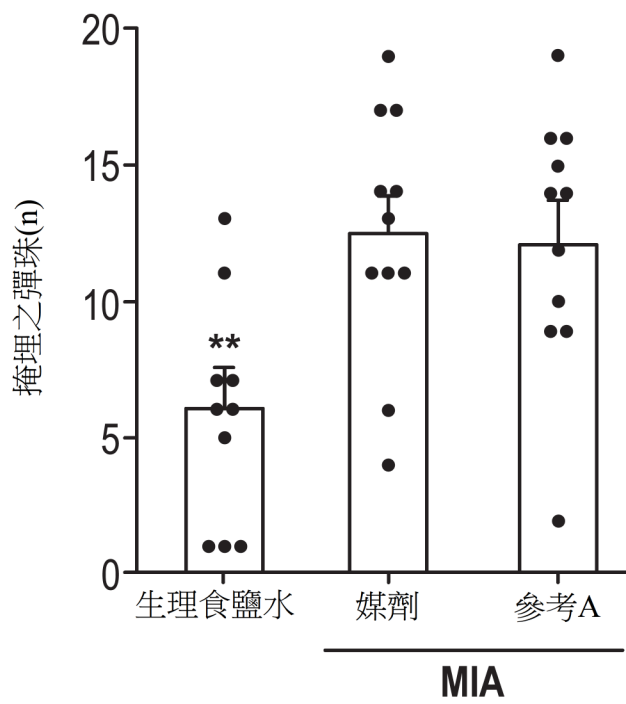
【圖3F】



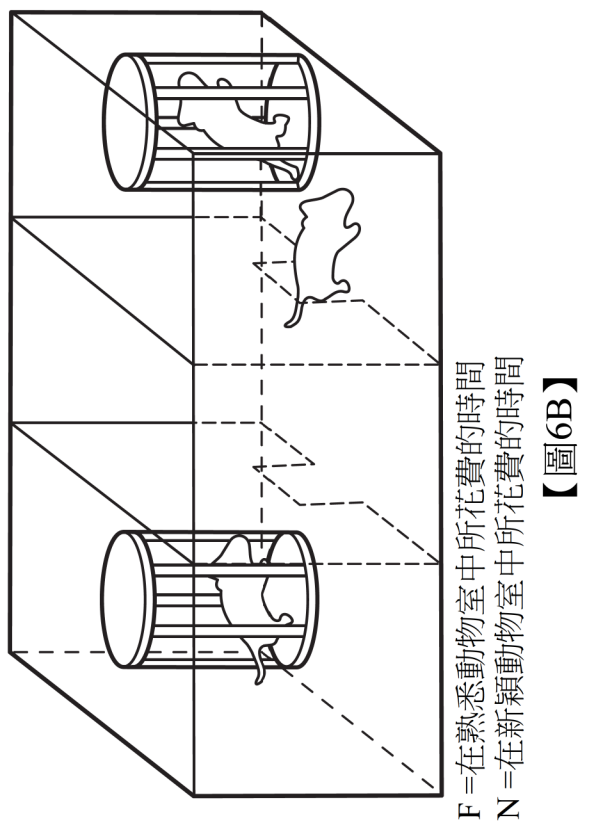
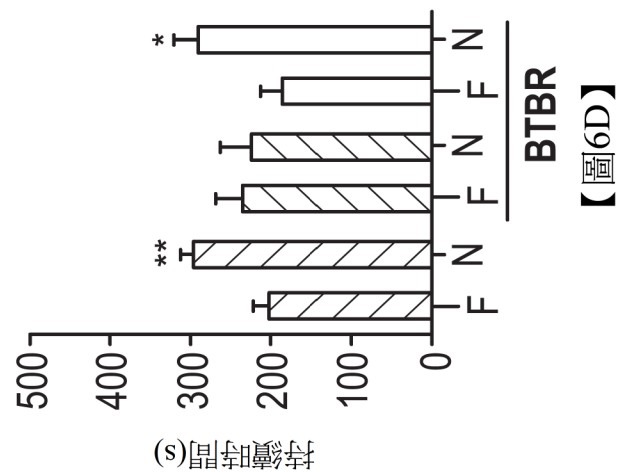
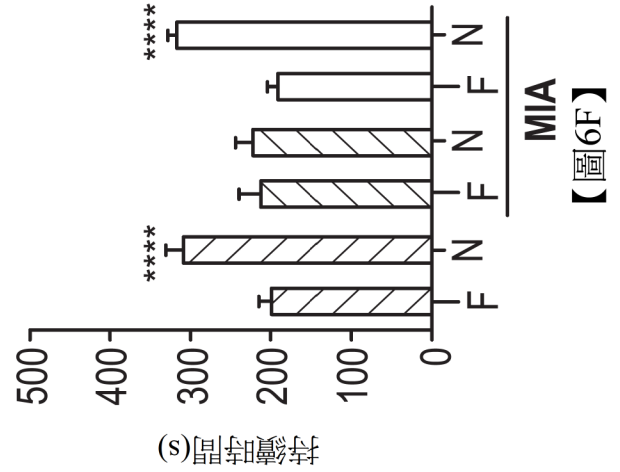
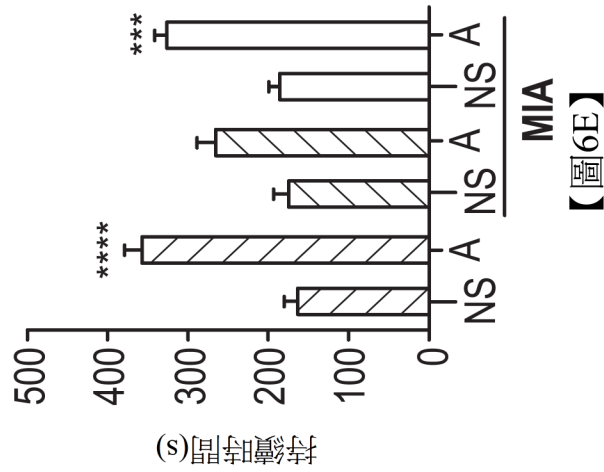
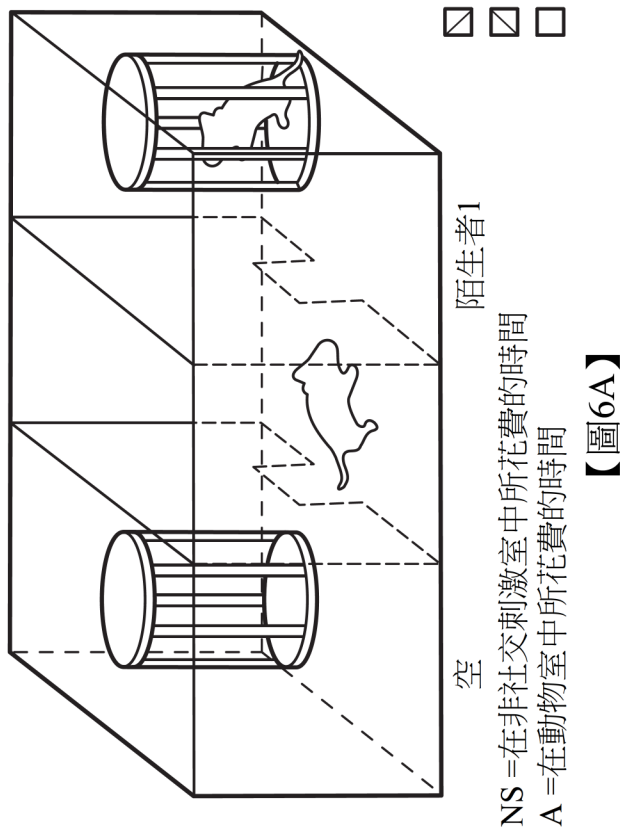


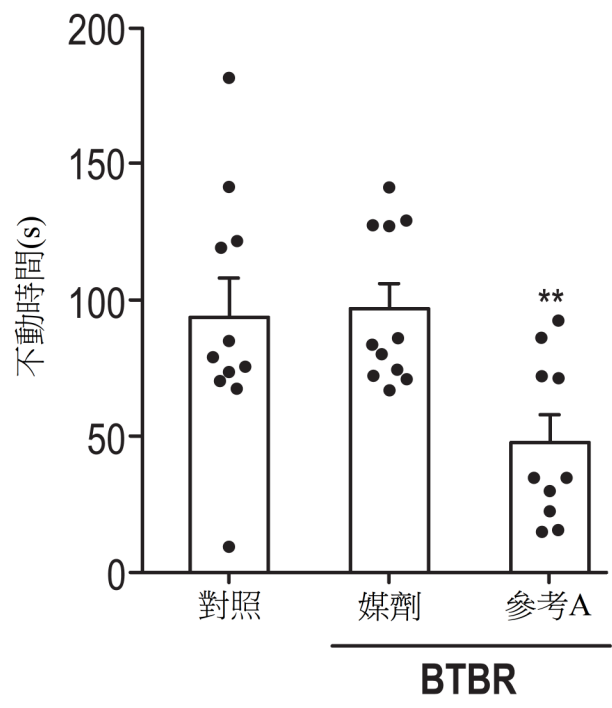


【圖5A】

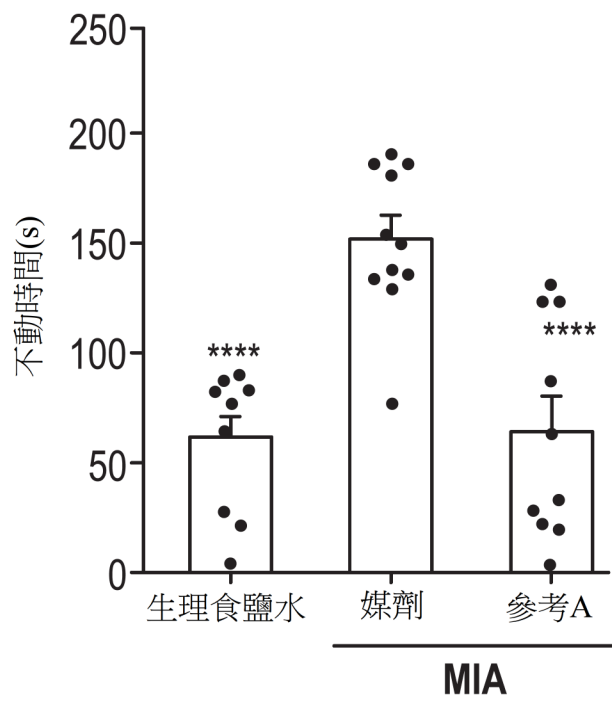


【圖5B】

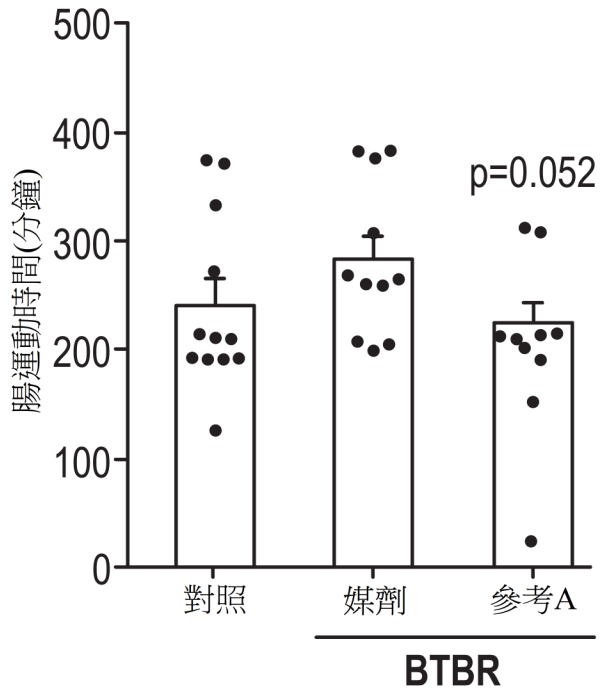




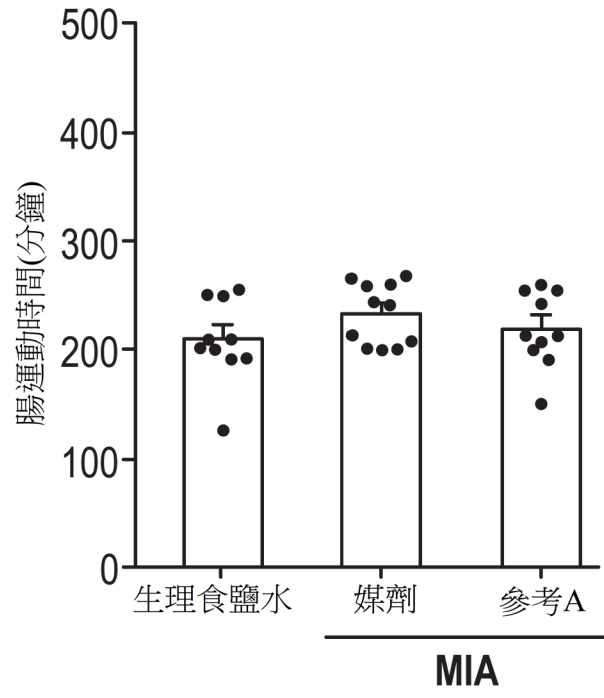
【圖7A】



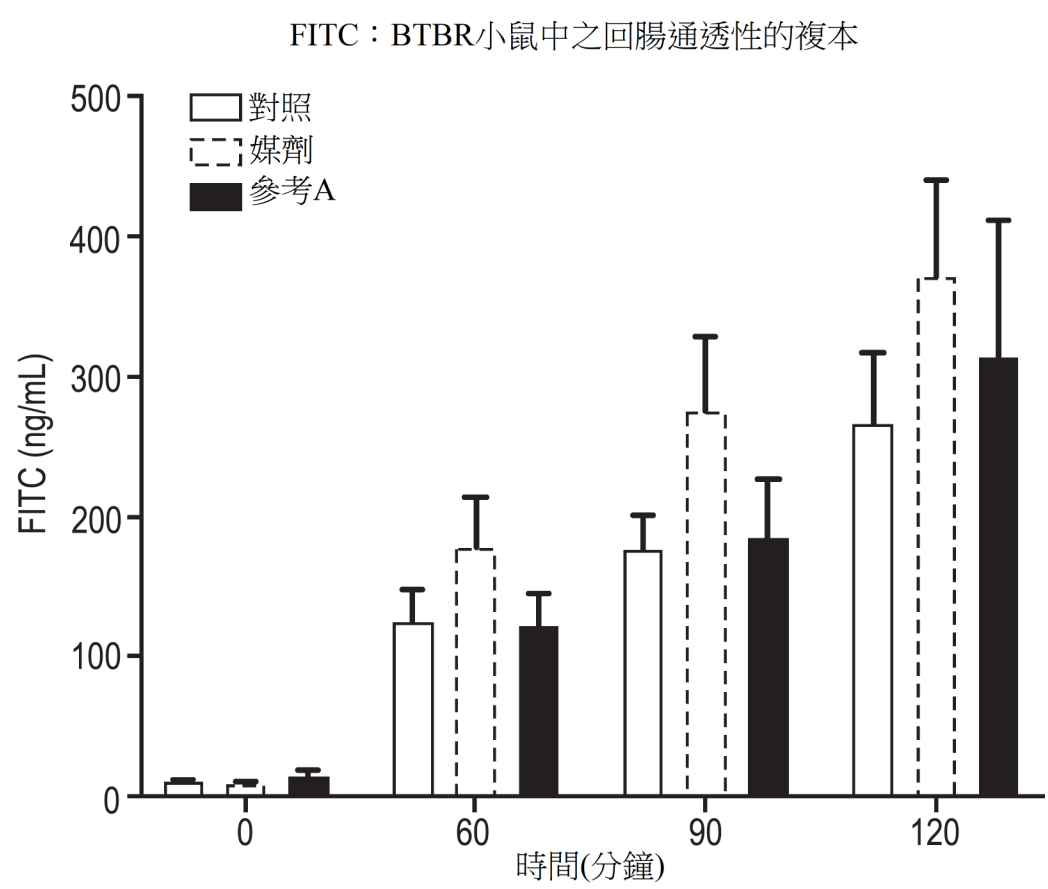
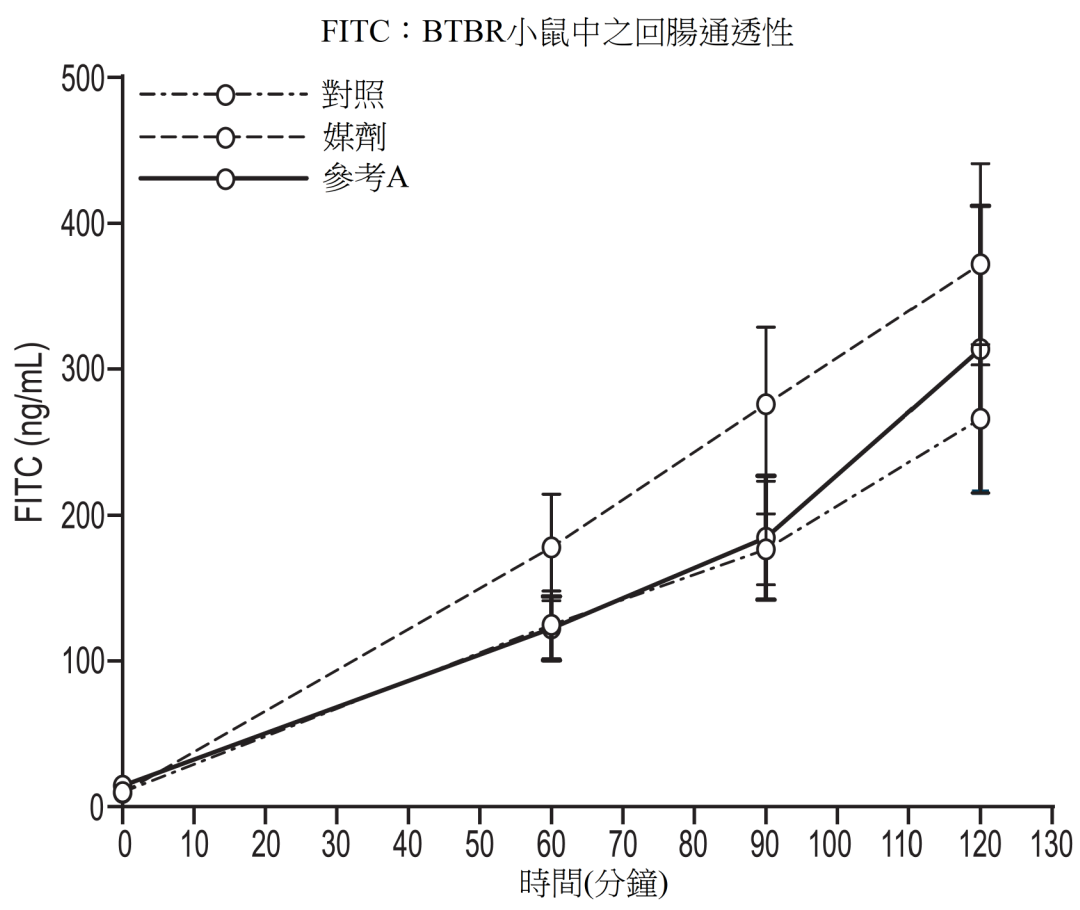
【圖7B】



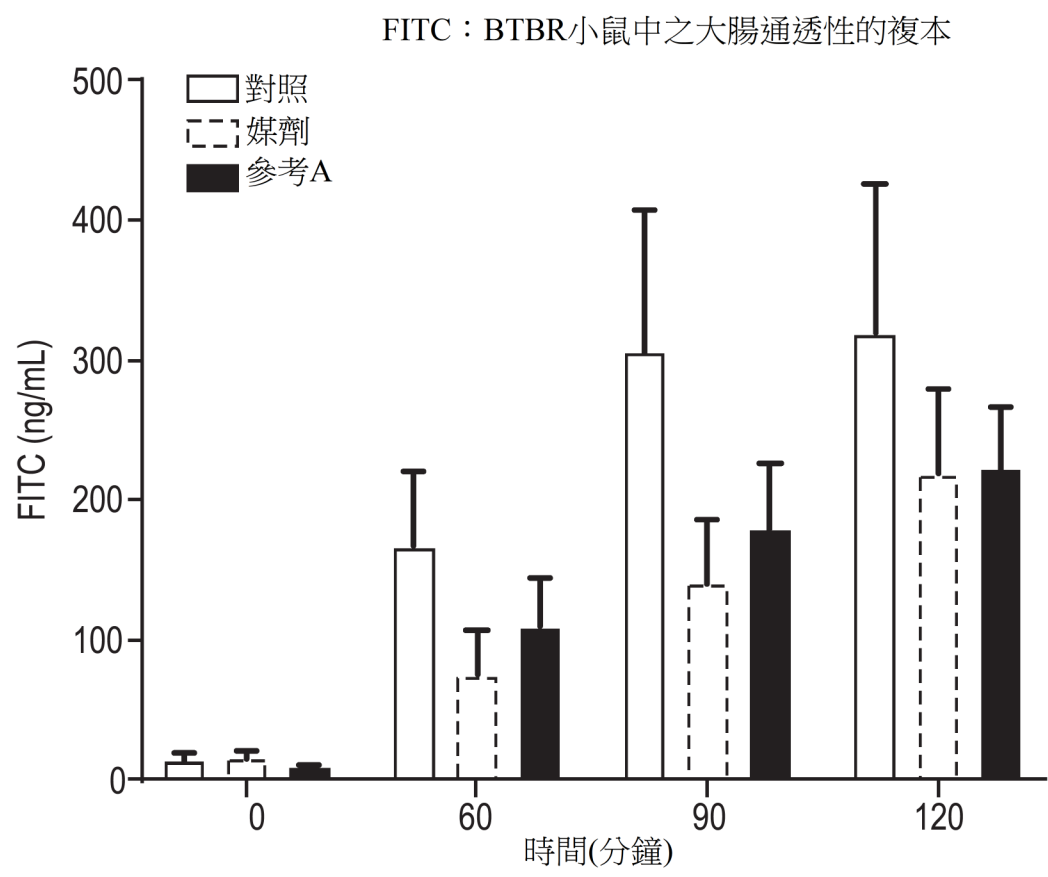
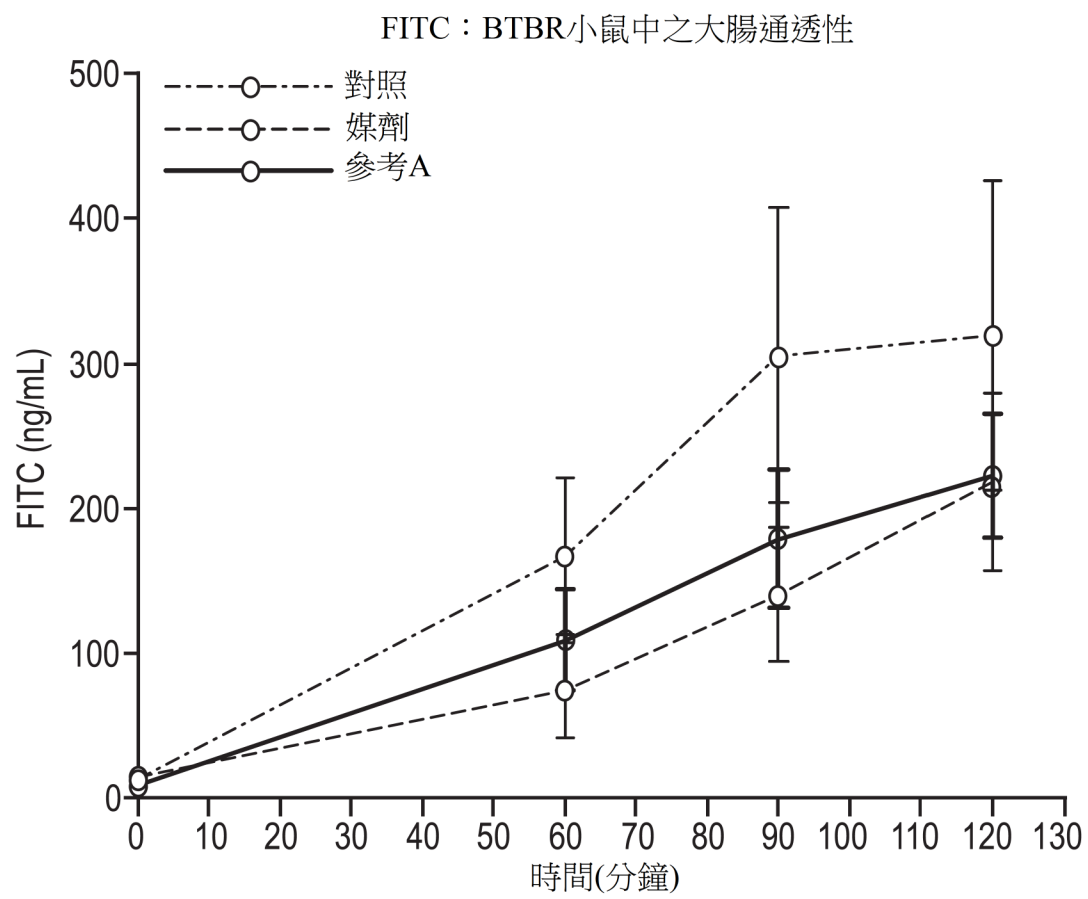
【圖8A】



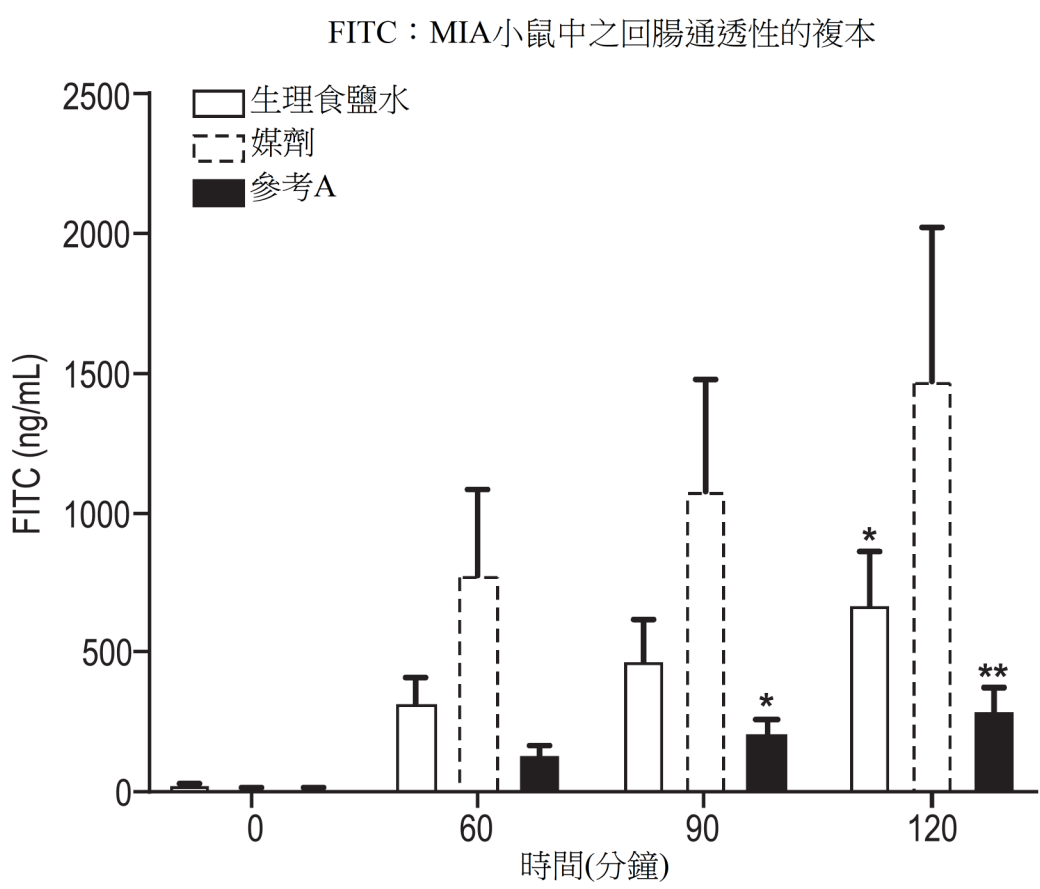
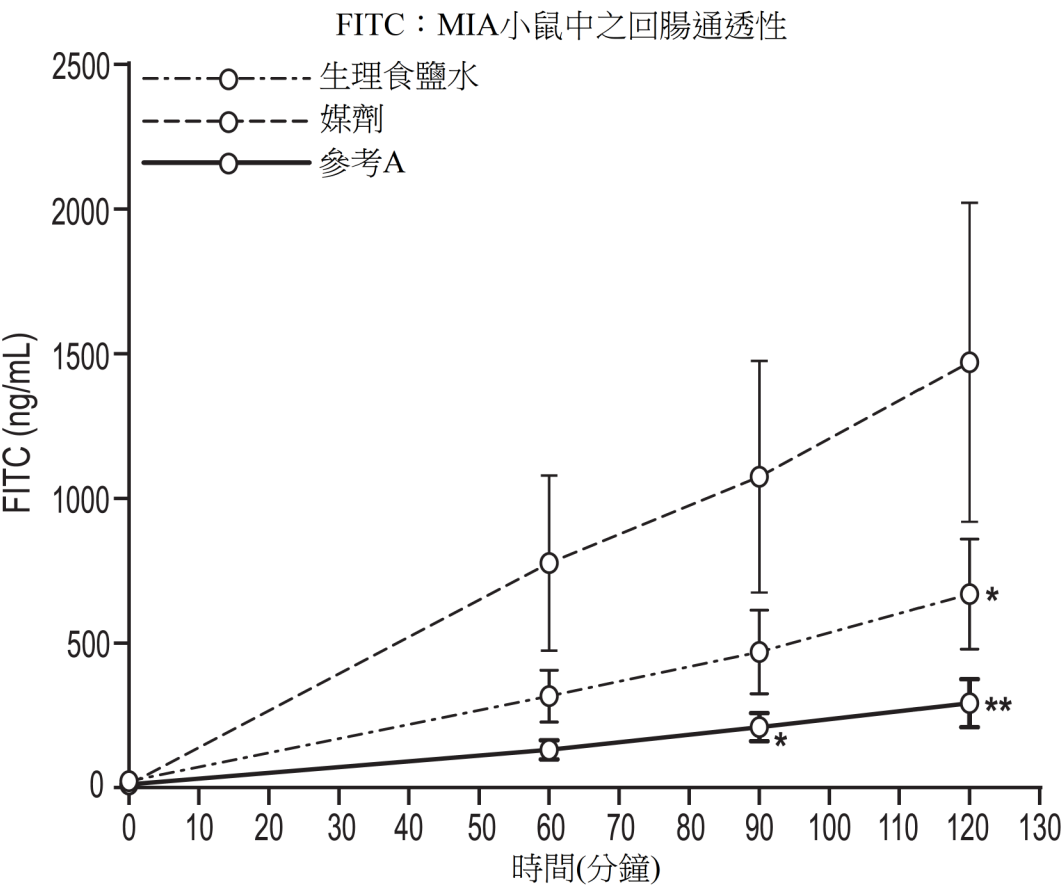
【圖8B】



【圖9】



【圖9】(續)



【圖9】(續)

