



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0093252
(43) 공개일자 2014년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/715 (2006.01) *A61K 31/70* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7014663
(22) 출원일자(국제) 2012년11월01일
 심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년05월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/063008
(87) 국제공개번호 WO 2013/067146
 국제공개일자 2013년05월10일
(30) 우선권주장
 61/555,800 2011년11월04일 미국(US)

(71) 출원인
제네랄밀즈인코포레이티드
미합중국미네소타주55426미니아포리스시넘버원제
네랄밀즈부라바아드

(72) 발명자
보일로, 토마스 더블유.
미국 55447 미네소타 플리머스 22번 플레이스 노
스 15970

브롤크, 제니퍼
미국 55401 미네소타 미니애폴리스 에이피티. 401
워싱턴 애비뉴 엔. 404

메논, 라빈드라나쓰 스리드하르

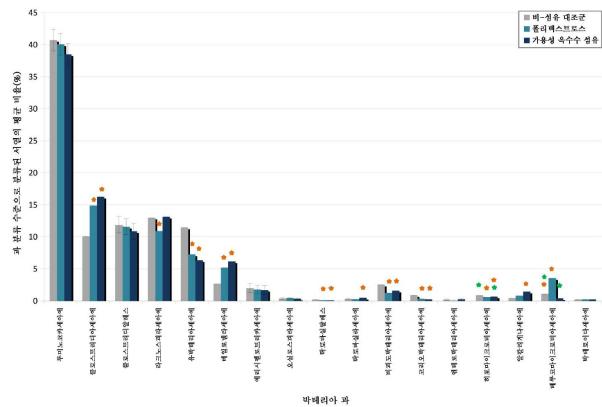
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 별명의 명칭 건강을 증진시키기 위해 위장 박테리아를 조절하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

조성물을, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 박테리아의 비율을 변형시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것인, 의학적 상태를 치료하거나 건강을 개선하기 위한 방법 및 조성물을 개시한다. 조성물은 예를 들어 폴리에스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함할 수 있다. 코리오박테리아세아에의 비율을 감소시켜 병태, 예컨대 혈청 트리글리세리드 상승, 비알콜성 지방간 질환, 대사 증후군, 비만, 또는 제2형 당뇨병을 치료할 수 있다. 베일로넬라세아에의 비율을 증가시켜 혈청 콜레스테롤을 감소시킬 수 있다. 파에칼리박테리움의 비율을 증가시켜 염증성 장 질환 또는 크론병을 치료할 수 있다.

대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물을, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 코리오박테리아세아에(*Coriobacteriaceae*)의 비율을 감소시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것을 포함하는, 혈청 트리글리세리드 상승, 비알콜성 지방간 질환, 대사 증후군, 비만, 또는 제2형 당뇨병을 포함하는 의학적 상태를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 양의 조성물이 1일 1회 이상 섭취되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 조성물이 1일 3회 섭취되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 양의 조성물이 1일당 약 7 g 내지 21 g의 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 양의 조성물이 약 1 내지 약 21일 동안 매일 섭취되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 조성물이 식품, 음료, 약물, 또는 식이 보충제를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 조성물이 시리얼 또는 스낵바를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 시리얼 또는 스낵바가 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 코리오박테리아세아에의 비율이 약 49 내지 87% 만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 10

폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물을, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 베일로넬라세아에(*Veillonellaceae*)의 비율을 증가시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것을 포함하는, 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 베일로넬라세아에의 비율이 약 50 내지 약 150% 만큼 증가되는 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 양의 조성물이 1일 1회 이상 섭취되는 것인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 양의 조성물이 1일당 약 7 g 내지 21 g의 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 양의 조성물이 약 1 내지 약 21일 동안 매일 섭취되는 것인 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 조성물이 식품, 음료, 약물, 또는 식이 보충제를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 조성물이 시리얼 또는 스낵바를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 시리얼 또는 스낵바가 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물을 파에칼리박테리움(*Faecalibacterium*)의 비율을 증가시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환 또는 크론병을 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 파에칼리박테리움이 에프. 프라우스니치이(*F. prausnitzii*)를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 양의 조성물이 1일 1회 이상 섭취되는 것인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 양의 조성물이 1일당 약 7 g 내지 21 g의 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 양의 조성물이 약 1 내지 약 21일 동안 매일 섭취되는 것인 방법.

청구항 23

제18항에 있어서, 파에칼리박테리움의 비율이 약 2 내지 약 35% 만큼 증가되는 것인 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 조성물이 식품, 음료, 약물, 또는 식이 보충제를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 조성물이 시리얼 또는 스낵바를 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 시리얼 또는 스낵바가 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물로서, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 코리오박테리아세아에의 비율을 감소시키거나 베일로넬라세아에 또는 파에칼리박테리움의 비율을 증가시키기 위한 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 1일 1회 이상 섭취되는 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서, 1일 3회 이상 섭취되는 조성물.

청구항 30

제27항에 있어서, 약 10% 내지 약 40%의 폴리덱스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물.

청구항 31

제27항에 있어서, 식품, 음료, 약물, 또는 식이 보충제를 포함하는 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 시리얼 또는 스낵바를 포함하는 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 시리얼 또는 스낵바가 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 것인 조성물.

청구항 34

제27항에 있어서, 코리오박테리아세아에의 비율이 약 49 내지 약 87% 만큼 감소되는 것인 조성물.

청구항 35

제27항에 있어서, 베일로넬라세아에의 비율이 약 50 내지 약 150% 만큼 증가되는 것인 조성물.

청구항 36

제27항에 있어서, 파에칼리박테리움의 비율이 약 50 내지 약 100% 만큼 증가되는 것인 조성물.

청구항 37

제27항에 있어서, 파에칼리박테리움이 에프. 프라우스니치이를 포함하는 것인 조성물.

청구항 38

제27항에 있어서, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 코리오박테리아세아에의 비율을 감소시키고 베일로넬라세아에 및 파에칼리박테리움의 비율을 증가시키는 조성물.

명세서**배경기술**

[0001]

식이 섬유는 건강에 많은 유익한 효과를 미치는 것으로 여겨진다. 그러나, 그의 건강상의 이점에도 불구하고, 많은 사람들은 섬유의 1일 권장량보다 더 적은 양을 섭취하고 있다. 일부 경우에서, 사람들은 감지된 또는 실제의 위장 불내성으로 인해 섬유 권장량보다 더 적은 양을 섭취할 수도 있다. 다른 경우에는, 맛 선호도 또는 인식 부족으로 인해 적절한 섬유 섭취가 부족할 수도 있다. 그러므로, 선택된 증가된 섬유가 용인될 수 있다면, 그리고 선택된 섬유가 실제로는 건강상 유익하지 않다면, 사람들이 그의 1일 섬유 섭취량을 증가시키는데 도움이 될 수 있도록 식품에 증가된 양의 섬유를 포함시키는 것이 유용할 것이다.

[0002]

섬유가 건강에 유익한 효과를 미칠 수 있게 하는 한 기전은, 개체 숙주의 위장관에 집락을 형성하는 미생물 및 미생물의 유전 요소인 위장 미생물군집에 대해 섬유가 미치는 효과에 의한 것이다. 일부 섬유는 숙주의 건강에 유익할 수 있게 하는 방식으로 위장 미생물군집, 즉 박테리아에 영향을 미치며, 특정 위장 박테리아의 수준을 증가시키고, 다른 것의 수준을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 바람직한 위장 박테리아의 증가를 지원하는 비-소화성 섬유는 프리바이오틱스(prebiotics)로 지칭된다. 많은 경우에 있어서, 특정 유형의 섬유가 미생물군집에 대해 실제로 미치는 효과는 알려져 있지 않다. 일부 경우에서, 섬유가 미치는 효과는 오직 높은 분류 수준, 예컨대 박테리아 문 또는 부류 수준으로만 알려져 있을 수 있다. 그러나, 상기 문 또는 부류는 유익한 박테리아 뿐만 아니라, 건강에 해로운 박테리아일 수도 있다. 따라서, 섬유가 미생물군집에 미치는 효과 뿐만 아니라, 특이적으로 특정의 박테리아 과, 속, 또는 종 수준에 영향을 미치는 방식에 관해 보다 구체적으로 이해하는 것이 유용할 것이다.

[0003]

위장 미생물총에 대해 미치는 효과와 관련하여 오직 제한된 정보만이 알려져 있는 2종의 섬유는 폴리덱스트로스

및 가용성 옥수수 섬유이다. 폴리텍스트로스, 또는 PDX는 글루코스의 중합체인 합성 가용성 섬유이다. 가용성 옥수수 섬유, 또는 SCF는 옥수수 전분으로부터 제조된, 상업적으로 이용가능한 제품이다. 폴리텍스트로스 및 가용성 옥수수 섬유는 소화가 잘 되지 않고 식이 섬유로 간주되는 식품 성분이다. 그러나, 그가 미생물군집에 대해 미치는 효과는 대체로 알려져 있지 않다.

[0004] [도면의 간단한 설명]

하기 도면은 본 발명의 특정의 실시양태를 예시하는 것이며, 따라서 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 도면은 하기 상세한 설명의 기재와 함께 사용하는 것으로 한다. 이하 본 발명의 실시양태는 첨부된 사진과 함께 기술될 것이며, 유사 번호는 유사 요소를 나타낸다.

도 1은 3개의 실험군 중의 개체들의 분변 중에 존재하는 박테리아 과에 관한 그래프로서, 여기서 별표 표시는 통계학상 유의한 변화를 나타낸다.

도 2a는 점수 플롯이고, 도 2b는 3개의 실험군 중의 개체들의 분변 중에 존재하는 박테리아 과 및 대사산물의 로딩 플롯이다.

발명의 내용

[0008] 개요

본 발명의 실시양태는 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 위장 박테리아 조절용 조성물, 및 건강상의 이점을 위해 또는 의학적 상태의 치료를 위해 상기 조성물을 사용하는 방법을 포함한다. 박테리아 조절은 본 조성물을 섭취한 개체에게 건강상/의학상의 이점을 제공할 수 있으며, 의학적 상태의 치료를 위해 및 건강 상태를 유지하는 데 사용될 수 있다.

본 발명의 실시양태는 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는, 박테리아의 비율을 증가 또는 감소 시키기 위한 조성물을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물은 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 코리오박테리아세아에 (*Coriobacteriaceae*)의 비율을 감소시키기 위한 것이거나, 또는 베일로넬라세아에 (*Veillonellaceae*) 또는 과에 칼리박테리움(*Faecalibacterium*)의 비율을 증가시키기 위한 것이다. 조성물은 코리오박테리아세아의 비율을 약 49% 이상 만큼, 예컨대 약 49 내지 87% 만큼 감소시킬 수 있다. 베일로넬라세아에의 비율은 약 50% 이상 만큼, 예컨대 약 50% 내지 약 150% 만큼 증가될 수 있다. 과에칼리박테리움으로는 예를 들어 에프. 프라우스니치이(*F. prausnitzii*)를 포함할 수 있다. 과에칼리박테리움의 비율은 2% 이상 만큼, 예컨대 약 2% 내지 약 35% 만큼 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 코리오박테리아세아의 비율을 감소시키고 베일로넬라세아 및 과에칼리박테리움에의 비율을 증가시킨다.

[0011] 일부 실시양태에서, 의학적 상태를 치료하는 방법은, 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물을, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 코리오박테리아세아의 비율을 감소시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것을 포함하며, 여기서 의학적 상태는 혈청 트리글리세리드 상승, 비알콜성 지방간 질환, 대사 증후군, 비만, 또는 제2형 당뇨병을 포함한다. 코리오박테리아세아의 비율은 약 49% 이상 만큼, 예컨대 약 49% 내지 약 87% 만큼 감소될 수 있다.

[0012] 다른 실시양태는 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물을, 상기 조성물을 섭취한 개체의 장내 미생물군집 중의 베일로넬라세아에의 비율을 증가시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것을 포함하는, 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 방법을 포함한다. 베일로넬라세아에의 비율은 약 50% 이상 만큼, 예컨대 약 50% 내지 약 150% 만큼 증가될 수 있다.

[0013] 또 다른 실시양태는 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 조성물을, 과에칼리박테리움의 비율을 증가시키는 데 충분한 양으로 섭취하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환 또는 크론병을 치료하는 방법을 포함한다. 과에칼리박테리움의 비율은 2% 이상 만큼, 예컨대 약 2% 내지 약 35% 만큼 증가될 수 있다. 과에칼리박테리움은 예를 들어 에프. 프라우스니치이를 포함할 수 있다. 에프. 프라우스니치이의 비율은 약 15% 이상 만큼, 예컨대 약 15% 내지 약 60% 만큼 증가될 수 있다. 다른 박테리아는 상기 또는 다른 의학적 상태 치료를 위해 본 발명의 실시양태에 따라 증가되거나 감소될 수 있다.

[0014] 일부 실시양태에서, 조성물은 식품, 음료, 약물, 또는 식이 보충제일 수 있다. 예를 들어, 조성물은 시리얼 또는 스낵바일 수 있고, 시리얼 또는 스낵바는 가용성 옥수수 섬유를 포함할 수 있다. 조성물은 예를 들어 약

10% 내지 약 40%의 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유를 포함할 수 있다. 상기 양의 조성물은 1일 1회 이상, 예컨대 1일 3회로 섭취될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 양의 조성물은 1일당 약 7 g 내지 21 g의 가용성 옥수수 섬유를 포함할 수 있다. 상기 양의 조성물은 약 1일 이상 동안, 예컨대 약 1 내지 약 21일 동안 매일 섭취될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 예시적인 실시양태에 관한 상세한 설명

하기 상세한 설명은 사실상 예시적인 것이고, 어느 방식으로든 본 발명의 범주, 적용가능성, 또는 구성을 제한하고자 하지 않는다. 오히려, 상기 설명은 본 발명의 예시적인 실시양태를 이행하는 데 실용적인 예시를 제공한다. 선택된 요소에 대하여 물질 및 방법의 예를 제공하고, 본 발명의 분야의 기술자에게 알려져 있는 모든 다른 요소를 사용한다. 제공되는 다수의 일례들은 사용될 수 있는 적합한 대체물을 가진다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

[0017] 폴리텍스트로스 및 가용성 옥수수 섬유 둘 모두 장내 미생물 군집에 유의한 변화를 일으키는 데 사용될 수 있다는 것을 본 출원인이 발견하게 되었다. 상기 섬유를 섭취함으로써 상기 미생물 이동 및 관련된 건강상의 이점을 수득할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 실시양태는 위장 박테리아 수준을 조절하는 방법 및 조성물을 제공한다. 조성물은 식품 또는 음료 제품, 약물, 또는 임의의 다른 섭취물일 수 있고, 이를 다수는 폴리텍스트로스, 가용성 옥수수 섬유, 또는 상기 폴리텍스트로스 및 가용성 옥수수 섬유 둘 모두의 조합을 포함할 수 있다.

[0018] 다양한 실시양태에서 사용될 수 있는 폴리텍스트로스는 글루코스의 합성 중합체이다. 중합도가 3-10이고, α 및 β 글리코시드 결합의 상이한 조합을 가지는, 고도로 분자된, 무작위적으로 연결된, 글루코스로 이루어진 폴리사카라이드이다. 폴리텍스트로스는 테이트 & 라일(Tate & Lyle)로부터의 프로모토(PROMOTOR)TM와 같이, 다양한 공급원으로부터 상업적으로 이용가능하고, 이는 분말 형태, 수용액, 또는 임의의 다른 형태로 사용될 수 있다. 폴리텍스트로스를 제조하는 데 사용될 수 있는 한 방법은 미국 특허 번호 3,766,165 (상기 개시내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기술되어 있다.

[0019] 가용성 메이즈(maize) 섬유로도 지칭되는 가용성 옥수수 섬유는 옥수수 전분으로부터 제조되고, 무작위 글리코실 결합을 가지는 올리고사카라이드를 함유하며, 최소량의 모노사카라이드를 함유할 수 있다. 가용성 옥수수 섬유는 마츠타니 아메리카 인크.(Matsutani America, Inc.: 미국 일리노이주 이타스카)로부터의 파이버솔®-LQ(Fibersol®-LQ)과 같이, 다양한 공급원으로부터 상업적으로 이용가능하다.

[0020] 본 발명의 실시양태는 박테리아 수준을 조절하는 데 충분한 양으로 섭취할 수 있는, 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유를 포함하는 식품 (음료 포함), 약물, 및 식이 보충제를 포함한다. 본 발명의 실시양태에서 사용될 수 있는 식품으로는 전형적으로 섬유의 중요한 공급원을 함유하는 식품, 예컨대 빵 및 빵 제품 (예컨대, 를, 베이글, 번, 피타), 구이 제품 (예컨대, 쿠키, 케이크, 바, 머핀, 브라우니, 비스킷), 즉석 섭취용 시리얼, 조리된 시리얼, 예컨대 오트밀, 시리얼 바, 식사 대용 바, 스낵바, 와플, 팬케이크, 팬케이크 믹스, 피자 크러스트 및 피자롤, 파이 크러스트, 파스타, 크래커, 토르띠아, 칩 (예컨대, 감자, 옥수수, 피타), 프레첼, 도우 (예컨대, 빵 제품, 피자, 구이 제품용 도우), 및 밀가루를 비롯한, 곡물을 주원료로 한 식품 뿐만 아니라, 비-곡물을 주원료로 한 식품, 예컨대 스프, 살사, 소스, 예컨대 피자 또는 스파게티 소스, 챙 및 젤리, 냉동 과일바, 사과 소스 또는 다른 과일 소스, 및 레이쉬를 포함할 수 있다. 다른 식품으로는 전형적으로는 섬유를 상당 수준으로 포함하지 않거나, 또는 전형적으로 오직 소량으로만 섬유를 포함하는 것인 식품, 예컨대 치즈 (자연, 가공 또는 인공 치즈 포함), 요거트, 아이스크림, 프로즌 요거트, 사탕, 및 초콜릿을 비롯한 유제품을 포함한다. 본 발명의 실시양태에서 사용될 수 있는 음료로는, 예를 들어 과일 및 야채 주스, 유제품 음료, 예컨대 우유, 요거트 음료, 스무디, 맥아 및 쉐이크, 핫초콜릿, 및 소다, 스포츠 음료, 비타민 및 드링크를 포함한다.

[0021] 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유는 식품 제품에서 단일의 섬유 공급원으로서 또는 추가의 섬유 공급원으로서 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유는 식품 제품에 일반적으로 존재하는 섬유에 추가로 사용될 수 있다. 별법으로, 다른 공급원으로부터의 섬유의 양은 전체적으로 또는 부분적으로 감량될 수 있고, 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유는 다른 섬유 공급원을 부분적으로 또는 완전하게 대체하는 양으로 포함될 수 있고, 또한 대체량보다 많은 양으로 추가의 섬유를 제공할 수 있거나 또는 그려하지 않을 수 있다.

[0022] 식품 제품에 포함된 가용성 옥수수 섬유 및/또는 폴리텍스트로스의 양은 사용되는 식품 제품 종류에 따라 달라

질 수 있다. 예를 들어, 전형적으로 섬유 함량이 높은 제품, 예컨대 시리얼 또는 스낵바에 포함되는 가용성 옥수수 섬유 및/또는 폴리텍스트로스의 양은 약 5% 내지 약 40%, 예컨대 약 10% 내지 약 40% 또는 약 10% 내지 약 30%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 식품 제품은 스낵바이고, 이는 약 15% 내지 약 25%의 가용성 옥수수 섬유 및/또는 폴리텍스트로스를 포함한다. 다른 실시양태에서, 식품 제품은 즉석 섭취용 시리얼이고, 이는 약 3% 내지 약 15%의 가용성 옥수수 섬유 및/또는 폴리텍스트로스를 포함한다. 다른 식품 제품, 예컨대 요거트와 같은 유제품은 더 낮은 양으로, 예컨대 약 0.5% 내지 약 10% 또는 약 1% 내지 약 8%로 가용성 옥수수 섬유 및/또는 폴리텍스트로스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 제품은 약 3-6%의 가용성 옥수수 섬유 및/또는 폴리텍스트로스를 포함할 수 있다.

[0023] 일부 실시양태에서, 식품 제품, 약물, 또는 식이 보충제는 또한 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유 이외에도 프로바이오틱제(probiotic agent)를 포함할 수 있다. 프로바이오틱제는 건강에 유익한 영향을 줄 수 있는 살아있는 박테리아를 포함한다. 다양한 실시양태에서 사용될 수 있는 프로바이오틱제의 예로는 락트산 박테리아, 예컨대 락토바실루스 불가리쿠스(*Lactobacillus bulgaricus*), 락토바실루스 아시도필루스(*Lactobacillus acidophilus*), 락토바실루스 람노수스(*Lactobacillus rhamnosus*), 락토바실루스 카세이(*Lactobacillus casei*), 락토바실루스 존소니이(*Lactobacillus johnsonii*), 락토바실루스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*), 락토바실루스 써모필루스(*Lactobacillus thermophilus*), 락토바실루스 레우테리이(*Lactobacillus reuteri*), 및 비피도박테리아(*bifidobacteria*), 예컨대 비피도박테리움 인판티스(*Bifidobacterium infantis*) 및 비피도박테리움 애니말리스(*Bifidobacterium animalis*)를 포함한다. 사용될 수 있는 다른 프로바이오틱스로는 바실루스 코아글란스(*Bacillus coagulans*), 사카로미세스 보울라르디(*Saccharomyces boulardii*), 사카로미세스, 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*), 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 및 바실루스 균주를 포함한다.

[0024] 일부 실시양태에 따라, 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유는 원하는 결과, 예컨대 위장 박테리아 수준 변화 및/또는 건강상의 이점을 달성하는 데 효과적인 양으로 섭취될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 양은 약 1 g/일 내지 약 50 g/일, 또는 약 7 g/일 내지 약 21 g/일이다. 일부 실시양태에서, 상기 1일량은 약 1일, 2일, 3일, 4일, 1주, 2주, 3주, 또는 1개월 이상 동안 매일 섭취될 수 있다. 1일량은 1일 1회로 섭취될 수 있거나, 또는 동량이거나 그러지 않을 수도 있는 2 또는 3회 분량으로 분할될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1일량은 식사와 함께, 또는 식사 성분으로서, 예를 들어 아침, 점심, 및/또는 저녁 식사를 비롯한, 예컨대 1, 2, 또는 3회의 식사와 함께 섭취될 수 있다. 예를 들어, 1일량 전부 매일 아침 식사와 함께 섭취될 수 있고, 아침 식사용 식품, 예컨대 즉석 섭취용 시리얼로서 섭취될 수 있다. 다른 실시양태에서, 1일량 모두 또는 그의 일부는, 예컨대 간식 형태로 식사 중간에 섭취될 수 있다.

[0025] 예컨대, 식품, 약물 또는 식이 보충제 중 적절량의 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유를 섭취함으로써, 장내 미생물 군집에의 유익한 변화를 달성할 수 있다. 본 발명의 실시양태는 폴리텍스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유를 섭취한 개체의 위장계에서 유익한 박테리아의 비율을 증가시키는 데, 유해 박테리아의 비율을 감소시키는 데, 및/또는 박테리아의 비를 유익하게 개선시키는 데 효과적일 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 박테리아의 비율은 달리 명시되지 않는 한, 측정된 박테리아 모두와 비교하여 그에 상대적인 박테리아 비율(%)로 나타낸다. 박테리아의 비율은 가장 용이하게는 (예컨대, PCR 및 파이로시퀀싱, 16S 분석, 일루미나 서열분석, 및 생거(Sanger) 서열분석을 포함하나, 이에 한정되지 않는 서열분석에 의해) 분변 중의 박테리아를 정량화함으로써 측정될 수 있고, 이로써 장 전체 중의 비율을 나타낼 수 있다. 별법으로, 박테리아의 비율은 장을 샘플링함으로써 측정될 수 있지만, 그 결과는 샘플의 위치에 따라 달라질 수 있다.

[0026] 일부 실시양태에서, 특정 박테리아, 예컨대 악티노박테리아(*Actinobacteria*)의 비율은 감소된다. 특히, 비피도박테리아세아에(*Bifidobacteriaceae*) 및 코리오박테리아세아에의 비율은 감소될 수 있다.

[0027] 일부 실시양태에서, 특정 박테리아, 예컨대 락토바실라세아에(*Lactobacillaceae*)의 비율은 증가된다. 증가될 수 있는 다른 박테리아로는 클로스트리디아세아에(*Clostridiaceae*), 베일로넬라세아에(*Beilinneillaceae*), 및 베루코마이크로비아세아에(*Verrucomicrobiaceae*)를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 예컨대 프로테오박테리아(*Proteobacteria*) 문의 박테리아와 같이, 한 문의 일부 박테리아 과의 비율은 (문 그 자체에 대해 상대적으로) 증가될 수 있는 반면, 나머지는 감소될 수 있다. 예를 들어, 히포마이크로비아세아에(*Hypomicrobiaceae*)는 감소될 수 있는 반면, 알칼리게나세아에(*Alcaligenaceae*)는 증가될 수 있다.

[0029] 파에칼리박테리움, 파스코락토박테리움(*Phascolarctobacterium*), 디알리스터(*Dialister*), 클로스트리디움(*Clostridium*), 아케르만시아(*Akkermansia*), 및 락토바실루스를 비롯한, 퍼미미쿠테스(*Firmicutes*) 문 중의 특

정의 박테리아 속은 증가될 수 있다. 루미노코쿠스(*Ruminococcus*), 유박테리움(*Eubacterium*), 도레아(*Dorea*), 코프로코쿠스(*Coprococcus*), 및 오실로스파라(*Oscillospira*)를 비롯한, 퍼르미ку테스 문 중의 다른 박테리아 속은 감소될 수 있다.

[0030] 본 발명의 실시양태는 비피도박테리움 종(*Bifidobacterium spp.*)의 비율을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비피도박테리움 종의 비율을 대략 1 로그만큼 증가시킬 수 있고, 상기 증가를 사용하여 결장 건강을 증진시킬 수 있다.

[0031] 건강 유지를 위해, 특정의 건강상/의학상의 이점을 위해서 뿐만 아니라, 건강상/의학상의 이점 유지를 위해 본 발명의 실시양태로부터 유발되는 박테리아 수준 조절을 사용할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 위장 베일로넬라세아에의 비율은 증가된다. 베일로넬라세아에는 장내 담즙염 및 담즙산의 탈접합과 관련이 있는데, 이는 상기 염의 가용성을 감소시킴으로써 염이 더 낮은 수준으로 흡수되게 한다. 그러므로, 베일로넬라세아에의 비율을 증가시킴으로써, 담즙염의 흡수를 감소시킬 수 있고, 이로써 혈청 콜레스테롤 수준은 저하시킬 수 있고, 이를 사용하여 혈청 콜레스테롤 상승을 치료 또는 예방할 수 있다. 베일로넬라세아에는, 예를 들어 약 1.6~2.6배, 또는 약 1.9~2.3배 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 50% 이상 만큼, 예컨대 약 50% 내지 약 150% 만큼 증가된다.

[0032] 일부 실시양태에서, 코리오박테리아세아에 과 박테리아의 위장 비율은 감소된다. 코리오박테리아세아에는 간 트리클리세리드, 글리코겐 및 글루코스 증가와 강력한 연관 관계가 있으며, 코리오박테리아세아에 과의 특정 박테리아와 비-HDL 혈장 콜레스테롤 및 콜레스테롤 흡수 사이에는 상관관계가 존재한다. 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, 상기와 같은 상관관계는 장간 순환 증가를 통해 담즙산을 변환시키고 콜레스테롤 대사에 영향을 줄 수 있는 코리오박테리아세아에의 능력에 관한 것일 수 있다. 그러므로, 코리오박테리아세아에의 비율을 감소시키는 본 발명의 실시양태를 사용하여 혈청 콜레스테롤 수준을 저하시킬 수 있거나, 또는 혈청 콜레스테롤 상승을 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코리오박테리아세아에의 비율은 약 2.9 내지 약 3.5배만큼 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코리오박테리아세아에의 비율은 약 49% 이상 만큼, 예컨대 약 49% 내지 약 87% 만큼 감소될 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 파에칼리박테리움의 위장 비율은 증가되며, 특히 항염증성 특성을 가지는 것으로 알려져 있는 파에칼리박테리움 프라우스니치이의 비율은 증가된다. 파에칼리박테리움의 비율은 약 1.02배 내지 약 1.34 배, 또는 약 1.16배 내지 약 1.23배만큼 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 2% 이상 만큼, 예컨대 약 2% 내지 약 35% 만큼 증가될 수 있다. 그러므로, 염증, 예컨대 염증성 장 질환 (IBD) 및 크론병을 비롯한 위장 장애 예방 또는 치료를 위해 파에칼리박테리움 프라우스니치이의 비율을 증가시킬 수 있다. 파에칼리박테리움 프라우스니치이의 항-염증성 효과는 IFN γ 생산 감소 및 결장 PPAR γ 발현 상향조절에 의해 매개될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 실시양태를 사용하여 IFN γ 생산을 감소시키고 결장 PPAR γ 발현을 상향조절시킴으로써 장 염증을 예방 또는 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 파에칼리박테리움 프라우스니치이의 비율은 약 1.15배 내지 약 1.58배, 또는 약 1.3배 내지 약 1.4배만큼 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 파에칼리박테리움 프라우스니치이의 비율은 약 15% 만큼, 예컨대 약 15% 내지 약 60% 만큼 증가될 수 있다.

[0034] 비율이 본 발명의 실시양태에서 증가될 수 있는 로세부리아(*Roseburia*) 종은 건강한 개체 및 이환된 개체에서 장에 유익한 효과를 미치는 것과 관련이 있다. 예를 들어, 로세부리아 종은 리놀레산으로부터 공액 리놀레산을 형성할 수 있는 고도한 능력을 가지며, 이는 건강상 이점이 된다. 추가로, 로세부리아 종 및 에프. 프라우스니치이 둘 모두 기질로서 아세테이트를 사용하여 부티레이트를 생산하며, 이 또한 장 건강에 영향을 미친다. 그러므로, 본 발명의 실시양태를 사용하여 로세부리아 종 및 에프. 프라우스니치이의 비율을 증가시킴으로써 장 건강을 증진시킬 수 있다.

[0035] 일부 실시양태에서, 베일로넬라세아에, 코리오박테리아세아에 및/또는 에프. 프라우스니치이의 비율을 조절하여 특정 질환에서 장내 세균 불균형을 막거나 보정할 수 있다.

[0036] 본 발명의 실시양태는 특정 위장 박테리아의 비율을 조절함으로써 분변 중 부패성 화합물의 수준을 감소시킬 수 있다. 상기 부패성 화합물은 장암과 연관이 있으며, 결장 상피에 손상을 유발할 수 있고, 이는 종양 성장 촉진제가 된다. 그러므로, 본 발명의 실시양태를 사용하여 부패성 화합물의 수준을 감소시킴으로써 장암, 예컨대 결장암 또는 직장암의 위험을 감소시킬 수 있다. 본 발명의 실시양태에 의해 감소될 수 있는 부패성 화합물로는 암모니아, 폐놀, 인돌, 및 분지 쇠 지방산 (이소부티레이트, 이소발레레이트, 및 발레레이트)을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 또한 희석 효과를 내면서, 이를 통해 부패성 화합물과 장 상피 사이의 접촉을 감소시키면서, 분변 생산량을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리덱스트로스 및/또는 가용성 옥수수 섬유 섭취에

의해 발효 대사산물은 조정될 수 있다. 그러므로, 다양한 실시양태를 사용하여 단백질 발효의 부작용을 상쇄시킬 수 있다.

[0037] 실험부

[0038] 25명의 건강한 남성 (그 중 21명이 본 연구를 마침)으로 이루어진 하나의 군을 무작위로 3개의 군: 대조군; 보충 폴리덱스트로스 섭취군 ("PDX 군"); 및 보충 가용성 옥수수 섬유 섭취군 ("SCF 군")으로 나누었다. 참가자 모두 21일 동안 하루에 3개의 스낵바를 매 식사당 1개씩 섭취하였다. 대조군의 스낵바는 어떤 섬유도 포함하지 않았다. PDX 군의 스낵바는 7 g의 폴리덱스트로스로, 하루 총 21 g의 폴리덱스트로스를 포함하였다. SCF 군의 스낵바는 7 g의 가용성 옥수수 섬유로, 하루 총 21 g의 가용성 옥수수 섬유를 포함하였다.

[0039] 참가자가 섭취한 스낵바의 조성을 하기 표 1에 제시되어 있다. 스낵바에서 사용된 폴리덱스트로스는 1 kcal/g 의, 테이트 & 라일 인그레디언츠(Tate & Lyle Ingredients: 미국 일리노이주 디케이터)로부터 입수된 리테스 II(Litesse II)®였다. 스낵바에서 사용된 가용성 옥수수 섬유는 70% 이상의 가용성 섬유 (dsb, 건조 고체 기준), 최대 20%의 당을 함유하는, 2 kcal/g의, 테이트 & 라일 인그레디언츠 미국 일리노이주 디케이터)로부터 입수된 프로미토® 솔루블 콘 파이버 70(Promitor® Soluble Corn Fiber 70)이었다.

표 1

	대조군 바(%)	PDX 군 바(%)	SCF 군 바(%)
옥수수 시럽	70	22	0
폴리덱스트로스	0	53	0
가용성 옥수수 섬유	0	0	54
액상 당/말토덱스트린	17	8	36
오일/레시틴	5	5	5
당	2	7	0
글리세린	5	4	4
향미제	1	1	1

[0040]

[0041] 섬유 함량 차이를 제외하면, 3가지 바는 화학적으로 매우 유사하였다. 참가자가 섭취한 스낵바의 영양 성분 비교는 하기 표 2에 제시되어 있다.

표 2

	대조군 바	PDX 군 바	SCF 군 바
칼로리	398/100g	381/100g	380/100g
탄수화물	78.6%	81.7%	80.0%
수분	9.03%	9.23%	10.33%
단백질	3.65%	3.77%	3.52%
총 식이 섬유	0.90%	0.60%	1.40%
불용성 섬유	0.70%	0.20%	0.30%
가용성 섬유	0.20%	0.40%	1.10%
저항성 올리고사카라이드	0.10%	18.60%	16.70%
물 활성	0.489	0.475	0.531
바 1개당 섬유 (g)	0.42	8.064	7.602

[0042]

[0043] 16일 동안의 적응기 후, 실험 마지막 5일 동안 각 군에 대해 분변을 수집하였다. 새 샘플의 중량을 측정하고, pH를 측정하고, 박테리아 DNA 추출을 위해 미생물상 서브샘플을 제거하였다. 이어서, 새 샘플을 -20°C에서 냉동시키고, 미생물상 서브샘플을 -80°C에서 보관하였다.

[0044] 실시예 1

[0045] 문헌 [B. M. Vester Boler et al., Digestive physiological outcomes related to polydextrose and soluble maize fibre consumption by healthy adult men, British Journal of Nutrition (2011) p. 1-8] (상기 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기술된 바와 같이, 분변 주성분 분석을 수행하였다. 상기 분석 결과는 평균값으로 하기 표 3에 제시되어 있다.

표 3

	대조군	PDX 군	SCF 군	SEM	P
최종 생성물 ($\mu\text{mol/g}$ DM 대변)					
암모니아	137.5	97.5	117.0	7.82	<0.0001
4-메틸 폐놀	1.5	0.6	0.9	0.20	0.003
2,3-메틸 인돌	0.3	0.3	0.3	0.11	0.72
인돌	1.0	0.3	0.5	0.17	0.003
이소부티레이트	9.1	5.3	6.5	0.88	<0.0001
이소발레레이트	10.4	5.7	6.9	0.99	<0.0001
발레레이트	10.7	7.6	9.0	1.17	0.005
총 BCFA	30.3	18.6	22.4	2.76	<0.0001
아세테이트	320.3	272.3	351.6	24.95	0.02
프로피오네이트	97.3	74.0	101.6	10.48	0.008
부티레이트	93.8	60.5	81.0	9.13	0.005
총 SCFA	511.4	407.0	534.0	41.96	0.018
비율					
아세테이트	0.63	0.68	0.67	0.01	<0.0001
프로피오네이트	0.19	0.18	0.19	0.01	0.097
부티레이트	0.18	0.15	0.15	0.006	0.005

[0046]

[0047] 분변 암모니아 농도는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 감소되었고, 가장 큰 감소는 PDX 군에서 이루어졌다는 것을 상기 표 3으로부터 알 수 있었다. 유사하게, 분변 발레레이트 농도는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 더 낮았고, 가장 큰 감소는 PDX 군에서 이루어졌다. 분변 4-메틸페놀, 인돌, 이소부티레이트, 이소발레레이트 및 총 분지쇄 지방산 (BCFA) 농도는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 감소되었다. 분변 아세테이트, 프로피오네이트, 및 부티레이트는 PDX 군에서 감소되었다.

[0048]

실시예 2

[0049]

특이적인 프라이머를 사용하여 정량적 PCR 분석을 수행함으로써 각 분변 샘플 중의 *이. 콜라이* (*E. coli*), 비피도박테리움 속 및 락토바실루스 속을 정량화하였다. 각 샘플 내에서 각 박테리아 군에 대해 3중으로 증폭을 수행하였다. 증폭을 위해, 2X SYBR 그린 PCR 마스터 믹스(2X SYBR Green PCR Master Mix), 15 pmol씩의 각 프라이머, 및 5 ng의 주형 DNA를 함유하는 총 부피 10 μl 를 사용하였다. 각 박테리아의 순수 배양을 사용하여 표적 종으로부터 3중으로 일련의 5배 희석액을 수득하였다. 택맨 ABI 프리즘 7900HT 시퀀스 디텍션 시스템(Taqman ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System)을 사용하여 분변 DNA 샘플과 함께 각 일련의 희석액으로부터의 DNA를 증폭시켰다. 각각의 표적 박테리아를 플레이팅함으로써 일련의 희석액의 각 표적 곡선의 콜로니-형성 단위를 측정하였다. 분변 샘플로부터 표적 박테리아 DNA를 정량화 (분변 1 g당 콜로니 형성 단위)하기 위해, 표준 곡선에 대하여 사이클 임계값을 플롯팅하였다. 결과는 하기 표 4에 제시되어 있으며, 그 값은 분변 1 g DM (건조물)당 콜로니 형성 단위 (로그)의 평균값으로 표시되어 있다.

표 4

	대조군	PDX 군	SCF 군	SEM	P
비피도박테리움 종	6.9	7.7	8.2	0.61	0.03
락토바실루스 종	10.1	10.1	10.5	0.69	0.64
에스케리키아 콜라이	8.9	8.6	9.5	0.47	0.22

[0050]

[0051] 비피도박테리움 종의 농도는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 더 높았고, 가장 큰 증가는 SCF 군에서 이루어졌다는 것을 알 수 있었다. 비피도박테리움 종은 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 대략 1 로그 정도 증가하였다. 분변 락토바실루스 종 또는 *이. 콜라이* 농도에 있어서 상기 군들 간에는 유의한 차이는 없었다.

[0052]

실시예 3

[0053]

반복식 비드 비팅 + 칼럼 방법을 사용하여 QIAamp DNA 분변 미니 키트 (큐아젠(Qiagen: 미국 캘리포니아주 발렌시아))를 사용하여 박테리아 DNA 추출을 수행하였다. 나노드롭(NanoDrop) ND-1000 분광광도계 (나노드롭 테크놀로지스(NanoDrop Technologies: 미국 텔라웨어주 월밍턴))를 사용하여 분변 DNA를 정량화하였다. 수집 기간

동안 각 대상체의 3개의 새 샘플로부터 추출된 DNA를 모으고, 20 ng/ μ l로 희석시키고, 프리캐스트된 E-겔® EX 젤 1%(E-Gel® EX Gel 1%) (인비트로젠(Invitrogen: 미국 캘리포니아주 칼즈베드))를 사용하여 전기영동을 이용함으로써 게놈 DNA 품질을 평가하였다. 바코딩된 프라이머를 사용하여 16S rRNA 유전자의 가변 영역 V4-V6을 증폭시켰다. 바코딩된 프라이머는 정방향 '링커A' 서열 (5'-CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAG) 및 역 '링커B' 서열 (5'-CTATGCGCCTGCCAGCCCCGTCAG), 각 샘플에 대해 독특한 다중 식별자 (MID), 및 16S rRNA 유전자의 V4-V6 영역에 대한 유박테리아-특이 서열을 포함하였다. 16S 범용 유박테리아 프라이머 530F (5'-GTGCCAGCMGCNGCGG) 및 1100R (5'-GGGTTNGNTCGTTG)을 사용하여 16S rRNA (24)의 600-bp 영역을 증폭시켰다. 바코딩된 정방향 프라이머, 바코딩된 역 프라이머, dNTP 믹스, MgCl₂를 함유하는 패스트스타트(FastStart) 10x 완충제, 패스트스타트 HiFi 폴리머라제 및 게놈 DNA를 사용하여 각 샘플에 대한 PCR 반응을 수행하였다. AM퓨어(AMPure) XP 비드 (베크만 쿰터, 인크.(Beckman-Coulter, Inc.: 미국 캘리포니아주 브레아))를 사용하여 PCR 앰플리콘을 추가로 정제하고, DNA 농도 및 품질을 다시 측정하였다. 454 게놈 서열분석기 및 FLX 티타늄 시약 (로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science: 미국 인디애나주 인디애나폴리스))을 사용하여 파이로시퀀싱하기 위해 앰플리콘을 동물량 비로 조합하여 DNA 풀을 생성하였다. 품질이 불량한 리드 및 프라이머 이량체는 제거하였다.

[0054]

전체 박테리아 다양성을 예측하기 위해 서열을 선별하였다. 최고 평균 품질 점수에 기초하여 각 샘플로부터 총 4,500 +/- 100개의 정화된 서열을 선별하고, 250 bp로 절사하였다. 배향된 530F 및 1100R 둘 모두를 비롯한 Phred25 품질 리드를 사용하여 박테리아 ID 군집 구조를 평가하고, 절사한 후, 원치않는 서열을 고갈시켰다. 크라켄(Kraken)을 사용하여 최종 서열 데이터 (총 500,588개의 서열, 각 대상체당 8,600씩)를 >350,000개의 고품질의 16S 박테리아 및 고세균 서열 뿐만 아니라, 품질 대조 서열을 포함하도록 NCBI로부터 큐레이팅된 01-11-11 버전의 데이터베이스에 대해 평가하였다. 상위 히트 지정에 기초하여 블라스트 출력 결과(Blast output)를 편집하여 각 분류 수준으로 파일 비율(%)을 작성하였다. 95% 유사성의 조작 분류 단위 (OTU), 존재도 기반 범위 추정 (ACE), 및 다양도 및 색논 지수(Shannon Index)의 편향 보정된 카오(Chao) 1 풍부도 추정을 수행하였다. 대조군, PDX 군 및 SCF 군 사이에 어떤 유의한 차이도 없는 것으로 나타났다. 따라서, 상기 군들 사이에 전반적인 분변 박테리아 다양성에 있어서 차이는 없었다.

[0055]

하기 표 5에는 각 시험군의 분변 중에 존재하는 박테리아 문 및 상기 문에 포함된 박테리아 과 (서열 비율(%))로 표시)가 제시되어 있다. 제시된 수치는 평균±표준 오차를 나타낸다. 상기 데이터는 또한 도 1에도 그려져 제시되어 있는데, 여기서 유의한 차이가 존재하는 곳은 별표로 표시되어 있다. 모든 군에서 피르미쿠테스 문이 가장 일반적이고, 시험군들 사이에는 어떤 유의한 차이는 없다는 것을 알 수 있었다. 그러나, 피르미쿠테스, 클로스트리디아세아에, 베일로넬라세아에, 및 락토바실라세아에는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 증가하였다. 라크노스피라세아에(*Lachnospiraceae*)는 오직 PDX 군에서만 감소한 반면, 유박테리아세아에(*Eubacteriaceae*)는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 감소하였다.

[0056]

악티노박테리아 문은 PDX 및 SCF 군에서 감소하였고, 비피도박테리아세아에 및 코리오박테리아세아에 과 둘 모두는 상기 두 군 모두에서 감소하였다. 프로테오박테리아 문은 오직 SCF 군에서만 증가하였다. 그러나, 프로테오박테리아 중에서, 히포마이크로비아세아에는 오직 PDX 군에서만 감소하였고, 알칼리케나세아에는 오직 SCF 군에서만 증가하였다. 베루코마이크로비아(*Verrucomicrobia*) 문은 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 증가하였고, PDX 군에서 좀 더 큰 증가가 이루어졌다.

표 5

	NFC	PDX	SCF	P^1
페르미쿠테스	93.23 ± 1.33	92.74 ± 1.36	94.47 ± 1.36	0.3966
루미노코카세아에	40.74 ± 1.69	40.07 ± 1.71	38.49 ± 1.71	0.2157
클로스트리디아세아에	10.09 ± 1.18 ^a	14.88 ± 1.19 ^b	16.25 ± 1.19 ^b	<0.0001
클로스트리디알레스 ²	11.87 ± 1.25	11.58 ± 1.26	10.87 ± 1.26	0.4419
라크노스파라세아에	12.98 ± 1.01 ^b	10.89 ± 1.03 ^a	13.13 ± 1.03 ^b	0.0056
유박테리아세아에	11.46 ± 1.19 ^b	7.24 ± 1.20 ^a	6.34 ± 1.20 ^a	<0.0001
베일로렐라세아에	2.68 ± 0.68 ^a	5.17 ± 0.69 ^b	6.15 ± 0.69 ^b	<0.0001
에리시펠로트리카세아에	2.01 ± 0.68	1.78 ± 0.68	1.71 ± 0.68	0.2153
오실로스파라세아에	0.39 ± 0.12	0.44 ± 0.12	0.34 ± 0.12	0.3989
락토바실랄레스 ³	0.22 ± 0.04 ^b	0.10 ± 0.04 ^a	0.08 ± 0.04 ^a	0.0223
락토바실라세아에	0.31 ± 0.11 ^a	0.28 ± 0.11 ^a	0.48 ± 0.11 ^b	0.0230
악티노박테리아	3.45 ± 0.61 ^b	1.55 ± 0.62 ^a	1.86 ± 0.62 ^a	0.0001
비피도박테리아세아에	2.55 ± 0.57 ^b	1.25 ± 0.58 ^a	1.61 ± 0.58 ^a	0.0019
코리오박테리아세아에	0.91 ± 0.14 ^b	0.31 ± 0.14 ^a	0.26 ± 0.14 ^a	<0.0001
프로테오박테리아	1.74 ± 0.30 ^a	1.75 ± 0.30 ^a	2.82 ± 0.30 ^b	0.0045
엔테로박테리아세아에	0.19 ± 0.11	0.04 ± 0.11	0.27 ± 0.11	0.1106
히포마이크로비아세아에	0.89 ± 0.17 ^b	0.61 ± 0.17 ^a	0.68 ± 0.17 ^{ab}	0.0314
알칼리케나세아에	0.42 ± 0.29 ^a	0.81 ± 0.29 ^a	1.44 ± 0.30 ^b	0.0004
베루코마이크로비아	1.08 ± 1.20 ^{ab}	3.54 ± 1.22 ^b	0.41 ± 1.22 ^a	0.02
베루코마이크로비아세아에	1.08 ± 1.20 ^{ab}	3.54 ± 1.22 ^b	0.41 ± 1.22 ^a	0.02
박테로이데스	0.45 ± 0.10	0.34 ± 0.10	0.43 ± 0.10	0.4196
박테로이디세아에	0.19 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.4932

¹ 터키 사후 검정을 이용한 ANOVA.² 클로스트리디알레스 목 내의 미지의 과.³ 락토바실랄레스 목 내의 미지의 과.^{a,b} 같은 줄에서 공통된 위첨자 문자를 공유하지 않는 것의 평균은 상이하다($P<0.05$).

[0057]

[0058]

하기 표 6에는 각 군의 박테리아 속에 의한 박테리아의 특징 (서열 비율(%)로 표시)이 규명되어 있다. 제시된 데이터는 평균±표준 오차를 나타낸다. 파에칼리박테리움, 클로스트리디아세아에내 미지의 속, 파스코락토박테리움 및 디알리스터의 비율은 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 증가한 것을 알 수 있었다. 대조적으로, 클로스트리디움 및 아케르만시아는 오직 PDX 군에서만 증가하였고, 락토바실루스는 오직 SCF 군에서만 증가하였다. 루미노코쿠스, 유박테리움, 도레아, 코프로코쿠스, 비피도박테리움, 및 코리오박테리움(*Coriobacterium*)은 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 감소되었다. 오실로스파라는 오직 SCF 군에서만 감소되었다.

표 6

	대조군	PDX 군	SCF 군	P^1
페르미쿠테스				
파에칼리박테리움	20.72 ± 2.25 ^a	24.06 ± 2.78 ^b	25.49 ± 2.28 ^b	0.0022
루미노코쿠스	13.08 ± 0.91 ^b	9.22 ± 0.92 ^a	7.68 ± 0.92 ^a	<0.0001
유박테리움	11.83 ± 1.26 ^b	7.55 ± 1.27 ^a	6.87 ± 1.27 ^a	<0.0001
클로스트리디아세아에 ²	1.96 ± 0.98 ^a	5.32 ± 0.99 ^b	8.02 ± 0.99 ^b	<0.0001
클로스트리디움	8.11 ± 0.72 ^a	9.50 ± 0.73 ^b	8.26 ± 0.73 ^a	0.0182
로세부리아	8.77 ± 0.97 ^{ab}	7.42 ± 0.99 ^a	9.78 ± 0.99 ^b	0.0058
서브돌리그라눌룸	4.42 ± 0.66	4.18 ± 0.66	3.84 ± 0.66	0.3379
오실로스파라	2.19 ± 0.56 ^b	2.28 ± 0.57 ^b	1.44 ± 0.57 ^a	0.0113
파스코락토박테리움	1.51 ± 0.50 ^a	2.30 ± 0.50 ^b	2.80 ± 0.50 ^b	0.0002
아케르만시아	1.08 ± 1.19 ^a	3.54 ± 1.22 ^b	0.41 ± 1.22 ^a	0.02
도레아	1.40 ± 0.21 ^b	0.69 ± 0.21 ^a	0.72 ± 0.21 ^a	<0.0001
디알리스터	0.97 ± 0.78 ^a	2.35 ± 0.79 ^b	2.87 ± 0.79 ^b	0.0007
코프로코쿠스	0.58 ± 0.09 ^b	0.42 ± 0.09 ^a	0.36 ± 0.09 ^a	0.0035
락토바실루스	0.30 ± 0.11 ^a	0.27 ± 0.11 ^a	0.47 ± 0.11 ^b	0.0241
악티노박테리아				
비피도박테리움	2.54 ± 0.57 ^b	1.25 ± 0.57 ^a	1.60 ± 0.57 ^a	0.0019
코리오박테리움	0.76 ± 0.14 ^b	0.23 ± 0.14 ^a	0.22 ± 0.14 ^a	0.0003
박테로이데스				
박테로이데스	0.19 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.4932

¹ 터키 사후 검정을 이용한 ANOVA.² 클로스트리디아세아에 과 내의 미지의 속.^{a,b} 같은 줄에서 공통된 위첨자 문자를 공유하지 않는 것의 평균은 상이하다($P<0.05$).

[0059]

[0060]

하기 표 7에는 박테리아 종에 대한 데이터 (서열 비율(%)로 표시)가 제시되어 있다. 파에칼리박테리움 프라우스니치이는 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 증가되었다. 유박테리움 렉탈레(*Eubacterium rectale*), 유박테리움 할리이(*Eubacterium halii*), 루미노코쿠스 종 및 비피도박테리움 종은 PDX 및 SCF 군 둘 모두에서 감소되었다. 로세부리아 종은 오직 SCF 군에서만 증가하였다. 클로스트리디움 렙툼(*Clostridium leptum*)은 오직 PDX 군에서만 증가하였다.

표 7

	처리 ²			
	NFC	PDX	SCF	P ¹
파에칼리박테리움 종 ²	12.15 ± 1.55	12.74 ± 1.56	13.48 ± 1.56	0.3789
파에칼리박테리움 프라우스니치이	8.57 ± 1.51 ^a	11.38 ± 1.52 ^b	12.05 ± 1.52 ^b	<0.0001
클로스트리디알레스 종	10.98 ± 1.26	10.84 ± 1.27	10.04 ± 1.27	0.4406
클로스트리디아세아에 종	1.96 ± 0.98 ^a	5.32 ± 0.99 ^b	8.02 ± 0.99 ^b	<0.0001
클로스트리디움 종	5.57 ± 0.71	6.87 ± 0.72	5.57 ± 0.72	0.0595
클로스트리디움 렙툼	0.32 ± 0.12 ^a	0.82 ± 0.12 ^b	0.66 ± 0.12 ^a	<0.0001
루미노코쿠스 종	9.83 ± 0.74 ^b	6.61 ± 0.74 ^a	5.52 ± 0.74 ^a	<0.0001
루미노코쿠스 브로마이	1.17 ± 0.31	1.14 ± 0.32	0.99 ± 0.32	0.6421
유박테리움 렉탈레	8.78 ± 1.26 ^b	4.81 ± 1.27 ^a	4.42 ± 1.27 ^a	<0.0001
유박테리움 할리이	0.55 ± 0.08 ^b	0.39 ± 0.08 ^a	0.30 ± 0.08 ^a	<0.0001
로세부리아 종	4.68 ± 0.49 ^a	4.26 ± 0.50 ^a	6.45 ± 0.50 ^b	<0.0001
로세부리아 인테스티널리스	2.49 ± 0.63	2.00 ± 0.63	2.01 ± 0.63	0.4295
로세부리아 파에시스	1.27 ± 0.26	0.91 ± 0.27	0.95 ± 0.27	0.0587
서브돌리그라눌룸 종	3.28 ± 0.66	3.20 ± 0.67	0.99 ± 0.32	0.6421
비피도박테리움 종	1.90 ± 0.42 ^b	0.91 ± 0.42 ^a	1.12 ± 0.42 ^a	0.0023

¹ 터키 사후 검정을 이용한 ANOVA² "종"으로 표시된 박테리아의 비율은 공지된 구성원을 포함하지 않는다.^{a,b} 같은 줄에서 공통된 위첨자 문자를 공유하지 않는 것의 평균은 상이하다(P<0.05).

[0061]

[0062] 실시예 4

실시예 1의 분변 주성분 분석 및 분변에 존재하는 주요 박테리아 과에 대한 결과를 플롯팅하였고, 이는 도 2a 및 2b에 각각 점수 및 로딩 플롯으로 제시되어 있다. 도 2a에 제시되어 있는 점수 플롯은 대조군과 비교하여 두 시험군에 대한 뚜렷이 다른 분리 또는 클러스터링 데이터가 제시되어 있다. 도 2b에 제시된 로딩 플롯에서, 번호로 표시된 선은 하기 박테리아 과를 나타낸다: 1, 클로스트리디아세아에; 2, 클로스트리디알레스; 3, 박테로이디아세아에; 4, 베일로넬라세아에; 5, 루미노코카세아에; 6, 비피도박테리아세아에; 7, 라크노스피라세아에; 8, 유박테리아세아에; 9, 코리오박테리아세아에; 10, 알칼리게나세아에; 11, 히포마이크로비아세아에; 12, 락토바실라세아에; 13, 섬유; 14, 총 섭취량; 15, 칼로리; 16, 단백질 섭취량; 17, 탄수화물 섭취량; 18, 총 지방 섭취량; 19, 포화 지방 섭취량; 20, 분변 암모니아; 21, 분변 폐놀; 22, 분변 인돌; 23, 분변 아세테이트; 24, 분변 프로피오네이트; 25, 분변 이소부티레이트; 26, 분변 부티레이트; 27, 분변 이소발레레이트; 28, 분변 발레레이트; 29, 분변 총 단쇄 지방산; 30, 분변 총 분지 쇄 지방산.

도 2a 및 2b의 데이터는 3가지 뚜렷이 다른 클러스터의 존재를 보여준다. 첫번째 클러스터는 전체 및 개별 대량 영양소 섭취 (단백질, 지방, 탄수화물), 분변 클로스트리디아세아에, 클로스트리디알레스, 박테로이디아세아에, 및 알칼리게나세아에를 포함하고, PC2에 의해서는 긍정적인 영향을 받았고, PC1에 의해서는 부정적인 영향을 받았다. 두번째 클러스터는 분변 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 총 단쇄 지방산, 라크노스피라세아에, 루미노코카세아에, 유박테리아세아에, 및 락토바실라세아에를 포함하고, PC1에 의해서는 긍정적인 영향을 받았고, PC2에 의해서는 부정적인 영향을 받았다. 세번째 클러스터는 분변 분지 쇄 지방산, 암모니아, 폐놀, 인돌, 히포마이크로비아세아에, 및 코리오박테리아세아에를 포함하고, PC1 및 PC2 둘 모두에 의해서 긍정적인 영향을 받았다.

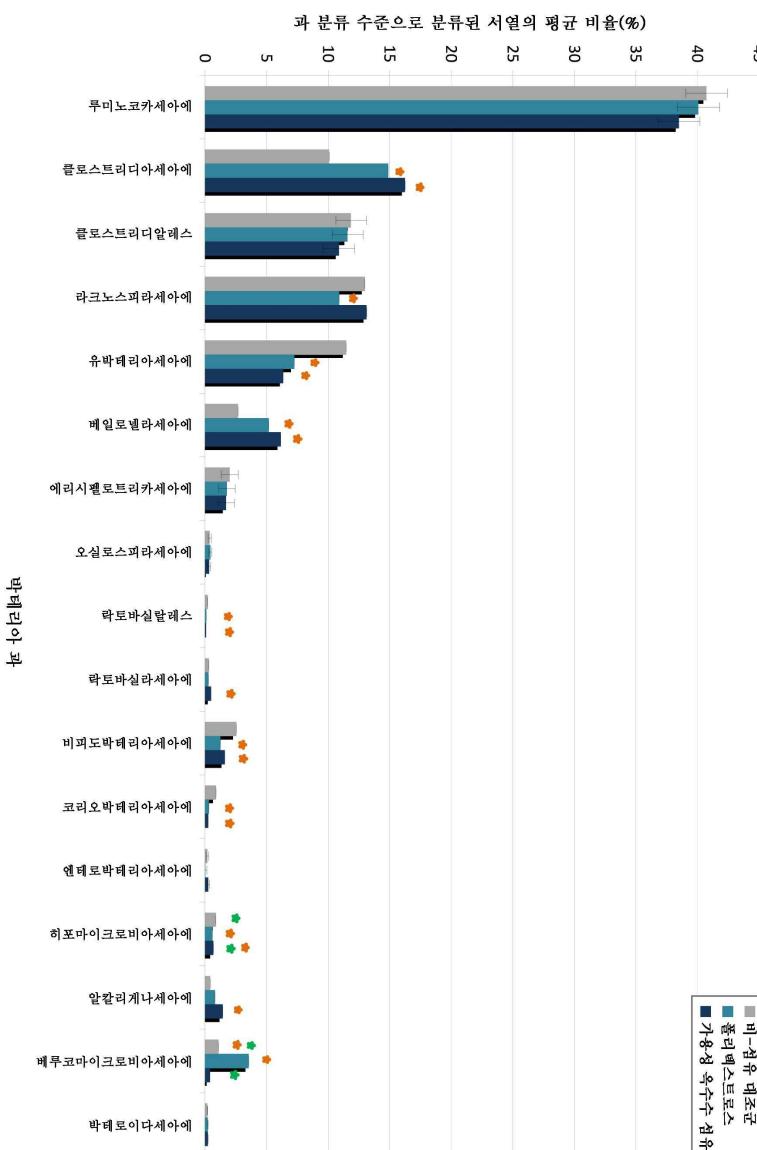
도 2b에 제시된 결과에 대한 추가 설명으로, 폴리텍스트로스 또는 가용성 옥수수 섬유 섭취에 관하여 다양한 상관관계를 관찰할 수 있었다. 예를 들어, PDX 군 및 SCF 군의 경우, 클로스트리디아세아에, 박테로이디아세아에, 베일로넬라세아에, 및/또는 알칼리게나세아에 증가, 및/또는 클로스트리디알레스 및/또는 비피도박테리아세아에 감소는 섬유 함량 및/또는 저항성 올리고사카라이드 증가와 관련이 있고/거나, 그에 의해 유발되었다. 유박테리아세아에, 코리오박테리아세아에, 및/또는 히포마이크로비아세아에 감소는 암모니아, 폐놀, 인돌, 이소부티레이트, 이소발레레이트, 발레레이트, 및/또는 분지 쇄 지방산 감소와 관련이 있고/거나, 그에 의해 유발되었다.

[0066] 추가로, PDX 군의 경우, 루미노코카세아에 및/또는 라크노스피라세아에 감소는 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 및 총 단쇄 지방산 함량 감소와 관련이 있고/거나, 그에 의해 유발되었다. SCF 군의 경우, 루미노코카세아에 감소 및/또는 락토바실라세아에 증가는 부티레이트 감소, 및/또는 아세테이트, 프로피오네이트, 및 총 단쇄 지방산 함량 증가와 관련이 있고/거나, 그에 의해 유발되었다.

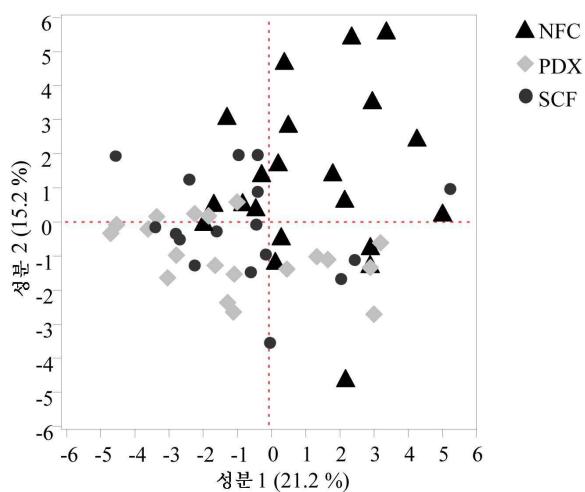
[0067] 상기 상세한 설명에서, 본 발명은 구체적인 실시양태를 참조로 하여 기술되었다. 그러나, 본 발명의 범주로부터 벗어남 없이 다양하게 수정 및 변형될 수 있다는 것을 이해할 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 바람직한 실시양태의 특징들 중 일부는 대체 사용 용도인 바람직한 본 발명의 실시양태에 반드시 포함되는 것은 아니다.

도면

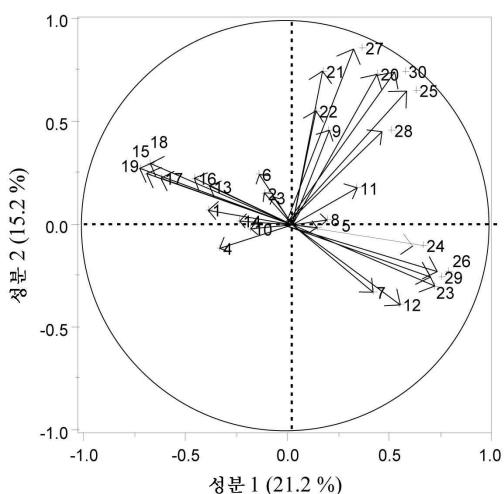
도면1



도면2a



도면2b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BOILEAU, Thomas W.;

BRULC, Jennifer;

MENON, Ravindranath Sreedhar; GENERAL MILLS, INC.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING GASTROINTESTINAL BACTERIA TO PROMOTE HEALTH

<130> 7642W001

<140> PCT/US12/63008

<141> 2012-11-01

<150> us 61/555,800

<151> 2011-11-04

<160> 4

<170> Patentin version 3.3
<210> 1
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Sequence is synthesized
<400> 1
cgtatgcct ccctcgcc atcag 25
<210> 2
<211> 25
<
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Sequence is synthesized
<400> 2
ctatgcgcct tgccagccccg ctcag 25

<210> 3
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Sequence is synthesized
<400> 3
gtgccagcmg cngcgg 16
<210> 4
<211> 14
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Sequence is synthesized
<400> 4
gggttngntc gttg 14