(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월27일
(11) 등록번호 10-2679094
(24) 등록일자 2024년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/742 (2015.01) *A23K 10/16* (2017.01)
A23L 33/135 (2016.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01) *C12R 1/145* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/742 (2013.01)
A23K 10/16 (2016.05)
(21) 출원번호 10-2024-0054618
(22) 출원일자 2024년04월24일
심사청구일자 2024년04월24일
(56) 선행기술조사문헌
KR101773059 B1
KR1020220011683 A

(73) 특허권자
충남대학교 산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
한국생명공학연구원
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
(72) 발명자
이종수
대전광역시 서구 둔산로 155, 109동 1203호 (둔산동, 크로바아파트)
장영효
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규환

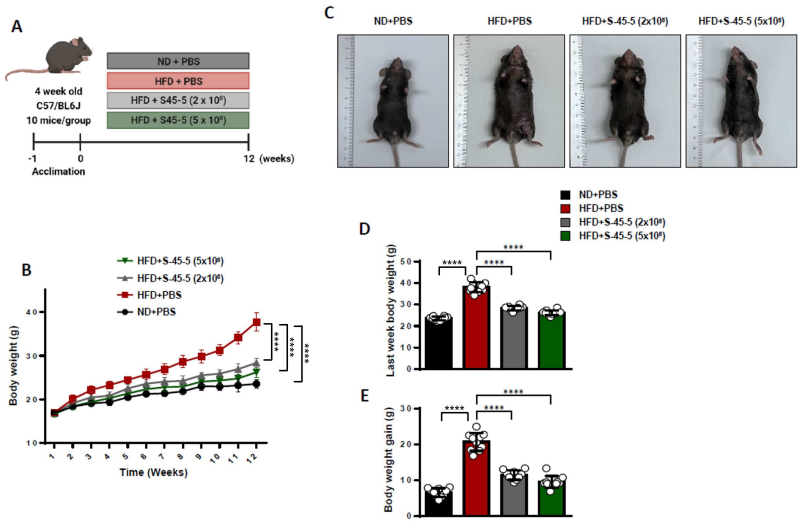
전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 여경숙

(54) 발명의 명칭 **항비만 효능을 지닌 한국인 마이크로바이옴 유래 클로스트리디움 부티리쿰 균주 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 항비만 효능을 지닌 한국인 마이크로바이옴 유래 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) 균주 및 이의 용도에 관한 것으로, 상기 균주는 고지방식이 조건에서 대조군(균주 무처리) 대비 실험동물의 체중 및 지방 조직의 무게 감소 효과가 우수하고, 혈청 내 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL(low-density lipoprotein), 렙틴(leptin), ALT(alanine aminotransferase) 및 AST(aspartate aminotransferase)의 함량 감소 효과가 우수하며, 경구 포도당 부하 검사에서 혈당 감소 및 GLP-1(glucagon-like peptide-1) 함량 증가 효과가 우수하므로, 비만 및 비만으로 야기된 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물의 소재로 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A23L 33/135 (2016.08)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
C12N 1/20 (2021.05)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/332 (2013.01)
C12R 2001/145 (2021.05)
(72) 발명자
바이루
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
백자영
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345365507
과제번호 2021R1A6A1A03045495
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공학학술연구기반구축
연구과제명 동물의과학연구소
과제수행기관명 충남대학교
연구기간 2024.03.01 ~ 2025.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711196141
과제번호 KGM5232322
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국생명공학연구원
연구사업명 한국생명공학연구원연구운영비지원
연구과제명 생명자원 인프라 고도화 및 수요자 맞춤형 지원사업
과제수행기관명 한국생명공학연구원
연구기간 2023.01.01 ~ 2023.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 함유하는 비만, 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 유효성분 외에 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 비만, 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 함유하는 비만, 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 건강기능식품 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것을 특징으로 하는 비만, 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 7

기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 포함하는 비만, 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간의 개선용 사료 첨가제.

청구항 8

기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 포함하는 비만, 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항비만 효능을 지닌 한국인 마이크로바이옴 유래 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) 균주 및 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 비만은 체내에 지방조직이 과다하게 축적된 상태로, 주로 에너지 소비량에 비해 영양소를 과다 섭취할 경우 일

어나는 에너지 불균형에 의해 유도되며, 이 외에도 호르몬의 변화, 유전, 정신 건강 문제 및 사회경제적 요인 등에 의해서도 유도된다고 알려져 있다. 비만 인구는 전세계적으로 증가하는 추세로, 최근 성인병을 유발하는 중요한 요인으로 지목받으며 비만의 심각성이 중요한 문제로 대두되고 있다.

[0003] 현재 비만을 치료하는 치료제로는 세로토닌 신경계를 저해하는 펜플루라민, 노르아드레날린 신경계를 통한 에페드린 및 카페인, 세로토닌 및 노르아드레날린 신경계에 동시에 작용하는 시부트라민 및 췌장에서 생성되는 리파아제를 저해하여 지방의 흡수를 줄여주는 오르리스타트 등의 약물이 있다. 그러나, 기존에 사용되어온 약물 중 펜플루라민 등은 원발성 폐고혈압이나 심장 판막 병변과 같은 부작용을 일으켜 사용이 금지되었으며, 다른 약물들도 혈압 감소나 유산혈증 등의 문제점이 발생하여 심부전, 신질환 등의 환자에는 사용하지 못하는 문제점이 있다. 따라서, 부작용이 적은 비만의 예방, 개선 또는 치료 물질의 개발이 요구된다.

[0004] 최근, 비만일 경우 마른 체형보다 피르미쿠테스라고 불리는 장 속 유해균이 약 20% 높으며, 유산균 섭취에 의해 피하지방 및 내장지방이 감소한다는 연구 결과가 보고된 바 있다.

[0005] 한편, 한국등록특허 제2183841호에 '신규한 락토바실러스 플란타룸 Ln4 균주 및 이를 포함하는 비만의 예방 및 치료용 약학적 조성물'이 개시되어 있고, 한국등록특허 제1508586호에 '비만억제능이 우수한 신규한 엔테로코커스 휘칼리스 MD366 균주'가 개시되어 있으나, 본 발명의 항비만 효능을 지닌 한국인 마이크로바이옴 유래 클로스트리디움 부티리쿰 균주 및 이의 용도에 대해서는 기재된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명자는 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주가 고지방식이 조건에서 대조군(균주 무처리) 대비 실험동물의 체중 및 지방 조직의 무게 감소 효과가 우수하고, 혈청 내 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL(low-density lipoprotein), 렙틴(leptin), ALT(alanine aminotransferase) 및 AST(aspartate aminotransferase)의 함량 감소 효과가 우수하며, 경구 포도당 부하 검사에서 혈당 감소 및 GLP-1(glucagon-like peptide-1) 함량 증가 효과가 우수한 것을 확인하였다. 또한, 본 발명의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주의 항비만 활성이 동속동종의 다른 strain보다 우수한 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 함유하는 비만 또는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 함유하는 비만 또는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 포함하는 비만 또는 대사성 질환의 개선용 사료 첨가제를 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 포함하는 비만 또는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주는 항비만 활성이 우수하므로, 비만 및 비만으로 야기된 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물의 소재로 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 경구투여하며 12주 동안 체중을 측정한 결과이다. ND: normal diet, HFD: high-fat diet.

도 2는 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 경구투여한 후, 혈청을 분리하여 총 콜레스테롤(T-chol), 중성지방(TG), 저밀도 콜레스테롤(LDL-C) 및 고밀도 콜레스테롤(HDL-C)의 함량을 측정한 결과이다.

도 3은 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 경구투여한 후, 부고환주위의 지방(epididymal fat) 및 신장주위의 지방(perirenal fat)을 분리하여 H&E(hematoxylin and eosin) 염색을 수행하고, 각 지방의 무게를 측정하고, 혈청을 분리하여 렙틴(leptin)의 함량을 측정한 결과이다.

도 4는 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 경구투여한 후, 간을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, 간의 무게를 측정하고, 혈청을 분리하여 ALT(alanine aminotransferase) 및 AST(aspartate aminotransferase)의 함량을 측정한 결과이다.

도 5는 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 경구투여하며, 8주차에 포도당을 경구투여하고 2시간 동안 절식시킨 후, 꼬리 정맥을 통해 혈액을 채취하여 혈당을 측정하고, 랑게르한스섬을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, GLP-1(glucagon-like peptide-1)의 함량을 측정하고, 사료 섭취량을 측정한 결과이다.

도 6은 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 경구투여하며 12주 동안 체중을 측정한 결과이다.

도 7은 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 경구투여한 후, 혈청을 분리하여 총 콜레스테롤(T-chol), 중성지방(TG), 저밀도 콜레스테롤(LDL-C) 및 고밀도 콜레스테롤(HDL-C)의 함량을 측정한 결과이다.

도 8은 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 경구투여한 후, 부고환주위의 지방 및 신장주위의 지방을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, 각 지방의 무게를 측정하고, 혈청을 분리하여 렙틴의 함량을 측정한 결과이다.

도 9는 고지방식이 동물모델에 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 경구투여한 후, 간을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, 간의 무게를 측정하고, 혈청을 분리하여 ALT 및 AST의 함량을 측정한 결과이다.

도 10은 본 발명의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주의 분류학적 계통도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 함유하는 비만 또는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 대사성 질환은 비만에 의해 야기된 당뇨, 고지혈증 또는 비알코올성 지방간을 의미하며, 상기 비알코올성 지방간은 비만성 지방간, 당뇨성 지방간, 지방간염, 단순 지방간, 영양성 지방간, 기아성 지방간, 간섬유화 및 간경화로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0015] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주는 고지방식이 조건에서 대조군(균주 무처리) 대비 실험동물의 체중 및 지방 조직의 무게 감소 효과가 우수하고, 혈청 내 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL(low-density lipoprotein), 렙틴(leptin), ALT(alanine aminotransferase) 및 AST(aspartate aminotransferase)의 함량 감소 효과가 우수하며, 경구 포도당 부하 검사에서 혈당 감소 및 GLP-1(glucagon-like peptide-1) 함량 증가 효과가 우수한 것이 특징이다.

[0016] 또한, 상기 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주는 담즙염 분해능 및 용혈성이 없는 것이 특징이다.

[0017] 본 발명의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 배양하는 방법은 당업계에 통상적으로 이용되는 방법에 따라 배양할 수 있으며, 특별한 방법에 한정되는 것은 아니다.

[0018] 본 발명에 있어서, 상기 균주 배양액이란 상기 균주를 배양 배지에서 배양한 것을 의미하며, 상기 배양액의 농축액 또는 그의 건조물을 모두 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 약학 조성물은 상기 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할

수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 캡슐제, 산제, 과립제, 정제, 환제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성 용제 및 현탁 용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여 시 피부 외용 또는 복강 내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사 방식을 선택하는 것이 바람직하다.

[0020] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효량의 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0021] 본 발명은 또한, 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 함유하는 비만 또는 대사성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 건강기능식품 조성물에 있어서, 상기 대사성 질환은 전술한 것과 같다.

[0023] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 건강기능식품 조성물은 유효성분을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 혼합하여 제조될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 제조될 수 있다. 상기 유효성분을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 캐러멜, 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 중에서 선택된 어느 하나의 형태일 수 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다. 즉, 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 및 천연 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한, 천연 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 상기의 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있으며, 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 단당류, 말토스, 슈크로스와 같은 이당류, 덱스트린, 사이클로 덱스트린과 같은 다당류, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당 알코올이다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 크게 중요하지 않지만, 본 발명의 조성물 100g에 대하여, 0.01~0.04g인 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.02~0.03g을 포함하는 것이지만 이에 한정하지 않는다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다.

[0024] 본 발명은 또한, 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 포함하는 비만 또는 대사성 질환의 개선용 사료 첨가제를 제공한다.

[0025] 본 발명의 사료 첨가제는 사료관리법상의 보조사료에 해당한다. 본 발명에서 용어 '사료'는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미할 수 있다. 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비 제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류,

제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명은 또한, 기탁번호가 KCTC12754BP인 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주 또는 이의 배양액을 유효성분으로 포함하는 비만 또는 대사성 질환의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명의 수의학적 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 수의학적 조성물에 포함될 수 있는 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 세탄올, 스테아릴알콜, 유동파라핀, 솔비탄모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 메칠파라벤, 프로필파라벤 및 광물유를 들 수 있다. 본 발명에 따른 수의학적 조성물은 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향신료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있는데, 본 발명에 따른 수의학적 조성물은 동물에 투여된 후 유효성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있고, 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캅셀, 좌제, 멸균 주사용액, 멸균 외용제 등의 형태일 수 있다. 본 발명에 따른 수의학적 조성물의 유효한 양은 동물의 개체에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 질환 내지 상태의 중증도, 개체의 연령, 체중, 건강상태 또는 성별에 따른 본 발명의 유효성분에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 기간, 상기 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 다른 조성물을 포함한 요소 및 기타 생리 내지 수의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0028] 이하, 본 발명의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0029] **재료 및 방법**

[0030] **1. 균주 준비**

[0031] 본 발명에서는 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주(KCTC 12754BP), 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주(CBM588) 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 실험에 사용하였다. 각 균주를 PYG(Peptone Yeast Glucose) 액체배지에서 37℃로 48시간 동안 배양한 배양액을 4℃, 4,000 rpm으로 20분 동안 원심분리하여 얻은 펠렛에 PBS(phosphate buffered saline)를 첨가하여 3회 세척한 후, PBS로 원하는 농도로 희석하여 실험에 사용하였다.

[0032] **2. 고지방식이 동물실험**

[0033] 4주령 C57/BL6J 마우스를 동물 사육실에서 일정한 조건(온도: 22±2℃, 습도:50±5%, 명암: 12시간 light/dark cycle)으로 일주일 동안 적응시킨 후, 하기 표 1에 따라 각 그룹당 10마리씩 무작위로 나누어 실험을 수행하였다. 각 그룹에 따라 정상식이(normal diet, ND) 또는 고지방식이(high-fat diet, HFD)를 공급하였으며, PBS 또는 각 균주를 12주 동안 매일 경구투여하였다(도 1A 및 도 6A). 매일 체중을 측정하였고, 실험 종료 후 혈청, 간 조직, 지방 조직을 적출하여 이후 실험에 사용하였다. 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주의 항비만 활성 분석을 위한 1차 실험을 수행한 후, 클로스트리디움 부티리쿰 strain별 항비만 활성 비교 분석을 위한 2차 실험을 수행하였다.

표 1

[0034] 고지방식이 동물실험

1차		2차	
정상군	ND+PBS	정상군	ND+PBS
대조군	HFD+PBS	대조군	HFD+PBS
실험군	HFD+S-45-5($2x10^8$ CFU)	실험군	HFD+S-45-5($5x10^8$ CFU)
실험군	HFD+S-45-5($5x10^8$ CFU)	비교군	HFD+Miyairi($5x10^8$ CFU)
-	-	비교군	HFD+KCTC 1871($5x10^8$ CFU)

[0035] ND: normal diet, HFD: high-fat diet.

[0036] **3. 혈청 분석**

[0037] 실험동물로부터 얻은 혈액을 12,000 rpm으로 20분 동안 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 이후, 건식 자동 생화학 분석기(automatic biochemical analyzer, Fuji dri-chem 7000i)를 이용하여 총 콜레스테롤(Total cholesterol), 중성지방(triglyceride)의 함량을 각각 측정하였고, ELISA 분석을 통해 저밀도 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol), 고밀도 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol), 렙틴(leptin), GLP-1(glucagon-like peptide-1)의 함량을 각각 측정하였다.

[0038] **4. 유전체 DNA 분석**

[0039] 100개의 코어 유전자를 기반으로 한 분류학적 계통도 트리는 AutoMLST를 사용하여 유전적으로 상동성이 높은 관련 균주의 전체 유전체 서열을 토대로 생성되었으며, IQ-tree의 maximum-likelihood 계통 분석을 통해 수행되었다. 유전체 평균 염기 상동성(average nucleotide identity, ANI) 값은 ANI 계산기를 사용하여 계산되었으며, 디지털 DNA-DNA 교잡법(Digital DNA-DNA hybridization, dDDH)은 유전체 대 유전체의 상동성 계산기를 사용하여 측정되었다. 또한, 균주의 전체 유전체 서열은 각각의 GenBank 번호와 함께 ANI, dDDH 및 종 계통 분석을 수행하는 데 사용되었다.

[0040] **5. 담즙염 분해능(deconjugation) 분석**

[0041] 담즙염 분해능은 플레이트 분석방법을 사용하여 평가되었다. 분석에 사용한 배지는 RCM(Reinforced Clostridial Medium) 배지에 타우로콜릭산(taurocholic acid, TCA), 글라이코콜릭산(glycocholic acid, GCA), 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid, TDCA) 및 타우로케노데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid, TCDCA)의 1 mM 소듐염을 첨가하여 준비하였다. 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 및 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주는 상기 준비된 배양 배지에 접종하여 37℃에서 72시간 동안 배양한 후, 콜로니 주위에 분해환의 형성을 관찰하였다.

[0042] **6. 용혈성 분석**

[0043] 용혈성 분석은 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 및 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주를 혈액이 포함된 RCM 배지에서 37℃, 48시간 동안 배양한 후, 콜로니 주위에 환이 생긴 종류에 따라 혈액 용혈반응을 분석하였다.

[0044] **실시예 1. 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주의 항비만 활성**

[0045] 고지방식이 동물모델에서 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여에 따른 항비만 활성을 분석하였다. 고지방식이 대신 정상식이를 급여하여 정상군으로 이용하였고, 고지방식이를 급여하고 균주 대신 PBS를 경구투여하여 대조군으로 이용하였다.

[0046] **1-1. 체중 분석**

[0047] 고지방식이 동물모델에 $2x10^8$ CFU 또는 $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 12주 동안 경구투여하며 매일 체중을 측정하였다.

[0048] 그 결과, 대조군의 체중은 정상군 대비 증가한 반면, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 체중은 대조군 대비 감소한 것을 확인하였다(도 1).

[0049] **1-2. 혈청 분석**

[0050] 이상지질혈증(Dyslipidemia)은 혈중 총 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 및 중성지방의 함량이 증가되거나 고밀도 콜레스테롤의 함량이 감소된 상태를 말하는 것으로, 비만, 당뇨 등에 의해 유발된다고 알려져 있다.

[0051] 고지방식이 동물모델에 $2x10^8$ CFU 또는 $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 12주 동안 경구투여한 후, 혈청을 분리하여 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 콜레스테롤 및 고밀도 콜레스테롤의 함량을 측정하였다.

[0052] 그 결과, 대조군의 총 콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도 콜레스테롤의 함량은 정상군 대비 증가한 반면, 클로스

트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 총 콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도 콜레스테롤의 함량은 대조군 대비 감소한 것을 확인하였고, 고밀도 콜레스테롤의 함량은 모든 실험군에서 유의미한 차이가 없는 것을 확인하였다(도 2).

[0053] 상기 결과를 바탕으로, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주는 혈중 지질 함량을 감소시키는 효과가 우수한 것을 알 수 있었다.

[0054] **1-3. 지방 조직 분석**

[0055] 비만이 유도되면 과도한 지방 축적이 유도된다고 알려져 있으며, 지방세포에서 분비되는 호르몬인 렙틴은 식욕을 억제하고 에너지 소비를 증가시키는 역할을 한다고 알려져 있다.

[0056] 고지방식이 동물모델에 $2x10^8$ CFU 또는 $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 12주 동안 경구투여한 후, 부고환주위의 지방(epididymal fat) 및 신장주위의 지방(perirenal fat)을 분리하여 H&E(hematoxylin and eosin) 염색을 수행하고, 각 지방의 무게를 측정하였고, 혈청을 분리하여 렙틴의 함량을 측정하였다.

[0057] 그 결과, 대조군의 부고환주위의 지방 및 신장주위의 지방의 무게와 렙틴의 함량은 정상군 대비 증가한 반면, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 부고환주위의 지방 및 신장주위의 지방의 무게와 렙틴의 함량은 대조군 대비 현저하게 감소한 것을 확인하였다(도 3).

[0058] **1-4. 간기능 분석**

[0059] 고지방식이 동물모델에 $2x10^8$ CFU 또는 $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 12주 동안 경구투여한 후, 간을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, 무게를 측정하였으며, 혈청을 분리하여 ALT(alanine aminotransferase) 및 AST(aspartate aminotransferase)의 함량을 측정하였다.

[0060] 그 결과, 대조군의 간 무게와 ALT 및 AST의 함량은 정상군 대비 증가한 반면, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 간 무게와 ALT 및 AST의 함량은 대조군 대비 감소한 것을 확인하였다. 또한, 대조군은 간 조직내 지질 방울(lipid droplet)의 수가 많이 형성된 것을 확인한 반면, 정상군 및 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군은 간 조직내 지질 방울이 형성되지 않은 것을 확인하였다(도 4).

[0061] **1-5. 경구 포도당 부하 검사(Oral glucose tolerance test)**

[0062] 랑게르한스섬(islets of Langerhans)은 췌장의 외분비기능을 담당하는 세포들이 무리를 지어 모여있는 것으로, 인슐린, 글루카곤과 같은 호르몬을 분비하여 혈당을 조절하는 역할을 하며, GLP-1은 소장에서 분비되는 물질로 포도당 농도에 따라 인슐린 분비를 증가시키는 특징이 있어 당뇨병 치료제의 새로운 후보 약물로 각광받고 있다.

[0063] 고지방식이 동물모델에 $2x10^8$ CFU 또는 $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 매일 경구투여하고, 8주차에 포도당을 2 g/kg으로 경구투여하고, 2시간 동안 절식시킨 후, 꼬리 정맥을 통해 혈액을 채취하여 혈당을 측정하고, 랑게르한스섬을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, GLP-1의 함량을 측정하였으며, 매일 사료 섭취량을 측정하였다.

[0064] 그 결과, 대조군의 혈당은 정상군 대비 증가한 반면, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 혈당은 대조군 대비 감소한 것을 확인하였다(도 5A 내지 도 5C). 또한, 대조군은 랑게르한스섬이 불규칙적이고 크기가 증가한 것을 확인한 반면, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군은 랑게르한스섬의 크기가 감소한 것을 확인하였고(도 5D), 대조군의 GLP-1의 함량은 정상군 대비 감소한 반면, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 GLP-1의 함량은 대조군 대비 증가한 것을 확인하였으며(도 5E), 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 사료 섭취량은 대조군 대비 감소한 것을 확인하였다(도 5F).

[0065] **실시예 2. 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) 균주간 항비만 활성 비교**

[0066] 상기 실시예 1에서 항비만 활성이 확인된 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주를 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)와 비교하여 항비만 활성을 분석하였다.

[0067] **2-1. 체중 분석**

[0068] 고지방식이 동물모델에 $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, $5x10^8$ CFU의 클로스트리디움 부티리

쿰 Miyairi 균주 또는 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 12주 동안 경구투여하며 매일 체중을 측정하였다.

[0069] 그 결과, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 체중은 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871) 투여군보다 낮은 것을 확인하였다(도 6).

[0070] **2-2. 혈청 분석**

[0071] 고지방식이 동물모델에 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 12주 동안 경구투여한 후, 혈청을 분리하여 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 콜레스테롤 및 고밀도 콜레스테롤의 함량을 측정하였다.

[0072] 그 결과, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 총 콜레스테롤, 중성지방 및 저밀도 콜레스테롤의 함량은 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871) 투여군보다 낮은 것을 확인하였고, 고밀도 콜레스테롤의 함량은 모든 실험군에서 유의미한 차이가 없는 것을 확인하였다(도 7).

[0073] **2-3. 지방 조직 분석**

[0074] 고지방식이 동물모델에 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 12주 동안 경구투여한 후, 부고환주위의 지방 및 신장주위의 지방을 분리하여 H&E(hematoxylin and eosin) 염색을 수행하고, 각 지방의 무게를 측정하였고, 혈청을 분리하여 렙틴의 함량을 측정하였다.

[0075] 그 결과, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 부고환주위의 지방 및 신장주위의 지방의 무게와 렙틴의 함량은 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871) 투여군보다 낮은 것을 확인하였다(도 8).

[0076] **2-4. 간기능 분석**

[0077] 고지방식이 동물모델에 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주, 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 5x10^{8} CFU의 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871)를 12주 동안 경구투여한 후, 간을 분리하여 H&E 염색을 수행하고, 무게를 측정하였으며, 혈청을 분리하여 ALT 및 AST의 함량을 측정하였다.

[0078] 그 결과, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 간 무게와 ALT 및 AST의 함량은 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871) 투여군보다 낮은 것을 확인하였다. 또한, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 투여군의 간 조직내 지질 방울 형성은 클로스트리디움 부티리쿰 Miyairi 균주 또는 클로스트리디움 부티리쿰 균주(KCTC 1871) 투여군보다 억제된 것을 확인하였다(도 9).

[0079] 상기 결과를 바탕으로, 본 발명의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주의 항비만 활성은 동속동종의 클로스트리디움 부티리쿰 균주보다 우수한 것을 알 수 있었다.

[0080] **실시예 3. 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주의 유전체 DNA 분석**

[0081] 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주는 클로스트리디움 부티리쿰 DSM 10702T 균주와 가장 높은 99.1%의 서열 상동성을 보이는 것을 확인하였다(도 10). 또한, 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주와 관련 균주의 ANI값의 범위는 76.6~99.1%였으며, dDDH값은 20.4~91.8%로 나타나는 것을 확인하였다(표 2). 상기 결과를 통해, 본 발명의 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주는 클로스트리디움 속 내 부티리쿰 종에 속하는 것을 알 수 있었다.

표 2

ANI 및 dDDH값

균주 (기탁번호)	ANI (%)	dDDH (%)
***C. butyricum* S-45-5 (GCA_003315755)**	**100**	**100**
C. butyricum MIYAIRI	98.9	91.3
C. butyricum DSM 10702^T (AQQF00000000)	99.1	91.8
C. saccharoperbutylacetonicum N1-4^T (GCA_000340885)	80.3	23.4
C. weizhouense YB-6^T (JAHXPT000000000)	79.2	22.0
C. paraputrificum DSM 2630^T (UAWH00000000)	78.3	22.4
C. uliginosum DSM 12992^T (FOMG00000000)	78.8	22.5
C. vincentii DSM 10228^T (PVXQ01000000)	76.6	21.5
C. sardiniense DSM 2632^T (JAFBDA000000000)	77.2	20.4
C. beijerinckii DSM 791^T (LZZC00000000)	80.0	23.6
C. diolis DSM 15410^T (BJLA00000000)	79.8	23.9
C. chromiireducens DSM 23318^T (MZGT00000000)	79.6	23.0
C. puniceum DSM 2619^T (LZZM00000000)	80.2	23.3
C. saccharobutylicum DSM 13864^T (AYXL00000000)	80.7	23.2
C. neonatale LCDC no 99-A-005^T (CZLD00000000)	79.8	22.3

[0082]

[0083] **실시예 4. 클로스트리디움 부티리쿰(*Clostridium butyricum*) S-45-5 균주의 담즙염 분해능 및 용혈성 분석**

[0084] 클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5 균주 및 클로스트리디움 부티리쿰 MIYAIRI 균주 모두 타우로콜릭산(taurocholic acid, TCA), 글라이코콜릭산(glycocholic acid, GCA), 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid, TDCA) 및 타우로케노데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid, TCDCA)에 대한 분해능이 없는 것을 확인하였고, 용혈성도 없는 것을 확인하였다(표 3).

표 3

[0085] 담즙염 분해능 및 용혈성 분석

		클로스트리디움 부티리쿰 S-45-5	클로스트리디움 부티리쿰 MIYAIRI
담즙염 분해능	TCA	-	-
	TCDCA	-	-
	TDCA	-	-
	GCA	-	-
용혈성		-	-

수탁번호

[0086]

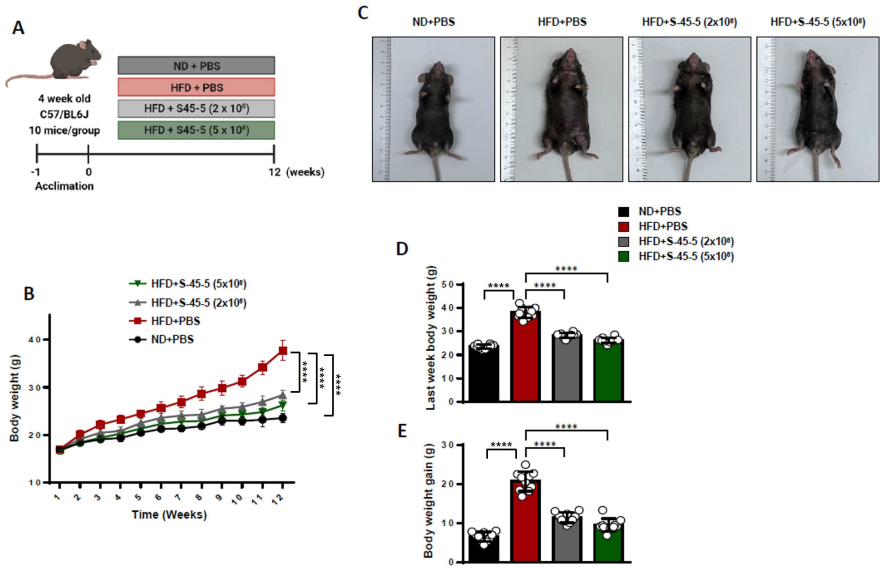
기탁기관명 : 한국생명공학연구원 생물자원센터(KCTC)

수탁번호 : KCTC12754BP

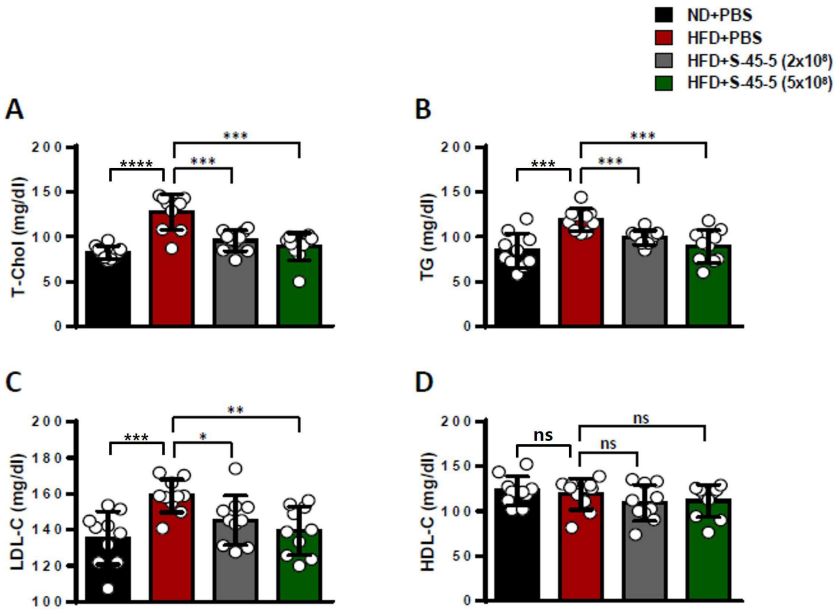
수탁일자 : 20150203

도면

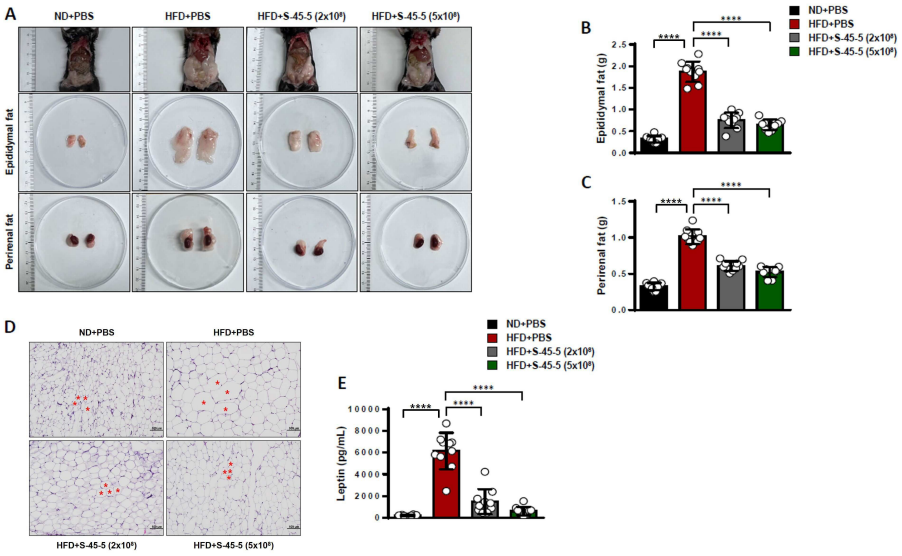
도면1


A
ND + PBS
HFD + PBS
HFD + S45-5 (2 x 10⁸)
HFD + S45-5 (5 x 10⁸)
4 week old
C57/BL6J
10 mice/group
-1
0
12 (weeks)
Acclimation
C
ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (2x10⁸)
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
B
Body weight (g)
Time (Weeks)
D
Last week body weight (g)
E
Body weight gain (g)

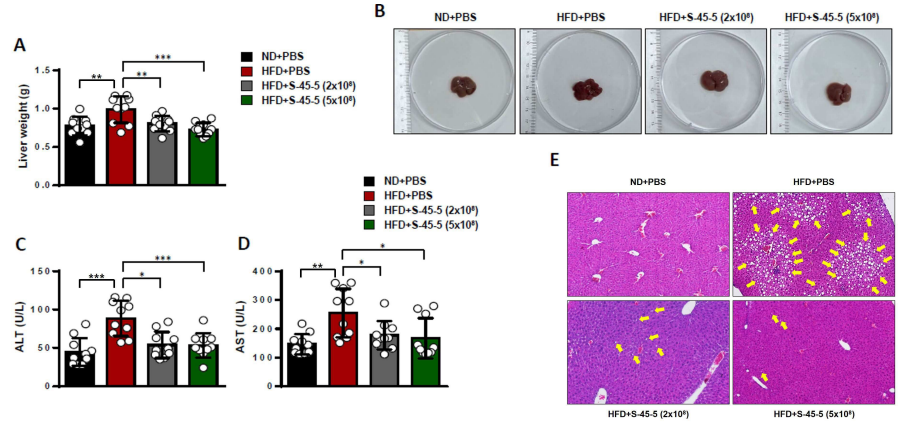
도면2


ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (2x10⁸)
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
A
T-Chol (mg/dl)
B
TG (mg/dl)
C
LDL-C (mg/dl)
D
HDL-C (mg/dl)
ns

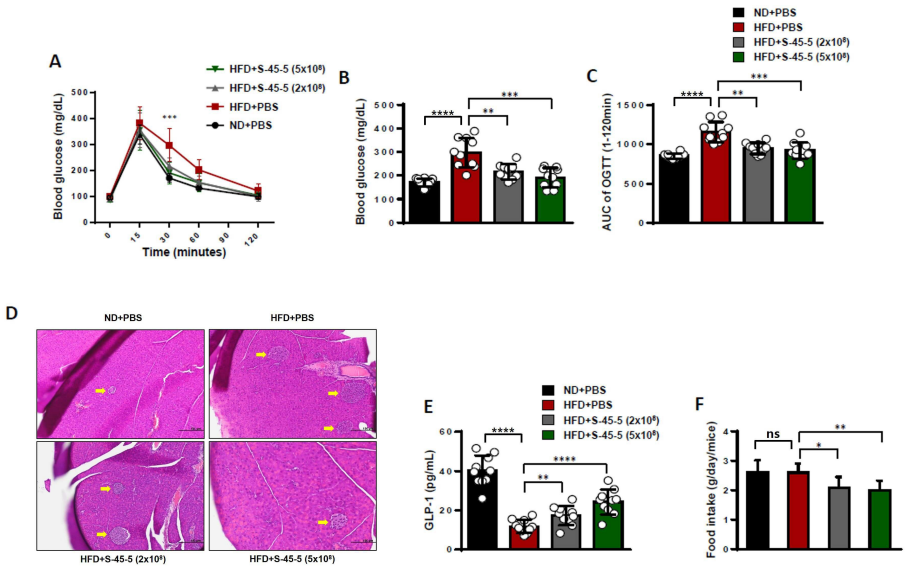
도면3


A
ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (2x10⁸)
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
Epididymal fat
Perirenal fat
B
Epididymal fat (g)
C
Perirenal fat (g)
D
E
Leptin (pg/mL)

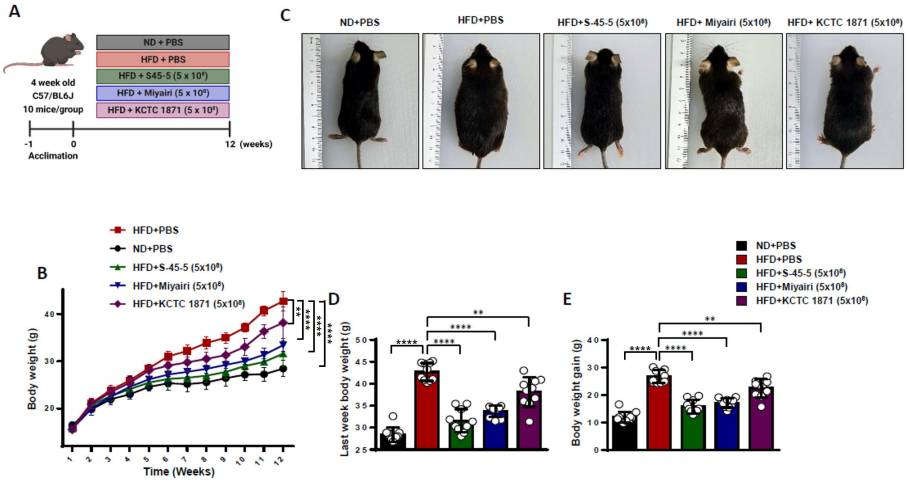
도면4


A
Liver weight (g)
B
C
ALT (U/L)
D
AST (U/L)
E

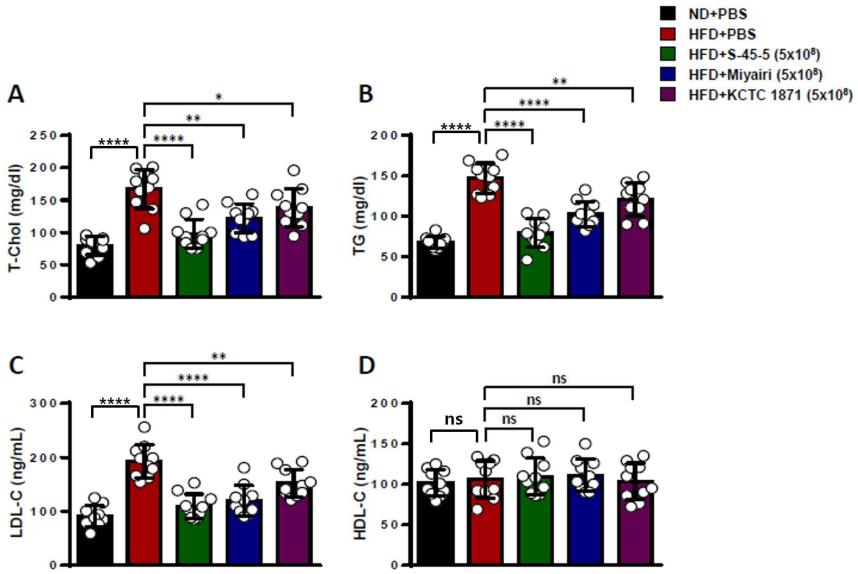
도면5


A
Blood glucose (mg/dL)
Time (minutes)
B
C
AUC of OGTT (1-120min)
D
E
GLP-1 (pg/mL)
F
Food intake (g/day/mice)
ns

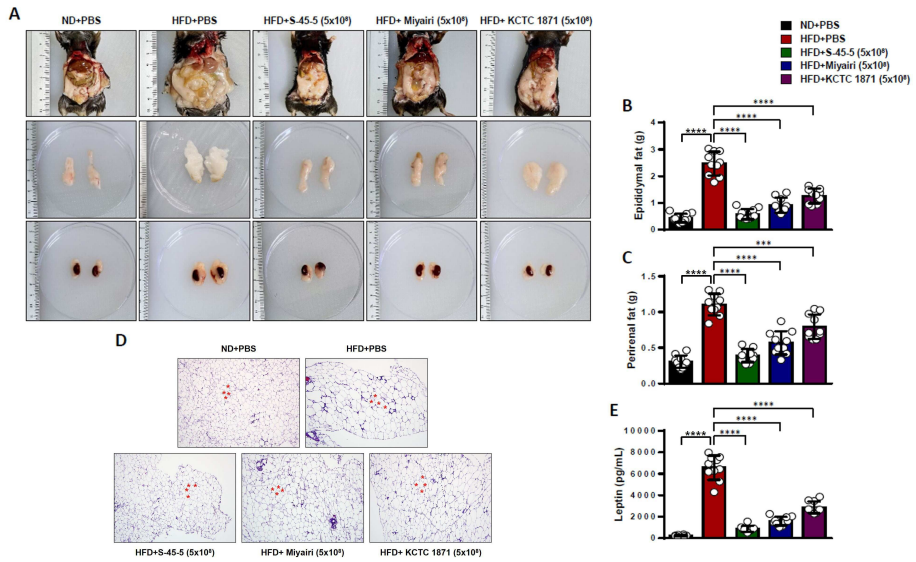
도면6


A
ND + PBS
HFD + PBS
HFD + S45-5 (5 x 10⁸)
HFD + Miyairi (5 x 10⁸)
HFD + KCTC 1871 (5 x 10⁸)
4 week old
C57/BL6J
10 mice/group
-1
0
12 (weeks)
Acclimation
C
ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
HFD+ Miyairi (5x10⁸)
HFD+ KCTC 1871 (5x10⁸)
B
HFD+PBS
ND+PBS
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
HFD+Miyairi (5x10⁸)
HFD+KCTC 1871 (5x10⁸)
Body weight (g)
Time (Weeks)
D
Last week body weight (g)
E
Body weight gain (g)

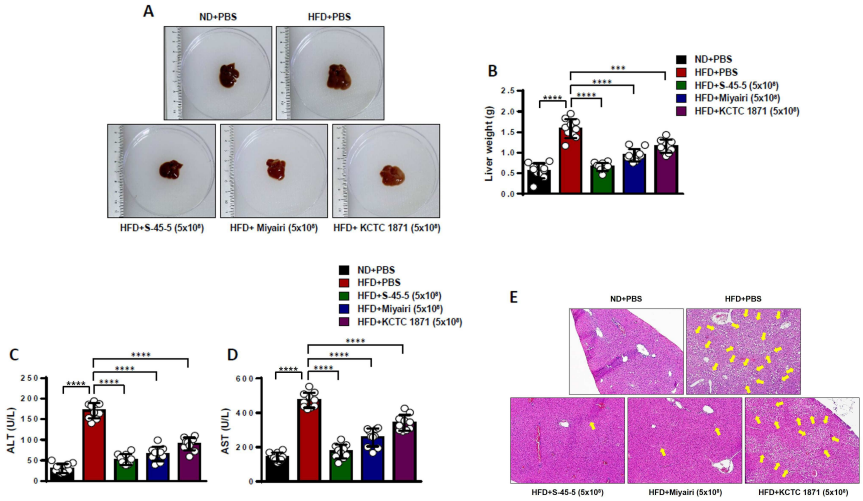
도면7


ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
HFD+Miyairi (5x10⁸)
HFD+KCTC 1871 (5x10⁸)
A
T-Chol (mg/dl)
B
TG (mg/dl)
C
LDL-C (ng/mL)
D
HDL-C (ng/mL)
ns

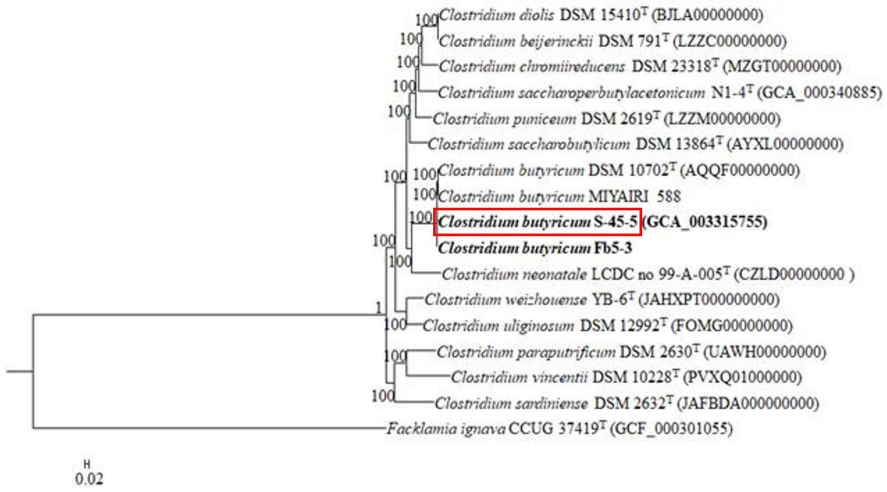
도면8


A
ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
HFD+ Miyairi (5x10⁸)
HFD+ KCTC 1871 (5x10⁸)
B
Epididymal fat (g)
C
Perirenal fat (g)
D
E
Leptin (pg/mL)

도면9


A
ND+PBS
HFD+PBS
HFD+S-45-5 (5x10⁸)
HFD+ Miyairi (5x10⁸)
HFD+ KCTC 1871 (5x10⁸)
B
Liver weight (g)
C
ALT (U/L)
D
AST (U/L)
E

도면10


Clostridium diolis DSM 15410T (BJLA00000000)
Clostridium beijerinckii DSM 791T (LZZC00000000)
Clostridium chromiireducens DSM 23318T (MZGT00000000)
Clostridium saccharoperbutylacetonicum N1-4T (GCA_000340885)
Clostridium puniceum DSM 2619T (LZZM00000000)
Clostridium saccharobutylicum DSM 13864T (AYXL00000000)
Clostridium butyricum DSM 10702T (AQQF00000000)
Clostridium butyricum MIYAIRI 588
Clostridium butyricum S-45-5 (GCA_003315755)
Clostridium butyricum Fb5-3
Clostridium neonatale LCDC no 99-A-005T (CZLD00000000)
Clostridium weizhouense YB-6T (JAHXPT000000000)
Clostridium uliginosum DSM 12992T (FOMG00000000)
Clostridium paraputrificum DSM 2630T (UAWH00000000)
Clostridium vincentii DSM 10228T (PVXQ01000000)
Clostridium sardiniense DSM 2632T (JAFBDA000000000)
Facklamia ignava CCUG 37419T (GCF_000301055)
0.02