명세서

발명의 명칭: ＡＤＫ 단백질을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물, 또는 패혈증의 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 유래의 ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 항균용 조성물 및 감염성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 ADK 단백질 및 항생제를 유효성분으로 포함하는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 항균제란 통상적으로 항미생물제를 총칭하는 것으로, 특히 세균에 대한 항균작용을 하는 물질, 상세하게는 세균이 세포벽이나 단백질 등을 합성하는 시스템을 저해시킴으로써 뛰어난 항균작용을 하는 물질 또는 이러한 물질로부터 제조된 것을 의미한다. 항균제의 성분은 주로 곰팡이로부터 추출된 것이 주를 이루었으며, 오늘날 세균 감염에 의한 질병 등을 치료하기 위해 많이 사용되고 있다.

[3] 20세기 플레밍에 의한 페니실린 항균제의 발견을 시작으로, 세균의 감염으로 야기되는 질병으로부터 벗어나기 위하여 수없이 많은 항균제, 항생제가 개발되었다. 이러한 항균제는 우리의 삶에 있어 필수적인 위치를 차지하고 있으며, 의약품으로서 사용될 뿐만 아니라, 식품 및 화장품 보존제로 사용되는 등 그 응용 분야가 광범위하다. 그러나 화학합성 물질을 이용한 항균제의 경우, 이에 대한 내성을 가지는 세균들이 점차 증가하고 있는 실정이어서 그 사용이 점차 제한되고 있다.

[4] 항균제 내성세균이란 특정 항균제에 내성을 보여 약효가 듣지 않는 세균을 말한다. 예를 들어, 상기한 페니실린의 약효가 전혀 듣지 않는 페니실린 내성 황색포도상구균이 이에 해당된다. 이 외에도, 1961년 최초로 학계에 보고되었으며, 그 후로 전 세계적으로 주요 병원성 감염균이 되고 있는 메티실린 내성 황색포도상구균(*Methicillin-Resistant Staphylococcus* aureus, MRSA)이 보고된 바 있고, 1988년 반코마이신에 내성을 보이는 장구균(*vancomycin* resistant enterococcus, VRE)이 유럽에서 처음으로 발견되었으며, 1990년 후반에는 일본, 미국, 프랑스, 한국에서 반코마이신에 내성을 보이는 황색포도상구균(*vancomycin* intermediate-resistant s. aureus, VISA)이 발견되었다. 또한, 인체 감염의 가장 흔한 원인균인 황색포도상구균의 마지막 치료제로 알려진 반코마이신에 고도의 내성을 보이는 포도상구균(*vancomycin-resistant staphylococcus* aureus, VRSA)이 2002년 미국 질병 통제국(Centers for Disease Control)에서 세계 최초로 보고됨으로써 소위 슈퍼 박테리아의 확산 가능성이

매우 높아지고 있다.

[5] 한편, 패혈증(sepsis)은 병원성 그람 음성 세균이 생체에 감염된 경우 세포벽 성분인 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide, LPS)가 독소로 작용하여 생체의 면역체계가 과도하게 활성화됨으로써 유발되는 염증 반응으로서, 전신에 감염증을 일으키거나 증상이 심할 경우 쇼크를 동반하기도 한다. 구체적으로 패혈증은 악성종상, 백혈병, 악성림프종, 후천성면역부전증후군(AIDS), 교원병, 신부전, 간질환, 뇌혈관장해, 당뇨병 등의 기초질환을 가진 환자나 고령자, 미숙아 같은 체액성면역부전 또는 세포성면역부전을 가진 저항력이 약한 숙주가 부신스테로이드나 항종양제의 화학요법, 코발트 조사 등의 방사선 치료 또는 유치카테테르, 혈액투석, 장기이식, 심장수술 등의 처치, 수술을 받은 경우에 주로 발병한다. 패혈증은 병원 중환자 병동에 입원한 환자가 사망하는 주요한 원인이 되며, 이에 의한 치사율이 보통 30% 이상인 매우 심각한 질병이다. 의학기술의 발전에도 불구하고 아직도 전 세계적으로 수술 후유증으로 감염이 되어 패혈증이 발생하는 경우가 많으며, 신생아나 노인들과 같이 체내의 면역력이 약한 사람이 감염되었을 경우 패혈증으로 진행되는 경우도 많다. 대표적으로, 신생아 패혈증은 만삭아 1,000명 중 3명 정도가 발생하는 것으로 알려졌고, 미숙아는 발병률이 3 내지 4배 증가하는 것으로 알려졌다. 패혈증에 걸렸을 경우 대게 항생제 치료를 받게 되지만, 적절한 처치가 늦어져 균들이 많이 증식했을 경우나 항생제에 내성이 강한 균주에 의해 감염이 되었을 경우에는 항생제만으로는 효과적인 치료를 할 수 없으며, 다양한 항생제에 대해 내성을 갖는 병원균이 점차 증가하고 있어 새로운 패혈증 치료제의 개발이 시급하다.

[6] 이에, 본 발명자는 새로운 항균제 및 패혈증 치료제를 개발하기 위해 노력한 결과, 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 유래의 ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질이 그람음성균에 대해 선택적으로 우수한 항균 활성을 보이고, 박테리아의 증식 억제뿐 아니라 죽은 박테리아로부터 분리된 내독소를 제거하는 우수한 효과를 가지고 있어, 항생제와 병용할 경우 항생제에 의한 부작용을 최소화할 수 있으며, 단독 투여에 비해 현저하게 우수한 패혈증 치료 효과를 보임을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 본 발명의 목적은 ADK 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 조성물을 제공하는 것이다.

[8] 본 발명의 다른 목적은 ADK 단백질을 유효성분으로 포함하는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

[9] 본 발명의 또 다른 목적은 ADK 단백질 및 항생제를 유효성분으로 포함하는

패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 ADK 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 조성물, 의약외품, 식품 첨가제, 또는 사료첨가제를 제공한다.

[11] 또한, 본 발명은 ADK 단백질을 유효성분으로 포함하는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 또는 식품 조성물을 제공한다.

[12] 또한, 본 발명은 ADK 단백질 및 항생제를 유효성분으로 포함하는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 또는 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[13] 본 발명에 따른 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 유래의 ADK 단백질은 그람음성균에 대해 선택적으로 우수한 항균 활성을 가지고 있어, 그람음성균에 대한 항균용 조성물 또는 그람음성균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 ADK 단백질은 박테리아의 증식 억제뿐 아니라, 죽은 박테리아로부터 분리된 내독소를 제거하는 우수한 효과를 가지고 있어 항생제와 병용할 경우 항생제에 의한 부작용을 최소화할 수 있으며, 단독 투여에 비해 현저하게 우수한 패혈증 치료 효과를 가지고 있어, 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료에 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[14] 도 1은 재조합 ADK 단백질을 SDS-PAGE를 통해 확인한 결과를 나타낸 도이다.

[15] 도 2는 재조합 ADK 단백질이 E. coli의 생장에 미치는 영향을 나타낸 도이다.

[16] 도 3은 재조합 ADK 단백질이 P. aeruginosa의 생장에 미치는 영향을 나타낸 도이다.

[17] 도 4는 재조합 ADK 단백질이 S. aureus의 생장에 미치는 영향을 나타낸 도이다.

[18] 도 5는 재조합 ADK 단백질이 E. coli 세포 형태에 미치는 영향을 SEM 분석을 통해 확인한 결과를 나타낸 도이다.

[19] 도 6은 재조합 ADK 단백질이 E. coli 세포의 표면과 세포기관의 파괴 정도에 미치는 영향을 TEM 분석을 통해 확인한 결과를 나타낸 도이다.

[20] 도 7은 동물모델에서 ADK 단백질이 그람음성균 쪽으로만 특이적으로 이동함을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

[21] 도 8은 동물모델에서 ADK 단백질의 E. coli에 대한 살균 효과를 확인한 결과를 나타낸 도이다.

[22] 도 9는 동물모델에서 ADK 단백질의 S. aureus에 대한 살균 효과를 확인한 결과를 나타낸 도이다.

[23] 도 10은 동물모델의 각 조직에서 ADK 단백질의 살균 효과를 확인한 결과를

나타낸 도이다.

[24] 도 11은 패혈증 치료 효과를 검증하기 위한 동물 실험 디자인을 나타낸 도이다.

[25] 도 12는 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 시간에 따른 생존율을 나타낸 도이다.

[26] 도 13은 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 혈청 내 염증성 사이토카인(TNF-α, IL-1β, IL-6)의 분비량을 나타낸 도이다.

[27] 도 14는 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 혈청 내 AST, ALT 및 BUN 농도를 나타낸 도이다.

[28] 도 15는 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 혈청 내 엔도톡신의 양을 나타낸 도이다.

[29] 도 16은 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 폐 조직 내 염증 유발 세포의 침윤 정도를 나타낸 도이다.

[30] 도 17은 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 비장 조직 내 세포 사멸 정도를 나타낸 도이다.

[31] 도 18은 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 비장 세포 내 B 세포 및 T 세포의 세포 사멸 정도를 나타낸 도이다.

[32] 도 19는 패혈증 동물모델에서 ADK 단백질 또는 항생제(겐타마이신) 투여 시, 간, 폐 및 신장 조직 내 박테리아 제거 정도를 나타낸 도이다.

발명의 실시를 위한 형태

[33] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[34] 본 발명은 ADK 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 조성물을 제공한다.

[35] 본 발명에 있어서, "항균" 또는 "항균활성"이란, 세균이나 곰팡이와 같은 미생물에 대해 저항하는 성질을 의미하며, 보다 상세하게는 항생물질 등이 세균의 성장 또는 증식을 억제하는 특성을 의미한다.

[36] 본 발명에 있어서, "항균용 조성물"은 세균이나 곰팡이와 같은 미생물의 생육을 저해하는 활성을 가진 조성물로서, 항균 효과가 요구되는 다양한 분야에 사용되는 모든 형태가 포함될 수 있으며, 예를 들어, 의약품, 의약외품, 식품 첨가제 또는 사료 첨가제 등의 형태일 수 있다. 구체적으로, 의약에 있어서는 항생제나 오염방지제와 같은 목적으로, 식품에 있어서는 방부나 항균목적으로, 농업에 있어서는 항균, 살균, 소독의 목적으로, 화장품이나 생활용품에 있어서는 비듬억제용, 무좀방지용, 겨드랑이 채취억제용, 항여드름용 등 미생물과 직접 연관된 제품에 사용되거나 청소용 세정제나 식기세척용 세정제 등에 방부나 항균 또는 살균 목적으로 사용되어 질 수 있으며, 이러한 목적으로만 한정되는 것은 아니다.

[37] 본 발명의 ADK 단백질은 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)로부터 유래한 것으로, 바람직하게는 서열번호 1로 표시되는

아미노산 서열로 이루어질 수 있으며, 서열번호 2로 표시되는 염기서열로 암호화될 수 있고, 상기 단백질의 기능적 동등물을 포함한다. 상기 "기능적 동등물"이란 아미노산의 부가, 치환 또는 결실의 결과, 상기 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열과 적어도 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더 더욱 바람직하게는 95% 이상의 서열 상동성을 갖는 것으로, 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 단백질 또는 서열번호 2로 표시되는 염기서열로 암호화되는 단백질과 실질적으로 동질의 생리활성을 나타내는 단백질을 말한다.

[38] 본 발명의 ADK 단백질에는 이의 천연형 아미노산 서열을 갖는 단백질뿐만 아니라 이의 아미노산 서열 변이체가 또한 본 발명의 범위에 포함된다. ADK 단백질의 변이체란 ADK 천연 아미노산 서열과 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 단백질을 의미한다. 분자의 활성을 전체적으로 변경시키지 않는 단백질 및 펩티드에서의 아미노산 교환은 당해 분야에 공지되어 있다. 상기 ADK 단백질 또는 이의 변이체는 천연에서 추출하거나 합성 (Merrifleld, J. Amer. chem. Soc. 85:2149-2156, 1963) 또는 DNA 서열을 기본으로 하는 유전자 재조합 방법에 의해 제조될 수 있다 (Sambrook et al, Molecular Cloning, Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York, USA, 2판, 1989).

[39] 본 발명의 ADK 단백질은 서열번호 2의 염기서열로 암호화될 수 있으며, 상기 뉴클레오티드와 기능적으로 동일한 작용을 할 수 있는 변이체가 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[40] 본 발명에 따른 "그람음성균(gram negative bacteria)"은 그람염색법으로 염색했을 때 붉은색으로 염색되는 세균을 의미하는 것으로, 일반적으로 색소 저항력이 강하고, 계면활성제 내성이 강하다. 본 발명의 그람음성균에는 엔도톡신(endotoxin)을 보유한 모든 종류의 그람음성균이 포함되며, 예를 들어, 에스케리아(*Escherichia*) 속, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속, 아시네토박터(*Acinetobacter*) 속, 살모넬라(*Salmonella*) 속, 크렙시엘라(*Klebsiella*) 속, 나이세리아(*Neisseria*) 속, 엔테로박터(*Enterobacter*) 속, 시겔라(*Shigella*) 속, 모락셀라(*Moraxella*) 속, 헬리코박터(*Helicobacter*) 속, 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*) 속, 브델로비브리오(*Bdellovibrio*) 속, 레지오넬라(*Legionella*) 속 균주 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 그람음성균에는 대장균(*Escherichia* coli), 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas* aeruginosa), 슈도모나스 플루오레슨스(*Pseudomonas* fluorescens), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas* putida), 슈도모나스 클로로라피스(*Pseudomonas* chlororaphis), 슈도모나스 퍼투시노제나(*Pseudomanas* pertucinogena), 슈도모나스 스투트제리(*Pseudomanas* stutzeri), 슈도모나스 시린개(*Pseudomanas* syringae), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter* baumannii), 아시네토박터 류오피이(*Acinetobacter* lwoffii), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter* calcoaceticus), 아시네토박터

헤모리티쿠스(*Acinetobacter* haemolyticus), 살모넬라 엔테리카(*Salmonella* enterica), 살모넬라 봉고리(*Salmonella* bongori), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella* enteritidis), 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella* typhimurium), 살모넬라 갈리나룸(*Salmonella* gallinarum), 살모넬라 풀로룸(*Salmonella pullorum*), 살모넬라 엠반다카(*Salmonella* mbandaka), 살모넬라 콜레라에슐스(*Salmonella* choleraesuls), 살모넬라 톰슨(*Salmonella thompson*), 살모넬라 인팜티스(*Salmonella* infamtis), 살모넬라 더비(*Salmonella derby*), 크렙시엘라 뉴모이아(*Klebsiella* pneumonia), 크렙시엘라 그라눌로마티스(*Klebsiella* granulomatis), 크렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella* oxytoca), 크렙시엘라 테리게나(*Klebsiella* terrigena), 나이세리아 고노레아(*Neisseria* gonorrhoeae), 나이세리아 메닌자이티디스(*Neisseria* meningitidis), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter* aerogenes), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter* cloacae), 시겔라 보이디(*Shigellaboydii*), 시겔라 디센테리아에(*Shigelladysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigellaflexneri*), 시겔라 손네이(*Shigellasonnei*), 모락셀라 카타할리스(*Moraxellacatarrhalis*), 모락셀라 라쿠나타(*Moraxellalacunata*), 모락셀라 보비스(*Moraxellabovis*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacterpylori*), 헬리코박터 헤일마니(*Helicobacterheilmannii*), 헬리코박터 펠리스(*Helicobacterfelis*), 헬리코박터 무스틸레(*Helicobactermustelae*), 헬리코박터 페넬리에(*Helicobacterfenelliae*), 헬리코박터 라피니(*Helicobacter rappini*), 헬리코박터 헤파티쿠스(*Helicobacterhepaticus*), 헬리코박터 빌리스(*Helicobacterbilis*), 헬리코박터 풀로룸(*Helicobacterpullorum*), 스테노트로포모나스 말토필리아(*Stenotrophomonasmaltophilia*), 스테노트로포모나스 나이트리트리더센스(*Stenotrophomonasnitritireducens*), 브델로비브리오 박테리오보러스(*Bdellovibriobacteriovorus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionellapneumophila*), 레지오넬라 아니사(*Legionallaanisa*), 레지오넬라 비르밍하멘시스(*Legionallabirminghamensis*), 레지오넬라 보제마니(*Legionallabozemanii*), 레지오넬라 신신나티엔시스(*Legionallacincinnatiensis*), 레지오넬라 두모피(*Legionalladumoffii*), 레지오넬라 필레이(*Legionallafeeleii*), 레지오넬라 고르마니(*Legionallagormanii*), 레지오넬라 하케리애(*Legionalla hackeliae*), 레지오넬라 이스라엘렌시스(*Legionallaisraelensis*), 레지오넬라 조르다니스(*Legionallajordanis*), 레지오넬라 란신젠시스(*Legionallalansingensis*), 레지오넬라 롱베아채(*Legionallalongbeachae*), 레지오넬라 마세아체르니(*Legionallamaceachernii*), 레지오넬라 믹다데이(*Legionallamicdadei*), 레지오넬라 오크리드젠시스(*Legionallaoakridgensis*), 레지오넬라 사인텔렌시(*Legionalla sainthelensi*), 레지오넬라 툭소넨시스(*Legionallatucsonensis*), 레지오넬라 와드스워티(*Legionallawadsworthii*) 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[41] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 ADK 단백질을 유효성분으로 포함하는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 다른 양상으로 본 발명은 ADK 단백질을 감염성 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를

포함하는, 감염성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[42] 상기 조성물은 약학적 조성물 또는 식품 조성물을 포함한다.

[43] 본 발명의 ADK 단백질은 그람음성균에 대해 선택적으로 우수한 항균 활성을 나타내므로, 이를 포함하는 조성물은 그람음성균에 의해 유발되는 감염성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[44] 본 발명에 있어서, "감염성 질환"은 바이러스, 세균, 곰팡이, 기생충과 같이 질병을 일으키는 병원체가 동물이나 인간에게 전파, 침입하여 일으킨 질환을 의미하며, 본 발명의 목적상 그람음성균에 의해 유발되는 모든 감염성 질환을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 감염성 질환에는 그람음성균에 의해 유발되는 호흡기 질환, 소화기 질환, 염증성 질환 등이 포함되고, 구체적으로 폐렴, 복막염, 뇌막염, 창상감염, 골관절염, 담낭염, 요로감염증, 뇌수막염, 심내막염, 심근염, 심외막염, 관절염, 인구염, 임질, 세균성 이질, 장염, 결막염, 위염, 중이염, 방광염, 림프관염, 패혈증 등이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[45] 본 발명에 있어서, "예방"은 상기 조성물의 투여에 의해 감염성 질환을 억제하거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하며, "치료"는 상기 조성물의 투여에 의해 감염성 질환에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[46] 본 발명의 약학적 조성물은 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유등이 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[47] 본 발명의 약학적 조성물은 통상의 방법에 따라 경구 또는 비경구의 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 상기 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은

식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[48] 본 발명에 있어서, "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 약학적 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[49] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 약학적 조성물은 1일 0.001 내지 1000 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.

[50] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 그러나 경구 투여 시, 단백질은 소화가 되기 때문에 경구용 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화하는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 주사제 형태로 투여될 수 있다.

[51] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 ADK 단백질 외에 항균 활성을 갖는 공지의 물질을 하나 이상 추가로 포함할 수 있다.

[52] 본 발명에서, 식품 조성물은 바람직하게는 건강기능식품의 형태일 수 있다.

[53] 본 발명에 있어서 건강기능식품이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물공학적 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 체내조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미한다.

[54] 상기 건강기능식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 건강기능식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.

[55] 본 발명의 식품 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량 % 이하, 바람직하게는 10 중량 % 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[56] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제,

착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[57] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질 및 항생제를 유효성분으로 포함하는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 다른 양상으로 본 발명은 ADK 단백질 및 항생제를 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[58] 상기 조성물은 약학적 조성물 및 식품 조성물을 포함한다.

[59] 본 발명에 있어서, "패혈증"이란 미생물에 감염되어 전신에 심각한 염증 반응이 나타나는 상태를 말한다. 체온이 38℃ 이상으로 올라가는 발열 증상 혹은 36℃ 이하로 내려가는 저체온증, 호흡수가 분당 24회 이상으로 증가(빈호흡), 분당 90회 이상의 심박수(빈맥), 혈액 검사상 백혈구 수의 증가 혹은 현저한 감소 중 두 가지 이상의 증상을 보이는 경우, 이를 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome; SIRS)이라고 부른다. 이러한 전신성 염증 반응 증후군이 미생물의 감염에 의한 것일 때 패혈증이라고 한다. 신체의 감염병소에서 병원균이 지속적 또는 단속적으로 혈류에 들어와 여러 장기조직에 정착하여 병소를 만들고 심한 전신 증상을 보이는 것이다. 원인균으로는 포도상구균, 연쇄상구균, 대장균, 녹농균, 결핵균, 폐렴간균, 진균, 혐기성균 등이 있다.

[60] 본 발명에 있어서, “항생제(antibiotics)”는 세균감염의 치료 및 예방을 위하여 사용되는 물질로서, 미생물의 성장이나 생명을 막는 물질을 의미한다. 상기 항생제에는 세균이나 곰팡이와 같은 미생물에 의해 생성되는 화학물질인 천연 항생제, 천연 항생제의 구조적 형태 등의 변화를 통해 수득된 유도체인 반합성 항생제, 화학적으로 합성된 합성 항생제(항균제) 등이 모두 포함된다.

[61] 본 발명의 항생제에는 아미노글리코사이드계(aminoglycosides), 페니실린계(penicillin), 세팔로스포린계(cephalosporin), 테트라사이클린계(tetracycline), 마크로라이드계(macrolides), 스트렙토그라민계(streptogramins), 글리코펩타이드계(glycopeptide), 펩타이드계(peptide), 플라보포스폴리폴계(flavophospholipol), 폴리에틸계(polyether), 페니콜계(phenicol), 린코사마이드계(lincosamide), 리파마이신계(rifamycin), 폴리엔계(polynen), 설포나마이드계(sulfonamide), 벤질페리미딘계, 퀴놀론계(quinolone), 플로오로퀴놀론계(fluoroquinolone),

니트로푸란계(nitrofuran) 항생제 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[62] 상기 아미노글리코사이드계 항생제에는 겐타마이신, 카나마이신, 리보스타마이신, 토브라마이신, 시소마이신, 아스트로마이신, 이세파마이신, 아베카신, 디베카신, 스펙티노마이신, 네틸마이신, 미크로노마이신, 스트렙토마이신, 디하이드로스트렙토마이신, 아프라마이신, 데스토마이신, 하이그로마이신, 아미카신, 네오마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[63] 상기 페니실린계 항생제에는 페니실린, 벤질페니실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 나푸실린, 앰피실린, 아목시실린, 카베니실린, 티카실린, 피페라실린 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[64] 상기 세팔로스포린계(세펨계) 항생제에는 세파로틴, 세파졸린, 세파로리딘, 세파렉신, 세파세트릴, 세파로니옴, 세폭사졸, 세파피린, 세파드록실, 세파만돌, 세폭시틴, 세푸록심, 세포페라존, 세파메타졸, 세포탁심, 세푸티오퍼 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[65] 상기 테트라사이클린계 항생제에는 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 미노사이클린, 독시사이클린 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[66] 상기 마크로라이드계 항생제에는 에리스로마이신, 키타사마이신, 스피라마이신, 올레안도마이신, 조사마이신, 세데카마이신, 타이로신, 록시스로마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[67] 상기 스트렙토그라민계 항생제에는 버지니아마이신, 미카마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[68] 상기 글리코펩타이드계 항생제에는 아보파신, 반코마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[69] 상기 펩타이드계 항생제에는 폴리믹신(예를 들어, 콜리스틴, 폴리믹신B 등), 사이클릭(예를 들어, 바시트라신 등), 사이클릭뎁시(예를 들어, 엔라마이신, 치오펩틴 등) 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[70] 상기 플라보포스폴리폴계 항생제에는 밤버마이신, 마카보마이신, 퀘베마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[71] 상기 폴리에틸계 항생제에는 모넨신, 살리노마이신, 라사로시드, 나라신마두라마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[72] 상기 페니콜계 항생제에는 클로람페니콜, 치암페니콜, 플로르페니콜 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[73] 상기 린코사마이드계 항생제에는 린코마이신, 클린다마이신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[74] 상기 리파마이신계 항생제에는 림팜피신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[75] 상기 폴리엔계 항생제에는 나이스타틴, 피마리신, 펜타마이신, 암포테리신B, 트리코마이신, 칸디시딘 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[76] 상기 설포나마이드계 항생제에는 설파피리딘, 설파디아진, 설파디미딘, 설파푸라졸, 설파모노메톡 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[77] 상기 벤질페리미딘계 항생제에는 트리메토프림, 오메토프림, 테트록소프림 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[78] 상기 퀴놀론계 항생제에는 나리디식산, 옥소리닉산, 시녹사신, 아크로소사신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[79] 상기 플로오로퀴놀론계 항생제에는 플루메퀸, 시푸로삭신, 엔노사신, 푸레록사신, 마보플록사신 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[80] 상기 니트로푸란계 항생제에는 푸라졸리돈, 푸랄타돈, 니트로빈, 니트로푸라존 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다.

[81] 상기 조성물에서 ADK 단백질 및 항생제의 혼합 비율은 제한되지 않으며, 항생제의 종류에 따라 부작용이 나타나는 농도와 치료 효과를 보이는 농도의 범위 내에서 적절히 조절될 수 있다.

[82] 본 발명에 따른 마이코박테리움 튜버큘로시스로부터 유래한 ADK 단백질은 박테리아의 증식 억제뿐 아니라, 죽은 박테리아로부터 분리된 내독소를 제거하는 우수한 효과를 가지고 있어, 항생제와 병용할 경우 항생제에 의한 부작용을 최소화할 수 있으며, 단독 투여에 비해 현저하게 우수한 패혈증 치료 효과를 가지고 있다.

[83] 따라서, 본 발명의 ADK 단백질 및 항생제는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료를 위한 의약품 및 건강기능식품에 유용하게 사용될 수 있다.

[84] 상기 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 조성물은 약학적 조성물 및 식품 조성물을 포함하기 때문에, 상술한 약학적 조성물 및 식품 조성물과 중복된 내용은 중복된 내용의 기재에 의한 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

[85]

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

[87]

[88] **실시예** 1. 재조합 ADK의 클로닝

[89] 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rv의 게놈 DNA (ATCC 27294)를 주형으로 이용하여, PCR을 통해 ADK(Rv0733) 부위를 증폭하였다 (프라이머: 5'-CATATGAGAGTTTTGTTGCTGGGACCG-3' 및 5'-AAGCTTCTTTCCCAGAGCCCGCAACGC-3'). 분리된 PCR 산물을 NdeI 및 HindIII 제한효소로 절단하고, 발현벡터인 pET22b 벡터에 삽입하였다. ADK 유전자가 삽입된 pET22b 벡터로 형질 전환시킨 *E.* coli BL21을 LB 배지(100 μg/ml 앰피실린 포함)에 옮긴 후, 37℃에서 12시간 동안 배양하였다. 그 후, 1 mM의 이소프로필-D-티오갈락토피라노사이드(IPTG)를 첨가하고 다시 6시간

동안 배양한 후, 용해 완충액(lysis buffer, 1M DTT, 리소자임, PMSF 포함)으로 세포를 녹였다. 재조합 단백질은 니켈-니트릴로트리아세트산(Ni-NTA, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 아가로스를 이용하여 제조사의 방법에 준하여 정제하였다. 최종적으로 정제한 재조합 ADK 단백질을 SDS-PAGE로 분석하여 확인하였으며, 서열분석을 통해 재확인한 후(서열번호 1), Bradford assay를 이용하여 정량하였다. 재조합 ADK 단백질을 SDS-PAGE로 확인한 결과를 도 1에 나타내었다.

[90]

[91] **실험예** 1. ADK 단백질의 항균 활성 검증

[92] 상기 실시예 1에서 수득한 재조합 ADK 단백질의 항균 활성을 검증하기 위하여, 상기 ADK 단백질이 그람음성균인 대장균(*Escherichia* coli, E. coli) 및 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas* aeruginosa, P. aeruginosa)와 그람양성균인 스테필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus* aureus, S. aureus)의 생장에 미치는 영향을 분석하였다.

[93] 보다 구체적으로, 1×10^5 CFU의 균주를 10 ml LB 배지에 넣고 하기와 같은 5가지 조건에 따라 항생제(ampicillin) 및 ADK 단백질을 각각 첨가하였다 (1군: LB broth media with ampicillin 100 μg/ml, 2군: LB broth media with Adk 20 μg/ml, 3군: LB broth media with Adk 50 μg/ml, 4군: LB broth media with Adk 100 μg/ml, 5군: Non-antibiotics LB broth media). 이를 37℃ 진탕배양기에서 배양한 후, 3시간 간격으로 각 군에서 100 μl씩을 취하여 적정 배수로 LB 배지에 희석 후 LB 아가(Biobasic, Amherst, NY) 플레이트에 도말하였다. 이를 다시 37℃ 배양기에서 밤새 배양한 후, LB 아가 플레이트 상의 콜로니 수를 계수하여 각 시간별 CFU 값을 계산하였다. 그 결과를 도 2 내지 도 4에 나타내었다.

[94] 도 2 내지 도 4에 나타낸 바와 같이, ADK 단백질은 그람음성균인 대장균 및 슈도모나스 애루지노사의 성장은 저해하였으나, 그람양성균인 스테필로코커스 아우레우스의 성장에는 특별한 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 반면, 공지된 항생제인 앰피실린의 경우 그람음성균 및 그람양성균의 성장을 모두 저해하였다. 이를 통해, 본 발명의 ADK 단백질은 그람음성균 특이적으로 항균 효과를 나타냄을 확인하였다.

[95]

[96] **실험예** 2. MIC 및 MBC 분석

[97] 재조합 ADK 단백질이 다양한 종류의 그람음성균 및 그람양성균에 성장 저해 효과를 나타내는 적정 농도를 확인하기 위하여, 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 및 최소살균농도(minimum bactericidal concentration, MBC)를 측정하였다.

[98] 보다 구체적으로, 각 균주(*Escherichia* coli DH5α, *Escherichia* coli K1, *Acinetobacter* baumannii (ATCC 19606), *Pseudomonas* aeruginosa, Salmonella enteritidis (ATCC 13076), *Salmonella* typhimurium, Klebsiella pneumoniae (ATCC

13883), *Staphylococcus* aureus USA:300, *Staphylococcus* epidermidis, Bacillus subtilis)의 콜로니 1개를 분리한 후, 이를 10 ml MH 배지(Mueller-Hinton broth; OXOID, Hampshire, UK)에서 6시간 동안 배양하고, 분광광도계(spectrophometer) O.D 625 nm 에서의 측정값이 0.1 (MaFarland 0.5)이 되도록 각 균주를 MH 배지로 희석하였다. 희석한 균주를 식염수(0.09% NaCl)에 1/20배로 희석하였다. 100 μl MH 배지를 넣어준 96 웰 배양 플레이트에 농도별 항생제(ampicillin, gentamycin, Levofloxacin, Imipenem) 및 ADK 단백질을 각각 첨가하고, 상기 희석한 균주 9 μl를 각 웰에 넣은 후 밤새 배양하였다.

[99] MIC는 REMA(Resazurin microtiter assay)를 이용하여 계산하였으며, 상기 96 웰 배양 플레이트의 각 웰에 30 μl의 0.01% resazurin (ACROS organics, NJ) 용액을 넣고, 1시간 동안 37℃에서 배양하였다. 각 웰의 배지가 남색인 경우는 균주가 자라지 못함을 의미하며, 분홍색인 경우는 균주가 잘 자라고 있음을 의미한다. 이러한 색 변화를 분광광도계 O.D 505 nm에서 측정하였으며, 항생제 및 ADK 단백질을 처리하지 않은 웰에서의 결과값을 100%로 하여 50% 및 80% 억제 농도를 계산하였다.

[100] 또한, MBC를 측정하기 위하여, 상기 96 웰 배양 플레이트의 각 웰에서 10 μl씩을 취하여 LB 아가 플레이트에 도말한 후, 37℃에서 밤새 배양하고, 콜로니가 자라지 않은 농도를 계산하였다.

[101] 이상의 실험 결과를 표 1에 나타내었다.

[102] [표1]

Organisms and antimicrobial agent	MIC (μg/ml) Testing range	50%	80%	MBC (μg/ml)	
***Escherichia coli* DH5α**					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 2.0	< 4.0	< 7.8	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 3.9	< 7.8	< 7.8	
Adk	0.45 ~ 500	< 3.9	< 7.8	< 7.8	
***Escherichia coli* K1**					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 3.9	< 7.8	< 7.8	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Adk	0.45 ~ 500	< 1.0	< 2.0	< 3.9	
Acinetobacter baumannii					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 31.3	< 62.5	< 62.5	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 1.0	< 2.0	< 2.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 2.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 7.8	< 15.6	< 15.6	
Adk	0.45 ~ 500	< 2.0	< 3.9	< 3.9	
Pseudomonas aeruginosa					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 125	< 250	< 500	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	Gram-negative bacteria
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 2.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 31.3	< 62.5	< 125	
Adk	0.45 ~ 500	< 2.0	< 3.9	< 3.9	
Salmonella enteritidis					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 3.9	< 7.8	< 7.8	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 3.9	< 7.8	< 15.6	
Adk	0.45 ~ 500	< 7.8	< 15.6	< 15.6	
Salmonella typhimurium					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 1.0	< 2.0	< 2.0	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 3.9	< 7.8	< 7.8	
Adk	0.45 ~ 500	< 31.3	< 62.5	< 125	
Klebsiella pneumoniae					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 125	< 250	< 250	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 2.0	< 7.8	< 31.3	
Adk	0.45 ~ 500	< 62.5	< 125	< 250	
Staphylococcus aureus					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 1.0	< 2.0	< 15.6	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 2.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Adk	0.45 ~ 500	no effect	no effect	no effect	
Staphylococcus epidermidis					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 250	< 500	< 500	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	Gram-positive bacteria
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 0.5	< 0.5	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 0.5	< 0.5	< 0.5	
Adk	0.45 ~ 500	no effect	no effect	no effect	
Bacillus subtilis					
Ampicillin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 2.0	
Gentamicin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 1.0	< 1.0	
Levofloxacin	0.45 ~ 500	< 0.5	< 0.5	< 0.5	
Imipenem	0.45 ~ 500	< 0.5	< 0.5	< 0.5	
Adk	0.45 ~ 500	no effect	no effect	no effect	

[103] 상기 표 1에 나타낸 바와 같이, ADK 단백질은 실험에 이용된 모든 종류의 그람음성균의 성장을 저해하고, 이에 대한 살균 효과를 보였으나, 그람양성균인 스테필로코커스 아우레우스, 스테필로코커스 에피더미디스, 및 바실러스 서브틸리스의 성장 및 생존에는 특별한 영향이 없어, 그람음성균 특이적인 항균

효과를 보임을 확인하였다.

[104]

[105] **실험예** 3. SEM 분석

[106] 재조합 ADK 단백질이 세포의 형태에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 대장균에 시간별로 재조합 ADK 단백질을 처리한 후, SEM(scanning electron microscope) 분석을 수행하였다.

[107] 보다 구체적으로, 10 ml의 LB 배지에 100 μg/ml 앰피실린(ampicillin, 양성대조군으로 이용) 또는 20 μg/ml ADK 단백질을 처리한 후, *E.* coli K1을 일정 시간 동안 37℃에서 진탕배양하였다. 배양된 대장균을 1X PBS로 3번 세척한 후, 1 ml의 2.5% 글루타르알데히드(glutaraldehyde, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 용액을 이용하여 고정하였다. 상기 시료를 LEO 1455 VP SEM(Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)을 이용하여 관찰하였다. 음성대조군(Control)에는 아무것도 처리하지 않았다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[108] 도 5에 나타낸 바와 같이, 음성대조군(Control)의 대장균은 밝고 부드러운 세포 표면을 갖는 반면, ADK 단백질을 처리한 군의 경우 대장균의 표면이 벗겨지며 세포사가 나타나는 것을 확인하였다.

[109]

[110] **실험예** 4. TEM 분석

[111] 재조합 ADK 단백질이 세포의 표면과 세포기관들의 파괴 정도에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 대장균에 재조합 ADK 단백질을 처리하고 12시간 후, 공지된 방법에 따라 금 나노입자를 이용한 TEM (Transmission electron microscopy) 분석을 수행하였다. 음성대조군(Control)에는 아무것도 처리하지 않았다. 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[112] 도 6에 나타낸 바와 같이, 음성대조군(Control)의 대장균은 세포의 표면이 일정하게 유지되면서 나노입자가 세포 안으로 유입되고 어떠한 파괴 현상을 보이지 않았으나, ADK 단백질로 코팅된 금 나노입자를 처리한 군의 경우 대장균의 세포벽이 유실됨과 동시에 세포 안쪽에 세포사가 일어나는 것을 관찰하였다 (하얗게 보임).

[113]

[114] **실험예** 5. 동물모델을 이용한 ADK 단백질의 그람음성균 선택적 항균 활성 검증

[115] 동물모델에서 재조합 ADK 단백질이 그람음성균에 대해 선택적으로 결합하는지를 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[116] 먼저, 그람음성균인 *E.* coli K1 또는 *P.* aeruginosa를 10^7 CFU/mice의 농도로 CAnN.Cg-Foxn1 nu/CrljOri 마우스 등의 왼쪽에 피하주사하였으며, 그람양성균인 *S.* aureus를 동일 농도로 마우스 등의 오른쪽에 피하주사하였다. 200 μg/mice 의 IRDye800-conjugated ADK를 마우스 꼬리에 정맥주사하였다. 주입 3시간 후 ADK의 이동 및 위치를 near-infrared (NIR) fluorescence imaging system을

이용하여 관찰하였다. 그 결과를 도 7에 나타내었다.

[117] 도 7에 나타낸 바와 같이, ADK 단백질이 그람음성균(*E.* coli K1 또는 *P. aeruginosa*) 쪽으로만 특이적으로 이동함을 확인하였다.

[118]

[119] 또한, 동물모델에서 그람음성균에 선택적으로 결합한 재조합 ADK 단백질이 그람음성균에 대한 살균 효과를 가지고 있는지 확인하기 위하여, IRDye800으로 염색한 그람음성균인 *E. coli* K1 또는 그람양성균인 *S. aureus*(10^7 CFU/mice)와 FITC-conjugated ADK(200 μg/mice)를 CAnN.Cg-Foxn1 nu/CrljOri 마우스에 복강주사한 후, near-infrared (NIR) fluorescence imaging system을 이용하여 시간대별로 살균 여부를 관찰하였다. 또한, 주사 24시간 후 각 장기를 제거하여 해당 균주의 존재 여부를 확인하였다. 그 결과를 도 8 내지 도 10에 나타내었다.

[120] 도 8에 나타낸 바와 같이, IRdye800-conjugated *E.* coli만을 주입한 군은 주입 24시간 후까지 마우스의 복강 내에서 일정량의 *E.* coli가 생존하고 있었으나, FITC-conjugated ADK를 같이 처리한 군은 마우스의 복강 내에서 *E. coli*의 생존율이 현저히 감소하였으며, 주입 24시간 후에는 완벽히 제거됨을 확인하였다. 또한, ADK 단백질도 24시간 후에는 외부로 배출되었다.

[121] 반면, 도 9에 나타낸 바와 같이, IRdye800-conjugated *S.* aureus를 주입한 군의 경우, FITC-conjugated ADK를 같이 처리하여도 마우스의 복강 내에 존재하는 *S.* aureus의 생존율에는 영향이 없음을 확인하였다.

[122] 또한, 도 10에 나타낸 바와 같이, 마우스의 폐, 비장, 간 및 신장 조직 모두에서 ADK 단백질에 의해 그람음성균인 *E.* coli가 완벽하게 제거되어 있음을 확인하였다.

[123] 이상의 실험 결과를 통하여, 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 유래의 ADK 단백질은 그람음성균에 대해 선택적으로 우수한 항균 활성을 가지고 있음을 확인하였다.

[124]

[125] **실험예** 6. 패혈증 동물 모델에서 ADK 단백질 및 항생제 병용 투여에 의한 치료 효과 분석

[126] 패혈증 동물 모델에서 ADK 단백질 및 항생제의 병용 투여에 의한 치료 효과를 분석하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[127]

[128] **6-1. 실험 디자인 및** 생존률 분석

[129] 실험 동물로는 6주령의 암컷 BALB/c 마우스를 이용하였다. 마우스의 복강으로 10^7 CFU/mice의 *E.* coli K1 (in LB broth)을 주사하여 패혈증을 유도하였다. *E. coli* K1의 주사 후, 아미노글리코사이드계 항생제의 일종인 겐타마이신(GEN, 100 μg/kg) 또는 Adk(100 μg/mice)를 복강주사하였다. 음성대조군(CON, Control)의 경우 아무 물질도 투여하지 않았다. 이상의 실험 디자인 및 실험군을 도 11에 나타내었으며, 각 마우스의 시간에 따른 생존률을 도 12에 나타내었다.

[130] 도 12에 나타낸 바와 같이, 아무것도 투여하지 않은 음성대조군은 패혈증 유도 18시간 후 모두 사망하였으며, 겐타마이신만을 투여한 군 역시 패혈증 유도 30시간 후에는 모두 사망하였다. 반면, ADK 단백질과 겐타마이신을 함께 투여한 군은 패혈증 유도 48시간 후의 생존률이 80%로 나타나, 음성대조군에 비해 현저하게 증가하는 것을 확인하였다(파란선).

[131]

[132] **6-2. 혈청 분석**

[133] 패혈증 유도 12시간 후, 각 마우스로부터 혈청을 분리하여 혈청 내 염증성 사이토카인(TNF-α, IL-6, 및 IL-1β), AST, ALT, BUN, 및 엔도톡신(entotoxin) 수치를 분석하였다. 이때, 사이토카인의 농도는 ELISA 키트(eBiosciences, San Diego, CA)를 이용하여 측정하였으며, 엔도톡신은 엔도톡신 검출 키트(LAL assay kit, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany)를 이용하여 분석하였다. 그 결과를 도 13 내지 15에 나타내었다.

[134] 도 13에 나타낸 바와 같이, 음성대조군(CON)에서 패혈증에 의해 증가된 마우스 혈청 내 염증성 사이토카인인 TNF-α, IL-6, 및 IL-1β의 양이 ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우 현저하게 감소하며, 단독 투여군과도 유의한 차이가 남을 확인하였다.

[135] 또한, 도 14에 나타낸 바와 같이, 음성대조군(CON)에서 간 및 신장 독성과 관련된다고 알려진 혈청 내 AST, ALT 및 BUN 농도가 패혈증에 의해 증가하며 마우스 ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우 상기 마커가 현저하게 감소하고, 단독 투여군과도 유의한 차이가 남을 확인하였다.

[136] 또한, 도 15에 나타낸 바와 같이, 패혈증에 의해 증가된 마우스 혈청 내 엔도톡신의 양이 ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우 현저하게 감소함을 확인하였다. 반면, 겐타마이신 단독 투여군은 음성대조군(CON)과 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 이를 통해 항생제인 겐타마이신은 죽은 박테리아로부터 분리된 내독소를 제거할 수 없어 2차적인 감염에 대응을 하지 못하는 부작용을 가지고 있으며, ADK 단백질을 병용 투여할 경우 항생제에 의한 부작용을 최소화할 수 있는 장점이 있음을 확인하였다.

[137]

[138] **6-3. 조직 분석**

[139] 패혈증 유도 12시간 후, 각 마우스로부터 폐 및 비장 조직을 적출하고, 종래 공지된 방법에 따라 파라핀 섹션 후 H & E 염색을 수행하였으며, 현미경을 통해 관찰하였다. 그 결과를 도 16 및 도 17에 나타내었다.

[140] 도 16에 나타낸 바와 같이, ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우, 음성대조군(CON) 및 단독 투여군에 비해 폐 조직에서 염증 유발 세포의 침윤이 현저하게 감소됨을 확인하였다.

[141] 또한, 도 17에 나타낸 바와 같이, ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우, 음성대조군(CON) 및 단독 투여군에 비해 비장 조직에서의 세포 사멸이

현저하게 감소됨을 확인하였다.

[142]

[143] **6-4.** 비장세포에서 B 세포 및 T 세포의 세포사멸 정도 분석

[144] 패혈증 유도 12시간 후, 각 마우스로부터 비장세포를 분리한 후, 종래 공지된 방법에 따라 유세포 분석기(FACS analysis)를 이용하여 B 세포 및 T 세포의 사멸 정도를 분석하였다(FITC-conjugated Annexin V staining 이용). 그 결과를 도 18에 나타내었다.

[145] 도 18에 나타낸 바와 같이, 음성대조군(CON)에서 패혈증에 의해 증가된 B 세포 및 T 세포의 사멸이 ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우 현저하게 감소하며, 단독 투여군과도 유의한 차이가 남을 확인하였다.

[146]

[147] **6-5. 각 조직 내 박테리아의 수 분석**

[148] 패혈증 유도 12시간 후, 각 마우스로부터 간, 폐 및 신장을 적출하고, PBS 용액 하에서 균질기(Bullet Blender homogenizer, Next Advance, NY, USA)를 이용하여 각 조직을 분쇄하였다. 그 후, 상층액을 LB 아가 플레이트에 도말하여 37℃에서 배양하여 각 조직 내 박테리아의 제거 여부를 분석하였다. 그 결과를 도 19에 나타내었다.

[149] 도 19에 나타낸 바와 같이, ADK 단백질과 겐타마이신을 병용 투여할 경우, 음성대조군(CON) 및 단독 투여군에 비해 간, 폐 및 신장 조직에서의 박테리아 제거 정도가 현저하게 증가함을 확인하였다.

[150] 이상의 실험 결과를 통하여, ADK 단백질은 지금까지 공지된 항생제와는 달리 박테리아의 증식 억제뿐 아니라, 죽은 박테리아로부터 분리된 내독소를 제거하는 우수한 효과를 가지고 있어, 항생제와 병용할 경우 항생제에 의한 부작용을 최소화할 수 있으며, 단독 투여에 비해 현저하게 우수한 패혈증 치료 효과를 보임을 확인하였다.

[151]

[152] 이하 본 발명의 약학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[153]

[154] **제제예** 1. 약학적 조성물의 제조

[155] 1-1. 산제의 제조

[156] ADK 단백질 2 g

[157] 유당 1 g

[158] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[159]

[160] 1-2. 정제의 제조

[161] ADK 단백질 100 ㎎

[162] 옥수수전분 100 ㎎

[163] 유당 100 ㎎

[164] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[165] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[166]

[167] 1-3. 캡슐제의 제조

[168] ADK 단백질 100 ㎎

[169] 옥수수전분 100 ㎎

[170] 유당 100 ㎎

[171] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[172] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[173]

[174] **제제예** 2. 식품 조성물의 제조

[175] 2-1. 건강식품의 제조

[176] ADK 단백질 100 mg

[177] 비타민 혼합물 적량

[178] 비타민 A 아세테이트 70 g

[179] 비타민 E 1.0 mg

[180] 비타민 B1 0.13 mg

[181] 비타민 B2 0.15 mg

[182] 비타민 B6 0.5 mg

[183] 비타민 B12 0.2 g

[184] 비타민 C 10 mg

[185] 비오틴 10 g

[186] 니코틴산아미드 1.7 mg

[187] 엽산 50 g

[188] 판토텐산 칼슘 0.5 mg

[189] 무기질 혼합물 적량

[190] 황산제1철 1.75 mg

[191] 산화아연 0.82 mg

[192] 탄산마그네슘 25.3 mg

[193] 제1인산칼륨 15 mg

[194] 제2인산칼슘 55 mg

[195] 구연산칼륨 90 mg

[196] 탄산칼슘 100 mg

[197] 염화마그네슘 24.8 mg

[198] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을

바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[199]

청구범위

[청구항 1] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 ADK 단백질은 마이코박테리움 튜버큘로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 유래인 것을 특징으로 하는, 그람음성균에 대한 항균용 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 ADK 단백질은 서열번호 1로 표시되는 것을 특징으로 하는, 그람음성균에 대한 항균용 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 ADK 단백질은 서열번호 2로 표시되는 염기서열로 인코딩되는 것을 특징으로 하는, 그람음성균에 대한 항균용 조성물.

[청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 그람음성균은 에스케리아(*Escherichia*) 속, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속, 아시네토박터(*Acinetobacter*) 속, 살모넬라(*Salmonella*) 속, 크렙시엘라(*Klebsiella*) 속, 나이세리아(*Neisseria*) 속, 엔테로박터(*Enterobacter*) 속, 시겔라(*Shigella*) 속, 모락셀라(*Moraxella*) 속, 헬리코박터(*Helicobacter*) 속, 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*) 속, 브델로비브리오(*Bdellovibrio*) 속 및 레지오넬라(*Legionella*) 속으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 그람음성균에 대한 항균용 조성물.

[청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 그람음성균은 대장균(*Escherichia* coli), 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas* aeruginosa), 슈도모나스 플루오레슨스(*Pseudomonas* fluorescens), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas* putida), 슈도모나스 클로로라피스(*Pseudomonas* chlororaphis), 슈도모나스 퍼투시노제나(*Pseudomanas* pertucinogena), 슈도모나스 스투트제리(*Pseudomanas* stutzeri), 슈도모나스 시린개(*Pseudomanas* syringae), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter* baumannii), 아시네토박터 류오피이(*Acinetobacter* lwoffii), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter* calcoaceticus), 아시네토박터 헤모리티쿠스(*Acinetobacter* haemolyticus), 살모넬라 엔테리카(*Salmonella* enterica), 살모넬라 봉고리(*Salmonella bongori*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella* enteritidis), 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*), 살모넬라 갈리나룸(*Salmonella* gallinarum), 살모넬라 풀로룸(*Salmonella* pullorum), 살모넬라 엠반다카(*Salmonella* mbandaka), 살모넬라 콜레라에슐스(*Salmonella* choleraesuls), 살모넬라 톰슨(*Salmonella thompson*), 살모넬라 인팜티스(*Salmonella* infamtis), 살모넬라 더비(*Salmonella derby*), 크렙시엘라 뉴모이아(*Klebsiella* pneumonia), 크렙시엘라 그라눌로마티스(*Klebsiella* granulomatis), 크렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella* oxytoca), 크렙시엘라 테리게나(*Klebsiella* terrigena), 나이세리아 고노레아(*Neisseria* gonorrhoeae

), 나이세리아 메닌자이티디스(*Neisseria* meningitidis), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter* aerogenes), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter* cloacae), 시겔라 보이디(*Shigellaboydii*), 시겔라 디센테리아에(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigellaflexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 모락셀라 카타할리스(*Moraxellacatarrhalis*), 모락셀라 라쿠나타(*Moraxellalacunata*), 모락셀라 보비스(*Moraxellabovis*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacterpylori*), 헬리코박터 헤일마니(*Helicobacterheilmannii*), 헬리코박터 펠리스(*Helicobacterfelis*), 헬리코박터 무스텔레(*Helicobactermustelae*), 헬리코박터 페넬리에(*Helicobacterfenelliae*), 헬리코박터 라피니(*Helicobacterrappini*), 헬리코박터 헤파티쿠스(*Helicobacterhepaticus*), 헬리코박터 빌리스(*Helicobacterbilis*), 헬리코박터 풀로룸(*Helicobacterpullorum*), 스테노트로포모나스 말토필리아(*Stenotrophomonasmaltophilia*), 스테노트로포모나스 나이트리트리더센스(*Stenotrophomonasnitritireducens*), 브델로비브리오 박테리오보러스(*Bdellovibriobacteriovorus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionellapneumophila*), 레지오넬라 아니사(*Legionallaanisa*), 레지오넬라 비르밍하멘시스(*Legionallabirminghamensis*), 레지오넬라 보제마니(*Legionallabozemanii*), 레지오넬라 신신나티엔시스(*Legionallacincinnatiensis*), 레지오넬라 두모피(*Legionalladumoffii*), 레지오넬라 필레이(*Legionallafeeleii*), 레지오넬라 고르마니(*Legionallagormanii*), 레지오넬라 하케리애(*Legionallahackeliae*), 레지오넬라 이스라엘렌시스(*Legionallaisraelensis*), 레지오넬라 조르다니스(*Legionallajordanis*), 레지오넬라 란신젠시스(*Legionallalansingensis*), 레지오넬라 롱베아채(*Legionallalongbeachae*), 레지오넬라 마세아체르니(*Legionallamaceachernii*), 레지오넬라 믹다데이(*Legionallamicdadei*), 레지오넬라 오크리드젠시스(*Legionallaoakridgensis*), 레지오넬라 사인텔렌시(*Legionallasainthelensi*), 레지오넬라 툭소넨시스(*Legionallatucsonensis*) 및 레지오넬라 와드스워티(*Legionallawadsworthii*)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 그람음성균에 대한 항균용 조성물.

[청구항 7] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 의약외품.

[청구항 8] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 식품 첨가제.

[청구항 9] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 그람음성균에 대한 항균용 사료 첨가제.

[청구항 10] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 감염성 질환은 그람음성균에 의해 유발된 것을

특징으로 하는, 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 그람음성균은 에스케리아(*Escherichia*) 속, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속, 아시네토박터(*Acinetobacter*) 속, 살모넬라(*Salmonella*) 속, 크렙시엘라(*Klebsiella*) 속, 나이세리아(*Neisseria*) 속, 엔테로박터(*Enterobacter*) 속, 시겔라(*Shigella*) 속, 모락셀라(*Moraxella*) 속, 헬리코박터(*Helicobacter*) 속, 스테노트로포모나스(*Stenotrophomonas*) 속, 브델로비브리오(*Bdellovibrio*) 속 및 레지오넬라(*Legionella*) 속으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 그람음성균은 대장균(*Escherichia* coli), 슈도모나스 애루지노사(*Pseudomonas* aeruginosa), 슈도모나스 플루오레슨스(*Pseudomonas* fluorescens), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas* putida), 슈도모나스 클로로라피스(*Pseudomonas* chlororaphis), 슈도모나스 퍼투시노제나(*Pseudomanas* pertucinogena), 슈도모나스 스투트제리(*Pseudomanas* stutzeri), 슈도모나스 시린개(*Pseudomanas* syringae), 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter* baumannii), 아시네토박터 류오피이(*Acinetobacter* lwoffii), 아시네토박터 칼코아세티쿠스(*Acinetobacter* calcoaceticus), 아시네토박터 헤모리티쿠스(*Acinetobacter* haemolyticus), 살모넬라 엔테리카(*Salmonella* enterica), 살모넬라 봉고리(*Salmonella* bongori), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella* enteritidis), 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella* typhimurium), 살모넬라 갈리나룸(*Salmonella gallinarum*), 살모넬라 풀로룸(*Salmonella* pullorum), 살모넬라 엠반다카(*Salmonella* mbandaka), 살모넬라 콜레라에슐스(*Salmonella* choleraesuls), 살모넬라 톰슨(*Salmonella thompson*), 살모넬라 인팜티스(*Salmonella* infamtis), 살모넬라 더비(*Salmonella derby*), 크렙시엘라 뉴모이아(*Klebsiella* pneumonia), 크렙시엘라 그라눌로마티스(*Klebsiella* granulomatis), 크렙시엘라 옥시토카(*Klebsiella* oxytoca), 크렙시엘라 테리게나(*Klebsiella* terrigena), 나이세리아 고노레아(*Neisseria* gonorrhoeae), 나이세리아 메닌자이티디스(*Neisseria* meningitidis), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter* aerogenes), 엔테로박터 클로아케(*Enterobacter* cloacae), 시겔라 보이디(*Shigellaboydii*), 시겔라 디센테리아에(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigellaflexneri*), 시겔라 손네이(*Shigella sonnei*), 모락셀라 카타할리스(*Moraxellacatarrhalis*), 모락셀라 라쿠나타(*Moraxellalacunata*), 모락셀라 보비스(*Moraxellabovis*), 헬리코박터 파일로리(*Helicobacterpylori*), 헬리코박터 헤일마니(*Helicobacterheilmannii*), 헬리코박터 펠리스(*Helicobacterfelis*), 헬리코박터 무스틸레(*Helicobactermustelae*), 헬리코박터 페넬리에(*Helicobacterfenelliae*), 헬리코박터 라피니(*Helicobacterrappini*), 헬리코박터 헤파티쿠스(

Helicobacterhepaticus), 헬리코박터 빌리스(*Helicobacterbilis*), 헬리코박터 풀로룸(*Helicobacterpullorum*), 스테노트로포모나스 말토필리아(*Stenotrophomonasmaltophilia*), 스테노트로포모나스 나이트리트리더센스(*Stenotrophomonasnitritireducens*), 브델로비브리오 박테리오보러스(*Bdellovibriobacteriovorus*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionellapneumophila*), 레지오넬라 아니사(*Legionallaanisa*), 레지오넬라 비르밍하멘시스(*Legionallabirminghamensis*), 레지오넬라 보제마니(*Legionallabozemanii*), 레지오넬라 신신나티엔시스(*Legionallacincinnatiensis*), 레지오넬라 두모피(*Legionalladumoffii*), 레지오넬라 필레이(*Legionallafeeleii*), 레지오넬라 고르마니(*Legionallagormanii*), 레지오넬라 하케리애(*Legionallahackeliae*), 레지오넬라 이스라엘렌시스(*Legionallaisraelensis*), 레지오넬라 조르다니스(*Legionallajordanis*), 레지오넬라 란신젠시스(*Legionallalansingensis*), 레지오넬라 롱베아채(*Legionallalongbeachae*), 레지오넬라 마세아체르니(*Legionallamaceachernii*), 레지오넬라 믹다데이(*Legionallamicdadei*), 레지오넬라 오크리드젠시스(*Legionallaoakridgensis*), 레지오넬라 사인텔렌시(*Legionallasainthelensi*), 레지오넬라 툭소넨시스(*Legionallatucsonensis*) 및 레지오넬라 와드스워티(*Legionallawadsworthii*)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 14] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질을 유효성분으로 포함하는 감염성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[청구항 15] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질 및 항생제를 유효성분으로 포함하는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 항생제는 아미노글리코사이드계(aminoglycosides), 페니실린계(penicillin), 세팔로스포린계(cephalosporin), 테트라사이클린계(tetracycline), 마크로라이드계(macrolides), 스트렙토그라민계(streptogramins), 글리코펩타이드계(glycopeptide), 펩타이드계(peptide), 플라보포스폴리폴계(flavophospholipol), 폴리에틸계(polyether), 페니콜계(phenicol), 린코사마이드계(lincosamide), 리파마이신계(rifamycin), 폴리엔계(polynen), 설포나마이드계(sulfonamide), 벤질페리미딘계, 퀴놀론계(quinolone), 플로오로퀴놀론계(fluoroquinolone) 및 니트로푸란계(nitrofuran)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 항생제인 것을 특징으로 하는, 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 17] 제16항에 있어서, 아미노글리코사이드계 항생제는 겐타마이신, 카나마이신, 리보스타마이신, 토브라마이신, 시소마이신, 아스트로마이신, 이세파마이신, 아베카신, 디베카신, 스펙티노마이신,

네틸마이신, 미크로노마이신, 스트렙토마이신,
디하이드로스트렙토마이신, 아프라마이신, 데스토마이신,
하이그로마이신, 아미카신 및 네오마이신으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 18] ADK(Adenylate Kinase, Adenosine Kinase) 단백질 및 항생제를 유효성분으로 포함하는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 또는 개선용 식품 조성물.