

명세서

발명의 명칭: 락토바실러스 파라카제이 유래 소포 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 락토바실러스 파라카제이 유래 소포 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 자세하게는 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 염증질환 및 암 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2018년 12월 31일에 출원된 한국특허출원 제10-2018-0174027호 및 2019년 4월 25일에 출원된 한국특허출원 제10-2019-0048671호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

배경기술

- [4] 21세기에 들어서면서 과거 전염병으로 인식되던 급성 감염성 질환의 중요성은 감소된 반면, 만성질환에 의한 삶의 질 감소와 인간 수명을 결정하는 주요 질환으로 질병 패턴이 바뀌었다. 상기 만성질환은 면역기능 이상을 동반한 만성 염증을 특징으로 하며, 이로 인하여 발병되는 다양한 만성염증질환, 암 등의 질환이 국민보건에 큰 문제가 되고 있다.
- [5] 염증(inflammation)은 세포 및 조직의 손상이나 감염에 대한 국부적 또는 전신적인 방어기작으로, 주로 면역계를 이루는 체액성 매개체(humoral mediator)가 직접 반응하거나, 국부적 또는 전신적 작동 시스템(effector system)을 자극함으로써 일어나는 연쇄적인 생체반응에 의해 유발된다. 주요 염증성 질환으로는 위염, 염증성 장염 등의 소화기 질환, 치주염 등의 구강 질환, 천식, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 비염 등의 호흡기 질환, 아토피 피부염, 탈모, 건선 등의 피부 질환, 퇴행성관절염, 류마티스 관절염 등과 같은 관절염, 그리고 암 등이 알려져 있다.
- [6] 만성염증질환을 치료 또는 예방하기 위하여 사용되고 있는 일반적인 조성물로는 크게 스테로이드성과 비스테로이드성 조성물로 구분되며, 이중 대부분이 여러 가지 부작용을 수반하는 경우가 많다. 따라서, 최근에는 만성염증질환의 주요 원인으로 알려진 전염증성 사이토카인인 TNF- α 억제제에 대한 관심이 증가되고 있는 추세이다.
- [7] 그러나 아직까지는 낮은 부작용을 가지고, TNF- α 의 발현을 효과적으로 억제하여 만성염증질환의 예방 및 치료에 실질적으로 사용될 수 있는 약물의 개발은 미비한 실정이며, 암 치료제 역시 동일한 실정이다.

[8]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 염증질환 및 암 개선, 예방 또는 치료용 조성물 등을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [10] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

[11]

과제 해결 수단

- [12] 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 염증질환 또는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [13] 또한, 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 염증질환 또는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [14] 또한, 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 염증질환 또는 암의 예방 또는 치료용 흡입제 조성물을 제공한다.
- [15] 또한, 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 염증질환 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.
- [16] 본 발명의 상기 염증질환은 TNF- α 또는 IL-1 β 에 의해 매개되는 질환으로, 염증성 장염(급성 장염, 만성 장염 등), 위염, 천식, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 비염, 아토피피부염, 탈모, 건선, 퇴행성관절염, 및 류마티스 관절염을 포함하지만, 염증 반응으로 인하여 발생하는 질환이라면 이에 제한되지 않는다.
- [17] 본 발명의 상기 암은 대장암, 위암, 폐암, 간암, 담도암, 췌장암, 유방암, 난소암, 신장암, 방광암, 및 전립선암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [18] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 소포는 바람직하게는 평균 직경이 10 내지 300 nm이나, 락토바실러스 파라카제이로부터 자연적으로 또는 인공적으로 분비 또는 분리된 소포라면 이에 제한되지 않는다.
- [19] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 소포는 락토바실러스 파라카제이의 배양액 또는 락토바실러스 파라카제이를 첨가하여 배양한 식품에서 분리할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [20] 또한 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증질환 또는 암의 치료방법을 제공한다.
- [21] 또한 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 조성물의 염증질환 또는 암의 예방 및/또는 치료 용도를

제공한다.

- [22] 또한 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포의 염증질환 및/또는 암에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용도를 제공한다.

[23]

발명의 효과

- [24] 본 발명에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 다양한 만성염증질환의 인자로 알려져 있는 전염증성 사이토카인인 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ 등의 발현을 효과적으로 억제할 수 있기 때문에, 낮은 부작용을 가지는 다양한 만성염증질환 및 암의 개선, 예방, 또는 치료제로서 폭넓게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[25]

도면의 간단한 설명

- [26] 도 1a 및 도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

- [27] 도 2a 및 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 세포독성 및 염증 유발 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [28] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 항염증 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [29] 도 4a 및 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 LPS 유도 염증 반응 억제 효과를 qRT-PCR로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [30] 도 5a 및 도 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 LPS 유도 염증 반응 억제 효과를 웨스턴 블롯팅으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [31] 도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 일 실시예에 따른 DSS 유도 대장염에서 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 염증 반응 억제 효과를 조직학적 분석 방법을 통하여 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [32] 도 7a 내지 도 7d는 본 발명의 일 실시예에 따른 DSS 유도 대장염에서 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 염증 반응 억제 효과를 qRT-PCR로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [33] 도 8a 및 도 8b는 본 발명의 일 실시예에 따른 DSS 유도 대장염에서 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 염증 반응 억제 효과를 웨스턴 블롯팅으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [34] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 암세포를 이식하여 만든 암 모델에서 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 경구 투여한 후 시간에 따른 암의 크기를 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

[35]

발명의 실시를 위한 형태

- [36] 본 발명에서는 락토바실러스 파라카제이 유래 소포가 염증 반응과 관련된 다양한 인자의 발현을 효과적으로 억제하여, 염증 질환에서 현저한 치료 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 다양한 만성염증질환 및 암의 개선, 예방, 치료 용도로서 다양하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.
- [37] 본 명세서에 있어서, "소포(extracellular vesicle)"란 다양한 세균에서 분비되는 나노 크기의 막으로 된 구조물을 의미하며, 본 발명에서는 락토바실러스 파라카제이로부터 자연적으로 분비되거나, 인공적으로 생산된 막으로 된 모든 구조물을 총칭한다. 상기 소포는 락토바실러스 파라카제이 균체를 포함하는 배양액을 원심분리, 초고속원심분리, 고압처리, 압출, 초음파분해, 세포 용해, 균질화, 냉동-해동, 전기천공, 기계적 분해, 화학물질 처리, 필터에 의한 여과, 겔 여과 크로마토그래피, 프리-플로우 전기영동, 및 모세관 전기영동으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 방법을 사용하여 분리할 수 있다. 또한, 불순물의 제거를 위한 세척, 수득된 소포의 농축 등의 과정을 추가로 포함할 수 있다.
- [38] 본 명세서에 있어서, "염증질환(inflammation disease)"이란 체내의 염증 반응에 의하여 유발되는 질환을 의미하며, 대표적인 예로는, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 비염 등의 호흡기계 염증질환; 아토피피부염, 건선, 여드름, 접촉피부염, 탈모 등의 피부 염증질환; 위염, 소화기궤양, 염증성장염(급성 장염, 크론병, 염증성장질환, 베체트 대장염, 궤양성 대장염, 세균성 대장염 등) 등의 소화기 염증질환; 질염; 골관절염, 류마티스관절염 등의 관절염; 및 이의 합병증 등을 포함한다. 또한, 상기 염증성 질환은 일반적인 염증성 질환 이외에도, 염증 반응과 관련된 대사질환을 포함하는 의미로 사용되며, 예컨대, 당뇨병, 비만, 간염, 간경화증 등을 포함한다.
- [39] 본 명세서에 있어서, "예방(prevention)"이란 본 발명에 따른 식품, 화장품, 흡입제, 또는 약물 조성물의 투여에 의해 염증질환 및 암을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [40] 본 명세서에 있어서, "치료(treatment)"란 본 발명에 따른 식품, 화장품, 흡입제, 또는 약물 조성물의 투여에 의해 염증질환 및 암의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [41] 본 명세서에 있어서, "개선(improvement)"이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [42] 본 명세서에 있어서, "개체(individual)"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [43] 본 명세서에 있어서, "약학적 조성물(pharmaceutical composition)"이란 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라

산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구투여시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 유효제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.

[44] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 유효제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[45] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

[46] 본 발명의 약학적 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50 mg/kg 또는 0.001 내지 50 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형화될 수 있다.

[47] 본 발명에 있어서 상기 식품 조성물은, 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 사용할 수 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료의 형태로 사용할 수 있다. 상기 식품 조성물은

건강기능식품 조성물을 포함한다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 양은, 일반적으로 본 발명의 식품 조성물의 경우 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물의 경우 100 mL를 기준으로 0.02 내지 10g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다. 본 명세서에 있어서, 건강기능식품이란 인체에 유용한 기능을 가지는 원료나 성분을 사용해 제조 및/또는 가공되는 식품으로써, 일반적인 식품과 비교하여 그 성분에 특징이 있어 보다 적극적인 건강 유지, 또는 목적 또는 기대 효과를 갖는 식품을 말한다.

- [48] 본 발명의 식품 조성물은 당업계에 통상적인 식품첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 증진제, 안정화제 등을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 식품 조성물은 필수 성분으로서, 상기 락토바실러스 파라카제이 유래 소포 외에 첨가되는 성분에는 특별한 제한은 없으며 통상의 식품과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.
- [49] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [50] 본 발명에 있어서, 화장료 조성물(cosmetic composition)은 상기 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 조성물 총 중량에 대하여 0.0005 내지 50 중량% 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 상기 락토바실러스 파라카제이 유래 소포에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [51] 본 발명의 화장료 조성물로 제조되는 화장품은 일반적인 유화 제형 및 가용화 제형의 형태로 제조할 수 있다. 유화 제형의 화장품으로는 영양화장수, 크림, 에센스 등이 있으며, 가용화 제형의 화장품으로는 유연화장수가 있다. 또한, 피부 과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기제를 함유함으로써 피부과학 분야에서 통상적으로 사용되는 국소적용 또는 전신 적용할 수 있는 보조제 형태로 제조될 수 있다.

- [52] 적합한 화장품의 제형으로는 예를 들면, 용액, 겔, 고체 또는 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포솜), 비이온형의 소낭 분산제의 형태, 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱(conceal stick)의 형태로 제공될 수 있다. 또한, 포말(foam)의 형태 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 제조될 수 있다.
- [53] 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온 봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 또는 피부과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 그리고, 상기의 성분들은 피부과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [54] 본 발명의 화장료 조성물을 첨가할 수 있는 제품으로는, 예를 들어, 수렴화장수, 유연화장수, 영양화장수, 각종 크림, 에센스, 팩, 파운데이션 등과 같은 화장품류와 클렌징, 세안제, 비누, 트리트먼트, 미용액 등이 있다.
- [55] 본 발명의 화장료 조성물의 구체적인 제형으로서는 스킨로션, 스킨 소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 맛사지크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드크림, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 샴푸, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션, 바디클렌저, 유액, 프레스파우더, 루스파우더, 아이새도 등의 제형을 포함한다.
- [56] 본 발명의 흡입제 조성물에서 유효성분을 흡입제에 그대로 첨가하거나 다른 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 치료용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [57] 또한 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증질환 또는 암의 치료방법을 제공한다.
- [58] 또한 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는 조성물의 염증질환 또는 암의 예방 및/또는 치료 용도를 제공한다.
- [59] 또한 본 발명은 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포의 염증성 질환 또는 암에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용도를 제공한다.
- [60] 본 발명에서 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [61] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다

구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

- [62] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[63]

[64] **[실시예]**

[65] **실시예 1: 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 분리**

- [66] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포(extracellular vesicle; EV)를 분리하기 위하여, 락토바실러스 파라카제이를 MRS(de Man-Rogosa and Sharpe) 배지에 접종하고 37 °C에서 200 rpm으로 흡광도(OD_{600nm})가 1.0 내지 1.5가 될 때까지 배양한 후에, LB(Luria Bertani) 배지에 재접종하여 배양하였다. 그리고 균체가 포함되어 있는 배양액을 회수하여 10,000 g로 4 °C에서 20 분 동안 원심분리하여 균체를 제거된 상층액을 획득하였다. 획득된 상층액은 다시 0.22 µm의 필터를 이용하여 여과시키고, 여과시킨 상층액은 100 kDa Pellicon 2 Cassette 필터 멤브레인(Merck Millipore)과 MasterFlex pump system(Cole-Parmer)을 이용하여 50 mL 이하의 부피로 농축하였다. 농축시킨 상층액은 다시 0.22 µm의 필터를 이용하여 여과시켜, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 분리하였다. 상층액에 포함되어 있는 단백질의 양은 Pierce BCA Protein Assay kit(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 측정하였다. 그리고 분리된 소포는 JEM1011 투과전자현미경(TEM, JEOL) 및 Zetasizer Nano ZS(Malvern Instruments)를 이용하여 관찰하였다. 대조군으로는 대장균 유래 소포를 동일한 방법으로 분리하였다. 그 결과는 도 1a 및 도 1b에 나타내었다.

- [67] 도 1a 및 도 1b에 나타난 바와 같이, 락토바실러스 파라카제이의 배양액으로부터 분리된 소포의 평균 직경은 34.22 nm이며, 정상적으로 소포가 분리되었다는 것을 확인하였다.

[68]

[69] **실시예 2: 락토바실러스 파라카제이의 균체 준비**

- [70] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포와 균체를 비교하기 위하여, 락토바실러스 파라카제이 균체를 준비하였다. 보다 자세하게는, 실시예 1과 동일한 방법으로 배양된 락토바실러스 파라카제이 균체를 70 °C에서 1 시간 동안 열처리한 후에 10,000 g로 4 °C에서 20 분 동안 원심분리하여 상층액이 제거된 열에 의해 불활성화된 균체를 획득하였다. 그리고 균체를 다시 인산염완충용액(phosphate buffered saline; PBS)을 이용하여 재부유시킨 후에 Pierce BCA Protein Assay kit(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 단백질의 양을 측정하였다.

[71]

[72] **실시예 3: 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 염증 유발 효과 확인**

- [73] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포가 염증 세포에서 염증 반응에 미치는

영향을 확인하기 위하여, 마우스 대식세포주인 Raw 264.7에 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 0.1, 1, 및 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 처리하고 반응시킨 후에, 세포 사멸 정도와 $\text{TNF-}\alpha$ 의 분비량을 측정하였다. 보다 자세하게는, 48-웰 플레이트에 5 X 10 개씩 Raw 264.7 세포를 분주한 후에 DMEM 무혈청 배지로 희석한 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 처리하고 12 시간 동안 배양하였다. 그리고 EZ-CYTOX(Dogen)를 이용하여 세포 사멸 정도를 측정하였고, 세포 배양액은 1.5 mL 튜브에 담아 3,000 g에서 5 분간 원심분리하여 상층액만 획득한 후, -80°C 에 보관해두었다가 ELISA를 실시하였다. ELISA는 Capture 항체(Abcam)를 인산염완충용액에 희석시켜 96-웰 플레이트에 50 μL 씩 분주한 후에 4°C 에서 16 시간 동안 반응시켰다. 그리고 0.05 %의 트윈-20이 첨가된 인산염완충용액(PBST) 100 μL 를 이용하여 3 회 세척한 후, 1 %의 BSA(bovine serum albumin)가 첨가된 인산염완충용액(RD)을 웰당 100 μL 씩 첨가하여 상온에서 1 시간 동안 블로킹하였다. 그리고 실험하고자 하는 시료와 standard를 농도를 맞추어 50 μL 씩 첨가하고 상온에서 2 시간 동안 반응시키고, PBST를 이용하여 3 회 세척하였다. 그리고 detection 항체를 RD에 희석하고 웰당 50 μL 씩 첨가하고 상온에서 2 시간 동안 반응시키고, PBST를 이용하여 3 회 세척하여 결합되지 않은 항체를 깨끗이 제거한 후에, RD에 1/40으로 희석시킨 Streptavidin-HRP(R&D system)를 웰당 50 μL 씩 첨가하고 상온에서 20 분간 반응시켰다. 마지막으로 PBST 100 μL 로 3 회 세척한 후에, TMB substrate(SurModics)를 웰당 50 μL 씩 첨가하고 5 분 내지 20 분 후 발색이 진행되었을 때, 1 M의 황산용액을 웰당 50 μL 씩 첨가하여 반응을 종료시킨 후에, SpectraMax M3 microplate reader(Molecular Devices)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 그 결과는 도 2a 및 도 2b에 나타내었다.

- [74] 도 2a에 나타난 바와 같이, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 세포의 생존률에는 영향을 미치지 않으며,
- [75] 도 2b에 나타난 바와 같이, 10 $\mu\text{g/mL}$ 이상의 고농도를 처리할 경우 마우스 대식세포주에서 염증매개체 분비를 촉진시키는 것을 확인하였다.

[76]

[77] **실시예 4: 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 항염증 효과 확인**

- [78] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 항염증 효과를 확인하기 위하여, 마우스 대식세포주인 Raw 264.7에 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 0.1, 1, 10, 및 50 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 전처리하고 배양시킨 후에, $\text{TNF-}\alpha$ 의 분비량을 측정하였다. 보다 자세하게는, 48-웰 플레이트에 5 X 10 개씩 Raw 264.7 세포를 분주한 후에 DMEM 무혈청 배지로 희석한 락토바실러스 파라카제이 유래 소포 또는 실시예 2와 동일한 방법으로 준비한 락토바실러스 파라카제이 균체를 처리하고 12 시간 동안 배양하였다. 그리고 다시 대장균 유래 소포 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 처리한 후에 12 시간 동안 추가로 배양하였다. 그리고 실시예 3과 동일한 방법으로 $\text{TNF-}\alpha$ 의 분비량을 측정하였다. 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[79] 도 3에 나타난 바와 같이, 락토바실러스 파라카제이 균체로 전처리한 시료에서는 대장균 유래 소포에 의한 TNF- α 의 분비를 유의성있게 감소시키지 못하는 반면, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 처리한 시료에서는 대장균 유래 소포에 의한 TNF- α 의 분비가 농도에 따라 유의성있게 감소되는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 병원성 세균 또는 병원성 세균 유래 소포에 의해 유도되는 염증 반응을 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 이용하여 효과적으로 억제시킬 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[80]

[81] **실시예 5: 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 LPS 유도 염증 반응 억제 효과 확인**

[82] **5.1. qRT-PCR 실험**

[83] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 LPS(lipopolysaccharide) 유도 염증 반응 억제 효과를 확인하기 위하여, 대장암(colorectal cancer cells) 세포주인 HT29 세포주에 LPS 및/또는 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 처리하였다. 보다 자세하게는, HT29 세포주를 10 %의 우태아혈청(fetal bovine serum; FBS), 100 U/mL의 페니실린, 및 100 μ g/mL의 스트렙토마이신이 첨가된 DMEM 배지에서 배양한 후에, 인산염완충용액을 이용하여 세포를 세척하였다. 그리고 무혈청 DMEM 배지에서 3 시간 동안 배양한 후에, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 500 ng/mL의 농도로 전처리하고 12 시간 동안 배양하였다. 배양된 세포에 1 μ g/mL의 LPS를 처리한 후에 다시 12 시간 동안 배양하였다. 그리고 정량 역전사 중합효소연쇄반응(quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction; qRT-PCR)을 실시하였다. qRT-PCR을 실시하기 위하여, 일차적으로 TRIZOL reagent(Invitrogen)를 이용하여 제조사에서 제공되는 프로토콜에 따라 배양된 세포에서 전체 RNA를 추출한 후에, NanoDrop 2000 Spectrophotometer를 이용하여 RNA 양을 측정한 후에, M-MLV 역전사중합효소를 이용하여 cDNA를 합성하고, 합성된 cDNA를 주형으로 하여 qRT-PCR을 실시하였다. qRT-PCR은 Quant3 Studio Real-time PCR Systems(Applied Biosystems)을 이용하여 실시하였으며, 정량을 위해서는 CyberGreen qPCR Mastermix kit를 이용하여 제조사에서 제공되는 프로토콜에 따라 실시하였다. 사용한 프라이머 서열은 표 1에 기재하였고, 그 결과는 도 4a 및 도 4b에 나타내었다.

[84]

[85]

[표1]

Gene	Primers (5' to 3')	서열번호
IL1 α	TCAAGGAGAGCATGGTGGTA	1
	GTGCTGACCTAGGCTTGATG	2
IL1 β	AGCTCGCCAGTGAAATGATG	3
	CGGAGATTCGTAGCTGGATG	4
IL2	AACCTCTGGAGGAAGTGCTA	5
	AATGGTTGCTGTCTCATCAGC	6
IL3	CACGCGACATCCAATCCATA	7
	TCAAAGTCGTCTGTTGAGCC	8
IL4	CCGAGTTGACCGTAACAGAC	9
	GTTCTCTCTGGGCTTTGTAGG	10
TNF α	ATCATCTTCTCGAACCCCGA	11
	GTTATCTCTCAGCTCCACGC	12
IL10	CCTGCCTAACATGCTTCGAG	13
	GTCTTGGTTCTCAGCTTGGG	14
TGF β	GACTCGCCAGAGTGGTTATC	15
	GGTAGTGAACCCGTTGATGT	16
β -actin	AACTACCTTCAACTCCATC	17
	CTTGCTGATCCACATCTG	18

[86] 도 4a 및 도 4b에 나타난 바와 같이, LPS에 의하여 염증 반응이 촉진되어 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)인 IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, 및 TNF- α 의 발현량이 증가되나, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 전처리한 세포(LpEV)에서는 증가되었던 전염증성 사이토카인의 발현이 억제된 것을 확인하였다. 또한, IL-10 및 TGF- β 의 발현이 증가되는 것을 확인하였다.

[87]

[88] **5.2. 웨스턴 블롯팅 실험**

[89] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 LPS(lipopolysaccharide) 유도 염증 반응 억제 효과를 확인하기 위하여, 웨스턴 블롯팅을 실시하였다. 실시예 5.1과 동일한 방법으로 준비된 세포를 차가운 인산염완충용액을 이용하여 2 회 세척하고, RIPA lysis buffer(50 mM Tris-HCl(pH7.4), 150 mM NaCl, 1.0 % NP-40, 0.5 % sodium deoxycholate, 0.1 % sodium dodecyl sulfate(SDS), 50 mM NaF, 0.1

mM phenylmethanesulfonylfluoride, 및 0.5 % protease inhibitor cocktail)를 이용하여 세포를 용해시킨 후에, 12,000 X g로 4 °C에서 5 분간 원심분리하여 세포 잔해들을 깨끗이 제거한 후에, Pierce BCA Protein Assay kit(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 단백질의 양을 측정하였다. 그리고 단백질 40 µg을 8-12 % SDS-polyacrylamide gel을 이용하여 SDS-PAGE(Bio-Rad Laboratories)를 실시하여 단백질을 분리한 후에, 분리된 단백질을 Hybond™-ECL nitrocellulose membrane(Amersham Bioscience)으로 단백질을 이동시켰다. 그리고 단백질이 이동된 멤브레인은 5 % skim milk가 첨가된 TBST를 이용하여 1 시간 동안 실온에서 블로킹시킨 후에, 1 : 2,000으로 희석된 1차 항체를 처리하고 4 °C에서 16 시간 동안 반응시켰다. 그리고 TBST를 이용하여 3 회 세척한 후에, 1 : 2,000으로 희석된 HRP가 결합된 2차 항체를 처리하고 1 시간 동안 실온에서 반응시키고, ECL detection system(Amersham)을 이용하여 관찰하였다. COX-2 및 활성화된 MMP9에 대한 항체는 SantaCruz에서 구매하였고, NFκ 및 iNOS에 대한 항체는 BioLegend에서 구매하였고, β-actin, phospho-Iκκ 및 Iκ에 대한 항체는 Cell Signaling Technology에서 구매하여 사용하였다. 그 결과는 도 5a 및 도 5b에 나타내었다.

- [90] 도 5a 및 도 5b에 나타난 바와 같이, LPS 만을 처리한 대조군에서는 LPS 처리 시간(2, 6, 12, 및 24 시간)에 따라 Cox2, 활성화된 MMP9 및 iNOS의 발현량이 증가되며, Iκ의 인산화가 촉진되는 것을 확인하였으며, NFκ는 핵 내로의 이동이 촉진되는 것을 확인하였다. 그러나 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 전처리한 세포의 경우에는 LPS 처리로 인하여 유도된 염증성 단백질들의 발현이 감소되며, Iκ의 인산화는 억제되며, NFκ의 핵내 이동이 억제되는 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여, 락토바실러스 파라카제이는 LPS에 의해 유도된 염증반응을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[91]

[92] **실시예 6: DSS 유도 대장염에서 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 염증 반응 억제 효과 확인**

[93] **6.1. 조직학적 분석**

- [94] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 DSS 유도 대장염(DSS-induced colitis) 치료 효과를 확인하기 위하여, 마우스에 dextran sodium sulfate(DSS)를 처리하여 대장염을 유도하였다. 보다 자세하게는, 7주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 일반적인 조건에서 일주일간 키우며 적응 기간을 거친 후에, 2 w/v%의 DSS(MP Biomedicals, LLC)를 식수에 혼합하여 5 일간 제공하였다. 대조군(control)으로는 일반 식수를 5 일간 제공하였다. 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 DSS를 투여하는 첫 날에 마우스당 10 mg을 구강 튜브(oral gavage)를 이용하여 마우스에 주입하였다. 그리고 실험을 시작할 날로부터 13일 후에 마우스를 마취시키고, 결장(colon)을 적출한 후에 회장맹장경계부(ileocecal junction)으로부터 직장(rectum)까지의 길이를 측정하고, 이후 실험을 위하여 -80 °C에 보관하였다.

질병 활성도(disease activity index; DAI), 몸무게, 대변의 일관성(stool consistency), 및 혈변 정도는 매일 기록하였다. 보다 자세하게는, 질병 활성도는 0 일째의 몸무게와 비교하여 100 % 이상일 때는 1, 90 내지 100 %일 때는 2, 80 내지 90 %일 때는 3, 80 % 이하일 때는 4로 표시하였고, 대변의 일관성은 정상 상태일 때는 1, 약간 묽어졌을 때는 2, 묽어졌을 때는 3, 물과 같은 상태일 때는 4로 표시하였다. 그리고 혈변 정도는 정상 상태일 때는 1, 대변에 혈액이 묻어있는 상태일 때는 2, 항문에 혈액이 관찰되는 상태일 때는 3, 대변과 항문에서 모두 혈액이 관찰되는 상태일 때는 4로 표시하였다. 그 결과는 도 6a 내지 도 6e에 나타내었다.

- [95] DSS를 투여한 마우스에서는 결장의 길이가 짧아졌으나, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 함께 투여한 실험군에서는 결장이 길이가 그대로 유지되는 것을 확인하였다(도 6a 및 도 6e). 또한, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 함께 투여한 실험군에서는 몸무게가 대조군과 유사하게 유지되며, DSS를 투여한 마우스와 비교하여 질병 활성도 또한 감소된 것을 확인하였다(도 6b 및 도 6d). 그리고 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 함께 투여한 실험군은 대조군과 동일한 생존률을 보여주는 것을 확인하였다(도 6c). 상기 결과들을 통하여, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 DSS에 의해 유도되는 대장염을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[96]

[97] **6.2. qRT-PCR 실험**

- [98] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 DSS 유도 대장염 치료 효과를 확인하기 위하여, -80 °C에서 보관하였던 결장으로부터 mRNA를 추출하여, 실시예 5.1과 동일한 방법으로 qRT-PCR을 실시하였다. 그 결과는 도 7a 내지 도 7d에 나타내었다.

- [99] 도 7a 내지 도 7d에 나타난 바와 같이, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 전처리한 마우스(LpEV)에서는 증가되었던 전염증성 사이토카인인 TNF- α 및 IL-1 β 가 현저히 감소되며, IL-10 및 TGF- β 의 발현이 증가되는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, DSS에 의해 유도된 염증반응이 락토바실러스 파라카제이 유래 소포에 의하여 효과적으로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

[100]

[101] **6.3. 웨스턴 블롯팅 실험**

- [102] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 DSS 유도 대장염 치료 효과를 확인하기 위하여, -80 °C에서 보관하였던 결장으로부터 단백질을 추출하여, 실시예 5.2와 동일한 방법으로 웨스턴 블롯팅을 실시하였다. 그 결과는 도 8a 및 도 8b에 나타내었다.

- [103] 도 8a 및 도 8b에 나타난 바와 같이, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 처리한 마우스에서 DSS 치료로 인하여 유도된 염증성 단백질의 발현량은 감소되었으며, Ik κ 의 인산화는 억제되어, Ik κ 의 degradation이 억제되었으며, NF κ B의

핵내 이동이 억제되는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, DSS에 의해 유도된 염증반응이 락토바실러스 파라카제이 유래 소포에 의하여 효과적으로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

[104]

[105] 실시예 7: 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 항암 효과 확인

[106] 락토바실러스 파라카제이 유래 소포의 항암 효과를 확인하기 위하여, 마우스에 마우스 대장암세포인 CT26 세포를 주사하여 암을 생성시켰다. 보다 자세하게는, 6주령의 수컷 C57BL/6 마우스를 일반적인 조건에서 3일간 키우며 적응 기간을 거친 후에 20 μ g의 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 5일간 경구투여 하였다. 대조군(PBS, Control)으로는 PBS를 5일간 경구투여 하였다. 실험을 시작한 날로부터 8일 째 되는 날 마우스에 마우스 대장암세포인 CT26 세포 1 X 10⁶개를 피하 주사하였다. 그리고 PBS 또는 락토바실러스 파라카제이 유래 소포 20 μ g을 1주일에 5일간, 1일 1회 투여로 3주간 경구투여하며 암의 크기를 측정하였다.

[107] 도 9에 나타난 바와 같이, PBS만 투여한 대조군에서는 암의 크기가 기하급수적으로 증가하지만, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포를 경구 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 암의 크기가 약 50% 정도 작은 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여, 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 암의 성장을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[108]

[109] 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 다양한 만성염증질환의 인자로 알려져 있는 TNF- α 등의 발현을 효과적으로 억제하여 항염증 효과를 나타낼 뿐만 아니라 암 동물모델에서 암 성장을 효율적으로 억제하여, 다양한 염증질환 및 암을 예방 및/또는 치료 효과를 나타낸다는 것을 확인하였는 바, 본 발명의 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 다양한 염증질환 및 암의 개선, 예방, 또는 치료용도로서 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[110]

[111] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[112]

산업상 이용가능성

[113] 본 발명에 따른 락토바실러스 파라카제이 유래 소포는 다양한 만성염증질환의 인자로 알려져 있는 전염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-1 β 등의 발현을

효과적으로 억제할 수 있기 때문에, 낮은 부작용을 가지는 다양한 만성염증질환 및 암의 개선, 예방, 또는 치료제로서 폭넓게 사용될 수 있을 것으로 기대되는 바, 산업상 이용 가능성이 있다.

청구범위

- [청구항 1] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는, 염증질환 또는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 염증질환은 염증성 장염, 위염, 천식, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 비염, 아토피 피부염, 탈모, 건선, 퇴행성관절염, 및 류마티스 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서,
상기 암은 대장암, 위암, 폐암, 간암, 담도암, 췌장암, 유방암, 난소암, 신장암, 방광암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서,
상기 염증질환은 TNF- α 또는 IL-1 β 에 의해 매개되는 질환인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,
상기 소포는 평균 직경이 10 내지 300 nm인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,
상기 소포는 락토바실러스 파라카제이에서 자연적으로 또는 인공적으로 분비되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서,
상기 소포는 락토바실러스 파라카제이의 배양액 또는 락토바실러스 파라카제이를 첨가하여 배양한 식품에서 분리한 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 8] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를 유효성분으로 포함하는, 염증질환 또는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 9] 제 8 항에 있어서,
상기 염증질환은 염증성 장염, 위염, 천식, 만성폐쇄성폐질환(COPD), 비염, 아토피 피부염, 탈모, 건선, 퇴행성관절염, 및 류마티스 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.
- [청구항 10] 제 8 항에 있어서,
상기 암은 대장암, 위암, 폐암, 간암, 담도암, 췌장암, 유방암, 난소암, 신장암, 방광암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느

- 하나인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.
- [청구항 11] 제 8 항에 있어서,
상기 염증질환은 $\text{TNF-}\alpha$ 또는 $\text{IL-1}\beta$ 에 의해 매개되는 질환인 것을
특징으로 하는, 식품 조성물.
- [청구항 12] 제 8 항에 있어서,
상기 소포는 락토바실러스 파라카제이에서 자연적으로 또는 인공적으로
분비되는 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.
- [청구항 13] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를
유효성분으로 포함하는, 염증질환 또는 암의 예방 또는 치료용 흡입제
조성물.
- [청구항 14] 제 13 항에 있어서,
상기 염증질환은 염증성 장염, 위염, 천식, 만성폐쇄성폐질환(COPD),
비염, 아토피 피부염, 탈모, 건선, 퇴행성관절염, 및 류마티스 관절염으로
이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 흡입제
조성물.
- [청구항 15] 제 13 항에 있어서,
상기 염증질환은 $\text{TNF-}\alpha$ 또는 $\text{IL-1}\beta$ 에 의해 매개되는 질환인 것을
특징으로 하는, 흡입제 조성물.
- [청구항 16] 제 13 항에 있어서,
상기 암은 대장암, 위암, 폐암, 간암, 담도암, 췌장암, 유방암, 난소암,
신장암, 방광암, 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느
하나인 것을 특징으로 하는, 흡입제 조성물.
- [청구항 17] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를
유효성분으로 포함하는, 염증질환 예방 또는 개선용 화장료 조성물.
- [청구항 18] 제 17 항에 있어서,
상기 염증질환은 아토피 피부염, 탈모 및 건선으로 이루어진 군으로부터
선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화장료 조성물.
- [청구항 19] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를
유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는
염증질환의 치료방법.
- [청구항 20] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를
유효성분으로 포함하는 조성물의 염증질환의 예방 또는 치료 용도.
- [청구항 21] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를
유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의
치료방법.
- [청구항 22] 락토바실러스 파라카제이(*Lactobacillus paracasei*) 유래 소포를
유효성분으로 포함하는 조성물의 암의 예방 또는 치료 용도.