202034949

(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 202034949 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108139911　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl.：　*A61K39/00* *(2006.01)*　*A61K39/39* *(2006.01)*

A61K35/74 *(2015.01)*　*A61P25/28* *(2006.01)*

A61P35/00 *(2006.01)*　*A61P37/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2018/11/02　歐洲專利局　18204199.6

2018/12/12　英國　1820261.4

(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：軒尼詩　艾瑪　伊莉莎白　克萊爾 HENNESSY, EMMA ELIZABETH CLARE (IE)；亞曼德　蘇艾德 AHMED, SUAAD (NL)；赫特　艾咪　貝絲 HOLT, AMY BETH (GB)；科威　菲力浦 COWIE, PHILIP (GB)；艾托爾　安娜 ETTORE, ANNA (IT)；伊勒　莎曼莎 YUILLE, SAMANTHA (GB)；慕得　映姆科　伊莉莎白 MULDER, IMKE ELISABETH (NL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：27 項　圖式數：8　共 129 頁

(54)名稱

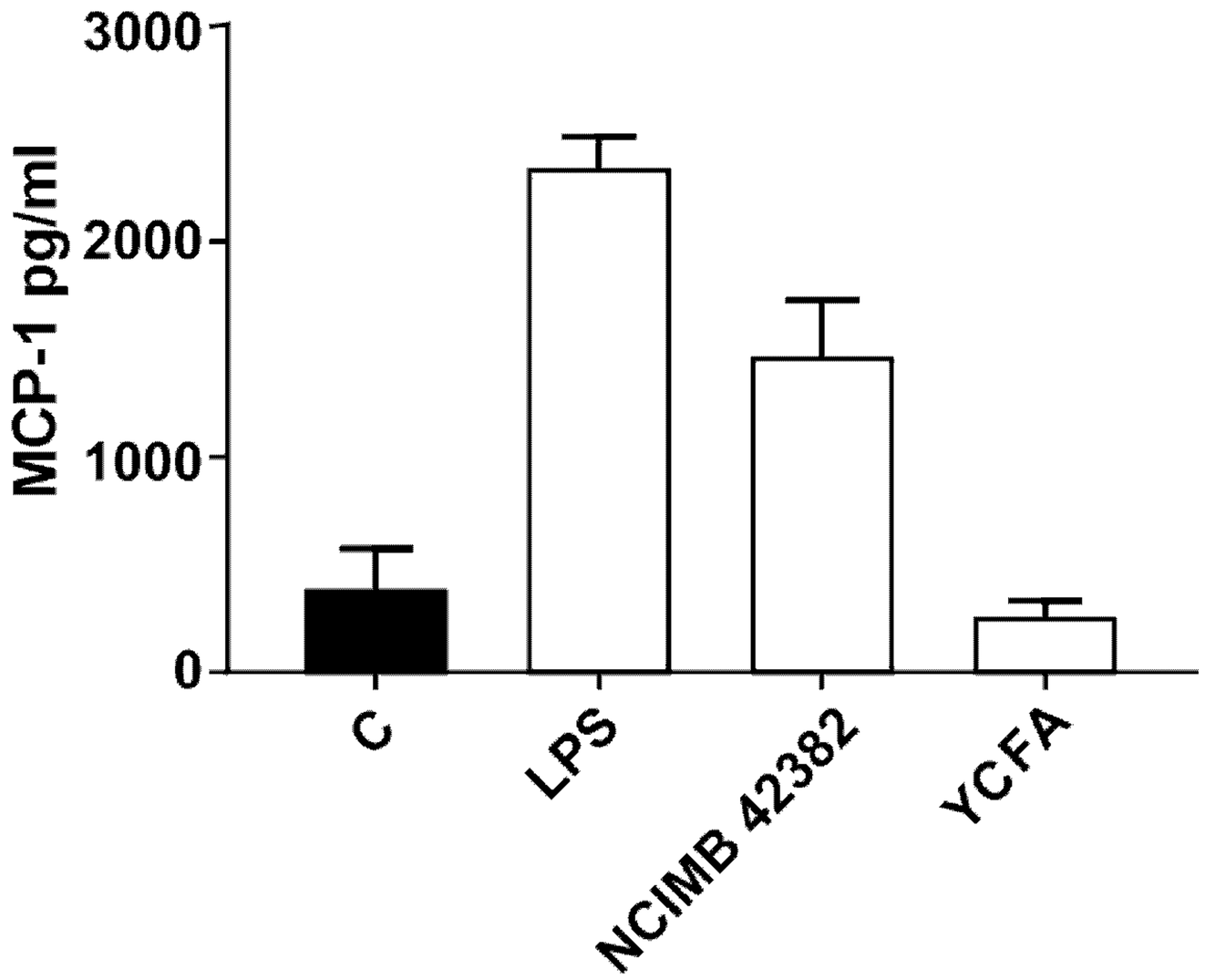
包含細菌菌株之組成物

(57)摘要

本發明提供包含細菌菌株之組成物，其用作疫苗佐劑；用於治療、預防、或延遲免疫衰老；或用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。本發明亦提供疫苗組成物，其包含細菌菌株及一或多種抗原。

The invention provides compositions comprising bacterial strains for use as avaccine adjuvant; for use in treating, preventing or delaying immunosenescence; or for use in enhancing a cell therapy, such as CAR-T. The invention also provides vaccine compositions comprising bacterial strains and one or more antigens.

指定代表圖：



【圖 3】

202034949

【發明摘要】

【中文發明名稱】包含細菌菌株之組成物

【英文發明名稱】COMPOSITIONSCOMPRISINGBACTERIALSTRAINS

【中文】

本發明提供包含細菌菌株之組成物，其用作疫苗佐劑；用於治療、預防、或延遲免疫衰老；或用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。本發明亦提供疫苗組成物，其包含細菌菌株及一或多種抗原。

【英文】

The invention provides compositions comprising bacterial strains for use as avaccine adjuvant; for use in treating, preventing or delaying immunosenescence; or for use in enhancing a cell therapy, such as CAR-T. The invention also provides vaccine compositions comprising bacterial strains and one or more antigens.

【指定代表圖】圖 3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】包含細菌菌株之組成物

【英文發明名稱】COMPOSITIONSCOMPRISINGBACTERIALSTRAINS

【技術領域】

【0001】　本發明處於以下領域中：包含來自哺乳動物消化道之細菌菌株之組成物；及此類組成物誘導所要的免疫反應以便預防或治療在感染至癌症之範圍內的多種疾病之用途。

【先前技術】

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

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

有關。

【0004】　鑒於某些細菌菌株可對動物腸具有潛在的積極作用，已提出將各種菌株用於治療各種疾病(參見例如[10-13])。同樣，已提出將某些菌株(包括大多數乳桿菌(*Lactobacillus*)及雙叉桿菌(*Bifidobacterium*)菌株)用於例如經由消炎機制來治療各種與腸無直接關聯的炎性及自體免疫疾病(參見[14]及[15]之綜述)。已提出某些鏈球菌(*Streptococcus*)及範永氏球菌(*Veillonella*)菌株，且在較小程度上，腸球菌(*Enterococcus*)及乳桿菌(*Lactobaccillus*)具有免疫調節作用，其中在體外對不同的細胞介素有不同的作用。然而，不同疾病與不同細菌菌株之間的關係，以及具體細菌菌株對腸及在全身水準下及對任何具體類型疾病之確切作用尚未充分表徵。

【0005】　最近，已研究了各種副擬桿菌(*Parabacteroides*)種之消炎性質及其治療特性。例如，狄氏副擬桿菌(*Parabacteroides distasonis*)被證明為在許多疾病模型諸如嚴重氣喘、類風濕性關節炎、及多發性硬化症中有廣泛的消炎作用[16]。亦在結腸直腸癌之動物模型中測試了狄氏副擬桿菌[17]。亦已觀察到戈氏副擬桿菌(*Parabacteroides goldsteinii*)之消炎作用[18]。

【0006】　此項技術中需要新的治療疾病之方法。亦需要對腸細菌之潛在作用進行表徵，以便可開發出使用腸細菌之新治療策略。

【發明內容】

【0007】　本發明人已開發出新組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物可用作疫苗佐劑。

【0008】　因此，本發明提供一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用作受試者之疫苗佐劑。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含來自狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、及/或糞副擬桿菌(*Parabacteroides merdae*)種之

菌株。在較佳實施例中，本發明之組成物包含來自狄氏副擬桿菌之菌株。在此類實施例中，該菌株可為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，以便用作疫苗佐劑。

【0009】　在進一步態樣中，本發明提供一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含來自狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、及/或糞副擬桿菌種之菌株。在較佳實施例中，本發明之組成物包含來自狄氏副擬桿菌之菌株。在此類實施例中，該菌株可為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，該菌株用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。

【0010】　在進一步態樣中，本發明提供一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用於治療、預防、或延遲免疫衰老。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含來自狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、及/或糞副擬桿菌種之菌株。在較佳實施例中，本發明之組成物包含來自狄氏副擬桿菌之菌株。在此類實施例中，該菌株可為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，以便用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

【0011】　最佳的是，本發明之組成物中所用之細菌為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株。

【0012】　在較佳實施例中，本發明之組成物用於增加單核球趨化蛋白-1 (MCP-1)之分泌水準及/或活性及/或 B 細胞之擴增，如實例中所說明。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，該組成物當用作疫苗佐劑時用於增加 MCP-1 之表現水準及/或活性及/或 B 細胞之擴增。

【0013】　預期與實例中所測試之副擬桿菌菌株密切相關之菌株特別有效於增

強疫苗之功效。在較佳實施例中，本發明之組成物包含具有與 SEQIDNO:9 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列的細菌菌株，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。

【0014】　在某些實施例中，本發明之組成物用於口服投與。本發明之細菌菌株之口服投與可對疫苗佐劑有效。同樣，口服投與對於患者及從業者較為便利，且允許遞送至及/或部分或完全定殖於腸。

【0015】　在某些實施例中，本發明之組成物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

【0016】　在某些實施例中，本發明之組成物包含已凍乾之細菌菌株。凍乾為用於製備允許細菌遞送之穩定組成物的有效且便利的技術。

【0017】　在某些實施例中，本發明提供一種食物產品，其包含如上文所述之組成物，該食物產品用於上文所定義之醫療用途。

【0018】　在某些實施例中，本發明提供一種疫苗組成物，其包含如上文所述之細菌菌株及一或多種抗原，諸如病原體抗原或腫瘤抗原。病原體抗原包括：病毒抗原，諸如病毒表面蛋白；細菌抗原，諸如蛋白及/或醣抗原；真菌抗原；及寄生蟲抗原。當抗原為細菌抗原時，其通常不來自副擬桿菌菌株。

【0019】　在某些實施例中，本發明之疫苗組成物包含一或多種選自以下病原體之抗原：流感病毒、HIV、鉤蟲、B 型肝炎病毒、單純庖疹病毒、狂犬病、呼吸道融合細胞病毒、巨細胞病毒、金黃色葡萄球菌、披衣菌、SARS 冠狀病毒、水痘帶狀皰疹病毒、肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌、結核分枝桿菌、炭疽桿菌、EB 病毒、或人類乳突病毒。較佳的是，本發明之疫苗組成物包含一或多種流感病毒抗原。

【0020】　在某些實施例中，本發明之疫苗組成物包含以下中之一或多者：新抗原、醣蛋白抗原、脂聚糖抗原、古細菌抗原、黑色素瘤抗原 E (MAGE)、癌胚抗原(CEA)、MUC-1、HER2、sialyl-Tn (STn)、人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)、威爾姆氏腫瘤基因(WT1)、CA-125、前列腺特異性抗原(PSA)、致癌蛋白、澱粉樣蛋白-β、Tau、PCSK9、或習癖形成物質諸如尼古丁、酒精、或鴉片劑。

【0021】　本發明進一步提供如上文所定義之疫苗組成物，其用於藥品，特別是用於如上文所定義之用途。

【0022】　此外，本發明提供一種在受試者中增強疫苗之功效；增強諸如 CAR-T 之細胞療法；或治療、預防、或延遲免疫衰老之方法，其包含投與包含副擬桿菌之細菌菌株之組成物。

【0023】　**本發明亦提供以下經編號實施例：**

1.　一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用作疫苗佐劑。

2.　一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

3.　一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。

4.　如任一前述實施例之組成物，其中該細菌菌株屬於狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、或糞副擬桿菌。

5.　如任一前述實施例之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、或 23 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、或 23 表示之 16s rRNA

基因序列。

6. 如任一前述實施例之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO:9 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。

7. 如實施例 6 之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株。

8. 如實施例 1-5 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 9、12、13、16、17、或 19 表示之 16s rRNA 基因序列。

9. 如實施例 1-5 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 10 或 11 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 10 或 11 表示之 16s rRNA 基因序列。

10. 如實施例 9 之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 DSMZ19448 或 DSMZ29187 寄存之菌株。

11. 如實施例 1-5 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 18 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 18 表示之 16s rRNA 基因序列。

12. 如實施例 1-3 或 5 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 15 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 15 表示之 16s rRNA 基因序列。

13. 如實施例 1 或 4-12 中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種病原體或腫瘤抗原。

14. 如實施例 13 之組成物，其中該一或多種病原體抗原選自：病毒抗原，諸如病毒表面蛋白；細菌抗原，諸如蛋白及/或醣抗原；真菌抗原；及寄生蟲抗原。

15. 如實施例 14 之組成物，其中該一或多種病原體抗原選自以下病原體中之一或多者：流感病毒、HIV、鉤蟲、B 型肝炎病毒、單純庖疹病毒、狂犬病、呼吸道融合細胞病毒、巨細胞病毒、金黃色葡萄球菌、披衣菌、SARS 冠狀病毒、水痘帶狀皰疹病毒、肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌、結核分枝桿菌、炭疽桿菌、EB 病毒、或人類乳突病毒。

16. 如實施例 15 之組成物，其中該組成物包含一或多種流感病毒抗原。

17. 如實施例 1 或 4-13 中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種選自以下之抗原：新抗原、醣蛋白抗原、脂聚糖抗原、古細菌抗原、黑色素瘤抗原 E (MAGE)、癌胚抗原(CEA)、MUC-1、HER2、sialyl-Tn (STn)、人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)、威爾姆氏腫瘤基因(WT1)、CA-125、前列腺特異性抗原(PSA)、致癌蛋白、澱粉樣蛋白-β、Tau、PCSK9、或習癖形成物質諸如酒精或鴉片劑。

18. 如任一前述實施例之組成物，其中該組成物係用於口服投與。

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

20. 如任一前述實施例之組成物，其中該細菌菌株為凍乾的。

21. 如任一前述實施例之組成物，其中該細菌菌株表現異種抗原，諸如病原體抗原或腫瘤抗原。

22. 如任一前述實施例之組成物，其用於增加 MCP-1 之表現水準及/或活性及/或 B 細胞之擴增。

23. 如實施例 22 之組成物，其中該等 B 細胞包括 $CD19^{+}CD3^{-}$B 細胞。

24. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 TNF-α 細胞介素產生。

25. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-1β 細胞介素產生。

26. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-2 細胞介素產生。

27. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 GM-CSF 細胞介素產生。

28. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IFN-γ 細胞介素產生。

29. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-27 細胞介素產生。

30. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IP-10 細胞介素產生。

31. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 RANTES 細胞介素產生。

32. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 MIP-1α 細胞介素產生。

33. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 MIP-1β 細胞介素產生。

34. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 MIP-2 細胞介素產生。

35. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-10 細胞介素產生。

36. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-22 細胞介素產生。

37. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-5 細胞介素產生。

38. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-18 細胞介素產生。

39. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-23 細胞介素產生。

40. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 CXCL1 細胞介素產生。

41. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-6 細胞介素產生。

42. 如實施例 1 或 4-41 中任一項之組成物，其中該組成物係用於以下之療法：病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染、或腫瘤。

43. 如實施例 42 之組成物，其中該組成物係用於流感病毒感染之療法。

44. 如實施例 2、4-12、或 18-41 中任一項之組成物，其中該組成物係用於治療、預防、或延遲 B 細胞免疫衰老。

45. 如實施例 2、4-12、18-41、或 44 中任一項之組成物，其中該組成物係用

於藉由治療、預防、或延遲免疫衰老的以下之療法：心血管疾病；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或帕金森氏病(Parkinson's disease)；癌症；第二型糖尿病；或自體免疫疾病。

46. 如實施例 3-12 或 17-41 中任一項之組成物，其中該組成物係用於藉由增強 CAR-T 的癌症之療法。

47. 如實施例 46 之組成物，其中該癌症為慢性淋巴球性白血病。

48. 一種疫苗組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株及一或多種抗原。

49. 如實施例 48 之疫苗組成物，其包含一或多種病原體抗原或腫瘤抗原。

50. 如實施例 48 或 49 之組成物，其中該細菌菌株屬於狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、或糞副擬桿菌。

51. 如實施例 48-50 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、或 23 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、或 23 表示之 16s rRNA 基因序列。

52. 如實施例 48-51 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO:9 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。

53. 如實施例 52 之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株。

54. 如實施例 48-51 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA

基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19 表示之 16s rRNA 基因序列。

55. 如實施例 48-51 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 10 或 11 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 10 或 11 表示之 16s rRNA 基因序列。

56. 如實施例 55 之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 DSMZ19448 或 DSMZ29187 寄存之菌株。

57. 如實施例 48-51 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 18 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 18 表示之 16s rRNA 基因序列。

58. 如實施例 48、49、或 51 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 15 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 15 表示之 16s rRNA 基因序列。

59. 如實施例 49-58 中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種病原體抗原。

60. 如申請專利範圍第 59 項之組成物，其中該一或多種病原體抗原選自：病毒抗原，諸如病毒表面蛋白；細菌抗原，諸如蛋白及/或醣抗原；真菌抗原；及寄生蟲抗原。

61. 如實施例 59 或 60 之組成物，其中該一或多種病原體抗原選自以下病原體中之一或多者：流感病毒、HIV、鉤蟲、B 型肝炎病毒、單純庖疹病毒、狂犬病、呼吸道融合細胞病毒、巨細胞病毒、金黃色葡萄球菌、披衣菌、SARS 冠狀病毒、水痘帶狀皰疹病毒、肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌、結核分枝桿菌、炭疽桿菌、EB 病毒、或人類乳突病毒。

62. 如實施例 61 之組成物，其中該組成物包含一或多種流感病毒抗原。

63. 如實施例 48-58 中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種選自以下之抗原：新抗原、醣蛋白抗原、脂聚糖抗原、古細菌抗原、黑色素瘤抗原 E (MAGE)、癌胚抗原(CEA)、MUC-1、HER2、sialyl-Tn (STn)、人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)、威爾姆氏腫瘤基因(WT1)、CA-125、前列腺特異性抗原(PSA)、致癌蛋白、澱粉樣蛋白-β、Tau、PCSK9、或習癖形成物質諸如酒精或鴉片劑。

64. 如實施例 48-63 中任一項之組成物，其中該組成物係用於口服投與。

65. 如實施例 48-64 中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

66. 如實施例 48-65 中任一項之組成物，其中該細菌菌株為凍乾的。

67. 如實施例 48-66 中任一項之組成物，其中該細菌菌株表現異種抗原，諸如病原體抗原或腫瘤抗原。

68. 如實施例 48-67 中任一項之組成物，其用於藥品。

69. 如實施例 68 之組成物，其用於增加 MCP-1 之表現水準及/或活性及/或 B 細胞之擴增。

70. 如實施例 69 之組成物，其中該等 B 細胞包括 $CD19^{+}CD3^{-}$B 細胞。

71. 如實施例 68-70 中任一項之組成物，其用於誘導 TNF-α 細胞介素產生。

72. 如實施例 68-71 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-1β 細胞介素產生。

73. 如實施例 68-72 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-2 細胞介素產生。

74. 如實施例 68-73 中任一項之組成物，其用於誘導 GM-CSF 細胞介素產生。

75. 如實施例 68-74 中任一項之組成物，其用於誘導 IFN-γ 細胞介素產生。

76. 如實施例 68-75 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-27 細胞介素產生。

77. 如實施例 68-76 中任一項之組成物，其用於誘導 IFN-γ 細胞介素產生。

78. 如實施例 68-77 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-27 細胞介素產生。

79. 如實施例 68-78 中任一項之組成物，其用於誘導 IP-10 細胞介素產生。

80. 如實施例 68-79 中任一項之組成物，其用於誘導 RANTES 細胞介素產生。

81. 如實施例 68-80 中任一項之組成物，其用於誘導 MIP-1α 細胞介素產生。

82. 如實施例 68-81 中任一項之組成物，其用於誘導 MIP-1β 細胞介素產生。

83. 如實施例 68-82 中任一項之組成物，其用於誘導 MIP-2 細胞介素產生。

84. 如實施例 68-83 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-10 細胞介素產生。

85. 如實施例 68-84 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-22 細胞介素產生。

86. 如實施例 68-85 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-5 細胞介素產生。

87. 如實施例 68-86 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-18 細胞介素產生。

88. 如實施例 68-87 中任一項之組成物，其用於誘導 IL-23 細胞介素產生。

89. 如實施例 68-88 中任一項之組成物，其用於誘導 CXCL1 細胞介素產生。

90. 如任一前述實施例之組成物，其用於誘導 IL-6 細胞介素產生。

91. 如實施例 68-90 中任一項之組成物，其用於疫苗接種。

92. 如實施例 68-91 中任一項之組成物，其中該組成物係用於以下之療法：病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染、或腫瘤。

93. 如實施例 92 之組成物，其中該組成物係用於流感病毒感染之療法。

94. 如實施例 68-90 中任一項之組成物，其中該組成物係用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

95. 如實施例 94 之組成物，其中該免疫衰老為 B 細胞免疫衰老。

96. 如實施例 94 或 95 中任一項之組成物，其中該組成物係用於藉由治療、預防、或延遲免疫衰老的以下之療法：心血管疾病；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病或帕金森氏病；癌症；第二型糖尿病；或自體免疫疾病。

97. 如實施例 68-90 中任一項之組成物，其中該組成物係用於藉由增強 CAR-T 的癌症之療法。

98. 如實施例 97 之組成物，其中該癌症為慢性淋巴球性白血病。

99. 如實施例 1-47 或 68-98 中任一項之組成物，其用於免疫力低下的(immunocompromised)受試者。

100. 如實施例 1-47 或 68-99 中任一項之組成物，其用於免疫抑制的受試者。

101. 如實施例 99 或 100 之組成物，其中該受試者在淋巴結內具有與沒有疾病的受試者之淋巴結相比的升高數目的調節 T 細胞(Treg)。

102. 如實施例 99-101 中任一項之組成物，其用於患有癌症之受試者，其中該受試者在淋巴結諸如轉移淋巴結內具有與沒有癌症的受試者之淋巴結相比的升高數目的調節 T 細胞(Treg)。

103. 如實施例 99-102 中任一項之組成物，其中該受試者在一定體積的外周血單核細胞(PBMC)內具有與沒有疾病的受試者之相同體積的 PBMC 相比的升高數目的 Treg。

104. 如實施例 99-103 中任一項之組成物，其用於患有癌症之患者，其中該患者在一定體積外周血單核細胞(PBMC)內具有與沒有癌症之受試者之相同體積的 PBMC 相比的升高數目的 Treg。

105. 如實施例 99-104 中任一項之組成物，其中該受試者在一定體積 PBMC 內具有與沒有疾病的受試者之相同體積的 PBMC 相比的升高數目的髓性樹突狀細胞(mDC)。

106. 如實施例 99-105 中任一項之組成物，其用於患有癌症之受試者，其中該受試者在一定體積 PBMC 內具有與沒有癌症之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的髓性樹突狀細胞(mDC)。

107. 如實施例 99-106 中任一項之組成物，其中該受試者在一定體積 PBMC 內具有與沒有疾病之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的漿細胞性樹突狀細胞(pDC)。

108. 如實施例 99-207 中任一項之組成物，其用於患有癌症之受試者，其中該受試者在一定體積 PBMC 內具有與沒有癌症之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的漿細胞性樹突狀細胞(pDC)。

【圖式簡單說明】

【0024】 **圖 1**：藉由 NCIMB42382 處理之 B 細胞百分比增加。

【0025】 **圖 2**:用於針對圖 1 中所示之數據藉由流動式細胞測量術分析不同免疫細胞群(CD4、CD8、及 CD19+細胞)之閘控策略。

【0026】 **圖 3**：藉由 NCIMB42382 處理之 MCP-1 分泌增加。

【0027】 **圖 4**:藉由(A) NCIMB42382 與條件培養基及(B)單獨 NCIMB42382 之 HT29 細胞之 TNF-α 分泌之誘導。

【0028】 **圖 5**:使用(A)快速 ID32A 及(B) API50CHL 系統獲得之 NCIMB42382 發酵概況。

【0029】 **圖 6**：用副擬桿菌菌株處理之後的脾細胞增殖(「YCFA」= YCFA+)。

【0030】 **圖 7**：用各種副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌：(A) TNF-α、(B) IL-1β、(C) IL-2、(D) GM-CSF、(E) IFN-γ、(F) IL-27、(G) IL-10、(H) IL-6、(I) MIP-2、(J) MIP-1α、(K) MIP-1β、(L) IL-22、(M) RANTES、(N) IP-10、(O) IL-4、(P)、IL-5、(Q) IL-18、(R) IL-23、(S) IL-9、(T) CXCL1、(U) MCP-3、(V) MCP-1、及(W) IL-17A (「YCFA」 = YCFA+)。

【0031】 **圖 8**：用各種副擬桿菌菌株處理之後脾細胞之細胞介素分泌：(A)菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)、(B)菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)、(C)菌株 ref. 7 (糞副擬

桿菌)、(D)菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)、(E)菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、(F)菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)、(G)菌株 ref. 13 (副擬桿菌種)、(H)菌株 ref. 14 (副擬桿菌種)、及(I)菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)。

【實施方式】

細菌菌株

【0032】　本發明之組成物包含副擬桿菌屬(例如狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、糞副擬桿菌、或約氏副擬桿菌(*Parabacteroides johnsonii*)種)之菌株。實例說明，此類細菌菌株引發與疫苗佐劑強相關的免疫反應。本發明之較佳細菌菌株為屬於狄氏副擬桿菌、戈氏副擬桿菌、及糞副擬桿菌、特別是狄氏副擬桿菌種之菌株。本發明之較佳細菌菌株為以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌。

【0033】　副類桿菌類似於類桿菌(*Bacteroides*)且為革蘭氏陰性、專性厭氧、不形成孢子、無運動性、且棒狀的，且大小為 0.8-1.6×1.2-12μm。狄氏副類桿菌為人類糞便中最常見的種之一。狄氏副類桿菌之類型菌株為 JCM5825^{T} (=CCUG4941^{T}=DSM20701^{T}=ATCC8503^{T})。狄氏副類桿菌菌株 JCM5825T、JCM13400、JCM13401、JCM13402、JCM13403、及 JCM13404、以及糞副類桿菌菌株 JCM9497T 及 JCM13405 之 16S rRNA 基因序列之 GenBank/EMBL/DDBJ 登錄號分別為 AB238922-AB238929 (本文揭示為 SEQIDNO:1-8)。示範性菌株亦描述於[19]中。

【0034】　實例中測試了以登錄號 NCIMB42382 寄存之狄氏副擬桿菌細菌且在本文中亦稱為菌株 755 (或 NCIMB42382 或菌株 NCIMB42382)。該菌株單離自健康人類供體之消化道。經測試之 755 菌株之 16S rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO:9。菌株 755 於 2015 年 3 月 12 日作為「副類桿菌種 755」由 GTBiologics Ltd. (Life Sciences Innovation Building, Aberdeen, AB252ZS, Scotland)寄存於國際

寄存機構 NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB219YA, Scotland)，且經分配登錄號 NCIMB42382。GTBiologics Ltd.隨後更名為 4DPharma Research Limited。

【0035】 WO 2016/203220 描述向小鼠投與菌株 755 且顯示其可影響腸外的疾病過程(諸如氣喘及關節炎)。此外，用細菌菌株處理未觀察到發病率或死亡率之結果，因此指示其用於治療應用之安全性而無需操縱天然存在之菌株。

【0036】 菌株 NCIMB42382 之基因體序列提供於 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 中。此序列係使用 PacBio RSII 平台生成。

【0037】 實例中測試了以登錄號 DSMZ19448 及 DSMZ29187 寄存之戈氏副擬桿菌。菌株 DSMZ19448 之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 10 中。菌株 DSMZ29187 之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 11 中。該等菌株寄存於 DSMZ-德國微生物與細胞培養物寄存中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH)(Inhoffenstr. 7B38124Braunschweig, Germany)且為公眾可獲得的。

【0038】 實例中亦測試了以下副擬桿菌菌株：菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 13 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 14 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)。菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 12。菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 13。菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 14。菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基

因序列提供於 SEQIDNO: 15。菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 16。菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 17。菌株 ref. 7 (*糞副擬桿菌*)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 18。菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 19。菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 20。菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 21。菌株 ref. 14 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 22。菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)之 16s rRNA 基因序列提供於 SEQIDNO: 23。

【0039】　亦預期與實例中所測試之菌株密切相關之細菌菌株作為疫苗佐劑為有效的。在某些實施例中，用於本發明之細菌菌株具有與狄氏副擬桿菌之細菌菌株之 16s rRNA 基因序列有(以遞增偏好)至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。用於本發明之細菌菌株可具有與 SEQIDNO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、或 23、較佳 SEQIDNO: 9 有(以遞增偏好)至少 90%、91%、92%、93%、或 94%一致性的 16s rRNA 基因序列。較佳的是，用於本發明之細菌菌株具有與 SEQIDNO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、或 23 有(以遞增偏好)至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。較佳的是，序列一致性係關於 SEQIDNO:9。較佳的是，用於本發明之細菌菌株具有由 SEQIDNO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。最佳的是，用於本發明之細菌菌株屬於以登錄號 NCIMB42382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

【0040】　在本發明之組成物中所用之細菌菌株屬於狄氏副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19、較佳 SEQIDNO: 9

有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列。更佳的是，此類較佳菌株具有由 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19、特別是 SEQIDNO: 9 表示之 16s rRNA 基因序列。最佳的是，細菌菌株屬於以登錄號 NCIMB43382 寄存之狄氏副擬桿菌菌株。

【0041】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株屬於戈氏副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQIDNO: 10 或 11 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或更佳具有由 SEQIDNO: 10 或 11 表示之 16s rRNA 基因序列，或最佳屬於以登錄號 DSMZ19448 及 DSMZ29187 寄存之戈氏副擬桿菌菌株。

【0042】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株屬於糞副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQIDNO: 18 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或更佳具有由 SEQIDNO: 18 表示之 16s rRNA 基因序列。

【0043】 在本發明之組成物中所用之細菌菌株屬於約氏副擬桿菌種之實施例中，較佳菌株具有與 SEQIDNO: 15 有(以遞增偏好)至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或更佳具有由 SEQIDNO: 15 表示之 16s rRNA 基因序列。

【0044】 在較佳實施例中，本發明之組成物包含活細菌。在較佳實施例中，本發明之組成物包含以活性狀態、較佳為凍乾的活細菌。

【0045】 在較佳實施例中，本發明之細菌菌株增加例如 PBMC 諸如實例中所述之 PBMC 之 MCP-1 分泌。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加 MCP-1 表現之細菌且用作疫苗佐劑。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加 MCP-1 表現之細菌菌株且用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。

【0046】　在較佳實施例中，本發明之細菌菌株增加例如 PBMC 諸如實例中所述之 PBMC 之 B 細胞擴增。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加 B 細胞擴增之細菌菌株且用作疫苗佐劑。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加 B 細胞擴增之細菌菌株且用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加 B 細胞擴增之細菌菌株且用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

【0047】　在較佳實施例中，本發明之細菌菌株增加脾細胞增殖，例如如實例中所述。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加脾細胞增殖之細菌菌株且用作疫苗佐劑。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加脾細胞增殖之細菌菌株且用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加脾細胞增殖之細菌菌株且用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

【0048】　在較佳實施例中，本發明之細菌菌株增加例如脾細胞例如諸如實例中所述之脾細胞之以下細胞介素中之一或多者或較佳全部之產生：TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生的細菌菌株且用作疫苗佐劑。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生的細菌菌株且用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。在較佳實施例中，本發明之組成物包含增加細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、

IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生的細菌菌株且用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

【0049】　在某些實施例中，本發明之組成物包含以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌之生物型。亦預期作為以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌之生物型的細菌菌株實用作疫苗佐劑。生物型將具有與原始 NCIMB42382 菌株相當的活性。生物型為具有相同或非常類似的生理及生物化學特徵之緊密相關之菌株。

【0050】　生物型將對 MCP-1 之表現及/或 B 細胞之擴增引發與實例中所示之作用相當的作用，其可藉由使用實例中所述之培養及投與方案來鑑別。例如，菌株 NCIMB42382 之生物型可將外周血單核細胞(PBMC)群中 B 細胞(例如，CD19+CD3-細胞)之百分比增加至例如該細胞群之大於 40% (例如，增加至基於 5 次重複的該細胞群之大於 40%之平均值)，其可使用實例中所述之培養及投與方案來確定。例如，此外或替代地，菌株 NCIMB42382 之生物型可將 PBMC 之 MCP-1 表現增加至例如無細胞共培養上清液之大於 1000pg/ml MCP-1 蛋白，其可使用實例中所述之培養及投與方案來確定。

【0051】　此外或替代地，菌株 NCIMB42382 之生物型將脾細胞之增殖增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可使用例如藉由 MTT-甲臜(formazan)之比色偵測來量測 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴鹽(MTT)向 MTT-甲臜之轉化的檢定來確定(例如，如實例 10)。此外或替代地，菌株 NCIMB42382 之生物型將脾細胞之細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，

YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可藉由細胞介素免疫檢定(例如，如實例11及12中所用之Thermo Fischer Scientific之26-plex小鼠ProcartaPlex™多因子免疫檢定)來確定。

【0052】　作為以登錄號NCIMB42382寄存之細菌之生物型且合適用於本發明的菌株可藉由對以登錄號NCIMB42382寄存之細菌的其他核苷酸序列進行定序來鑑別。例如，實質上可對全基因體進行定序，且用於本發明之生物型菌株可在其全基因體之至少80%內(例如，在至少85%、90%、95%、或99%內，或在其全基因體內)具有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或99.9%序列一致性。例如，在一些實施例中，生物型菌株在其基因組之至少98%內具有至少98%序列一致性，或在其基因組之99%內具有至少99%序列一致性。用於鑑別生物型菌株之其他合適序列可包括hsp60或重複序列諸如BOX、ERIC、$(GTG)_5$、或REP [20]。

【0053】　生物型菌株可具有與以登錄號NCIMB42382寄存之細菌之相應序列有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或99.9%序列一致性的此類序列。在一些實施例中，生物型菌株可具有與以登錄號NCIMB42382寄存之細菌之對應序列有至少95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或99.9%序列一致性的16S rRNA基因序列。在一些實施例中，生物型菌株可包含與SEQIDNO:9有至少99%一致性(例如，至少99.5%或至少99.9%一致性)的16S rRNA基因序列。在一些實施例中，生物型菌株具有SEQIDNO:9之16S rRNA基因序列。

【0054】　在某些實施例中，用於本發明之細菌菌株具有與WO 2016/203220之SEQIDNO:10有序列一致性的基因體。在較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株具有在WO 2016/203220之SEQIDNO:10之60% (例如，至少65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%)上與WO 2016/203220

之 SEQIDNO:10 有至少 90%序列一致性(例如，至少 92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%序列一致性)的基因體。例如，用於本發明之細菌菌株可具有在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 70%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 90%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 80%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 90%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 90%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 90%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 100%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 90%序列一致性、在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 70%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 95%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 80%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 95%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 90%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 95%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 100%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 95%序列一致性、在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 70%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 98%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 80%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 98%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 90%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 98%序列一致性、或在 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 之 100%上與 WO 2016/203220 之 SEQIDNO:10 有至少 98%序列一致性的基因體。

【0055】　替代地，作為以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌之生物型且合適用於本發明之菌株可藉由使用登錄號 NCIMB42382 寄存物及限制片段分析及/或 PCR 分析，例如藉由使用螢光擴增片段長度多型性(FAFLP)及重複 DNA 元件(rep)-PCR 指紋分析或蛋白剖析或部分 16S 或 23s rDNA 定序來鑑別。在較佳實

施例中，此類技術可用於鑑別其他副擬桿菌菌株。

【0056】　在某些實施例中，作為以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌之生物型且合適用於本發明的菌株為當藉由擴增核糖體 DNA 限制分析(ARDRA)來分析時，例如當使用 Sau3AI 限制酶時(示範性方法及指導，參見例如[21])，提供與以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌相同的模式的菌株。

【0057】　替代地，將生物型菌株鑑別為具有與以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌相同的醣發酵模式之菌株(參見實例 4 及圖 5)。替代地，將生物型菌株鑑別為具有與以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌相同的胺基酸發酵模式之菌株(參見實例 4 及圖 5)。

【0058】　在較佳實施例中，例如當在 37°C下於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時，本發明中所用之生物型細菌菌株(特別是，狄氏副擬桿菌細菌菌株)表現出針對 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、及鹼性磷酸酶中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、或全部五者之酶活性。例如當在 37°C下於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時，本發明中所用之生物型細菌菌株(特別是，狄氏副擬桿菌細菌菌株)較佳能夠發酵精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、或全部六者。例如當在 37°C下於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時，本發明中所用之生物型細菌菌株(特別是，狄氏副擬桿菌細菌菌株)更佳能夠發酵精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、或全部六者，且表現出針對 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、及鹼性磷酸酶中之一或多者、諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、或全部五者之酶活性。

此項技術中已知之任何合適的檢定均可用於評估細菌發酵醣源或胺基酸之能力。較佳的是，使用快速 ID32A 分析(較佳使用 bioMérieux 之快速 ID32A 系統)。

【0059】　在替代較佳實施例中，本發明中所用之生物型細菌菌株(特別是，狄氏副擬桿菌細菌菌株)能夠發酵以下中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、十者、十一者、十二者、十三者、十四者、或全部十五者：果糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、熊果苷、七葉苷、麥芽糖、乳糖、蜜二糖、蔗糖、棉子糖、澱粉、肝醣、松二糖、及岩藻糖。此外，本發明中所用之生物型細菌菌株(特別是，狄氏副擬桿菌細菌菌株)較佳表現出以下中之一或多者諸如(以遞增偏好)兩者、三者、四者、五者、六者、七者、或全部八者之中間發酵：木糖、N-乙醯基葡萄糖胺、苦杏仁苷、柳苷、纖維雙醣、海藻糖、松三糖、及龍膽二糖。在此類實施例中，此項技術中已知之任何合適檢定均可用於評估細菌發酵醣源之能力。較佳的是，使用 API50CH 分析(較佳使用 bioMérieux 之 API50CH 系統)。

【0060】　本發明中所用之尤其較佳生物型細菌菌株(特別是，狄氏副擬桿菌細菌菌株)(i)表現出針對 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、及鹼性磷酸酶之酶活性；(ii)能夠發酵精胺酸、白胺醯基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸；及(iii)能夠發酵果糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、熊果苷、七葉苷、麥芽糖、乳糖、蜜二糖、蔗糖、棉子糖、澱粉、肝醣、松二糖、及岩藻糖。此外，生物型細菌菌株較佳(iv)表現出木糖、N-乙醯基葡萄糖胺、苦杏仁苷、柳苷、纖維雙醣、海藻糖、松三糖、及龍膽二糖之中間發酵。(i)及(ii)較佳當在 37°C下將細菌菌株於適當懸浮培養基(諸如，API 懸浮培養基)中培養 4 小時時進行評估，且藉由快速 ID32A 分析進行評估(較佳使用 bioMérieux 之快速 ID32A 系統)。較佳藉由 API50CH 分析(較佳使用 bioMérieux

之 API50CH 系統)評估(iii)及(iv)。

【0061】　實用於本發明之組成物及方法中之其他副擬桿菌菌株，諸如以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌之生物型，可使用任何適當方法或策略(包括實例中所述之檢定)來鑑別。具體而言，具有與以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌類似的生長模式、代謝類型、及/或表面抗原之細菌菌株可實用於本發明。

【0062】　在某些實施例中，本發明之組成物包含以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌之衍生物。以登錄號 NCIMB42382 寄存之菌株之衍生物可為子代菌株(後代)或自原始菌株培養(次選殖)之菌株。本發明之菌株之衍生物可例如在遺傳層面上進行修飾，而不消除生物活性。具體而言，本發明之衍生菌株具有治療活性。衍生菌株將具有與原始 NCIMB42382 菌株相當的疫苗佐劑活性。NCIMB42382 菌株之衍生物通常將為 NCIMB42382 菌株之生物型。

【0063】　衍生菌株將引發與實例中所示之作用相當的疫苗佐劑作用，其可藉由使用實例中所述之培養及投與方案來鑑別。具體而言，衍生菌株將對 MCP-1 表現及 B 細胞擴增引發與以登錄號 NCIMB42382 寄存之細菌者相當的作用。NCIMB42382 菌株之衍生物通常將為 NCIMB42382 菌株之生物型。例如，菌株 NCIMB42382 之衍生物可將外周血單核細胞(PBMC)群中 B 細胞(例如，CD19+CD3-細胞)之百分比增加至例如該細胞群之大於 40% (例如，增加至基於 5 次重複的該細胞群之大於 40%之平均值)，其可使用實例中所述之培養及投與方案來確定。例如，此外或替代地，菌株 NCIMB42382 之衍生物可將 PBMC 之 MCP-1 表現增加至例如無細胞共培養上清液之大於 1000pg/ml MCP-1 蛋白，其可使用實例中所述之培養及投與方案來確定。

【0064】　此外或替代地，菌株 NCIMB42382 之衍生物將脾細胞之增殖增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程

度，其可使用例如藉由 MTT-甲臜(formazan)之比色偵測來量測 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴鹽(MTT)向 MTT-甲臜之轉化的檢定來確定(例如，如實例 10)。此外或替代地，菌株 NCIMB42382 之衍生物將脾細胞之細胞介素 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 中之一或多者較佳全部之產生增加至例如大於未處理脾細胞或用對照培養基(例如，YCFA+培養基)處理之脾細胞的程度，其可藉由細胞介素免疫檢定(例如，如實例 11 及 12 中所用之 Thermo Fischer Scientific 之 26-plex 小鼠 ProcartaPlex™多因子免疫檢定)來確定。

【0065】　對以登錄號 NCIMB42382 寄存之副擬桿菌菌株之細胞的提及涵蓋與以登錄號 NCIMB42382 寄存之菌株具有相同安全性及治療功效特徵的任何細胞，且此類細胞由本發明所涵蓋。因此該組成物可包含不為以登錄號 NCIMB42382 寄存之菌株但具有與以登錄號 NCIMB42382 寄存之菌株相同的安全性及治療功效特徵的副擬桿菌菌株。菌株之安全性特徵可例如藉由測試菌株對抗生素之抗性、例如在對抗生素之固有抗性與傳染性抗性之間進行區分來確立。菌株之安全性特徵亦可藉由體外評估菌株之致病特性、例如毒素產生水準來確立。其他安全性測試包括測試大鼠及小鼠模型中細菌菌株之急性或慢性毒性。菌株之治療功效可藉由使用相關模型來體外及體內功能表征細菌菌株來確立。

【0066】　在較佳實施例中，本發明組成物中之細菌菌株為有活力的且能夠部分或完全定殖於腸。

【0067】　在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株能夠增加 PBMC 之 MCP-1 表現及/或 B 細胞(尤其是 B 淋巴球)擴增。

【0068】　在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌均質能夠增加脾細胞之增殖。這可使用例如藉由 MTT-甲臢之比色偵測來量測 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴鹽(MTT)向 MTT-甲臢之轉化的檢定來確定(例如，如實例 5)。

【0069】　在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株能夠增加脾細胞之 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、IL-18、IL-23、CXCL1、IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、及/或 RANTES 之一或多者較佳全部之產生。這可藉由細胞介素免疫檢定(例如，如實例 6 及 7 中所用之 Thermo Fischer Scientific 之 26-plex 小鼠 ProcartaPlex®多因子免疫檢定)來確定。

【0070】　在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株產生乙酸。在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株產生丙酸。在某些較佳實施例中，用於本發明之細菌菌株產生乙酸及丙酸。乙酸及/或丙酸之產生可使用氣相層析法/質譜法來確定(例如，如實例 8 及 9 中)。

【0071】　在一些實施例中，本發明組成物中之細菌菌株為副擬桿菌屬之細菌菌株，其中該細菌菌株不屬於以登錄號 NCIMB42382 寄存之菌株。

【0072】　在一些實施例中，本發明組成物中之細菌菌株為狄氏副擬桿菌種之細菌菌株，其中該細菌菌株不屬於以登錄號 NCIMB42382 寄存之菌株。

治療用途

作為疫苗佐劑之用途

【0073】　實例表明，投與本發明之組成物可導致 MCP-1 表現之增加。已知 MCP-1 對疫苗反應是重要的。關於 MF59 及明礬公開之研究強調，包括 MCP-1 之趨化介素之分泌與佐劑功效有關[22]。趨化介素由於其調節淋巴球發育、引發、及效應功能並增強保護性免疫之能力而用作疫苗佐劑[23]。已發現副擬桿菌

菌株上調的額外趨化介素包括 IL-5、CXCL1、IP-10、RANTES、MIP-1α、MIP-1β、及 MIP-2 (參見實例)，類似於已確立之疫苗佐劑諸如 MF59 (其尤其上調 RANTES、MIP-1α、MIP-1β[57])。此外，已發現副擬桿菌菌株增加脾細胞之 GM-CSF 產生(參見實例)，其本身可用於為臨床批准的疫苗提供佐劑作用[58]。發現在實例中副擬桿菌菌株誘導 HT29 細胞株及脾細胞之 TNF-α 表現，TNF-α 亦報道了疫苗的佐劑作用[55]。因為顯示投與本發明之組成物尤其增加 MCP-1 表現，所以本發明之組成物可實用作疫苗佐劑。在一個實施例中，本發明之組成物藉由增加 MCP-1 之表現水準及/或活性而用作疫苗佐劑。在另一實施例中，本發明之組成物藉由增加 IL-5、CXCL1、IP-10、RANTES、MIP-1α、MIP-1β、MIP-2、GM-CSF、及/或 TNFα 中之一或多者較佳全部之表現水準及/或活性(較佳表現水準)而用作疫苗佐劑。在一個實施例中，本發明之組成物用作疫苗佐劑。在一個實施例中，本發明之組成物用作流感治療中之疫苗佐劑。在某些實施例中，本發明之組成物用於增強針對抗原的免疫反應。在某些實施例中，本發明提供一種與抗原組合投與之組成物。在某些實施例中，本發明組成物中存在之細菌菌株可經工程化以表現抗原。在某些實施例中，本發明之組成物用於在疫苗接種之前或之後不久向患者投與。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，該組成物用於任何諸如疫苗佐劑之用途。

【0074】　實例亦顯示，投與本發明之組成物可導致 B 細胞群之擴增。已知 B 細胞增強對抗原的免疫反應。因為顯示投與本發明之組成物增加 PBMC 內之 B 細胞百分比，所以本發明之組成物可實用作疫苗佐劑。

【0075】　一般而言，當用作疫苗佐劑時，將單獨投與本發明之組成物以為已經單獨向患者投與之抗原提供佐劑作用。在某些實施例中，本發明之組成物經

口服投與，同時抗原經腸胃外注射。

【0076】　在某些實施例中，本發明之細菌菌株表現一或多種抗原。一般而言，抗原將重組地表現且為與細菌細胞異種的。因此，在本發明之實施例中，組成物中提供表現異種抗原的副擬桿菌屬之細菌菌株。

【0077】　可由副擬桿菌屬之細菌菌株表現及/或可單獨提供於組成物中或依序或與本發明之組成物分開投與的示範性抗原包括：病毒抗原，諸如病毒表面蛋白；細菌抗原，諸如蛋白及/或醣抗原；真菌抗原；寄生蟲抗原；及腫瘤抗原。

【0078】　本發明特別實用於以下病原體之抗原：流感病毒、HIV、鉤蟲、B型肝炎病毒、單純庖疹病毒、狂犬病、呼吸道融合細胞病毒、巨細胞病毒、金黃色葡萄球菌、披衣菌、SARS 冠狀病毒、水痘帶狀皰疹病毒、肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌、結核分枝桿菌、炭疽桿菌、EB 病毒、人類乳突病毒。

【0079】　另外的抗原包括醣蛋白及脂聚糖抗原、古細菌抗原、黑色素瘤抗原 E(MAGE)、癌胚抗原(CEA)、MUC-1、HER2、sialyl-Tn (STn)、人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)、威爾姆氏腫瘤基因(WT1)、CA-125、前列腺特異性抗原(PSA)、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)抗原、新抗原、致癌蛋白、澱粉樣蛋白-β、Tau、PCSK9、及習癖形成物質例如尼古丁、酒精、或鴉片劑。

【0080】　本發明亦提供(i)抗原(例如，上文所定義之一或多者)之水性製劑；及(ii)包含副擬桿菌屬之細菌菌株之組成物在製造用作疫苗佐劑之藥品中之用途。較佳的是，細菌菌株為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型。

【0081】　藉由此等方法及用途產生之免疫反應一般包括抗體反應、較佳保護性抗體反應。

【0082】　如本文所用，「增強」疫苗功效或受試者之免疫反應係指與接受相

同抗原而不添加副擬桿菌屬之細菌菌株的受試者之免疫反應相比，本發明之疫苗引發受試者之較大免疫反應(諸如體液免疫反應)。

細胞療法

嵌合抗原受體 T 細胞(CAR-T)療法

【0083】　因此，本發明之組成物可實用於細胞療法、特別是 CAR-T 細胞療法。在一個實施例中，本發明之組成物用於細胞療法。在一個實施例中，本發明之組成物用於 CAR-T 細胞療法。在一個實施例中，本發明之組成物用於藉由增強 CAR-T 之癌症療法。在一個較佳實施例中，本發明之組成物用於藉由增強 CAR-T 的慢性淋巴球性白血病之治療。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，該組成物用於任何此類用途。

【0084】　在某些實施例中，本發明之組成物在 CAR-T 療法期間係在 T 細胞過繼性轉移之前向患者投與。

【0085】　在某些實施例中，本發明之組成物在 CAR-T 療法期間係在 T 細胞過繼性轉移之後向患者投與。

【0086】　因此，本發明之組成物可實用於細胞療法、特別是增強對細胞療法之反應。

【0087】　如本文所用，「增強」細胞療法諸如 CAR-T 之功效係指當與不存在投與時相比，本發明之組成物因投與而在受試者中引發細胞療法之較大治療效果(諸如，在 CAR-T 之情況下，T 細胞介導之免疫反應、特別是針對腫瘤抗原的反應)。例如，當與用細胞療法但不用本發明之組成物治療之對照受試者相比時，用本發明之組成物及細胞療法治療之受試者可表現出細胞療法之較大的此類治療效果。

間葉幹細胞(MSC)療法

【0088】　據報道，間葉幹細胞(MSC)療法具有免疫刺激特性。當用 LPS 治療 MSC 時，它們上調促炎性細胞介素 IL-8，其導致 B 細胞增殖增加[24]。因此，因為本發明之組成物顯示 B 細胞增殖增加，所以它們可與 MSC 細胞療法組合使用。

幹細胞移植療法

【0089】　據報道，代替在幹細胞移植療法中使用未分化幹細胞，在移植之前使幹細胞在一定程度上分化可為有益的。例如，Heng 等人[25]報道，幹細胞之心肌細胞分化可藉由具有較高植入效率、增強之肌細胞再生、及增加之心臟功能恢復而為有益的。同樣，研究顯示，用細菌之某些共生菌株之胃腸道定殖可改良同種異體造血細胞移植後的存活[26]。因為投與本發明之組成物刺激了細胞，所以本發明之組成物可實用於幹細胞移植療法中之幹細胞分化。具體而言，本發明之組成物用於造血細胞移植、諸如同種異體造血細胞移植之方法。

免疫衰老

【0090】　Fulop 等人[27]鑑別出，B 細胞數目減少與過繼性免疫系統中之衰老有關。因此，本發明之組成物可用於預防或延遲免疫衰老。在一個實施例中，本發明只組成物用於預防免疫衰老。在另一實施例中，本發明之組成物用於延遲特徵在於 B 細胞數減少之免疫衰老(B 細胞免疫衰老)。在一個實施例中，本發明之組成物用於藉由增加 B 細胞數來延遲免疫衰老。在一個實施例中，本發明之組成物用於治療由免疫衰老引起之疾病。在一個實施例中，本發明之組成物用於藉由延遲及/或預防免疫衰老來治療年齡相關疾病。較佳的是，本發明提供一種組成物，其包含以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株或其衍生物或生物型，該組成物用於任何此類用途。

【0091】　此外，已提出免疫佐劑可克服免疫衰老[28]。因為本發明之組成物適用作疫苗佐劑，所以本發明之組成物可實用於預防或延遲免疫衰老。在另一實施例中，本發明之組成物用於在延遲及/或預防免疫衰老中用作疫苗佐劑。在另一實施例中，本發明之組成物用作疫苗佐劑，其中組成物延遲及/或預防免疫衰老。

【0092】　與免疫衰老有關的疾病包括心血管疾病、神經退化性疾病諸如阿茲海默氏病及帕金森氏病、癌症、第二型糖尿病[29]、及自體免疫病症[30]。

患者子群

【0093】　如實例中所示，許多副擬桿菌菌株引發免疫刺激作用，諸如脾細胞增殖及細胞介素分泌。因此，在上文所詳述之任一治療用途中，本發明之組成物可在免疫力低下或免疫抑制的受試者中特別有效。受試者可出於任何原因包括但不限於器官接受、醫原性免疫抑制、免疫抑制性感染(諸如 HIV 感染)之存在、及/或腫瘤誘導之免疫抑制而為免疫力低下或免疫抑制的。較佳的是，受試者患有癌症，且由於腫瘤誘導之免疫抑制而為免疫力低下或免疫抑制的。

【0094】　免疫力低下或免疫抑制(例如，由於腫瘤誘導之免疫抑制)的受試者可在淋巴結內及/或在一定體積的外周血單核細胞(PBMC)內表現出與沒有疾病之受試者、特別是沒有癌症之受試者相比的升高數目的調節 T 細胞(Treg)。(參見，例如[31]、[32])。據此，在上文所詳述之任何治療用途中，本發明之組成物較佳用於在淋巴結內具有與沒有疾病之受試者之淋巴結相比的升高數目的調節 T 細胞(Treg)的受試者。更佳的是，受試者患有癌症，且本發明之組成物用於在淋巴結(諸如，轉移淋巴結)內具有與沒有癌症之受試者之淋巴結相比的升高數目的調節 T 細胞(Treg)的受試者。此外或替代地，在上文所詳述之任何治療用途中，本發明之組成物較佳用於在一定體積的 PBMC 內具有與沒有疾病之受試者之相同

體積 PBMC 相比的升高數目的 Treg 的受試者。更佳的是，受試者患有癌症，且本發明之組成物用於在一定體積 PBMC 內具有與沒有癌症之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的 Treg 的受試者。在此等實施例中，Treg 可替代地定義為 CD4+CD25+細胞、或 FOXP3+細胞、或 CD4+CD25+及 Foxp3+細胞(參見[32])。與沒有疾病、特別是沒有癌症之受試者相比，免疫力低下或免疫抑制的受試者亦可表現出較高數目的髓性樹突狀細胞(mDC)及/或漿細胞性樹突狀細胞(pDC)(參見，例如[33])。據此，在上文所詳述之任何治療用途中，本發明之組成物較佳用於在一定體積的 PBMC 內具有與沒有疾病之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的 mDC 的受試者。更佳的是，受試者患有癌症，且本發明之組成物用於在一定體積 PBMC 內具有與沒有癌症之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的 mDC 的受試者。此外或替代地，在上文所詳述之任何治療用途中，本發明之組成物較佳用於在一定體積的 PBMC 內具有與沒有疾病之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的 pDC 的受試者。更佳的是，受試者患有癌症，且本發明之組成物用於在一定體積 PBMC 內具有與沒有癌症之受試者之相同體積 PBMC 相比的升高數目的 pDC 的受試者。在此等實施例中，pDC 可替代地定義為 CD11c+細胞，及/或 mDC 可替代地定義為 CD123+細胞(參見[33])。可使用此項技術中可用之標準方法、諸如流動式細胞測量術來確定細胞數及細胞表面標誌物之表現(參見例如[32])。

投與方式

【0095】　較佳的是，本發明之組成物欲向胃腸道投與以使得能夠用本發明之細菌菌株遞送至及/或部分或完全定殖於腸。通常，本發明之組成物係口服投與，但其亦可以直腸、鼻內或經頰或舌下途徑投與。

【0096】　在某些實施例中，本發明之組成物可作為泡沫劑、作為噴霧劑、或

凝膠劑來投與。

【0097】　在某些實施例中，本發明之組成物可作為栓劑(諸如直腸栓劑，例如呈可可油(可可脂)、合成硬脂肪(例如，suppocire、witepsol)、甘油-明膠、聚乙二醇、或皂甘油組成物之形式)來投與。

【0098】　在某些實施例中，本發明之組成物經由管(諸如鼻胃管、口胃管、胃管、空腸管(J 管))、經皮內窺鏡胃造口術(PEG)或口(諸如提供胃、空腸之進入的胸壁口及其他合適進入口)來向胃腸道投與。

【0099】　本發明之組成物可投與一次，或其可作為治療方案之一部分來依次投與。在某些實施例中，將每日投與本發明之組成物。

【0100】　在本發明之某些實施例中，根據本發明之治療伴隨著對患者腸道微生物區之評估。若未達成本發明之菌株之遞送及/或用本發明之菌株進行的部分或完全定殖以致於未觀察到功效，則重複治療，或者若遞送及/或部分或完全定殖成功且觀察到功效，則可停止治療。

【0101】　在某些實施例中，可向懷孕動物(例如哺乳動物，諸如人類)投與本發明之組成物以降低在其子宮內的兒童中發展及/或在該兒童出生後發展之疾病的可能性。

【0102】　本發明之組成物可向經鑑別為 B 細胞數減少之患者投與。

【0103】　本發明之組成物可作為食物產品諸如營養補充劑投與。

【0104】　通常，本發明之組成物係用於治療人類，但其可用於治療包括單胃哺乳動物(諸如家禽、豬、貓、狗、馬或兔)之動物。本發明之組成物可實用於增強動物之生長及表現。若向動物投與，則可使用口服管飼法。

組成物

【0105】　本發明之組成物包含細菌。在本發明之較佳實施例中，組成物以冷

凍乾燥形式調配。例如，本發明之組成物可包含有包含本發明之細菌菌株的顆粒或明膠膠囊，例如硬明膠膠囊。

【0106】　較佳的是，本發明之組成物包含凍乾細菌。細菌之凍乾為一種良好確立的程序，且相關指導可在例如參考文獻[34,36]中獲得。

【0107】　或者，本發明之組成物可包含活的、活性細菌培養物。

【0108】　在較佳實施例中，本發明之組成物經封裝以使細菌菌株能夠遞送至腸。封裝保護組成物免受降解直至經由例如用化學或物理刺激(諸如壓力、酶活性或物理崩解(其可由 pH 值變化觸發))破裂來在目標位置處遞送。可使用任何適當封裝方法。示範性封裝技術包括包埋在多孔基質內、附著或吸附在固體載劑表面上、藉由絮凝或用交聯劑進行自聚集、及機械容納在多微孔膜或微膠囊後面。關於可實用於製備本發明之組成物之封裝的指導可在例如參考文獻[37]及[38]中獲得。

【0109】　組成物可口服投與且可為錠劑、膠囊、或散劑之形式。封裝產品為較佳的，因為副擬桿菌屬之有機體為厭氧菌。可包括其他成分(例如，諸如維生素 C)作為氧清除劑及益生元受質以改善活體內遞送及/或部分或完全定殖及存活。或者，本發明之益生菌組成物可作為食物或營養產品(諸如基於乳或乳清之發酵乳產品)或作為醫藥產品口服投與。

【0110】　組成物可經調配為益生菌。

【0111】　本發明之組成物包括治療有效量的本發明之細菌菌株。治療有效量的細菌菌株足以對患者施加有益作用。治療有效量的細菌菌株可足以造成遞送至及/或部分或完全定殖於患者之腸。

【0112】　例如，對於成人，合適的細菌日劑量可為約 1×10^3 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位(CFU)；例如約 1×10^7 至約 1×10^{10}CFU；在另一實例中為約 1×10^6

至約 1×10^{10}CFU；在另一實例中為約 1×10^{7} 至約 1×10^{11}CFU；在另一實例中為約 1×10^{8} 至約 1×10^{10}CFU；在另一實例中為約 1×10^{8} 至約 1×10^{11}CFU。

【0113】　在某些實施例中，細菌之劑量為每日至少 10^{9} 個細胞，諸如每日至少 10^{10} 個、至少 10^{11} 個或至少 10^{12} 個細胞。

【0114】　在某些實施例中，相對於組成物之重量，組成物含有約 1×10^{6} 至約 1×10^{11}CFU/g 之量的細菌菌株；例如約 1×10^{8} 至約 1×10^{10}CFU/g。劑量可為例如 1 g、3 g、5 g、及 10 g。

【0115】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其中相對於組成物之重量，細菌菌株之量為每克約 1×10^{3} 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位。

【0116】　在某些實施例中，醫藥組成物包含 16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含 4 或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含 3 或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含 2 或更少種不同的細菌種。在某些實施例中，醫藥組成物包含狄氏副擬桿菌、糞副擬桿菌、約氏副擬桿菌、或戈氏副擬桿菌、切無其他細菌種。在較佳實施例中，本發明之組成物包含狄氏副擬桿菌、糞副擬桿菌、約氏副擬桿菌、或戈氏副擬桿菌之單一菌株且無其他細菌菌株或種。此類組成物可僅包含微小量的或生物不相關量的其他細菌菌株或種。驚人的是，實例表明，本發明之僅包含單一菌株之組成物可具有有效作用，而無需依賴於與其他菌株或種共投與。

【0117】　在某些實施例中，本發明提供上述醫藥組成物，其中該組成物以在 500 mg 與 1000 mg 之間、在 600 mg 與 900 mg 之間、在 700 mg 與 800 mg 之間、在 500 mg 與 750 mg 之間、或在 750 mg 與 1000 mg 之間之劑量投與。在某些實施例中，本發明提供上述醫藥組成物，其中醫藥組成物中之凍乾細菌以在 500 mg

與 1000 mg 之間、在 600 mg 與 900 mg 之間、在 700 mg 與 800 mg 之間、在 500 mg 與 750 mg 之間、或在 750 mg 與 1000 mg 之間之劑量投與。

【0118】　通常，益生菌(諸如本發明之組成物)視情況與至少一種合適的益生元化合物組合。益生元化合物通常為不可消化之醣，諸如寡糖或多糖或糖醇，其不會在上消化道中降解或吸收。已知益生元包括商業產品，諸如菊糖及反式半乳寡糖。

【0119】　在某些實施例中，相對於總重量組成物，本發明之益生菌組成物包括約 1 重量%至約 30 重量% (例如，5 重量%至 20 重量%)之量的益生元化合物。醣可選自由以下所組成之群：果寡糖(或 FOS)、短鏈果寡糖、菊糖、異麥芽寡糖、果膠、木寡糖(或 XOS)、幾丁聚糖-寡糖(或 COS)、β-葡聚糖、阿拉伯膠、改質及耐受性澱粉、聚葡萄糖、D-塔格糖、阿拉伯膠纖維、角豆樹、燕麥、及柑橘纖維。在一個態樣中，益生元為短鏈果寡糖(為簡單起見，在下文中示為 FOS-c.c)；該 FOS-c.c.為不可消化之醣，一般藉由甜菜糖之轉化獲得，且包括三個葡萄糖分子所鍵結之蔗糖分子。

【0120】　本發明之組成物可包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。此等合適賦形劑之實例可見於參考文獻[39]。用於治療用途的可接受之載劑或稀釋劑為醫藥技術領域中熟知的，且描述於例如參考文獻[40]中。合適載劑之實例包括乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、山梨醇、及其類似物。合適稀釋劑之實例包括乙醇、甘油、及水。醫藥載劑、賦形劑、或稀釋劑之選擇可關於預期投與途徑及標準醫藥實踐來選擇。醫藥組成物可包含任何合適的一種(或多種)黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、塗佈劑、增溶劑作為載劑、賦形劑或稀釋劑，或包含除了任何合適的一種(或多種)黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、塗佈劑、增溶劑以外的載劑、賦形劑或稀釋劑。合適黏合劑之實例包括澱粉、明膠、天

然糖(諸如葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、及聚乙二醇。合適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、及類似者。可在醫藥組成物中提供防腐劑、穩定劑、染料、及甚至調味劑。防腐劑之實例包括苯甲酸鈉、山梨酸、及對羥基苯甲酸酯。亦可使用抗氧化劑及懸浮劑。

【0121】　本發明之組成物可經調配為食物產品。例如，除了本發明之治療作用外，食物產品亦可諸如在營養補充劑中提供營養益處。類似地，可調配食物產品以增強本發明組成物之味道，或藉由更加類似於普通食物而非醫藥組成物來使組成物更具消費吸引力。在某些實施例中，本發明之組成物經調配成乳基產品。術語「乳基產品」意指具有不同脂肪含量的基於任何液體或半固體乳或乳清之產品。乳基產品可為例如牛乳、山羊乳、綿羊乳、脫脂乳、全乳、不經任何處理而由乳粉及乳清重組之乳、或加工產品諸如酸奶、凝結乳(curdled milk)、凝乳、酸乳、酸全乳、黃油乳、及其他酸乳產品。另一重要群包括乳飲料，諸如乳清飲料、發酵乳、濃縮乳、嬰兒奶或幼兒乳；調味乳、冰淇淋；含乳食物，諸如糖果。

【0122】　在某些實施例中，本發明之組成物含有單個細菌菌株或種，且不含有任何其他細菌菌株或種。此類組成物可僅包含微小量的或生物不相關量的其他細菌菌株或種。此類組成物可為實質上不含其他種類有機體之培養物。

【0123】　根據本發明使用之組成物可需要或不需要行銷核可。

【0124】　在一些情況下，經凍乾之細菌菌株在投與前經復原。在一些情況下，復原係藉由使用本文所述之稀釋劑來進行。

【0125】　本發明之組成物可包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、或載劑。

【0126】　在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含：本發明之細菌菌株；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、或稀釋劑；其中該細菌菌株之量足以當向有需要之受試者投與時治療病症。

【0127】　在某些實施例中，本發明提供醫藥組成物，其包含：本發明之細菌菌株；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、或稀釋劑；其中該細菌菌株之量足以治療或預防疾病或病狀。

【0128】　在某些實施例中，本發明提供醫藥組成物，其包含：本發明之細菌菌株；及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、或稀釋劑；其中該細菌菌株之量足以治療或預防由減少之免疫反應介導之疾病或病狀。

【0129】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其中相對於組成物之重量，細菌菌株之量為每克約 1×10^3 至約 1×10^{11} 個菌落形成單位。

【0130】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成合物，其中組成物以 1 g、3 g、5 g、或 10 g 之劑量投與。

【0131】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其中組成物藉由選自由以下所組成之群的方法來投與：口服、直腸、皮下、鼻、經頰及舌下。

【0132】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其包含選自由以下所組成之群的載劑：乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露醇、及山梨醇。

【0133】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其包含選自由以下所組成之群的稀釋劑：乙醇、甘油、及水。

【0134】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其包含選自由以下所組成之群的賦形劑：澱粉、明膠、葡萄糖、無水乳糖、自由流動乳糖、β-乳糖、玉米甜味劑、阿拉伯膠、黃蓍膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、油酸

鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、及氯化鈉。

【0135】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其進一步包含防腐劑、抗氧化劑、及穩定劑中之至少一者。

【0136】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其包含選自由以下所組成之群的防腐劑：苯甲酸鈉、山梨酸、及對羥基苯甲酸酯。

【0137】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其中該細菌菌株為凍乾的。

【0138】　在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組成物，其中當組成物在約4°C或約 25°C下儲存在密封容器中且容器置於具有 50%相對濕度之氣氛中時，如以菌落形成單位所量測，在至少約 1 個月、3 個月、6 個月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、或 3 年之時期後剩餘至少 80%細菌菌株。

培養方法

【0139】　用於本發明之細菌菌株可使用如在例如參考文獻[41-43]中所詳述之標準微生物學技術來培養。

【0140】　用於培養之固體或液體培養基可為 YCFA 瓊脂或 YCFA 培養基。YCFA 培養基可包括(每 100 ml，近似值)：酪腖(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)、$(NH_4)_2SO_4$ (0.09 g)、$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.009 g)、$CaCl_2$ (0.009 g)、刃天青(0.1 mg)、氯高鐵血紅素(1 mg)、生物素(1μg)、鈷胺素(1μg)、對胺基苯甲酸(3μg)、葉酸(5μg)、及吡哆胺(15μg)。YCFA+培養基具有以下組成：

Bacto 酪腖	1.0 g
酵母萃取物	0.25 g
碳酸氫鈉	0.4 g

葡萄糖	0.2 g
纖維雙醣	0.2 g
可溶性澱粉	0.2 g
礦物溶液 1	15 ml
礦物溶液 2	15 ml
SCFA 溶液	0.31 ml
氯高鐵血紅素溶液	1 ml
維生素溶液 1	100 μl
維生素溶液 2	100 μl
刃天青溶液	0.1 ml
半胱胺酸	0.1 g
d.H2O 至總體積：	100 m

礦物溶液 1：K_2HPO_4 3.0 g；d.H_2O 至總體積 1 l

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

刃天青溶液：於 100 ml 蒸餾水中之 0.1%粉末狀刃天青。

短鏈脂肪酸溶液：乙酸-17 ml；丙酸-6 ml；正戊酸-1 ml；異戊酸-1 ml；異丁酸-1ml

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

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

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

疫苗組成物

【0141】　本發明人已鑑別出，本發明之細菌菌株實用作疫苗佐劑。因此，當與一或多種抗原諸如病原體抗原或腫瘤抗原組合於作為佐劑之疫苗組成物中投與時，本發明之細菌菌株亦可實用於預防疾病或病狀。據此，本發明亦提供一種疫苗組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株(如上文所定義)及一或多種抗原諸如病原體抗原或腫瘤抗原。病原體抗原包括：病毒抗原，諸如病毒表面蛋白；細菌抗原，諸如蛋白及/或醣抗原；真菌抗原；及寄生蟲抗原。

【0142】　本發明之疫苗組成物中之抗原包括以下病原體之抗原：流感病毒、HIV、鉤蟲、B 型肝炎病毒、單純庖疹病毒、狂犬病、呼吸道融合細胞病毒、巨細胞病毒、金黃色葡萄球菌、披衣菌、SARS 冠狀病毒、水痘帶狀皰疹病毒、肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌、結核分枝桿菌、炭疽桿菌、EB 病毒、人類乳突病毒。流感病毒抗原為較佳的。

【0143】　本發明之疫苗組成物中之另外的抗原包括醣蛋白及脂聚糖抗原、古細菌抗原、黑色素瘤抗原 E (MAGE)、癌胚抗原(CEA)、MUC-1、HER2、sialyl-Tn (STn)、人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)、威爾姆氏腫瘤基因(WT1)、CA-125、前列腺特異性抗原(PSA)、新抗原、致癌蛋白、澱粉樣蛋白-β、Tau、PCSK9、及習癖形成物質例如尼古丁、酒精、或鴉片劑。

【0144】　在一些實施例中，疫苗組成物包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，疫苗組合物包含另外的佐劑，諸如鋁鹽(特別是氫氧化鋁、磷酸鋁、或硫酸鋁)。在其他實施例中，疫苗組成物不包含另一佐劑(也就是說，根據本發明之細菌菌株為組成物中之唯一佐劑)。

【0145】　在一些實施例中，副擬桿菌屬之細菌菌株(如上文所定義)表現疫苗組成物中之一或多種抗原。一般而言，抗原將重組地表現且為與細菌細胞異種的。因此，在一些實施例中，疫苗組成物中提供表現異種抗原的副擬桿菌之細菌菌

株(如上文所定義)。

【0146】　在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株可經殺傷、滅活、或減毒。在某些實施例中，疫苗組成物用於經由注射(諸如經由皮下注射)來投與。

【0147】　本發明之疫苗組成物可進一步包含如上文所定義之組成物特徵(參見「組成物」節)。

【0148】　本發明之疫苗組成物亦用於藥品，包括上文所定義之任一治療用途。

總則

【0149】　除非另外指示，否則本發明之實踐將採用此技術之技能範圍內之化學、生物化學、分子生物學、免疫學、及藥理學之習知方法。此類技術在文獻中得到充分說明。參見例如，參考文獻[44]及[45,51]等。

【0150】　術語「包含」涵蓋「包括」以及「由...組成」，例如「包含」X 之組成物可僅由 X 組成，或可包括另外者，例如 X + Y。

【0151】　關於數值 x 之術語「約」為可選的，且意指例如 x± 10%。

【0152】　詞「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y 之組成物可完全不含 Y。必要時，詞「實質上」可從本發明之定義中省略。

【0153】　對兩個核苷酸序列之間的序列一致性百分比之提及意指當比對時，核苷酸百分比在比較兩個序列方面為相同的。此比對及同源性或序列一致性百分比可使用此項技術中已知的軟體程式，例如參考文獻[52]之 7.7.18 節所述之彼等軟體程式來判定。較佳比對係藉由 Smith-Waterman 同源性搜索算法，使用空隙開放罰分為 12 且空隙延伸罰分為 2、BLOSUM 矩陣為 62 的仿射空隙搜索來判定。Smith-Waterman 同源性搜索算法揭示於參考文獻[53]中。

【0154】　除非特別說明，否則包含許多步驟之過程或方法可包含方法開始或結束時的另外步驟，或可包括另外的介入步驟。而且，若適當，則可將步驟組

合、省略或以替代性順序執行。

【0155】　本發明之各種實施例係描述於本文中。應當理解，各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合，以提供進一步的實施例。具體而言，本文中強調為合適、一般或較佳的實施例可彼此組合(除了當該等實施例互相排斥時)。

進行本發明之方式

實例 1-健康供體之 PBMC 之基本細胞表現型分型

細菌菌株

【0156】　狄氏副擬桿菌菌株 NCIMB42382

方法

PBMC 處理

【0157】　冷凍的健康人類 PBMC 購自 Stem Cells Technologies (Cambridge UK)。簡言之，將細胞解凍並在在 37°C下於 CO2 中在完全生長培養基(具有 10% FBS、2 mML-麩醯胺、及 100U/ml 青黴素、100 μg/ml 鏈黴素之 RPMI1640)中靜置隔夜。對於實驗，將細胞以 750,000 個細胞/孔之密度鋪板於 48 孔板中，並在存在或不存在 1 ng/ml LPS 之情況下於具有 10%細菌上清液之完全生長培養基中處理。將細胞培養基添加至未處理孔中。將細胞靜置 72 h，之後收集無細胞上清液並在 4°C下以 10,000g 離心 3 分鐘。將樣品在-80°C下儲存以供細胞介素分析。

免疫表現型分型

【0158】　在室溫下將每種樣品 1.5×10^6 個細胞用可固定活力染料(Miltenyi)染色 10 分鐘以區別活細胞與死細胞。之後，將細胞用以下所列之抗體混合物(Miltenyi)染色以供基本免疫表現型分型(CD3/CD4/CD8/CD25/CD127 及 CD19)並在室溫下孵育 10 分鐘。

【0159】　進行實驗以量測以下細胞群之百分比：

- CD4+ CD3+細胞(CD4T 輔助細胞之標誌物)
- CD4+ CD25+細胞(CD4+活化細胞之標誌物)
- CD4+細胞群中之 CD25++ CD17-細胞(Treg 細胞之標誌物)
- CD8+ CD3+細胞(細胞毒性 T 細胞之標誌物)
- CD25+ CD8+細胞(CD8+活化細胞之標誌物)
- CD19+ CD3-細胞(B 細胞之標誌物)。

【0160】　確定 CD8+/Treg 之比率及活化 CD8/Treg 細胞之比率。

抗體

Aria	AB-螢光染料
V2	CD3-VioBlue
APCCy7	CD4-APC-Vio 770
PE-Cy7	CD8-PE-Vio 770
PE	CD25-PE
APC	CD127-APC
FITC	CD19-VioBright 515

結果

【0161】　實驗結果顯示於圖 1 中。

【0162】　最令人驚訝的結果為 NCIMB42382 處理對代表 B 細胞的 CD19 + CD3-細胞百分比的影響(參見圖 1F)。NCIMB42382 選擇性增加 PBMC 群中 B 細胞之百分比。NCIMB42382 處理不顯著改變 CD4T 輔助細胞、CD4+活化細胞、Treg 細胞、細胞毒性 T 細胞、或 CD8+活化細胞之百分比。

討論

【0163】　用 NCIMB42382 處理選擇性增加 B 細胞之百分比的觀察結果支持副

擬桿菌屬之菌株作為疫苗佐劑之功效以及其有效治療特徵在於 B 細胞水準降低之其他病狀諸如免疫衰老。

實例 2-健康供體之 PBMC 之細胞介素分析

介紹

【0164】　本發明人試圖進一步分析與 NCIMB42382 一起孵育後的 PBMC。本發明人分析了已知與疫苗佐劑功效有關的 PBMC 之特定細胞介素(即 MCP-1)之表現。

細菌菌株

【0165】　狄氏副擬桿菌菌株 NCIMB42382

方法

PBMC 處理

【0166】　如實例 1 中所述處理 PBMC。

細胞介素定量

【0167】　遵循製造商之建議(Thermo Fischer Scientific)，使用 ProcartaPlex 多因子免疫鑑定進行細胞介素定量。簡言之，使用具有 xPONENT 軟體(Luminex, Austin, TX, USA)之 MAGPIX® MILLIPLEX®系統(Merck)，將 50 µl 無細胞共培養上清液用於細胞介素定量。使用 MILLIPLEX®分析軟體(Merck)、使用 5 參數邏輯曲線及背景相減法(background subtraction)分析數據，以將平均螢光強度轉換為 pg/ml 值。

結果

【0168】　結果顯示於圖 3 中。健康供體之 PBMC 培養物中 NCIMB42382 之細胞介素分析結果顯示 MCP-1 表現增加。

討論

【0169】　這表明，NCIMB42382 有效引發 PBMC 之 MCP-1 之增加，MCP-1 為與疫苗佐劑活性有關的細胞介素。

實例 3-NCIMB42382 對 HT29 細胞株之 TNF-α 分泌之作用

方法

【0170】　分化的 HT29 細胞形成極化頂/黏膜及底側/漿膜，這些膜為不可滲透的且在結構及功能上類似於小腸上皮細胞。

【0171】　將 HT29 細胞以 200,000 個細胞/孔之密度鋪板於 12 孔板中。使細胞分化 10 天(每兩天改變培養基)。實驗當天，將細胞放置於厭氧罩中並用厭氧平衡的 HANKs 溶液洗滌。然後向細胞添加 900 µl 生長培養基(不含 FBS 及抗生素)。將細菌細胞重懸浮於生長培養基(不含 FBS 及抗生素)中然後以 10^7 之總量添加於 100 µl 中。在厭氧罩中將細胞與細菌共孵育 2 小時。之後，將細胞在不含 FBS 但含有抗生素之生長培養基中洗滌。將細胞於 1 ml ThP1 條件培養基中靜置 24 小時。孵育 24 小時之後，收集上清液並在 4℃下以 10,000g 離心 3 分鐘。將樣品在-80℃下冷凍直至進一步使用。

【0172】　ThP1 條件培養基：將 Thp1 以 4×10^6/燒瓶之密度接種於 T25 燒瓶上。將細胞於具有 1 ug/ml LPS 或 LPS +5mMATP (ATP 在 LPS 之後 3 小時添加)之 RPMI 培養基(含有 2 mML-麩醯胺，不含 FBS)中處理。將細胞靜置 24 小時。之後，藉由將在室溫下細胞以 250g 離心 5 分鐘來收集條件培養基(CM)。使用不同 CM 處理 HT29 細胞。在 80℃下將小等份式樣冷凍以供 ELISA。

【0173】　收集不同樣品之上清液，且使用 Peprotech 之人類 TNF-a ELISA 套組根據製造商之說明進行細胞介素分析。使用 GraphPad Prism7 繪圖且分析數據。

結果及討論

【0174】　單獨或具有 Thp1 條件培養基(CM)之 NCIMB42382 上清液誘導 HT29

細胞株(結腸直腸癌)之 TNF-α 分泌-分別參見圖 4B 及 4A。TNF-α 為有效的免疫刺激細胞介素，其分泌由疫苗佐劑誘導[54]；此外 TNF-α 本身已報道了作為疫苗佐劑之作用[55]。這些數據為 NCIMB42382 例如在癌症療法中具有作為疫苗佐劑之功效提供進一步證據。

實例 4-NCIMB42382 之發酵概況

方法

【0175】　根據製造商之說明，對 NCIMB42382 菌落進行快速 ID32A 測試。使用 2015 年 6 月 26 日產生之 NCIMB42382 珠粒儲備液之單個珠粒接種 YCFA 瓊脂板(E&OLabs)，將其在 37°C下於厭氧工作站中孵育 24 小時。將菌落自板移除並於 2 ml 安瓿的 API®懸浮培養基(bioMérieux)中重懸浮，且根據製造商之說明，使用此懸浮液接種快速 ID32A 試紙(bioMérieux)。根據製造商之說明溫育及顯影試紙，且記錄各杯型凹槽(cupule)之顏色並指定負值、中間值、或正值。

【0176】　根據製造商之說明，在一些細微改變之情況下，進行 API®50CHL 測試。使用 2015 年 8 月 14 日產生之 NCIMB42382 甘油儲備液之單個珠粒接種 YCFA 瓊脂板(E&OLabs)，將其在 37°C下於厭氧工作站中孵育 24 小時。使用此板之單個菌落接種於 YCFA 肉湯(E&OLabs)中之培養物，且將其在 37°C下厭氧孵育 16-18 小時。將此培養物十倍稀釋於 API® CHL 培養基(bioMérieux)中以形成懸浮液，使用該懸浮液將各杯型凹槽接種於 API® 50CH 測試板(bioMérieux)上。在 37°C下將測試試紙於濕潤的孵育箱中厭氧孵育 48 小時，其後記錄各杯型凹槽之顏色並指定負值、中間值、或正值。

結果及討論

【0177】　使用快速 ID32A 分析，NCIMB42382 經測試對於 α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、α-葡萄糖苷酶、β-葡萄糖苷酶、鹼性磷酸酶、以及精胺酸、白胺醯

基-甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、組胺酸、及麩胺醯基麩胺酸之利用呈陽性(圖 5A)。使用 API® 50CHL，NCIMB42382 經測試對於以下醣源之利用呈陽性：果糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、熊果苷、七葉苷、麥芽糖、乳糖、蜜二糖、蔗糖、棉子糖、澱粉、肝醣、松二糖、及岩藻糖(圖 5B)。觀察到木糖、N-乙醯基葡萄糖胺、苦杏仁苷、柳苷、纖維雙醣、海藻糖、松三糖、及龍膽二糖之中間反應。預期對於醣及/或胺基酸(特別是，醣)表現出與 NCIMB42382 高度類似或相同發酵概況的細菌菌株實用作疫苗佐劑，以用於治療、預防、或延遲免疫衰老，或用於增強細胞療法。

實例 5-副擬桿菌菌株對脾細胞增值之作用

方法

【0178】　由解剖自 6 週齡與 8 週齡之間的雌性 C57BL/6 小鼠之脾新鮮製備脾細胞。簡言之，將脾細胞以 900,000 個細胞/孔在 96 孔板中接種於具有 10% FBS、2 mML-麩醯胺、100U/ml 青黴素、100 μg/ml 鏈黴素、及 55 μM β-巰基乙醇之 RPMI1640 中。將細胞保持未處理(靜置)或用 10%細菌培養基 YCFA+ (空白培養基)或各種菌株之靜止培養物之 10%無細胞細菌上清液處理且在 37°C下於 CO_2 孵育箱中孵育 72 小時。培養各副擬桿菌菌株，且如下製備上清液：使用 100μL 研究細胞庫小瓶接種 10 mLYCFA+肉湯。將培養物在 37°C之厭氧工作站中孵育隔夜。使用各隔夜培養物接種五個含有 10 mL 具有 10%繼代培養物之新鮮生長培養基之 Hungate 管。孵育培養管直到其達到早期固定相，之後如下收集無細胞上清液(CFS)。合併個別培養管，並記錄細菌密度(O.D. 600 nm)。藉由離心(5000xg，15 分鐘)並過濾通過 0.45μm 接著 0.22μm 過濾器，獲得副擬桿菌菌株之無細胞上清液。

【0179】　MTT 檢定套組購自 Merck Millipore (目錄號 CT01)。孵育 72 小時後，

將 10 μl MTT 溶液添加至各孔中，將細胞於 CO_2 孵育箱中孵育 4 小時。之後，向各孔中添加 100 μl 異丙醇/0.04MHCL 溶液，並在 560 nm 波長及 655 nm 參考波長下量測吸光度。

結果

【0180】　所測試之副擬桿菌菌株為 NCIMB42382 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)、以登錄號 DSMZ19448 寄存之菌株(戈氏副擬桿菌)、以登錄號 DSMZ29187 寄存之菌株(戈氏副擬桿菌)。當與 YCFA+細胞或未處理細胞相比時，所有菌株在培養 72 小時後均誘導脾細胞增殖(圖 6)。脾細胞包括免疫細胞之各種子組，諸如 T 細胞、B 細胞、及巨噬細胞[56]。因此，這些數據說明，用副擬桿菌菌株之處理引發免疫刺激作用，指示它們可充當疫苗佐劑；用於治療、預防、或延遲免疫衰老之治療劑；或用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法之輔助治療劑。

實例 6-副擬桿菌菌株對脾細胞之細胞介素分泌之作用

方法

【0181】　根據實例 5 製備脾細胞並用細菌上清液處理。之後，將細胞在 4°C下以 500g 離心 5 分鐘，且收集無細胞上清液並在-80°C下儲存以供細胞介素分析。遵循製造商之建議(Thermo Fischer Scientific)，使用 26-plex 小鼠 ProcartaPlex 多因子免疫鑑定進行細胞介素定量。簡言之，使用具有 xPONENT 軟體(Luminex, Austin, TX, USA)之 MAGPIX® MILLIPLEX®系統(Merck)，將 50 μl 無細胞共培養上清液用於細胞介素定量。使用 MILLIPLEX®分析軟體(Merck)、使用 5 參數邏輯曲線及背景相減法(background subtraction)分析數據，以將平均螢光強度轉

換為 pg/ml 值。

結果

【0182】　所測試之副擬桿菌菌株 NCIMB42382 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 1 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 3 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 4 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌)、菌株 ref. 8 (狄氏副擬桿菌)、DSMZ19448 (戈氏副擬桿菌)、DSMZ29187 (戈氏副擬桿菌)，且結果顯示於圖 7 中。與 YCFA+培養基及未處理對照相比，所有測試之副擬桿菌菌株均引發較大的 TNF-α、IL-1β、IL-27、IL-10、MIP-2、MIP-1α、MIP-1β、IL-22、IL-5、及 CXCL1 分泌。此外，與 YCFA+培養基對照相比，所有測試之副擬桿菌菌株均引發較大的 IL-2、GM-CSF、IFN-γ、IL-6、IP-10、IL-18、IL-23、及 RANTES 分泌。因此，這些數據進一步說明，用副擬桿菌菌株之處理引發免疫刺激作用，指示它們可充當疫苗佐劑；用於治療、預防、或延遲免疫衰老之治療劑；或用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法之輔助治療劑。許多上調之細胞介素/趨化介素(例如，IL-5、CXCL1、IP-10、RANTES、MIP-1α、MIP-1β、及 MIP2)均可募集免疫細胞，且因此可起到產生局部免疫反應的作用。認為 MF59 (此項技術中已知的佐劑)藉由此機制起作用(尤其是 MIP-1α、MIP-1β、及 RANTES 上調)[57]。此外，已知 GM-CSF 為臨床批准的疫苗提供佐劑作用[58]，從而進一步指示副擬桿菌菌株作為疫苗佐劑之實用性。

實例 7-另外的副擬桿菌菌株對脾細胞之細胞介素分泌之作用

方法

【0183】　如實例 6 中所述進行此等實驗。

結果

【0184】　所測試之副擬桿菌菌株為：菌株 ref. 2 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 7 (糞

副擬桿菌)、菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌)、菌株 ref. 10 (約氏副擬桿菌)、菌株 ref. 11 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 12 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 13 (副擬桿菌種)、菌株 ref. 14(副擬桿菌種)、及菌株 ref. 15 (副擬桿菌種)。結果顯示於圖 8 中。與 YCFA+培養基及未處理對照相比，用大多數所測試之副擬桿菌菌株之上清液處理小鼠脾細胞引發較大的細胞介素/趨化介素 IP-10、RANTES、TNF-α、MIP-1α、MIP-1β、及 MIP2 分泌。綜上，這些結果說明，用副擬桿菌菌株之處理引發免疫刺激作用，指示它們可充當疫苗佐劑；用於治療、預防、或延遲免疫衰老之治療劑；或用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法之輔助治療劑。如上文在實例 6 中所述，許多上調之細胞介素/趨化介素(IP-10、RANTES、MIP-1α、MIP-1β、及 MIP2)可募集免疫細胞，且因此起到產生局部免疫反應的作用。

實例 8-狄氏副擬桿菌菌株 DSM20701 之短鏈/中鏈脂肪酸產生概況

方法

【0185】 使狄氏副擬桿菌菌株DSM20701之純培養物於 YCFA+肉湯中厭氧生長。藉由 MSOmics APS (Denmark)分析且定量細菌上清液之短鏈脂肪酸(SCFA)及中鏈脂肪酸(MCFA)。使用鹽酸將樣品酸化，且添加氘標記之內標準。將所有樣品以隨機次序分析。使用安裝在與四極桿偵測器(5977B，Agilent)偶聯之氣相層析儀(7890B，Agilent)中之高極性柱(Zebron™ZB-FFAP, GCCap.柱 30 m x 0.25 mm x 0.25μm)進行分析。藉由 ChemStation (Agilent)控制系統。將原始數據使用 Chemstation (Agilent)轉換成 netCDF 格式，之後輸入數據且於 MatlabR2014b (Mathworks, Inc.)中使用 PARADISe 軟體處理。

結果

【0186】　狄氏副擬桿菌菌株 DSM20701 得到以下短鏈/中鏈脂肪酸之概況：

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

實例 9-額外的副擬桿菌菌株之短鏈/中鏈脂肪酸產生概況

方法

【0187】　根據實例 8 量測下文所詳述之細菌之短鏈/中鏈脂肪酸產生概況。

結果

菌株 ref.	種	短鏈/中鏈脂肪酸濃度(mM)						
		琥珀酸	甲酸	乙酸	丙酸	丁酸	戊酸	己酸
2	*副擬桿菌種*	未偵測出	未偵測出	26.42	4.17	未偵測出	未偵測出	未偵測出
7	*糞副擬桿菌*	8.55	未偵測出	20.34	8.73	未偵測出	未偵測出	未偵測出
9	*狄氏副擬桿菌*	未偵測出	未偵測出	44.10	1.41	未偵測出	未偵測出	未偵測出
10	*約氏副擬桿菌*	未偵測出	未偵測出	45.45	5.98	未偵測出	未偵測出	未偵測出
11	*副擬桿菌種*	6.74	未偵測出	50.04	12.76	未偵測出	未偵測出	未偵測出
12	*副擬桿菌種*	14.70	未偵測出	32.77	5.78	未偵測出	未偵測出	未偵測出
13	*副擬桿菌種*	未偵測出	未偵測出	43.11	17.70	未偵測出	未偵測出	未偵測出
14	*副擬桿菌種*	14.43	未偵測出	10.99	5.96	未偵測出	未偵測出	未偵測出
15	*副擬桿菌種*	16.63	0.98	4.36	5.36	未偵測出	未偵測出	未偵測出

【0188】　可看出，所測試之不同副擬桿菌菌株一致地產生乙酸及丙酸。

序列

SEQIDNO:1 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM5825 - AB238922)

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

SEQIDNO:2 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM13400 - AB238923)

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

SEQIDNO:3 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM13401 - AB238924)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
```

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

SEQIDNO:4 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM13402 - AB238925)

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

SEQIDNO:5 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM13403 - AB238926)

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

SEQIDNO:6 (16S 核糖體 RNA 之狄氏副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM13404 - AB238927)

```
   1 agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg
```

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

SEQIDNO:7 (16S 核糖體 RNA 之糞副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM9497 - AB238928)

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

SEQIDNO:8 (16S 核糖體 RNA 之糞副擬桿菌基因，部分序列，菌株：JCM13405 - AB238929)

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

SEQIDNO:9 (狄氏副擬桿菌菌株 755/NCIMB42382 之共通 16S rRNA 基因序列)

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

SEQIDNO: 10 (戈氏副擬桿菌菌株 DSMZ19448/JCM13446，16S 核糖體 RNA 基因，部分序列-GenBank：EU136697.1)：

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

SEQIDNO: 11 (戈氏副擬桿菌菌株 DSMZ29187/BS-C3-216S，核糖體 RNA 基因，部分序列-GenbankGQ456205.2)：

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

SEQIDNO: 12：菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 13：菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 14：菌株 ref. 3 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 15：菌株 ref. 4 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 16：菌株 ref. 5 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 17：菌株 ref. 6 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 18：菌株 ref. 7 (糞副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 19 菌株 ref. 9 (狄氏副擬桿菌) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 20 菌株 ref. 11 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 21 菌株 ref. 12 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

GCGCGGTTTAACTAGGCCGATCCTTTCGGTTACGGACTTCAGGTACCCCCGGCTCCCATGGCTTGACGGGCGGTGTG
TACAAGGCCCGGGAACGTATTCACCGCGCCATGGCTGATGCGCGATTACTAGCGAATCCAGCTTCACGGAGTCGGGT
TGCAGACTCCGATCCGAACTGAGACGTGGTTTGGGGATTCGCTCCCTGTCGCCAGGTGGCCTCCCTTTGTCCACGCC
ATTGTAACACGTGTGTCGCCCCGGATGTAAGGGCCGTGCTGATTTGACGTCATCCCCGCCTTCCTCGCAGCTTACGC
TGGCAGTCCCACCAGAGTCCTCAGCATCACCTGTTAGTAACTAGTGGCAAGGGTTGCGCTCGTTATGGCACTTAAGC
CGACACCTCACGGCACGAGCTGACGACAACCATGCAGCACCTCGCAAATCGCTATCGCTAGAGACTCTGTTTCCAGA
GCTGTCGAAATGCGTTCAAACCCGGGTAAGGTTCCTCGCGTATCATCGAATTAAACCACATGTTCCTCCGCTTGTGN
CGGGCCCCCGTCAATTCCTTTGAGTTTCACCGTTGCCGGCGTAYTCCCCAGGTGGATCACTTAACGCTTTCGCTGTG
CCGCTTACAGTGTATCGCAAACAGCTAGTGATCATCGTTTACTGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGAT
CCCCACGCTTTCGTGCATCAGCGTCAGTAATGGCTTGGCAGGCTGCCTTCGCAATCGGGGTTCTGCGTGATATCTAT
GCATTTCACCGCTACACCACGCATTCCGCCTGCCTCAAACATACTCAAGCCCCCCANTTTCAACGGCAATTCTATGG

TTGAGCCACAGACTTTCACCGCTGACTTAAAAGGCCGCCTACGCACCCTTTAAACCCAATAAATCCGGATAACGCTC
GGATCCTCCGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCGATCCTTATTCATAAGGTACATACAAAACGGGACAC
GTCCCGCACTTTATTCCCTTATAAAAGAGGTTTACGATCCATAGAACCTTCATCCCTCACGCGACTTGGCTGGTTCA
GCCTTTCGGCCATTGACCAATATTCCTCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTTTGGTCCGTGTCTCAGTACCAATGTGGG
GGACCTTCCTCTCAGAACCCCTATCCATTGTCGGTTTGGTGGGCCGTTACCCCGCCAACTGCCTAATGGAACGCATG
CCTATCTATCAGCGATGAATCTTTAGCAAATATCCCCATGCGGGGCCCCTGCTTCATGCGGTATTAGTCCGACTTTC
GCCGGGTTATCCCCCTCTGATAGGCAAGTTGCATACGCGTTACTCACCCGTGCGCCGGTCGCCGAGCCGCGGTATTG
CTACCCTCGTGCTGCCCCTCGACTTGCATGGTTAGCCTCCATCCC

SEQIDNO: 22 菌株 ref. 14 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

SEQIDNO: 23 菌株 ref. 15 (副擬桿菌種) 16S 核糖體 RNA 基因，如使用 Geneious 組裝：

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

參考文獻

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[10] WO2013/050792

[11] WO03/046580

[12] WO2013/008039

[13] WO2014/167338

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

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

[16] WO2016/203220

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

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

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

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

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

[22] Seubert et al, JI, 2008, 180:5402-5412

[23] Mohan et al, 2018, Immunobiology, 223(6-7):477-485

[24] Glenn and Whartenby (2014) *World JStem Cells*.; 6(5):526-539.

[25] Heng *et al.*(2004) *Cardiovasc Res*.2004Apr 1;62(1):34-42.

[26] Rashidi *et al.*(2018) *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24, Issue 6, Pages 1260-1263

[27] Fulop *et al* (2013) *Crit Rev Oncog*.2013;18(6):489-513.

[28] Bektas*et al.*(2017) *JLeukocBiol.*;102(4):977-988.

[29] Fulop et al (2016) Rev Invest Clin.;68(2):84-91.

[30] Fulop et al.(2018) *Front Immunol*.;8:1960.

[31] Kubica&Brewer (2012), Mayo Clin Proc87(1):991-1003

[32] Vigueret al.(2004), JImmunol173:1444-1453

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

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

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

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

[37] Mitropoulou*et al.*(2013) *JNutrMetab*.(2013) 716861.

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

[39] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by AWade and PJWeller

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

[41]*Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition (*2010) Ronald Atlas, CRCPress.

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

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

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

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

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

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

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

[49] *Handbook of Surface and Colloidal Chemistry* (Birdi, K.S. ed., CRCPress, 1997)

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

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

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

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

[54] Okemoto*et al.*(2006).*JImmunol*.176,2:1203-1208

[55]Su *et al.*(2008).*Vaccine*.26, 40; 5111-22

[56] Bronteet al.(2013) *Immunity*.201314; 39(5):806-818

[57] Seubert et al, JI, 2008, 180:5402-5412

[58] Berraondo (2019) British Journal of Cancer 120:6-15

【序列表】

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

<120>　包含細菌菌株之組成物

<140>　108139911
<141>　2019-11-04

<160>　23

<170>　SeqWin2010, 版本 1.0

<210>　1
<211>　1488
<212>　DNA
<213>　狄氏副擬桿菌

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

<210>　2
<211>　1486
<212>　DNA
<213>　狄氏副擬桿菌

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

<210> 3
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

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

gaaccttacc cgggtttgaa cgcattcgga ccgaggtgga aacacctttt ctagcaatag 1020
ccgtttgcga ggtgctgcat ggttgtcgtc agctcgtgcc gtgaggtgtc ggcttaagtg 1080
ccataacgag cgcaaccctt gccactagtt actaacaggt gatgctgagg actctggtgg 1140
gactgccagc gtaagctgcg aggaaggcgg ggatgacgtc aaatcagcac ggcccttaca 1200
tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg atgccacctg gcgacaggga 1260
gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 4
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

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

<210> 5
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 5
agagtttgat cctggctcag gatgaacgct agcgacaggc ttaacacatg caagtcgagg 60
ggcagcacag gtagcaatac cgggtggcga ccggcgcacg ggtgagtaac gcgtatgcaa 120

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

<210> 6
<211> 1486
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

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

tccggggcga cacacgtgtt acaatggcgt ggacaaaggg aggccacctg gcgacaggga 1260
gcgaatcccc aaaccacgtc tcagttcgga tcggagtctg caacccgact ccgtgaagct 1320
ggattcgcta gtaatcgcgc atcagccatg gcgcggtgaa tacgttcccg ggccttgtac 1380
acaccgcccg tcaagccatg ggagccgggg gtacctgaag tccgtaaccg aaaggatcgg 1440
cctagggtaa aactggtgac tggggctaag tcgtaacaag gtaacc 1486

<210> 7
<211> 1492
<212> DNA
<213> 糞副擬桿菌

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

<210> 8
<211> 1492
<212> DNA
<213> 糞副擬桿菌

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

gaatattggt caatggccga gaggctgaac cagccaagtc gcgtgaagga agaaggatct 420
atggtttgta aacttctttt ataggggaat aaagtggagg acgtgtcctt ttttgtatgt 480
accctatgaa taagcatcgg ctaactccgt gccagcagcc gcggtaatac ggaggatgcg 540
agcgttatcc ggatttattg ggtttaaagg gtgcgtaggt ggtgatttaa gtcagcggtg 600
aaagtttgtg gctcaaccat aaaattgccg ttgaaactgg gttacttgag tgtgtttgag 660
gtaggcggaa tgcgtggtgt agcggtgaaa tgcatagata tcacgcagaa ctccgattgc 720
gaaggcagct tactaaacca taactgacac tgaagcacga aagcgtgggg atcaaacagg 780
attagatacc ctggtagtcc acgcagtaaa cgatgattac taggagtttg cgatacaatg 840
taagctctac agcgaaagcg ttaagtaatc cacctgggga gtacgccggc aacggtgaaa 900
ctcaaaggaa ttgacggggg cccgcacaag cggaggaaca tgtggtttaa ttcgatgata 960
cgcgaggaac cttacccggg tttgaacgta gtctgaccgg agtggaaaca ctccttctag 1020
caatagcaga ttacgaggtg ctgcatggtt gtcgtcagct cgtgccgtga ggtgtcggct 1080
taagtgccat aacgagcgca acccttatca ctagttacta acaggtgaag ctgaggactc 1140
tggtgagact gccagcgtaa gctgtgagga aggtggggat gacgtcaaat cagcacggcc 1200
cttacatccg gggcgacaca cgtgttacaa tggcatggac aaagggcagc tacctggcga 1260
caggatgcta atctccaaac catgtctcag ttcggatcgg agtctgcaac tcgactccgt 1320
gaagctggat tcgctagtaa tcgcgcatca gccatggcgc ggtgaatacg ttcccgggcc 1380
ttgtacacac cgcccgtcaa gccatgggag ccgggggtac ctgaagtccg taaccgcaag 1440
gatcggccta gggtaaaact ggtgactggg gctaagtcgt aacaaggtaa cc 1492

<210> 9
<211> 1403
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌菌株 755/NCIMB 42382

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

<210> 10
<211> 2002
<212> DNA
<213> 戈氏副擬桿菌菌株 DSMZ 19448 / JCM13446

<400> 10
gtttgatcct ggctcaggat gaacgctagc gacaggctta acacatgcaa gtcgaggggc 60
agcacgatgt agcaatacat tggtggcgac cggcgcacgg gtgagtaacg cgtatgcaac 120
ctacctatca gaggggaata acccggcgaa agtcggacta ataccgcata aaacaggggt 180
tccacatgga aatatttgtt aaagaattat cgctgataga tgggcatgcg ttccattaga 240
tagttggtga ggtaacggct caccaagtcc acgatggata ggggttctga gaggaaggtc 300
ccccacactg gtactgagac acggaccaga ctcctacggg aggcagcagt gaggaatatt 360
ggtcaatggg cgagagcctg aaccagccaa gtcgcgtgaa ggatgaagga tctatggttt 420
gtaaacttct tttatatggg aataaagtga ggaacgtgtt ccttttgta tgtaccatat 480
gaataagcat cggctaactc cgtgccagca gccgcggtaa tacggaggat gcgagcgtta 540
tccggattta ttgggtttaa agggtgcgta ggtggttaat taagtcagcg gtgaaagttt 600
gtggctcaac cataaaattg ccgttgaaac tggttgactt gagtatattt gaggtaggcg 660
gaatgcgtgg tgtagcggtg aaatgcatag atatcacgca gaactccgat tgcgaaggca 720
gcttactaaa ctataactga cactgaagca cgaaagcgtg gggatcaaac aggattagat 780
accctggtag tccacgcagt aaacgatgat tactagctgt ttgcgataca cagtaagcgg 840
cacagcgaaa gcgttaagta atccacctgg ggagacgccg gcaacggtga aactcaaagg 900
aattgacggg ggcccgcaca agcggaggaa catgtggttt aattcgatga tacgcgagga 960
accttacccg ggtttgaacg catattgaca gctctggaaa cagagtctct agtaatagca 1020
atttgcgagg tgctgcatgg ttgtcgtcag ctcgtgccgt gaggtgtcgg cttaagtgcc 1080
ataacgagcg caacccttat cactagttac taacaggtca tgctgaggac tctagtgaga 1140
ctgccagcgt aagctgtgag gaaggtgggg atgacgtcaa atcagcacgg cccttacatc 1200
cggggcgaca cacgtgttac aatggtgggg acaaagggca gctaccgtgt gagcggatgc 1260
gaatctccaa accccatctc agttcggatc gaagtctgca acccgacttc gtgaagctgg 1320
attcgctagt aatcgcgcat cagccatggc gcggtgaata cgttcccggg ccttgtacac 1380
accacccgtc aagccatggg agttgggggt acctaaagtc cgtaaccgca aggatcggcc 1440
tagggtaaaa ccgatgactg gggctaagtc gtaacaaggt agccgtaccg gaaggtgcgg 1500
ctggaacacc tcctttctgg agcgcagagt tcgttatcaa gttgactcag aggtattagt 1560
taacttgtac tacggttgaa tatgtataaa atatagatct accggcaata aagtgtcggc 1620
aagagagaaa aatgatgctg agggaaacca aggcaaagtt gacagtccta tagctcagtt 1680
ggttagagcg ctacactgat aatgtagagg tcggcagttc aactctgcct gggactacag 1740
aatctctaag agagaatttt gggggattag ctcagctggc tagagcatct gccttgcacg 1800
cagagggtca acggttcgaa tccgttattc tccacaaaaa gttaccgaga catcagaaac 1860
gtaaagtaac gacaagatct ttgacatgat ggacaacgta aaataaagta acaagagcaa 1920
gctgaagata tatcaatccg atttacccct gtggtaaccg gaaataagaa agtaagcaag 1980
ggcagacggt ggatgccttg gc 2002

<210> 11
<211> 1428
<212> DNA
<213> 戈氏副擬桿菌菌株 DSMZ29187 / BS-C3-2 16S

<400> 11
ctggctcagg atgaacgcta gcgacaggct taacacatgc aagtcgaggg gcagcacgat 60
gtagcaatac attggtggcg accggcgcac gggtgagtaa cgcgtatgca acctacctat 120

cagaggggaa taacccggcg aaagtcggac taataccgca taaaacaggg gttccacatg 180
gaaatatttg ttaaagaatt atcgctgata gatgggcatg cgttccatta gatagttggt 240
gaggtaacgg ctcaccaagt ccacgatgga taggggttct gagaggaagg tcccccacac 300
tggtactgag acacggacca gactcctacg ggaggcagca gtgaggaata ttggtcaatg 360
ggcgagagcc tgaaccagcc aagtcgcgtg aaggatgaag gatctatggt ttgtaaactt 420
cttttatatg ggaataaagt gaggaaacgt gttccttttt gtatgtacca tatgaataag 480
catcggctaa cttccgtgcc agcagccgcg gtaatacgga ggatgcgagc gttatccgga 540
tttattgggt ttaaagggtg cgtaggtggt taattaagtc agcggtgaaa gtttgtggct 600
caaccataaa attgccgttg aaactggttg acttgagtat atttgaggta ggcggaatgc 660
gtggtgtagc ggtgaaatgc atagatatca cgcagaactc cgattgcgaa ggcagcttac 720
taaactataa ctgacactga agcacgaaag cgtggggatc aaacaggatt agataccctg 780
gtagtccacg cagtaaacga tgattactag ctgtttgcga tacacagtaa gcggcacagc 840
gaaagcgtta agtaatccac ctggggagta cgccggcaac ggtgaaactc aaaggaattg 900
acgggggccc gcacaagcgg aggaacatgt ggtttaattc gatgatacgc gaggaacctt 960
acccgggttt gaacgcattc ggaccggagt ggaaacactt cttctagtaa tagccgtttg 1020
cgaggtgctg catggttgtc gtcagctcgt gccgtgaggt gtcggcttaa gtgccataac 1080
gagcgcaacc cttatcacta gttactaaca ggtcaagctg aggactctag tgagactgcc 1140
agcgtaagct gtgaggaagg tggggatgac gtcaaatcag cacggcccct acatccgggg 1200
cgacacacgt gttacaatgg tggggacaaa gggcagctac ctggcgacag gatgctaatc 1260
tccaaacctc atctcagttc ggatcgaagt ctgcaacccg acttcgtgaa gctggattcg 1320
ctagtaatcg cgcatcagcc atggcgcggt gaatacgttc ccgggccttg tacacaccgc 1380
ccgtcaagcc atgggagttg gggggtaccta aagtccgtaa ccgcaagg 1428

<210> 12
<211> 1397
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 12
aaggccgatc cttgtcggtt acggacttca ggtacccccg gctcccatgg cttgacgggc 60
ggtgtgtaca aggcccggga acgtattcac cgcgccatgg ctgatgcgcg attactagcg 120
aatccagctt cacggagtcg ggttgcagac tccgatccga actgagacgt ggtttgggga 180
ttcgctccct gtcaccaggt ggcctccctt tgtccacgcc attgtaacac gtgtgtcgcc 240
ccggatgtaa gggccgtgct gatttgacgt catccccgcc ttcctcgcag cttacgctgg 300
cagtcccacc agagtcctca gctttacctg ttagtaacta gtggcaaggg ttgcgctcgt 360
tatggcactt aagccgacac ctcacggcac gagctgacga caaccatgca gcacctcgca 420
aacggctatt gctagaaaag gtgtttccac ctcggtccga atgcgttcaa acccgggtaa 480
ggttcctcgc gtatcatcga attaaaccac atgttcctcc gcttgtgcgg gcccccgtca 540
attcctttga gtttcaccgt tgccggcgta ctccccaggt ggatcactta acgctttcgc 600
tgtgccgctt acagtgtatc gcaaacagct agtgatcatc gtttactgcg tggactacca 660
gggtatctaa tcctgtttga tccccacgct ttcgtgcatc agcgtcagtc atggcttggc 720
aggctgcctt cgcaatcggg gttctgcgtg atatctatgc atttcaccgc tacaccacgc 780
attccgcctg cctcaaacat actcaagccc cccagtttca acggcaattc tatggttgag 840
ccacagactt tcaccgctga cttaaaaggc cgcctacgca ccctttaaac ccaataaatc 900
cggataacgc tcggatcctc cgtattaccg cggctgctgg cacggagtta gccgatcctt 960
attcataagg tacatacaaa acgggacacg tcccgcactt tattccctta taaaagaggt 1020
ttacgatcca tagaaccttc atccctcacg cgacttggct ggttcagcct ctcggccatt 1080
gaccaatatt cctcactgct gcctcccgta ggagtttggt ccgtgtctca gtaccaatgt 1140
gggggacctt cctctcagaa cccctatcca tcgtcggttt ggtgggccgt taccccgcca 1200
actgcctaat ggaacgcatg cctatctatc agcgatgaat ctttagcaaa tatccccatg 1260

cggggcccct gcttcatgcg gtattagtcc gactttcgcc gggttatccc cctctgatag 1320
gtaagttgca tacgcgttac tcacccgtgc gccggtcgcc acccggtatt gctacctgtg 1380
ctgccgcctc gactgca 1397

<210> 13
<211> 1403
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 13
aggccgatcc ttgtcggtta cggacttcag gtacccccgg ctcccatggc ttgacgggcg 60
gtgtgtacaa ggcccgggaa cgtattcacc gcgccatggc tgatgcgcga ttactagcga 120
atccagcttc acggagtcgg gttgcagact ccgatccgaa ctgagacgtg gtttggggat 180
tcgctccctg tcgccaggtg gcatcccttt gtccacgcca ttgtaacacg tgtgtcgccc 240
cggatgtaag ggccgtgctg atttgacgtc atccccgcct tcctcgcagc ttacgctggc 300
agtcccacca gagtcctcag ctttacctgt tagtaactag tggcaagggt tgcgctcgtt 360
atggcactta agccgacacc tcacggcacg agctgacgac aaccatgcag cacctcgcaa 420
atcgctattg ctagaggctg tgtttccaca gcggtccaaa tgcgttcaaa cccgggtaag 480
gttcctcgcg tatcatcgaa ttaaaccaca tgttcctccg cttgtgcggg cccccgtcaa 540
ttcctttgag tttcaccgtt gccggcgtac tccccaggtg gatcacttaa cgctttcgct 600
gtgccgctta ccgtgtatcg caaacagcta gtgatcatcg tttactgcgt ggactaccag 660
ggtatctaat cctgtttgat ccccacgctt tcgtgcatca gcgtcagtca tggcttggca 720
ggctgccttc gcaatcgggg ttstgcgtga tatctaagca tttcaccgct acaccacgca 780
ttccgcctgc ctcaaacata ctcaagcccc ccagtttcaa cggcaattct atggttgagc 840
cacagacttt caccgctgac ttaaaaggcc gcctacgcac cctttaaacc caataaatcc 900
ggataacgct cggatcctcc gtattaccgc ggctgctggc acggagttag ccgatcctta 960
ttcataaggt acatacaaaa cgggacacgt cccgcacttt attcccttat aaaagaggtt 1020
tacgatccat agaaccttca tccctcacgc gacttggctg gttcaggctt acgcccattg 1080
accaatattc ctcactgctg cctcccgtag gagtttggtc cgtgtctcag taccaatgtg 1140
ggggaccttc ctctcagaac ccctatccat cgtcggtttg gtgggccgtt accccgccaa 1200
ctgcctaatg gaacgcatgc ctatctatca gcgatgaatc tttagcaaat atccccatgc 1260
gggacccctg cttcatgcgg tattagtccg actttcgccg ggttatcccc ctctgatagg 1320
taagttgcat acgcgttact cacccgtgcg ccggtcgcca cccggtattg ctacctgtgc 1380
tgcccctcga cttgcatgtg taa 1403

<210> 14
<211> 1430
<212> DNA
<213> 副擬桿菌屬

<400> 14
gggcccaatt taactaggcc gatccttgcg gttacggact tcaggtaccc ccggctccca 60
tggcttgacg ggcggtgtgt acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc 120
gcgattacta gcgaatccag cttcacggag tcgagttgca gactccgatc cgaactgaga 180
catggtttgg agatttgcat cacatcgctg tgtagctgcc ctttgtccat gccattgtaa 240
cacgtgtgtc gcccccggatg taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc accttcctca 300
cagcttacgc tggcagtctc accagagtcc tcagcttgac ctgttagtaa ctagtgataa 360
gggttgcgct cgttatggca cttaagccga cacctcacgg cacgagctga cgacaaccat 420
gcagcacytc gcaaacggtc attgctgaaa ggagcgtttc cactccggtc cgaatgcgtt 480
caaacccggg taaggttcct cgcgtatcat cgaattaaac cacatgttcc tccgcttgtg 540

cgggcccccg tcaattcctt tgagtttcac cgttgccggc gtactcccca ggtggattac 600
ttaacgcttt cgctgtagag cttactgtct atcgcaaact cctagtaatc atcgtttact 660
gcgtggacta ccagggtatc taatcctgtt tgatccccac gctttcgtgc ttcagtgtca 720
gttatagttt agtaagctgc cttcgcaatc ggagttctgc gtgatatcta tgcatttcac 780
cgctacacca cgcattccgc ctacctcaaa tatactcaag tcatccagtt tcaacggcaa 840
ttttatggtt gagccacaaa ctttcaccgc tgacttaaac aaccacctac gcacccttta 900
aacccaataa atccggataa cgctcgcatc ctccgtatta ccgcggctgc tggcacggag 960
ttagccgatg cttattcata cggtacatac aaaatgggac acgtcccaca ctttattccc 1020
skataaaaga agtttacaaa ccatagatcc ttcatccttc acgcgacttg gctggttcag 1080
cctcccggcc attgaccaat attcctcact gctgcctccc gtaggarttt ggaccgtgtc 1140
tcagttccaa tgtgggggac cttcctctca gaacccctat ccatcgtcgg tttggtgggc 1200
cgttaccccg ccaactgcct aatggaacgc atgcctatct atcagcgatg aatctttaac 1260
aaatattccc atgcgggacc cctgttttat ggagcattaa tccgactttc gccgggctat 1320
tcccctctga taggcaagtt gcatacgcgt tactcacccg tgcgccggtc gccggcaggc 1380
attgctgccc ccgctgcccc tcgacttgca tggttagcct ccaattcccc 1430

<210> 15
<211> 1402
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 15
taggccgatc cttgcggtta cggacttcag gtacccccgg ctcccatggc ttgacgggcg 60
gtgtgtacaa ggcccgggaa cgtattcacc gcgccatggc tgatgcgcga ttactagcga 120
atccagcttc acggagtcga gttgcagact ccgatccgaa ctgagacatg gtttggagat 180
ttgcatcaca tcgctgtgta gctgcccttt gtccatgcca ttgtaacacg tgtgtcgccc 240
cggatgtaag ggccgtgctg atttgacgtc atccccacct tcctcacagc ttacgctggc 300
agtctcacca gagtcctcag cttgacctgt tagtaactag tgataagggt tgcgctcgtt 360
atggcactta agccgacacc tcacggcacg agctgacgac aaccatgcag cacctcgcaa 420
acggtcattg ctgaaaggag cgtttccact ccggtccgaa tgcgttcaaa cccgggtaag 480
gttcctcgcg tatcatcgaa ttaaaccaca tgttcctccg cttgtgcggg ccccygtcaa 540
ttcctttgag tttcaccgtt gccggcgtac tccccaggtg gattacttaa cgctttcgct 600
gtagagctta ctgtctatcg camactccta gtaatcatcg tttactgcgt ggactaccag 660
ggtatctaat cctgtttgat ccccacgctt tcgtgcttca gtgtcagtta tagtttagta 720
agctgccttc gcaatcggag ttctgcgtga tatctatgca tttcaccgct acaccacgca 780
ttccgcctac ctcaaatata ctcaagtcat ccagtttcaa cggcaatttt atggttgagc 840
cacaaacttt caccgctgac ttaaacaacc acctacgcac cctttaaacc caataaatcc 900
ggataacgct cgcatcctcc gtattaccgc ggctgctggc acggagttag ccgatgctta 960
ttcatacggt acatacaaaa tgggacacgt cccacacttt attcccgtat aaaagaagtt 1020
tacaaaccat agatccttca tccttcacgc gacttggctg gttcagcctc ccggccattg 1080
accaatattc ctcactgctg cctcccgtag gagtttggac cgtgtctcag ttccaatgtg 1140
ggggaccttc ctctcagaac ccctatccat cgtcggtttg gtgggccgtt accccgccaa 1200
ctgcctaatg gaacgcatgc ctatctatca gcgatgaatc tttaacaaat attcccatgc 1260
gggacccctg ttttatggag cattaatccg actttcgccg ggctattccc ctctgatagg 1320
caagttgcat acgcgttact cacccgtgcg ccggtcgccg gcaggcattg ctgccccccgc 1380
tgcccctcga cttgcatgtg tt 1402

<210> 16
<211> 1405
<212> DNA

<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 16
gtaggccgat cctcgcggtt acggacttca ggtacccccg gctcccatgg cttgacgggc 60
ggtgtgtaca aggcccggga acgtattcac cgcgccatgg ctgatgcgcg attactagcg 120
aatccagctt cacggagtcg ggttgcagac tccgatccga actgagacgt ggtttgggga 180
ttcgctccct gtcgccaggt ggcttcccct tgtccacgcc attgtaacac gtgtgtcgcc 240
ccggatgtaa gggccgtgct gatttgacgt catccccgcc ttcctcgcag cttacgctgg 300
cagtcccacc agagtcctca gcytwacctg ttagtaacta gtggcaaggg ttgcgctcgt 360
tatggcactt aagccgacac ctcacggcac gagctgacga caaccatgca gcacctcgca 420
aacggctatt gctagaaaag gtgtttccac ctcggtccga atgcgttcaa acccgggtaa 480
ggttcctcgc gtatcatcga attaaaccac atgttcctcc gcttgtgcgg gcccccgtca 540
attcctttga gtttcaccgt tgccggcgta ctccccaggt ggatcactta acgctttcgc 600
tgtgccgctt acactgtatc gcaaacagct agtgatcatc gtttactgcg tggactacca 660
gggtatctaa tcctgtttga tccccacgct ttcgtgcatc agcgtcagtc atggcttggc 720
aggctgcctt cgcaatcggg gttctgcgtg atatctatgc atttcaccgc tacaccacgc 780
attccgcctg cctcaaacat actcaagccc cccagtttca acggcaattc tatggttgag 840
ccacagactt tcaccgctga cttaaaaggc cgcctacgca ccctttaaac ccaataaatc 900
cggataacgc tcggatcctc cgtattaccg cggctgctgg cacggagtta gccgatcctt 960
attcataagg tacatacaaa acgggacacg tcctacactt tattccctta taaaagaggt 1020
ttacgatcca tagaaccttc atccctcacg cgacttggct ggttcaggct tacgcccatt 1080
gaccaatatt cctcactgct gcctcccgta ggagtttggt ccgtgtctca gtaccaatgt 1140
gggggacctt cctctcagaa cccctatcca tcgtcggttt ggtgggccgt taccccgcca 1200
actgcctaat ggaacgcatg cmtatmtatc agcgatgwat cttkmgcaaa tatccccrtg 1260
cggggcccgt gcttcrtgcg gtattagtcm gactttcgcc gggttatccc cctctgatag 1320
gyaagttgca tacgcgttac tcacccgtgc gccggtcgcc rgccgcggta tctgctaccc 1380
cgcgctgccc ctcgacttgc atggt 1405

<210> 17
<211> 1365
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 17
gatcctcgcg gttacggact tcaggtaccc ccggctccca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacggag tcgggttgca gactccgatc cgaactgaga cgtggtttgg ggattcgctc 180
cctgtcgcca ggtggcctcc ctttgtccac gccattgtaa cacgtgtgtc gccccggatg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc gccttcctcg cagcttacgc tggcagtccc 300
accagagtcc tcagcatcac ctgttagtaa ctagtggcaa gggttgcgct cgttatggca 360
cttaagccga cacctcacgg cacgagctga cgacaaccat gcagcacctc gcaaacggct 420
attgctagaa aaggtgtttc cacctcggtc cgaatgcgtt caaacccggg taaggttcct 480
cgcgtatcat cgaattaaac cacatgttcc tccgcttgtg cgggcccccg tcaattcctt 540
tgagtttcac cgttgccggc gtactcccca ggtggatcac ttaacgcttt cgctgtgccg 600
cttacagtgt atcgcaaaca gctagtgatc atcgtttact gcgtggacta ccagggtatc 660
taatcctgtt tgatccccac gctttcgtgc atcagcgtca gtcatggctt ggcaggctgc 720
cttcgcaatc ggggttctgc gtgatatcta tgcatttcac cgctacacca cgcattccgc 780
ctgcctcaaa catactcaag ccccccagtt tcaacggcaa ttctatggtt gagccacaga 840
ctttcaccgc tgacttaaaa ggccgcctac gcacccttta aacccaataa atccggataa 900
cgctcggatc ctccgtatta ccgcggctgc tggcacggag ttagccgatc cttattcata 960

aggtacatac aaaacgggac acgtcccgca ctttattccc ttataaaaga ggtttacgat 1020
ccatagaacc ttcatccctc acgcgacttg gctggttcag cctttcggcc attgaccaat 1080
attcctcact gctgcctccc gtaggagttt ggtccgtgtc tcagtaccaa tgtgggggac 1140
cttcctctca gaacccctat ccatcgtcgg tttggtgggc cgttaccccg ccaactgcct 1200
aatggaacgc atgcctatct atcagcgatg aatctttagc aaatatcccc atgcggggcc 1260
cctgcttcat gcggtattag tccgactttc gccgggttat ccccctctga taggtaagtt 1320
gcatacgcgt tactcacccg tgcgccggtc gccacccggt attgc 1365

<210> 18
<211> 1415
<212> DNA
<213> 糞副擬桿菌

<400> 18
ttaaataggc cgatccttgc ggttacggac ttcaggtacc cccggctccc atggcttgac 60
gggcggtgtg tacaaggccc gggaacgtat tcaccgcgcc atggctgatg cgcgattact 120
agcgaatcca gcttcacgga gtcgagttgc agactccgat ccgaactgag acatggtttg 180
gagattagca tcctgtcacc aggtagctgc cctttgtcca tgccattgta acacgtgtgt 240
cgccccggat gtaagggccg tgctgatttg acgtcatccc caccttcctc acagcttacg 300
ctggcagtct caccagagtc ctcagcttca cctgttagta actagtgata agggttgcgc 360
tcgttatggc acttaagccg acacctcacg gcacgagctg acgacaacca tgcagcacct 420
cgtaatctgc tattgctaga aagagtgttt ccactccggt cagactacgt tcaaacccgg 480
gtaaggttcc tcgcgtatca tcgaattaaa ccacatgttc ctccgcttgt gcgggccccc 540
gtcaattcct ttgagtttca ccgttgccgg cgtactcccc aggtggatta cttaacgctt 600
tcgctgtaga gcttacattg tatcgcaaac tcctagtaat catcgtttac tgcgtggact 660
accagggtat ctaatcctgt ttgatcccca cgctttcgtg cttcagtgtc agttatggtt 720
tagtaagctg ccttcgcaat cggagttctg cgtgatatct atgcatttca ccgctacacc 780
acgcattccg cctacctcaa acacactcaa gtaacccagt ttcaacggca attttatggt 840
tgagccacaa actttcaccg ctgacttaaa tcaccaccta cgcacccttt aaacccaata 900
aatccggata acgctcgcat cctccgtatt accgcggctg ctggcacgga gttagccgat 960
gcttattcat agggtacata caaaaaagga cacgtcctcc actttattcc cctataaaag 1020
aagtttacaa accatagatc cttcttcctt cacgcgactt ggctggttca gcctctcggc 1080
cattgaccaa tattcctcac tgctgcctcc cgtaggagtt tggtccgtgt ctcagtacca 1140
atgtggggga ccttcctctc agaacccCta tccatcgtcg gtttggtggg ccgttacccc 1200
gccaactgcc taatggaacg catgcctatc tatcagcgat gaatctttaa caaatattcc 1260
catgcgggac ccctgtttta tggggtatta atccgacttt cgccgggcta tccccctctg 1320
ataggtaagt tgcatacgcg ttactcaccc gtgcgccggt cgccatcaat ctgtattgct 1380
acaaatcatg ctgcccctcg acttgcatgg ttaag 1415

<210> 19
<211> 1390
<212> DNA
<213> 狄氏副擬桿菌

<400> 19
gatctcgcgg tttacggact tcaggtaccc ccggctccca tggcttgacg ggcggtgtgt 60
acaaggcccg ggaacgtatt caccgcgcca tggctgatgc gcgattacta gcgaatccag 120
cttcacggag tcgggttgca gactccgatc cgaactgaga cgtggtttgg ggattcgctc 180
cctgtcgcca ggtggcctcc ctttgtccac gccattgtaa cacgtgtgtc gccccggatg 240
taagggccgt gctgatttga cgtcatcccc gccttcctcg cagcttacgc tggcagtccc 300

accagagtcc tcagcatcac ctgttagtaa ctagtggcaa gggttgcgct cgttatggca 360
cttaagccga cacctcacgg cacgagctga cgacaaccat gcagcacctc gcaaacggct 420
attgctagaa aaggtgtttc cacctcggtc cgaatgcgtt caaacccggg taaggttcct 480
cgcgtatcat cgaattaaac cacatgttcc tccgcttgtg cgggcccccg tcaattcctt 540
tgagtttcac cgttgccggc gtactcccca ggtggatcac ttaacgcttt cgctgtgccg 600
cttacagtgt atcgcaaaca gctagtgatc atcgtttact gcgtggacta ccagggtatc 660
taatcctgtt tgatccccac gctttcgtgc atcagcgtca gtcatggctt ggcaggctgc 720
cttcgcaatc ggggttctgc gtgatatcta tgcatttcac cgctacacca cgcattccgc 780
ctgcctcaaa catactcaag ccccccagtt tcaacggcaa ttctatggtt gagccacaga 840
ctttcaccgc tgacttaaaa ggccgcctac gcacccttta aacccaataa atccggataa 900
cgctcggatc ctccgtatta ccgcggctgc tggcacggag ttagccgatc cttattcata 960
aggtacatac aaaacgggac acgtcccgca ctttattccc ttataaaaga ggtttacgat 1020
ccatagaacc ttcatccctc acgcgacttg gctggttcag cctttcggcc attgaccaat 1080
attcctcact gctgcctccc gtaggagttt ggtccgtgtc tcagtaccaa tgtgggggac 1140
cttcctctca gaacccctat ccatcgtcgg tttggtgggc cgttaccccg ccaactgcct 1200
aatggaacgc atgcctatct atcagcgatg aatctttagc aaatatcccc atgcggggcc 1260
cctgcttcat gcggtattag tccgactttc gccgggttat ccccctctga taggtaagtt 1320
gcatacgcgt tactcacccg tgcgccggtc gccacccggt attgctacct ggtgctgccc 1380
cctcgactgc 1390

<210> 20
<211> 1399
<212> DNA
<213> 副擬桿菌屬

<400> 20
ccgatccttt cggttacgga cttcaggtac ccccggctcc catggcttga cgggcggtgt 60
gtacaaggcc cgggaacgta ttcaccgcgc catggctgat gcgcgattac tagcgaatcc 120
agcttcacgg agtcgggttg cagactccga tccgaactga gacgtggttt ggggattcgc 180
tccctgtcgc caggtggcct ccctttgtcc acgccattgt aacacgtgtg tcgccccgga 240
tgtaagggcc gtgctgattt gacgtcatcc ccgccttcct cgcagcttac gctggcagtc 300
ccaccagagt cctcagcatc acctgttagt aactagtggc aagggttgcg ctcgttatgg 360
cacttaagcc gacacctcac ggcacgagct gacgacaacc atgcagcacc tcgcaaatcg 420
ctatcgctag agactctgtt tccagagctg tcgaaatgcg ttcaaacccg ggtaaggttc 480
ctcgcgtatc atcgaattaa accacatgtt cctccgcttg tgcgggcccc cgtcaattcc 540
tttgagtttc accgttgccg gcgtactccc caggtggatc acttaacgct ttcgctgtgc 600
cgcttacagt gtatcgcaaa cagctagtga tcatcgttta ctgcgtggac taccagggta 660
tctaatcctg tttgatcccc acgctttcgt gcatcagcgt cagtaatggc ttggcaggct 720
gccttcgcaa tcggggttct gcgtgatatc tatgcatttc accgctacac cacgcattcy 780
gcctgcctca aacatactca agccccccag tttcaacggc aattctatgg ttgagccaca 840
gactttcacc gctgacttaa aaggccgcct acgcaccctt taaacccaat aaatccggat 900
aacgctcgga tcctccgtat taccgcggct gctggcacgg agttagccga tccttattca 960
taaggtacat acmaaacggg acacgtcccg cactttattc ccttataaaa gaggtttacg 1020
atccatagaa ccttcatccc tcacgcgact tggctggttc agsctctcgc ccattgacca 1080
atattcctca ctgctgcctc ccgtaggagt ttggtccgtg tctcagtacc aatgtggggg 1140
accttcctct cagaacccct atccatcgtc ggtttggtgg gccgttaccc cgccaactgc 1200
ctaatggaac gcmwgcckat ytatcagcga wgaatcttta gcaaatatcc ccatgcgggg 1260
cccctgcttc mtgcggtatt agtccgactt tcgccgggtt atccccctct gataggcaag 1320
twgcatacgc gttactcacc cgtgcgccgg tcgccacccg gtattgctac cctgygctgc 1380
ccctcgactt gcatgktaa 1399

<210> 21
<211> 1431
<212> DNA
<213> 副擬桿菌屬

<400> 21
gcgcggttta actaggccga tcctttcggt tacggacttc aggtaccccc ggctcccatg 60
gcttgacggg cggtgtgtac aaggcccggg aacgtattca ccgcgccatg gctgatgcgc 120
gattactagc gaatccagct tcacggagtc gggttgcaga ctccgatccg aactgagacg 180
tggtttgggg attcgctccc tgtcgccagg tggcctccct ttgtccacgc cattgtaaca 240
cgtgtgtcgc cccggatgta agggccgtgc tgatttgacg tcatccccgc cttcctcgca 300
gcttacgctg gcagtcccac cagagtcctc agcatcacct gttagtaact agtggcaagg 360
gttgcgctcg ttatggcact taagccgaca cctcacggca cgagctgacg acaaccatgc 420
agcacctcgc aaatcgctat cgctagagac tctgtttcca gagctgtcga aatgcgttca 480
aacccgggta aggttcctcg cgtatcatcg aattaaacca catgttcctc cgcttgtgnc 540
gggcccccgt caattccttt gagtttcacc gttgccggcg taytccccag gtggatcact 600
taacgctttc gctgtgccgc ttacagtgta tcgcaaacag ctagtgatca tcgtttactg 660
cgtggactac cagggtatct aatcctgttt gatccccacg ctttcgtgca tcagcgtcag 720
taatggcttg gcaggctgcc ttcgcaatcg gggttctgcg tgatatctat gcatttcacc 780
gctacaccac gcattccgcc tgcctcaaac atactcaagc cccccanttt caacggcaat 840
tctatggttg agccacagac tttcaccgct gacttaaaag gccgcctacg cacccttaa 900
acccaataaa tccggataac gctcggatcc tccgtattac cgcggctgct ggcacggagt 960
tagccgatcc ttattcataa ggtacataca aaacgggaca cgtcccgcac tttattccct 1020
tataaaagag gtttacgatc catagaacct tcatccctca cgcgacttgg ctggttcagc 1080
ctttcggcca ttgaccaata ttcctcactg ctgcctcccg taggagtttg gtccgtgtct 1140
cagtaccaat gtgggggacc ttcctctcag aacccctatc cattgtcggt ttggtgggcc 1200
gttaccccgc caactgccta atggaacgca tgcctatcta tcagcgatga atctttagca 1260
aatatcccca tgcggggccc ctgcttcatg cggtattagt ccgactttcg ccgggttatc 1320
cccctctgat aggcaagttg catacgcgtt actcacccgt gcgccggtcg ccgagccgcg 1380
gtattgctac cctcgtgctg cccctcgact tgcatggtta gcctccatcc c 1431

<210> 22
<211> 1399
<212> DNA
<213> 副擬桿菌屬

<400> 22
cttaggccga tccctcgcgg ttcggacttc aggtaccccc ggctcccatg gcttgacggg 60
cggtgtgtac aaggcccggg aacgtattca ccgcgccatg gctgatgcgc gattactagc 120
gaatccagct tcacggagtc gggttgcaga ctccgatccg aactgagacg tggtttgggg 180
attcgctccc tgtcgccagg tggcctccct ttgtccacgc cattgtaaca cgtgtgtcgc 240
cccggatgta agggccgtgc tgatttgacg tcatccccgc cttcctcgca gcttacgctg 300
gcagtcccac cagagtcctc agcatcacct gttagtaact agtggcaagg gttgcgctcg 360
ttatggcact taagccgaca cctcacggca cgagctgacg acaaccatgc agcacctcgc 420
aaacggctat tgctagaaaa ggtgtttcca cctcggtccg aatgcgttca aacccgggta 480
aggttcctcg cgtatcatcg aattaaacca catgttcctc cgcttgtgcg ggcccccgtc 540
aattcctttg agtttcaccg ttgccggcgt actccccagg tggatcactt aacgctttcg 600
ctgtgccgct tacagtgtat cgcaaacagc tagtgatcat cgtttactgc gtggactacc 660
agggtatcta atcctgtttg atccccacgc tttcgtgcat cagcgtcagt catggcttgg 720

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

<210> 23
<211> 1371
<212> DNA
<213> 副擬桿菌屬

<400> 23
gcgaggtatc gagactacta ggtacccccg gctcccatgg cttgacgggc ggtgtgtaca 60
aggcccggga acgtattcac cgcgccatgg ctgatgcgcg attactagcg aatccagctt 120
cacggagtcg ggttgcagac tccgatccga actgagacgt ggtttgggga ttcgctccct 180
gtcgccaggt ggcatccctt tgtccacgcc attgtaacac gtgtgtcgcc ccggatgtaa 240
gggccgtgct gatttgacgt catccccgcc ttcctcgcag cttacgctgg cagtcccacc 300
agagtcctca gctttacctg ttagtaacta gtggcaaggg ttgcgctcgt tatggcactt 360
aagccgacac ctcacggcac gagctgacga caaccatgca gcacctcgca aatcgctatt 420
gctagaggct ctgtttccac atcggtccaa atgcgttcaa acccgggtaa ggttcctcgc 480
gtatcatcga attaaaccac atgttcctcc gcttgtgcgg gccccccgtca attcctttga 540
gtttcaccgt tgccggcgta ctccccaggt ggatcactta acgctttcgc tgtgccgctt 600
accgtgtatc gcaaacagct agtgatcatc gtttactgcg tggactacca gggtatctaa 660
tcctgtttga tccccacgct ttcgtgcatc agcgtcagtc atggcttggc aggctgcctt 720
cgcaatcgag gttctgcgtg atatctaagc atttcaccgc tacaccacgc attccgcctg 780
cctcaaacat actcaagccc cccagtttca acggcaattc tatggttgag ccacagactt 840
tcaccgctga cttaaaaggc cgcctacgca ccctttaaac ccaataaatc cggataacgc 900
tcggatcctc cgtattaccg cggctgctgg cacggagtta gccgatcctt attcataagg 960
tacatacaaa acrggacacg tcccgcactt tattccctta taaaagaggt ttacgatcca 1020
tagaaccttc atccctcacg cgacttggct ggttcaggct tacgcccatt gaccaatatt 1080
cctcactgct gcctcccgtt ggagtttggt ccgtgtctca gtaccaatgt gggggacctt 1140
cctctcagaa cccctatcca tcgtcggttt ggtgggccgt taccccgcca actgcataat 1200
ggaacgcatg cctatctatc agcgatgaat ctttagcaaa tatccccatg cgggacccct 1260
gcttcatgcg gtattagtcc gactttcgcc gggttatccc cctctgatag gtaagttgca 1320
tacgcgttac tcacccgtgc gccggtcgcc acccggtatt gctacgggtg a 1371

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種組成物，其包含副擬桿菌(*Parabacteroides*)屬之細菌菌株，該組成物用作疫苗佐劑。

【第 2 項】一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用於治療、預防、或延遲免疫衰老。

【第 3 項】一種組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株，該組成物用於增強諸如 CAR-T 之細胞療法。

【第 4 項】一種疫苗組成物，其包含副擬桿菌屬之細菌菌株及一或多種抗原。

【第 5 項】如申請專利範圍第 4 項之疫苗組成物，其包含一或多種病原體抗原或腫瘤抗原。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之組成物，其中該細菌菌株屬於狄氏副擬桿菌(*Parabacteroides distasonis*)、戈氏副擬桿菌(*Parabacteroides goldsteinii*)、或糞副擬桿菌(*Parabacteroides merdae*)。

【第 7 項】如任一前述申請專利範圍之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO:9 有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO:9 表示之 16s rRNA 基因序列。

【第 8 項】如任一前述申請專利範圍之組成物，其中該細菌菌株為以登錄號 42382 寄存於 NCIMB 之菌株。

【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 9、12、13、16、17、或 19 表示之 16s rRNA 基因序列。

【第 10 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 10 或 11 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 10 或 11 表示之 16s rRNA 基因序列。

【第 11 項】　如實施例 1-6 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 18 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 18 表示之 16s rRNA 基因序列。

【第 12 項】　如實施例 1-5 中任一項之組成物，其中該細菌菌株具有與 SEQIDNO: 15 有至少 98%、99%、99.5%、或 99.9%一致性的 16s rRNA 基因序列，或其中該細菌菌株具有由 SEQIDNO: 15 表示之 16s rRNA 基因序列。

【第 13 項】　如申請專利範圍第 1 項或第 4 項至第 12 項中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種選自以下之病原體抗原：病毒抗原，諸如病毒表面蛋白；細菌抗原，諸如蛋白及/或醣抗原；真菌抗原；及寄生蟲抗原。

【第 14 項】　如申請專利範圍第 13 項之組成物，其中該等抗原來自以下病原體中之任一者：流感病毒、HIV、鉤蟲、B 型肝炎病毒、單純庖疹病毒、狂犬病、呼吸道融合細胞病毒、巨細胞病毒、金黃色葡萄球菌、披衣菌、SARS 冠狀病毒、水痘帶狀皰疹病毒、肺炎鏈球菌、腦膜炎雙球菌、結核分枝桿菌、炭疽桿菌、EB 病毒、或人類乳突病毒。

【第 15 項】　如申請專利範圍第 14 項之組成物，其中該組成物包含一或多種流感病毒抗原。

【第 16 項】　如申請專利範圍第 1 項或第 4 項至第 12 項中任一項之組成物，其中該組成物包含一或多種選自以下之抗原：新抗原、醣蛋白抗原、脂聚糖抗原、古細菌抗原、黑色素瘤抗原 E (MAGE)、癌胚抗原(CEA)、MUC-1、

HER2、sialyl-Tn (STn)、人類端粒酶反轉錄酶(hTERT)、威爾姆氏腫瘤基因(WT1)、CA-125、前列腺特異性抗原(PSA)、致癌蛋白、澱粉樣蛋白-β、Tau、PCSK9、或習癖形成物質諸如酒精或鴉片劑。

【第 17 項】　如任一前述申請專利範圍之組成物，其中該組成物係用於口服投與及/或包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，及/或其中該細菌菌株為凍乾的。

【第 18 項】　如任一前述申請專利範圍之組成物，其中該細菌菌株表現異種抗原，諸如病原體抗原或腫瘤抗原。

【第 19 項】　如申請專利範圍第 4 項至第 18 項中任一項之組成物，其用於藥品。

【第 20 項】　如任一前述申請專利範圍之組成物，其用於增加 MCP-1 之表現水準及/或活性及/或 B 細胞之擴增。

【第 21 項】　如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中該等 B 細胞包括 CD19+CD3- B 細胞。

【第 22 項】　如申請專利範圍第 1 項或第 4 項至第 21 項中任一項之組成物，其中該組成物係用於以下之療法：病毒感染、細菌感染、真菌感染、寄生蟲感染、或腫瘤。

【第 23 項】　如申請專利範圍第 22 項之組成物，其中該組成物係用於流感病毒感染之療法。

【第 24 項】　如申請專利範圍第 2 項、第 6 項至第 12 項、第 17 項、或第 19 項至第 21 項中任一項之組成物，其中該組成物係用於治療、預防、或延遲 B 細胞免疫衰老。

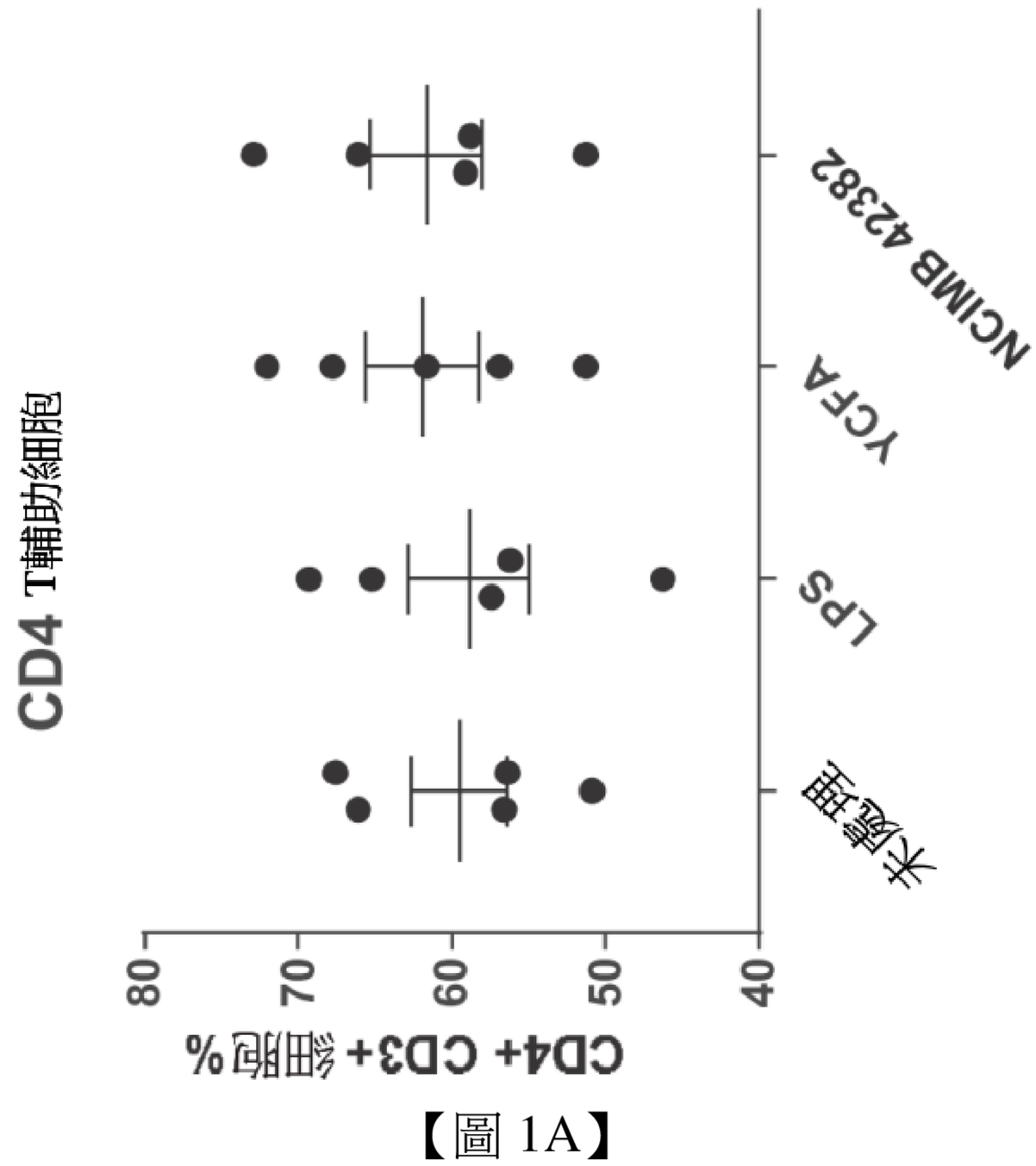
【第 25 項】　如申請專利範圍第 2 項、第 6 項至第 12 項、第 17 項、第 19 項

至第 21 項、或第 24 項中任一項之組成物，其中該組成物係用於藉由治療、預防、或延遲免疫衰老的以下之療法：心血管疾病；神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或帕金森氏病(Parkinson's disease)；癌症；第二型糖尿病；或自體免疫疾病。

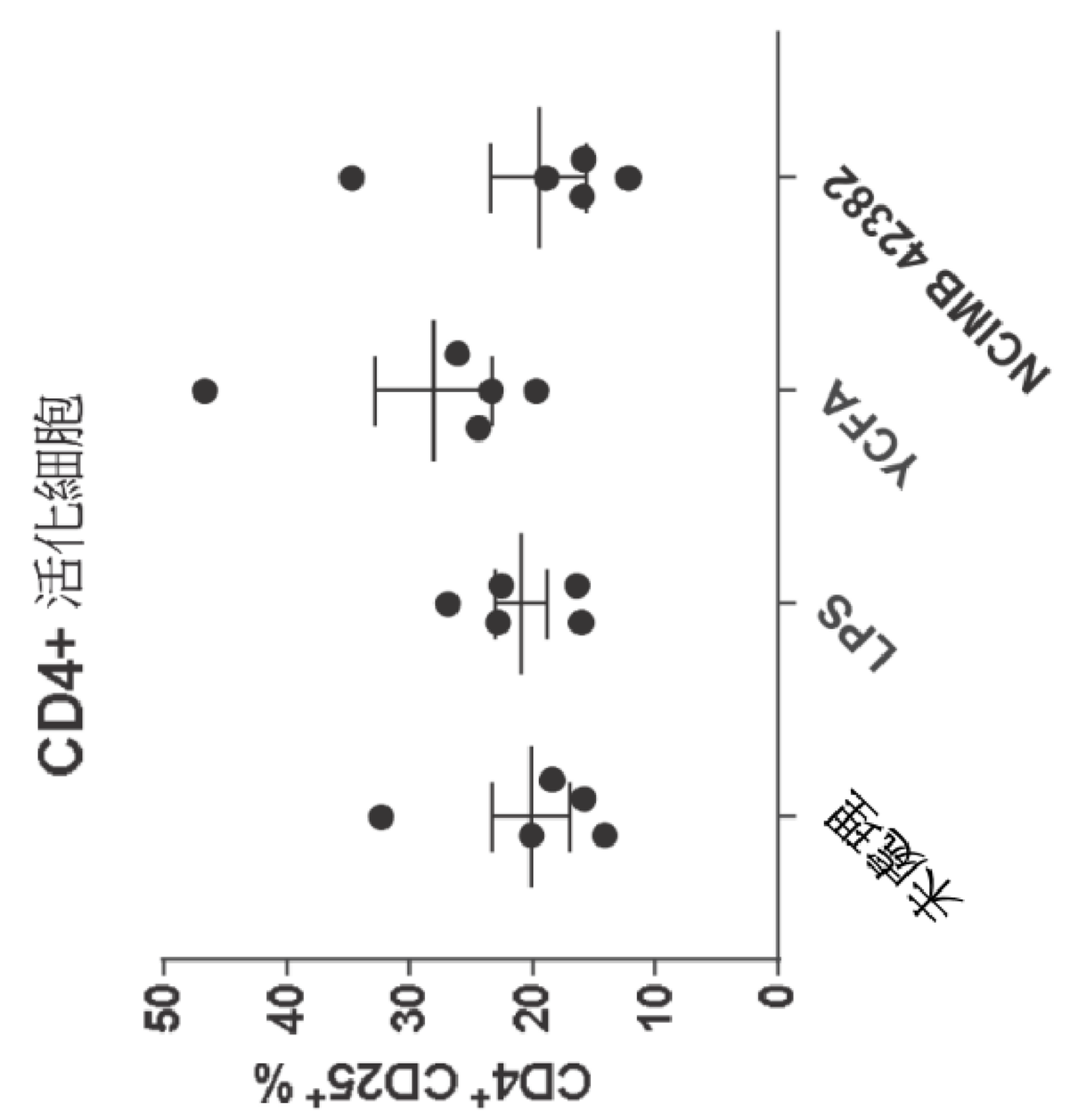
【第 26 項】　如申請專利範圍第 3 項、第 6 項至第 12 項、第 17 項、或第 19 項至第 21 項中任一項之組成物，其中該組成物係用於藉由增強 CAR-T 的癌症之療法。

【第 27 項】　如申請專利範圍第 26 項之組成物，其中該癌症為慢性淋巴球性白血病。

【發明圖式】

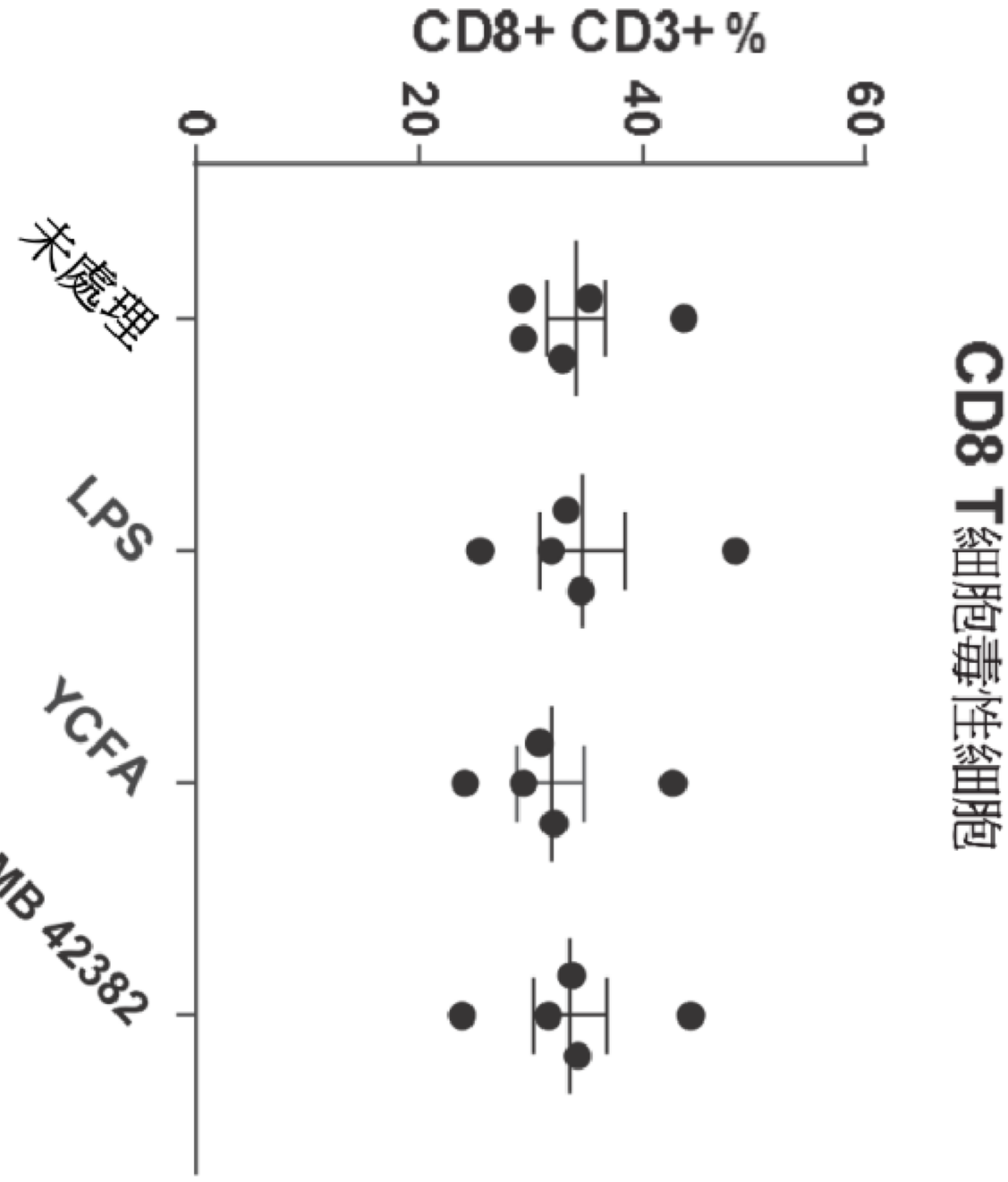

CD4 T輔助細胞
CD4+ CD3+ 細胞%
80
70
60
50
40
未處理
LPS
YCFA
NCIMB 42382

【圖 1A】

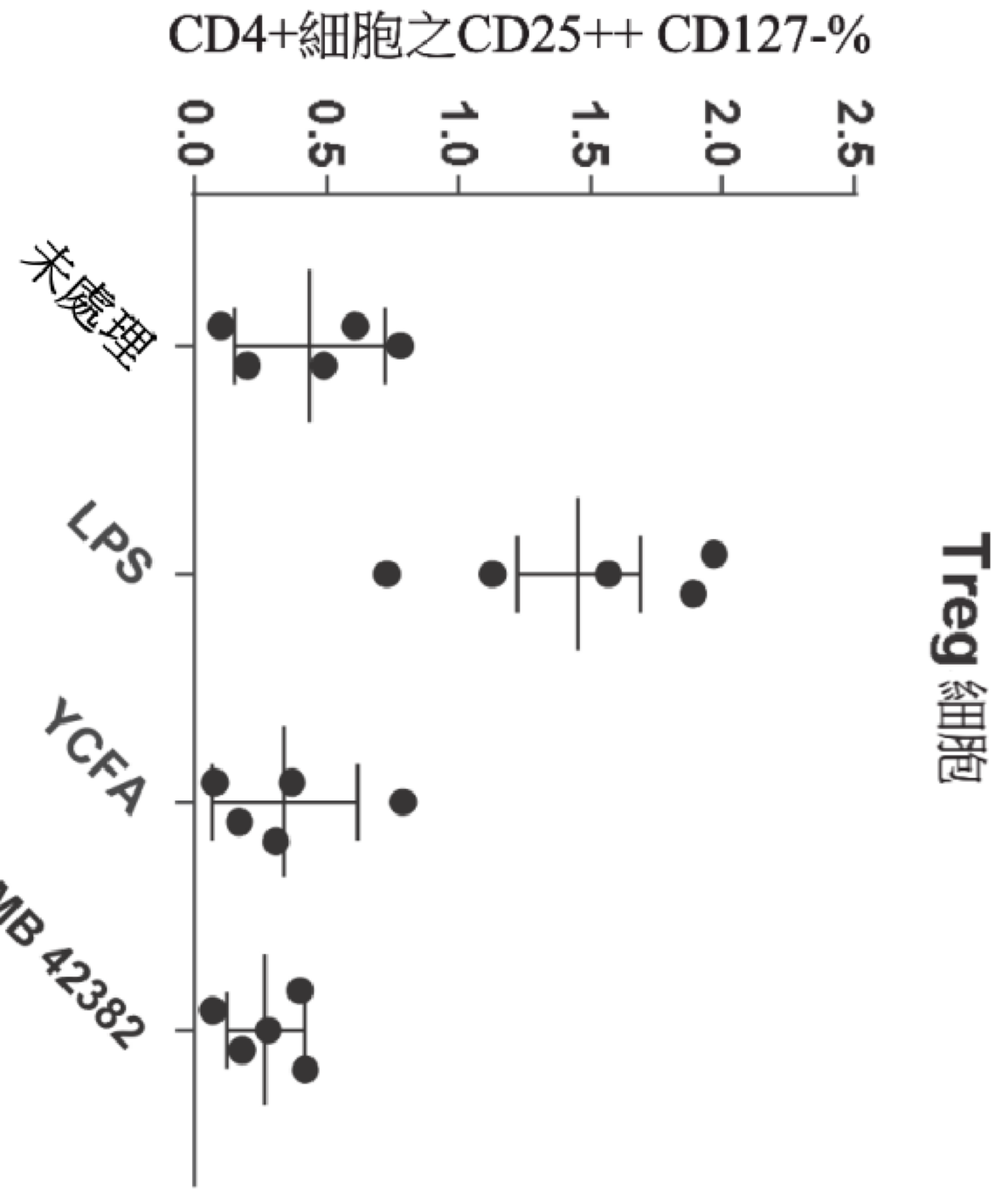

CD4+ 活化細胞
CD4+ CD25+ %
50
40
30
20
10
0
未處理
LPS
YCFA
NCIMB 42382

【圖 1B】

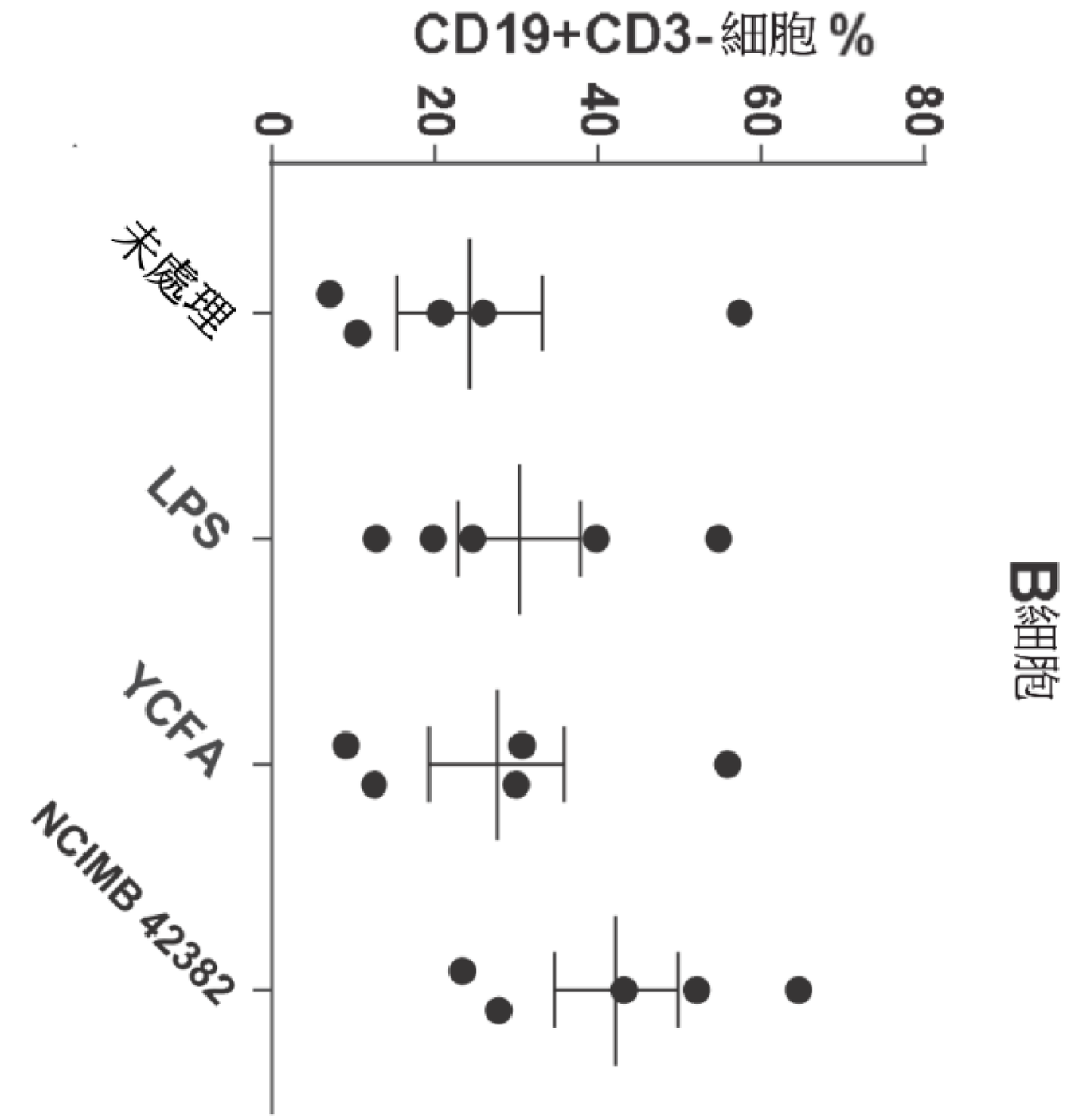
【圖 1D】


CD8+ CD3+ %
0
20
40
60
CD8 T細胞毒性細胞
未處理
LPS
YCFA
NCIMB 42382

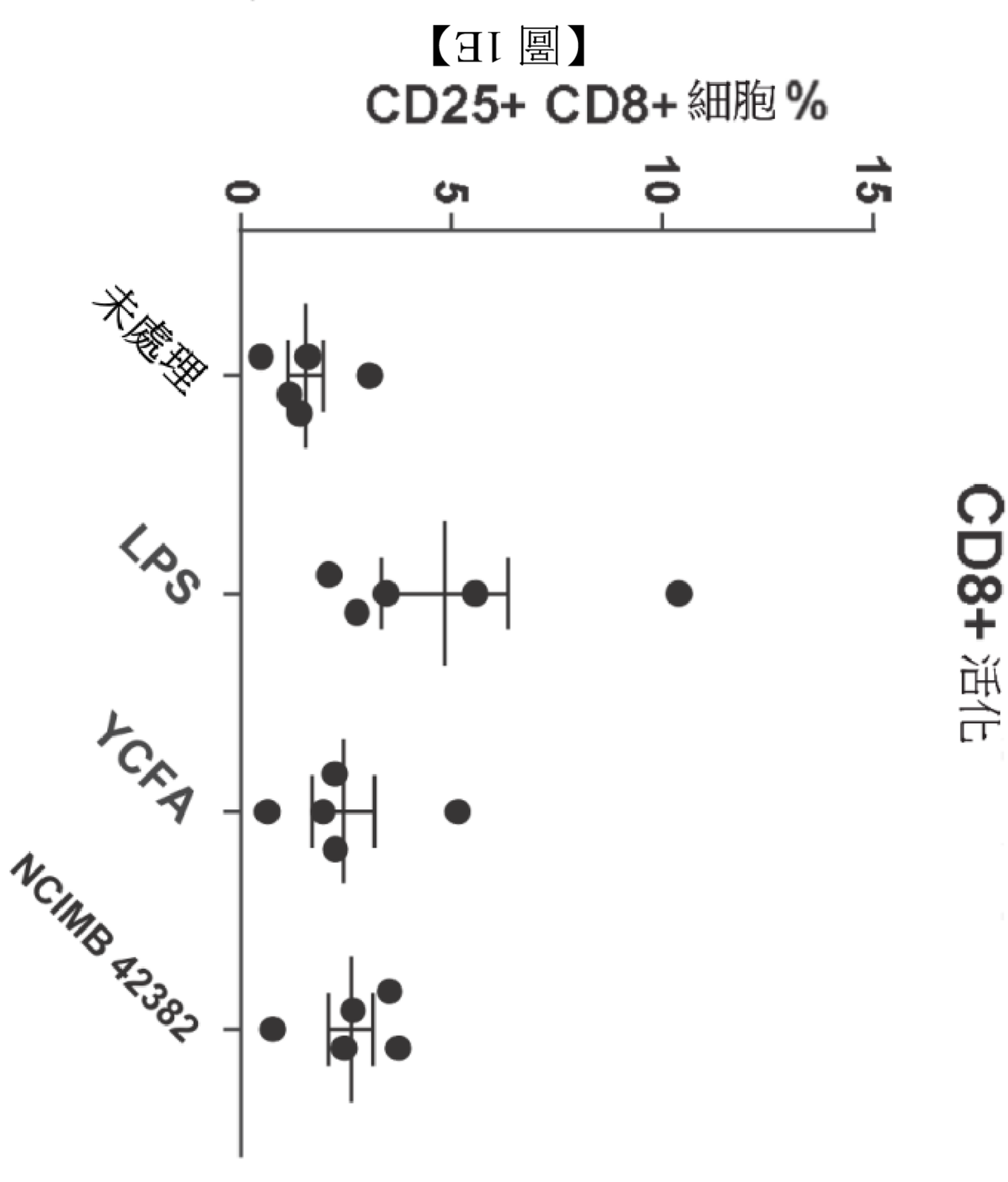
【圖 1C】

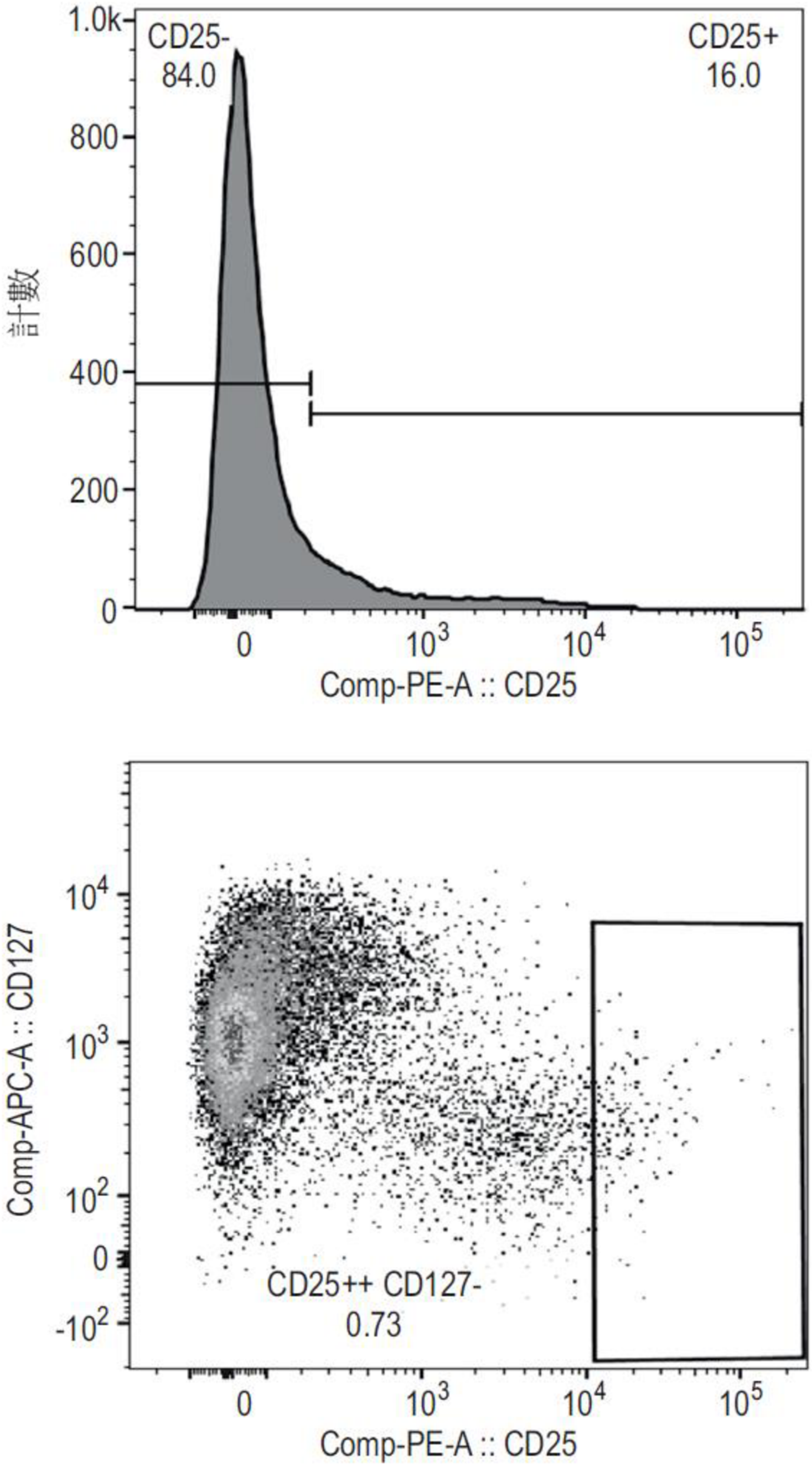

CD4+細胞之CD25++ CD127-%
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
Treg 細胞
未處理
LPS
YCFA
NCIMB 42382

【圖 1F】

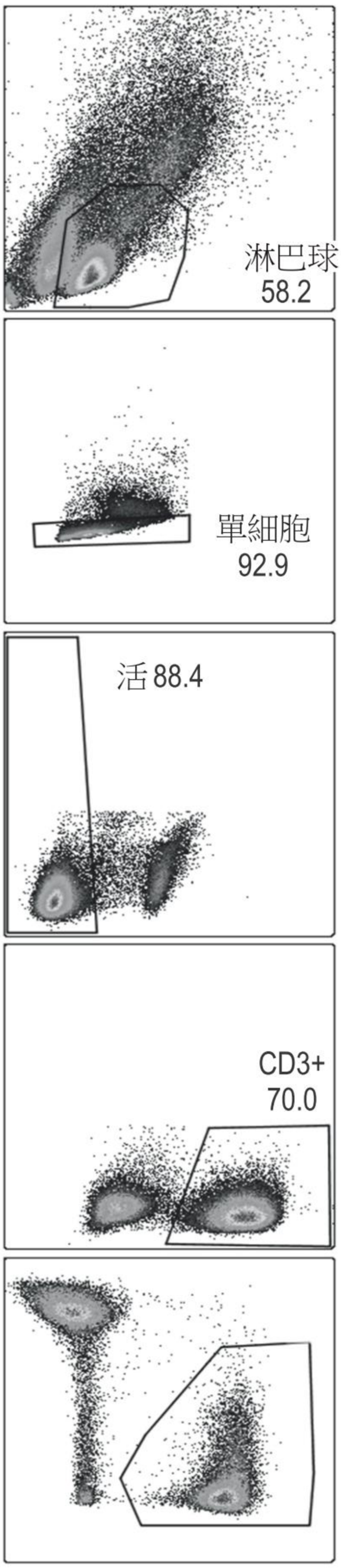

CD19+CD3-細胞 %
0
20
40
60
80
未處理
LPS
YCFA
NCIMB 42382
B細胞

【圖 1E】

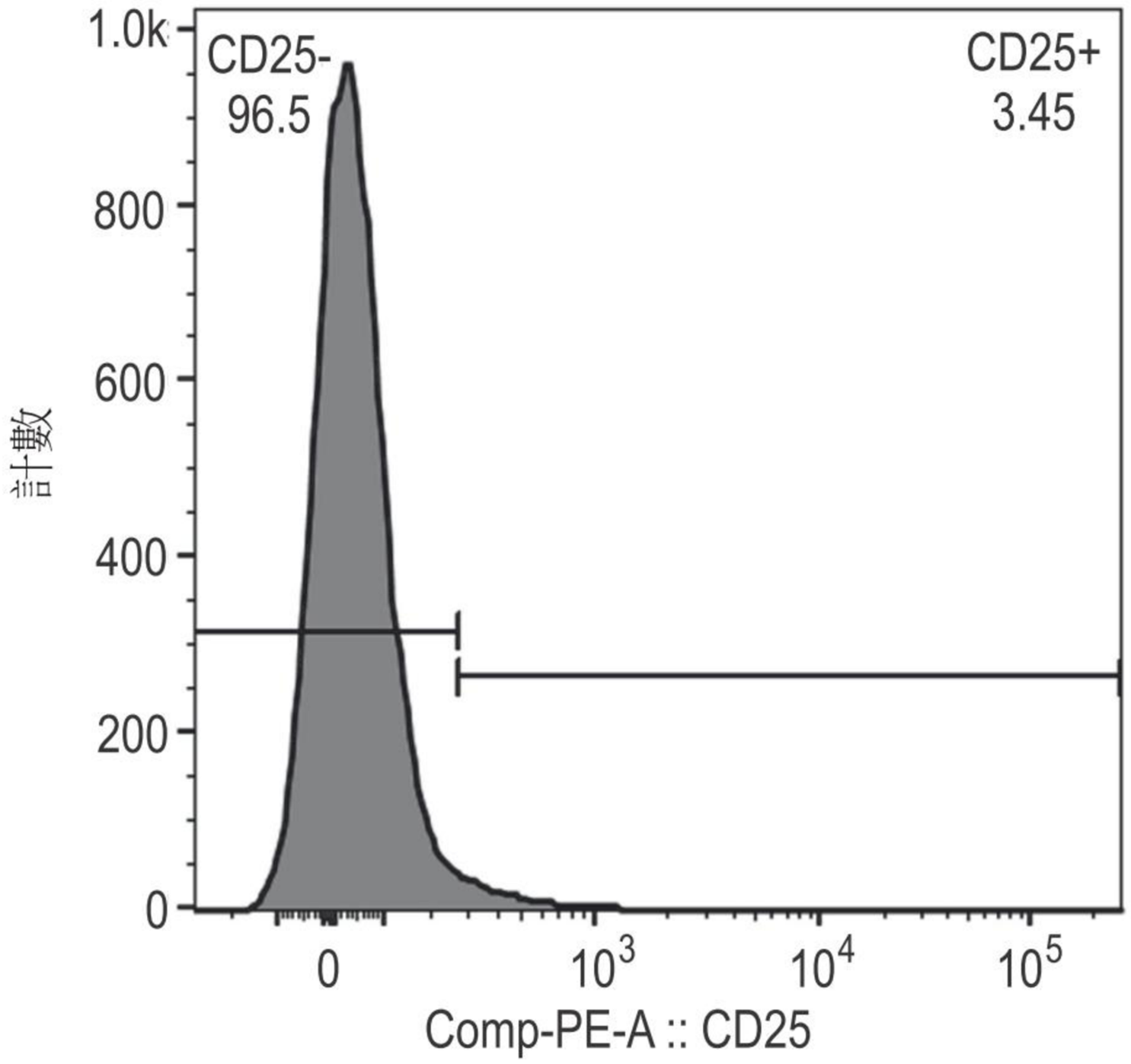

CD25+ CD8+細胞 %
0
5
10
15
未處理
LPS
YCFA
NCIMB 42382
CD8+ 淋巴細胞活化


CD25-
84.0
CD25+
16.0
1.0k
800
600
400
200
0
計數
0
10^3
10^4
10^5
Comp-PE-A :: CD25
Comp-APC-A :: CD127
10^4
10^3
10^2
0
-10^2
CD25++ CD127-
0.73
0
10^3
10^4
10^5
Comp-PE-A :: CD25

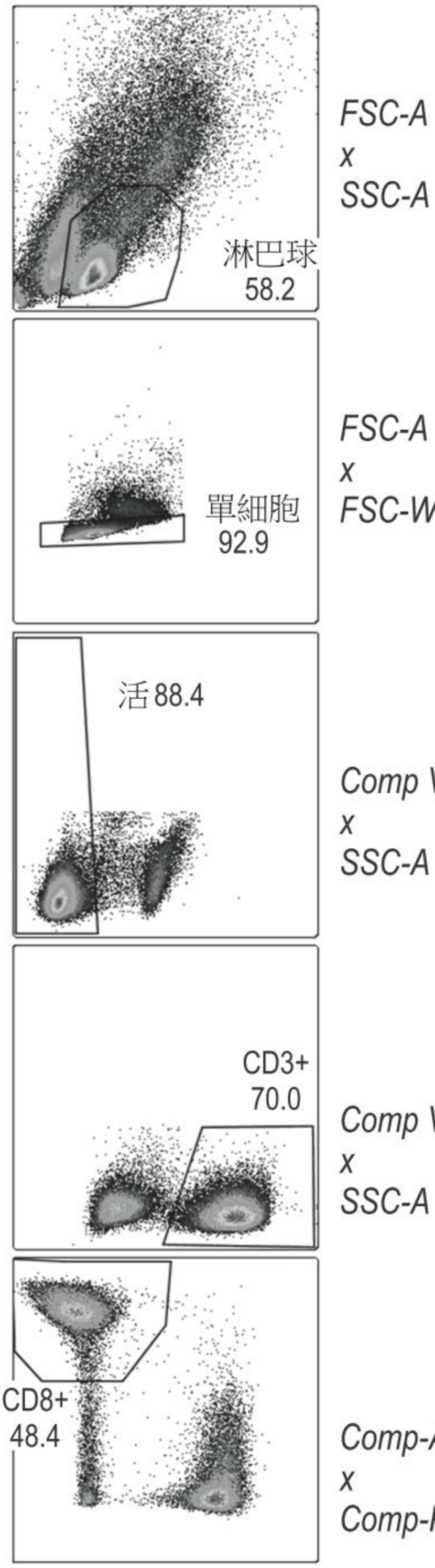
【圖 2A】


淋巴球
58.2
FSC-A
x
SSC-A
單細胞
92.9
FSC-A
x
FSC-W
活 88.4
Comp Violet1-A :: L_D viogreen
x
SSC-A
CD3+
70.0
Comp Violet2-A :: CD3 vioblue
x
SSC-A
Comp-APC-Cy7-A :: CD4 APC vio
x
Comp-PE-Cy7-A :: CD8 PE vio 77

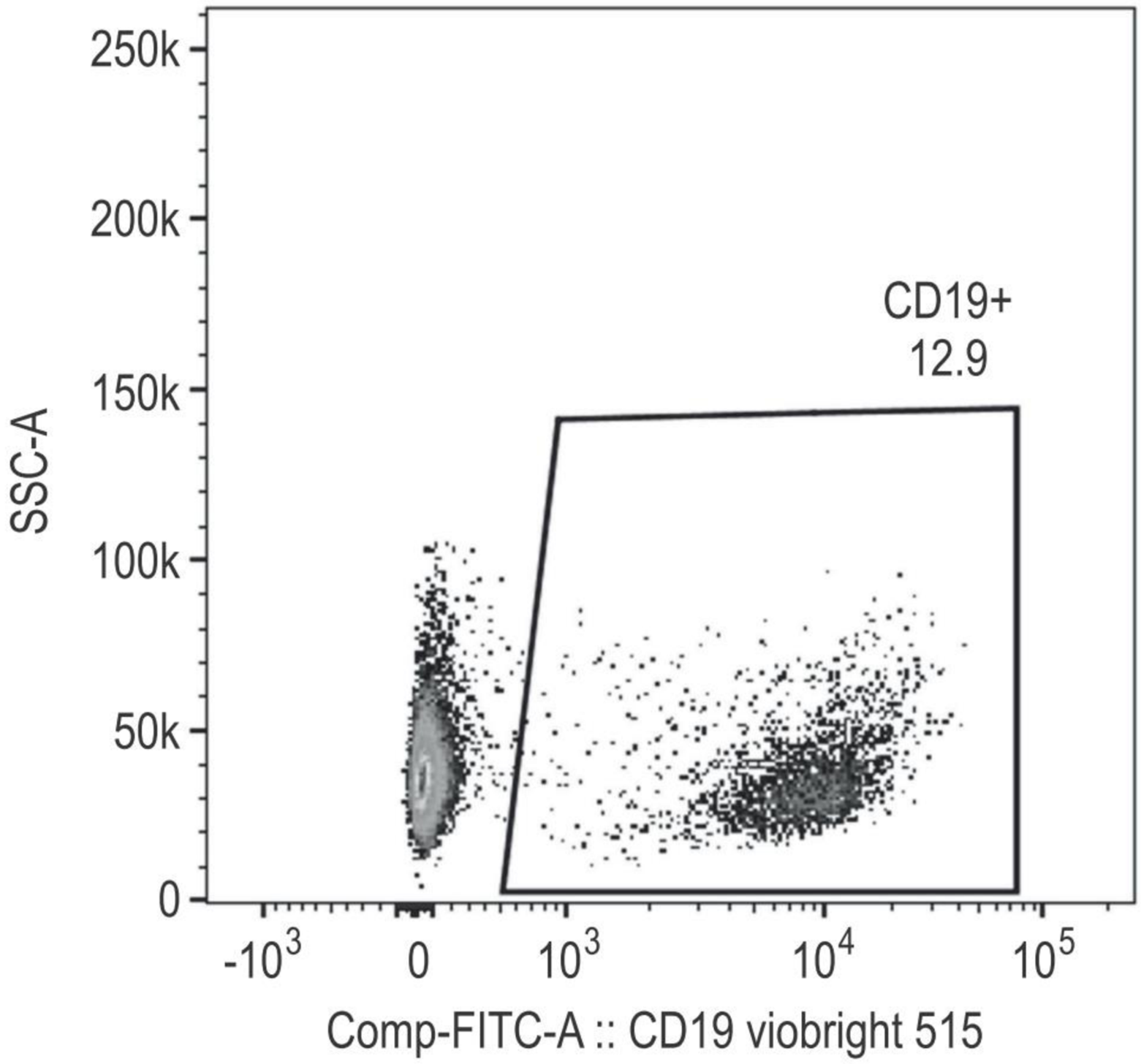
【圖 2A (续)】


1.0k
800
600
400
200
0
計數
CD25-
96.5
CD25+
3.45
0
10^3
10^4
10^5
Comp-PE-A :: CD25

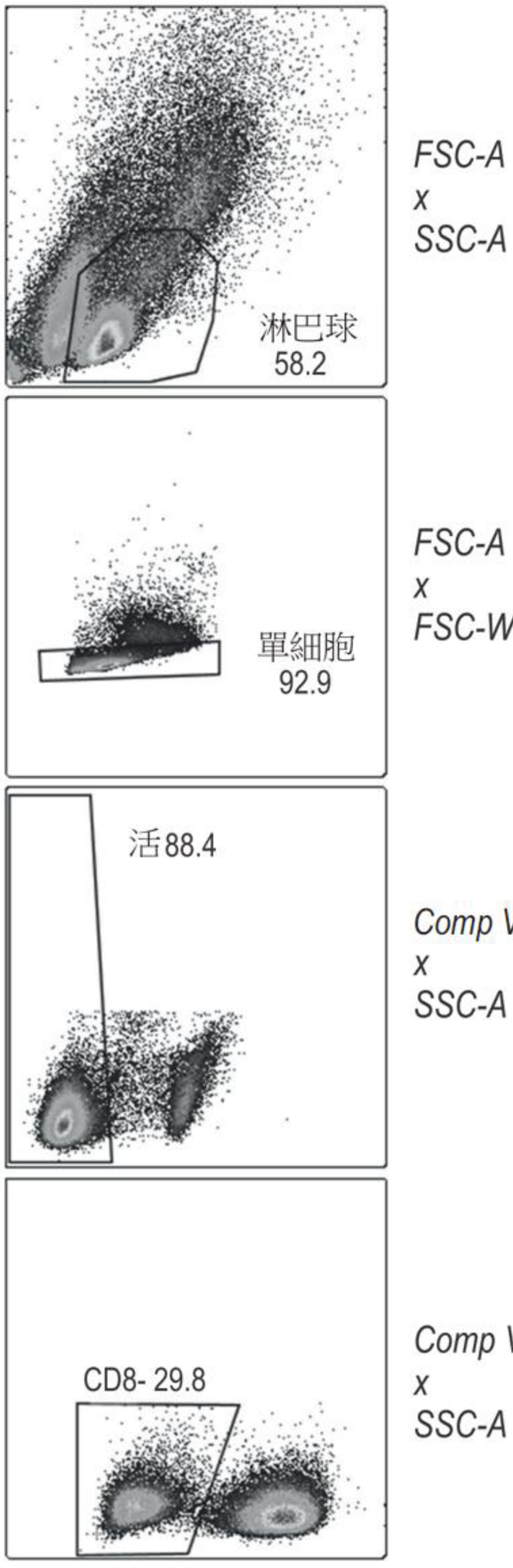
【圖 2B】


淋巴球
58.2
FSC-A
x
SSC-A
單細胞
92.9
FSC-A
x
FSC-W
活 88.4
Comp Violet1-A :: L_D
x
SSC-A
CD3+
70.0
Comp Violet2-A :: CD3
x
SSC-A
CD8+
48.4
Comp-APC-Cy7-A :: CD
x
Comp-PE-Cy7-A :: CD8

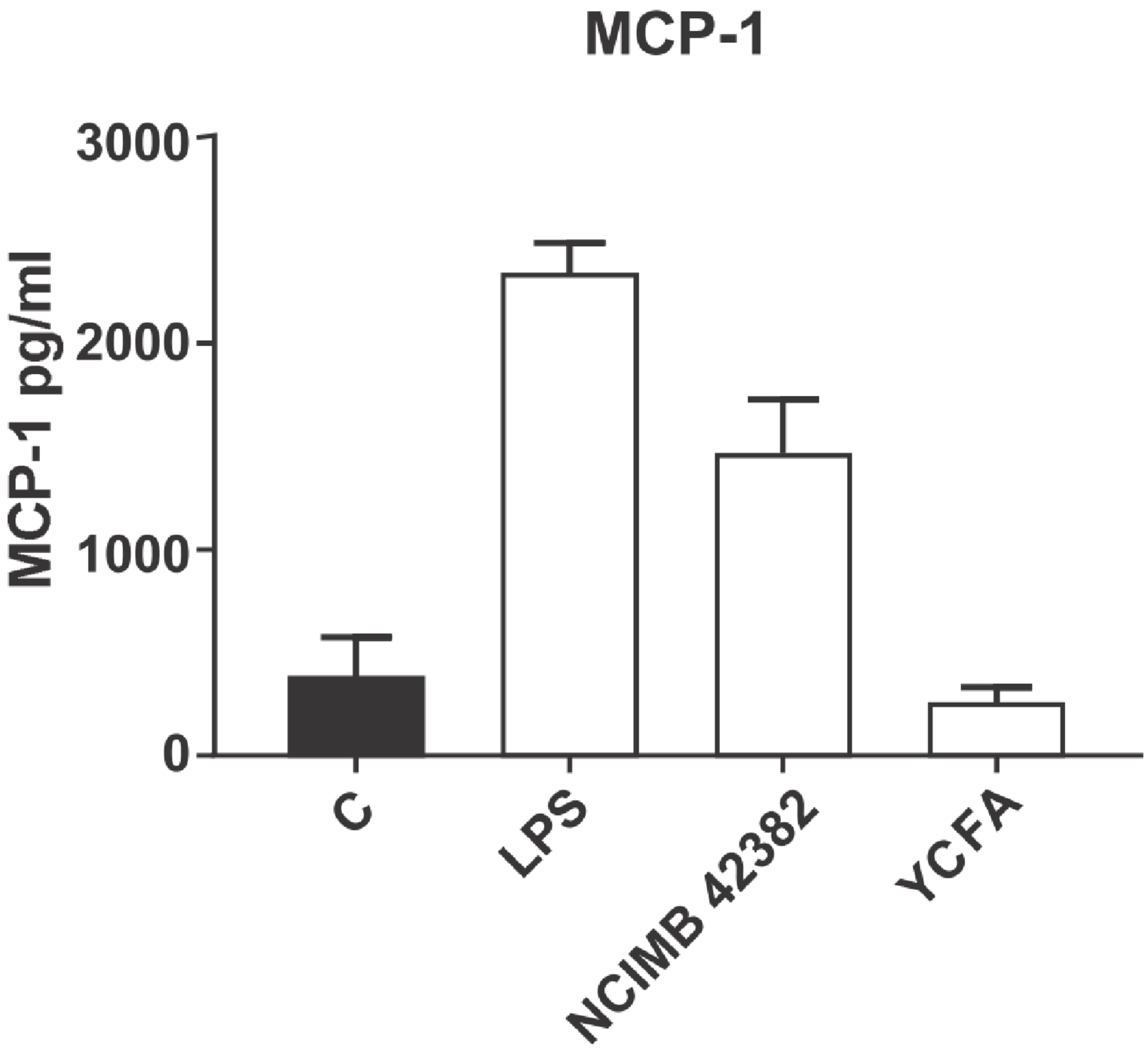
【圖 2B (续)】


250k
200k
150k
100k
50k
0
SSC-A
CD19+
12.9
-10^3
0
10^3
10^4
10^5
Comp-FITC-A :: CD19 viobright 515

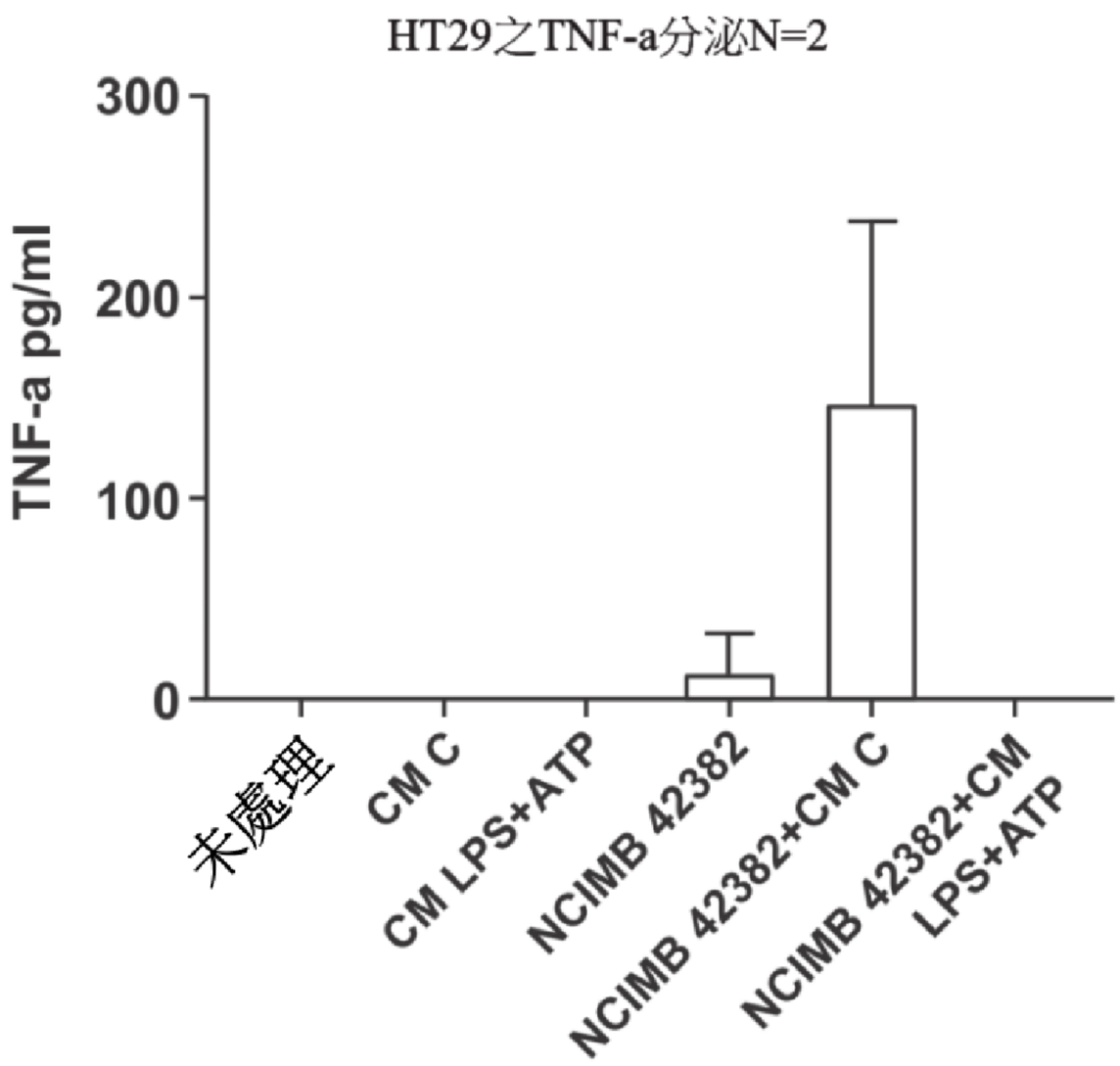
【圖 2C】


淋巴球
58.2
FSC-A
x
SSC-A
單細胞
92.9
FSC-A
x
FSC-W
活88.4
Comp Violet1-A :: L_D viogreen
x
SSC-A
CD8- 29.8
Comp Violet2-A :: CD3 vioblue
x
SSC-A

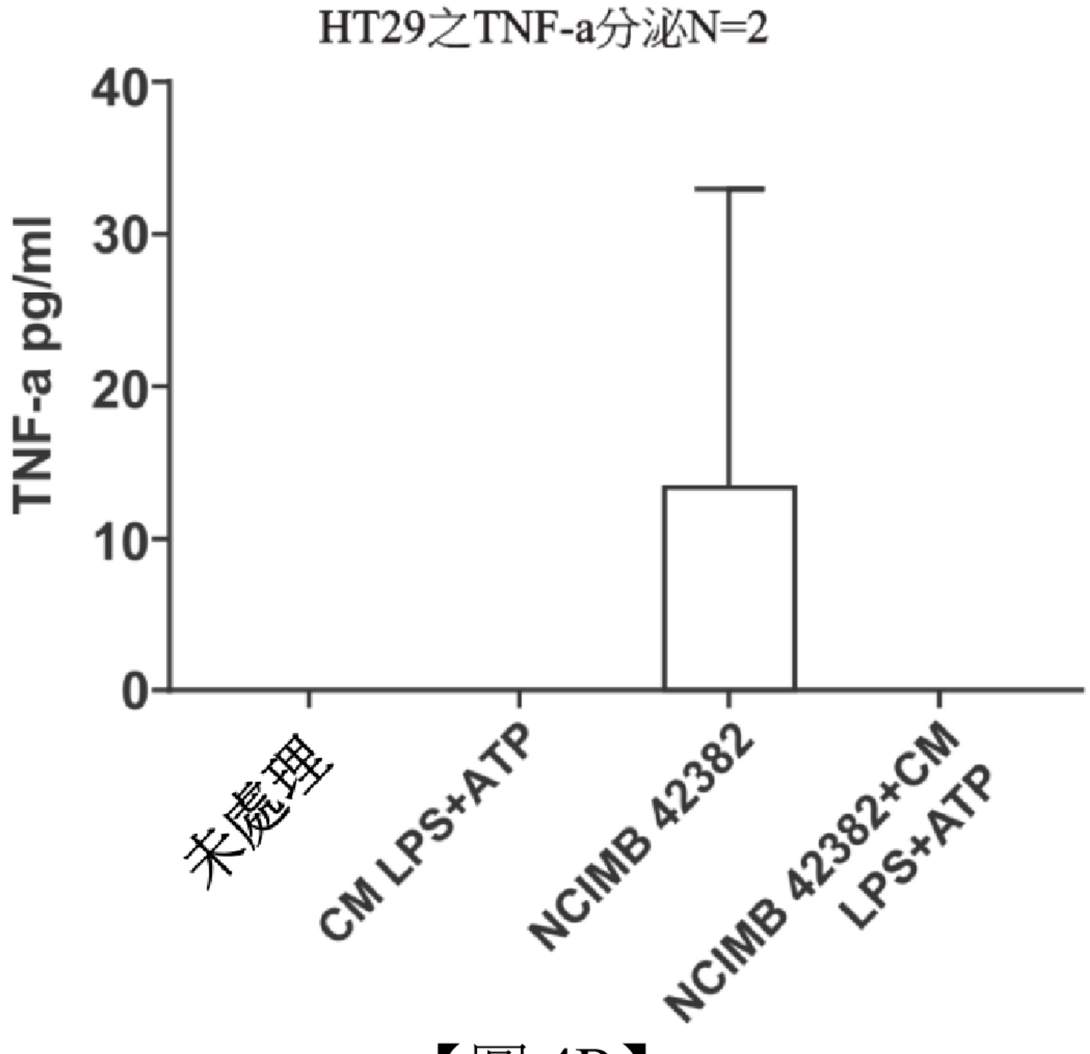
【圖 2C (续)】



【圖 3】


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

【圖 4A】


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

【圖 4B】

A

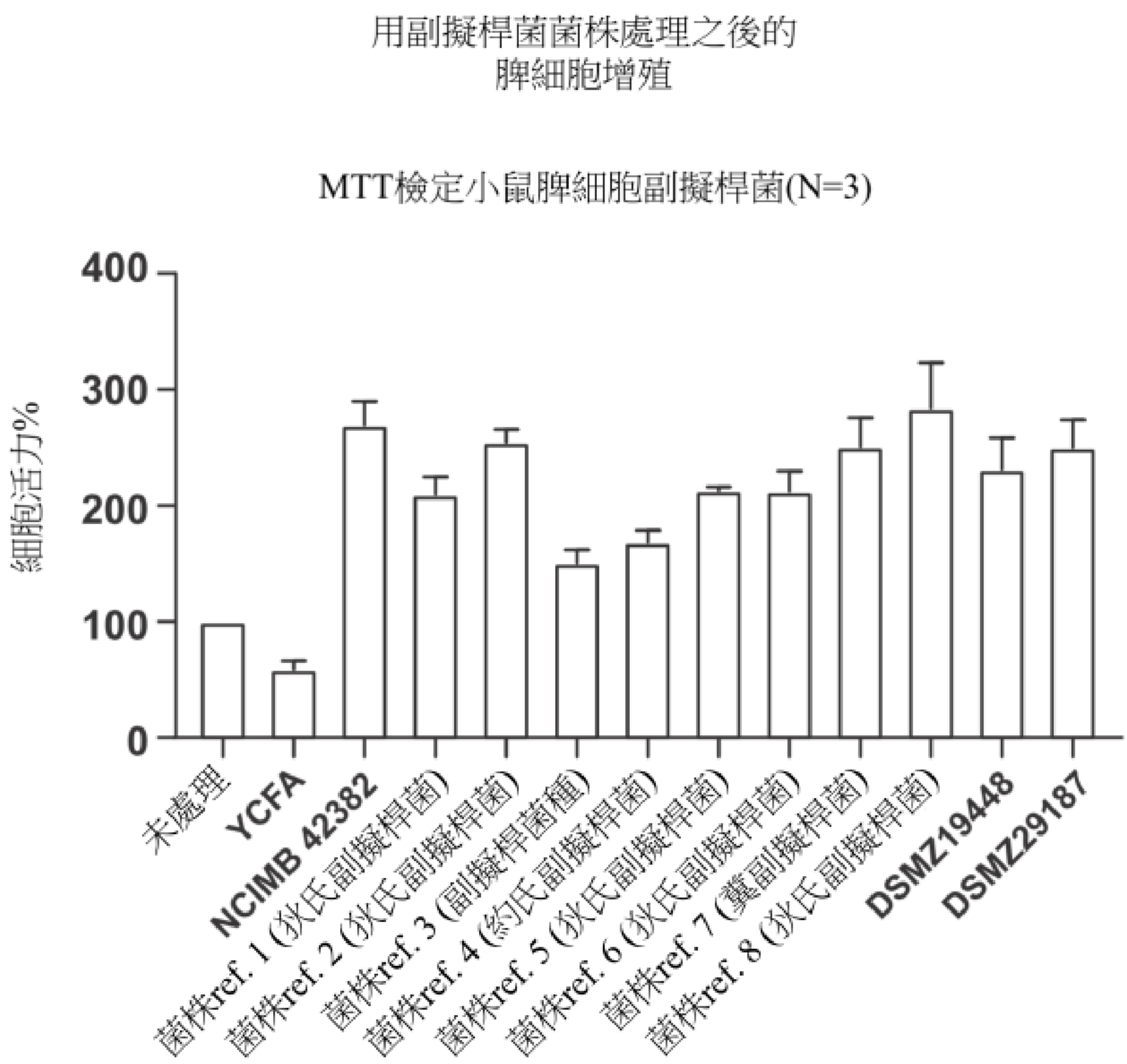
快速ID 32A	
測試	NCIMB 42382
尿素酶	
精胺酸二水解酶	
α-半乳糖苷酶	
β-半乳糖苷酶	
β-半乳糖苷酶6磷酸鹽	
α-葡萄糖苷酶	
β-葡萄糖苷酶	
α-阿拉伯糖	
β-葡萄醣醛酸酶	
N-乙醯基-β-胺基葡萄糖苷酶	
甘露糖發酵	
棉子糖發酵	
麩胺酸脫羧酶	
α-岩藻糖苷酶	
硝酸鹽還原	
吲哚產生	
鹼性磷酸鹽	
精胺酸芳醯胺酶	
脯胺酸芳醯胺酶	
白胺醯基甘胺酸芳醯胺酶	
苯丙胺酸芳醯胺酶	
白胺酸芳醯胺酶	
焦麩胺酸芳醯胺酶	
酪胺酸芳醯胺酶	
丙胺酸芳醯胺酶	
甘胺酸芳醯胺酶	
組胺酸芳醯胺酶	
麩胺醯基麩胺酸芳醯胺酶	
絲胺酸芳醯胺酶	

說明
陰性
中間
陽性

B

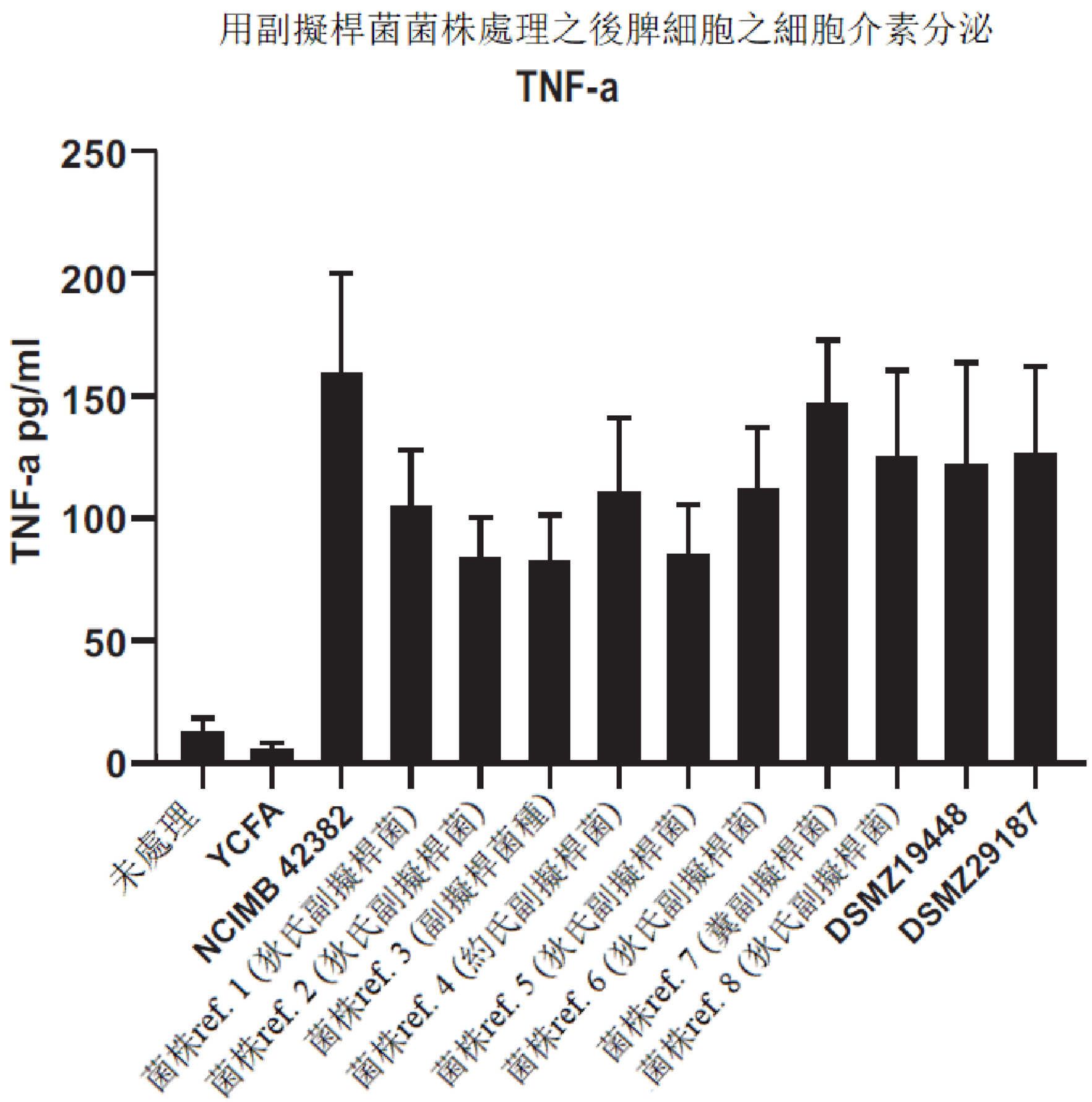
API® 50 CHL	
測試	NCIMB 42382
對照	
甘油	
赤藻糖醇	
D-阿拉伯糖	
L-阿拉伯糖	
D-核糖	
D-木糖	
L-木糖	
D-核糖醇	
甲基-βD-木吡哺喃糖苷	
D-半乳糖	
D-葡萄糖	
D-果糖	
D-甘露糖	
L-山梨糖	
L-鼠李糖	
甜醇	
肌醇	
D-甘露醇	
D-山梨醇	
甲基-αD-哌喃甘露糖苷	
甲基-αD-哌喃葡萄糖苷	
N-乙醯基葡萄糖胺	
苦杏仁苷	
熊果苷	
七葉苷	
柳苷	
D-纖維雙醣	
D-麥芽糖	
D-乳糖	
D-蜜二糖	
D-蔗糖	
D-海藻糖	
菊糖	
D-松三糖	
D-棉子糖	
澱粉	
肝醣	
木糖醇	
龍膽二糖	
D-松二糖	
D-來蘇糖	
D-塔格糖	
D-岩藻糖	
L-岩藻糖	
D-阿拉伯糖醇	
L-阿拉伯糖醇	
葡萄糖酸鉀	
2-酮基葡萄糖酸鉀	
5-酮基葡萄糖酸鉀	

【圖 5】

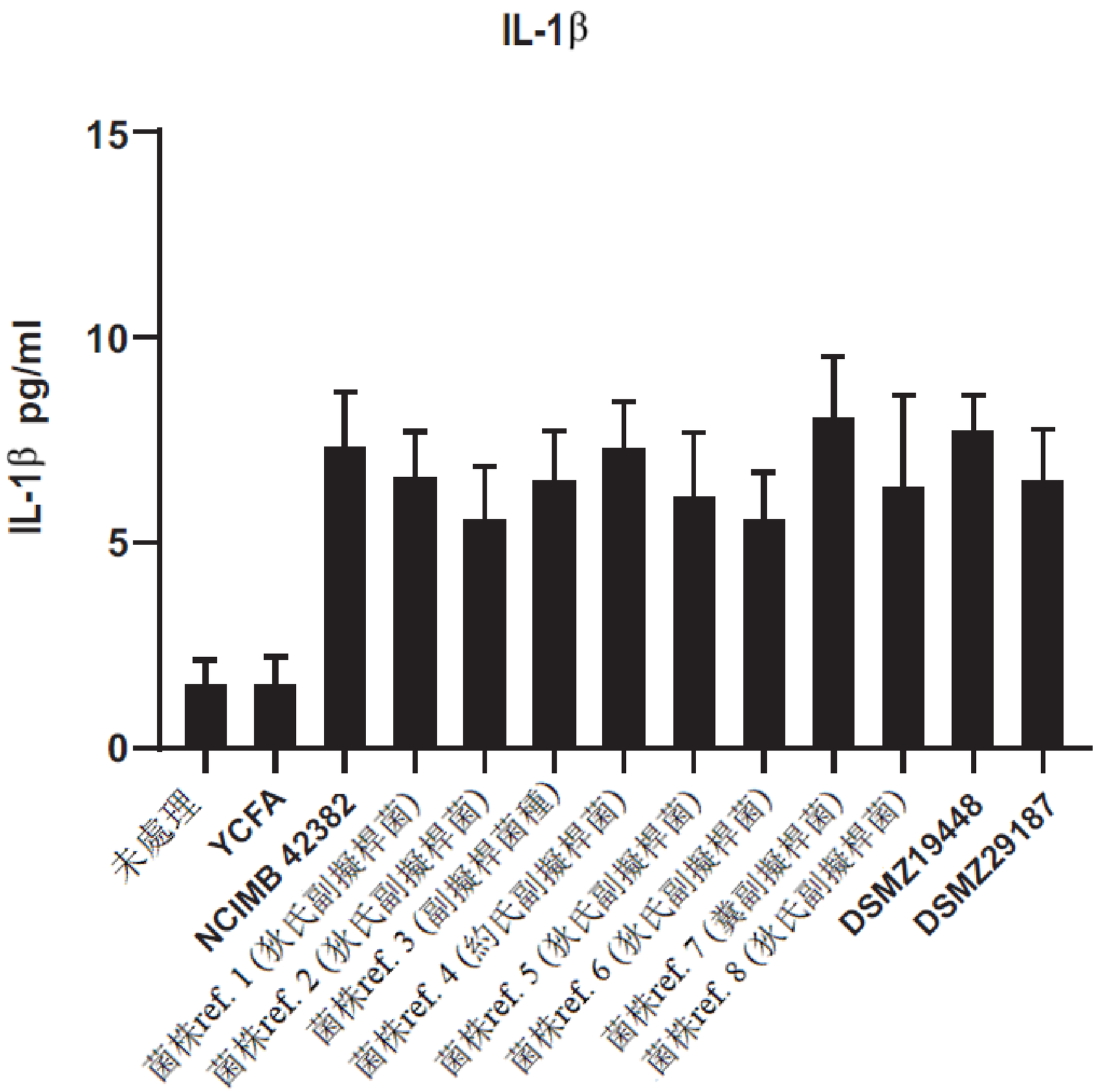


n=2 菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)及菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)

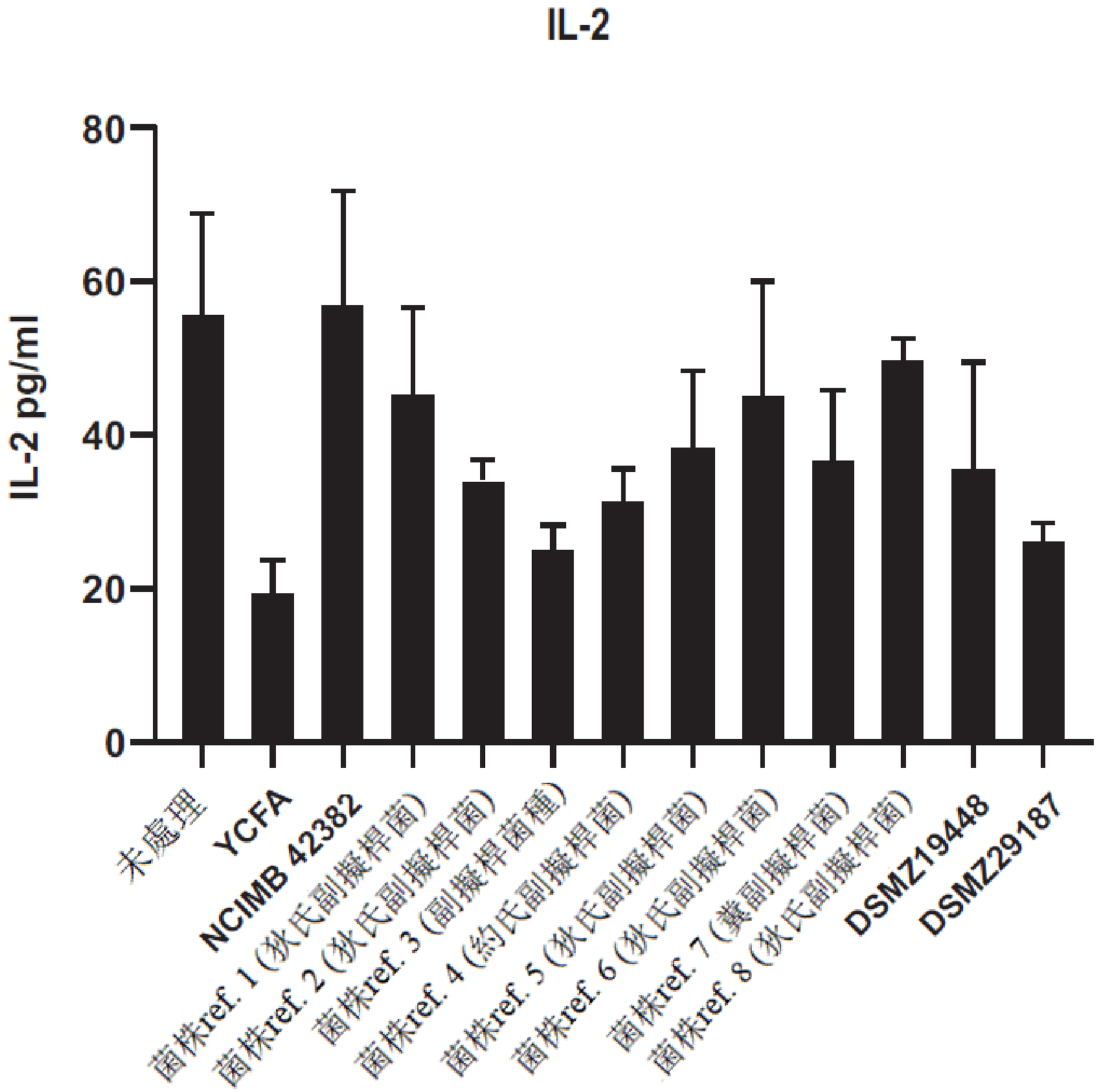
【圖 6】


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

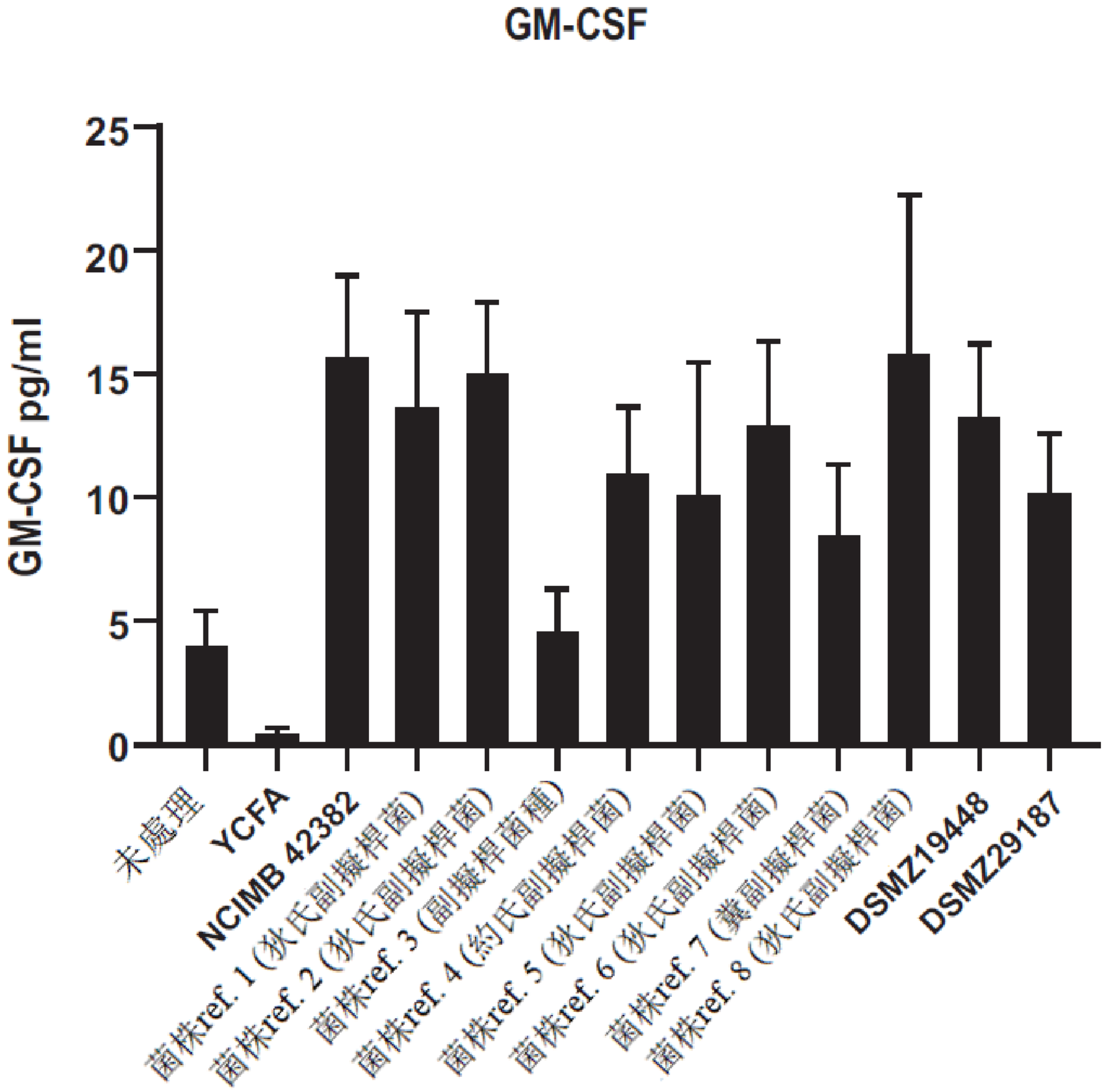
【圖 7A】


IL-1β
IL-1β pg/ml
15
10
5
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

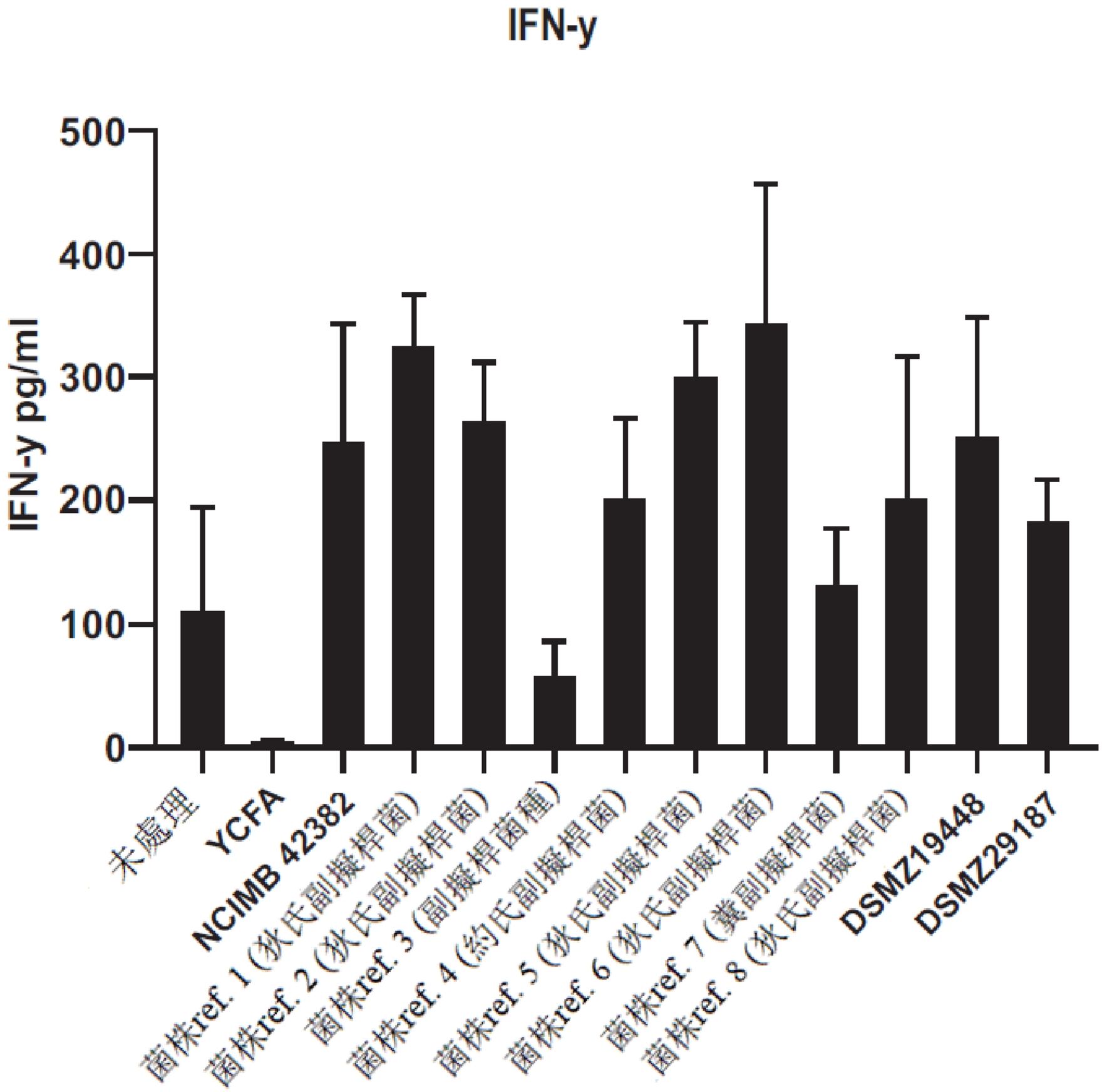
【圖 7B】


IL-2
IL-2 pg/ml
80
60
40
20
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

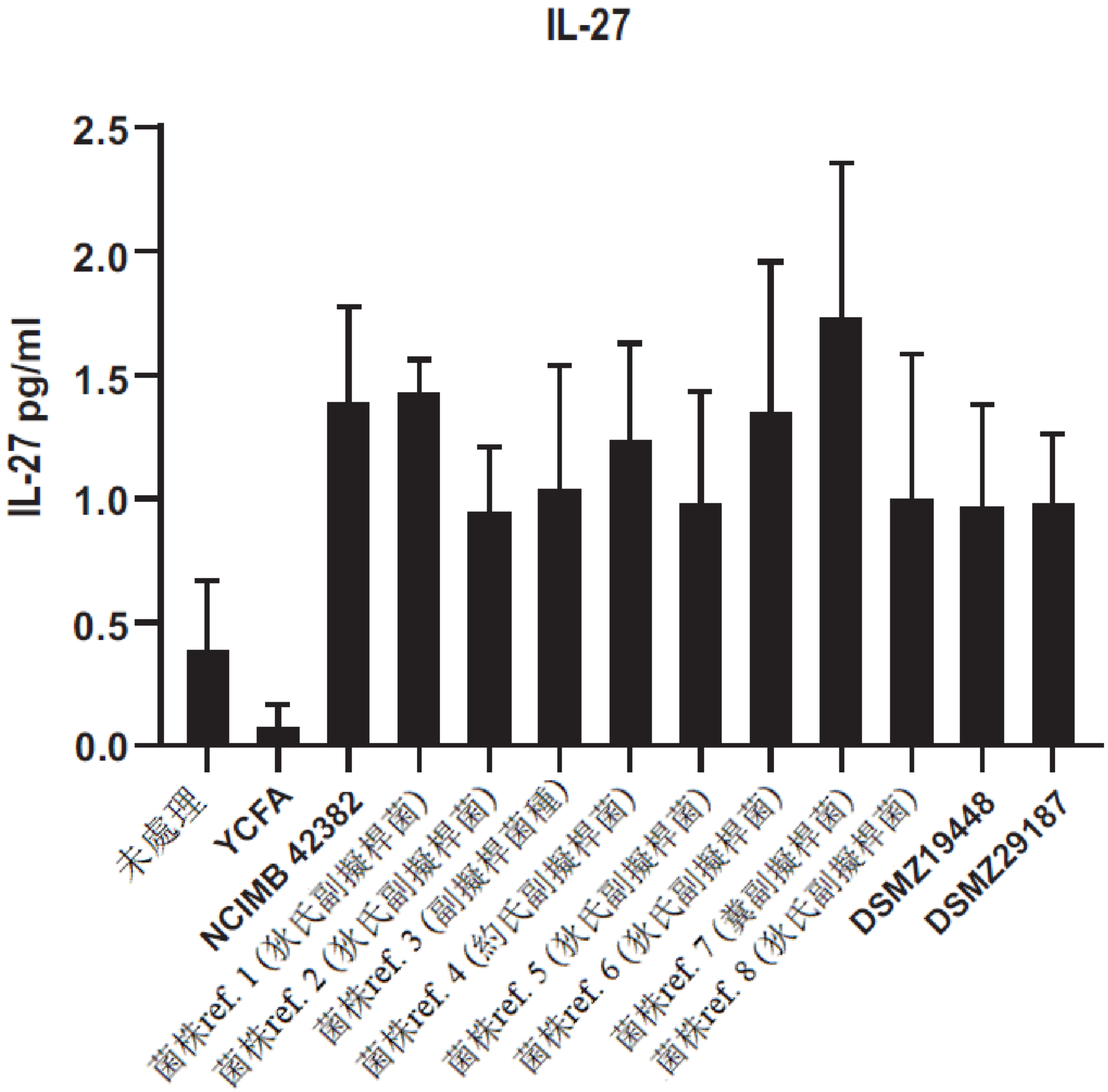
【圖 7C】


GM-CSF
GM-CSF pg/ml
25
20
15
10
5
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌種)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

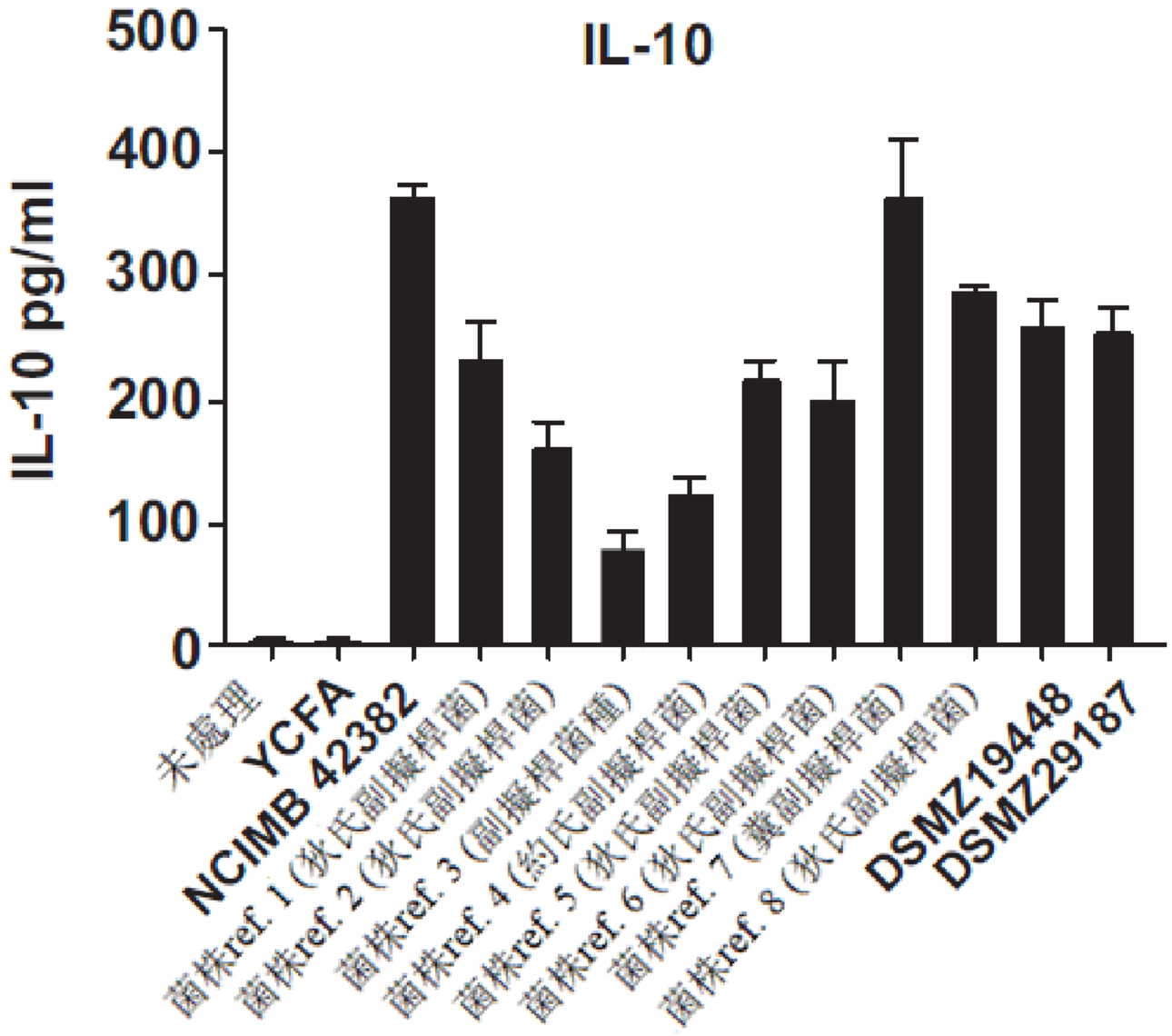
【圖 7D】


IFN-y
IFN-y pg/ml
500
400
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

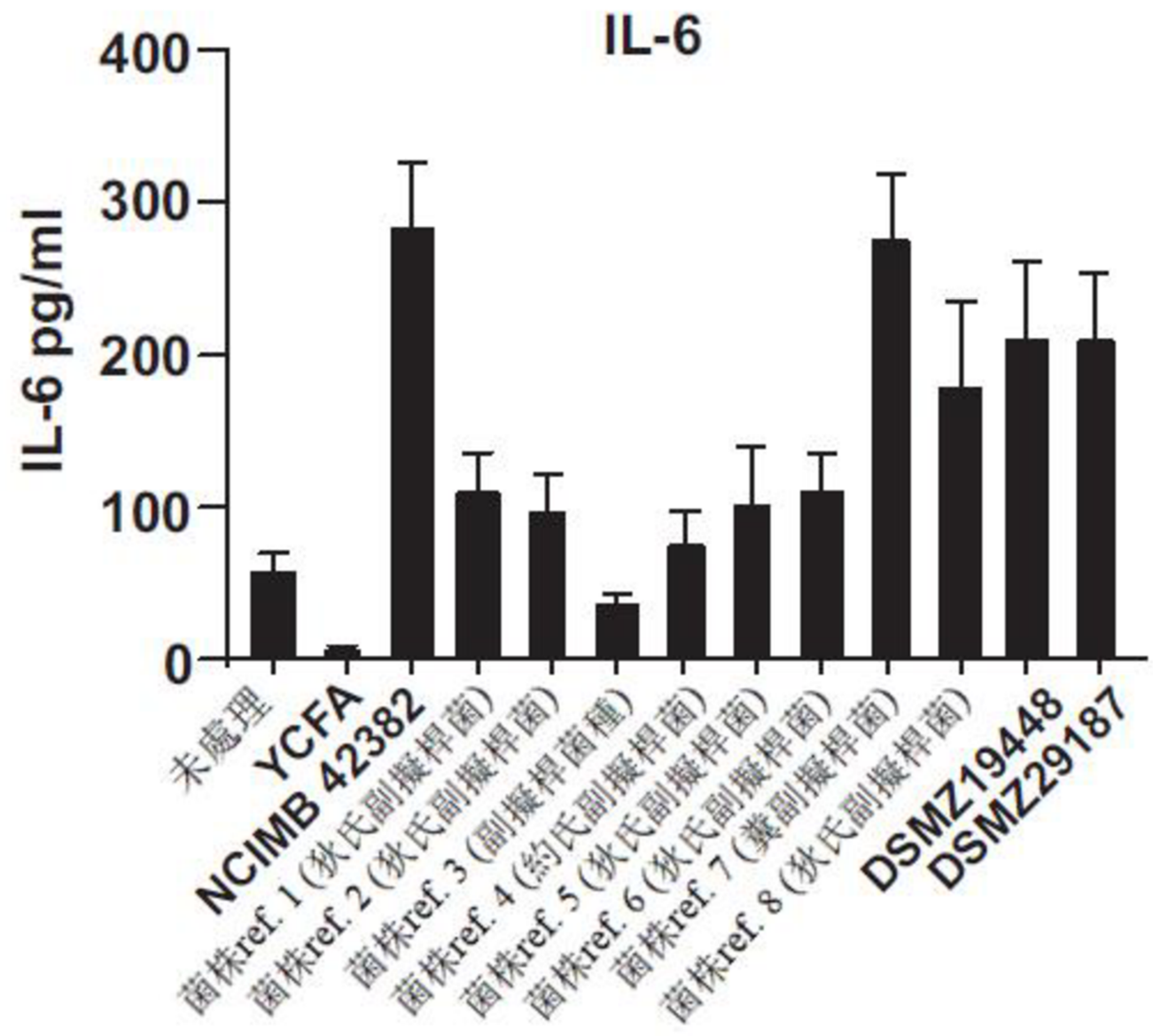
【圖 7E】


IL-27
IL-27 pg/ml
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

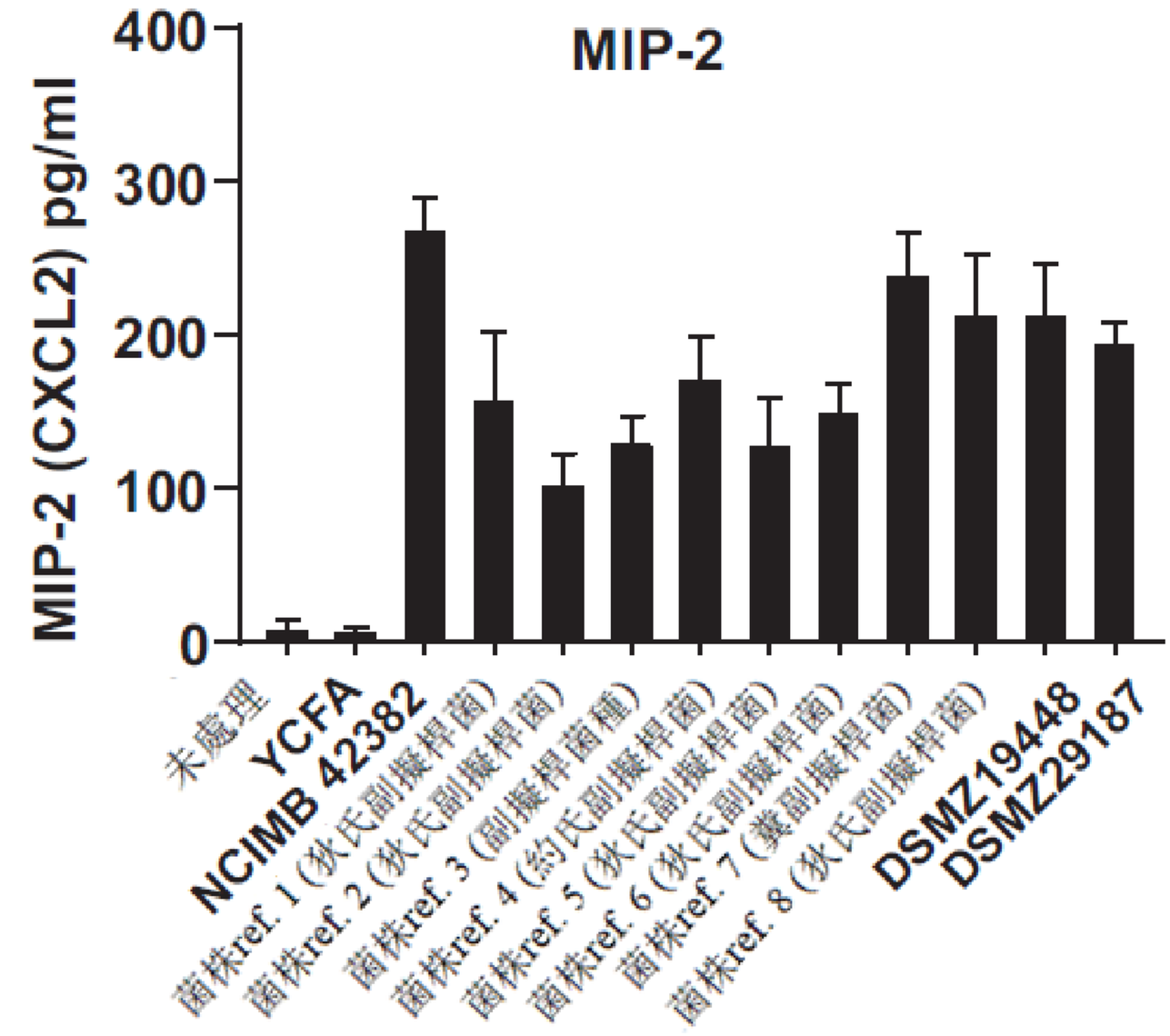
【圖 7F】


IL-10
IL-10 pg/ml
500
400
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

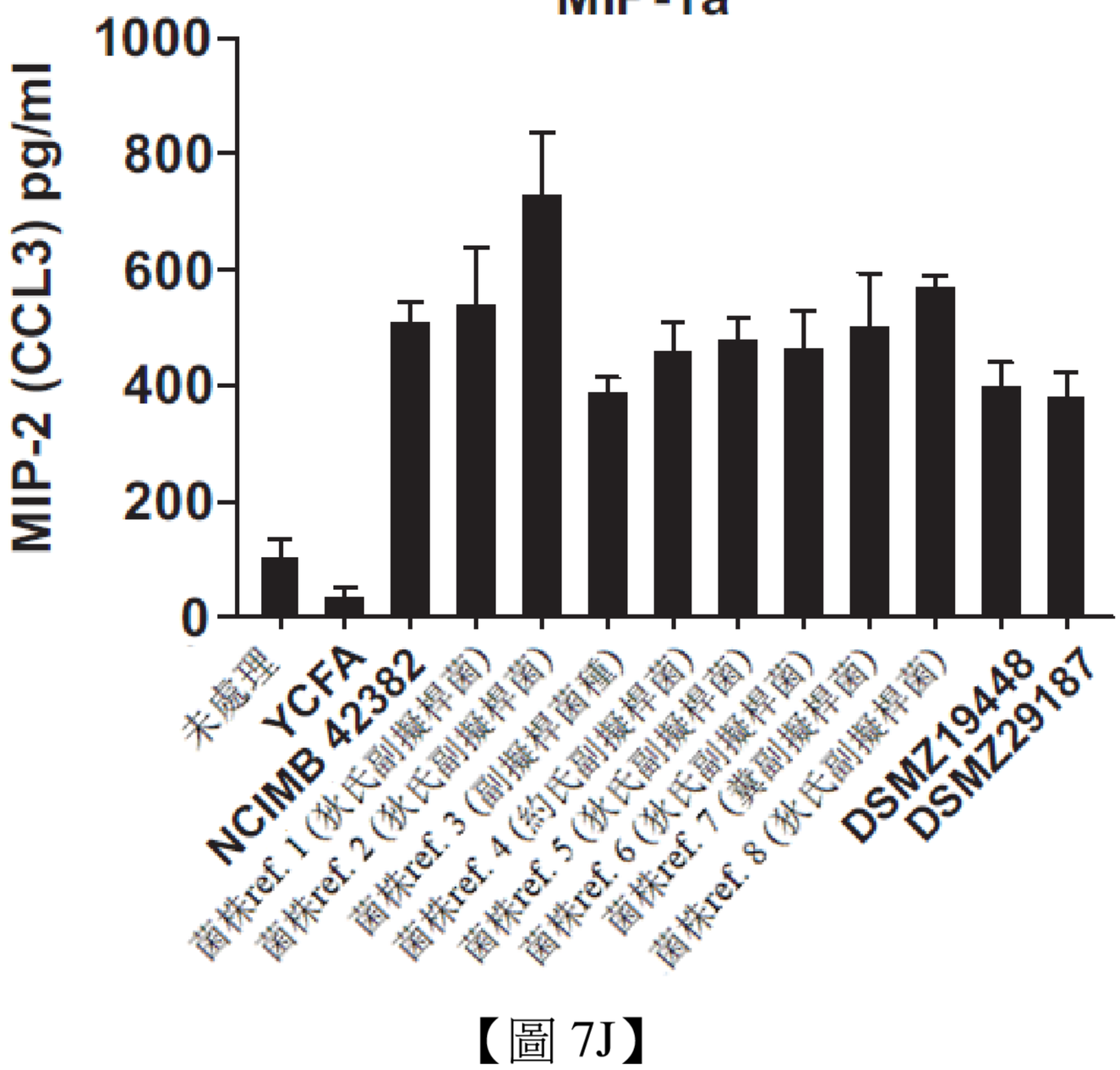
【圖 7G】


IL-6
IL-6 pg/ml
400
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

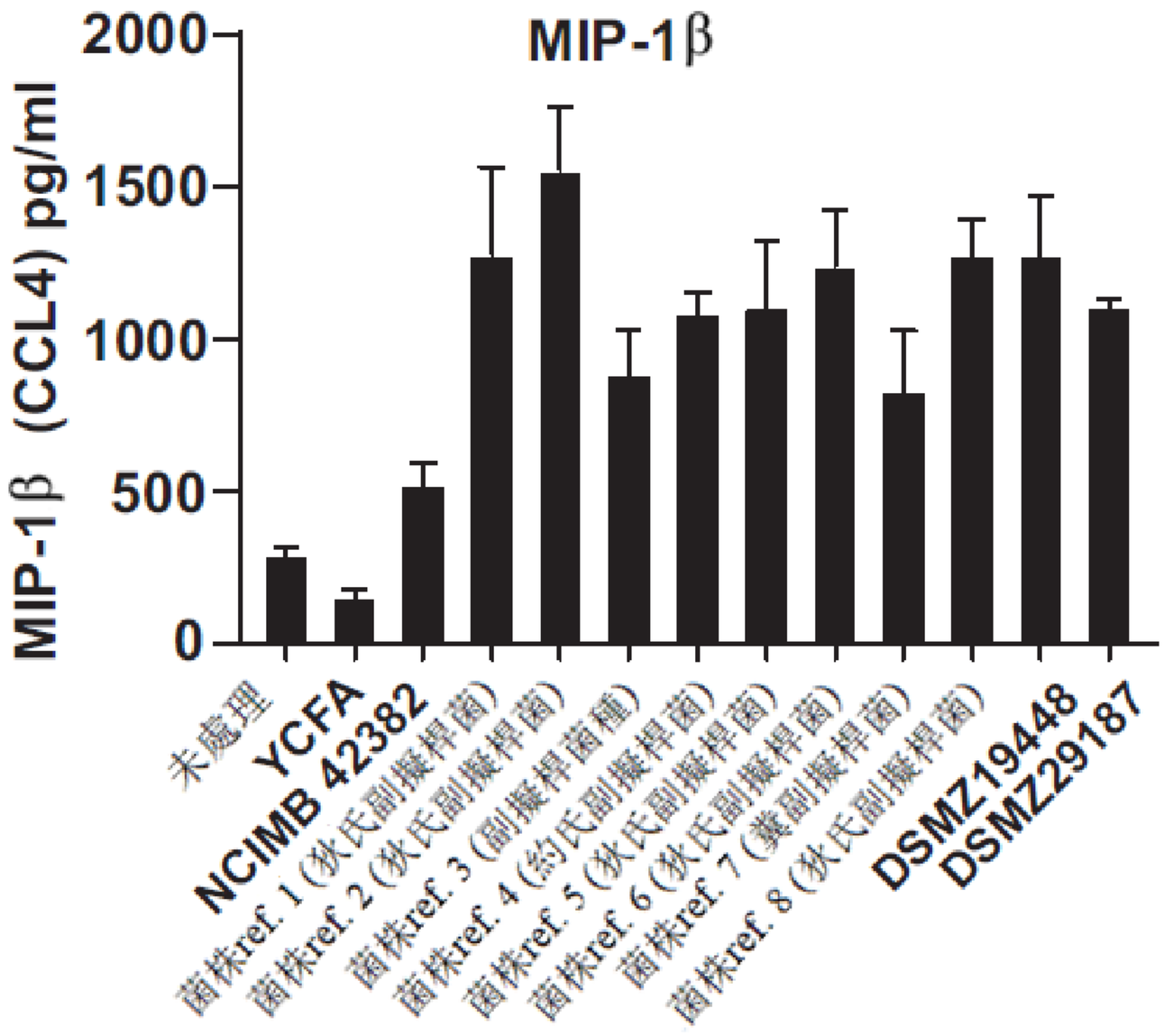
【圖 7H】


MIP-2
MIP-2 (CXCL2) pg/ml
400
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

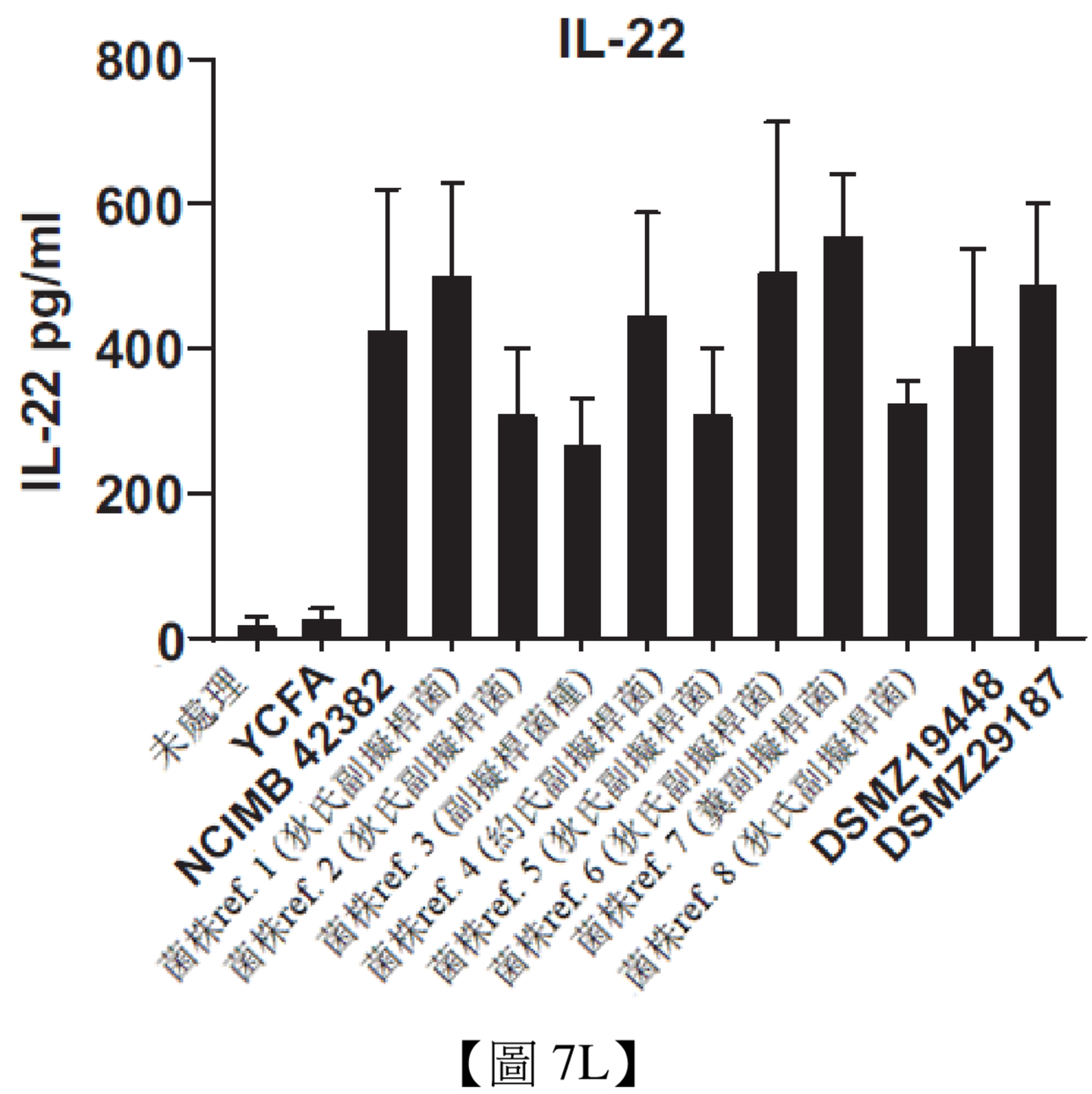
【圖 7I】


MIP-1a
MIP-2 (CCL3) pg/ml
1000
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

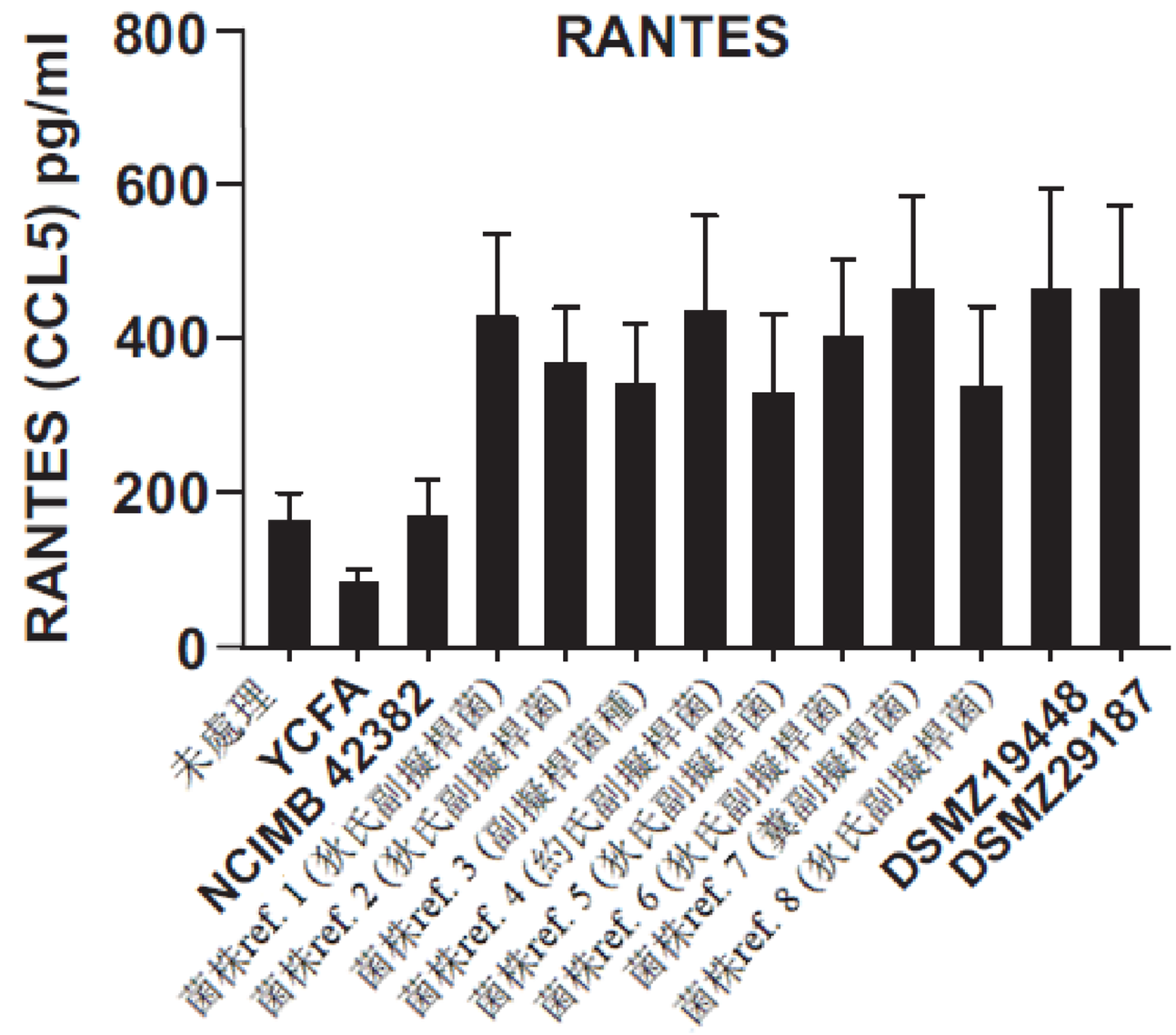
【圖 7J】


MIP-1β
MIP-1β (CCL4) pg/ml
2000
1500
1000
500
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

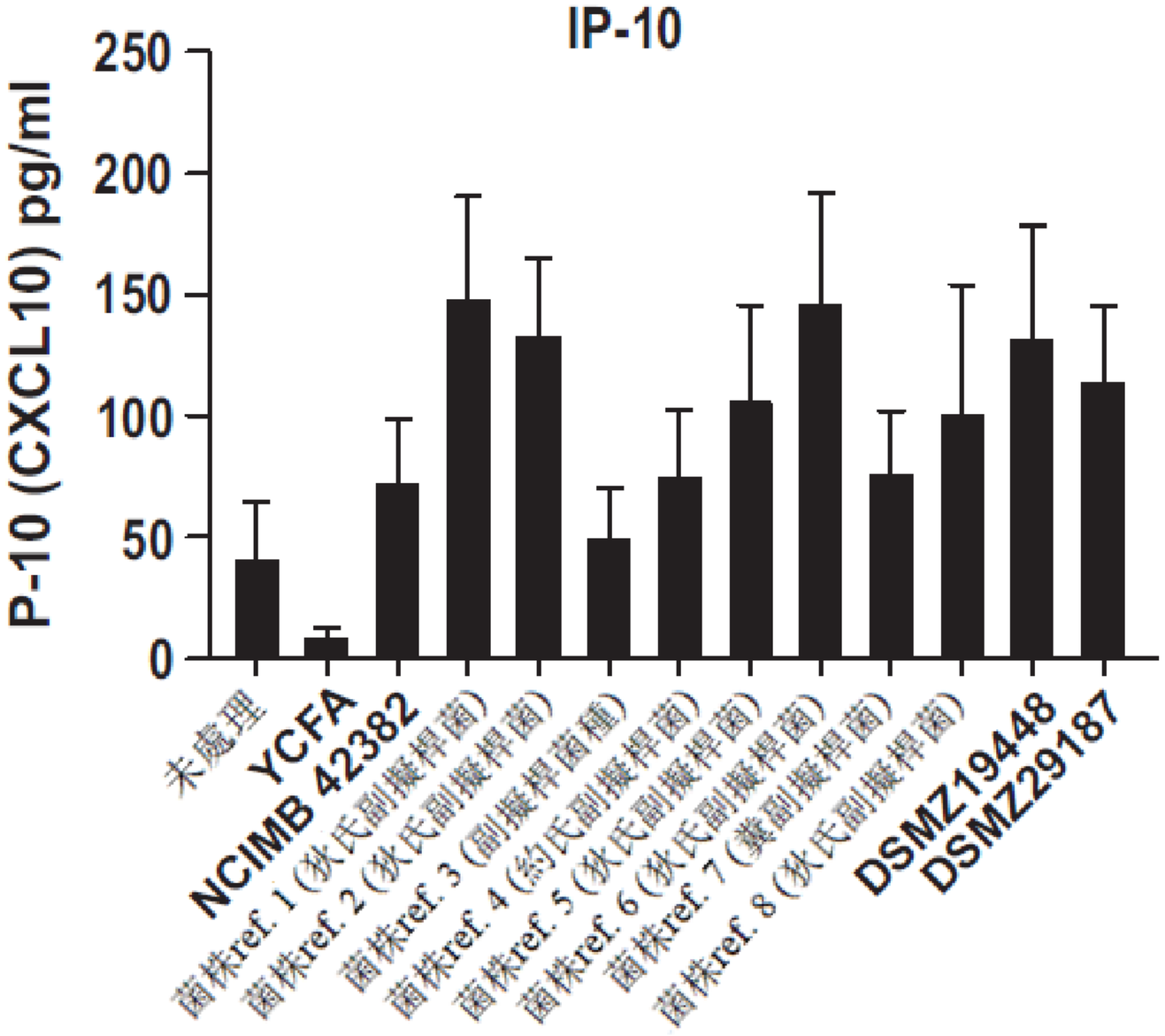
【圖 7K】


IL-22
IL-22 pg/ml
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

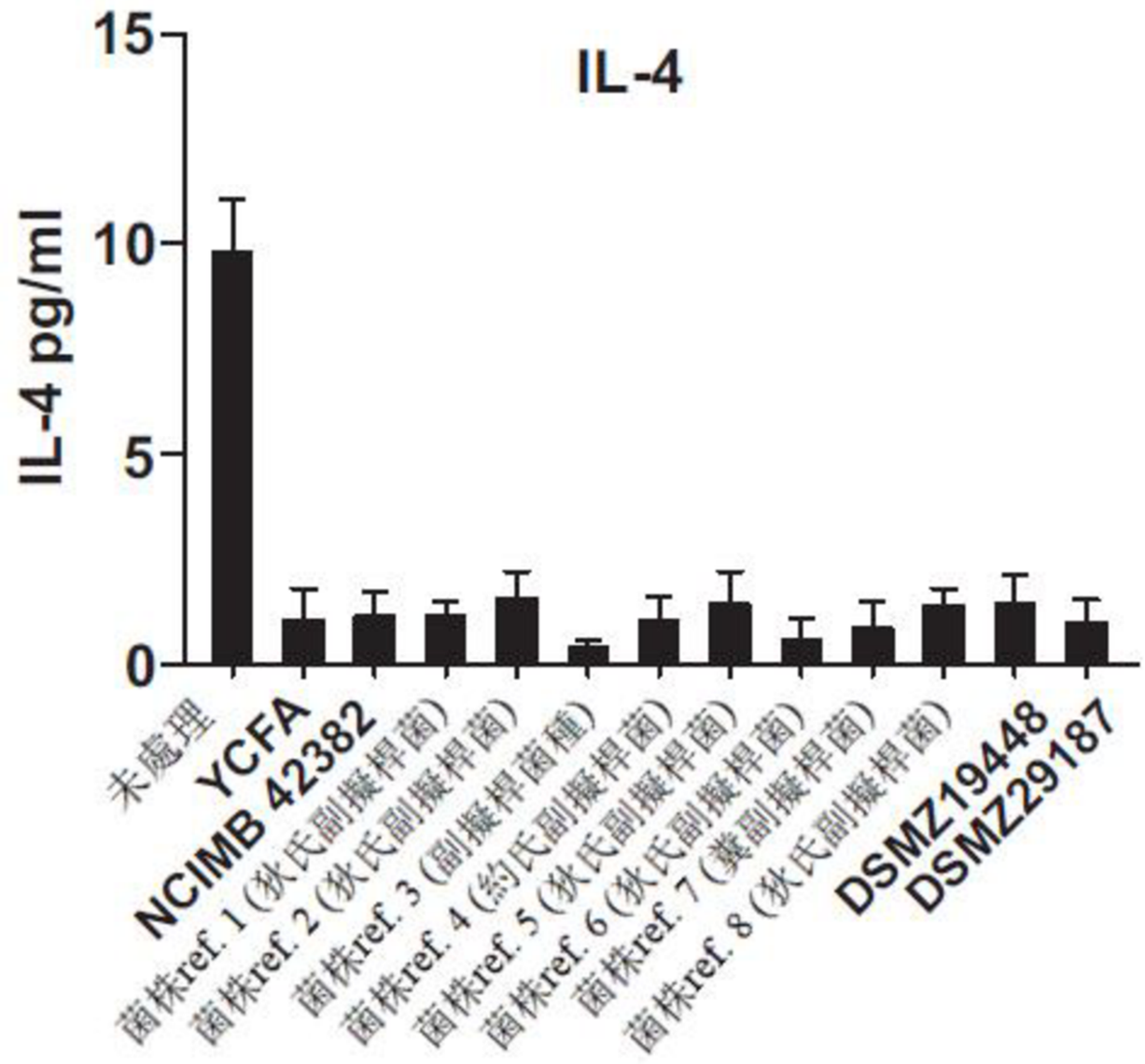
【圖 7L】


RANTES
RANTES (CCL5) pg/ml
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

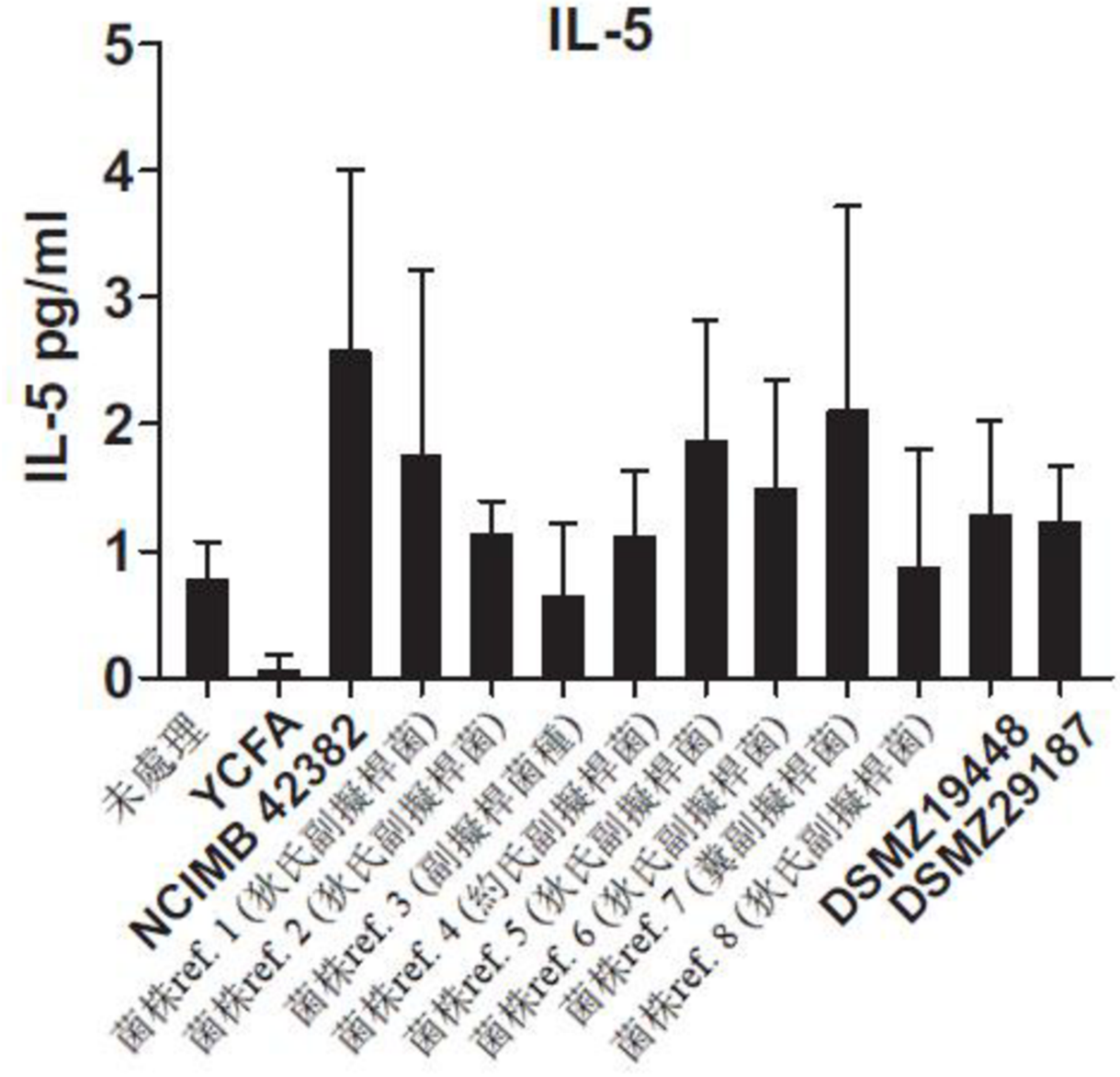
【圖 7M】


IP-10
P-10 (CXCL10) pg/ml
250
200
150
100
50
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

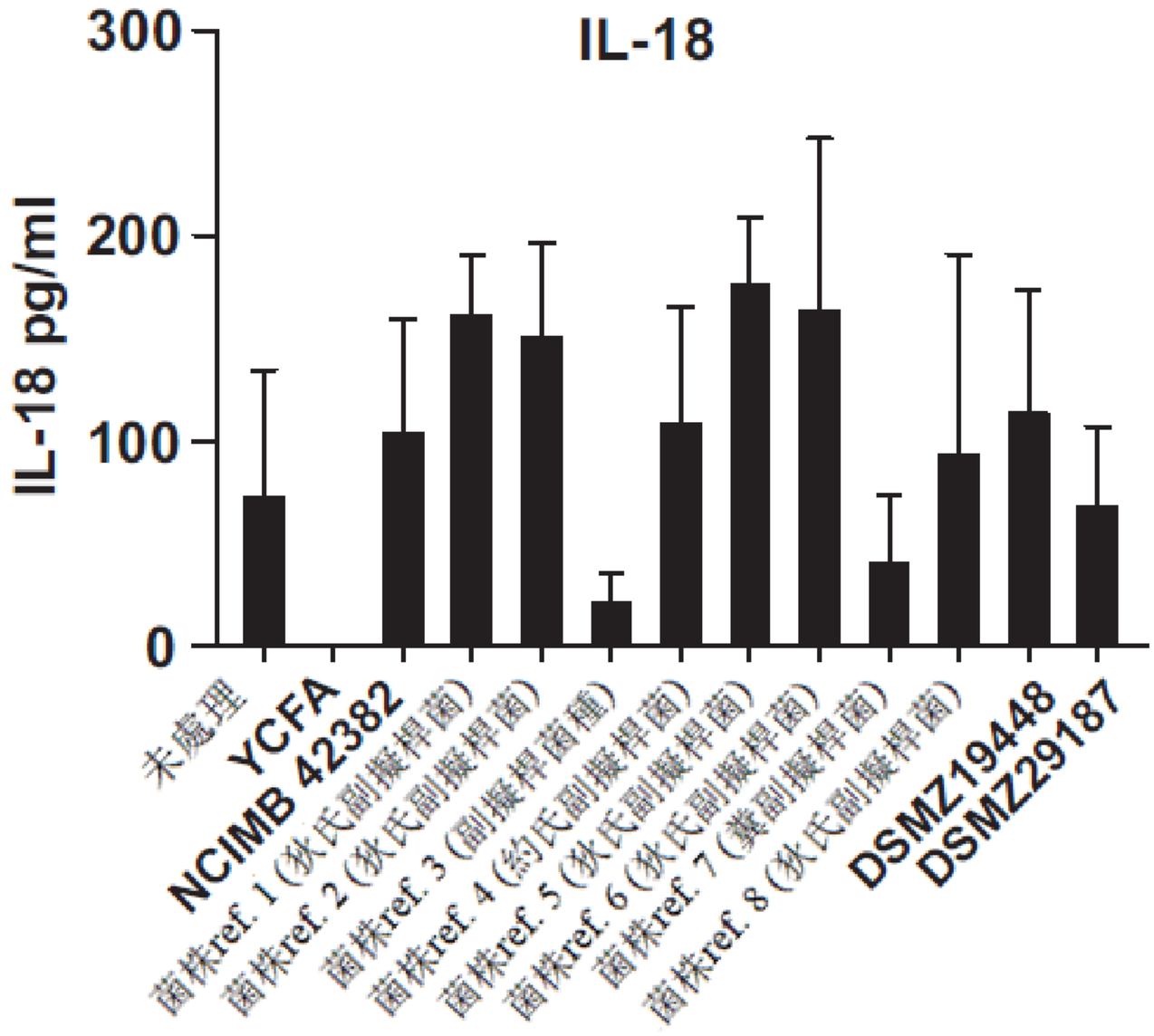
【圖 7N】


IL-4
IL-4 pg/ml
15
10
5
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌種)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

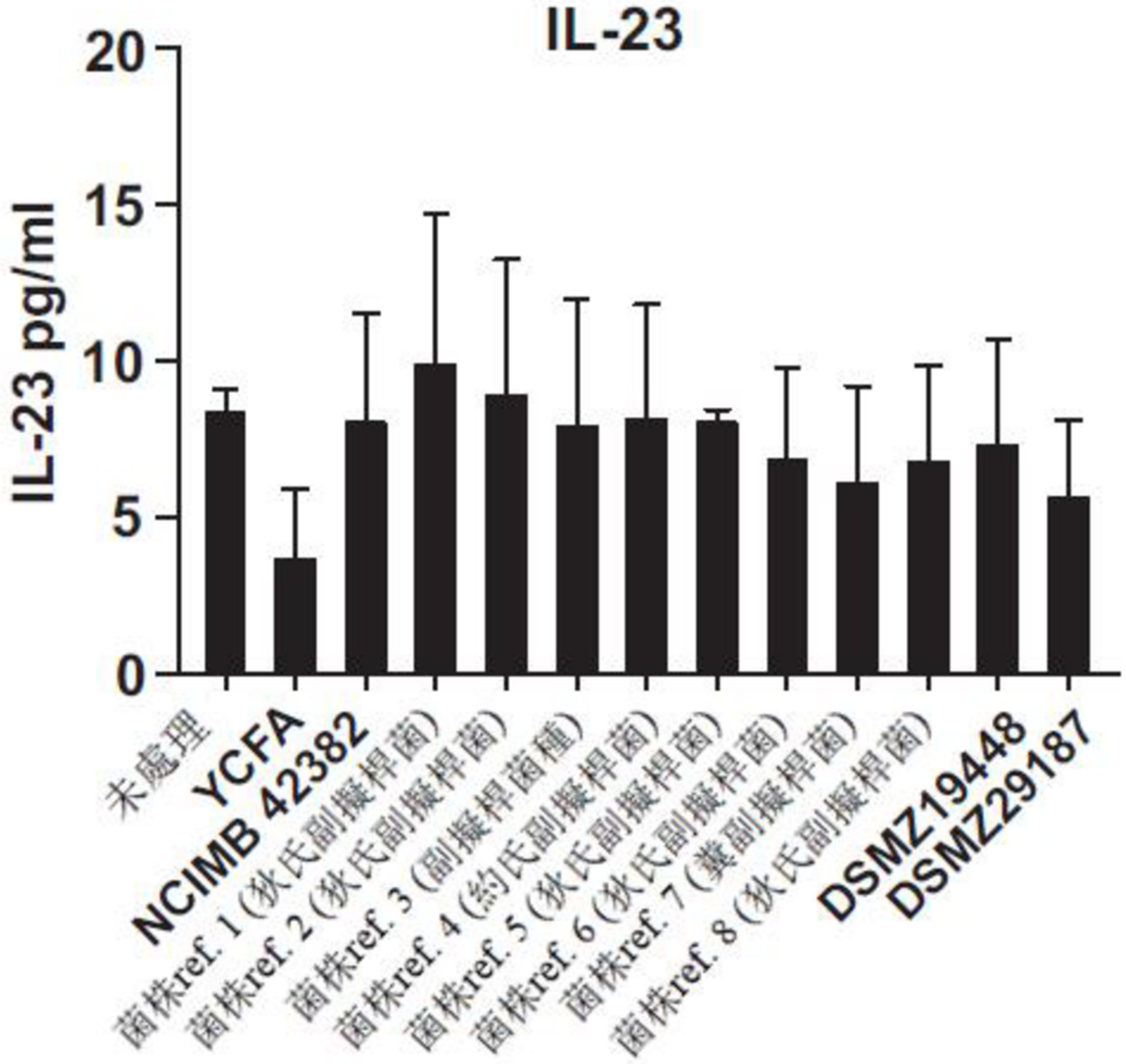
【圖 7O】


IL-5
IL-5 pg/ml
5
4
3
2
1
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌種)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

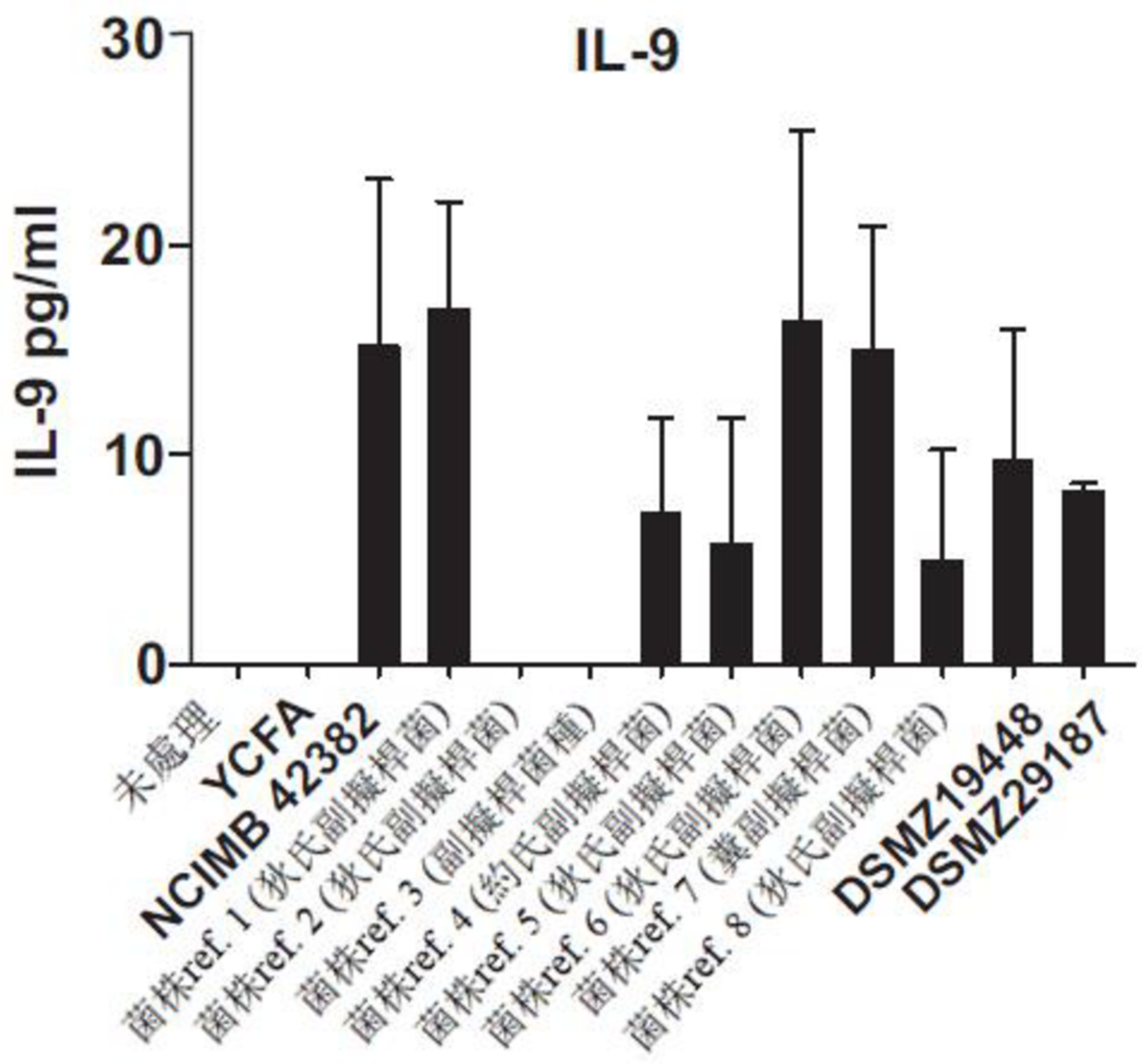
【圖 7P】


IL-18
IL-18 pg/ml
300
200
100
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

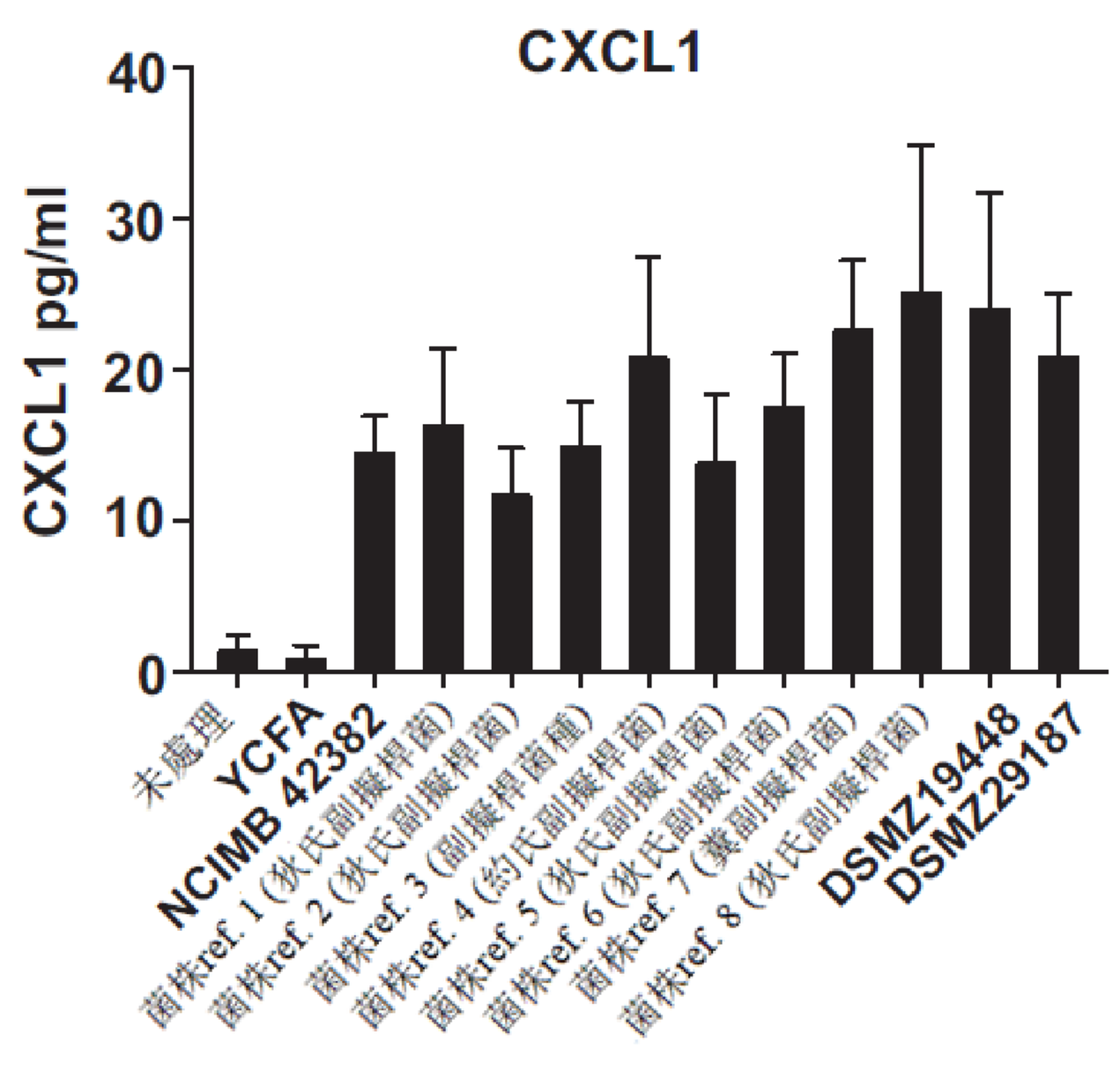
【圖 7Q】


IL-23
IL-23 pg/ml
20
15
10
5
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

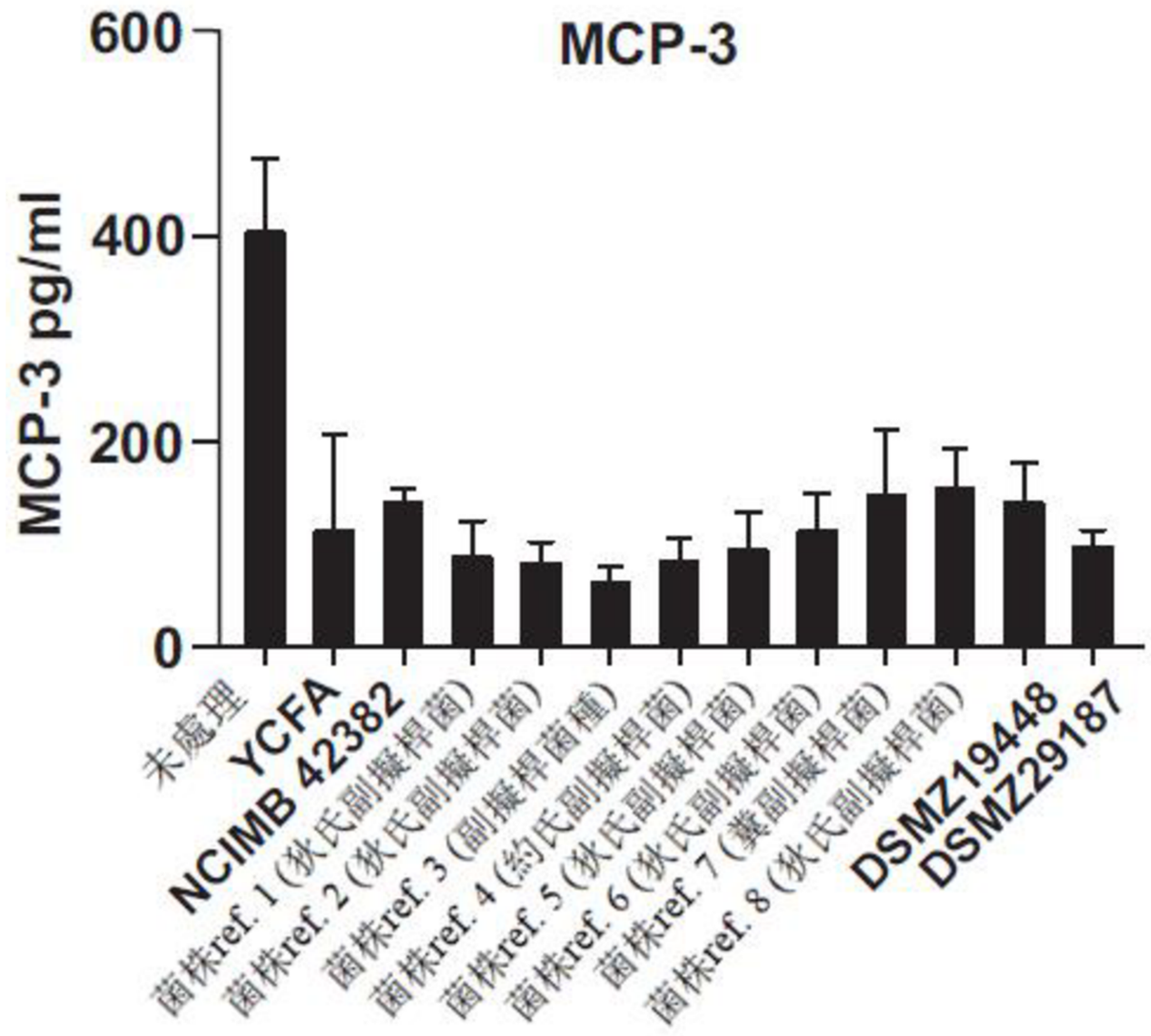
【圖 7R】


IL-9
IL-9 pg/ml
30
20
10
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

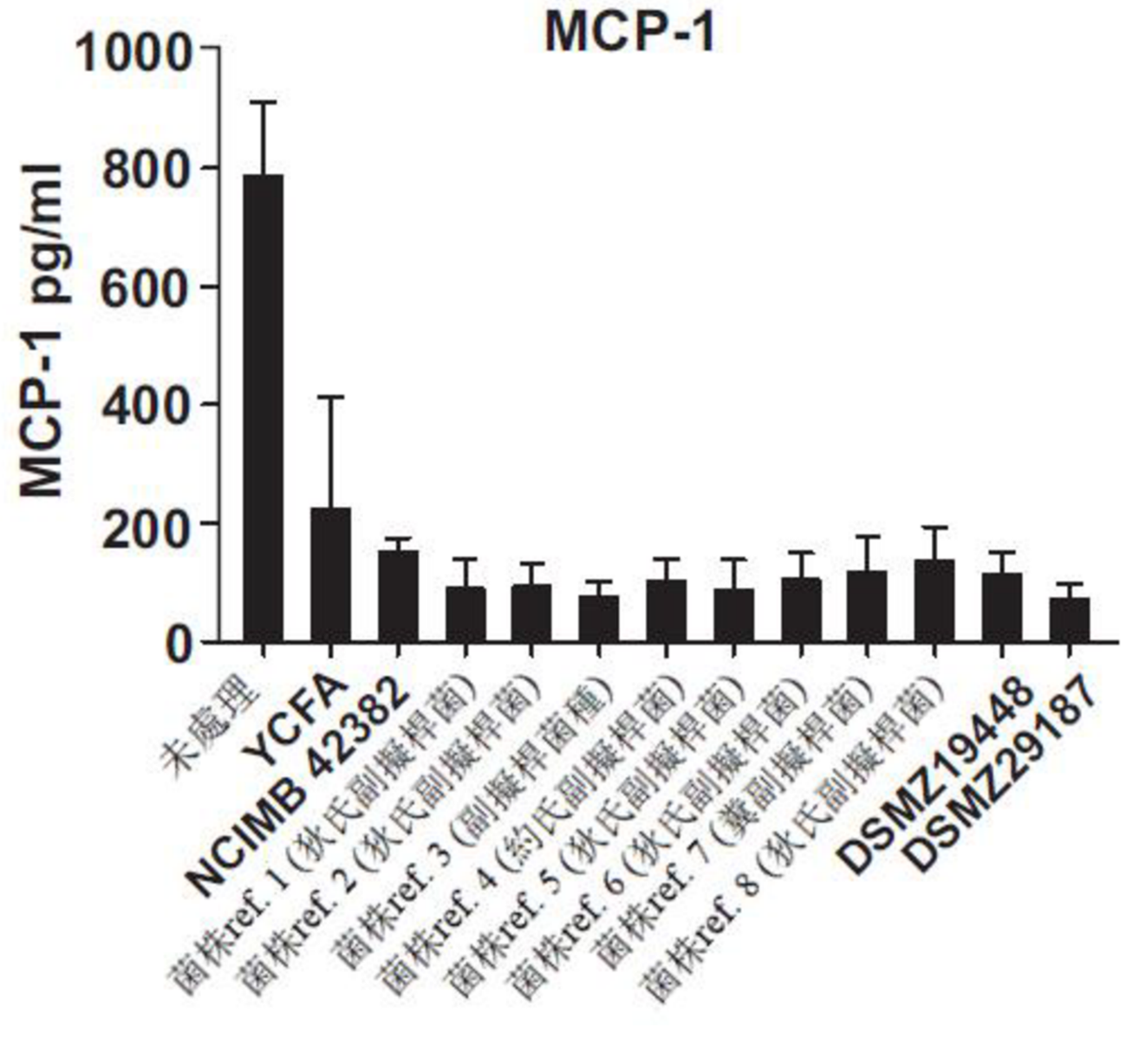
【圖 7S】


CXCL1
CXCL1 pg/ml
40
30
20
10
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

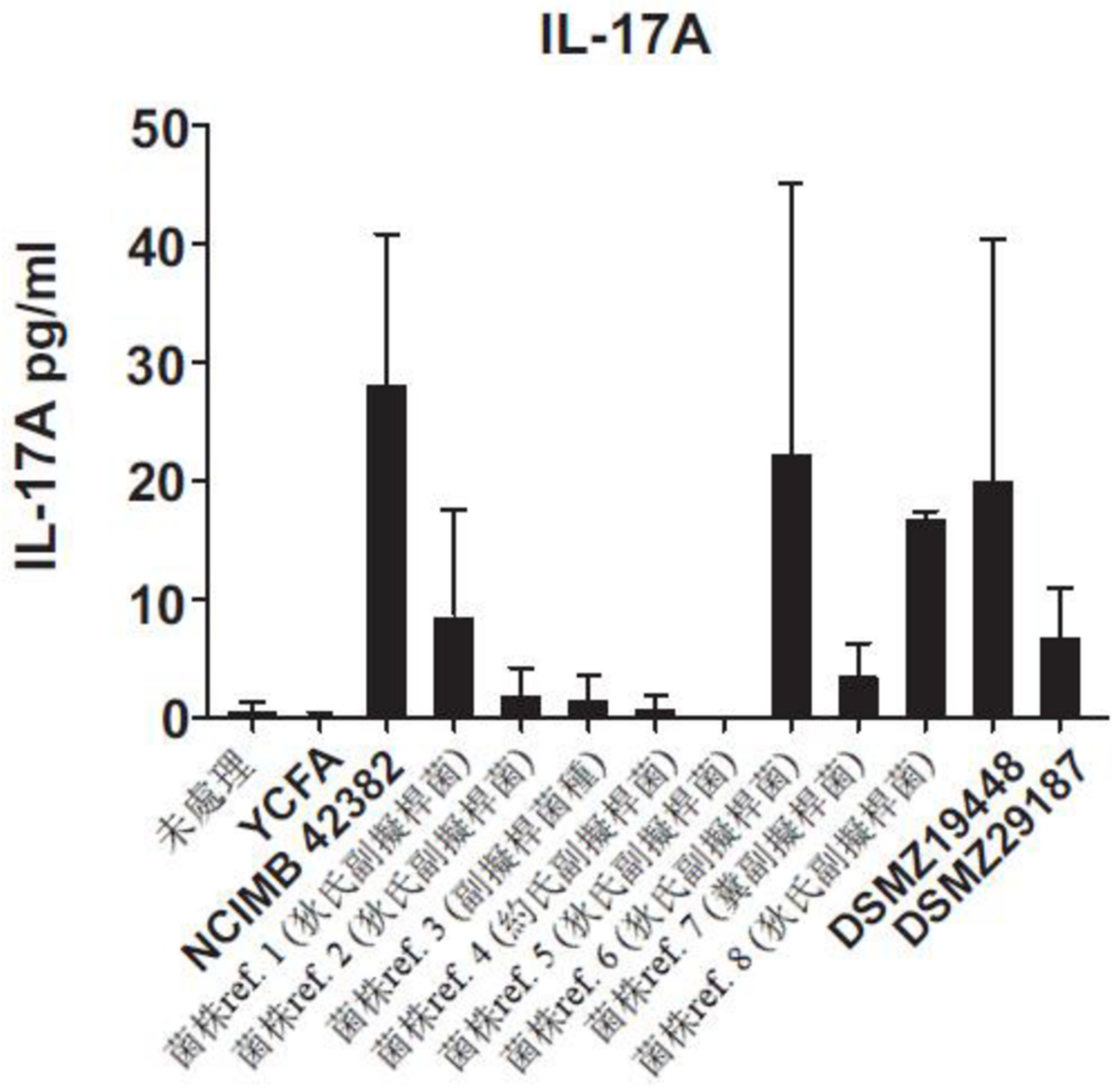
【圖 7T】


MCP-3
MCP-3 pg/ml
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

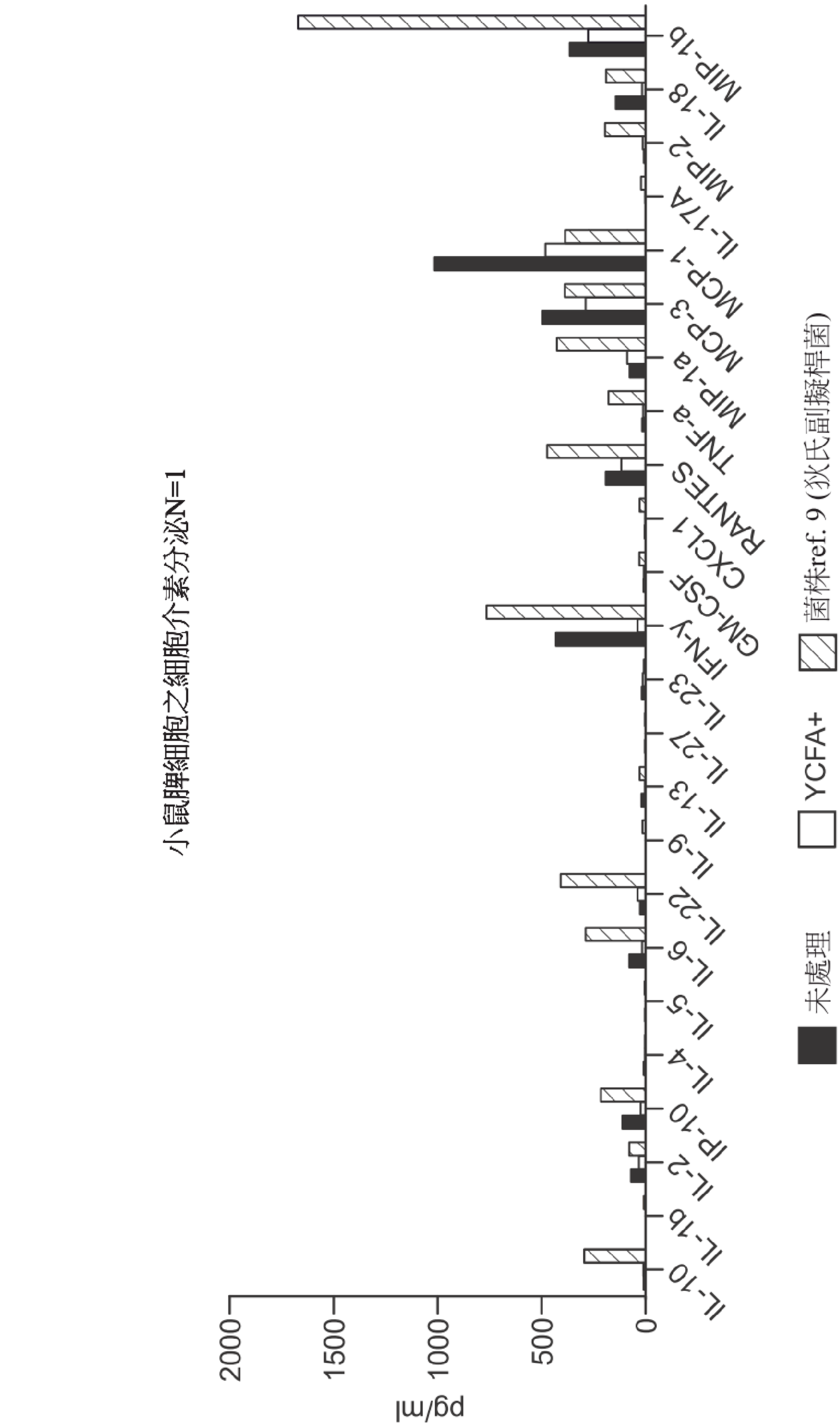
【圖 7U】


MCP-1
MCP-1 pg/ml
1000
800
600
400
200
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

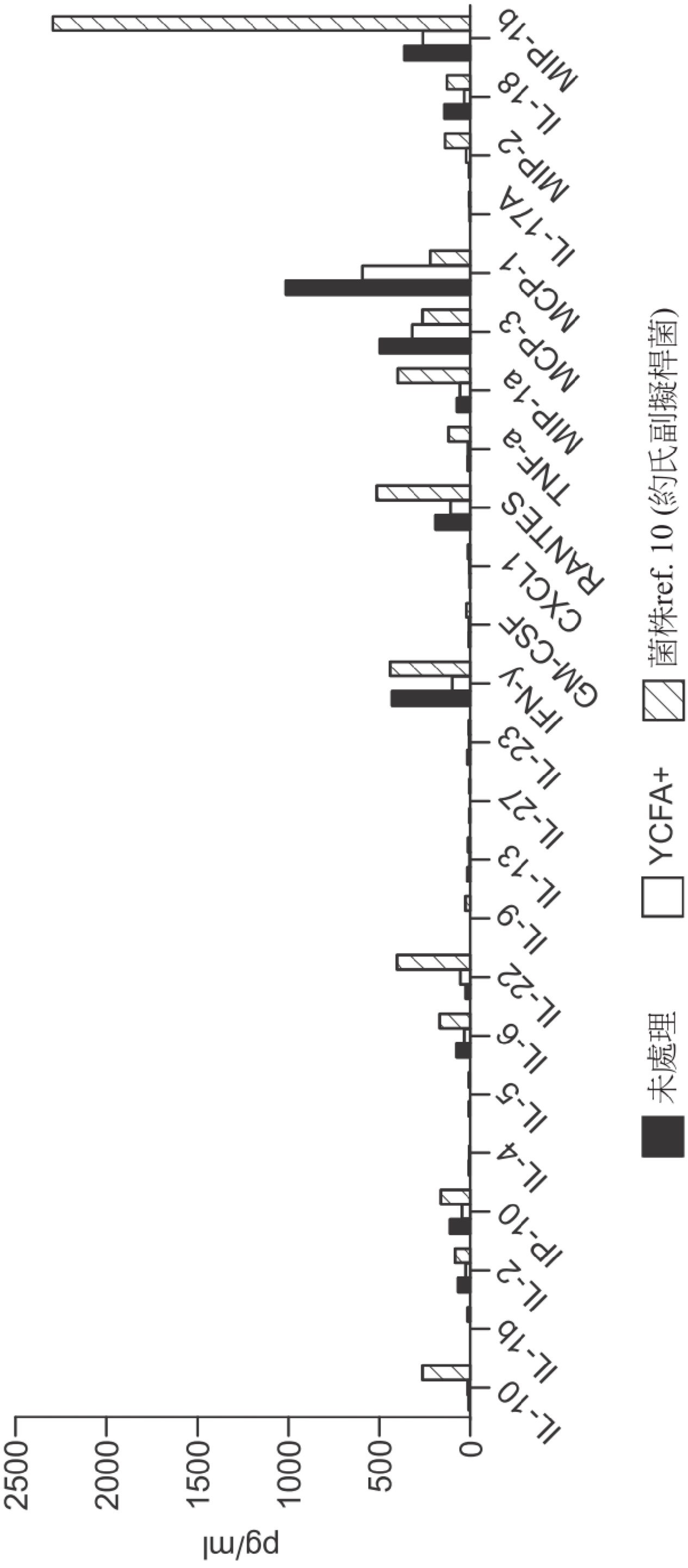
【圖 7V】


IL-17A
IL-17A pg/ml
50
40
30
20
10
0
未處理
YCFA
NCIMB 42382
菌株ref. 1 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 3 (副擬桿菌種)
菌株ref. 4 (約氏副擬桿菌)
菌株ref. 5 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 6 (狄氏副擬桿菌)
菌株ref. 7 (糞副擬桿菌)
菌株ref. 8 (狄氏副擬桿菌)
DSMZ19448
DSMZ29187

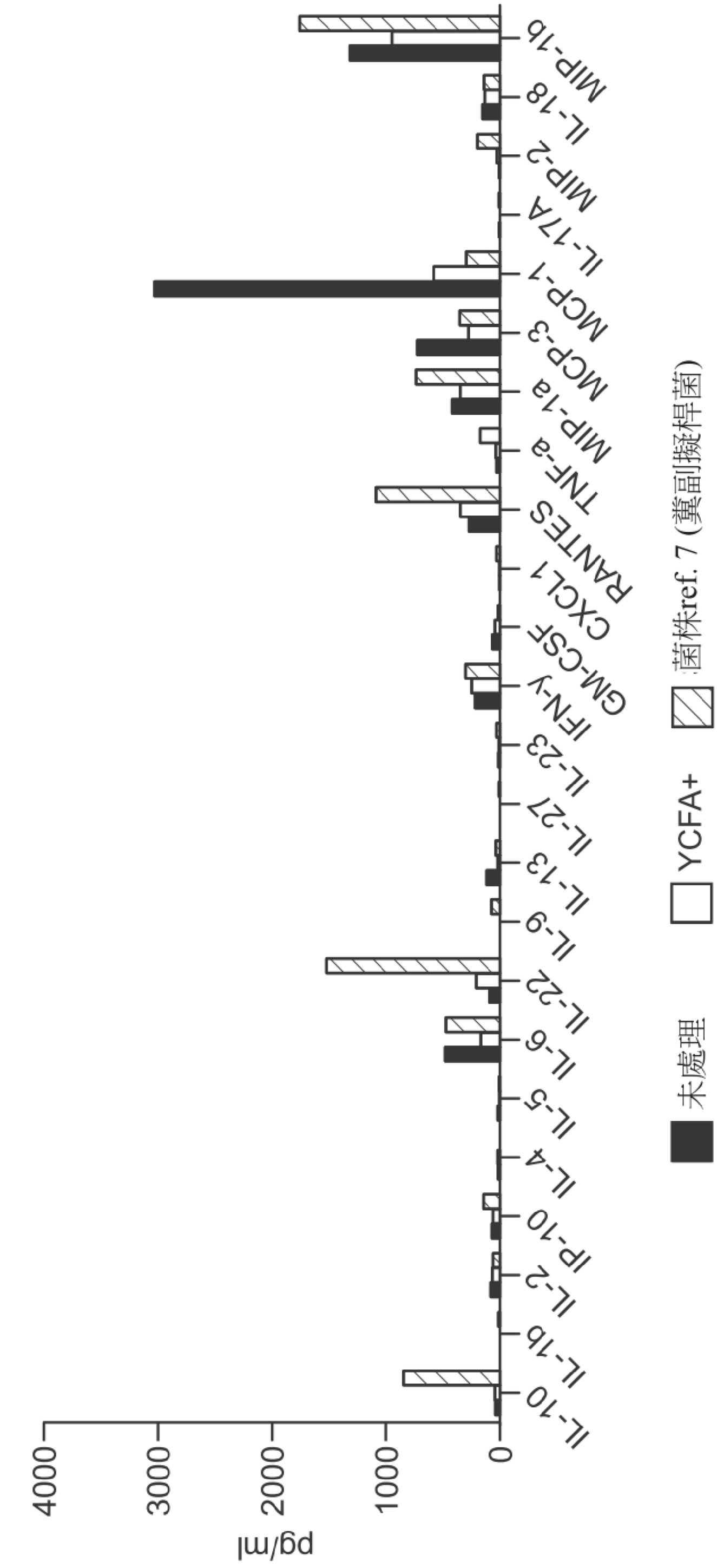
【圖 7W】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
YCFA+
菌株ref. 9 (狄氏副擬桿菌)
未處理
pg/ml
0
50
100
150
200
IL-10
IL-16
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b

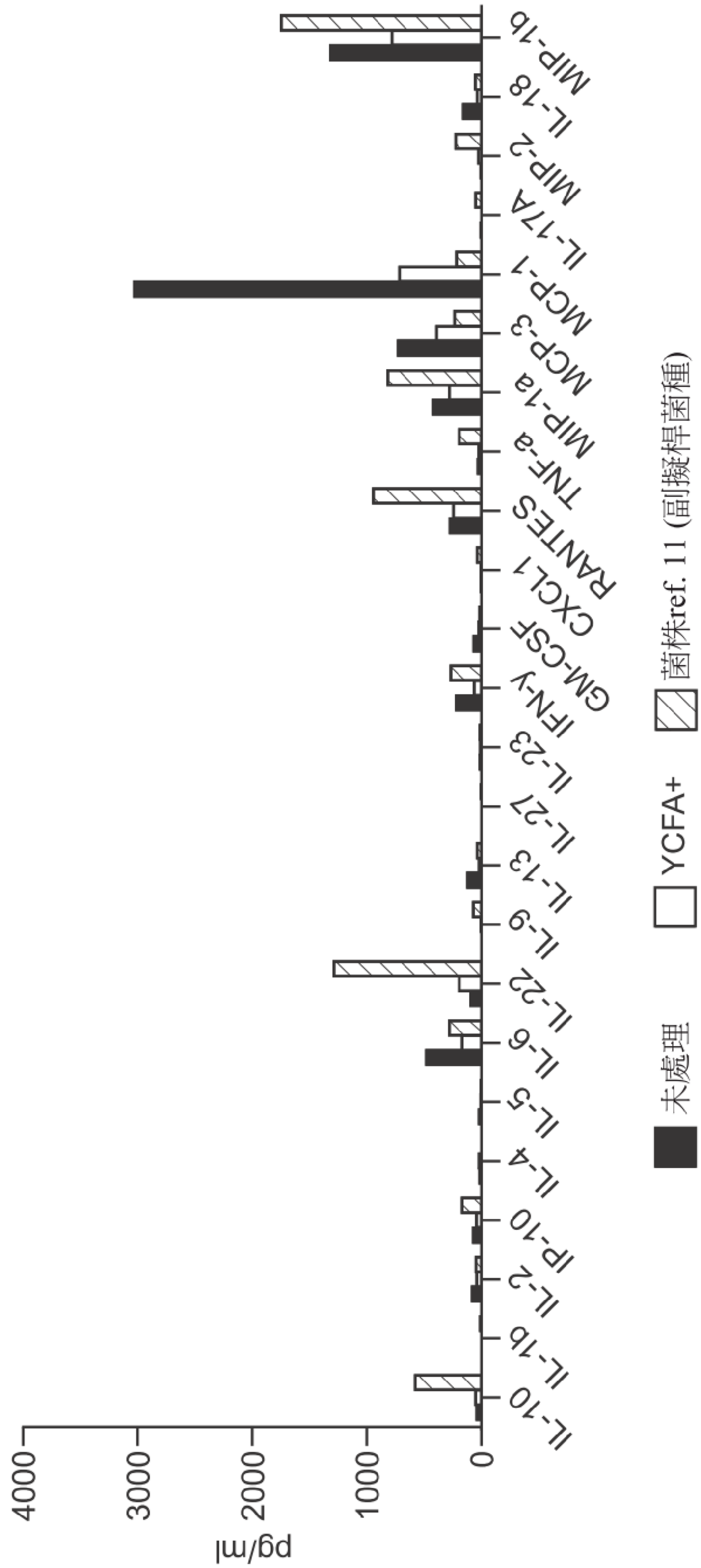
【圖 8A】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
菌株ref. 10 (約氏副擬桿菌)
YCFA+
未處理
pg/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
IL-10
IL-17b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-21
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-1β
MIP-1b

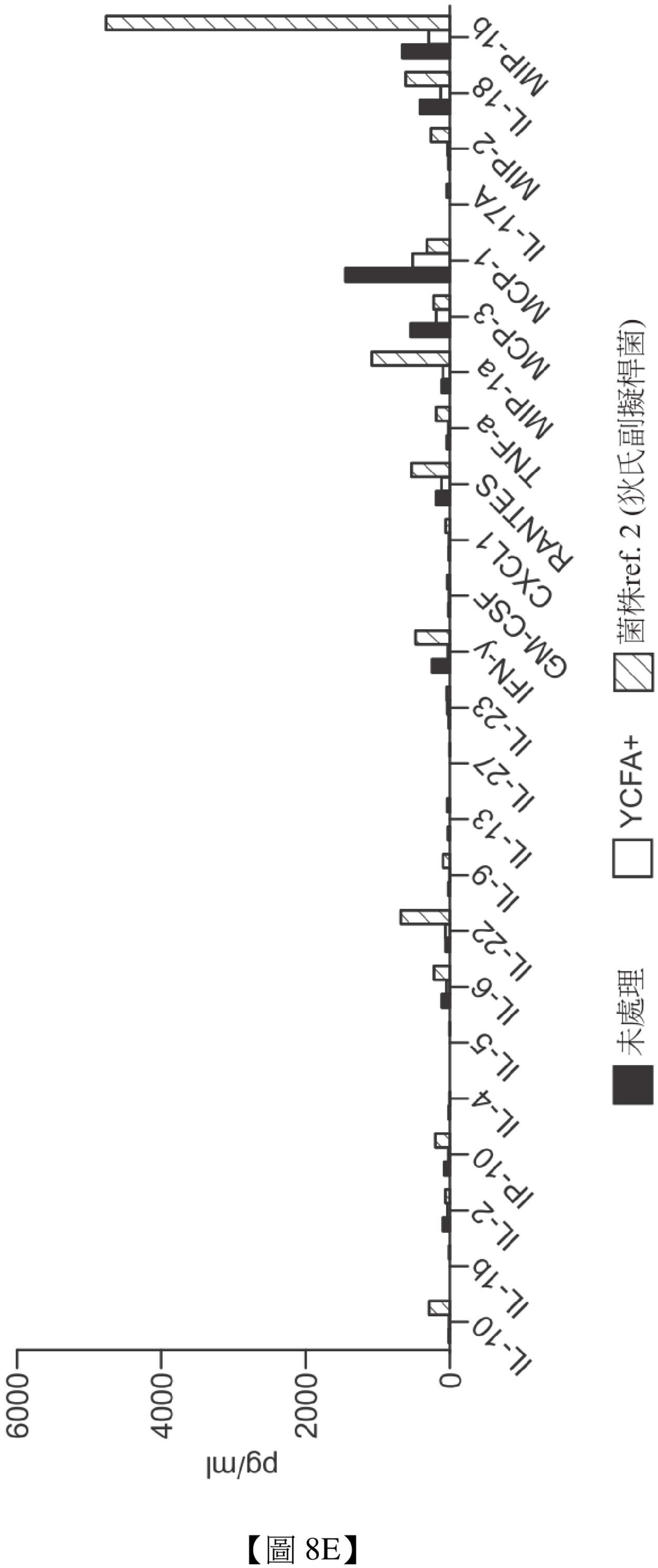
【圖 8B】


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

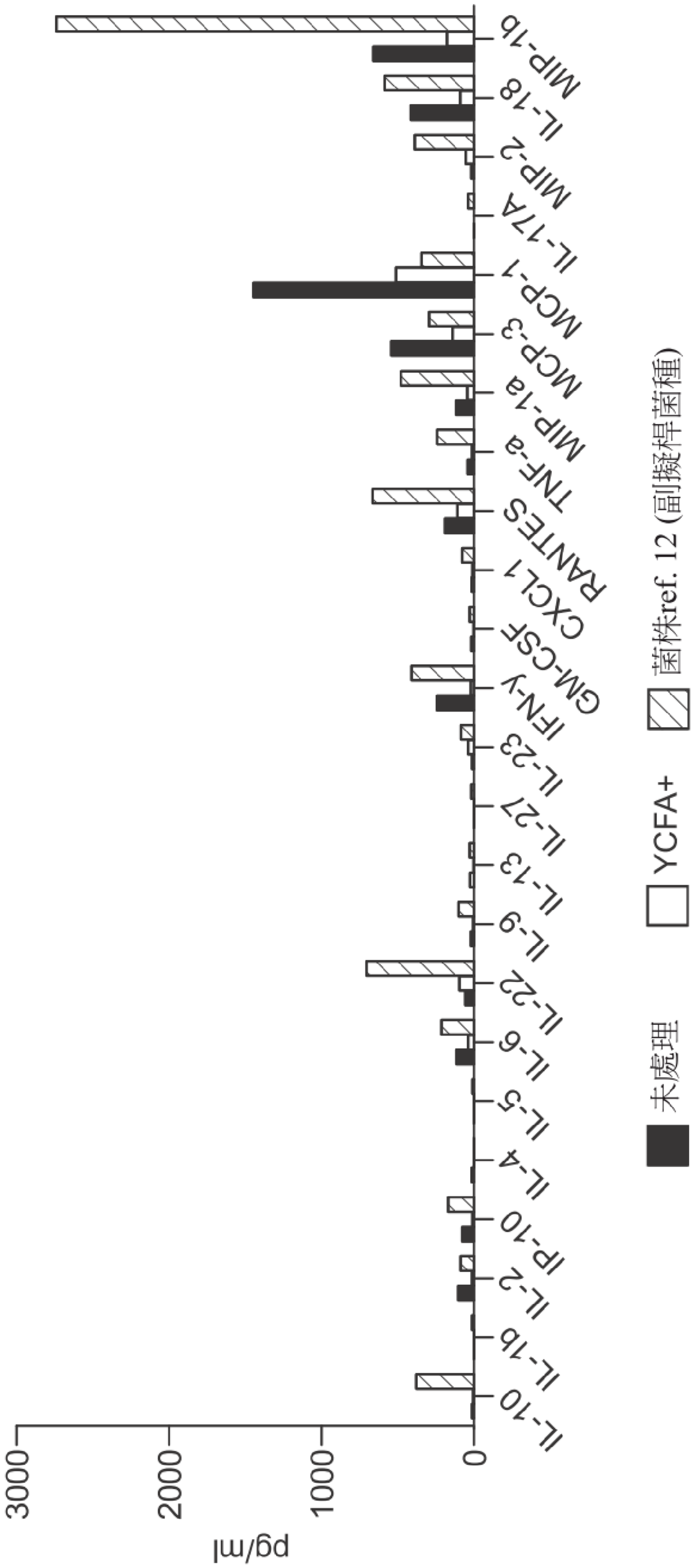
【圖 8C】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
pg/ml
4000
3000
2000
1000
0
IL-10
IL-7b
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-21
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
未處理
YCFA+
菌株ref. 11 (副擬桿菌種)

【圖 8D】

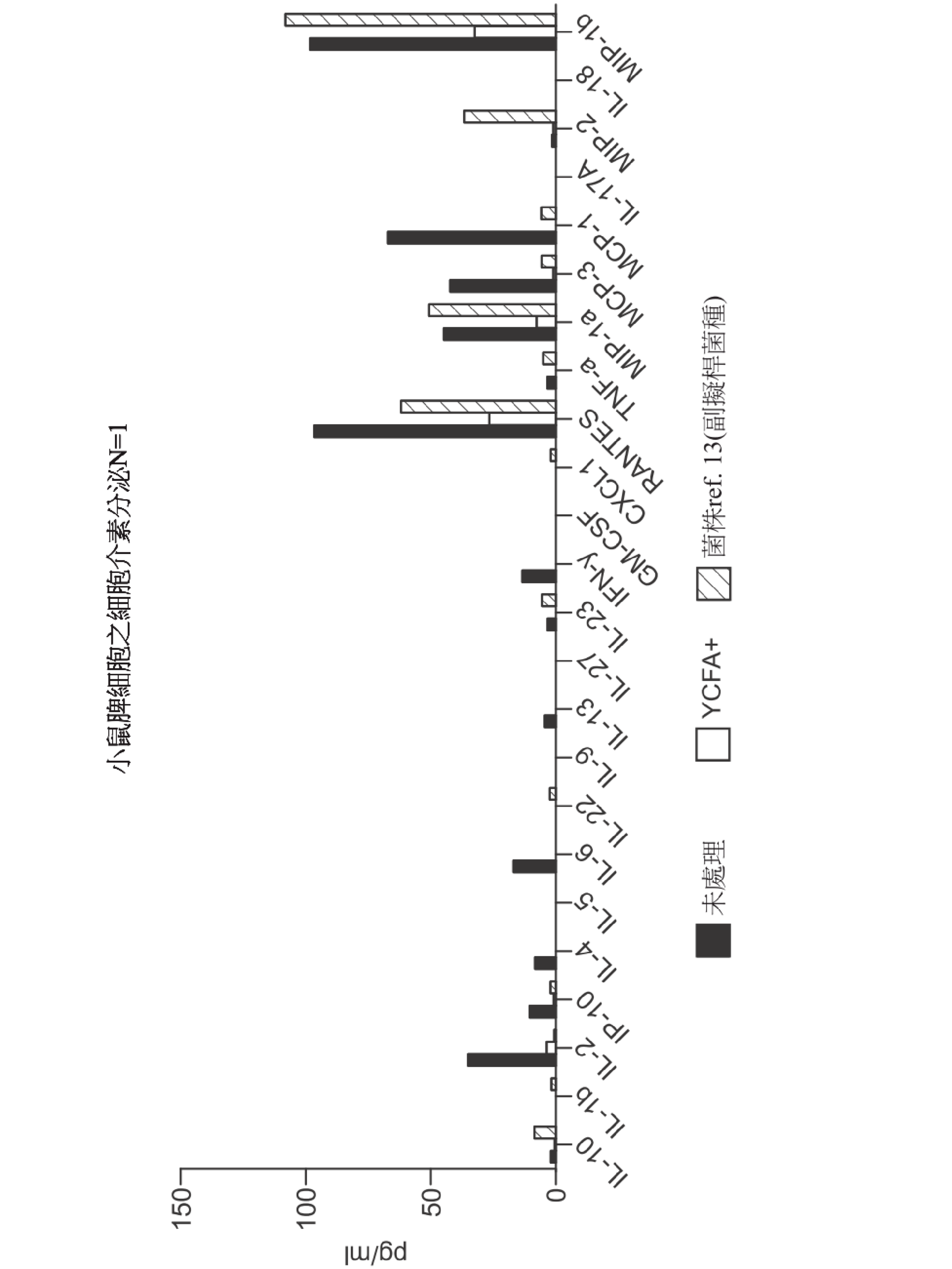

小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
pg/ml
6000
4000
2000
0
IL-9
IL-22
IL-6
IL-5
IL-4
IP-10
IL-2
IL-7b
IL-10
MIP-1b
IL-18
MIP-2
IL-17A
IL-1
MCP-1
MCP-3
MIP-1a
TNF-a
RANTES
CXCL1
GM-CSF
IFN-y
IL-23
IL-27
IL-13
未處理
YCFA+
菌株ref. 2 (狄氏副擬桿菌)

【圖 8E】

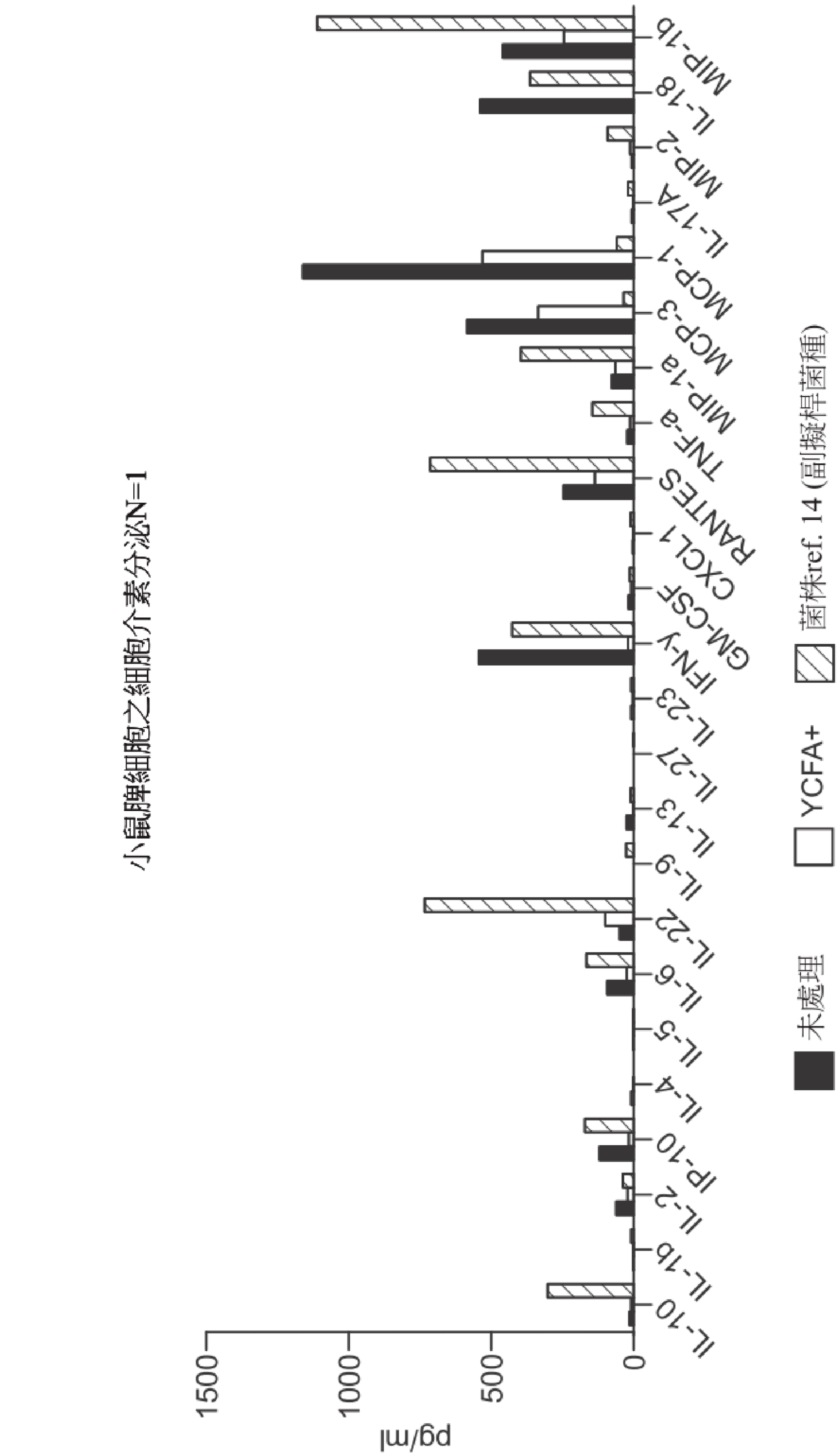

小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
pg/ml
3000
2000
1000
0
0
0
0
IL-10
IL-1b
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b
YCFA+
菌株ref. 12 (副擬桿菌種)
未處理

【圖 8F】

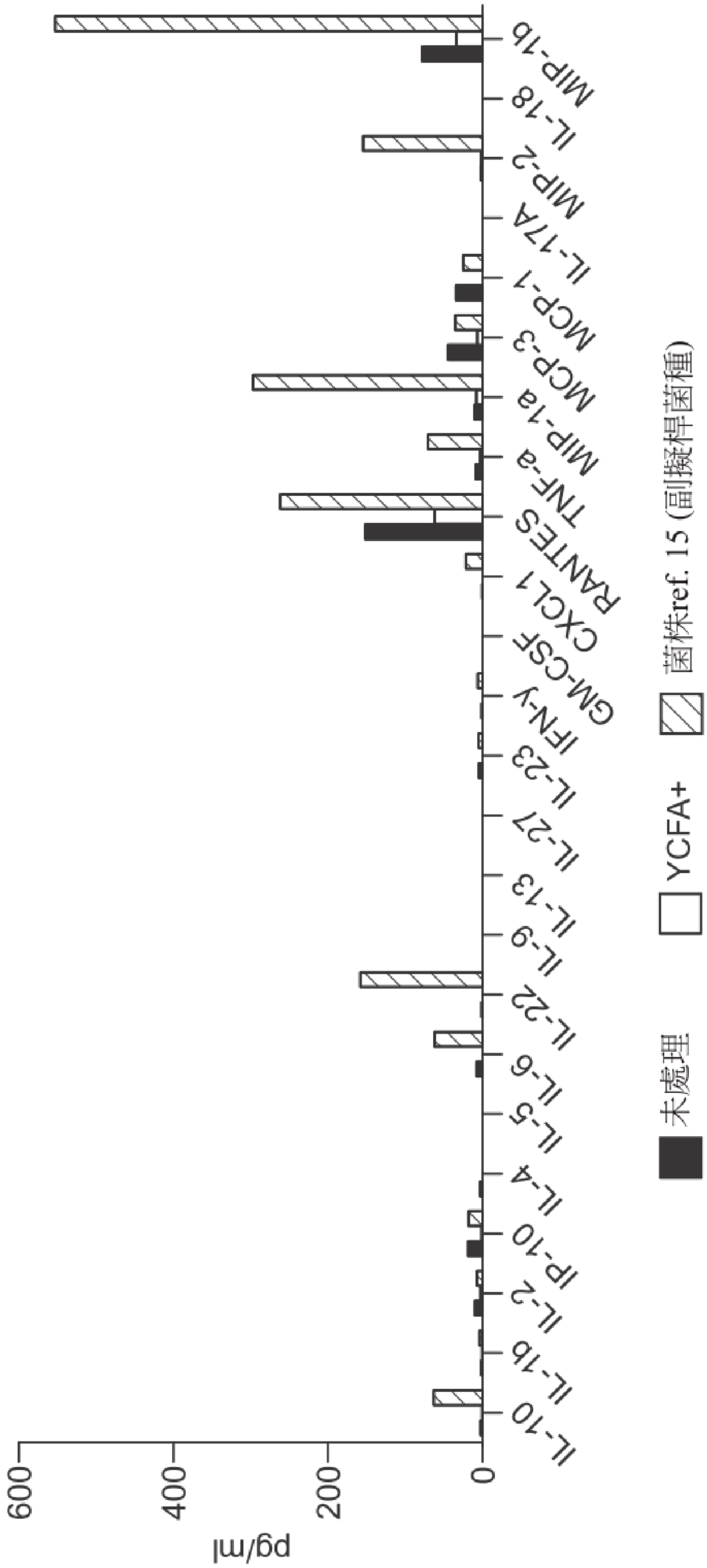
202034949



【圖 8G】


小鼠脾細胞之細胞介素分泌N=1
YCFA+
菌株ref. 14 (副擬桿菌種)
未處理
pg/ml
0
500
1000
1500
IL-10
IL-16
IL-2
IP-10
IL-4
IL-5
IL-6
IL-22
IL-9
IL-13
IL-27
IL-23
IFN-γ
GM-CSF
CXCL1
RANTES
TNF-a
MIP-1a
MCP-3
MCP-1
IL-17A
MIP-2
IL-18
MIP-1b

【圖 8H】


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

【圖 8I】