(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월04일
(11) 등록번호 10-2483977
(24) 등록일자 2022년12월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C12N 1/20* (2006.01) *A61K 35/74* (2015.01)
*A61P 31/04* (2006.01) *C12R 1/45* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C12N 1/20* (2021.05)
*A61K 35/74* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0127495
(22) 출원일자 2020년09월29일
심사청구일자 2020년09월29일
(65) 공개번호 10-2021-0039969
(43) 공개일자 2021년04월12일
(30) 우선권주장
1020190122293 2019년10월02일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
PLOS ONE. 2015,10(10):e0141067
Pathog Dis. 2014 Apr,70(3):321-31.
Infect Immun. 2016 May 24, 84(6):1672-81.
Cell Host Microbe. 2015 Feb 11,17(2):143-4.

(73) 특허권자
**주식회사 바이오미**
서울특별시 서대문구 연세로 50-1, 에비슨의생명연구센터 222호 (신촌동)
(72) 발명자
**윤상선**
서울특별시 은평구 백련산로 36, 303동 806호
**김광희**
강원도 춘천시 동면 소양강로 104 춘천장학사랑으로부영아파트 106동 203호
**이강무**
서울특별시 강남구 개포로110길 50 래미안루체하임 102동 1004호
(74) 대리인
**특허법인인벤싱크**

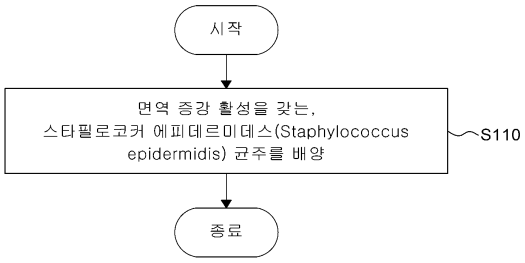
전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 이현지

(54) 발명의 명칭 **면역 증강 활성 및 병원성 세균에 대한 항균 활성을 갖는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주 및 이의 용도**

## (57) 요 약

본 명세서에서는 기탁번호 KCTC13941BP로 기탁된 균주이고, 면역 증강 활성을 갖는, 스타필로코커스 에피데르미데스(Staphylococcus epidermidis) 균주가 제공된다.

*대 표 도* - 도1



(52) CPC특허분류
***A61P 31/04*** (2018.01)
*C12R 2001/45* (2021.05)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711084367
과제번호 2017R1A2A2A05019987
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 호흡기 및 장내 병원성 미생물과 숙주와의 상호작용 기전 이해
기 여 율 1/3
과제수행기관명 연세대학교
연구기간 2019.03.01 ~ 2020.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1545018734
과제번호 918003042SB010
부처명 농림축산식품부
과제관리(전문)기관명 농림식품기술기획평가원
연구사업명 포스트게놈신산업육성을위한다부처유전체사업(R&D)(농림부)
연구과제명 감염 억제 및 장 염증 완화 기능 프로바이오틱스 균주 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 연세대학교 산학협력단
연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345293841
과제번호 2017R1D1A1B03031537
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(교육부)(R&D)
연구과제명 항생제 비의존성 녹농균 감염 제어 전략 개발
기 여 율 1/3
과제수행기관명 연세대학교
연구기간 2019.03.01 ~ 2020.02.29

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

기탁번호 KCTC13941BP로 기탁된 균주이고,

면역 증강 활성을 갖는, 스타필로코커스 에피데르미데스(*Staphylococcus epidermidis*) 균주.

### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 면역 증강 활성은,

TNF-α를 발현하는 선천 면역 세포(innate immune cells)를 증가시키는 것인, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

### 청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 선천 면역 세포는,

수지상 세포(dendritic cell), 단핵구(monocyte), 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염구(basophil), 대식세포(macrophage) 및 자연 살해 세포(natural killer cell)로 이루어진 그룹 중 적어도 하나인, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

### 청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 수지상 세포의 수는,

상기 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 2배 이상 증가된, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

### 청구항 5

제 3항에 있어서,

상기 단핵구의 수는,

상기 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 12배 이상 증가된, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

### 청구항 6

제 3항에 있어서,

상기 단핵구는,

$CD11b^{+high}$ 세포인, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

### 청구항 7

제 3항에 있어서,

상기 호중구의 수는,

상기 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 6배 이상 증가된, 스타필로코커스 에피데

르미데스 균주.

**청구항 8**

제 2항에 있어서,

상기 선천 면역 세포의 수는,

상기 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 2배 이상 증가된, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

**청구항 9**

제 1항에 있어서,

병원성 세균에 대한 항균 활성을 나타내는, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

**청구항 10**

제 9항에 있어서,

상기 병원성 세균은,

녹농균 (Pseudomonas aeruginosa)인, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

**청구항 11**

제 10항에 있어서,

상기 녹농균의 수는,

상기 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 100배 이하인, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

**청구항 12**

제 9항에 있어서,

상기 병원성 세균은,

카바페넴(carbapenem)계 항균제, 베타락탐계(beta-lactam) 항균제, 페니실린계(penicillin) 항균제, 세팔로스포린계(cephalosporins) 항균제 및 모노박탐계(monobactams) 항균제 중 적어도 하나에 대하여 내성을 갖는, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

**청구항 13**

제 1항에 있어서,

상기 스타필로코커스 에피데르미데스 균주는,

프로테아제(protease) 및 뮤시네이즈(mucinase)에 대하여 내재적 활성에 비하여 강화된, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주.

**청구항 14**

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항의 균주 또는 상기 균주의 현탁액을 유효성분으로 포함하는, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**청구항 15**

제 14항에 있어서,

상기 감염성 질병은, 결핵, 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 패혈증, 축농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 및 이하선염으로 이루어진 그

룹 중 적어도 하나인, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**청구항 16**

제 14항에 있어서,

상기 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은,

외용제 또는 분무제인, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**청구항 17**

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항의 균주 또는 상기 균주 현탁액을 유효성분으로 포함하는, 면역 증강용 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 면역 증강 활성 및 병원성 세균에 대한 항균 활성을 갖는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주 및 이의 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 천식, 낭포성 섬유종(cystic fibrosis) 및 만성폐쇄성폐질환(COPD) 등의 만성 호흡기질환은 질병 부담이 큰 만성질환으로 지속적인 예방 관리 및 치료 가 요구된다. 이러한, 호흡기 질환의 원인으로는 기회 감염성 인체 유해세균으로 알려진 녹농균(*Pseudomona aeruginosa*)이 있다.

[0003] 녹농균은 토양, 수중 등 자연환경 중에 일반적으로 널리 분포되어 있는 그램 음성 간균이며, 난치성 및 치사성 감염증을 일으킨다. 녹농균의 주된 표적은 생체 방어 기능이 쇠약해진 감염성 환자(숙주)이다. 특히, 기관지 상에 존재하는 점액질층(mucus layer)의 미생물 배출 기능이 저하된 호흡기 질환 환자에게 녹농균은 치명적일 수 있다. 이러한, 녹농균의 치료에는 항녹농균 활성을 갖는 항생제 투여가 이용된다. 그러나, 녹농균은 다재내성을 갖는 균주로 알려져있다. 따라서, 녹농균이 항생제에 대한 내성을 가짐에 따라, 완치를 목적으로 갖는 항생 제 처방은 효과를 기대하기 어렵다.

[0004] 이러한 이유로, 녹농균을 포함한 병원성 세균을 효과적으로 억제하여 병원균에 의한 감염성 질환에 치료 효과를 갖고, 항생제의 이용을 줄일 수 있는 새로운 치료용 조성물의 개발이 지속적으로 요구되고 있는 실정이다.

[0005] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0006] 한편, 본 발명의 발명자들은, 장내 숙주-미생물간의 상호작용 즉, 장내 마이크로바이옴(microbiome)이 숙주의 면역학적 방어 기전에 관여한다는 것에 주목하였다.

[0007] 나아가, 본 발명의 발명자들은 장내 환경의 마이크로바이옴 뿐만 아니라 호흡기계의 마이크로바이옴 또한 숙주의 면역학적 방어 기전에 관여할 수 있 음을 인지하였다.

[0008] 이에, 본 발명의 발명자들은 녹농균에 의한 감염성 질환의 발병과 호흡기계 미생물 군집과의 연관성에 대하여 더욱 주목하였다.

[0009] 보다 구체적으로, 본 발명의 발명자들은, 호흡기계 특정 미생물 군 집 형성에 따른, 녹농균에 의한 호흡기계 감염 억제를 분석하기 위해, 호흡기계에 서 흔히 발견되는 상재균을 무균 실험 동물의 호흡기계에 이식시킨 후, 녹농균에 대한 변화를 관찰하였다.

[0010] 그 결과, 본 발명의 발명자들은, 호흡기계 미생물 군집 중, 특정 상재균에 의하여 녹농균에 의한 감염을 저해시킬 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 즉, 특정 상재균이 숙주와의 상호작용 즉, 숙주의 선천성 면역 기능을

향상시켜, 이를 통한 녹농균 감염에 대한 방어 기작이 향상될 수 있다는 것을 발견하였다.

[0011] 이에, 본 발명의 발명자들은 호흡기계 병원균 억제능의 새로운 균주를 발견하기에 이르렀고, 상기 균주가 병원균의 감염 및 이에 따른 병원균 감염 질 환의 치료 및 예방에 이용될 수 있음을 인지할 수 있었다.

[0012] 그 결과, 본 발명의 발명자들은, 면역 증강 활성 및 병원성 세균에 대한 항균 활성을 갖는 균주 및 이를 포함하는 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 개발하기에 이르렀다.

[0013] 한편, 본 발명의 발명자들은 병원성 세균에 대한 항균 활성을 갖는 균주에 대하여 동정한 결과, 신규 균주가 스타필로코커스 에피데르미데스 (*Staphylococcus epidermidis*)인 것을 확인할 수 있었다.

[0014] 이에, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 병원성 세균에 대한 항균 활성의 스타필로코커스 에피데르미데스 균주 및 이를 포함하는 병원성 세균 유발성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

## *과제의 해결 수단*

[0016] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 기탁번호 KCTC13941BP로 기탁된 균주이고, 면역 증강 활성을 갖는, 스타필로코커스 에피데르미데스(*Staphylococcus epidermidis*) 균주를 제공한다.

[0017] 본 발명의 특징에 따르면, 면역 증강 활성은, TNF-α를 발현하는 선천 면역 세포(innate immune cells)를 증가시키는 것이며, 선천 면역 세포는, 수지상 세포(dendritic cell), 단핵구(monocyte), 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염구(basophil), 대식세포(macrophage) 및 자연 살해 세포(natural killer cell)로 이루어진 그룹 중 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로 코커스 에피데르미데스 균주에 의하여 향상된 선천 면역 세포의 수는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 2배 이상 증가될 수 있다. 보다 구체적으로, 수지상 세포의 수는, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 2배 이상 증가될 수 있으며, 단핵구의 수는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 12배 이상 증가될 수 있으며, 호중구의 수는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 6배 이상 증가될 수 있다. 한편, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 12배 이상 증가된 단핵구는, $CD11b^{+high}$ 세포일 수 있다.

[0019] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로 코커스 에피데르미데스 균주는 병원성 세균에 대한 항균 활성을 나타낼 수 있으며, 이때, 병원성 세균은 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 감염성 질병을 야기시킬 수 있는 다양한 병원성 세균을 모두 포함할 수 있다. 나아가, 전술한 병원성 세균은 카바페넴(carbapenem)계 항균제, 베타락탐계(beta-lactam) 항균제, 페니실린계(penicillin) 항균제, 세팔로스포린계(cephalosporins) 항균제 및 모노박탐계(monobactams) 항균제 중 적어도 하나에 대하여 내성을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0020] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로 코커스 에피데르미데스 균주는 프로테아제(protease) 및 뮤시네이즈(mucinase)에 대하여 내재적 활성에 비하여 강화된 균주일 수 있다.

[0021] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 전술한 스타필로 코커스 에피데르미데스 균주 또는 전술한 스타필로 코커스 에피데르미데스 균주의 현탁액을 유효성분으로 포함하는, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 특징에 따르면, 감염성 질병은, 결핵, 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 패혈증, 축농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 및 이하선염으로 이루어진 그룹 중 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 병원성 세균의 감염으로부터 야기될 수 있는 다양한 질병을 모두 포함할 수 있다.

[0023] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은, 외용제 또는 분무제 형태일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물이 포함될 수 있는 다양한 형태를 모두 포함할 수 있다.

[0024] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 전술한 스타필로 코커스 에피데르미데스 균주 또는 전술한

스타필로 코커스 에피데르미데스 균주의 현탁액을 유효성분으로 포함하는, 면역 증강용 조성물을 제공한다.

[0025] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것에 불과하므로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

## 발명의 효과

[0026] 본 발명은, 면역 증강 활성을 갖는, 스타필로코커스 에피데르미데스(*Staphylococcus epidermidis*) 균주, 이의 균주 및 균주의 현탁액을 유효성분으로 포함하는 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 면역 증강용 조성물을 제공할 수 있다.

[0027] 이에, 본 발명은, 개체의 선천적 면역 세포를 향상시켜 병원성 세균에 대한 항균 활성을 가질 수 있으며, 이에, 감염성 질병에 대한 예방 및 치료 효과를 가질 수 있다.

[0028] 보다 구체적으로, 본 발명은 장시간, 호흡기 내에 생존 및 증식을 할 수 있으며, 이에 따른 병원성 세균에 대한 방어 기작 효과의 기간이 증가될 수 있다. 나아가, 비강 내에서 높은 생존 및 증식력을 가질 수 있음에 따라, 개체의 호흡기 계에 있어 1차적으로 병원성 세균에 대한 면역 효과를 향상시킬 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명은 개체내에서 병원성 세과 달리, 면역 반응을 야기시키지 않으며, PBS처럼 유해성을 갖지 않음에 따라, 개체에게 독성 및 유해성 없이 안정성을 가지며, 개체 내에서 공생될 수 있다.

[0030] 또한, 본 발명은 개체의 선천 면역 세포의 수를 증가시키고, 이의 싸이토카인의 분비 활성을 향상시킴에 따라, 개체에게 향상된 면역 증강 활성을 제공할 수 있다.

[0031] 결국, 본 발명은, 선천 면역 세포인 호중구의 발현을 향상시켜, 이에 따른 2차적인 후천 면역 반응을 더욱 증진시킬 수 있으며, 이에 따른 개체의 면역 반응을 보다 효율적으로 향상시킬 수 있다.

[0032] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제조 방법의 절차를 예시적으로 도시한 것이다.

도 2는 녹농균 감염에 따른 무균 (germ free, GF) 및 무특이 병원체 (specific pathogen free, SPF) 마우스 모델의 생존률 결과를 도시한 것이다.

도 3a 내지 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 선별 과정을 도시한 것이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 대한 실험 과정을 예시적으로 도시한 것이다.

도 5a 내지 5c는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 군집 형성능, 무특이 병원체(SPF) 마우스 모델의 생존율 및 병원성 세균의 생존율에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 무균(GF) 마우스 모델의 생존율 결과를 도시한 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 안정성 확인에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 8a 내지 8c는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 면역 세포 활성에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 9a 내지 9b는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 면역 세포의 싸이토카인 분비 활성에 대한 결과를 도시한 것이다.

도 10 내지 11c는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 병원성 세균에 대한 항균 활성에 대한 결과를 도시한 것이다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0034] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0035] 이하에서는, 설명의 명확함을 위해 본원 명세서 내에서 사용되는 용어를 설명한다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 용어, "개체"는, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주 또는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 현탁액을 유효성분으로 포함하는 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 면역 증강용 조성물을 통하여 면역 증강 활성 및 병원성 세균에 대한 항균 활성을 가질 수 있는 대상체를 의미할 수 있으며, "숙주", "대상체" 및 "환자"와 같은 용어와 혼용되어 사용될 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 용어, "내재적 활성"은 미생물이 천연으로 가지고 있는 활성 상태를 의미할 수 있다. 이때, "내재적 활성에 비하여 강화된, 스타필로코커스 에피데르미데스"은 스타필로코커스 에피데르미데스가 본래 (originally) 갖고 있는 특정 분자에 대한 활성과 비교하였을 때, 특정 분자에 대한 활성이 보다 향상된 스타필로코커스 에피데르미데스를 의미할 수 있다. 이에, 내재적 활성이 강화된 스타필로코커스 에피데르미데스는 특정 분자에 대한 활성이 향상됨에 따라, 이에 따른 특정 기능이 향상될 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 용어, "벡터"는 숙주 세포에서 단백질의 발현을 조절할 수 있는 조절 서열에 작동 가능하도록 연결된 DNA 서열 및 기타 유전자 조작을 용이하게 하거나 단백질의 발현을 최적화하기 위해 도입되는 서열들을 함유하는 DNA 작제물을 의미한다. 조절 서열은 전사를 조절하기 위한 프로모터, 전사를 조절하기 위해 선택적으로 부가된 오퍼레이터 (operator), 적절한 mRNA 리보좀 결합 부위 및 전사와 해독의 종료를 조절하는 서열들이 포함될 수 있다.

[0039] 구체적으로, 상기 벡터는 프로모터가 CAT 프로모터인 벡터로, 플라스미드 벡터, 코즈미드 벡터, 박테리오파지 벡터, 효모 벡터, 또는 아데노바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터 같은 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 상기 벡터는 숙주세포의 게놈 내로 통합되어 있는 형태일 수도 있다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 용어, "재조합"은 유전적 재조합일 수 있는데, 상기 유전적 재조합은 이종생물에서 분리된 유전자 DNA나 합성된 유전자를 이어 붙이는 것을 의미할 수 있다. "재조합 벡터"는, 서열번호 1의 폴리뉴클레오타이드를 포함하도록 재조합된 벡터를 의미할 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 용어, "형질 전환"은 외부로부터 DNA를 받아들여 생물체의 유전적인 성질이 변하는 것을 의미할 수 있다. 상기 형질 전환 방법으로는 리보솜의 사용, 전기천공, 유리 DNA 업테이크를 증가시키는 화학물질, 숙주세포로 DNA 직접 주입, 입자 총 충격 및 마이크로발사를 이용한 방법이 있을 수 있으나, 이에 제한되지 않고 더 다양한 방법이 형질 전환 방법으로 이용될 수 있다.

[0042] 본 명세서에서 사용되는 용어, "숙주세포"는 바이러스 감염에 사용되는 세포 또는 플라스미드나 파지 DNA 등의 벡터 및 삽입유전자의 증식에 사용되는 세균을 의미할 수 있다.

[0043] 예를 들어, 숙주세포는 상기 재조합 벡터로 형질 전환된 숙주세포일 수 있다. 형질 전환 가능한 숙주세포로는 바실러스 서브틸리스 (*Bacillus subtilis*), 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*), 슈도모나스 (*Pseudomonas*), 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*) 또는 스타필로코쿠스 (*Staphylococcus*) 와 같은 원핵 숙주 세포가 있으나 이로 제한되는 것은 아니다. 또한, 진균 (예를 들어, 아스페르길러스 (*Aspergillus*), 효모 (예를 들어, 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 사카로마이세스 세르비시애 (*Saccharomyces cerevisiae*), 쉬조사카로마세스 (*Schizosaccharomyces*), 뉴로스포라 크라사 (*Neurospora* crassa) 등과 같은 하등 진핵 세포를 숙주세포로 사용할 수 있다.

[0044] 이에, 본원 명세서 내에서, 형질 전환된 숙주 세포는, 형질 전환된 미생물과 상호교환적으로 이용될 수 있다.

[0045] 한편, 곤충 세포, 식물 세포, 포유동물 등을 포함하는 고등 진핵생물 유래의 세포를 숙주세포로 사용할 수 있다. 그러나 이에 제한되지 않고, 더 다양한 세포를 상기 재조합 벡터로 형질 전환된 숙주세포로 이용할 수 있다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 용어, "발현"은 상기 형질 전환된 숙주세포의 에스터레이즈를 코딩하는 유전자에서 폴리펩타이드가 발현하는 것 또는 생산되는 것을 의미할 수 있다.

[0047] 분리 및 정제는 폴리펩타이드를 유효성분으로 분리하고 정제하는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 일 실시예에 따른 폴리펩타이드를 분리 및 정제하는 과정은 당업계에 공지된 방법을 제한 없이 사용할 수 있으며, 바람직하게는 이온교환 크로마토그래피를 이용할 수 있다.

[0048] **감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물**

[0049] 이하에서는 도 1을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대하여 설명하도록 한다.

[0050] 먼저, 도 1을 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제조 방법의 절차가 도시된다. 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제조 방법은 면역 증강 활성을 갖는 스타필로코커스 에피데르미데스(*Staphylococcus epidermidis*) 균주를 배양하는 단계를 포함한다(S110).

[0051] 이때, 스타필로코커스 에피데르미데스는 기탁번호 KCTC13941BP로 기탁된 균주이며, 자연계에 널리 분포되어 있는 균의 하나로서, 주로 숙주의 피부와 같은 상피에 서식하고 있는 상재균이다.

[0052] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 프로테아제(protease) 및 뮤시네이즈(mucinase)에 대하여 내재적 활성에 비하여 강화된 즉, 프로테아제(protease) 및 뮤시네이즈(mucinase)를 모두 분비할 수 있다. 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 전술한 분해 효소(enzyme)의 기능이 활성되어 있음에 따라, 열악한 환경 조건내에서도 우수한 군집 형성능(colonization)을 가질 수 있다.

[0053] 더 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 면역 증강 활성을 가질 수 있다. 즉, 스타필로코커스 에피데르미데스는 숙주의 TNF-α를 발현하는 선천 면역 세포(innate immune cells)를 증가시킬 수 있다. 그러나, TNF-α를 발현하는 세포는 선천 면역 세포에 제한되는 것은 아니며, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스에 의하여 수가 증가할 수 있는 다양한 면역 세포를 모두 포함할 수 있다.

[0054] 이때, 선천 면역 세포는, 수지상 세포(dendritic cell), 단핵구(monocyte), 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염구(basophil), 대식세포(macrophage) 및 자연 살해 세포(natural killer cell)로 이루어진 그룹 중 적어도 하나를 의미할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 이러한 선천 면역 세포의 수를 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 2배 이상 증가시킬 수 있다.

[0055] 보다 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 수지상 세포의 수를 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 2배 이상 증가시킬 수 있으며, 단핵구의 수는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 12배 이상 증가시킬 수 있으며, 호중구의 수는 타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 6배 이상 증가시킬 수 있다.

[0056] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 선천 면역 세포를 증가시킬 수 있음에 따라, 다양한 질병에 대한 면역 효과를 제공할 수 있다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 선천 면역 세포를 증가시켜 병원성 세균에 대한 활성을 나타낼 수 있다.

[0057] 보다 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스는 선천 면역 세포를 증가시켜, 병원성 세균인 녹농균 (Pseudomonas aeruginosa)에 대한 항균성을 향상시킬 수 있다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물에 사용되는 스타필로코커스 에피데르미데스에 의하여, 녹농균의 수가 스타필로코커스 에피데르미데스 균주를 처리하지 않은 개체보다 100배 이하로 감소될 수 있다.

[0058] 이때, 전술한 병원성 세균은 항생제 즉, 항균제에 대하여 내성을 가질 수 있다. 이러한 항균제는 카바페넴(carbapenem)계 항균제, 베타락탐계(beta-lactam) 항균제, 페니실린계(penicillin) 항균제, 세팔로스포린계

(cephalosporins) 항균제 및 모노박탐계(monobactams) 항균제 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 항균 작용을 하는 다양한 항균제를 모두 포함할 수 있다.

[0059] 결국, 본 발명의 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은 스타필로코커스 에피데르미데스를 포함함에 따라, 숙주의 자체 면역력을 향상시켜, 종래의 항생제(항균제) 내성을 갖는 병원성 세균의 치료에 대한 한계를 극복할 수 있다.

[0060] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은 스타필로코커스 에피데르미데스를 포함함에 따라 숙주의 면역 증강 및 병원성 세균에 대한 항균 활성을 나타낼 수 있으며, 이에, 다양한 감염성 질병에 대하여 예방 또는 치료할 수 있다. 이때, 감염성 질병은 결핵, 폐렴, 요로감염, 창상감염, 뇌수막염, 골수염, 상처감염, 내안구염, 안내염, 간농양, 인후염, 설사, 패혈증, 축농증, 비염, 중이염, 균혈증, 심내막염, 담낭염 및 이하선염으로 이루어진 그룹 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 병원성 세균에 의하여 야기될 수 있는 다양한 질병을 모두 포함할 수 있다.

[0061] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제조 방법은 면역 증강 활성을 갖는 스타필로코커스 에피데르미데스(*Staphylococcus epidermidis*) 균주를 배양하는 단계(S110) 이후, 이를 제제화 하는 단계를 더 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은 액상용액으로 제제화 되는 경우, 약학적으로 허용 가능한 담체에 의해 희석될 수 있다.

[0062] 보다 구체적으로, 약학적으로 허용 가능한 담체는 생물체를 자극하지 않고 투여 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 의미할 수 있다. 예를 들어, 액상용액으로 제제화 되는 약학적 조성물에 있어서 허용되는 약제학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상이 혼합된 혼합물일 수 있다. 또한, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제가 첨가될 수 있다. 더 나아가, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제가 부가적으로 첨가되어 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화될 수 있다.

[0063] 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여를 통해 투여될 수 있고, 질환 부위에의 도포 또는 분무하는 방법으로 투여될 수도 있다. 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은 또한, 정맥내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여 또는 국부 투여의 비경구로 투여될 수도 있다.

[0064] 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 적합한 도포, 분무 및 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 대상이 되는 동물 및 환자의 연령, 체중, 성, 질병 증상의 정도, 음식, 투여시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감도와 같은 요인들에 의해 다양할 수 있다. 또한, 숙련된 의사나 수의사는 목적하는 치료에 효과적인 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.

[0065] 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물을 유효성분으로 포함하는 경구 투여용 제형은, 정제, 트로키제, 로렌지, 수용성 또는 유성현탁액, 조제분말 또는 과립, 에멀젼, 하드 또는 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제일 수 있다. 이때, 정제 및 캡슐 등의 제형으로 제제화하기 위해, 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴과 같은 결합제, 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제, 옥수수 전분 또는 고구마 전분과 같은 붕괴제, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌글리콜 왁스와 같은 윤활유가 포함될 수 있으며, 캡슐 제형의 경우 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체가 더 함유될 수 있다.

[0066] 그러나, 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물의 가장 바람직한 제형 및 형태는 외용제 또는 분무제의 형태일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0067] 이상의 절차에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 감염성 질병 예방 또는 치료용 약학 조성물은, 숙주 즉, 개체의 선천적 면역 세포를 향상시켜 병원성 세균에 대한 항균 활성을 가질 수 있으며, 이에, 감염성 질병에 대한 예방 및 치료 효과를 가질 수 있다.

[0068] **공생 미생물의 숙주 감수성 확인**

[0069] 이하에서는 도 2를 참조하여, 공생 미생물의 숙주 감수성에 대하여 설명하도록 한다.

[0070] 도 2를 참조하면, 녹농균 감염에 따른 무균(germ free, GF) 및 무특 이 병원체(specific pathogen free, SPF)

마우스 모델의 생존률 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 녹농균의 비강 내 감염에 따른 SPF 마우스 모델의 생존율이 무균 마우스 모델의 생존율 보다 긴 것으로 나타난다. 이는, SPF 마우스 모델의 기도 내에 존재하는 공생 미생물이 녹농균에 대한 숙주 감수성을 결정하는 요인임을 의미할 수 있다. 이에, 기도 내에 존재하는 공생 미생물이 녹농균의 군집화 및 감염을 예방하기 위한 새로운 치료제로 이용될 수 있다.

[0071] **본 발명의 다양한 실시예에서 이용되는 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 선별**

[0072] 이하에서는, 도 3a 내지 3b를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주에 대한 선별 과정에 대하여 설명하도록 한다.

[0073] 도 3a 내지 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 선별 과정을 도시한 것이다.

[0074] 먼저, 도 3a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주 선별은 만성 알레르기 반응 개체 및 건강한 개체의 비강으로부터 생물학적 시료를 채취한 뒤, 이에 대한 상재균을 배양 및 분리하여 16s rRNA 분석을 수행하였고, 이 중 비강 내 환경에서 군집 형성에 긍정적일 수 있는 특정 균주를 선택하여 수행되었다.

[0075] 보다 구체적으로, 도 3b를 참조하면, 프로테아제는 단백질 분해 효소로서, 이의 발현이 활성된 균주는 열악한 환경 내에서도 에너지 대사를 유지할 수 있으며, 뮤시나아제는 가수분해 촉매 효소로서, 이의 발현이 활성된 균주는 열악한 환경 내에서 안정적으로 부착 및 증식을 수행할 수 있다. 이에, 프로테아제(protease) 및 뮤시나아제(mucinase)를 통하여, 균주는 군집 형성(colonization)능을 향상시킬 수 있다.

[0076] 이에, 프로테아제(protease) 및 뮤시나아제(mucinase)에 기초하여 스타필로코커스 에피데르미데스를 선별한 다음, 이를 모두 발현하는 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5가 션발되었다.

[0077] 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 프로테아제 및 뮤시나아제에 대하여 모두 활성(+)을 가짐에 따라, 비강을 포함하는 다양한 열악한 환경 내에서 다른 균주들보다 우수한 군집 형성능을 가질 수 있다.

[0078] 나아가, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 프로테아제 및 뮤시나아제에 대하여 모두 활성(+)을 가짐에 따라, 프로테아제 및 뮤시나아제에 대하여 내재적 활성에 비하여 강화된 균주임을 의미할 수 있다.

[0079] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주로서 SE5가 선발되었으며, 이의 음성 대조군으로서, 만성 알레르기 반응 개체로부터 선발된 SE28이 선택되었다. 이때, 프로테아제 및 뮤시나아제에 대하여 양성(+) 활성을 갖는 5번 분리 균주는 본 명세서에서 실시예에 대한 이해의 편리를 위하여 SE5로 명시되었으나, 기탁 균주에 명시된 *Staphylococcus epidermidis* P001과 동일한 균주를 의미할 수 있다.

[0080] 이상의 과정에 의해, 비강 내 미생물 군집을 이루는 균주 중 특정 스타필로코커스 에피데르미데스 종을 획득할 수 있었다. 이때, 획득된 특정 스타필로코커스 에피데르미데스 균주는, 스타필로코커스 에피데르미데스(*Staphylococcus epidermidis*) (기탁번호: KCTC13941BP) 균주로서, 본 명세서 내에서 다양한 실시예에 이용될 수 있다

[0081] **본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 병원성 세균에 대한 숙주 저항성 부여**

[0082] 이하에서는, 도 4 내지 5c를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 병원성 세균에 대한 숙주 저항성에 대하여 설명하도록 한다.

[0083] 먼저, 도 4를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 대한 실험 과정이 도시된다.

[0084] 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 대한 실험 과정은 먼저, 7 내지 10주령의 SPF 마우스 모델(Balb/c)의 기도에 1 X $10^7$ cfu/mice의 스타필로코커스 에피데르미데스 균주 (SE5 및 SE28)를 24시간 간격으로 총 2회 접종한 후, 다시 24시간 후에 1 내지 3 X $10^7$ cfu/mice의 녹농균 (Pseudomonas aeruginosa, PA01)을 접종하여 수행되었다. 나아가, 녹농균을 접종시킨 당일, 스타필로코커스 에피데르미데스 균주에 대한 군집 형성 활성도(colonization activity)를 측정하고, 이의 12시간 후에 숙주의 면역 반응(host

immune response)를 측정하였고, 녹농균 접종 48시간 후에 각 균주의 생존율을 측정하였고, 녹농균 접종 4일 후에 마우스 모델의 생존율을 측정하였다.

[0085] 이에, 도 5a를 참조하면, 전술한 도 4의 실험 과정에서 녹농균을 접종시킨 당일의 스타필로코커스 에피데르미데스 균주에 대한 군집 형성 활성도(colonization activity)가 도시된다. 먼저, 도5a의 (a)를 참조하면, PBS를 접종시킨 개체에서의 박테리아 수는 0 내지 1 log cfu/sample으로 가장 낮은 박테리아 서식율을 보였으며, SE5 및 SE28을 접종시킨 개체에서의 박테리아 수는 2 내지 3 log cfu/sample로서, 두 균주간의 차이는 나타나지 않았으며, 이의 박테리아 수는 각 개체내의 전체 박테리아(Total Bacteria, TB) 수와도 차이가 없는 것으로 나타난다. 나아가, SE5 및 SE28을 접종시킨 개체에서의 박테리아 수는 PBS를 접종시킨 개체에서의 박테리아 수보다 $10^2$ 내지 $10^3$배 정도의 많은 것으로 나타난다.

[0086] 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식 즉, 접종에 의하여 개체의 공생 미생물의 수가 증가할 수 있음을 의미할 수 있다.

[0087] 또한, 도 5a의 (b)를 참조하면, SE5 및 SE28 접종으로 인한, 개체의 체중은 PBS를 접종한 개체와 차이가 없는 것으로 나타나며, 이는 SE5 및 SE28가 개체에 영향을 미치지 않는 것을 의미할 수 있다.

[0088] 도 5b를 참조하면, 전술한 도 4의 실험 과정에서 녹농균 접종 2일 후 (또는 48시간 이후), 마우스 모델의 생존율이 도시된다.

[0089] 먼저, 5b의 (a)를 참조하면, 1 X $10^7$ cfu/mouse의 녹농균을 접종한 경우, PBS를 접종한 개체는 24시간 이내에 모두 사망한 것으로 나타나며, SE5를 접종한 개체는 약 80 %의 생존율을 나타내며, SE28을 접종한 개체는 약 40 %의 생존율을 나타낸다. 즉, SE5를 접종한 개체가 가장 높은 생존율을 갖는 것으로 나타난다.

[0090] 또한, 5b의 (b)를 참조하면, 3 X $10^7$ cfu/mouse의 녹농균을 접종한 경우, PBS를 접종한 개체는 13시간 이내에 모두 사망한 것으로 나타나며, SE5를 접종한 개체는 약 80 %의 생존율을 나타내며, SE28을 접종한 개체는 24시간 이내에 모두 사망한 것으로 나타난다. 즉, SE5를 접종한 개체가 가장 높은 생존율을 갖는 것으로 나타나며, 녹농균의 농도가 증가될수록 접종된 균주간의 병원성 세균에 대한 숙주 저항성 부여 효과가 분명하게 나타날 수 있다.

[0091] 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 병원성 세균인 녹농균에 대하여 숙주의 생존력을 향상시킬 수 있다.

[0092] 나아가, 도 5c를 참조하면, 전술한 도 4의 실험 과정에서 녹농균 접종 48시간 후, 각 균주의 생존율에 대한 결과가 도시된다. 이때, 균주의 생존율은 녹농균 접종 48시간 후, 개체의 비강(nasal lavage fluid, NALF) 및 기관지 폐포(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)를 생리 식염수로 세척하여, 각각의 세척액에 대한 균주의 수를 측정하였다.

[0093] 도 5c의 (a)를 참조하면, 녹농균 접종 48시간 후, 비강 내의 녹농균의 수는 SE5 및 SE28을 접종한 개체 간의 차이는 없었으며, PBS를 접종한 개체 보단 적은 것으로 나타난다. 이와 마찬가지로, 폐포 내의 녹농균의 수는 SE5 및 SE28을 접종한 개체 간의 차이는 없었으며, PBS를 접종한 개체 보단 적은 것으로 나타난다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종함에 따라, 개체의 호흡기 내의 병원성 세균의 생존율 또는 증식율을 감소시킬 수 있다.

[0094] 한편, 도 5c의 (b)를 참조하면, 녹농균 접종 48시간 후, 비강 내의 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 수는 SE5가 SE28보다 많은 것으로, 폐포 내의 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 수는 차이가 없는 것으로 나타난다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 증식 및 생존에 보다 열악할 수 있는 비강 내 환경에 향상된 생존 및 증식력을 가질 수 있으며, 이는 향상된 내재적 활성 즉, 프로테아제 및 뮤시나아제로부터 기인될 수 있다.

[0095] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 장시간, 호흡기 내에 생존 및 증식을 할 수 있으며, 이에 따른 병원성 세균에 대한 방어 기작 효과의 기간이 증가될 수 있다. 나아가, 비강 내에서 높은 생존 및 증식력을 가질 수 있음에 따라, 개체의 호흡기 계에 있어 1차적으로 병원성 세균에 대한 면역 효과를 향상시킬 수 있다.

[0096] 이상의 결과에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주는 숙주에게 병원성 세균에 대한 저항성을 부여할 수 있으며, 이에 따라, 병원성 세균으로부터 야기될 수 있는 다양한 질병에 대하여 예

방 및 치료효과를 가질 수 있다.

[0097] **본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 안정성 확인**

[0098] 이하에서는, 6 및 7을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주에 대한 안정성에 대하여 설명하도록 한다.

[0099] 먼저, 도 6을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 무균(GF) 마우스 모델의 생존율 결과가 도시된다.

[0100] 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5가 접종된 무균 마우스 개체의 경우, 생존율이 녹농균 접종 48시간까지 80 %를 유지하는 것으로 나타나는 반면에, SE5가 접종되지 않은 무균 마우스 개체의 경우, 녹농균 접종 24시간 이내에 모두 사망하는 것으로 나타난다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주는 무균 마우스의 생존력에 영향을 미치지 않으며, 병원성 세균에 대한 무균 마우스의 저항성을 부여할 수 있다.

[0101] 나아가, 도 7을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 안정성 확인에 대한 결과가 도시된다. 이때, 균주의 안정성은 개체 폐포 세척액(BALF) 내의 싸이토카인인 IL-1 및 IL-6의 분비를 통하여 확인하였다.

[0102] 먼저, 도 7의 (a)를 참조하면, PBS, SE5 및 SE28을 접종한 개체에 대한 IL-1 bepa의 농도는 8 내지 12 pg/ml로 통계적 차이없이 유사한 것으로 나타나며, 녹농균을 접종한 개체에 대한 IL-1 bepa의 농도는 500 내지 600 pg/ml로, 전술한 PBS, SE5 및 SE28을 접종한 개체보다 유의하게 높은 것으로 나타난다.

[0103] 또한, 도 7의 (b)를 참조하면, PBS, SE5 및 SE28을 접종한 개체에 대한 IL-6 의 농도는 20 내지 40 pg/ml로 통계적 차이없이 유사한 것으로 나타나며, 녹농균을 접종한 개체에 대한 IL-1 bepa의 농도는 900 내지 1000 pg/ml로, 전술한 PBS, SE5 및 SE28을 접종한 개체보다 유의하게 높은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0104] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 개체내에서 병원성 세균인 녹농균과 달리, 면역 반응을 야기시키지 않으며, PBS처럼 유해성을 갖지 않은 것을 의미할 수 있다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 개체에게 독성 및 유해성 없이 안정성을 가지며, 개체 내에서 공생될 수 있다.

[0105] **본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 숙주 면역 증강 활성**

[0106] 이하에서는 도 8a 내지 9b를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 숙주 면역 증강 활성에 대하여 설명하도록 한다.

[0107] 도 8a 내지 8c를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 면역 세포 활성에 대한 결과가 도시된다. 이때, 면역 세포 활성은 각 면역 세포를 형광 염색한 뒤 유세포 분석기를 통하여 확인하였다.

[0108] 먼저, 도 8a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 수지상 세포의 발현 결과가 도시된다. 수지상 세포(dendritic cell)의 발현은 SE5을 접종한 개체가 전체 면역 세포에 대하여 약 10 %를 차지하며, 이는 PBS 및 SE28을 접종한 개체보다 유의하게 가장 높은 것으로 나타난다($p<0.001$, $P<0.05$). 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 수지상 세포의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 2배 이상 증가된 것으로 나타난다.

[0109] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포(innate immune cells)인 수지상 세포의 발현을 향상시킬 수 있다.

[0110] 도 8b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 호중구의 발현 결과가 도시된다. 호중구(neutrophil)의 발현은 SE5을 접종한 개체가 전체 면역 세포에 대하여 약 13 %를 차지하며, 이는 PBS 및 SE28을 접종한 개체보다 유의하게 가장 높은 것으로 나타난다($p<0.001$, $P<0.05$). 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 호중구의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 6배 이상 증가된 것으로 나타난다.

[0111] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포인 호중구의 발현을 향상시킬 수 있다.

[0112] 도 8c를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 단핵구의 발현 결과가 도시된다. 단핵구(monocyte)의 마커인 CD11b(+)를 발현하는 세포의 발현은 SE5을 접종한 개체가 전체 면역 세포에 대하여 약 13 %를 차지하며, 이는 PBS 및 SE28을 접종한 개체보다 유의하게 가장 높은 것으로 나타난다($p<0.001$, $P<0.05$). 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 단핵구의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 12배 이상 증가된 것으로 나타난다.

[0113] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포인 단핵구의 발현을 향상시킬 수 있다.

[0114] 나아가, 도 9a 내지 9b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 면역 세포의 싸이토카인 분비 활성에 대한 결과가 도시된다. 이때, 싸이토카인은 TNF- α를 이용하여 측정하였으며, 종양괴사인자인 TNF- α(tumor necrosis factor)는 감염균에 의한 염증 반응의 매개자이며, 대식세포에서 주로 생성되는 싸이토카인이지만 염증 반응에서 큰 역할을 담당하는 호중구를 비롯하여 림프구, nk세포, 섬유모세포, 비만세포, 각질 세포 등의 다양한 세포에서도 생성될 수 있다. 나아가, 이러한 TNF- α는 항종양 활성, 항균활성, 분화 증식 조절 및 염증 조절 등의 다양한 기능을 수행할 수 있다.

[0115] 도 9a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 면역 세포의 싸이토카인 발현 결과가 도시된다. 먼저, 도 9a의 (a)를 참조하면, PBS 및 SE28을 접종한 개체 간 싸이토카인에 대한 발현의 차이는 없는 것으로 나타나나, SE5를 접종한 개체의 싸이토카인에 대한 발현은 PBS 및 SE28을 접종한 개체보다 제 2사분면의 TNF- α가 많아진 것으로 나타난다.

[0116] 보다 구체적으로, 도 9a의 (b)를 참조하면, SE25을 접종한 개체의 TNF-α를 발현하는 세포의 수는 전체 면역 세포에 대하여 약 5 %를 차지하는 것으로 나타나며, 이는 PBS 및 SE28을 접종한 개체보다 유의하게 가장 높은 것으로 나타난다($p<0.001$, $P<0.05$). 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 TNF- α을 발현하는 세포의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 5배 이상 증가된 것으로 나타난다.

[0117] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포의 싸이토카인의 발현을 향상시킬 수 있으며, 이를 통하여 2차적인 후천 면역 세포을 활성화시킬 수 있다.

[0118] 나아가, 도 9b를 참조하면, 전술한 도 9a의 싸이토카인을 분비하는 세포에 대한 선천 면역 세포의 비율에 대한 결과가 도시된다. PBS를 접종한 개체의 경우, 싸이토카인을 분비하는 세포에 대한 선천 면역 세포의 비율은 모두 유사한 것으로 나타나나, SE5를 접종한 개체의 경우, 싸이토카인을 분비하는 세포에 대한 선천 면역 세포의 비율은 단핵구(CD11b+ high) 및 호중구(neutrophil)이 가장 높은 것으로 나타난다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포 중 단핵구(CD11b+ high) 및 호중구(neutrophil)의 싸이토카인 분비를 가장 많이 활성화시킬 수 있다.

[0119] 이상의 결과에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주는 개체의 선천 면역 세포의 수를 증가시키고, 이의 싸이토카인의 분비 활성을 향상시킴에 따라, 개체에게 향상된 면역 증강 활성을 제공할 수 있다.

[0120] **본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 항균 활성 및 이에 따른 감염성 질병 예방 및 치료 효과 확인**

[0121] 이하에서는, 도 10 내지 11을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 항균 활성 및 이에 따른 감염성 질병 예방 및 치료 효과에 대하여 설명하도록 한다.

[0122] 도 10을 참조하면, 병원성 균주 감염에 따른 싸이토카인 분비 및 병원성 균주의 생존력에 대한 결과가 도시된다. 이때, 싸이토카인 분비 및 병원성 균주의 생존력에 대한 측정은 SE5 또는 SE28를 접종한 이후, 병원성 세균에 대한 감염 12시간 뒤에 측정되었다. 나아가, 싸이토카인은 IL-1(beta) 및 IL-6을 이용하여 측정하였으며, IL-1(interleukin-1)은 TNF- α와 비슷하게 감염이나 자극에 대한 개체의 염증 반응 매개자로서, 미생물을 비롯한 여러 가지 생성 유도 물질의 자극을 통하여 단핵구, 대식세포, 각질세포, NK세포, T세포, B세포, 내피세포, 비만세포, 호중구, 섬유 모세포, 신경세포 등의 다양한 세포들로부터 생성될 수 있다. 나아가, IL-

6(interleukin-6)은 선천 면역과 후천 면역 모두에서 작용하는 다기능성 매개자이며, 림프성 혹은 비림프성 세포 즉, 단핵구, B세포, T세포, 혈관내피세포, 섬유모세포, 피부각질세포 등의 다양한 세포에서 생성될 수 있다. 이러한, 싸이토카인은 적정량으로 분비될 경우, 병원성 세균에 대한 저항성을 부여하지만, 과다하게 분비될 경우, 싸이토카인이 개체의 정상 세포를 공격하여 정상 세포들의 DNA를 변형시키는 2차 감염인 싸이토카인 폭풍(cytokine storm)을 야기할 수 있다.

[0123] 먼저, 도 10의 (a) 및 (b)를 참조하면, 병원성 세균의 감염에 따른 IL-1(beta)의 분비량은 SE5를 접종한 개체가 약 0.3 ng/ml로, 유의하게 가장 적은 것으로 나타나며($p<0.001$), 이와 마찬가지로, IL-6의 분비량도 SE5를 접종한 개체가 약 0.3 ng/ml로, 유의하게 가장 적은 것으로 나타난다 $p<0.001$).

[0124] 나아가, 도 10의 (c)를 참조하면, 병원성 세균의 생존율은 SE5를 접종한 개체가 약 2.3 log cfu/ml로, 유의하게 가장 적은 것으로 나타난다($p<0.001$).

[0125] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 싸이토카인 폭풍을 야기하지 않으며, 최소한의 싸이토카인을 분비하며 가장 효과적으로 병원성 세균의 생존율을 감소시킬 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 결국, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 면역 반응에 대한 부작용을 최소한으로 감소시킬 수 있다.

[0126] 나아가, 도 11a를 참조하면, 병원성 세균을 감염시킨 후, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 수지상 세포의 발현 결과가 도시된다. 수지상 세포(dendritic cell)의 발현은 SE5을 접종한 개체가 전체 면역 세포에 대하여 약 11 %를 차지하며, 가장 높은 것으로 나타난다. 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 수지상 세포의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 2배 이상 증가된 것으로 나타난다.

[0127] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포인 수지상 세포의 발현을 향상시킬 수 있다.

[0128] 나아가, 도 11b를 참조하면, 병원성 세균을 감염시킨 후, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 호중구의 발현 결과가 도시된다. 호중구(neutrophil)의 발현은 SE5을 접종한 개체가 전체 면역 세포에 대하여 약 35 %를 차지하며, 가장 높은 것으로 나타난다. 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 호중구의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 1.5배 이상 증가된 것으로 나타난다. 나아가, 병원성 세균을 감염시킨 후, 발현된 호중구의 발현율은 전술한 도 8b에서의 발현율 보다 많은 것으로 나타난다.

[0129] 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 개체에게 1차적으로 선천 면역 세포인 호중구를 증가시켜, 백신과 같은 병원성 세균 및 외부 자극에 대한 예방 효과를 부여하고(warm up), 이에 따라, 2차적으로 병원성 세균에 대한 면역 반응을 향상(boosting)시킬 수 있다.

[0130] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포인 호중구의 발현을 향상시켜, 이에 따른 2차적인 후천 면역 반응을 더욱 증진시킬 수 있으며, 이에 따른 개체의 면역 반응을 보다 효율적으로 향상시킬 수 있다.

[0131] 나아가, 도 11c를 참조하면, 병원성 세균을 감염시킨 후, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주의 이식에 따른 단핵구의 발현 결과가 도시된다. 단핵구(monocyte)의 마커인 CD11b(+)를 발현하는 세포의 발현은 SE5을 접종한 개체가 전체 면역 세포에 대하여 약 13 %를 차지하며, 가장 높은 것으로 나타난다. 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종한 개체의 단핵구의 수는 PBS를 접종한 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5를 접종하지 않은 개체보다 1.4배 이상 증가된 것으로 나타난다. 나아가, 병원성 세균을 감염시킨 후, 발현된 단핵구(monocyte)의 마커인 CD11b(+)를 발현하는 세포의 발현율은 전술한 도 8c에서의 발현율 보다 많은 것으로 나타난다.

[0132] 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 개체에게 1차적으로 단핵구(monocyte)의 마커인 선천 면역 세포인 CD11b(+)를 발현하는 세포를 증가시켜, 백신과 같은 병원성 세균 및 외부 자극에 대한 예방 효과를 부여하고(warm up), 이에 따라, 2차적으로 병원성 세균에 대한 면역 반응을 향상(boosting)시킬 수 있다.

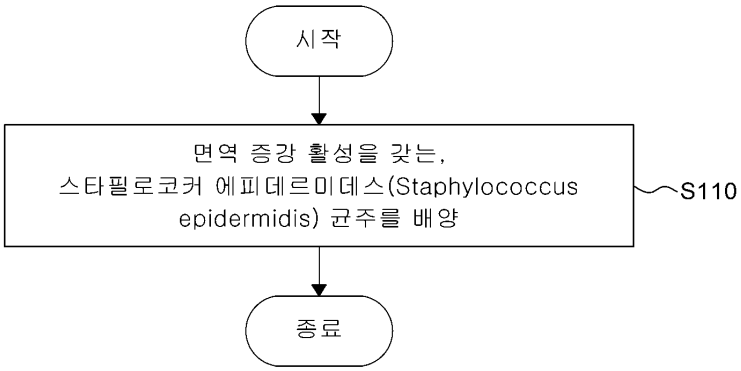
[0133] 이에, 본 발명의 일 실시예에 따른 스타필로코커스 에피데르미데스 균주인 SE5는 선천 면역 세포인 단핵구의 발현을 향상시켜, 이에 따른 2차적인 후천 면역 반응을 더욱 증진시킬 수 있으며, 이에 따른 개체의 면역 반응을 보다 효율적으로 향상시킬 수 있다.

[0134] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실 시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.

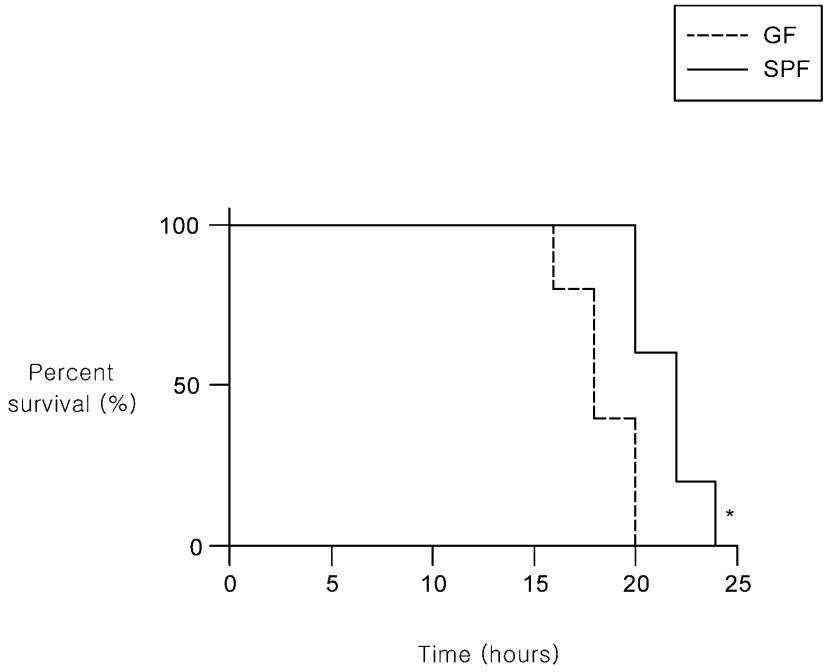
[0135] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명 의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범 위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

## 도면

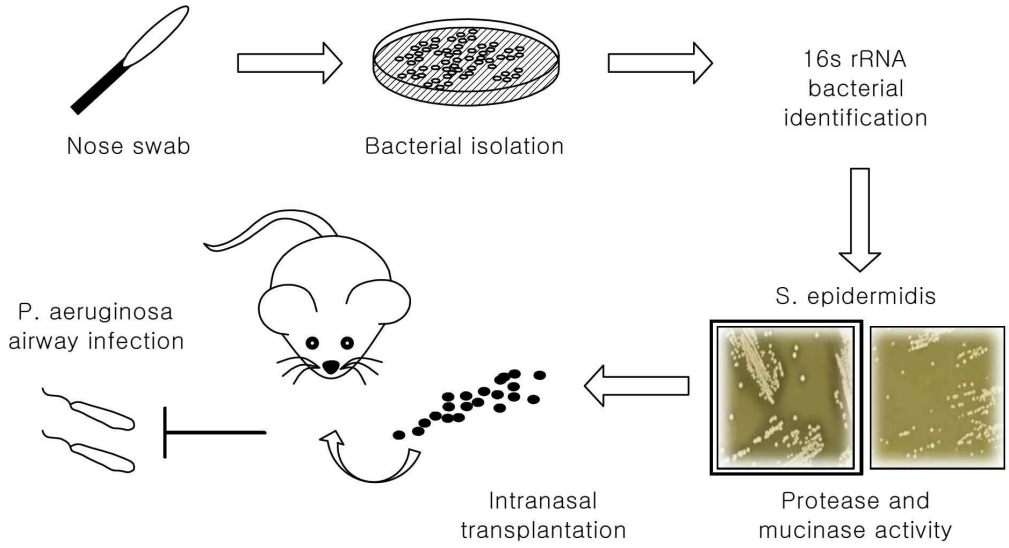
### 도면1



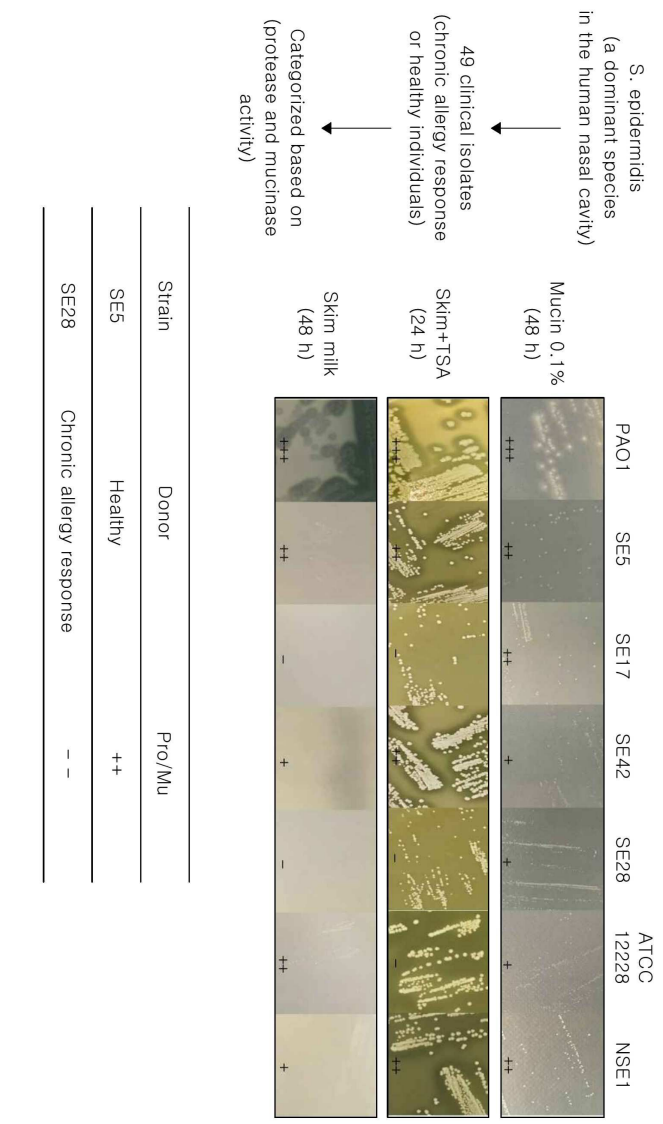
도면2


GF
SPF
100
50
0
Percent
survival (%)
0
5
10
15
20
25
*
Time (hours)

도면3a

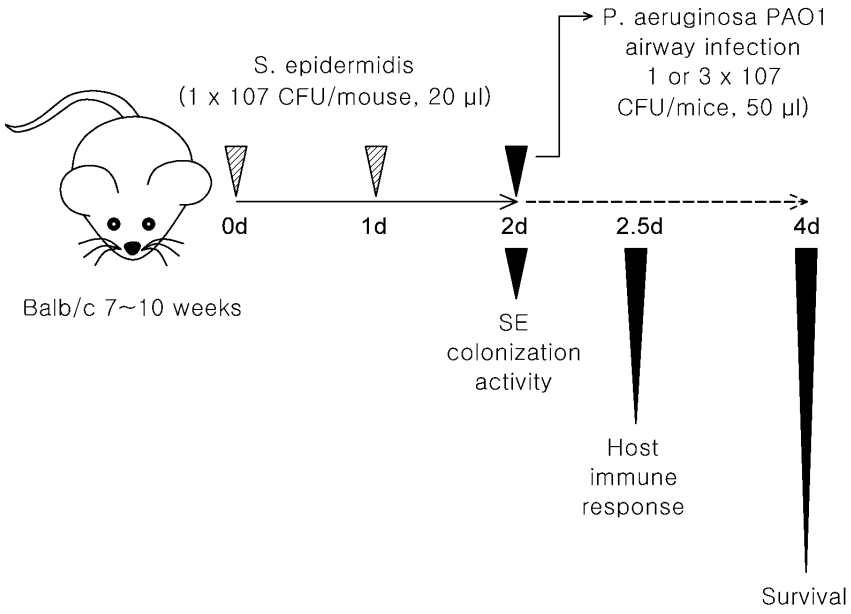

Nose swab
Bacterial isolation
16s rRNA
bacterial
identification
S. epidermidis
P. aeruginosa
airway infection
Intranasal
transplantation
Protease and
mucinase activity

도면3b

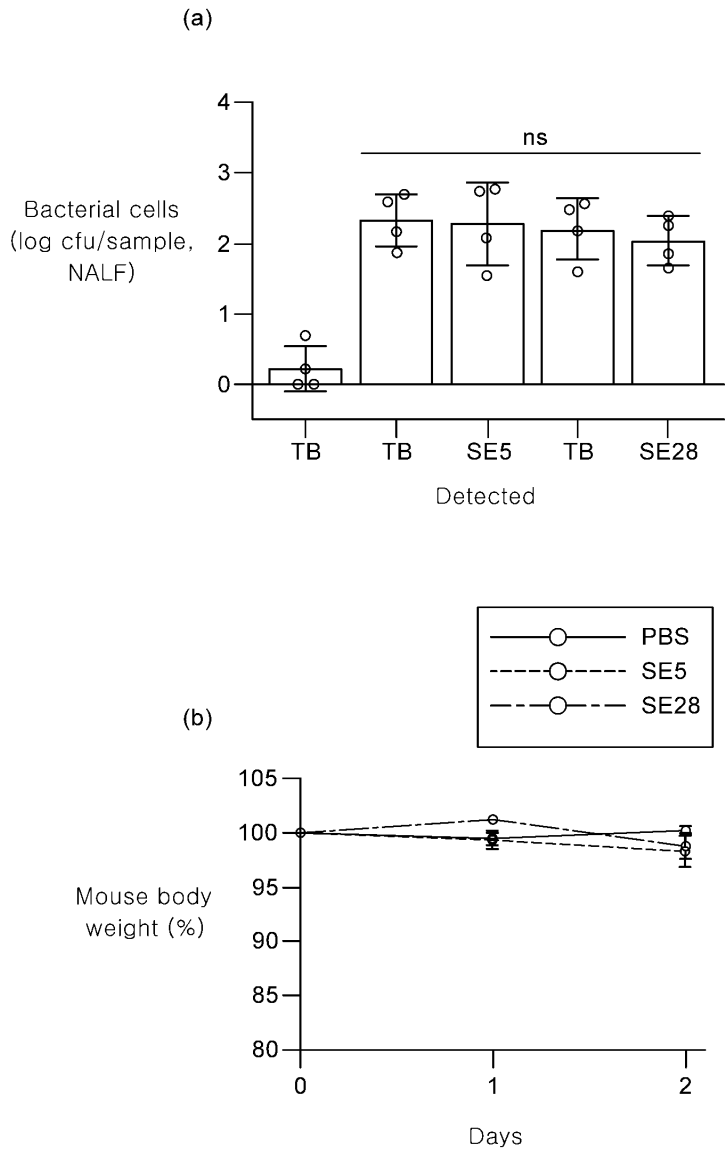



| Strain | Donor | Pro/Mu |
|---|---|---|
| SE5 | Healthy | ++ |
| SE28 | Chronic allergy response | - - |

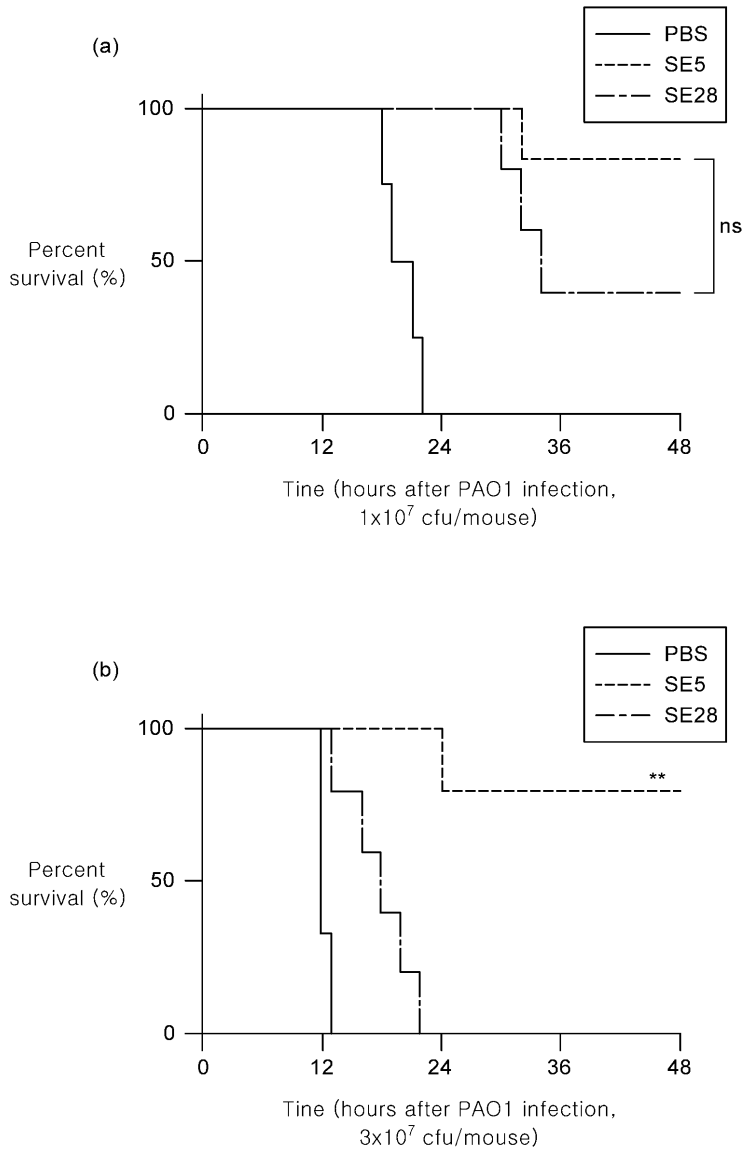
도면4


P. aeruginosa PAO1
airway infection
1 or 3 x 107
CFU/mice, 50 μl)
S. epidermidis
(1 x 107 CFU/mouse, 20 μl)
0d
1d
2d
2.5d
4d
Balb/c 7~10 weeks
SE
colonization
activity
Host
immune
response
Survival

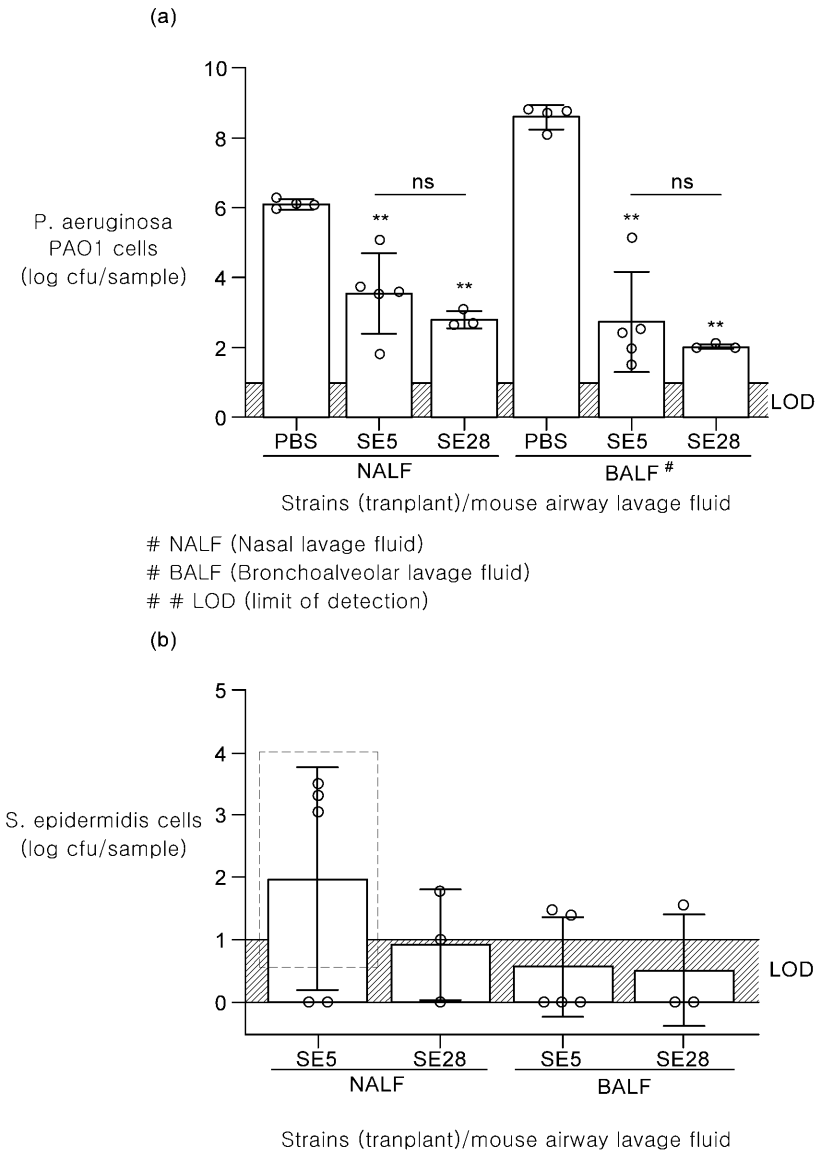
도면5a


(a)
Bacterial cells
(log cfu/sample,
NALF)
4
3
2
1
0
ns
TB
TB
SE5
TB
SE28
Detected
PBS
SE5
SE28
(b)
Mouse body
weight (%)
105
100
95
90
85
80
0
1
2
Days

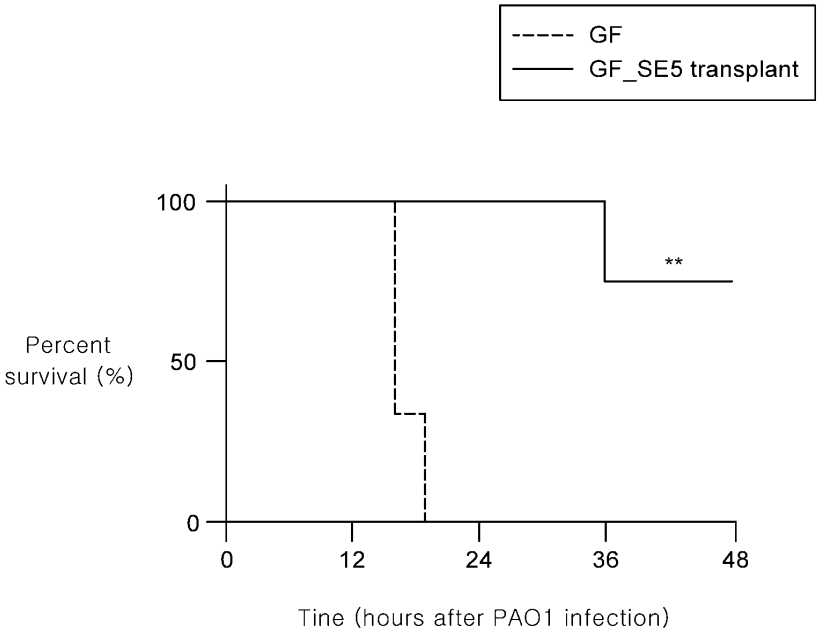
도면5b


(a)
PBS
SE5
SE28
100
50
0
Percent survival (%)
ns
0
12
24
36
48
Tine (hours after PAO1 infection, 1x10^7 cfu/mouse)
(b)
PBS
SE5
SE28
100
50
0
Percent survival (%)
**
0
12
24
36
48
Tine (hours after PAO1 infection, 3x10^7 cfu/mouse)

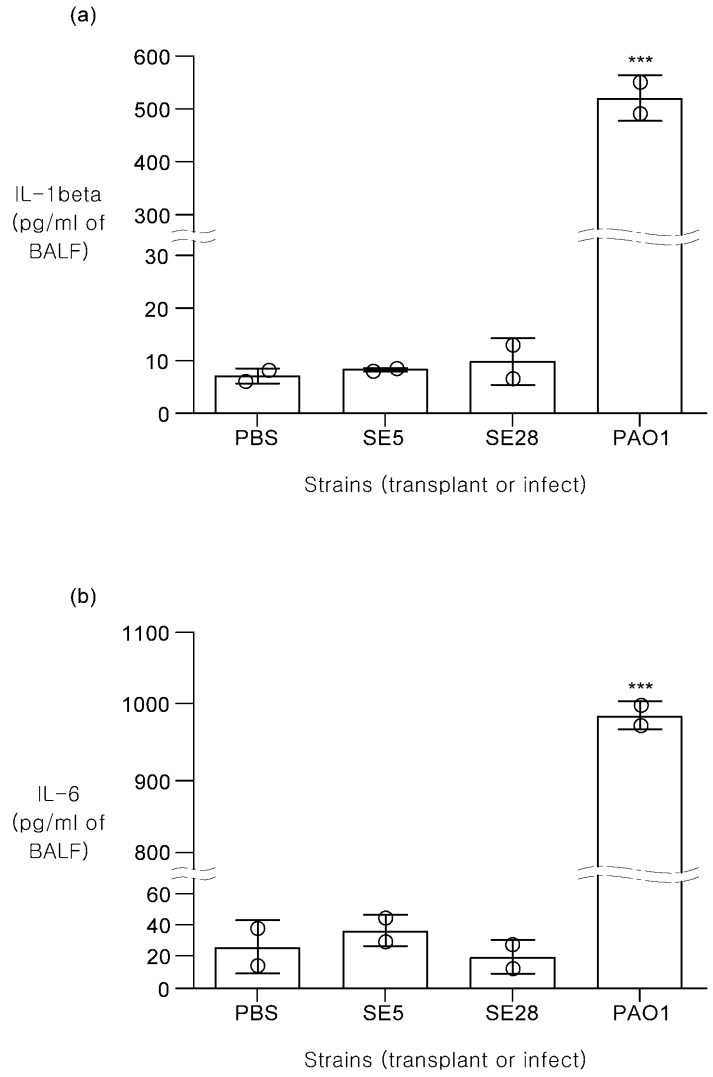
도면5c


(a)
P. aeruginosa
PAO1 cells
(log cfu/sample)
10
8
6
4
2
0
ns
ns
**
**
**
**
LOD
PBS
SE5
SE28
PBS
SE5
SE28
NALF
BALF #
Strains (tranplant)/mouse airway lavage fluid
# NALF (Nasal lavage fluid)
# BALF (Bronchoalveolar lavage fluid)
# # LOD (limit of detection)
(b)
S. epidermidis cells
(log cfu/sample)
5
4
3
2
1
0
LOD
SE5
SE28
SE5
SE28
NALF
BALF
Strains (tranplant)/mouse airway lavage fluid

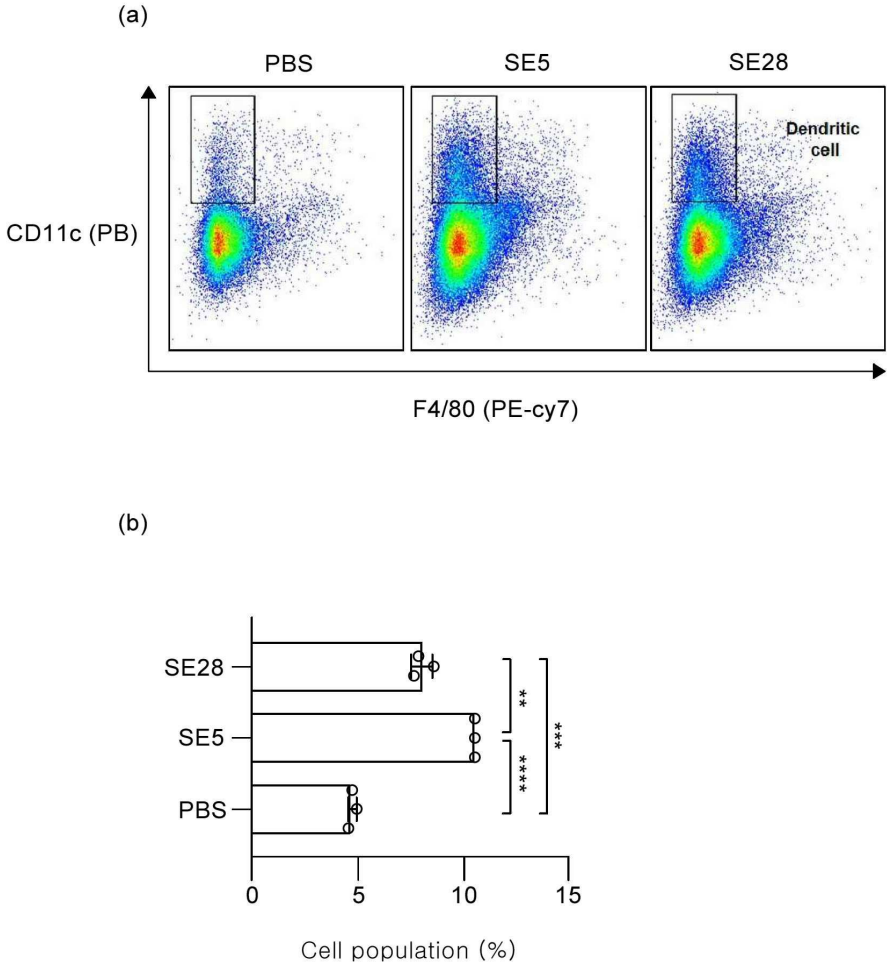
도면6


GF
GF_SE5 transplant
100
50
0
Percent survival (%)
**
0
12
24
36
48
Tine (hours after PAO1 infection)

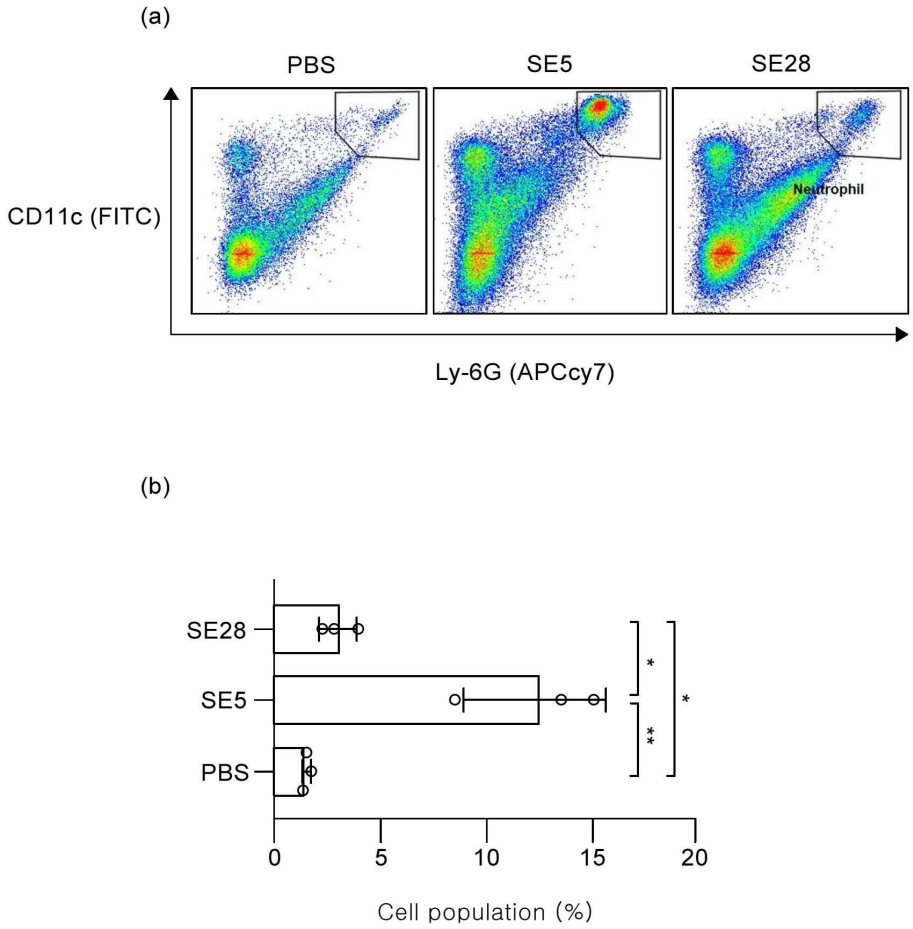
도면7


(a)
IL-1beta (pg/ml of BALF)
600
500
400
300
30
20
10
0
***
PBS
SE5
SE28
PAO1
Strains (transplant or infect)
(b)
IL-6 (pg/ml of BALF)
1100
1000
900
800
60
40
20
0
***
PBS
SE5
SE28
PAO1
Strains (transplant or infect)

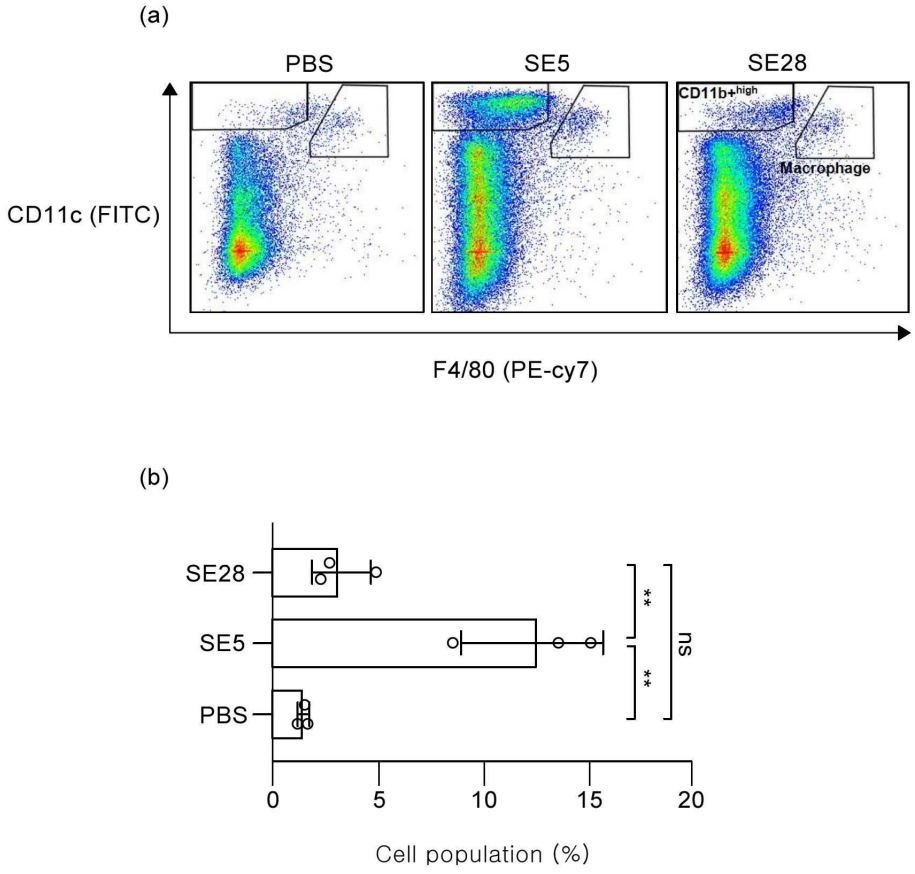
도면8a


(a)
PBS
SE5
SE28
Dendritic cell
CD11c (PB)
F4/80 (PE-cy7)
(b)
SE28
SE5
PBS
**
****
***
0
5
10
15
Cell population (%)

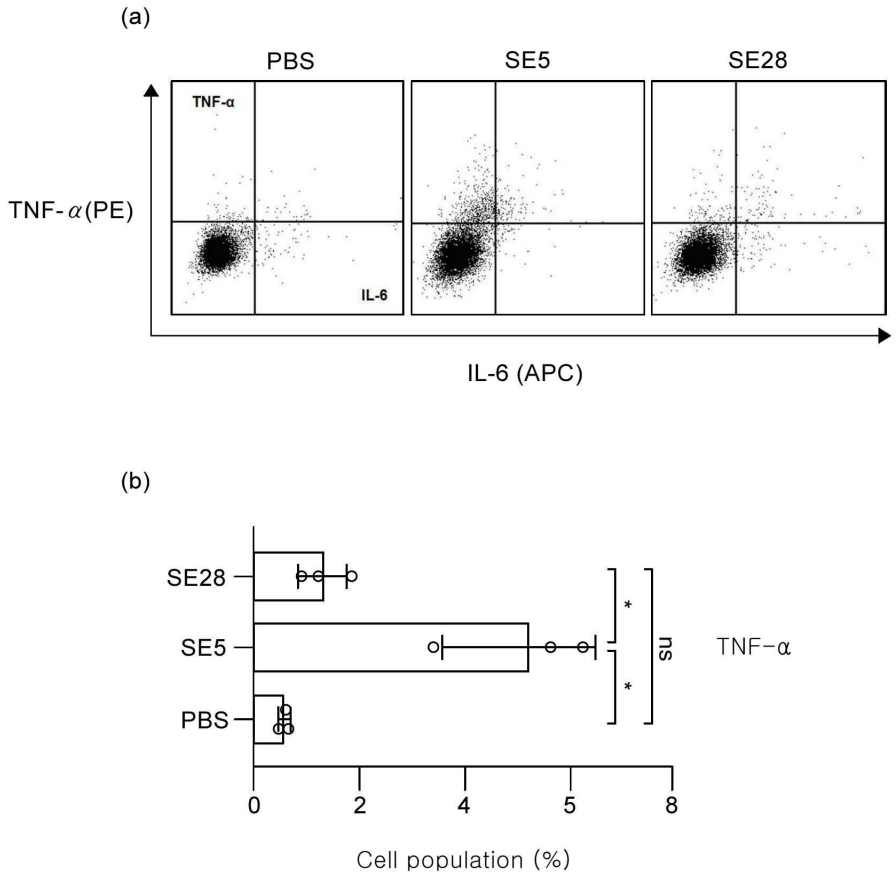
도면8b


(a)
PBS
SE5
SE28
CD11c (FITC)
Neutrophil
Ly-6G (APCcy7)
(b)
SE28
SE5
PBS
*
**
*
0
5
10
15
20
Cell population (%)

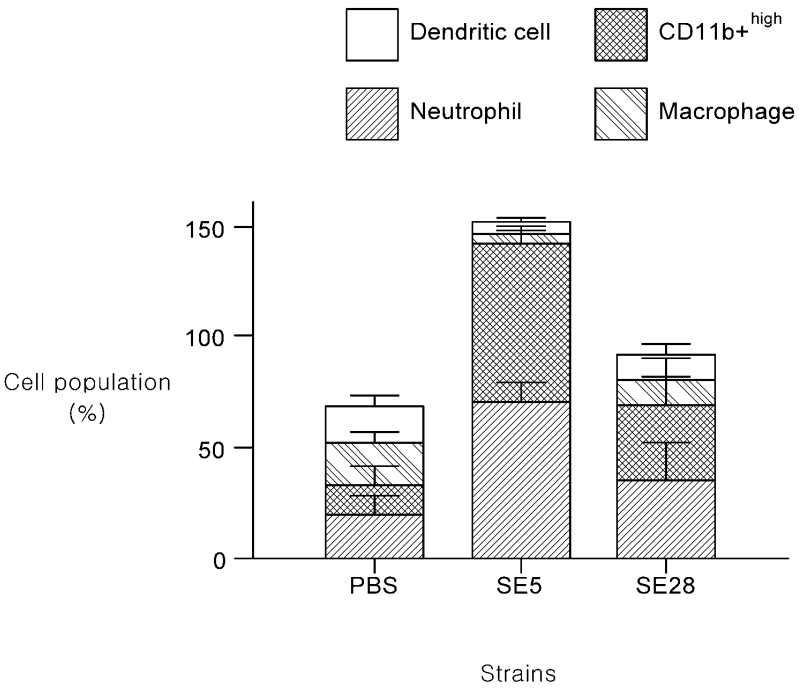
도면8c


(a)
PBS
SE5
SE28
CD11b+high
Macrophage
CD11c (FITC)
F4/80 (PE-cy7)
(b)
SE28
SE5
PBS
**
**
ns
0
5
10
15
20
Cell population (%)

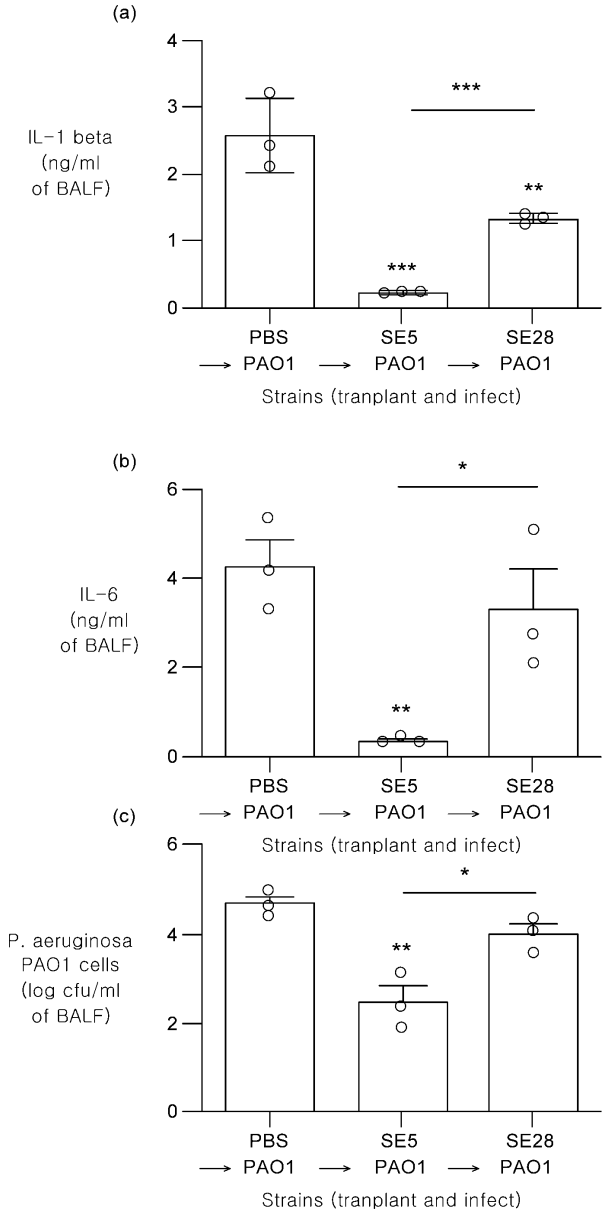
도면9a


(a)
PBS
SE5
SE28
TNF-α
IL-6
TNF-α(PE)
IL-6 (APC)
(b)
SE28
SE5
PBS
*
*
ns
TNF-α
0
2
4
5
8
Cell population (%)

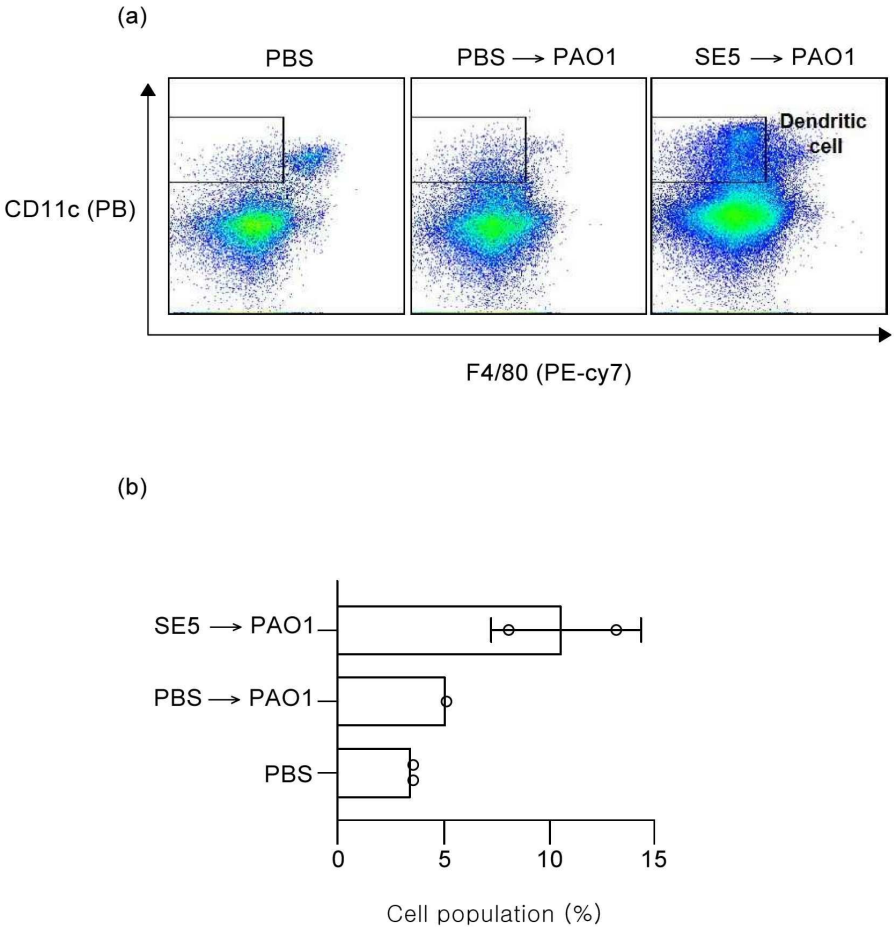
도면9b


Dendritic cell
CD11b+high
Neutrophil
Macrophage
150
100
50
0
Cell population (%)
PBS
SE5
SE28
Strains

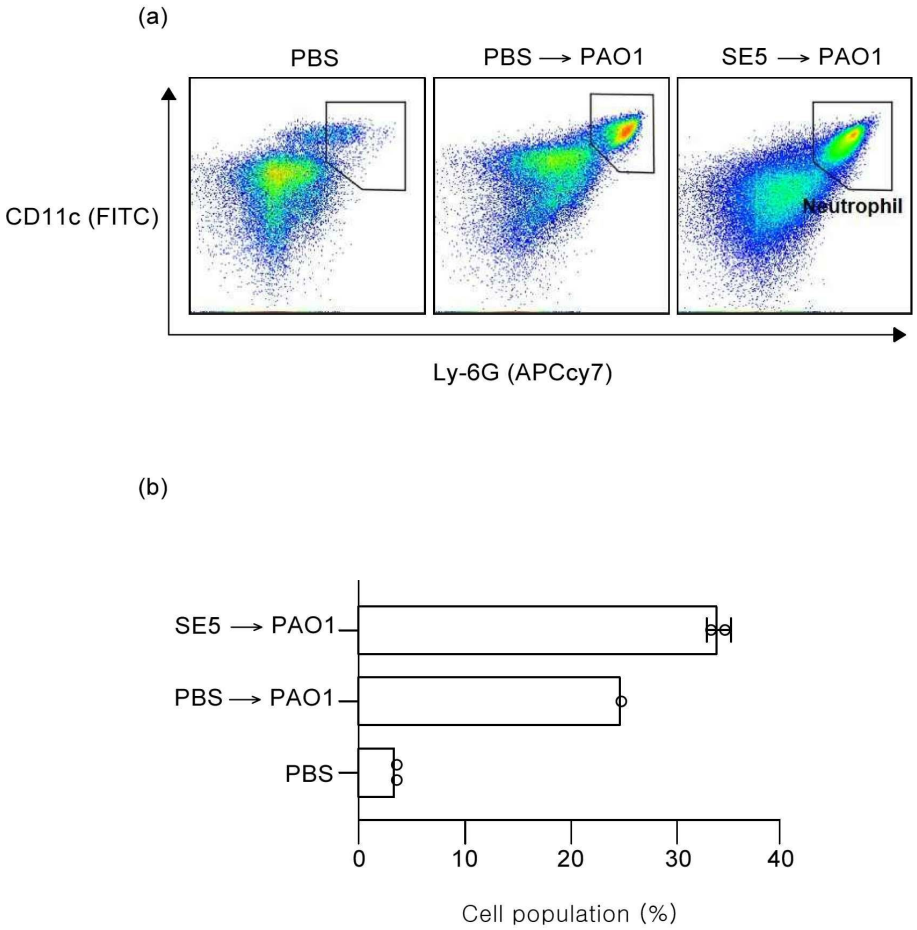
도면10


(a)
IL-1 beta
(ng/ml
of BALF)
4
3
2
1
0
***
**
***
PBS
PAO1
SE5
PAO1
SE28
PAO1
Strains (tranplant and infect)
(b)
IL-6
(ng/ml
of BALF)
6
4
2
0
*
**
PBS
PAO1
SE5
PAO1
SE28
PAO1
Strains (tranplant and infect)
(c)
P. aeruginosa
PAO1 cells
(log cfu/ml
of BALF)
6
4
2
0
*
**
PBS
PAO1
SE5
PAO1
SE28
PAO1
Strains (tranplant and infect)

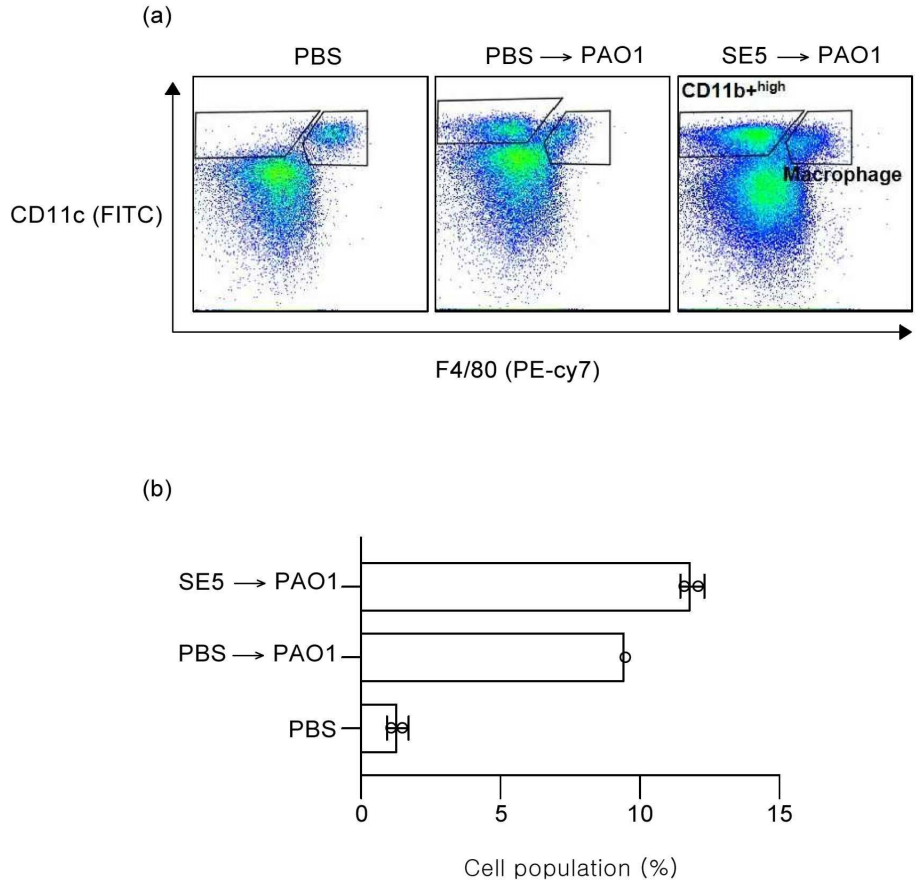
도면11a


(a)
PBS
PBS → PAO1
SE5 → PAO1
Dendritic cell
CD11c (PB)
F4/80 (PE-cy7)
(b)
SE5 → PAO1
PBS → PAO1
PBS
0
5
10
15
Cell population (%)

도면11b


(a)
PBS
PBS → PAO1
SE5 → PAO1
CD11c (FITC)
Neutrophil
Ly-6G (APCcy7)
(b)
SE5 → PAO1
PBS → PAO1
PBS
0
10
20
30
40
Cell population (%)

도면11c


(a)
PBS
PBS → PAO1
SE5 → PAO1
CD11b+high
Macrophage
CD11c (FITC)
F4/80 (PE-cy7)
(b)
SE5 → PAO1
PBS → PAO1
PBS
0
5
10
15
Cell population (%)