



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0094498
(43) 공개일자 2024년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/747 (2015.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/747 (2013.01)
A61P 13/10 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-0176820
(22) 출원일자 2022년12월16일
심사청구일자 2022년12월16일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
순천향대학교 산학협력단
충청남도 아산시 신창면 순천향로 22, 순천향대학교내
(72) 발명자
최해웅
서울특별시 성북구 오패산로16가길 40 (하월곡동, 꿈의숲푸르지오아파트) 107동 1101호
김영호
경기도 부천시 소향로 181 중동센트럴파크 푸르지오 104호 1704호
송창현
서울특별시 강남구 삼성로 212 (대치동 은마아파트) 20동 909호
(74) 대리인
위병갑

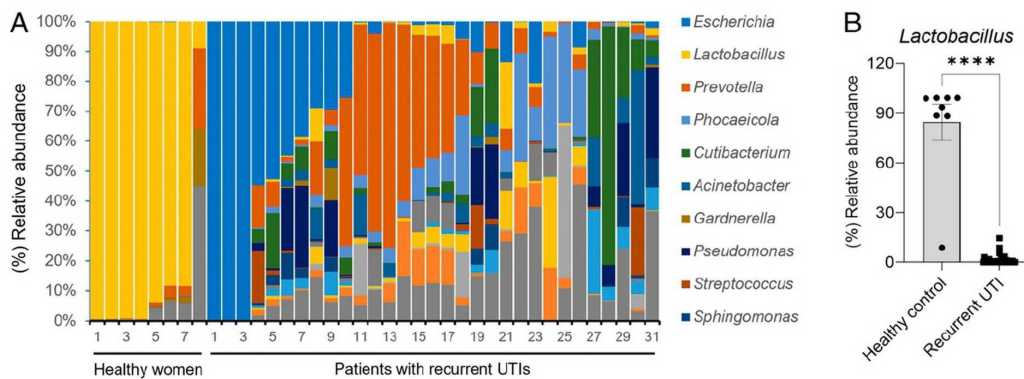
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 락토바실러스 크리스파투스 또는 이의 대사물질을 유효성분으로 포함하는 면역조절 또는 증강제

(57) 요약

본 발명은 락토바실러스 크리스파투스를 유효성분으로 포함하는 면역증강제에 관한 것으로, 본 발명의 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 또는 이의 배양산물인 락테이트(Lactate)는 세포의 1형 인터페론(type 1 interferon)의 생산량을 증가시키고, 상기 1형 인터페론이 리소솜 성숙(Lysosomal Maturation)을 유도하여 세포 내 박테리아 분해 활성을 향상시켜 항생제 내성 세균을 사멸시키는 효과가 있으므로, 인터페론류 면역증강제 또는 인터페론류 면역반응 조절제로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 37/02 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711162150
과제번호	2020R1C1C1003257
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	우수신진연구
연구과제명	패혈성 쇼크에 비만세포의 역할과 그 메커니즘을 규명
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711147199
과제번호	2020R1C1C1003257
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	우수신진연구
연구과제명	패혈성 쇼크에 비만세포의 역할과 그 메커니즘을 규명
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 또는 이의 배양물을 유효성분으로 포함하는, 면역증강제,

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 락토바실러스 크리스파투스 또는 이의 배양물은 면역세포에서 인터페론(interferon)의 분비를 유도하는 것을 특징으로 하는, 면역증강제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 락토바실러스 크리스파투스 또는 이의 배양물은 세포 내 리소좀 성숙(Lysosomal Maturation)을 유도하는 것을 특징으로 하는, 면역증강제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 면역증강제는 인터페론류 면역증강제인 것을 특징으로 하는, 면역증강제.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 면역증강제는 세포의 면역반응을 활성화하여 항생제 내성균에 대한 항균 활성을 증진시키는 것을 특징으로 하는, 면역증강제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 배양물은 락테이트(Lactate)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 면역증강제.

청구항 7

제1항의 면역증강제를 포함하는, 방광염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 방광염은 재발성 방광염인 것을 특징으로 하는, 방광염 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 락토바실러스 크리스파투스를 유효성분으로 포함하는 면역증강제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항생제(antibiotics)는 미생물이 생산하는 대사산물로 소량으로 다른 미생물의 발육을 억제하거나 사멸시키는 물질로서, 병원균에 의한 감염증을 치료하는 약물로서 감염 증세에 뛰어난 효능을 보이기 때문에 전 세계적으로 사용되고 있다.

[0003] 하지만, 통상 질병을 일으키는 많은 종류의 박테리아는 인체의 면역반응을 회피하여 세포 내에서 박테리아 군락을 형성하고, 항생제뿐만 아니라 숙주 식세포 및 항균 펩타이드의 항균 작용을 회피하는 지속성 세포(persister cells)를 형성하는 것으로 알려져 있다. 이런 균들에는 대장균(*E. coli*)을 비롯해 결핵을 일으키는 간균과 살모넬라균 등이 포함된다. 이러한 박테리아의 지속성 세포들은 복제를 멈추고 휴면상태에서 며칠, 몇 주일, 길게는 몇 달 동안 ‘수면-세포(sleeper-cell)’ 상태로 머무를 수 있으며, 항생제 농도가 떨어지게 되면 이 지속성 세포가 다시 깨어나고 확산되어서 감염이 재발된다. 비록 이러한 형태의 감염은 면역세포가 효과적으로 성장하는 세포와 지속성 세포를 죽일 수 있는 건강한 사람들에게는 희귀한 일이지만 의학적 치료과정의 부작용으로서 문제가 증가하고 있다.

[0004] 한편, 방광염은 가장 흔하게 발생하는 세균감염 중의 하나로 여성 3명 중 1명은 24세 이전에 치료를 필요로 하는 방광염에 적어도 1번 이상 걸리며, 2명 중 1명은 평생 1번 이상의 방광염을 경험한다. 지역사회에서 발생한 급성단순방광염의 가장 흔한 원인균은 *Escherichia coli* (*E. coli*)로 80%에서 원인균이며, 그 다음으로 많은 것은 스태필로코커스 사프로파이티커스(*Staphylococcus saprophyticus*)이고 이외에도 *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Enterococci*도 드물게 방광염을 발생시킨다.

[0005] 여성에서 재발성 방광염의 유병률은 젊은 여성에서 처음 방광염에 이환된 경우 6개월 내에 27%에서 재발하고 또 같은 기간에 2.7%에서 2차 재발을 한다고 하였고 다른 보고에서는 17세에서 82세까지 *E. coli*에 의한 방광염에 걸린 환자에서 1년 내에 44%가 재발하는데 젊은 여성에서는 36%, 55세 이상인 경우에는 53%가 재발한다고 하였다. 재발성 방광염의 대부분은 인체 내에서 면역반응을 회피하여 지속성 세포(persister cells)를 형성한 세균의 재감염으로 인하여 발생한다.

[0006] 재발성 방광염은 숙주와 세균간의 복잡한 상호관계에 의해 야기된다. 많은 여성들이 자주 재발하는 방광염으로 고통을 받고 있으며, 삶의 질에 많은 영향을 받고 있다. 이러한 환자들에게 명확한 진단과 치료, 그리고 무엇보다 예방할 수 있는 방법을 제공하는 것이 중요할 것이다. 최근의 많은 항생제에 대한 세균의 내성이 증가하고 있는 현실에서 항생제 투여법을 대체할 새로운 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

[0007] 한편, 인터페론(interferon, IFN)은 바이러스에 감염된 세포에서 생산되는 사이토카인(cytokine) 중에 최초로 발견된 것으로서, 가장 뛰어난 항바이러스성을 효능을 갖는 사이토카인으로 알려져 있다. 인터페론은 다양한 바이러스 질환, 만성 B형, C형 간염(hepatitis B, C)이나 혈액암(blood cancer), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 등의 다양한 질병 치료에 이용될 수 있음이 보고되었다. 특히 면역 능력이 있는 환자에서 그 효과와 안정성이 입증되었다. 최근에는 HIV(Human immunodeficiency virus) 환자에 대한 인터페론의 효능이 입증되고 있다. 즉, 이와 같은 인터페론의 발현 증가는 항바이러스성 및 면역증강 효과를 나타낼 수 있다.

[0008] 모든 클래스의 인터페론은 바이러스 감염과 싸우기 위해 매우 중요하다. 이들은 숙주 세포 내에서 바이러스성 복제를 "간섭(interfere)"하는 이들의 능력을 따서 명명하긴 하지만, 인터페론은 그 밖의 기능을 갖는다: 이들은 자연킬러세포(natural killer cells) 및 대식세포와 같은 면역 세포를 활성화시킨다; 이들은 T림프구에 대한 항원 제시(antigen presentation to T lymphocytes)를 상향-조절함으로써(by up-regulating) 감염(infection) 또는 종양 세포의 인지를 증가시킨다; 또한 이들은 바이러스에 의한 새로운 감염에 저항하도록 감염되지 않은 숙주 세포의 면역능력을 증가시킨다.

[0009] 인터페론은 비단 항바이러스 역할로 그치는 것이 아니라, 비바이러스 병원균에 대해 항박테리아 효과가 증명되기 시작되었다. 특히, 인터페론은 살모넬라, 쉬겔라와 같은 그람 음성균과 더불어 리스테리아와 같은 그람 양성

균에게도 항박테리아 효능이 있으며 이는 숙주의 면역증강을 통해 이루어진다.

[0010] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 또는 이의 분비물질인 락테이트(Lactate)를 처리하는 경우, 숙주 세포에서 1형 인터페론(type 1 interferon)의 생산량을 증가시키고, 상기 1형 인터페론이 리소좀 성숙(Lysosomal Maturation)을 유도하여 세포 내 박테리아 분해 활성을 향상시켜 항생제 내성 세균을 사멸시키는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2019-0133639호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 또는 이의 배양물을 유효성분으로 포함하는 면역증강제를 제공하는 데 있다.

[0013] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 면역증강제를 포함하는 방광염 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 또는 이의 배양물을 유효성분으로 포함하는 면역증강제를 제공한다.

[0015] 이어서, 본 발명은 상기 면역증강제를 포함하는 방광염 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0016] 본 발명의 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 또는 이의 배양산물인 락테이트(Lactate)는 세포의 1형 인터페론(type 1 interferon)의 생산량을 증가시키고, 상기 1형 인터페론이 리소좀 성숙(Lysosomal Maturation)을 유도하여 세포 내 박테리아 분해 활성을 향상시켜 항생제 내성 세균을 사멸시키는 효과가 있으므로, 인터페론류 면역증강제 또는 인터페론류 면역반응 조절제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 방광에 존재하는 총 박테리아 부담 (bacterial burden)을 분석 결과를 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 락토바실러스 속 균주 처리에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과를 확인한 그래프이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 락토바실러스 크리스파투스 처리에 따른 방광상피세포 내 면역반응 및 대사 관련 단백질에 대한 qRT-PCR 결과를 나타낸 도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 락토바실러스 크리스파투스 처리에 따른 방광상피세포 내 인터페론 단백질에 대한 ELISA 결과를 나타낸 도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 인터페론 베타 처리에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과를 확인한 그래프이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 인터페론 베타 또는 락토바실러스 크리스파투스 처리에 따른 전사인자 EB의 발현 수준 평가 결과를 나타낸 도이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 인터페론 베타 처리에 따른 카텝신 D 발현 수준 평가 결과를 나타낸 도이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 인터페론 베타 처리에 따른 카텝신 D(녹색), UPEC(빨간색) 및 LAMP1(파란색)에 대한 면역형광 염색 결과를 나타낸 도이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 락토바실러스 크리스파투스의 배양 상층액 처리에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과를 확인한 그래프이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 락토바실러스 크리스파투스의 배양 상층액에서 정제된 락테이트 처리에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과 및 인터페론 단백질 발현 수준 평가 결과를 나타낸 도이다.

도 11은 본 발명의 일 실시예에 있어서, in vivo에서 락토바실러스 크리스파투스 투여에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과를 확인한 그래프이다.

도 12는 본 발명의 일 실시예에 있어서, in vivo에서 락테이트 투여에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과를 확인한 그래프이다.

도 13은 본 발명의 일 실시예에 있어서, in vivo에서 항생제(Ciprofloxacin) 투여에 따른 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸효과를 확인한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현 예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허 청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서 다양한 변형 및 응용이 가능하다.
- [0019] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(Terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시 예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0020] 본 명세서 전체에 걸쳐, 특정 물질의 농도를 나타내기 위하여 사용되는 ‘%’는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는 (w/w) %, 고체/액체는 (w/v) %, 그리고 액체/액체는 (v/v) %이다.
- [0021] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세하게 설명하도록 한다.
- [0023] 일 측면에 있어서, 본 발명은 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*), 이의 배양물 또는 배양물로부터 정제된 락테이트(lactate)를 유효성분으로 포함하는 면역증강제를 제공한다.
- [0024] 또한, 상기 락토바실러스 크리스파투스는 KCTC 3176 *Lactobacillus crispatus*일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 또한, 상기 락토바실러스 크리스파투스 또는 이의 배양물은 면역세포에서 인터페론(interferon)의 분비를 유도하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0026] 또한, 상기 락토바실러스 크리스파투스 또는 이의 배양물은 세포 내 리소좀 성숙(Lysosomal Maturation)을 유도하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명에서 사용되는 용어, “면역증강제”는 사람의 면역반응을 증강시키거나 조절함으로써 바이러스 또는 박테리아의 증식을 억제하는 약물을 의미하고, 작용기전에 따라 항원 전달체(delivery system)의 역할을 하는 면역증강제, 그리고 직접 면역반응을 활성화시키는 면역증강제로 분류된다. 본 발명에서는 직접 면역반응을 활성화시키는 면역증강제를 의미한다.
- [0028] 또한, 상기 면역증강제는 인터페론류 면역증강제일 수 있다.
- [0029] 또한, 상기 면역증강제는 세포의 면역반응을 활성화하여 항생제 내성균에 대한 항균 활성을 증진시키는 것일 수

있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0030] 또한, 상기 배양물은 락테이트(Lactate)를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 또한, 상기 락테이트(Lactate)는 락토바실러스 크리스파투스(Lactobacillus crispatus)의 배양산물로, 락토바실러스 크리스파투스의 배양물에서 정제된 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0032] 상기 면역증강제는 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 면역증강제는 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 각각 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 면역증강제에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0034] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0035] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글라이콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글라이콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0036] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 면역증강제를 제공하는 것을 의미한다.
- [0037] 본 발명의 면역증강제의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 면역증강제는 1일에 10 내지 100 mg/kg으로, 바람직하게는 50 내지 500 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 상기 투여량은 개체의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 면역 증강제는 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 방광내 직접투여(intravesical therapy), 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁(질) 내 경막 또는 뇌혈관 내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있고, 바람직하게는 점막 내로 투여할 수 있다.
- [0040] 일 측면에 있어서, 본 발명은 상기 면역증강제를 포함하는 요로감염성 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0041] 또한, 상기 요로감염성 질환은 방광염은 방광염, 요도염, 세균성 전립선염, 신우신염, 염증성방광질환, 신경인성방광에 의해 발생한 방광요도염, 질염 및 성매개감염으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으며, 바람직하게는 방광염, 더욱 바람직하게는 재발성 방광염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 상기 "예방"은 병리학적인 현상의 발생 빈도 또는 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다. 예방은 완전할 수 있으며 또는 부분적일 수도 있다. 이 경우에는 개체 내의 방광염 증상이 상기 조성물을 사용 하지 않은 경우와 비교하여 감소하는 현상을 의미할 수 있다.
- [0043] 상기 "치료"는 치료하고자 하는 대상 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위하여 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하며, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위하여 수행할 수 있다. 목적하는 치료효

과는 질병의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키거나, 전이를 예방하거나, 질병 진행 속도를 감소시키거나, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 것을 포함할 수 있다.

[0044] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 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.

[0045] 본 발명에서 "개체"는 방광염을 예방 또는 치료를 목적으로 하는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 인간을 포함하는 동물, 예를 들어 비-영장류 (예를 들면, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류 (예를 들면, 원숭이, 예를 들어 사이노몰구스 (cynomolgous) 원숭이 및 침팬지)를 비롯한 포유동물을 나타낸다. 때에 따라서는 인간을 제외하는 개체일 수 있다.

[0046] 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 유효한 양의 유효물질을 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 방광염의 증상을 예방, 개선 및 치료하기에 충분한 양을 말한다. 상기에서 "약학적으로 허용되는"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.

[0047] 또한, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 생리식염수, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 텍스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜 및 리퀴드 파라핀으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용 가능하다. 상기 성분들은 상기 유효성분인 유효물질에 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0049] 본 발명의 유효물질은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[0050] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 유효물질에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 (sucrose), 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0051] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0052] 또한, 본 발명의 유효물질의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태

및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0053] 본 발명의 약학 조성물은 상술한 락토바실러스 크리스파투스 또는 락테이트를 포함하는 면역증강제 이외에, 상기 면역증강제와 반응하여 부작용을 일으키지 않는 한도에서 다른 요로감염성 질환 치료제와 병용하여 사용할 수 있다. 상기 요로감염성 질환 치료제로는 퀴놀론계 항생제, 포스포마이신, 세팔로스포린계 항생제, 트리메토프림/설파메톡사졸 (TMP/SMX), 하이알루로네이트, 콘드로이틴 등이 있으며, 이를 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0054] 본 발명의 약학 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 또는 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0056] 이하, 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 보다 상세하게 설명하도록 한다. 그러나, 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 구체화하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아닐 것이다.

[0058] <실시예 1> 마이크로바이옴 분석

[0059] 방광에 존재하는 미생물총 구성과 재발성 방광염의 연관성을 조사하기 위해, 건강한 여성 소변 샘플 및 재발성 방광염 여성 소변 샘플의 총 박테리아 개체를 분석하였다.

[0060] 구체적으로, 소변에 존재하는 박테리아의 종류를 정확히 파악하기 위해 차세대 시퀀싱 기술(next generation sequencing technology)을 이용해 분석을 진행하였다. 즉, 각 박테리아가 특이적으로 보유하고 있는 16S rRNA 유전자를 시퀀싱 기술로 분석하고 집적된 데이터를 분석하여 소변에 존재하는 각각의 박테리아를 동정하였다.

[0061] 그 결과, 도 1a에 나타난 바와 같이 재발성 방광염을 앓고 있는 여성 환자들은 방광 내에 무수히 많은 종류의 균주를 가지고 있지만, 건강한 여성들은 방광 내에 락토바실러스 균주를 주로 가지고 있는 것으로 확인되었다.

[0062] 이어서, 상기 결과에 따라 건강한 여성(n=8)과 재발성 방광염 여성 환자(n=31)의 소변 샘플에서 락토바실러스 속 균주에 대한 상대적 우점도(relative abundance)를 분석하였다.

[0063] 그 결과, 도 1b에 나타난 바와 같이 건강한 여성의 소변에는 락토바실러스 속 균주가 풍부하였으나, 재발성 방광염 환자의 소변에는 락토바실러스 속 균주가 거의 존재하지 않는 것으로 나타났다.

[0065] <실시예 2> 인체 유래 공생 균주의 항생제 내성 박테리아 사멸 효능 확인

[0066] 7종의 락토바실러스 속 균주에 대한 요로감염균 중 하나인 병원성 대장균(Pathogenic *Escherichia coli*, UPEC)의 사멸 효과를 확인하기 위해, 항생제 내성 병원성 대장균으로 감염된 방광상피세포에 7종의 락토바실러스 속 균주를 처리한 후 병원성 대장균의 수를 측정하고, 7종의 락토바실러스 속 균주의 병원성 대장균에 대한 IC₅₀ 값(50%로 저해되는 농도)을 산출하였다.

[0067] 구체적으로, 방광상피세포에 암피실린 내성 UPEC 균주로 감염(상피세포 하나당 UPEC 균주 200마리)을 시키고, 상기 세포에 겐타마이신 항생제를 처리하여 세포내 침투한 병원성 대장균 외 균들을 사멸시켰다. 이후 겐타마이신을 세포에서 완벽히 제거하고 락토바실러스 크리스파터스를 포함한 7종의 락토바실러스 속 균주를 항생제 내성 UPEC가 감염된 방광상피세포에 처리하고 다음날 상피세포에 남아있는 감염균의 양을 측정하였다.

[0068] 실험 결과는 도 2에 나타내었으며, X축은 락토바실러스 크리스파터스를 처리한 양, Y축은 상피세포에 남아있는 감염균의 양을 나타낸다. IC₅₀ 값은 균주 명칭 옆에 표기하였다.

[0070] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이 대체적으로 병원성 대장균에 감염된 방광상피세포에서 락토바실러스 속 균주에 의해 해당 균의 수가 용량 의존적으로 낮아지는 경향을 보였다. 특히, 락토바실러스 크리스파터스, 락토바실러스 램노시스, 락토바실러스 아시도필러스 처리균은 명확한 용량 의존성을 나타냈으며, 락토바실러스 카세이,

락토바실러스 젠세니, 락토바실러스 가세리는 부분적인 용량의존성을 나타내었다 (도 2 그래프). 또한, IC₅₀ 값 산출 결과 *L. rhamnosus* 와 *L. crispatus* 가 다른 종에 비해 가장 낮은 IC₅₀ 값을 가지는 것으로 나타났다. 특히 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 고용량으로 처리를 하였을 때 95% 이상의 가장 높은 병원성 대장균 사멸 효과를 보여 다른 균주에 비해 가장 우수한 것으로 나타났다.

[0072] 이를 통해 방광상피세포에 감염된 요로감염균 중 인체의 면역반응을 회피하여 세포 안에 잠입해있는 상태로 존재하는 박테리아는 항생제를 통해서 제거할 수 없으나, 락토바실러스 크리스파투스를 처리하는 경우 세포질 내에 박테리아 군락을 형성한 항생제 내성 요로감염균을 효과적으로 사멸시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

[0074] <실시예 3> 락토바실러스 크리스파투스의 방광상피세포 내 작용

[0075] 3-1. *L. crispatus* 처리에 따른 방광상피세포 내 단백질 발현 변화

[0076] 실시예 2를 통해 병원성 대장균 사멸 효과가 가장 우수한 것으로 나타난 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*)의 방광상피세포 내 감염균 사멸 작용 기전을 알아보기 위해, qRT-PCR을 사용하여 방광상피세포 내 면역 반응 및 대사 관련 단백질의 mRNA 수준을 측정하였다. 락토바실러스 크리스파투스는 생물자원센터에 기탁되어 있는 KCTC 3176 *Lactobacillus crispatus*를 사용하였다.

[0077] 구체적으로, 방광상피세포에 UPEC 균주로 감염(상피세포 하나당 UPEC 균주 200마리 혹은 1000마리)을 시키고, 6시간을 기다린 후 상기 세포에서 발현된 mRNA 유전체를 측정하였다. 이를 위해 qRT-PCR를 사용하였고, 분석 유전체로는 면역 반응에 관련된 사이토카인 유전자 및 대사 관련된 유전자를 대상으로 분석을 진행하였다.

[0078] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이 방광상피세포에 락토바실러스 크리스파투스를 처리하였을 때 대조군과 비교하여 1형 인터페론(type 1 interferon)에 속하는 인터페론 α (IFN-α) 및 인터페론 β (IFN-β)의 발현이 현저히 증가하는 것을 확인하였다.

[0080] 3-2. *L. crispatus* 처리에 따른 1형 인터페론 발현 변화 확인

[0081] 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*) 처리에 따른 반응으로 방광상피세포에 의해 분비되는 IFN-β 발현 수준을 ELISA로 평가하였다.

[0082] 구체적으로, 방광상피세포에 락토바실러스 크리스파투스를 처리(상피세포 하나당 UPEC 균주 200마리, 500마리, 1000마리, 5000마리)하고, 처리 9시간 후 상피세포 배양액을 원심분리한 후 상층액을 분리하고, 인간 IFN-β Quantikine ELISA 키트(R&D Systems)를 사용하여 발현되는 인터페론 베타의 단백질 수준을 측정하였다.

[0083] 실험 결과는 도 4에 나타내었으며, X 축은 락토바실러스 크리스파투스를 처리한 양, Y 축은 검출된 인터페론 베타의 양을 나타낸다.

[0084] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이 락토바실러스 크리스파투스의 처리량이 증가할수록 방광상피세포에 발현되는 IFN-β 생산량이 증가하는 것으로 나타났다.

[0086] 3-3. 인터페론 처리에 따른 항생제 내성 박테리아 사멸 효능 확인

[0087] 상기 실험예 3-2를 통해 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*)에 의해 방광상피세포에서 IFN-β 생산량이 증가하는 것을 확인하였다. 따라서, 락토바실러스 크리스파투스에 의해 생산된 인터페론과 박테리아 사멸의 연관성을 알아보기 위해, 방광상피세포에 IFN-β를 처리하여 병원성 대장균 사멸 효과를 확인하였다.

[0088] 구체적으로, 방광상피세포에 UPEC 균주로 감염(상피세포 하나당 UPEC 균주 200마리)을 시키고, 유전자 재조합으로 만들어진 인간 인터페론 베타를 200ng 혹은 1000ng 농도별로 처리를 하고 16시간을 기다린 후 상기 세포에서 존재하는 요로감염세균의 숫자를 측정하였다.

[0089] 실험 결과는 도 5에 나타내었으며, X축은 인터페론 β의 처리량, Y축은 상피세포에 남아있는 감염균의 양을 나타낸다.

- [0090] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 락토바실러스 크리스파투스 처리군은 IFN- β 에 노출된 후 방광상피세포에서 세포 내 병원성 대장균 수가 용량 의존적으로 감소되는 것으로 나타났다.
- [0091] 이러한 결과는 *Lactobacillus crispatus*는 방광 내에서 인체 방어에 유익한 면역물질인 사이토카인(인터페론 알파/베타)를 생산할 수 있도록 유도하고, 생산된 인터페론이 박테리아 소멸에 직접적으로 작용한다는 것을 의미한다.
- [0093] <실시예 4> 인터페론 β -전사인자 EB-카텡신 D 상관관계 확인
- [0094] 4-1. IFN β -transcription factor EB의 상관관계 확인
- [0095] 1형 인터페론이 리소좀의 분해 활성을 촉진하여 요로감염균의 사멸을 유도하는지 확인하기 위해, 방광상피세포에서 IFN- β 처리 또는 *L. crispatus* 처리에 따른 전사인자 EB(transcription factor EB, TFEB)의 발현 수준을 평가하였다. 전사인자 EB(TFEB)는 리소좀 효소의 발현을 조절하는 리소좀 기능의 master regulator로 알려져 있다.
- [0096] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이 IFN- β 처리 또는 *L. crispatus*가 처리된 방광상피세포에서 TFEB의 발현 수준이 현저하게 증가하는 것으로 나타났다.
- [0097] 이러한 결과를 통해 락토바실러스 크리스파투스에 의해 방광상피세포에서 생산된 IFN- β 는 리소좀 성숙(Lysosomal Maturation)과 관련된 지표인 전사인자 EB(TFEB)의 발현을 증가시켰다는 것을 확인하였으며, 이는 IFN- β 와 TFEB가 양의 상관관계를 가진다는 것을 의미한다.
- [0099] 4-2. transcription factor EB-cathepsin D의 상관관계 확인
- [0100] 실험예 4-1의 결과를 통해 *L. crispatus* 또는 IFN- β 에 의해 리소좀 기능의 master regulator로 알려진 TFEB의 발현이 증가하는 것을 확인하였다. 따라서 1형 인터페론이 리소좀의 분해 활성을 향상시키는지 확인하기 위해, 방광상피세포에 IFN- β 를 처리한 후 리소좀의 분해 활성을 향상시키는 것으로 알려진 리소좀 아스파르트릭 단백질 분해효소(lysosomal aspartic proteinase)인 카텡신 D(cathepsin D)의 발현 수준을 평가하였다.
- [0101] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이 IFN- β 가 처리된 방광상피세포에서 대조군과 비교하여 카텡신 D의 발현 수준이 현저히 증가하는 것으로 나타났다.
- [0103] 4-3. cathepsin D와 항생제 내성 박테리아 사멸의 연관성 입증
- [0104] 이어서, 카텡신 D의 증진된 발현과 세포 내 박테리아 사멸 사이의 연관성을 입증하기 위해, 병원성 대장균이 감염된 방광상피세포에 IFN- β 를 12 시간 동안 처리한 후 카텡신 D(녹색), UPEC(빨간색) 및 LAMP1(파란색)에 대해 면역형광 염색을 수행하고 카텡신 D와 UPEC 사이의 colocalization 빈도를 평가하였다.
- [0105] 그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이 IFN- β 처리가 병원성 대장균을 포함하는 모든 LAMP1+ 리소좀에서 카텡신 D의 발현을 유의하게 향상시킨다는 것을 확인하였다. 또한, 정량적 분석을 통해 IFN- β 를 처리한 후 병원성 대장균을 포함하는 LAMP1+ 소포(vesicle)에서 카텡신 D의 공동국소화(colocalization)가 유의하게 증가하는 것을 확인하였다.
- [0106] 이러한 결과는 1형 인터페론이 박테리아 보유 리소좀(bacteria-harboring lysosome)의 살균 활성을 촉진함으로써 세포 내 존재하는 박테리아의 지속성 세포 집단(persister cells)의 사멸을 유도한다는 것을 시사한다. 지속성 세포 집단(persister cells)은 숙주의 면역시스템을 회피하여 항생제 내성 표현형을 획득한 박테리아 세포의 특정 하위 집단을 말한다.
- [0108] <실시예 5> 락토바실러스 크리스파투스 배양물의 박테리아 사멸 효능 확인
- [0109] 5-1. *L. crispatus* 배양 상층액 처리에 따른 항생제 내성 박테리아 사멸 효능 확인
- [0110] 락토바실러스 크리스파투스의 분비물질이 박테리아 사멸 효능을 가지는지 확인하기 위해, 항생제 내성 병원성

대장균에 감염된 방광상피세포에 *L. crispatus*의 배양 상층액을 일정 시간 동안 처리한 후 병원성 대장균의 수를 측정하였다.

[0111] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이 *L. crispatus*의 배양 상층액을 처리하는 경우 *L. crispatus*를 처리했을 때와 마찬가지로 병원성 대장균의 수를 감소시키는 것을 확인하였으며, 이러한 결과는 *L. crispatus*의 대사산물에 면역반응을 조절하여 박테리아를 사멸시키는 분비물질이 포함되어 있다는 것을 의미한다.

[0113] 5-2. 항생제 내성 박테리아 사멸 효능을 가지는 *L. crispatus* 대사산물의 탐색

[0114] 상기 실시예 5-2의 결과를 통해 락토바실러스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*)의 대사산물에 박테리아 사멸 효능을 가지는 물질이 존재하는 것을 확인하였다. 따라서, 락토바실러스 속 균주의 주요 대사산물로 알려진 락테이트(lactate)를 사용하여 박테리아 사멸 효능 및 세포 내 인터페론 발현 수준 변화를 확인하였다.

[0115] 구체적으로, 방광상피세포에 UPEC 균주로 감염(상피세포 하나당 UPEC 균주 200마리)을 시키고, 락테이트(lactate)를 100mM, 50mM, 25mM 농도별로 처리를 하고 16시간을 기다린 후 상기 세포에서 존재하는 병원성 대장균의 숫자를 측정하였다. 또한, 방광상피세포에 락테이트(lactate)를 100mM로 처리하고 상피세포에서 발현되는 인터페론 베타 유전체(mRNA)를 측정하였다.

[0116] 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이 항생제 내성 병원성 대장균이 감염된 방광상피세포에 락테이트를 처리하는 경우 상기 방광상피세포에 남아있는 병원성 대장균의 수가 용량 의존적으로 낮아지는 경향을 보였으며(도 10a), 방광상피세포 내 IFN- β 의 발현 수준을 현저하게 상승시키는 것을 확인하였다.

[0117] 이러한 결과는 락토바실러스 크리스파투스의 대사산물인 락테이트(lactate)가 숙주세포에서 1형 인터페론 생산량을 증가시켜 리소좀의 분해 활성을 향상시킴으로써 박테리아의 지속성 세포 집단(persister cells)의 사멸을 유도한다는 것을 의미한다.

[0119] <실시예 6> in vivo에서 락토바실러스 크리스파투스 및 이의 대사산물 투여에 따른 박테리아 사멸 효능 확인

[0120] 상기 실시예 1 내지 5를 통해 in vitro에서 확인한 락토바실러스 크리스파투스의 항생제 내성 박테리아 사멸 효능을 동물 실험을 통해 확인하기 위해, 재발성 방광염 질환 동물 모델에 *Lactobacillus crispatus*, Lactate 또는 Ciprofloxacin(항생제)를 각각 투여한 후 방광 내에 존재하는 요로감염균의 수를 측정하였다.

[0121] 구체적으로, 본 실험에서는 재발성 방광염 동물을 C57BL/6J 생쥐에 요로감염균(1×10^8 마리)을 일주일 간격으로 총3회 감염시킴으로 유도하였다. 해당 생쥐 모델에 *Lactobacillus crispatus* (5×10^8 마리/50 μ L 식염수), 100mM lactate 또는 ciprofloxacin (10 mg/kg, 피하지방층 주사)을 1일 간격으로 총3회 생쥐 방광에 주입하였고 대조군으로는 식염수(50 μ L)를 주입하였다. 마지막 *Lactobacillus crispatus* 처리 3일 후에 생쥐 방광 내 요로감염균의 수를 측정하였다.

[0122] 그 결과, 도 11 내지 도 13에 나타난 바와 같이 *L. crispatus* 투여군에서는 감염성 방광에 존재하는 감염균의 수가 약 70% 감소하였으며(도 11), lactate 투여군에서는 약 60% 감소하는 것으로 나타났다(도 12). 반면, Ciprofloxacin 투여군에서는 대조군과 비교하여 유의미한 감소를 관찰할 수 없었다.

[0123] 이러한 결과는 *Lactobacillus crispatus*는 항생제 내성 세균 감염성 질환 치료에 있어 향후 항생제의 대체제로 쓰일 수 있는 치료용 공생세균이며, 이의 대사산물인 Lactate 또한 항생제 내성 박테리아에 대하여 *L. crispatus*와 동일한 활성을 가져 항생제의 대체제로 사용될 수 있다는 것을 의미한다.

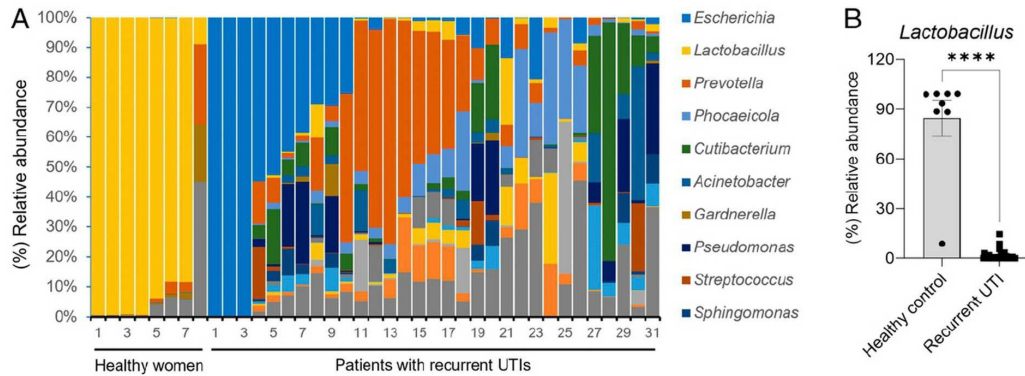
[0125] 상기와 같은 결과를 종합해보면, 본 발명의 락토바실러스 크리스파투스 및 이의 대사산물인 락테이트는 in vivo에서도 인체에 무해한 공생균을 사용해 인체 면역력을 강화하고 이를 통해 세포나 조직에 숨어있는 항생제 내성 박테리아의 사멸을 유도하므로, 항생제 내성 박테리아 감염에 의한 질환을 치료하기 위한 면역증강제 또는 면역반응 조절제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0127] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 구체적인 실시예를 상세하게 설명되었으나, 본 발명의 사상을 이해하는

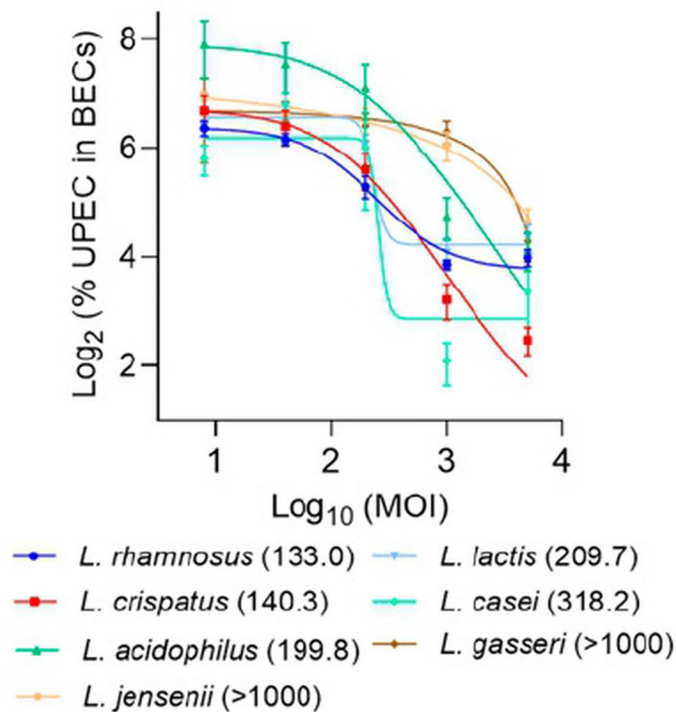
당업자는 동일한 사상의 범위 내에서 다른 구성요소를 추가, 변경, 삭제 등을 통하여, 퇴보적인 다른 발명이나 본 발명 사상의 범위 내에 포함되는 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구의 범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구의 범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

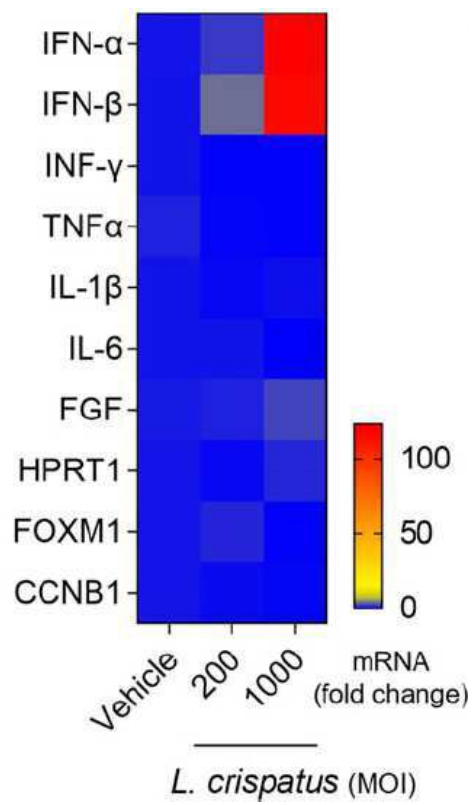
도면1



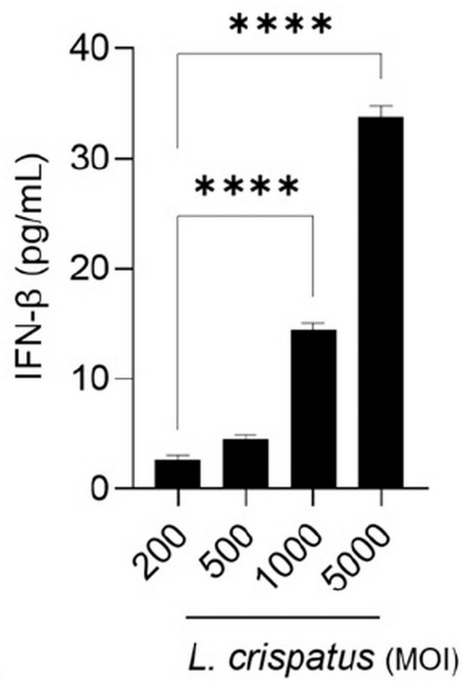
도면2



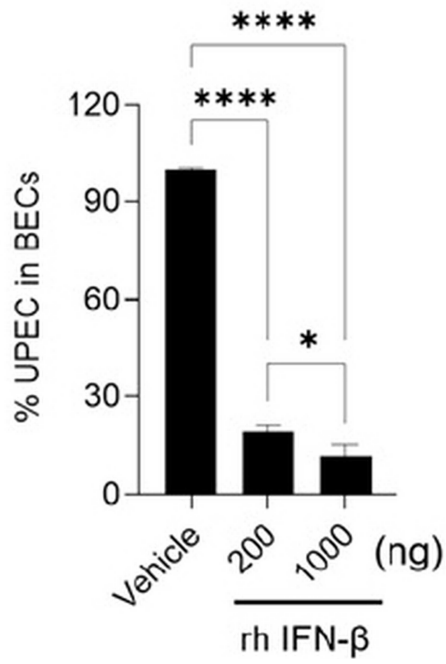
도면3



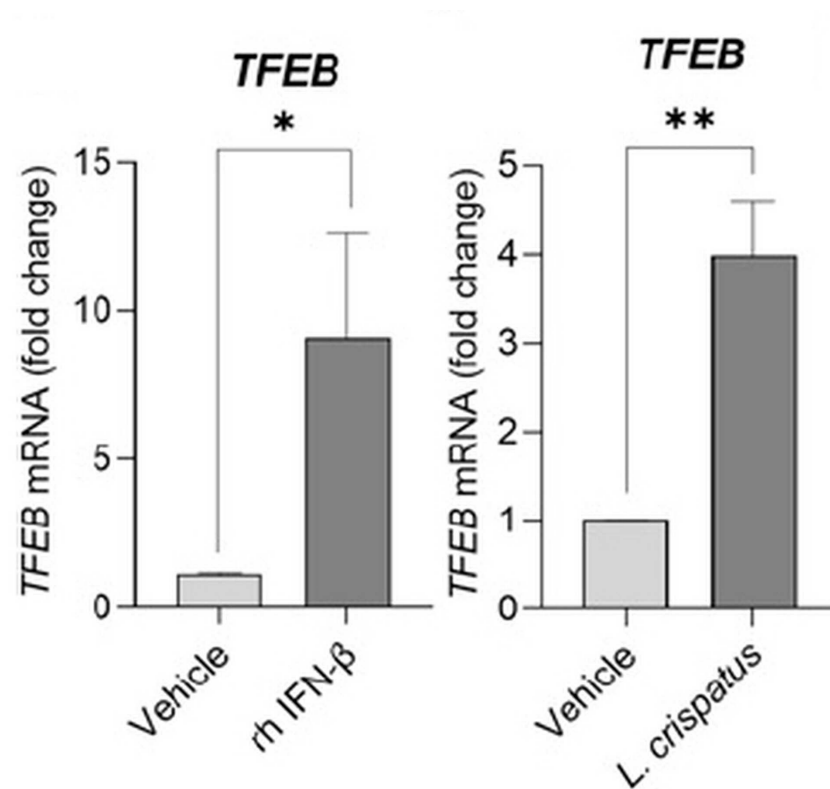
도면4



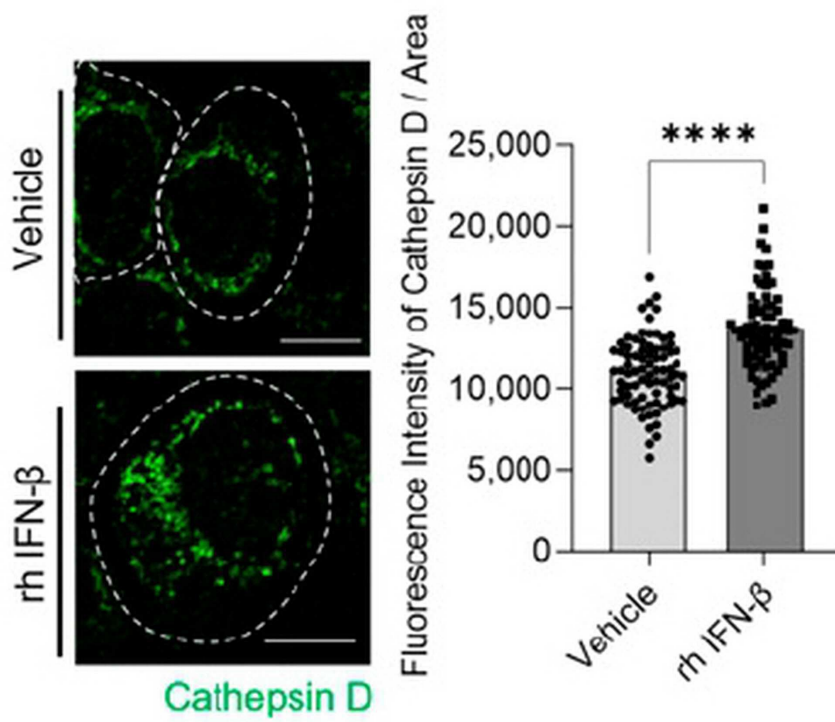
도면5



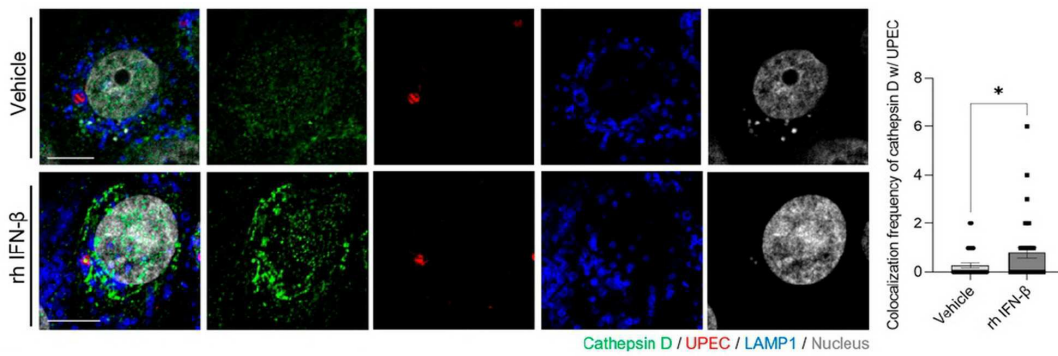
도면6



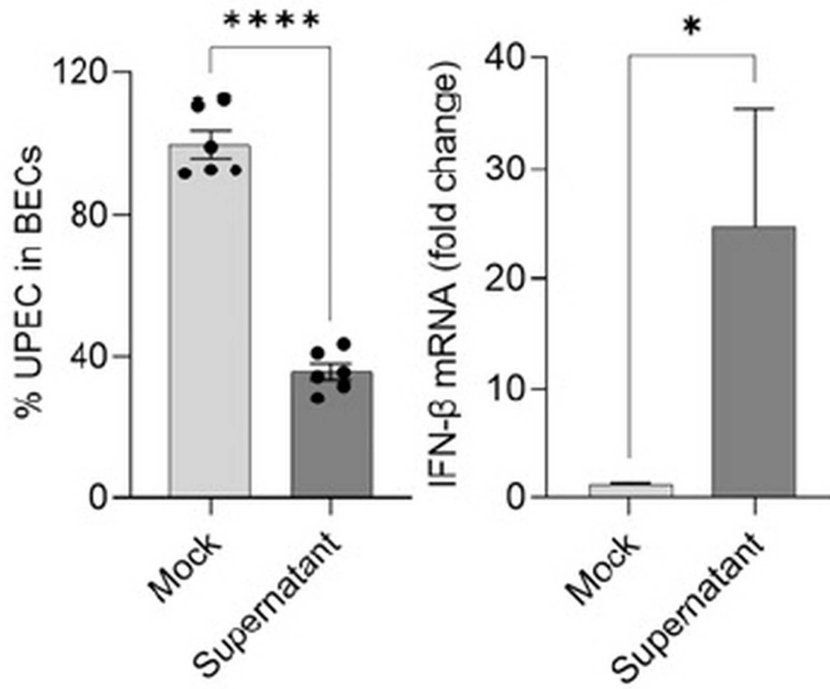
도면7



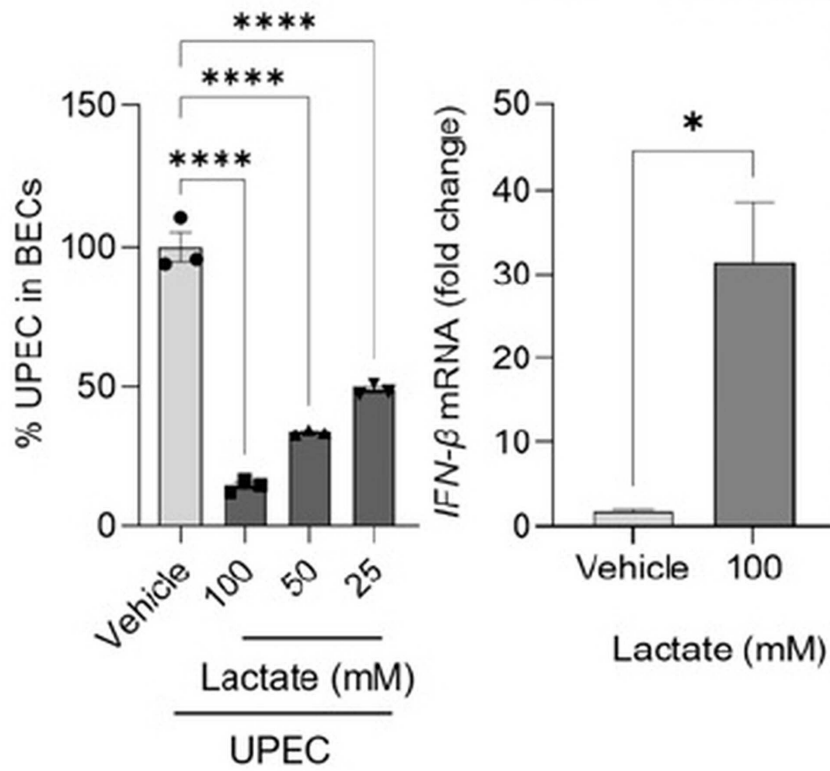
도면8



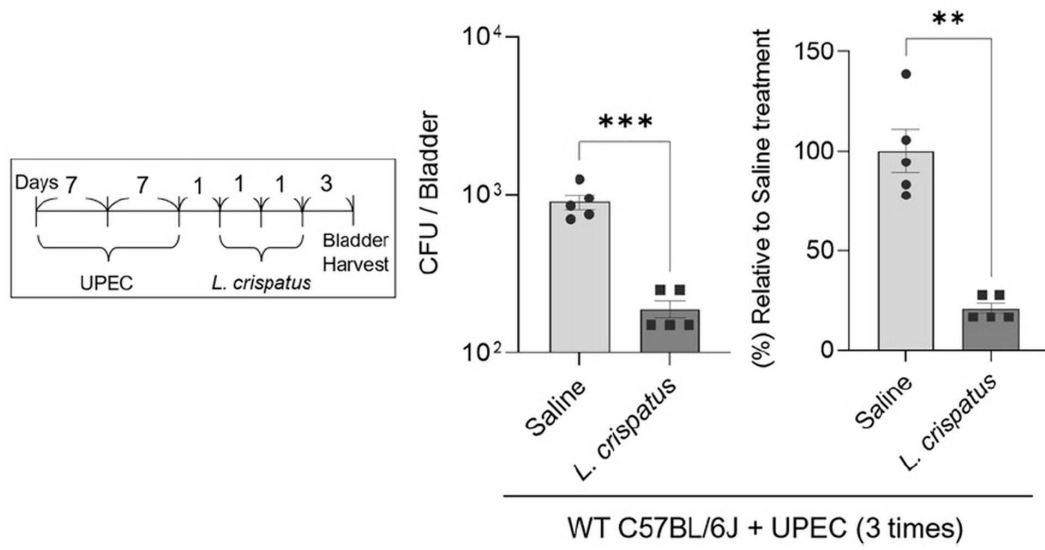
도면9



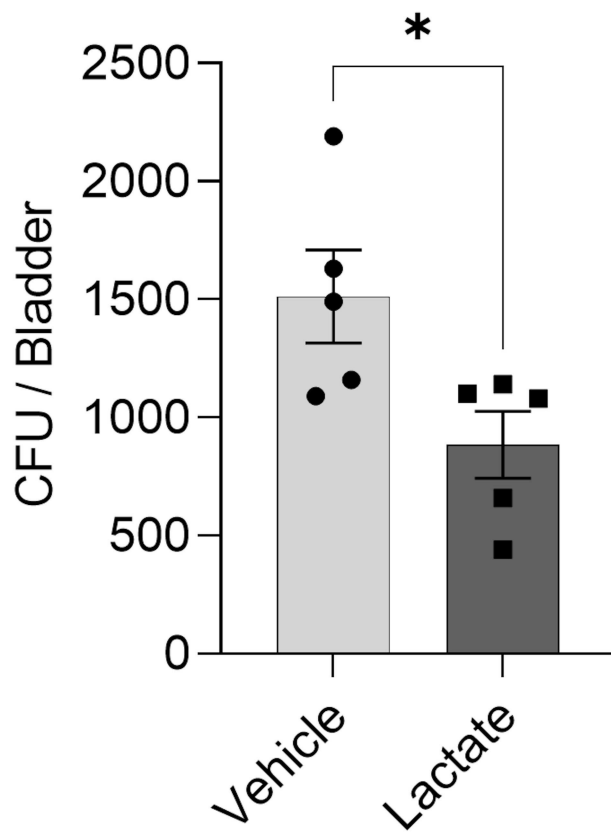
도면10



도면11



도면12



도면13

