

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-503862

(P2020-503862A)

(43) 公表日 令和2年2月6日(2020.2.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12N 1/20 (2006.01)	C12N 1/20 ZNAA	2G045
C07K 16/12 (2006.01)	C07K 16/12	4B018
A23L 33/135 (2016.01)	A23L 33/135	4B065
C12N 15/31 (2006.01)	C12N 15/31	4C084
A01K 67/027 (2006.01)	A01K 67/027	4C085
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 161 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-534762 (P2019-534762)	(71) 出願人	899000079 学校法人慶應義塾 東京都港区三田2丁目15番45号
(86) (22) 出願日	平成29年12月22日 (2017.12.22)	(71) 出願人	504137912 国立大学法人 東京大学 東京都文京区本郷七丁目3番1号
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月23日 (2019.8.23)	(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/046232	(72) 発明者	本田 賢也 東京都新宿区信濃町35 東一校舎3階 慶應義塾大学 医学部
(87) 国際公開番号	W02018/117263	(72) 発明者	田之上 大 東京都新宿区信濃町35 東一校舎3階 慶應義塾大学 医学部
(87) 国際公開日	平成30年6月28日 (2018.6.28)		
(31) 優先権主張番号	62/438,793		
(32) 優先日	平成28年12月23日 (2016.12.23)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/484,607		
(32) 優先日	平成29年4月12日 (2017.4.12)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CD8+ T細胞の誘導のための組成物および方法

(57) 【要約】

本明細書に提供されるのは、CD8+ T細胞の誘導および/または増殖のための組成物および方法である。本開示はまた、CD8+ T細胞の誘導および/または増殖によって処置され得る疾患の処置の方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

10

【請求項 2】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、少なくとも 24、少なくとも 25、または少なくとも 26 の菌株を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides* sp.からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

20

【請求項 4】

精製細菌混合が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、または少なくとも 21 の菌株を含む、請求項 3 に記載の組成物。

30

【請求項 5】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 6】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、または少なくとも 11 の菌株を含む、請求項 5 に記載の組成物。

40

【請求項 7】

Bacteroides cellulosilyticus、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

50

【請求項 8】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

Bacteroides cellulosilyticus、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggertii*、*Clostridium sp.*、*Parabacteroides goldsteinii*、および *Bacteroides sp.* からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

10

【請求項 10】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、または少なくとも 10 の菌株を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium ulcerans*、*Subdoligranulum sp.*、および *Eubacterium limosum* からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 12】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、または少なくとも 4 つの菌株を含む、請求項 11 に記載の組成物。

20

【請求項 13】

Bacteroides dorei、*Bacteroides uniformis*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes sp.*、*Parabacteroides gordonii*、および *Parabacteroides distasonis* からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 14】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、または少なくとも 7 つの菌株を含む、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、または配列番号 26 と少なくとも 95% 相同の 16 S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

30

【請求項 16】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、少なくとも 24、少なくとも 25、または少なくとも 26 の菌株を含む、請求項 15 に記載の組成物。

40

【請求項 17】

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、または配列番号 21 と少なくとも 95% 相同の 16 S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 18】

50

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項20】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項22】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項24】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項26】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項28】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物

10

20

30

40

50

を含む、組成物。

【請求項 3 0】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、少なくとも 24、少なくとも 25、または少なくとも 26 の菌株を含む、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも 95% 相同の 16S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

10

【請求項 3 2】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、または少なくとも 21 の菌株を含む、請求項 31 に記載の組成物。

20

【請求項 3 3】

配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、または配列番号37と少なくとも 95% 相同の 16S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 3 4】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、または少なくとも 11 の菌株を含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも 95% 相同の 16S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

30

【請求項 3 6】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも 95% 相同の 16S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

40

【請求項 3 8】

精製細菌混合物が、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、または少なくとも 10 の菌株を含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

配列番号27、配列番号28、配列番号31、または配列番号36と少なくとも 95% 相同の 16S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 4 0】

50

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む、請求項39に記載の組成物。

【請求項41】

配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項42】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む、請求項41に記載の組成物。

【請求項43】

1以上の菌株が、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項44】

菌株の少なくとも50%が、バクテロイデス目に属する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項45】

菌株の1以上が、バクテロイデス目に属し、および菌株の1以上が、クロストリジウム目に属する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項46】

菌株の少なくとも25%が、バクテロイデス科に属する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項47】

菌株の1以上が、バクテロイデス属に属する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項48】

組成物が、バクテロイデス目に属する菌株を包含しない、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項49】

菌株の1以上が、孢子菌である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項50】

菌株の1以上が、孢子の形態である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項51】

組成物が、偏性嫌気性菌株のみを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項52】

菌株の1以上が、抗生物質耐性遺伝子を有さない、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項53】

抗生物質耐性遺伝子が、菌株をバンコマイシン耐性にさせる、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項54】

菌株が、ヒト由来の細菌である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項55】

菌株が、1名を超えるヒトドナーに由来する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項56】

組成物が、CD8+ T細胞の増殖および/または集積を誘導する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項57】

組成物が、医薬組成物である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

- 【請求項 58】
医薬組成物が、薬学的に許容し得る賦形剤を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 59】
医薬組成物が、経口投与のために製剤化されている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 60】
医薬組成物が、直腸投与のために製剤化されている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 61】 10
医薬組成物が、腸への送達のために製剤化されている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 62】
医薬組成物が、結腸への送達のために製剤化されている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 63】
菌株の1以上が、凍結乾燥されている、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 64】 20
医薬組成物が、カプセルの形態である、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 65】
医薬組成物が、1以上の腸溶性ポリマーを含むpH感応組成物をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項 66】
前記請求項のいずれか一項に記載の組成物および栄養分を含む、食品。
- 【請求項 67】
組成物が、1以上の抗がん剤をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 68】 30
抗がん剤が、化学治療剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 69】
抗がん剤が、がん免疫治療剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 70】
がん免疫治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 71】
免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤、PD-L-1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 72】 40
免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 73】
免疫チェックポイント阻害剤が、CTLA-4阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 74】
組成物が、1以上のサイトカインをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
- 【請求項 75】 50
サイトカインが、IL-2、IL-15、またはIL-21である、前記請求項のいずれ

れか一項に記載の組成物。

【請求項 7 6】

組成物が、1以上の共刺激剤をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 7】

共刺激剤が、CD - 2 8、OX - 4 0、4 - 1 B B、またはCD 4 0の抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 8】

組成物が、1以上のワクチンをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 7 9】

ワクチンが、樹状細胞ワクチンである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 0】

組成物が、養子細胞移入治療と組み合わせられる、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 1】

養子細胞移入治療が、改変されたT細胞受容体またはキメラ抗原受容体の使用である、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 2】

前記請求項のいずれか一項に記載の組成物および抗原を含む、ワクチン。

20

【請求項 8 3】

抗原が、H I V抗原である、前記請求項のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 8 4】

抗原が、肝炎抗原である、前記請求項のいずれか一項に記載のワクチン。

【請求項 8 5】

組成物が、1以上の抗炎症剤をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 6】

抗炎症剤が、N S A I Dである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 7】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、CD 8 + T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 8 8】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、I F N I F N 産生の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8 9】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、投与された組成物の1以上の菌株の存在をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 0】

投与された組成物の1以上の菌株が、対象の腸において、以前は存在しなかった、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 9 1】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、投与された組成物の1以上の菌株の生着をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 2】

投与された組成物の1以上の菌株が、対象の腸において、以前は生着していなかった、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 3】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、投与された組成物の菌株数の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 9 4】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、生着した、投与された組成物の菌株数の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 5】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、投与された組成物の菌株の細菌量の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 6】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、生着した、投与された組成物の菌株の細菌量の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 7】

対象における疾患を処置する方法であって、方法が、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物を、疾患を処置するのに有効な量で、対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 9 8】

組成物の対象への投与が、対象の腸において、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらす、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

対象の腸におけるCD8+ T細胞の増殖および/または集積が、組成物の投与前の対象の腸におけるCD8+ T細胞の増殖および/または集積と比較すると、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%増大している、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

組成物の対象への投与が、組成物の投与前の対象の腸におけるIFN 産生と比較すると、対象の腸におけるIFN 産生の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

組成物の対象への投与が、組成物の投与前の対象の腸におけるIFN 産生と比較すると、対象の腸におけるIFN 産生の、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%の増大をもたらす、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

対象が、がんを有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

がんが、癌、神経膠腫、中皮腫、黒色腫、リンパ腫、白血病、腺癌、乳房がん、卵巣がん、子宮頸部がん、膠芽腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、パーキットリンパ腫、頭頸部がん、結腸がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、食道のがん、胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、胆嚢のがん、小腸のがん、直腸がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、尿道がん、精巣がん、膣がん、子宮がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、膵内分泌がん、カルチノイドがん、骨がん、皮膚がん、網膜芽細胞腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、カボジ肉腫、多中心性キャスルマン病、AIDS 関連の原発性滲出液リンパ腫、神経外胚葉性腫瘍、または横紋筋肉腫である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

がんが、前立腺がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、尿路上皮癌、黒色腫、または腎細胞癌である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

対象が、放射線処置を受けている、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

1以上の抗がん剤を投与することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 107】
抗がん剤が、化学治療剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 108】
抗がん剤が、がん免疫治療剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 109】
がん免疫治療剤が、免疫チェックポイント阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 110】
免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤、PD-L-1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。 10
- 【請求項 111】
免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 112】
免疫チェックポイント阻害剤が、CTLA-4阻害剤である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 113】
1以上のサイトカインを投与することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 114】 20
サイトカインが、IL-2、IL-15、またはIL-21である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 115】
1以上の共刺激剤を投与することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 116】
共刺激剤が、CD-28、OX-40、4-1BB、またはCD40の抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 117】 30
1以上のワクチンを投与することをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 118】
ワクチンが、樹状細胞ワクチンである、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 119】
養子細胞移入治療を施すことをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 120】
養子細胞移入治療が、改変されたT細胞受容体またはキメラ抗原受容体の使用である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 121】 40
対象が、感染性疾患を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 122】
感染性疾患が、細菌感染症、ウイルス感染症、寄生生物による感染症、または真菌感染症である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 123】
感染性疾患が、ウイルス感染症である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 124】
ウイルス感染症が、HIVである、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 125】 50
対象が、自己免疫疾患またはアレルギー性疾患を有する、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

- 【請求項 1 2 6】
組成物が、1以上の抗炎症剤をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 2 7】
抗炎症剤が、NSAIDである、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 2 8】
組成物が、1回用量より多い用量として投与される、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 2 9】
方法であって、方法が、
前記請求項のいずれか一項に記載の組成物の1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定すること
を含み、
ここで、前記細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、組成物が対象へ投与される、前記方法。
- 【請求項 1 3 0】
前記請求項のいずれか一項に記載の組成物の1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定することを含む、請求項 1 2 9 に記載のコンパニオン診断方法を実行するためのキット。
- 【請求項 1 3 1】
がん処置が、がん免疫治療処置である、請求項 1 3 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 3 2】
対象が、がん処置を受けているか、または受ける予定である、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 3 3】
対象が、がん処置に対してポジティブに応答するものと期待されるかを決定するための方法であって、方法が、
前記請求項のいずれか一項に記載の組成物の1以上の細菌種が、対象の腸において存在するか決定すること
を含み、
ここで、前記細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、対象が、がん処置に対してポジティブに応答するとは期待されない、前記方法。
- 【請求項 1 3 4】
対象においてウイルス感染症のリスクを低減させるための方法であって、方法が、
前記請求項のいずれか一項に記載の組成物の1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定すること
を含み、
ここで、前記細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、組成物が対象へ投与され、
これによって、対象におけるウイルス感染症のリスクが低減される、前記方法。
- 【請求項 1 3 5】
細菌種の1以上の存在を決定することが、対象の排泄物を配列決定することによってなされる、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 3 6】
細菌種の1以上の存在を決定することが、対象の排泄物の16S rDNA配列を配列決定することによってなされる、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 3 7】

以下のNCBIアクセッション番号：LN998073、KR822463、CP011531、NR_112945、NZ-ACWW00000000、AB331897、AB261128、NZ-CAEG00000000、AB470343、AB595134、HE974920、NR_112933、AB490801、NZ-ACWB00000000、AY608696、CR626927、AB247141、NR_112935、AB249652、NR_113076またはAF139525の配列と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項138】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む、請求項137に記載の組成物。

10

【請求項139】

1以上の菌株が、前記アクセッション番号の配列と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の相同性をもつ16S rDNA配列を含む、請求項137または請求項138に記載の組成物。

【請求項140】

CD8+IFN γ 産生T細胞を誘導するかまたは活性化させる組成物であって、組成物が、

アンピシリンへの耐性を保有するヒト糞便から採取された1以上の精製菌株；または
(i)の培養上清
を含む、前記組成物。

20

【請求項141】

組成物が、(a)：

Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、
Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
Bacteroides dorei ; CP011531、
Bacteroides uniformis ; NR_112945、
Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW00000000、
Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
Parabacteroides johnsonii ; AB261128、
Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG00000000、
Parabacteroides gordonii ; AB470343、
Eubacterium limosum ; AB595134、
Parabacteroides distasonis ; HE974920、
Bacteroides cellulosilyticus ; NR_112933、
Bacteroides clarus ; AB490801、
Anaerostipes sp. 3_2_56FAA ; NZ-ACWB00000000、
Bacteroides salyersiae ; AY608696、
Bacteroides fragilis ; CR626927、
Bacteroides uniformis ; AB247141、
Bacteroides eggerthii ; NR_112935、
Clostridium sp. TM-40 ; AB249652、
Parabacteroides goldsteinii ; NR_113076、および
Bacteroides sp. AR29 ; AF139525

30

からなる群から選択される種に属する1以上の菌株；または(b)：

Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、
Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
Bacteroides dorei ; CP011531、
Bacteroides uniformis ; NR_112945、
Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW00000000、

40

50

- Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
 Parabacteroides johnsonii ; AB261128、
 Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG00000000、
 Parabacteroides gordonii ; AB470343、
 Eubacterium limosum ; AB595134、
 Parabacteroides distasonis ; HE974920、
 Bacteroides cellulosilyticus ; NR_112933、
 Bacteroides clarus ; AB490801、
 Anaerostipes sp. 3_2_56FAA ; NZ-ACWB00000000、
 Bacteroides salyersiae ; AY608696、 10
 Bacteroides fragilis ; CR626927、
 Bacteroides uniformis ; AB247141、
 Bacteroides eggerthii ; NR_112935、
 Clostridium sp. TM-40 ; AB249652、
 Parabacteroides goldsteinii ; NR_113076、 および
 Bacteroides sp. AR29 ; AF139525
 からなる群から選択される種の 16S rRNA 配列と少なくとも 97% の同一性を有す
 る 16S rRNA 配列を含む 1 以上の菌株
 を含む精製細菌混合物を含む、請求項 140 に記載の組成物。
 【請求項 142】 20
 組成物が、(a) :
 Phascolarctobacterium faecium ; LN998073
 Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
 Bacteroides dorei ; CP011531、
 Bacteroides uniformis ; NR_112945、
 Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW00000000、
 Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
 Parabacteroides johnsonii ; AB261128、
 Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG00000000、
 Parabacteroides gordonii ; AB470343、 30
 Eubacterium limosum ; AB595134、 および
 Parabacteroides distasonis ; HE974920
 からなる群から選択される種に属する 1 以上の菌株 ; または (b) :
 Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、
 Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
 Bacteroides dorei ; CP011531、
 Bacteroides uniformis ; NR_112945、
 Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW00000000、
 Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
 Parabacteroides johnsonii ; AB261128、 40
 Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG00000000、
 Parabacteroides gordonii ; AB470343、
 Eubacterium limosum ; AB595134、 および
 Parabacteroides distasonis ; HE974920
 からなる群に属する種の 16S rRNA 配列と少なくとも 97% の同一性を有する 16
 S rRNA 配列を含む 1 以上の菌株
 を含む精製細菌混合物を含む、請求項 140 に記載の組成物。
 【請求項 143】
 CD8+ IFN 産生 T 細胞が、CD103 または グランザイム B を発現する、請求
 項 140 ~ 142 のいずれか一項に記載の組成物。 50

【請求項 1 4 4】

組成物が、免疫系を活性化させる、請求項 1 4 0 ~ 1 4 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4 5】

免疫系を活性化させるための方法であって、方法が、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 4 6】

C D 8 + I F N 産生 T 細胞を活性化させるための方法であって、方法が、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 4 7】

腸において C D 8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導するための方法であって、方法が、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することを含み、ここで投与が、対象の腸において、C D 8 + T 細胞の増殖および / または集積の誘導をもたらす、前記方法。

【請求項 1 4 8】

がんまたはウイルス感染症を処置するか、処置を補助するか、および / または予防するための方法であって、方法が、請求項 1 4 0 ~ 1 4 3 のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することを含み、ここで投与が、がんまたはウイルス感染症の処置、処置の補助、および / または予防をもたらす、前記方法。

【請求項 1 4 9】

請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物の細菌種の構成物および / または代謝物に由来する抗原を含有する、ワクチン組成物。

【請求項 1 5 0】

対象において免疫応答を誘導するための方法であって、方法が、請求項 1 4 9 に記載のワクチン組成物を対象へ投与することを含み、ここで投与が、対象における免疫応答の誘導をもたらす、前記方法。

【請求項 1 5 1】

請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物の細菌種のいずれかに対する抗菌活性を保有する化学物質、または請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物の細菌種のいずれかから分泌される生理活性物質に結合する化学物質を含む、組成物。

【請求項 1 5 2】

対象において C D 8 + および I F N 産生 T 細胞を抑制するための方法であって、方法が、請求項 1 5 1 に記載の組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 5 3】

対象の C D 8 + および I F N 産生 T 細胞の過剰活性化から生じる疾患における予防、処置または改善のための方法であって、方法が、請求項 1 5 1 に記載の組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 5 4】

請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の細菌種に由来する生理活性物質。

【請求項 1 5 5】

請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の細菌種のいずれか 1 つの細菌特異抗原。

【請求項 1 5 6】

請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の細菌種のいずれか 1 つへ特異的に結合する抗体。

【請求項 1 5 7】

請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の細菌種のいずれか 1 つの細菌特異的なヌクレオチド配列を検出するための、ポリヌクレオチド。

【請求項 1 5 8】

非ヒト哺乳動物を含む動物モデルであって、非ヒト哺乳動物の腸管に、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の細菌種が接種されている、前記動物モデル。

10

20

30

40

50

【請求項 159】

非ヒト哺乳動物が、CD8 + IFN 産生 T 細胞の不整から生じる疾患を有する、請求項 158 に記載の動物モデル。

【請求項 160】

CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を評価するためのキットであって、キットが、腸上皮細胞、末梢血単核細胞、および請求項 140 ~ 144 のいずれか一項に記載の細菌種を含む、前記キット。

【請求項 161】

ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌をスクリーニングするための方法であって、ここで前記物質が、腸管において CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を誘導するものであり、方法が、

非ヒト無菌動物に、ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌を摂取できるようにすること、

i i . 非ヒト無菌動物の腸管から CD8 + IFN 産生 T 細胞の数または活性を検出すること

を含み、

ここで、CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化が検出された場合、生理活性物質が、CD8 + IFN 産生 T 細胞を活性化し得る物質として同定される、前記方法。

【請求項 162】

ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌をスクリーニングするための方法であって、ここで前記物質が、腸管において CD8 + IFN 産生 T 細胞の増殖または活性化を誘導し、方法が、

ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌を、腸上皮細胞および末梢血単核細胞を含む系における腸上皮細胞へ加えること、

該系から CD8 + IFN 産生 T 細胞の数または活性を検出すること

を含み、

ここで、CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化が検出された場合、生理活性物質が、CD8 + IFN 産生 T 細胞を活性化し得る物質として同定される、前記方法。

【請求項 163】

腸管において CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を誘導する物質についてスクリーニングするための方法であって、方法が、

i . 細菌に由来する生理活性物質または請求項 140 ~ 144 のいずれか一項に記載の組成物に含有される細菌を、腸上皮細胞および末梢血単核細胞を含有する系へ加えること

、

i i . 被験物質を加えること、

i i i . 該系から CD8 + IFN 産生 T 細胞の数または活性を検出すること

を含み、

ここで、検出された CD8 + IFN 産生 T 細胞の数または活性が増大していた場合、被験物質が、CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を誘導する物質として同定される、前記方法。

【請求項 164】

腸管において CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を誘導する物質をスクリーニングするための方法であって、方法が、

被験物質を請求項 159 に記載の非ヒト動物へ加えること、

i i . 非ヒト動物の腸管から CD8 + IFN 産生 T 細胞の数または活性を検出すること

を含み、

ここで、上のステップにおいて検出された CD8 + IFN 産生 T 細胞の数または活性が増大していた場合、被験物質が、CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を誘導する物質として同定される、前記方法。

10

20

30

40

50

【請求項 165】

免疫を刺激するための組成物であって、組成物が、活性成分として、ヒト腸内細菌または請求項 161 ~ 164 のいずれか一項に記載のスクリーニング方法によって得られた細菌に由来する生理活性物質を含む、前記組成物。

【請求項 166】

組成物が、CD8 + IFN 産生 T 細胞の活性化を誘導する、請求項 165 に記載の組成物。

【請求項 167】

活性成分として、請求項 161 ~ 164 のいずれか一項に記載のスクリーニング方法によって得られた 1 以上のヒト腸内細菌、または該 1 以上のヒト腸内細菌に特異的な 1 以上の抗原を含む、ワクチン組成物。

10

【請求項 168】

CD8 + IFN 産生 T 細胞によって引き起こされる疾患を誘導するかまたは悪化させる活性を有する物質をスクリーニングするための方法であって、方法が、

被験物質を、請求項 158 に記載の非ヒト動物によって摂取され得るようにすること、該非ヒト動物から、CD8 + IFN 産生 T 細胞によって引き起こされる疾患関連損傷の程度を検出すること

を含み、

ここで、上のステップにおいて検出された病変の程度が、化合物が加えられなかったときまたはプラシーボが加えられたときと比較して増大していたとき、被験物質が、CD8 + IFN 産生 T 細胞によって引き起こされる疾患を誘導する物質として同定される、前記方法。

20

【請求項 169】

CD8 + IFN 産生 T 細胞によって引き起こされる疾患を誘導するかまたは悪化させるための組成物であって、組成物が、活性成分として、請求項 168 に記載のスクリーニング方法によって得られた物質を含む、前記組成物。

【請求項 170】

処理されたヒト糞試料を含む組成物であって、処理されたヒト糞試料が、ヒト糞試料を有効量のアンピシリンに接触させることによって得られたものであり、および処理されたヒト糞試料が、CD8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導する、前記組成物。

30

【請求項 171】

対象における疾患の処置の方法であって、方法が、請求項 170 に記載の組成物を、対象における疾患を処置するのに有効な量で、対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 172】

疾患が、がんまたは感染症である、請求項 171 に記載の方法。

【請求項 173】

ヒト糞試料が、CD8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導するかを決定するための方法であって、方法が、

無菌マウスにヒト糞試料を接種すること、および

ヒト糞試料が、無菌マウスにおいて、CD8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導するかを決定すること

40

を含む、前記方法。

【請求項 174】

ヒト糞ドナーを同定するための方法であって、方法が、

無菌マウスにヒト対象の糞試料を接種すること、および

糞試料が、CD8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導するかを決定すること

を含み、ここで糞試料が CD8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導する場合、ヒト対象がヒト糞ドナーとして同定される、前記方法。

【請求項 175】

対象において、リンパ球におけるマーカーの発現レベルを分析するための方法であって

50

、方法が、

マーカーの発現レベルを分析すること

を含み、ここでマーカーが、請求項140～144のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することによって誘導され、ここでマーカーが、CD44、gp70 MC38ペプチド(KSPWF TTL; (配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである、前記方法。

【請求項176】

誘導後の対象において、リンパ球におけるマーカーの発現レベルを分析するためのキットであって、ここでマーカーが、請求項140～144のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することによって誘導され、ここでマーカーが、CD44、gp70 MC38ペプチド(KSPWF TTL; (配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである、前記キット。

10

【請求項177】

ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌についてスクリーニングするための方法であって、方法が、

担腫瘍非ヒト動物に、ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌を摂取できるようにすること、

担腫瘍非ヒト動物から単離されたリンパ球からマーカーの発現を検出することを含み、

ここでマーカーの発現レベルの増大が検出された場合、生理活性物質が、腫瘍のための免疫刺激剤として同定され; および

20

ここでマーカーが、CD44、gp70 MC38ペプチド(KSPWF TTL; (配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである、前記方法。

【請求項178】

免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療のためのコンパニオン診断方法であって、方法が、

免疫チェックポイント阻害剤の共投与の有無にかかわらず、請求項140～144のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することによって、誘導前および後のリンパ球におけるマーカーの発現レベルを分析すること

30

を含み、

ここで、対象のリンパ球におけるマーカーの発現レベルが、対象への組成物の投与前、前記阻害剤と請求項140～144のいずれか一項に記載の組成物との共投与前の対象のリンパ球における発現レベルと比較して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%増大していた場合、治療が継続され、

ここで、対象のリンパ球における発現レベルが、対象のリンパ球における発現レベルと比較して、増大していなかった場合、前記阻害剤と請求項140～144のいずれか一項に記載の組成物との共投与が、中断されるか、または請求項140～144のいずれか一項に記載の組成物の対象への投与を繰り返した後に再分析される、前記方法。

40

【請求項179】

腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRへ結合する特異抗体または腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRへ結合するMHCマルチマーを用いて、リンパ球における腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRの発現レベルを分析することをさらに含む、請求項175、177または178のいずれか一項に記載の方法。

【請求項180】

免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療における使用のための請求項179に記載の方法であって、免疫チェックポイント阻害剤が、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である、前記方法。

【請求項181】

50

対象の T 細胞における P D - 1 発現を査定することをさらに含む、請求項 1 7 9 に記載の方法。

【請求項 1 8 2】

対象のがん細胞における P D - L 1 発現を査定することをさらに含む、請求項 1 7 9 に記載の方法。

【請求項 1 8 3】

対象の T 細胞における C T L A - 4 発現を査定することをさらに含む、請求項 1 7 9 に記載の方法。

【請求項 1 8 4】

請求項 1 7 7 ~ 1 8 3 のいずれか一項に記載のコンパニオン診断を含むキットであって

10

、
 キットが、リンパ球におけるマーカーの発現レベルのモニタリングのための 1 以上の分子を含み、ここでマーカーが、C D 4 4、g p 7 0 M C 3 8 ペプチド (KSPWF T T L ; (配列番号 53)) に特異的な T C R 、腫瘍抗原由来リガンドに特異的な T C R 、C D 8、I F N 、および / または G z m B である、前記キット。

【請求項 1 8 5】

脾細胞における I F N 産生の程度によって免疫活性化を評価するための方法であって、方法が、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 8 6】

脾細胞における I F N 産生の程度によって免疫活性化を評価するためのキットであって、キットが、1 以上の I F N マーカー分子および請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の 1 以上の細菌種を含む、前記キット。

20

【請求項 1 8 7】

ヒト腸内細菌、またはヒト腸内細菌に由来する生理活性物質をスクリーニングすることによって、腫瘍のための免疫刺激剤を同定するための方法であって、方法が、

(i) 担腫瘍非ヒト動物に、ヒト腸内細菌、またはヒト腸内細菌に由来する生理活性物質を摂取できるようにすること、および

(i i) 担腫瘍非ヒト動物から単離された脾細胞から I F N を検出すること
 を含み、ここで I F N の誘導が検出された場合、ヒト腸内細菌または生理活性物質が、腫瘍のための免疫刺激剤として同定される、前記方法。

30

【請求項 1 8 8】

免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療のためのコンパニオン診断方法であって、方法が、

前記阻害剤の共投与の有無にかかわらず、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物を対象へ投与することによる誘導の前後に、脾細胞における I F N 産生の程度で免疫活性化を評価すること

を含み、

ここで、対象の脾細胞における I F N 産生の程度が、組成物投与前の対象の脾細胞における I F N 産生の程度と比較して、少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 1 0 0 %、または少なくとも 2 0 0 % 増大していた場合、対象への前記阻害剤と請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物との共投与が継続され、

40

ここで、対象の脾細胞における I F N 産生の程度が増大していなかった場合、前記阻害剤と請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物との共投与が、中断されるか、または請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか一項に記載の組成物の対象への繰り返し投与後に再分析される、前記方法。

【請求項 1 8 9】

特異抗体または M H C マルチマーを用いて、脾細胞における治療標的の腫瘍抗原の発現レベルを分析することをさらに含む、請求項 1 8 8 に記載の方法。

50

【請求項 190】

免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療のための請求項 188 に記載の方法であって、腫瘍阻害剤が、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、またはCTLA-4 阻害剤である、前記方法。

【請求項 191】

対象のT細胞におけるPD-1 発現を査定することをさらに含む、請求項 188 に記載の方法。

【請求項 192】

対象のがん細胞におけるPD-L1 発現をチェックすることをさらに含む、請求項 188 に記載の方法。

【請求項 193】

対象のT細胞におけるCTLA-4 発現を査定することをさらに含む、請求項 188 に記載の方法。

【請求項 194】

請求項 185 ~ 193 のいずれか一項に記載のコンパニオン診断方法を実行するためのキットであって、キットが、1 以上のIFN マーカー分子を含む、前記キット。

【請求項 195】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium* sp.、*Bacteroides dorei*、*bacterium* IARFR67、*Ruminococcaceae bacterium*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Bacteroides* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae bacterium* HGA0140、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium* *lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種の1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 196】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む、請求項 195 に記載の組成物。

【請求項 197】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium* sp.、*Bacteroides dorei*、*bacterium* IARFR67、*Ruminococcaceae bacterium*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Bacteroides* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides* sp.からなる群から選択される種の1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 198】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む、請求項 197 に記載の組成物。

【請求項 199】

Phascolarctobacterium faecium、*Fusobacterium* sp.、*Bacteroides dorei*、*bacterium*

10

20

30

40

50

IARFR67、Ruminococcaceae bacterium、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Bacteroides sp.、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項200】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む、請求項199に記載の組成物。

【請求項201】

Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium sp.、Ruminococcaceae bacterium、およびEubacterium limosumからなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

10

【請求項202】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む、請求項201に記載の組成物。

【請求項203】

Bacteroides dorei、bacterium IARFR67、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Bacteroides sp.、Parabacteroides gordonii、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

20

【請求項204】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む、請求項203に記載の組成物。

【請求項205】

1) Phascolarctobacterium faecium、またはPhascolarctobacterium sp. CAG:207、
 2) Fusobacterium ulcerans、またはFusobacterium varium、
 3) Bacteroides dorei、またはBacteroides fluxus、
 4) Bacteroides uniformis、またはBacteroides sp. D20、
 5) Subdoligranulum sp.、Ruthenibacterium lactatiformans、Ruminococcaceae bacterium cv2、またはGeminger formicilis、
 6) Paraprevotella xylaniphila、
 7) Parabacteroides johnsonii、
 8) Alistipes sp.、Alistipes timonensis、またはAlistipes senegalesis、
 9) Parabacteroides gordonii、またはParabacteroides sp. HGS0025、
 10) Eubacterium limosum、および
 11) Parabacteroides sp. CAG:2、またはParabacteroides distasonis
 を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

30

【請求項206】

1) Phascolarctobacterium faecium、またはPhascolarctobacterium sp. CAG:207、
 2) Fusobacterium ulcerans、またはFusobacterium varium、
 3) Bacteroides dorei、またはBacteroides fluxus、
 4) Bacteroides uniformis、またはBacteroides sp. D20、
 5) Subdoligranulum sp.、Ruthenibacterium lactatiformans、Ruminococcaceae bacterium cv2、またはGeminger formicilis、
 6) Paraprevotella xylaniphila、6
 7) Parabacteroides johnsonii、
 8) Alistipes sp.、Alistipes timonensis、またはAlistipes senegalesis、
 9) Parabacteroides gordonii、またはParabacteroides sp. HGS0025、
 10) Eubacterium limosum、および
 11) Parabacteroides sp. CAG:2、またはParabacteroides distasonis

40

50

からなる精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 207】

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 208】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む、請求項207に記載の組成物。

【請求項 209】

配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 210】

精製細菌混合物が、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む、請求項209に記載の組成物。

【請求項 211】

配列番号1と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および
配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株
を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 212】

配列番号54と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号55と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号56と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号57と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号58と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号59と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号60と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号61と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号62と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号63と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および
配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株
を含む精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 213】

配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 214】

配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列

10

20

30

40

50

同一の 16S rDNA 配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む、組成物。

【請求項 215】

配列番号1と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、および
配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株
からなる精製細菌混合物を含む、組成物。

10

【請求項 216】

配列番号54と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号55と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号56と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号57と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号58と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号59と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号60と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号61と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号62と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、
配列番号63と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株、および
配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む菌株
からなる精製細菌混合物を含む、組成物。

20

【請求項 217】

請求項 137 ~ 144 または 195 ~ 216 のいずれか一項に記載の組成物であって、
組成物が、医薬組成物である、前記組成物。

30

【請求項 218】

医薬組成物が、薬学的に許容し得る賦形剤を含む、請求項 217 に記載の医薬組成物。

【請求項 219】

医薬組成物が、経口投与のために製剤化されている、請求項 218 に記載の医薬組成物。

【請求項 220】

医薬組成物が、直腸投与のために製剤化されている、請求項 218 または請求項 219
に記載の医薬組成物。

【請求項 221】

医薬組成物が、腸への送達のために製剤化されている、請求項 218 ~ 220 のいずれ
か一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 222】

医薬組成物が、結腸への送達のために製剤化されている、請求項 218 ~ 221 のい
ずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 223】

菌株の1以上が、凍結乾燥されている、請求項 218 ~ 222 のいずれか一項に記載の
医薬組成物。

【請求項 224】

医薬組成物が、カプセルの形態である、請求項 218 ~ 223 のいずれか一項に記載の
医薬組成物。

50

【請求項 2 2 5】

医薬組成物が、1以上の腸溶性ポリマーを含むpH感応組成物をさらに含む、請求項 2 1 8 ~ 2 2 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 6】

組成物が、1以上の抗がん剤をさらに含む、請求項 2 1 7 ~ 2 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、CD8+ T細胞の誘導および/または増殖のための組成物および方法に関する。本開示はまた、CD8+ T細胞の誘導および/または増殖によって処置され得る疾患の処置の方法も提供する。

10

【背景技術】

【0002】

ヒトを包含する動物は、口、食道、胃、小腸、大腸、盲腸、膣、皮膚、鼻腔、耳、および肺を包含する解剖学的位置において、多数の微生物(集合的に微生物叢と称される)を宿している。ヒト微生物叢は、数ある中でも、免疫系の発達、炭水化物、タンパク質および生体異物の代謝、上皮の形成および再生、脂肪貯蔵、ホルモンの産生、ビタミンの産生、および病原体感染からの保護を包含する、多数の重大なプロセスの要因になっている(例として、LeBlanc et al. *Curr. Opin. Biotechnol.* (2013) 24(2):160-168; Hooper et al. *Science* (2012) 336(6086):1268-1273; Hughes et al. *Am. J. Gastroenterol.* (2013) 108(7):1066-1074を参照)。抗生物質の使用、過度の清潔さ(excessive hygiene)、食事制限(diet)、遺伝的背景または上記の組み合わせなどの数多の因子によって引き起こされ得る、ヒト微生物叢の変化は、数ある中でも、感染性疾患(例として、*C. difficile* 感染)、炎症性疾患、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患(例として、潰瘍性大腸炎、クローン病、I型糖尿病、食物アレルギー、喘息、リウマチ性関節炎)および代謝疾患(例として、II型糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満、栄養失調)、およびがんの発生を包含する数多の望まない結果(effects)に関連する。実例として、微生物叢の変化は、無害な食物抗原または片利共生的な細菌の抗原に対する寛容性の喪失、続く過度の炎症反応、代謝調節異常、および腸組織への損傷(これによって、腸管内腔と体循環との間の障壁として働くその能力が落ちる)に繋がり得る。

20

30

【0003】

免疫応答の操作は、がんの処置において、およびワクチン接種において、非常に重要である。免疫系を標的にするがん治療は、生存率の改善を実現してきた。しかしながら、患者の大半は、がん免疫治療に応答しない。同様に、大規模な集団の一部(large population subsets)(例として、高齢者)は、ワクチンに対して強い免疫応答を開始し得ない。

【0004】

微生物叢変化がヒト病態の進展への役割をもつにもかかわらず、かかる変化の健康に対する悪影響(the harmful effects)に対抗するためのアプローチは限定されている。微生物叢をモジュレートすることが知られている治療介入は、抗生物質、プレバイオティクス、プロバイオティクスおよび糞便移植(fecal transplants)を包含するが、これらの各々は限界があり、潜在的な副作用(adverse effects)を有する。マイクロバイオーム変化のヒト健康に対する有害な影響(the detrimental effects)に対抗するさらなるアプローチが明らかに必要とされている。さらにまた、がんに対する、およびワクチンに対する、より強い免疫応答を促進するためのアプローチもまた、必要とされている。

40

【発明の概要】

【0005】

本発明者らは2016年、日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業インキュベーションタイプ(the Innovative Advanced Research and Development Support Project Incubation Type)に参画した。その研究開発目標(Research and Development Subject

50

t)は、「腸内株カクテルを使用する新薬の創出(Creating New Drugs Using Intestinal S train Cocktail)」と題し(AMED-LEAP研究計画(Research Program))、AMED-LEAP研究計画の結果として本発明に至った。

本開示は、菌株の組成物およびこれらの組成物を投与することによるCD8+ T細胞の誘導および/または増殖のための方法に関する。本開示はまた、CD8+ T細胞の誘導および/または増殖によって処置され得る疾患の処置のための組成物および方法も提供する。CD8+ T細胞の誘導および/または増殖によって処置され得る疾患は、感染性疾患およびがんを包含する。

【0006】

本明細書に開示のとおり、インターフェロンガンマ産生CD8+ T細胞(また本明細書中、IFN + CD8+ T細胞、CD8+ IFN + T細胞、CD8+ T細胞、またはCD8陽性T細胞とも称される)の誘導を通して免疫系を活性化するヒト由来菌株の組成物が、初めて提供される。制御性T細胞の増殖または集積を誘導するための微生物ベースの(microbial-based)組成物(WO2011/152566)、およびTh17細胞を誘導するための組成物(WO2015/156419)はこれまでに報告されていたが、本開示は、IFN + CD8+ T細胞を誘導する微生物種に関する最初の報告である。IFN + CD8+ T細胞は、免疫系、とりわけ感染(例として、ウイルス感染)の監視およびがん細胞の発生(development)において、重要な役割を果たす。したがって、本明細書に提供される組成物は、実例として、感染性疾患の処置およびがん免疫治療において使用され得る。

【0007】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungateella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum* からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0008】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungateella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum* からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なく

10

20

30

40

50

とも 24、少なくとも 25、または少なくとも 26 の菌株を含む。

【0009】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および *Bacteroides* sp からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、または少なくとも 21 の菌株を含む。

10

【0010】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および *Bacteroides* sp からなる群から選択される種の 2 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、または少なくとも 21 の菌株を含む。

20

【0011】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および *Parabacteroides distasonis* からなる群から選択される種の 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、または少なくとも 11 の菌株を含む。

30

【0012】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および *Parabacteroides distasonis* を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

40

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および *Parabacteroides distasonis* からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0013】

50

一側面において、本開示は、本質的に *Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および *Parabacteroides distasonis* からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Phascolarctobacterium* sp. CAG:207、*Fusobacterium ulcerans*、*Fusobacterium varium*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides fluxus*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides* sp. D20 *Subdoligranulum* sp.、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Ruminococcaceae bacterium cv2*、*Geminger formicilis*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Alistipes timonensis*、*Alistipes senegalesis*、*Parabacteroides gordonii*、*Parabacteroides* sp. HGS0025、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides* sp. CAG:2、および *Parabacteroides distasonis* からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

【0014】

一側面において、本開示は、

- 1) *Phascolarctobacterium faecium*、または *Phascolarctobacterium* sp. CAG:207、
 - 2) *Fusobacterium ulcerans*、または *Fusobacterium varium*、
 - 3) *Bacteroides dorei*、または *Bacteroides fluxus*、
 - 4) *Bacteroides uniformis*、または *Bacteroides* sp. D20、
 - 5) *Subdoligranulum* sp.、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Ruminococcaceae bacterium cv2*、または *Geminger formicilis*、
 - 6) *Paraprevotella xylaniphila*、
 - 7) *Parabacteroides johnsonii*、
 - 8) *Alistipes* sp.、*Alistipes timonensis*、または *Alistipes senegalesis*、
 - 9) *Parabacteroides gordonii*、または *Parabacteroides* sp. HGS0025、
 - 10) *Eubacterium limosum*、および
 - 11) *Parabacteroides* sp. CAG:2、または *Parabacteroides distasonis*
- を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

20

30

【0015】

一側面において、本開示は、

- 1) *Phascolarctobacterium faecium*、または *Phascolarctobacterium* sp. CAG:207、
 - 2) *Fusobacterium ulcerans*、または *Fusobacterium varium*、
 - 3) *Bacteroides dorei*、または *Bacteroides fluxus*、
 - 4) *Bacteroides uniformis*、または *Bacteroides* sp. D20、
 - 5) *Subdoligranulum* sp.、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Ruminococcaceae bacterium cv2*、または *Geminger formicilis*、
 - 6) *Paraprevotella xylaniphila*、
 - 7) *Parabacteroides johnsonii*、
 - 8) *Alistipes* sp.、*Alistipes timonensis*、または *Alistipes senegalesis*、
 - 9) *Parabacteroides gordonii*、または *Parabacteroides* sp. HGS0025、
 - 10) *Eubacterium limosum*、および
 - 11) *Parabacteroides* sp. CAG:2、または *Parabacteroides distasonis*
- からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

40

【0016】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium varium*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Par*

50

aprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Ruthenibacterium lactatiformans、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisを含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

10

【0017】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Ruthenibacterium lactatiformans、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、本質的にPhascolarctobacterium faecium、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Ruthenibacterium lactatiformans、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

20

【0018】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、を提供する。を含む精製細菌混合物を含む組成物 Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2。

【0019】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

40

一側面において、本開示は、本質的にPhascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0020】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Subdoligranulum sp.、Paraprevotella

50

xylaniphila, Parabacteroides johnsonii, Alistipes sp., Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides fluxus、Bacteroides uniformis、Bacteroides sp. D20 Subdoligranulum sp.、Ruthenibacterium lactatiformans、Ruminococcaceae bacterium cv2、Geminger formicilis、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Parabacteroides sp.HGS0025、Eubacterium limosum、Parabacteroides sp. CAG:2、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

【0021】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Ruthenibacterium lactatiformans、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp.HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

30

【0022】

一側面において、本開示は、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides clarus、Anaerostipes caccae、Bacteroides salyersiae、Bacteroides fragilis、Bacteroides uniformis、Bacteroides eggerthii、Clostridium sp.、Parabacteroides goldsteinii、Bacteroides sp.、Lachnospiraceae bacterium HGA0140、Hungatella hathewayi、Clostridium lavalense、Ruminococcus sp.、およびClostridium innocuumからなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides clarus、Anaerostipes caccae、Bacteroides salyersiae、Bacteroides fragilis、Bacteroides uniformis、Bacteroides eggerthii、Clostridium sp.、Parabacteroides goldsteinii、Bacteroides sp.、Lachnospiraceae bacterium HGA0140、Hungatella hathewayi、Clostridium lavalense、Ruminococcus sp.、およびClostridium innocuumからなる群から選択され

50

る種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

【0023】

一側面において、本開示は、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium sp.*、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides sp.*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium sp.*、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides sp.*からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

20

【0024】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Subdoligranulum sp.*、および*Eubacterium limosum*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Subdoligranulum sp.*、および*Eubacterium limosum*からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

30

【0025】

一側面において、本開示は、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes sp.*、*Parabacteroides gordonii*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes sp.*、*Parabacteroides gordonii*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

40

【0026】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも95%相同の16SrDNA配列を含む1以上の菌株を

50

含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0027】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0028】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0029】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくと

10

20

30

40

50

も 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、少なくとも 24、少なくとも 25、または少なくとも 26 の菌株を含む。

【0030】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

10

【0031】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

20

30

【0032】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

40

【0033】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供

50

される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

10

20

【0034】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

40

【0035】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも

50

4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

【0036】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

30

【0037】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なく

50

とも10、または少なくとも11の菌株を含む。

【0038】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

10

【0039】

一側面において、本開示は、

配列番号1と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、

20

および

配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0040】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

30

【0041】

一側面において、本開示は、

配列番号1と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株、

40

および

配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0042】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少

50

なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

【0043】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0044】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

20

【0045】

一側面において、本開示は、

配列番号1と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および
配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株
を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

30

【0046】

一側面において、本開示は、

配列番号1と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
および
配列番号11と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株

40

50

を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0047】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11をもつ16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0048】

一側面において、本開示は、

配列番号1と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および
配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株
からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0049】

一側面において、本開示は、

配列番号1と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号2と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号3と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号4と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号5と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号6と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号7と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号8と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号9と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、
配列番号10と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

および

配列番号11と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株
からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0050】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11をもつ16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様にお

10

20

30

40

50

いて、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

【0051】

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

【0052】

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

20

【0053】

一側面において、本開示は、

配列番号54と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号55と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号56と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号57と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号58と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号59と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号60と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号61と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号62と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号63と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および

配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株

を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

30

【0054】

一側面において、本開示は、

配列番号54と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号55と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号56と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号57と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号58と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号59と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号60と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号61と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号62と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号63と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および

配列番号64と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株

を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

40

【0055】

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列

50

番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64をもつ16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

10

【0056】

一側面において、本開示は、

配列番号54と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号55と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号56と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号57と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号58と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号59と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号60と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号61と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号62と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号63と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および

配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株

からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

20

【0057】

一側面において、本開示は、

配列番号54と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号55と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号56と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号57と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号58と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号59と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号60と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号61と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号62と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、

配列番号63と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株、および

配列番号64と少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株

からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

30

【0058】

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64をもつ16S rDNA配列を含む菌株からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%

40

50

相同の 16S rDNA 配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む。

【0059】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも 95% 配列同一の 16S rDNA 配列を含む 1 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記 1 以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 配列同一の 16S rDNA 配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも 95% 相同の 16S rDNA 配列を含む 2 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 相同の 16S rDNA 配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む。

20

【0060】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも 95% 配列同一の 16S rDNA 配列を含む 2 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% 配列同一の 16S rDNA 配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも 97% 相同の 16S rDNA 配列を含む 2 以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、または少なくとも 15 の菌株を含む。

40

【0061】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも 97% 配列同一の

50

16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99% 10
相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【0062】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも9 20
9%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の1 30
6S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【0063】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と 40
少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、 40
少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【0064】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なく 50

とも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

10

【0065】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

20

【0066】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

40

【0067】

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少

50

なくとも7つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

【0068】

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

【0069】

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

【0070】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少な

10

20

30

40

50

くとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0071】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

10

【0072】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

20

30

【0073】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、

50

配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

10

【0074】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

20

【0075】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

30

【0076】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少

40

50

なくとも21の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

10

【0077】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

30

【0078】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、および配列番号47と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、または配列番

50

菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

10

【0082】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

30

【0083】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3

50

、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

【0084】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

20

【0085】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

40

【0086】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

50

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【0087】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4の菌株を含む。

20

【0088】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

30

【0089】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、

50

精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

【0090】

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記1以上の菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

【0091】

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%相同の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも95%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、前記菌株は、前記配列番号と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%配列同一の16S rDNA配列を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

40

【0092】

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも50%は、バクテロイデス目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、バクテロイデス目に属し、菌株の1以上は、クロストリジウム目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも25%は、

50

バクテロイデス科に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、バクテロイデス属(the genus Bacteroides)に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、バクテロイデス目に属する菌株を含まない。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、孢子菌である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、孢子の形態である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、非孢子形態体(a non-spore former)である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、偏性嫌気性菌株のみを含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、抗生物質耐性遺伝子を有さない。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、抗生物質耐性遺伝子は、菌株をバンコマイシン耐性にさせる。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株は、ヒト由来の細菌である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株は、1名を超えるヒトドナーに由来する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、CD8+ T細胞の増殖および/または集積を誘導する。

【0093】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、医薬組成物である。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、薬学的に許容し得る賦形剤を含む。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、経口投与のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、直腸投与のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、腸への送達のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、結腸への送達のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、凍結乾燥されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、カプセルの形態である。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、1以上の腸溶性ポリマーを含むpH感応組成物をさらに含む。

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかおよび栄養分を含む食品を提供する。

【0094】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の抗がん剤をさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、抗がん剤は、化学治療剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、抗がん剤は、がん免疫治療剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、がん免疫治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L-1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上のサイトカインをさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、サイトカインは、IL-2、IL-15、またはIL-21である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の共刺激剤をさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、共刺激剤は、CD-28、OX-40、4-1BB、またはCD40の抗体である。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上のワクチンをさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、ワクチンは、樹状細胞ワクチンである。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、養子細胞移入治療と組み合わせられる。本明細書に提供される組成物のいくつかの態

10

20

30

40

50

様において、養子細胞移入治療は、改変されたT細胞受容体またはキメラ抗原受容体の使用である。

【0095】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかおよび抗原を含むワクチンを提供する。本明細書に提供されるワクチンのいくつかの態様において、抗原は、HIV抗原である。本明細書に提供されるワクチンのいくつかの態様において、抗原は、肝炎抗原である。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の抗炎症剤をさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、抗炎症剤は、NSAIDである。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、IFN 産生の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与された組成物の1以上の菌株の存在をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、投与された組成物の1以上の菌株は、対象の腸において、以前は存在しなかった。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与された組成物の1以上の菌株の生着をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、投与された組成物の1以上の菌株は、対象の腸において、以前は生着していなかった。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与された組成物の菌株数の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、生着した、投与された組成物の菌株数の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与された組成物の菌株の細菌量の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、生着した、投与された組成物の菌株の細菌量の増大をもたらす。

【0096】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかを、疾患を処置するのに有効な量で、対象へ投与することを含む、対象における疾患を処置する方法を提供する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらす。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象の腸におけるCD8+ T細胞の増殖および/または集積は、組成物の投与前の対象の腸におけるCD8+ T細胞の増殖および/または集積と比較すると、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%増大している。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、組成物の投与前の対象の腸におけるIFN 産生と比較すると、対象の腸におけるIFN 産生の増大をもたらす。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、組成物の投与前の対象の腸におけるIFN 産生と比較すると、対象の腸におけるIFN 産生の、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%の増大をもたらす。

【0097】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、がんを有する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がんは、癌、神経膠腫、中皮腫、黒色腫、リンパ腫、白血病、腺癌、乳房がん、卵巣がん、子宮頸部がん、膠芽腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、パーキットリンパ腫、頭頸部がん、結腸がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、食道のがん、胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、胆嚢のがん、小腸の

10

20

30

40

50

がん、直腸がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、尿道がん、精巣がん、膣がん、子宮がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、膵内分泌がん、カルチノイドがん、骨がん、皮膚がん、網膜芽細胞腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、カボジ肉腫、多中心性キャスルマン病、A I D S 関連の原発性滲出液リンパ腫、神経外胚葉性腫瘍、または横紋筋肉腫である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がんは、前立腺がん、膀胱がん、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、黒色腫、または腎細胞癌である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、放射線処置を受けている。

【 0 0 9 8 】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上の抗がん剤を投与することをさらに含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、抗がん剤は、化学治療剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、抗がん剤は、がん免疫治療剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がん免疫治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤、P D - L - 1 阻害剤、またはC T L A - 4 阻害剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 阻害剤である。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上のサイトカインを投与することをさらに含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、サイトカインは、I L - 2、I L - 1 5、またはI L - 2 1 である。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上の共刺激剤を投与することをさらに含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、共刺激剤は、C D - 2 8、O X - 4 0、4 - 1 B B、またはC D 4 0 の抗体である。

【 0 0 9 9 】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上のワクチンを投与することをさらに含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、ワクチンは、樹状細胞ワクチンである。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、養子細胞移入治療を施すことをさらに含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、養子細胞移入治療は、改変されたT細胞受容体またはキメラ抗原受容体の使用である。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、感染性疾患を有する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染性疾患は、細菌感染症、ウイルス感染症、寄生生物による感染症、または真菌感染症である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染性疾患は、ウイルス感染症である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染性疾患は、H I V である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染性疾患は、肝炎ウイルスによる感染症である。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、自己免疫疾患またはアレルギー性疾患を有する。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物は、1以上の抗炎症剤をさらに含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、抗炎症剤は、N S A I D である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物は、1回用量以上の用量として投与されてもよい。

【 0 1 0 0 】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかの1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定することを包含する方法を提供するが、ここで、前記細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、組成物が対象へ投与される。

10

20

30

40

50

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、がん処置を受けているか、または受ける予定である。

一側面において、本開示は、対象が、がん処置に対してポジティブに応答するものと期待されるかを決定するための方法を提供するが、ここで方法は、本明細書に提供される組成物のいずれかの1以上の細菌種が、対象の腸において存在するか決定することを包含し、ここで、細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、対象が、がん処置に対してポジティブに応答するとは期待されない。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がん処置は、がん免疫治療処置である。

一側面において、本開示は、対象においてウイルス感染症のリスクを低減させるための方法を提供するが、ここで方法は、本明細書に提供される組成物のいずれかの1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定することを包含し、ここで、細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、組成物が対象へ投与され、これによって、対象におけるウイルス感染症のリスクが低減される。

【0101】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、細菌種の1以上の存在を決定することは、対象の排泄物を配列決定することによってなされる。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、細菌種の1以上の存在を決定することは、対象の排泄物の16S rDNA配列を配列決定することによってなされる。

一側面において、本開示は、腸管においてCD8+ IFN 産生T細胞の活性化を誘導する組成物および方法を提供する。

一側面において、本開示は、以下のNCBIアクセッション番号：LN998073、KR822463、CP011531、NR_112945、NZ-ACWW000000000、AB331897、AB261128、NZ-CAEG000000000、AB470343、AB595134、HE974920、NR_112933、AB490801、NZ-ACWB000000000、AY608696、CR626927、AB247141、NR_112935、AB249652、NR_113076およびAF139525の配列と少なくとも95%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、1以上の菌株は、本明細書に提供される配列と少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%の相同性をもつ16S rDNA配列を含む。

【0102】

一側面において、本開示は、CD8+ IFN 産生T細胞を誘導するかまたは活性化させる組成物を提供するが、組成物が、(i)アンピシリンへの耐性を保有するヒト糞便から採取された1以上の精製菌株、または(ii)(i)の培養上清を含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、(a)：

Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、
Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
Bacteroides dorei ; CP011531、
Bacteroides uniformis ; NR_112945、
Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW000000000、
Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
Parabacteroides johnsonii ; AB261128、
Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG000000000、
Parabacteroides gordonii ; AB470343、

10

20

30

40

50

- Eubacterium limosum ; AB595134、
 Parabacteroides distasonis ; HE974920、
 Bacteroides cellulosilyticus ; NR_112933、
 Bacteroides clarus ; AB490801、
 Anaerostipes sp. 3_2_56FAA ; NZ-ACWB00000000、
 Bacteroides salyersiae ; AY608696、
 Bacteroides fragilis ; CR626927、
 Bacteroides uniformis ; AB247141、
 Bacteroides eggerthii ; NR_112935、
 Clostridium sp. TM-40 ; AB249652、 10
 Parabacteroides goldsteinii ; NR_113076、 および
 Bacteroides sp. AR29 ; AF139525
 からなる群から選択される種の 1 以上の菌株、または (b) :
 Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、
 Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
 Bacteroides dorei ; CP011531、
 Bacteroides uniformis ; NR_112945、
 Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW000000000、
 Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
 Parabacteroides johnsonii ; AB261128、 20
 Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG000000000、
 Parabacteroides gordonii ; AB470343、
 Eubacterium limosum ; AB595134、
 Parabacteroides distasonis ; HE974920、
 Bacteroides cellulosilyticus ; NR_112933、
 Bacteroides clarus ; AB490801、
 Anaerostipes sp. 3_2_56FAA ; NZ-ACWB000000000、
 Bacteroides salyersiae ; AY608696、
 Bacteroides fragilis ; CR626927、
 Bacteroides uniformis ; AB247141、 30
 Bacteroides eggerthii ; NR_112935、
 Clostridium sp. TM-40 ; AB249652、
 Parabacteroides goldsteinii ; NR_113076、 および
 Bacteroides sp. AR29 ; AF139525
 からなる群から選択される種の 1 6 S r R N A 配列と少なくとも 9 7 % の相同性を有す
 る 1 6 S r R N A 配列を含む 1 以上の菌株
 を含む精製細菌混合物を含む。
 【 0 1 0 3 】
 本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、 (a) :
 Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、 40
 Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
 Bacteroides dorei ; CP011531、
 Bacteroides uniformis ; NR_112945、
 Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW000000000、
 Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
 Parabacteroides johnsonii ; AB261128、
 Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG000000000、
 Parabacteroides gordonii ; AB470343、
 Eubacterium limosum ; AB595134、 および
 Parabacteroides distasonis ; HE974920 50

からなる群から選択される種の 1 以上の菌株 ; または (b) :

Phascolarctobacterium faecium ; LN998073、
Fusobacterium ulcerans ; KR822463、
Bacteroides dorei ; CP011531、
Bacteroides uniformis ; NR_112945、
Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA ; NZ-ACWW000000000、
Paraprevotella xylaniphila ; AB331897、
Parabacteroides johnsonii ; AB261128、
Alistipes sp. JC136 ; NZ-CAEG000000000、
Parabacteroides gordonii ; AB470343、
Eubacterium limosum ; AB595134、および
Parabacteroides distasonis ; HE974920

10

からなる群に属する種の 16S rRNA 配列を含む 1 以上の菌株
を含む精製細菌混合物を含む。

【 0 1 0 4 】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、CD8 + IFN 産生 T 細胞は、CD103 またはグランザイム B を発現する。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、免疫系を活性化させる。

一側面において、本開示は、免疫系を活性化させるための方法を提供するが、方法は、本明細書に提供される組成物の 1 以上の投与を含む。

20

一側面において、本開示は、CD8 + IFN 産生 T 細胞を活性化させるための方法を提供するが、方法は、本明細書に提供される組成物の 1 以上の対象への投与を含む。

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物の 1 以上を対象へ投与することを含む、腸において CD8 + T 細胞の増殖および / または集積を誘導するための方法を提供するが、ここで投与が、対象の腸において、CD8 + T 細胞の増殖および / または集積の誘導をもたらす。

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物の 1 以上を対象へ投与することを含む、がんまたはウイルス感染症を、その処置を補助するか、および / または予防するための方法を提供するが、ここで投与が、がんまたはウイルス感染症の予防、処置、処置の補助、および / または予防をもたらす。

30

一側面において、本開示は、本明細書に開示の組成物のいずれか 1 つの菌株に対する免疫応答を誘導するワクチン組成物を提供する。

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれか 1 つの細菌種の構成物および / または代謝物に由来する抗原を含有するワクチン組成物を提供する。

【 0 1 0 5 】

一側面において、本開示は、本明細書に提供されるワクチンのいずれかを対象へ投与することを含む、対象において免疫応答を誘導するための方法を提供するが、ここで投与は、対象における免疫応答の誘導をもたらす。

一側面において、本開示は、免疫抑制組成物を提供する。

40

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかの細菌種に対する抗菌活性を保有する化学物質、または本明細書に提供される組成物のいずれかの細菌種から分泌される生理活性物質に結合する化学物質を含む、組成物を提供する。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象において CD8 + および IFN 産生 T 細胞の抑制をもたらす。

一側面において、本開示は、対象において CD8 + および IFN 産生 T 細胞を抑制するための方法を提供するが、方法は、本明細書に提供される組成物の 1 以上の対象への投与を含む。

一側面において、本開示は、対象の CD8 + および IFN 産生 T 細胞の過剰活性化から生じる疾患における予防、処置または改善のための方法を提供するが、方法は、本明細

50

書に提供される組成物のいずれか1以上を対象へ投与することを含む。

一側面において、本開示は、本明細書に開示の菌株に由来する物質を提供する。一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれか1つの細菌種に由来する生理活性物質を提供する。一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれか1つの細菌種のいずれか1つの細菌特異抗原を提供する。

【0106】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれか1つの細菌種へ特異的に結合する抗体を提供する。

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物の細菌種のいずれか1つに含有される細菌特異的なヌクレオチド配列を提供する。

一側面において、本開示は、動物モデルおよび検査キット(test kits)を提供する。

一側面において、本開示は、非ヒト哺乳動物を含む動物モデルを提供するが、ここで非ヒト哺乳動物の腸管に、本明細書に提供される組成物のいずれか1つの、細菌種が接種されている。本明細書に提供される動物モデルのいくつかの態様において、非ヒト哺乳動物は、CD8 + IFN 産生T細胞の不整から生じる疾患を有する。

一側面において、本開示は、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化を評価するためのキットを提供するが、キットは、腸上皮細胞、末梢血単核細胞、および本明細書に提供される組成物のいずれか1つの、細菌種を含む。

一側面において、本開示は、ヒト腸管におけるCD8 + IFN 産生T細胞の検出の方法を提供する。一側面において、本開示は、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化を評価するためのキットを提供する。いくつかの態様において、キットが、腸上皮細胞、末梢血単核細胞、および本明細書に記載の組成物のいずれか1つの、細菌種を含む。

【0107】

一側面において、本開示は、細菌、またはヒト腸内細菌に由来する生理活性物質をスクリーニングするための方法を提供するが、ここで前記物質は、腸管においてCD8 + IFN 産生T細胞の活性化を誘導するものであり、方法が、(i)非ヒト無菌動物に、ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌を摂取できるようにすること、(ii)非ヒト無菌動物の腸管からCD8 + IFN 産生T細胞の数または活性を検出することを含み、ここで、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化が検出された場合、生理活性物質は、CD8 + IFN 産生T細胞を活性化し得る物質として同定される。

一側面において、本開示は、細菌、またはヒト腸内細菌に由来する生理活性物質をスクリーニングするための方法を提供するが、ここで前記物質は、腸管においてCD8 + IFN 産生T細胞の増殖または活性化を誘導するものであり、方法は、(i)ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌を、腸上皮細胞および末梢血単核細胞を含む系における腸上皮細胞へ加えること；(ii)該系からCD8 + IFN 産生T細胞の数または活性を検出することを含み、ここで、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化が検出された場合、生理活性物質は、CD8 + IFN 産生T細胞を活性化し得る物質として同定される。

【0108】

一側面において、本開示は、腸管においてCD8 + IFN 産生T細胞の活性化を誘導する物質についてスクリーニングするための方法を提供するが、方法は、(i)細菌に由来する生理活性物質または本明細書に提供される組成物に含有される細菌を、腸上皮細胞および末梢血単核細胞を含有する系へ加えること、(ii)被験物質を加えること、(iii)該系からCD8 + IFN 産生T細胞の数または活性を検出することを含み、ここで、検出されたCD8 + IFN 産生T細胞の数または活性が増大していた場合、被験物質は、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化を誘導する物質として同定される。

一側面において、本開示は、腸管においてCD8 + IFN 産生T細胞の活性化を誘導する物質をスクリーニングするための方法を提供するが、方法は、(i)本明細書に提供される非ヒト動物をスクリーニングするための方法、(ii)非ヒト動物の腸管からCD8 + IFN 産生T細胞の数または活性を検出することを含み、ここで、上のステッ

10

20

30

40

50

ブにおいて検出されたCD8+IFN産生T細胞の数または活性が増大していた場合、被験物質は、CD8+IFN産生T細胞の活性化を誘導する物質として同定される。

一側面において、本開示は、免疫を刺激するための組成物を提供するが、組成物は、活性成分として、ヒト腸内細菌または本明細書に提供されるスクリーニング方法によって得られた細菌に由来する生理活性物質を含み、組成物は、CD8+IFN産生T細胞の活性化を誘導する。

【0109】

一側面において、本開示は、活性成分として、本明細書に提供されるスクリーニング方法のいずれかによって得られたヒト腸内細菌、または該細菌に特異的な抗原を含むワクチン組成物を提供する。

一側面において、本開示は、CD8+IFN産生T細胞によって引き起こされる疾患を誘導するかまたは悪化させる活性を有する物質をスクリーニングするための方法を提供するが、方法は、(i)被験物質を、本明細書に提供される非ヒト動物によって摂取され得るようにすること、(ii)該非ヒト動物から、CD8+IFN産生T細胞によって引き起こされる疾患関連損傷の程度を検出することを含み、ここで、上のステップにおいて検出された病変の程度が、化合物が加えられなかったとき、またはブラシーボが加えられたときと比較して増大していたとき、被験物質は、CD8+IFN産生T細胞によって引き起こされる疾患を誘導する物質として同定される。

一側面において、本開示は、CD8+IFN産生T細胞によって引き起こされる疾患を誘導するかまたは悪化させるための組成物を提供するが、ここで組成物は、活性成分として、本明細書に提供されるスクリーニング方法のいずれか1つによって得られた物質を含む。

一側面において、本開示は、処理されたヒト糞試料を含む組成物を提供するが、ここで処理されたヒト糞試料は、ヒト糞試料を有効量のアンピシリンに接触させることによって得られたものであり、およびここで処理されたヒト糞試料は、CD8+T細胞の増殖および/または集積を誘導する。いくつかの態様において、本開示は、対象における疾患の処置の方法を提供するが、方法は、本明細書に提供される組成物のいずれか1つを、対象における疾患を処置するのに有効な量で、対象へ投与することを含む。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、疾患は、がんまたは感染症(例として、ウイルス感染症)である。

【0110】

一側面において、本開示は、無菌マウスにヒト糞試料を接種すること、およびヒト糞試料がCD8+T細胞の増殖および/または集積を誘導するかを決定することを含む方法を提供する。

一側面において、本開示は、ヒト糞試料が、CD8+T細胞の増殖および/または集積を誘導するかを決定するための方法を提供するが、方法は、無菌マウスにヒト糞試料を接種すること、およびヒト糞試料がCD8+T細胞の増殖および/または集積を誘導するかを決定することを含む。一側面において、本開示は、ヒト糞ドナーを同定するための方法を提供するが、方法は、無菌マウスにヒト糞試料を接種すること、および糞試料がCD8+T細胞の増殖および/または集積を誘導するかを決定することを含み、ここで糞試料がCD8+T細胞の増殖および/または集積を誘導する場合、ヒト対象は、ヒト糞ドナーとして同定される。

一側面において、本開示は、対象において、リンパ球におけるマーカーの発現レベルを分析するための方法を提供するが、ここでマーカーは、本明細書に記載の組成物のいずれかを対象へ投与することによって誘導され、ここでマーカーは、CD44、gp70、MHC38ペプチド(KSPWFITL;(配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである。

【0111】

一側面において、本開示は、誘導後の対象において、リンパ球におけるマーカーの発現

10

20

30

40

50

レベルを分析するためのキットを提供するが、ここでマーカーは、本明細書に記載の組成物のいずれかを対象へ投与することによって誘導され、ここでマーカーは、CD44、gp70 MC38ペプチド(KSPWF TTL; (配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである。

一側面において、本開示は、細菌、またはヒト腸内細菌に由来する生理活性物質をスクリーニングするための方法を提供するが、方法は、担腫瘍非ヒト動物に、ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質または細菌を摂取できるようにすること、担腫瘍非ヒト動物から単離されたリンパ球からマーカーの発現を検出することを含み、ここでマーカーの発現レベルの増大が検出された場合、生理活性物質は、腫瘍のための免疫刺激剤として同定され、およびここでマーカーは、CD44、gp70 MC38ペプチド(KSPWF TTL; (配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである。

10

【0112】

一側面において、本開示は、免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療のためのコンパニオン診断方法を提供するが、方法は、免疫チェックポイント阻害剤の共投与の有無にかかわらず、本明細書に記載の組成物を対象へ投与することによって、誘導前および後のリンパ球におけるマーカーの発現レベルを分析することを含み、ここで、対象のリンパ球におけるマーカーの発現レベルが、対象への組成物の投与前、前記阻害剤と本明細書に記載の組成物との共投与前の対象のリンパ球における発現レベルと比較して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%増大していた場合、治療が継続され、ここで、対象のリンパ球における発現レベルが、対象のリンパ球における発現レベルと比較して、増大していなかった場合、前記阻害剤と本明細書に記載の組成物のいずれかとの共投与は、中断されるか、または本明細書に記載の組成物のいずれかの、対象への投与を繰り返した後に再分析される。

20

いくつかの態様において、方法は、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRへ結合する特異抗体または腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRへ結合するMHCマルチマーを用いて、リンパ球における腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRの発現レベルを分析することをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療における使用であり、ここで免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である。いくつかの態様において、方法は、対象のT細胞におけるPD-1発現を査定することをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、対象のがん細胞におけるPD-L1発現を査定することをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、対象のT細胞におけるCTLA-4発現を査定することをさらに含む。

30

【0113】

一側面において、本開示は、コンパニオン診断方法を実行するためのキットを提供するが、ここでキットは、リンパ球におけるマーカーの発現レベルのモニタリングのための1以上の分子を含み、ここでマーカーは、CD44、gp70 MC38ペプチド(KSPWF TTL; (配列番号53))に特異的なTCR、腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCR、CD8、IFN、および/またはGzmBである。

40

一側面において、本開示は、脾細胞におけるIFN産生の程度によって免疫活性化を評価するための方法を提供するが、方法は、本明細書に記載の組成物のいずれかを対象へ投与することを含む。

一側面において、本開示は、脾細胞におけるIFN産生の程度によって免疫活性化を評価するためのキットを提供するが、キットは、1以上のIFNマーカー分子および本明細書に記載の1以上の細菌種を含む。

一側面において、本開示は、腫瘍のための免疫刺激剤を同定するための方法であって、ヒト腸内細菌、またはヒト腸内細菌に由来する生理活性物質をスクリーニングすることを含む前記方法を提供するが、方法は、(i)担腫瘍非ヒト動物に、ヒト腸内細菌、または

50

ヒト腸内細菌に由来する生理活性物質を摂取できるようにすること、および(i i) 担腫瘍非ヒト動物から単離された脾細胞からIFN を検出することを含み、ここでIFN の誘導が検出された場合、ヒト腸内細菌または生理活性物質は、腫瘍のための免疫刺激剤として同定される。

【0114】

一側面において、本開示は、免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療のためのコンパニオン診断方法を提供するが、方法は、前記阻害剤の共投与の有無にかかわらず、本明細書に記載の組成物のいずれかを対象へ投与することによる誘導の前後に、脾細胞におけるIFN 産生の程度によって免疫活性化を評価することを含み、ここで、対象の脾細胞におけるIFN 産生の程度が、組成物投与前の対象の脾細胞におけるIFN 産生の程度と比較して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%増大していた場合、前記阻害剤と本明細書に記載の組成物のいずれかとの共投与は継続され、ここで、対象の脾細胞におけるIFN 産生の程度が増大していなかった場合、前記阻害剤と本明細書に記載の組成物のいずれかとの共投与は、中断されるか、または本明細書に記載の組成物のいずれかの、対象への繰り返し投与後に再分析される。

いくつかの態様において、方法は、特異抗体またはMHCマルチマーを用いて、脾細胞における治療標的の腫瘍抗原の発現レベルを分析することをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、免疫チェックポイント阻害剤を用いる腫瘍治療のためのものであり、ここで腫瘍阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である。いくつかの態様において、方法は、対象のT細胞におけるPD-1発現を査定することをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、対象のがん細胞におけるPD-L1発現をチェックすることをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、対象のT細胞におけるCTLA-4発現を査定することをさらに含む。

【0115】

一側面において、本開示は、本明細書に記載のコンパニオン診断方法を実行するためのキットを提供するが、キットは、1以上のIFN マーカー分子を含む。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium* sp.、*Bacteroides dorei*、*bacterium IARFR67*、*Ruminococcaceae bacterium*、*Paraprevotella xyliniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Bacteroides* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae bacterium HGA0140*、*Hungateella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium* sp.、*Bacteroides dorei*、*bacterium IARFR67*、*Ruminococcaceae bacterium*、*Paraprevotella xyliniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Bacteroides* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides* sp.からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつか

10

20

30

40

50

の態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

【0116】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium sp.*、*Bacteroides dorei*、*bacterium IARFR67*、*Ruminococcaceae bacterium*、*Paraprevotella xyliniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Bacteroides sp.*、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium sp.*、*Ruminococcaceae bacterium*、および*Eubacterium limosum*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

【0117】

一側面において、本開示は、*Bacteroides dorei*、*bacterium IARFR67*、*Paraprevotella xyliniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Bacteroides sp.*、*Parabacteroides gordonii*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

20

【0118】

本発明の限定の各々は、本発明の様々な態様を網羅し得る。したがって、いずれか1つの要素または要素の組み合わせを伴う本発明の限定の各々は、本発明の各側面に包含され得ることが予測される。本発明は、その適用において、構成(construction)の詳細、および以下の記載に規定されるまたは図面に説明される構成要素の配置に限定されない。本発明は、他の態様でもあり得、様々な手法で実践または実行され得る。

30

【図面の簡単な説明】

【0119】

添付の図面は、縮尺どおりに描かれることを意図していない。図は説明するためのみであって、本開示の実施可能性に要するものではない。明確性を期すため、すべての構成要素が、どの図にも表示される(labeled)わけではない。図面において：

【図1A - B】図1Aおよび1Bは、SPFおよび無菌(GF)マウスの小腸(SI)および結腸粘膜の粘膜固有層から単離され、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激されたリンパ球を用いた実験のデータを示す。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図1A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR陽性細胞によるCD8およびIFNの発現(図1B)。CD3、TCRおよびCD8+細胞内のIFN陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* * P < 0.01 (スチューデントt検定)。

40

【図2A - B】図2Aおよび2Bは、SPFおよび無菌マウスの小腸粘膜の粘膜固有層から単離され、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激されたリンパ球を用いた実験のデータを示す。CD3、TCR、CD8、IFNおよびGzmBが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図2A)。代表的なマウスのゲートされたCD8 T細胞によるIFNおよびCD103(上段)またはGzmB(下段)の発現(図

50

2 B)。CD3、TCR およびCD8+ 細胞における各IFN 陽性細胞画分のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* $P < 0.05$ (スチューデントt検定)。

【図3A - B】図3Aおよび3Bは、種々の実験動物施設から納品されたSPFマウスの小腸(SI)および大腸(結腸)粘膜の粘膜固有層から単離され、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激されたリンパ球を用いた実験のデータを示す。CD3、TCR、CD8およびIFN が抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図3A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR 陽性細胞によるCD8およびIFN の発現(図3B)。CD3、TCR およびCD8+ 細胞におけるIFN 陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ (1元配置(one-way)ANOVA)。

【図4A - B】図4Aおよび4Bは、Charles River LaboratoriesからのSPFマウスとCLEA Japanからのとを2または6週間共収容(co-housing)した後、リンパ球が、腸(SI)結腸粘膜の粘膜固有層から単離され、PMA/イオノマイシンで3.5h刺激された実験のデータを示す。CD3、TCR、CD8およびIFN が抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図4A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR 陽性細胞によるCD8およびIFN の発現(図4B)。CD3、TCR およびCD8+ 細胞におけるIFN 陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ (1元配置ANOVA)。

【図5A - B】図5Aおよび5Bは、ビニール製の滅菌隔離飼育器(sterile vinyl isolators)において個々に無菌マウス中へ経口的に投与された健常ボランティア(A~F)からの糞便を用いた実験のデータを示す。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離され、PMA/イオノマイシンで3.5h刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFN が抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図5A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR 陽性細胞によるCD8およびIFN の発現(図5B)。CD3、TCR およびCD8+ 細胞におけるIFN 陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。** $P < 0.01$ (1元配置ANOVA)。

【図6A - B】図6Aおよび6Bは、無菌マウスへ経口的に投与されたB#5マウスの盲腸内容物を用いた実験のデータを示す。1日後、それらが飲む水が、実験の終点まで、アンピシリン(AMP)、メトロニダゾール(MNZ)、ストレプトマイシン(STM)またはタイロシン(Tylo.)へ切り替えられた。3%のクロロホルムで処置されたB#5の盲腸の内容物が、無菌マウスへ投与された。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFN が抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図6A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR 陽性細胞によるCD8およびIFN の発現(図6B)。CD3、TCR およびCD8+ 細胞におけるIFN 陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。** $P < 0.05$ (1元配置ANOVA)。

【図7A - B】図7Aおよび7Bは、図6Aおよび6Bにおいて調製されたマウスの盲腸微生物叢の16S rRNA遺伝子配列データを示す。これらは、次世代シーケンサーを使用して総合分析された(図7A)。操作的分類単位(operational taxonomic unit)(OTU)の割合の図。右端に、B#5-AMP-2マウスの単離された株に対応するOTUが緑で示される(図7B)。単離された株の同定および相同の細菌の名称(最も近い配列)および類似性(S-abスコア)が示される。

【図8A - B】図8Aおよび8Bは、無菌マウスへ経口的に投与された21の単離された株の混合物に関するデータを示す。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFN が抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図8A)。代表

的なマウスのゲートされたCD3およびTCR陽性細胞によるCD8およびIFNの発現(図8B)。CD3、TCRおよびCD8+細胞におけるIFN陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* * P < 0.01(スチューデントt検定)。

【図9A-B】図9Aおよび9Bは、無菌マウスへ経口的に投与された21の単離された株の混合物に関するデータを示す。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激された。CD3、TCR、CD8、CD103、IFNおよびGzmBが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図9A)。代表的なマウスのゲートされたCD8T細胞によるIFNおよびCD103(上段)またはGzmB(下段)の発現(図9B)。CD3、TCRおよびCD8+細胞における各IFN陽性細胞画分のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* P < 0.05、* * P < 0.01(スチューデントt検定)。

【図10A-B】図10Aおよび10Bは、無菌マウスへ経口的に投与された21株または11株の混合物(11株混合物は、株#1-11に対応する;表1を参照)に関するデータを示す。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図10A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR陽性細胞によるCD8およびIFNの発現(図10B)。CD3、TCRおよびCD8+細胞におけるIFN陽性細胞のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* * * P < 0.001、* * * * P < 0.0001(1元配置ANOVA)。

【図11】図11は、GFマウス中へ接種された10-mixおよび11-mix菌株の組成物を示す(図12Aおよび12Bを参照)。

【図12A-B】図12Aおよび12Bは、無菌マウスへ経口的に投与された、11株または10株の混合物(図11を参照)、またはTreg誘導因子として知られる17株の混合物から得られたデータを示す。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図12A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR陽性細胞によるCD8およびIFNの発現(図12B)。CD3+TCR+細胞におけるCD8+IFN+細胞(左)、CD8T細胞におけるIFN+細胞(中央)のパーセンテージおよびCD8+IFN+細胞の数(右)の要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* * P < 0.01、* * * P < 0.001、* * * * P < 0.0001(1元配置ANOVA)。

【図13】図13は、MEGA v5.0パッケージおよび近隣結合法を使用して、11株の16SrRNA遺伝子配列(図11を参照)、これらの最も近い配列およびいくつかのタイプの株から構築された系統樹を示す。7mixまたは4mixとしてGFマウス中へ接種された株も示される(接種実験の結果が図14Aおよび14Bに示される)。

【図14A-B】図14Aおよび14Bは、無菌マウスへ経口的に投与された、図13に列挙される11株の混合物、7株または4株混合物のデータを示す。4週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA/イオノマイシンで3.5時間刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された(図14A)。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR陽性細胞によるCD8およびIFNの発現(図14B)。CD3+TCR+細胞におけるCD8+IFN+細胞(左)、CD8T細胞におけるIFN+細胞(中央)のパーセンテージおよびCD8+IFN+細胞の数(右)の要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。* P < 0.05、* * P < 0.01、* * * P < 0.001(1元配置ANOVA)。

【図15】図15は、6週齢のSPF C57BL/6マウスを用いた実験に関するデータを示すが

、前記マウスはJapan SLCから購入したものであり、それらの飲用水中の抗生物質（1 g / L アンピシリン、0.5 g / L バンコマイシン、1 g / L メトロニダゾールおよび1 g / L ネオマイシン；「AVMN」）で処置した。次いで、マウスは第0日にて、 3×10^5 個のMC38腫瘍細胞株が右脇腹中へ皮下に注射された。腫瘍が現れ、かつ触診可能になったとき、抗生物質処置が止められた（第2日）。マウスは第3、5および9日にて、200 μ gの抗PD1抗体（クローンJ43）が腹腔内に注射された（「+抗PD1Ab」）。マウスは、第3、5および9日を包み、週に2回または3回、11mixが強制飼養された（「+11mix」）。腫瘍サイズが測径器を使用して測定され、腫瘍体積が、長さ \times 幅 $^2 \times 0.5$ として決定された。 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ 、 $****P < 0.0001$ （1元配置ANOVA）。

10

【図16A-B】図16Aおよび16Bは、腫瘍細胞から単離されたリンパ球に関するデータを示す。第23または27日にて、リンパ球が腫瘍から単離されて、PMA/イオノマイシンで4時間刺激された。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された（図16A）。代表的なマウスのゲートされたCD3およびTCR陽性細胞によるCD8およびIFNの発現（図16B）。CD3 $^+$ TCR $^+$ 細胞におけるCD8 $^+$ IFN $^+$ 細胞（左）、CD8T細胞におけるIFN $^+$ 細胞（中央）のパーセンテージおよびCD8 $^+$ IFN $^+$ 細胞の数（右）の要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。 $*P < 0.05$ 、 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ （1元配置ANOVA）。

【図17A-B】図17A、17Bは、腫瘍細胞から単離されたリンパ球に関するデータを示す。第23または27日にて、リンパ球が腫瘍から単離されて、PMA/イオノマイシンで4時間刺激された。CD3、TCR、CD8、gp70 MC38ペプチド（KSPWFTTL（配列番号53））に特異的なTCR、CD44、GzmBおよびIFNが抗体およびペプチド-H2Kbテトラマーで染色されて、フローサイトメトリーによって分析された（図17A）。代表的なマウスのゲートされたCD3、TCRおよびCD8 $^+$ 細胞によるgp70に特異的なTCR、CD44、GzmBおよびIFNの発現（図17B）。CD8T細胞における各IFN陽性細胞画分のパーセンテージの要約されたデータ。各プロットは、個々のマウスを表す。 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ 、 $****P < 0.0001$ （1元配置ANOVA）。

20

【図18】図18は、腫瘍細胞から単離されたリンパ球に関するデータを示す。IFN + CD4 T細胞に対する効果が図18に示される。

30

【図19】図19は、腫瘍細胞から単離されたリンパ球に関するデータを示す。第23または27日にて、全脾細胞が単離されて1ウェルあたり 10^6 細胞にて蒔かれ、0.5 μ g / mL gp70 MC38ペプチド（KSPWFTTL（配列番号53））で36時間37にて刺激された。スポットが、Mouse IFN ELISPOT Ready-SET Go!（登録商標）キット（eBioscience）を使用することで発現した(developed)。スポット数が、Immunospot Series 4 Analyzerを使用して測定され、ImmunoSpotソフトウェア（Cellular Technology）を使用して分析された。各プロットは、個々のマウスを表す。「ナイーブ(Naive)」は、抗生物質で処置されておらず、MC38細胞が注射されておらず、かつ11mixおよび抗PD1抗体で処置されなかったマウスである。 $*P < 0.05$ 、 $**P < 0.01$ 、 $***P < 0.001$ （1元配置ANOVA）。

40

【図20】図20は、選択された11の株を包含する26の単離された株に関するデータを示す。

【図21】図21は、11-mix菌株によるGzmB $^+$ IFN $^+$ CD8 T細胞の誘導に関するデータを示す。

【図22】図22は、腫瘍のより遅い成長が、IFN $^+$ CD8 T細胞の腫瘍中への増大した浸潤に付随して起こったことを示す。

【図23】図23は、PD1 Abと11-mix菌株との組み合わせが、GzmB $^+$ IFN $^+$ CD8細胞傷害性T細胞の腫瘍中への浸潤をブーストした(boosted)ことを示す。

【図24】図24は、11-mixおよび/または抗CTL A-4抗体での処置に関する例4に

50

記載の実験計画の概略図を示す。

【図25】図25は、CTL A - 4 A bと菌株の11-mixとの組み合わせを受けたマウスの体重を示す(左パネル)。CTL A - 4 A bと菌株の11-mixとの組み合わせを受けたマウスは、図24(例4)に提示された実験において、腫瘍成長(右パネル)の有意な低減を有した。

【図26】図26は、CTL A - 4 A bと菌株の11-mixとの組み合わせは、図24(例4)に提示された実験において、マウスの生存率に対して有意な効果を有したことを示す。

【図27】図27は、例4に記載の実験において処置された個々のマウスの腫瘍体積プロットを示す(対照、11-mix; CTL A - 4 A b; 11-mix+ CTL A - 4 A b)。

【図28】図28は、11-mixまたは4-mixおよび/または抗PD-1抗体での処置に関する例5に記載の実験計画の概略図を示す。

【図29】図29は、PD1 A bと菌株の4-mixとの、またはPD1 A bと菌株の11-mixとの組み合わせを受けたマウス、および様々な対照群の、体重(左パネル)および腫瘍体積(右パネル)を示す。

【図30】図30は、例5の実験において処置された個々のマウスの腫瘍体積プロットを示す(11-mix; PD-1 A b; 11-mix+ PD-1 A b)。腫瘍体積は、11-mix+ PD-1 A b処置群の複数の動物においては増大しなかった(下右パネル)。

【図31】図31は、例5の実験において処置されたマウスの生存率プロットを示す(11-mix; PD-1 A b; 11-mix+ PD-1 A b)。

【図32】図32は、例5の実験において処置された個々のマウスの腫瘍体積プロットを示す(4-mix; PD-1 A b; 4-mix+ PD-1 A b)。腫瘍体積は、4-mix+ PD-1 A b処置の複数の動物においては増大しなかった(下右パネル)。

【図33】図33は、例5の実験において処置されたマウスのプロットを示す。強調されているのは、PD-1 A b、11-mix+ PD-1 A b、および4-mix+ PD-1 A bでの処置である。

【図34】図34は、Braf Pten黒色腫モデル(例6)を用いた実験のデータを示す。簡単には、マウスは、-第3日から第2日まで抗生物質(「AVMN」)が投与され、第0日に 7×10^5 個のBraf Pten細胞が生着された。第3、6、および9日に、マウスの指示された群が、11-mixの有無にかかわらず(時間軸上星印とともに矢印)、抗PD1抗体(時間軸上の矢印)およびJapan SLCから得られた特定の病原体がない(SPF)マウスからのSLC SPF糞(SLC SPF糞)が投与された。11-mixと表記されている(indicated as having received the 11-mix)マウスの群は、週あたり2回または3回、11-mixが投与された。プロットは、マウスの群について、各時点での平均腫瘍体積を示す。*** $P < 0.0001$ 、*** $P < 0.0001$ (2元配置(two-way)ANOVA)。

【図35】図35は、Braf Pten黒色腫モデル(例6)を用いた実験のデータを示す。簡単には、マウスは、-第3日から第2日まで抗生物質(「AVMN」)が投与され、第0日に 7×10^5 個のBraf Pten細胞が生着された。第3、6、および9日に、マウスの指示された群が、11-mixの有無にかかわらず(時間軸上星印とともに矢印)、抗PD1抗体(時間軸上の矢印)およびJapan SLCから得られた特定の病原体がない(SPF)マウスからのSLC SPF糞(SLC SPF糞)が投与された。11-mixと表記されているマウスの群は、週あたり2回または3回、11-mixが投与された。プロットは、マウスの群について、各時点での平均腫瘍面積を示す。*** $P < 0.0001$ 、*** $P < 0.0001$ (2元配置ANOVA)。

【図36】図36は、マウスの指示された群から第22および24日に得られた腫瘍の重量に関するデータを示す。 $P < 0.05$ (1元配置ANOVA)。

【図37A-C】図37A~37Cは、腫瘍細胞から単離されたリンパ球に関するデータを示す。第22または24日に、リンパ球が腫瘍から単離された。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色された。図37Aは、腫瘍から単離された細胞のCD3+TCR+CD8+集団におけるCD8+IFN+細胞のパーセンテージを示す

10

20

30

40

50

。図37Bは、腫瘍から単離されたCD8⁺IFN⁺細胞の数を示す。図37Cは、腫瘍の1グラムあたりのCD8⁺IFN⁺細胞の数を示す。^{**}P<0.01、^{*}P<0.05(1元配置ANOVA)。

【図38】図38は、腫瘍から単離されたCD8T細胞の集団におけるIFN⁺細胞のパーセンテージを示す。^{***}P<0.001、^{**}P<0.01、^{*}P<0.05(1元配置ANOVA)。

【図39A-D】図39A~39Dは、腫瘍細胞から単離されたリンパ球に関するデータを示す。第22または24日に、リンパ球が腫瘍から単離された。CD3、TCR、CD8、IFN、GzmB、IL-17、およびCD4が抗体で染色された。図39Aは、腫瘍から単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD8⁺集団におけるIFN⁺GzmB⁺細胞のパーセンテージを示す。図39Bは、腫瘍から単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD4⁺集団におけるTh1細胞のパーセンテージを示す。図39Cは、腫瘍から単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD4⁺集団におけるTh17細胞のパーセンテージを示す。図39Dは、腫瘍から単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD4⁺集団におけるTreg細胞のパーセンテージを示す。

【図40】図40は、例7に記載の実験計画の概略図を示す(投薬研究)。

【図41A-C】図41A~41Cは、図40(例7)に示された実験において、マウスから単離されたリンパ球に関するデータを示す。CD3、TCR、CD8およびIFNが抗体で染色された。図41Aは、指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD8⁺集団におけるCD8⁺IFN⁺細胞のパーセンテージを示す。図41Bは、指示されたマウスから単離されたCD8⁺IFN⁺細胞の数を示す。図41Cは、指示されたマウスから単離されたCD8T細胞の集団におけるIFN⁺細胞のパーセンテージを示す。

【図42A-C】図42A~42Cは、図40(例7)に示された実験からの、マウスから単離されたリンパ球に関するデータを示す。CD3、TCR、CD8、IFN、CD103、IL-17、およびCD4が抗体で染色された。図42Aは、指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD8⁺集団におけるIFN⁺CD103⁺細胞のパーセンテージを示す。図42Bは、指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD4⁺集団におけるTh17細胞のパーセンテージを示す。図42Cは、指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD4⁺集団におけるTh1細胞のパーセンテージを示す。

【図43A-C】図43A~43Cおよび44は、例8の実験からの結果を示す。実験は、BATF3が、CD8-T細胞を誘導するのに11-mixを要することを示す。BATF3は、Th17を誘導するには要されない。図43Aは、指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD8⁺(CD8T細胞)集団におけるIFN⁺のパーセンテージを示す。図43Bは、CD8⁺IFN⁺細胞の数を示す。図43Cは、指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD4⁺集団におけるTh17細胞のパーセンテージを示す。^{****}P<0.0001、^{***}P<0.001、^{**}P<0.01、^{*}P<0.05(1元配置ANOVA)。

【図44A-B】図44は、フローサイトメリーから明らかなどおり、BATF3が、を誘導するのに11-mixを要すること(図44A)、および指示されたマウスから単離された細胞のCD3⁺TCR⁺CD8⁺(CD8T細胞)集団におけるIFN⁺のパーセンテージ(図44B)を示す。

【図45】図45~46は、例9の実験からの結果を示す。実験は、11-mixが、Listeria感染症を処置するのに有効であることを示す。図45は、糞中Listeria CFUの量の増大から明らかなどおり、糞+11-mixが、Listeriaを、感染したマウスから取り除くのに有効であることを示す。

【図46】図46は、糞および11-mixで処置されたListeria感染マウスの体重が、糞のみでの処置より大きいことを示す。

【図47A-B】図47Aおよび47Bは、例2に関するデータを示す。図13に列挙さ

れる 11 株の混合物、7 株または 4 株混合物が、無菌マウスへ経口的に投与された。4 週間後、リンパ球が大腸の粘膜固有層から単離されて、PMA / イオノマイシンで 3 . 5 時間刺激された。CD3、TCR、CD8 および IFN が抗体で染色され、フローサイトメトリーによって分析された (図 4 7 A)。代表的なマウスのゲートされた CD3 および TCR 陽性細胞による CD8 および IFN の発現が、CD8 T 細胞における IFN + 細胞のパーセンテージによって指示されるとおり、図 4 7 B に示される。各プロットは、個々のマウスを表す。* P < 0 . 0 5、** P < 0 . 0 1、*** P < 0 . 0 0 1 (1 元配置 ANOVA)。

【図 4 8】図 4 8 は、例 1 0 に関し、他の形では誘発されていないマウスにおける 11-mix の CD8 誘導効果が、腸 / 消化管区画 (the intestine/gut compartment) に限定されることを示す (SI = 小腸 (short intestine)、CIEL = 結腸の上皮内リンパ球、LN = リンパ節)

10

【図 4 9】図 4 9 は、結腸の LP における DC サブセット (DC subsets in colonic LP) の頻度が、11-mix でのコロナイゼーション (colonization) によって、わずかにしか変えられなかったことを示す。

【図 5 0】図 5 0 ~ 5 2 は、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化されること、およびその活性化が、活性化の第 1 週目が最も強いことを示す。MHC M L N クラス細胞の活性化はない。個々の測定値は図 5 0 および 5 1 に示されるが、蓄積されたデータは図 5 2 に描写される。

【図 5 1】図 5 0 ~ 5 2 は、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化されること、およびその活性化が、活性化の第 1 週目が最も強いことを示す。MHC M L N クラス細胞の活性化はない。個々の測定値は図 5 0 および 5 1 に示されるが、蓄積されたデータは図 5 2 に描写される。

20

【図 5 2】図 5 0 ~ 5 2 は、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化されること、およびその活性化が、活性化の第 1 週目が最も強いことを示す。MHC M L N クラス細胞の活性化はない。個々の測定値は図 5 0 および 5 1 に示されるが、蓄積されたデータは図 5 2 に描写される。

【図 5 3】図 5 3 および 5 4 は、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化される一方で、MHC M L N クラス細胞の活性化がないことを示す。個々の測定値は図 5 2 に示されるが、蓄積されたデータは、CD3 + TCR ベータ + CD8 アルファ + 細胞のパーセンテージとして表現される図 5 4 に描写される。

30

【図 5 4】図 5 3 および 5 4 は、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化される一方で、MHC M L N クラス細胞の活性化がないことを示す。個々の測定値は図 5 2 に示されるが、蓄積されたデータは、CD3 + TCR ベータ + CD8 アルファ + 細胞のパーセンテージとして表現される図 5 4 に描写される。

【図 5 5】図 5 5 は、Ki 6 7 の状況から明らかなどおり、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化される一方で、MHC M L N クラス細胞の活性化がないことを示す。

【図 5 6】図 5 6 および 5 7 は、CD103 + の状況から明らかなどおり、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化される一方で、MHC M L N クラス細胞の活性化がないことを示す。個々の測定値は図 5 6 に示されるが、蓄積されたデータは、CD3 + TCR ベータ + CD8 アルファ + IFN ガンマ + 細胞のパーセンテージとして表現される図 5 7 に描写される。

40

【図 5 7】図 5 6 および 5 7 は、CD103 + の状況から明らかなどおり、MHC C L P クラス細胞が、11-mix の投与によって活性化される一方で、MHC M L N クラス細胞の活性化がないことを示す。個々の測定値は図 5 6 に示されるが、蓄積されたデータは、CD3 + TCR ベータ + CD8 アルファ + IFN ガンマ + 細胞のパーセンテージとして表現される図 5 7 に描写される。

【発明を実施するための形態】

【0120】

50

詳細な記載

本明細書に提供されるのは、CD8 + T細胞の誘導および/または増殖のための組成物および方法、および感染性疾患およびがんを包含する、CD8 + T細胞の誘導および/または増殖を通して処置され得る疾患および疾病の処置のための方法である。

一側面において、本開示は、固有の生物学的特性をもつ1以上の菌株を含む組成物を提供する。一側面において、本明細書に開示の菌株の組成物はまた、細菌組成物とも称され、CD8 + T細胞の増殖および/または集積を誘導し得る。一側面において、本明細書に開示の菌株の組成物は、CD8 + T細胞の増殖および/または集積を誘導し得る。

【0121】

一側面において、本明細書に開示の組成物の細菌は、これらの16S rRNA (または16S rDNA) 核酸配列によって同定され得る。一般に、細菌は、これらの16S rRNA 核酸配列に基づき、特定の種および/または属に属するものとして分類される。マイクロバイオームに由来する細菌などの細菌もまた、近縁関係にある他の株および種をもつ系統発生的なクラスター (phylogenetic clusters) に分類されることがある。(例として、Rajilic-Stojanovic, M., and de Vos, W.M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 38, 996-1047 を参照)。特定の細菌種の同一性を、これらの16S rRNA (または16S rDNA) 核酸配列に基づき決定するための方法は、当該技術分野において周知である(例として、Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working, G. (2012). Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research. *PLoS One* 7, e39315)。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%相同の16S rDNA 配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0122】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%配列同一の16S rDNA 配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、

または配列番号26と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0123】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

10

20

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、および配列番号21と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

30

40

【0124】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、および配列番号21と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、および配列番号21と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも

50

15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

【0125】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、および配列番号21と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

20

【0126】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

40

【0127】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、または配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列

50

番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、または配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

【0128】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、または配列番号26と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

【0129】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくと

10

20

30

40

50

も2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【0130】

一側面において、本開示は、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、または配列番号21と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

20

【0131】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号5、または配列番号10と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

【0132】

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、または配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を

50

なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

【0135】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%相同の16SrDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%配列同一の16SrDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

20

【0136】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%相同の16SrDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%配列同一の16SrDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

40

【0137】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、または配列番号37と少なくとも97%相同の16SrDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において

50

、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、または配列番号37と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、または配列番号37と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

【0138】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、または配列番号37と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

30

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

40

【0139】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

50

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、または配列番号52と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

10

【0140】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、

20

少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【0141】

一側面において、本開示は、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、または配列番号47と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、

30

少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

40

【0142】

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号27、配列番号28、配列番号31または配列番号36と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、

50

精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

【0143】

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

一側面において、本開示は、配列番号29、配列番号30、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、または配列番号37と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

20

【0144】

一側面において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を含み組成物を提供する。一側面において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を活性成分として含む組成物を提供する。本明細書に提供されるすべての組成物にとって、菌株(単数)または菌株(複数)が、いくつかの態様において、組成物の活性成分であることは解されるべきである。

一側面において、本開示は、配列番号1~21からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を含み組成物を提供する。一側面において、本開示は、配列番号1~21からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を活性成分として含む組成物を提供する。

30

一側面において、本開示は、配列番号1~11からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を含み組成物を提供する。一側面において、本開示は、配列番号1~11からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を活性成分として含む組成物を提供する。

【0145】

一側面において、本開示は、配列番号54~64からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を含み組成物を提供する。一側面において、本開示は、配列番号54~64からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む菌株を活性成分として含む組成物を提供する。

40

本明細書に提供されるすべての組成物にとって、菌株が、いくつかの態様において、精製されていることは解されるべきである。よって、例えば本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む精製された菌株を提供する。加えて、例えば、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む精製された菌株を含む組成物を提供する。本明細書に開示の菌株は本来、1以上のヒト個体の微生物叢から得られ精製されたものであっても、または土壌および非ヒト微生物叢を包含する、ヒト微生物叢以外の供給源から得られたものであってもよい。本明細書に提供されるとおり、いくつかの態様において、ヒト微生物叢

50

、非ヒト微生物叢、土壌、またはいずれか代替源から単離された細菌は、本明細書に提供される組成物および方法における使用の先立ち精製されている。

【0146】

一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む。一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む。これまで論じられたとおり、いくつかの態様において、菌株は精製されたものである。よって、一側面において、本開示は、1以上の精製された菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の精製された菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む。一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。これまで論じられたとおり、いくつかの態様において、菌株は精製されたものである。よって、一側面において、本開示は、1以上の精製された菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の精製された菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。

10

【0147】

一側面において、本開示は、2以上の精製された菌株を含む組成物を提供するが、ここで2以上の精製された菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む。上に論じられたとおり、いくつかの態様において、菌株は、組成物の活性成分である。よって、いくつかの態様において、本開示は、2以上の精製された菌株を活性成分として含む組成物を提供するが、ここで2以上の精製された菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む。

20

一側面において、本開示は、2以上の精製された菌株を含む組成物を提供するが、ここで2以上の精製された菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。上に論じられたとおり、いくつかの態様において、菌株は、組成物の活性成分である。よって、いくつかの態様において、本開示は、2以上の精製された菌株を活性成分として含む組成物を提供するが、2以上の精製された菌株は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。

30

【0148】

一側面において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される16S rDNA配列を含む菌株と相同か、またはこれと高いパーセントの相同性を有する菌株および菌株の組み合わせを提供する。これまで論じられたとおり、いくつかの態様において、菌株は精製されたものである。配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を有する、本明細書に開示の菌株は、様々なデータベース(例として、the National Center for Biotechnology Informationを参照)に記載される菌株の16S rDNA配列との高いパーセントの相同性(例として、90%超)または配列同一性を有する。表1は、配列番号1~26を含む16S rDNA配列が公開データベースにおいて利用可能な細菌種の16S rDNA配列と比較されたときの相同性によって、知られている最も近い種を提供する。

40

一例として、本明細書に開示の配列番号1をもつ16S rDNA配列を含む菌株は、NCBIアクセッション# LN998073によって定義されるとおりの種*Phascolarctobacterium faecium*の菌株と最も高い相同性を有する(16S rDNA配列 配列番号27を有する)。配列番号1をもつ菌株が、公開されている他の菌株とも相同性を有しつつも、最も高い相同性は、NCBIアクセッション# LN998073によって定義されるとおりの種*Phascolarctobacterium faecium*の菌株がもつ。本明細書に開示の複数の菌株が、同じ種と最も高い相同性を

50

有していてもよいと解されるべきである。

【 0 1 4 9 】

さらに、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を有する本明細書に開示の菌株が、それらの全ゲノム配列またはそれらの全ゲノム配列のサブセットに基づき、他の株ともまた相同であることは、さらに解されるべきである。

よって、一側面において、本開示が、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を有する菌株と近い相同性をもつ細菌種を含む組成物および方法もまた提供することは解されるべきである。

【 0 1 5 0 】

一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae bacterium HGA0140*、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種である。

10

一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides* sp.からなる群から選択される種である。

20

【 0 1 5 1 】

一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種である。

30

一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae bacterium HGA0140*、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種である。

一側面において、本開示は、1以上の菌株を含む組成物を提供するが、ここで1以上の菌株は、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides* sp.からなる群から選択される種である。

40

【 0 1 5 2 】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fra*

50

gilis、Bacteroides uniformis、Bacteroides eggerthii、Clostridium sp.、Parabacteroides goldsteinii、Bacteroides sp.、Lachnospiraceae bacterium HGA0140、Hungateella hathewayi、Clostridium lavalense、Ruminococcus sp.、およびClostridium innocuumからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、または少なくとも26の菌株を含む。

10

【0153】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Subdoligranulum sp.、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、Parabacteroides distasonis、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides clarus、Anaerostipes caccae、Bacteroides salyersiae、Bacteroides fragilis、Bacteroides uniformis、Bacteroides eggerthii、Clostridium sp.、Parabacteroides goldsteinii、およびBacteroides spからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Subdoligranulum sp.、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

30

【0154】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Subdoligranulum sp.、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisを含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Subdoligranulum sp.、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

40

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides fluxus、Bacteroides uniformis、Bacteroides sp. D20 Subdoligranulum sp.、Ruthenibacterium lactatiformans、Ruminococcaceae bacterium cv2、Geminger formicilis、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Parabacteroides sp.HGS0025、Eubacterium limosum、Parabacteroides sp. CAG:2、およびParabacteroides distasonisから

50

なる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

【0155】

一側面において、本開示は、

- 1) *Phascolarctobacterium faecium*、または*Phascolarctobacterium* sp. CAG:207、
- 2) *Fusobacterium ulcerans*、または*Fusobacterium varium*、
- 3) *Bacteroides dorei*、または*Bacteroides fluxus*、
- 4) *Bacteroides uniformis*、または*Bacteroides* sp. D20、
- 5) *Subdoligranulum* sp.、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Ruminococcaceae bacterium* cv2、または*Geminger formicilis*、
- 6) *Paraprevotella xylaniphila*、
- 7) *Parabacteroides johnsonii*、
- 8) *Alistipes* sp.、*Alistipes timonensis*、または*Alistipes senegalesis*、
- 9) *Parabacteroides gordonii*、または*Parabacteroides* sp. HGS0025、
- 10) *Eubacterium limosum*、および
- 11) *Parabacteroides* sp. CAG:2、または*Parabacteroides distasonis*

を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

【0156】

一側面において、本開示は、

- 1) *Phascolarctobacterium faecium*、または*Phascolarctobacterium* sp. CAG:207、
- 2) *Fusobacterium ulcerans*、または*Fusobacterium varium*、
- 3) *Bacteroides dorei*、または*Bacteroides fluxus*、
- 4) *Bacteroides uniformis*、または*Bacteroides* sp. D20、
- 5) *Subdoligranulum* sp.、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Ruminococcaceae bacterium* cv2、または*Geminger formicilis*、
- 6) *Paraprevotella xylaniphila*、
- 7) *Parabacteroides johnsonii*、
- 8) *Alistipes* sp.、*Alistipes timonensis*、または*Alistipes senegalesis*、
- 9) *Parabacteroides gordonii*、または*Parabacteroides* sp. HGS0025、
- 10) *Eubacterium limosum*、および
- 11) *Parabacteroides* sp. CAG:2、または*Parabacteroides distasonis*

からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium varium*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes senegalesis*、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

【0157】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium varium*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes senegalesis*、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium varium*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Ruthenibacterium lactatiformans*、*Par*

aprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる群から選択される種の1以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

10

【0158】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる精製細菌混合物を含む組成物を提供する。

20

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides fluxus、Bacteroides uniformis、Bacteroides sp. D20 Subdoligranulum sp.、Ruthenibacterium lactatiformans、Ruminococcaceae bacterium cv2、Geminger formicilis、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Alistipes timonensis、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、Parabacteroides sp. CAG:2、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

30

【0159】

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium varium、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Ruthenibacterium lactatiformans、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、およびParabacteroides distasonisからなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

40

一側面において、本開示は、Phascolarctobacterium sp. CAG:207、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides sp. D20、Ruminococcaceae bacterium cv2、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes senegalesis、Parabacteroides sp. HGS0025、Eubacterium limosum、およびParabacteroides sp. CAG:2からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、または少なくとも11の菌株を含む。

50

【 0 1 6 0 】

一側面において、本開示は、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の菌株を含む。

10

一側面において、本開示は、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、および*Bacteroides* sp.からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、または少なくとも10の菌株を含む。

【 0 1 6 1 】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Subdoligranulum* sp.、および*Eubacterium limosum*からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、または少なくとも4つの菌株を含む。

20

一側面において、本開示は、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、および*Parabacteroides distasonis*からなる群から選択される種の2以上の菌株を含む精製細菌混合物を含む組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、精製細菌混合物は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、または少なくとも7つの菌株を含む。

30

組成物が、具体的な種の複数の株を包含していてもよいと解されるべきである。よって、説明のため、本明細書に開示の組成物の非限定例は、*Bacteroides salyersiae*の1つの株および*Bacteroides uniformis*の2つの株を含む。

本開示は、種*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*との同源性において近い菌株、および/または前記種の範囲に入る菌株を含む組成物を提供し、また網羅もする。

40

【 0 1 6 2 】

よって、一態様において、本開示の組成物は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の同源性を有する16S rDNA配列を含む1以上の菌株を包含する。いくつかの態様において、本開示の組成物は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の同源性を有する16S rDNA配列を含む2以上の菌株を包含する。

よって、一態様において、本開示の組成物は、配列番号27~52からなる群から選択され

50

る核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む1以上の菌株を包含する。いくつかの態様において、本開示の組成物は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む2以上の菌株を包含する。

【0163】

一側面において、本開示の組成物は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株を包含する。いくつかの態様において、本開示の組成物は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株を包含する。いくつかの態様において、本開示の組成物は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、*Parabacteroides distasonis*、*Bacteroides cellulosilyticus*、*Bacteroides clarus*、*Anaerostipes caccae*、*Bacteroides salyersiae*、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium* sp.、*Parabacteroides goldsteinii*、*Bacteroides* sp.、*Lachnospiraceae* bacterium HGA0140、*Hungatella hathewayi*、*Clostridium lavalense*、*Ruminococcus* sp.、および*Clostridium innocuum*からなる群から選択される種の2以上の菌株を包含する。いくつかの態様において、本開示の組成物は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株を包含する。いくつかの態様において、本開示の組成物は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株を包含する。

10

20

【0164】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列をもつ16S rDNA配列を含む5以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、少なくとも10の精製された菌株をもつ組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26をもつ16S rDNA配列を含む。いくつかの態様において、本開示は、10の精製された菌株からなる組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26をもつ16S rDNA配列を含む。いくつかの態様において、本開示は、本質的に11の精製された菌株からなる組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26をもつ16S rDNA配列を含む。本明細書に使用されるとき、本質的にからなる(essentially consisting of)は、何の追加の菌株も包含しない組成物を指す。

30

【0165】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む5以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、少なくとも10の精製された菌株をもつ組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む。いくつかの態様において、本開示は、10の精製された菌株からなる組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26と少

40

50

なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む。

【0166】

いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、配列番号1~26からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む5以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、少なくとも10の精製された菌株をもつ組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。いくつかの態様において、本開示は、10の精製された菌株からなる組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。いくつかの態様において、本開示は、本質的に10の精製された菌株からなる組成物を提供するが、ここで菌株は夫々、核酸配列 配列番号1~26と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む。

10

【0167】

一側面において、本開示は、以下の細菌種：Phascolarctobacterium faecium、Fusobacterium ulcerans、Bacteroides dorei、Bacteroides uniformis、Subdoligranulum sp.、Paraprevotella xylaniphila、Parabacteroides johnsonii、Alistipes sp.、Parabacteroides gordonii、Eubacterium limosum、Parabacteroides distasonis、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides clarus、Anaerostipes caccae、Bacteroides salyersiae、Bacteroides fragilis、Bacteroides uniformis、Bacteroides eggerthii、Clostridium sp.、Parabacteroides goldsteinii、Bacteroides sp.、Lachnospiraceae bacterium HGA0140、Hungatella hathewayi、Clostridium lavalense、Ruminococcus sp.、およびClostridium innocuumに関する菌株を含む組成物を提供する（例として、表1を参照）。本明細書に開示の組成物の複数の菌株が、同じ関連細菌種を有し得ることは解されるべきである。いくつかの態様において、本開示は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の相同性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。いくつかの態様において、本開示は、配列番号27~52からなる群から選択される核酸配列と少なくとも97%の配列同一性を有する16S rDNA配列を含む2以上の精製された菌株をもつ組成物を提供する。

20

30

【0168】

一側面において、本開示は、本明細書に記載の菌株または種の配列のいずれか1つの核酸配列と相同性を有する16S rDNA配列をもつ菌株を提供する。いくつかの態様において、菌株は、本明細書に記載の株または細菌種のいずれかと比べて、特定の領域にわたり、または全配列にわたり、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、少なくとも99.9%、または最大100%の相同性を有する。用語「相同性」または「パーセント相同性」が、2以上の核酸配列またはアミノ酸配列の文脈において、2以上の配列またはこれらの部分(portion)（単数または複数）の間での一定の類似性を指すことは、当業者によって解されるであろう。相同性は、少なくとも約50ヌクレオチド長の配列の領域にわたって、またはより好ましくは100~500ヌクレオチド長または1000ヌクレオチド長以上の領域にわたって、存在していてもよい。いくつかの態様において、相同性は、その全長にわたって、16S rRNA

40

50

または 16S rDNA 配列、またはその部分に存在する。

【0169】

加えて、または代わりに、2以上の配列は、配列間の同一性について査定されてもよい。用語「同一の」またはパーセント「同一性」は、2以上の核酸またはアミノ酸配列の文脈において、同じである2以上の配列または部分配列(subsequences)を指す。2つの配列が、比較枠(a comparison window)にわたる最大一致のために比較されアライメントされたとき特定の領域にわたってまたは全配列にわたって、あるいは以下の配列比較アルゴリズムの1つを使用してまたは手動アライメントおよび目視検査(visual inspection)によって測定される指定領域にわたって、同じである(例として、少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%同一である)、特定のパーセンテージのアミノ酸残基またはヌクレオチドを有する場合、2つの配列は「実質的に同一」である。任意に、同一性は、少なくとも約50ヌクレオチド長の領域にわたって、またはより好ましくは100~500ヌクレオチド長または1000ヌクレオチド長以上の領域にわたって、存在する。いくつかの態様において、同一性は、その全長にわたって、16S rRNAまたは16S rDNA配列に存在する。

10

【0170】

加えて、または代わりに、2以上の配列は、配列間のアライメントについて査定されてもよい。用語「アライメント」またはパーセント「アライメント」は、2以上の核酸またはアミノ酸配列の文脈において、同じである2以上の配列または部分配列を指す。2つの配列が、比較枠にわたる最大一致のために比較されアライメントされたとき特定の領域にわたってまたは全配列にわたって、あるいは以下の配列比較アルゴリズムの1つを使用してまたは手動アライメントおよび目視検査によって測定される指定領域にわたって、同じである(例として、少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%同一である)、特定のパーセンテージのアミノ酸残基またはヌクレオチドを有する場合、2つの配列は「実質的にアライメントされ」ている。任意に、アライメントは、少なくとも約50ヌクレオチド長の領域にわたって、またはより好ましくは100~500ヌクレオチド長または1000ヌクレオチド長以上の領域にわたって、存在する。いくつかの態様において、同一性は、その全長にわたって、16S rRNAまたは16S rDNA配列に存在する。

20

30

【0171】

配列の比較にあたり、通常は、ある配列が参照配列の役を務め、これに対して被験配列が比較される。比較のための配列のアライメントの方法は、当該技術分野において周知である。例として、以下を参照: Smith and Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482cの局所相同性アルゴリズムによる、Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443, 1970の相同性アライメントアルゴリズムによる、Pearson and Lipman. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988の類似性の検索方法(the search for similarity method)による、これらのアルゴリズム(the Wisconsin Genetics Software Package、Genetics Computer Group. Madison, WIにおけるGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA)のコンピュータによる履行による、または手動アライメントおよび目視検査による(例として、Brent et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (Ringbou ed., 2003)を参照)。パーセント配列同一性および配列類似性を決定するのに好適なアルゴリズムの2つの例は、BLASTおよびBLAST 2.0のアルゴリズムであるが、これらは夫々、Altschul et al., Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977; およびAltschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990に記載されている。

40

【0172】

一側面において、本開示は、複数の精製された菌株を含む組成物を提供する。一側面において、組成物の精製された菌株の16S rDNA配列は、細菌のゲノムデータベースにおける知られている細菌種/株の16S rDNA配列と比較されて、本明細書に開示

50

の菌株と最も近い知られている関連細菌種が同定された（例として、表1および表3を参照）。本明細書に開示の組成物の複数の菌株が、同じである最も近い関連細菌種を有していてもよいと解されるべきである。一側面において、本開示は、配列番号1~26によって提供される配列のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ1以上の菌株または種を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、本明細書に記載の株のいずれかと最も近い関連種のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ種は、配列番号27~52によって提供される16S rDNA配列をもつ菌株に相当する。一側面において、本開示は、配列番号1~21によって提供される配列のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ1以上の菌株または種を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、本明細書に記載の株のいずれかと最も近い関連種のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ種は、配列番号27~47によって提供される16S rDNA配列をもつ菌株に相当する。一側面において、本開示は、配列番号1~11によって提供される配列のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ1以上の菌株または種を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、本明細書に記載の株のいずれかと最も近い関連種のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ種は、配列番号27~37によって提供される16S rDNA配列をもつ菌株に相当する。一側面において、本開示は、配列番号12~26によって提供される配列のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ1以上の菌株または種を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、本明細書に記載の株のいずれかと最も近い関連種のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ種は、配列番号38~52によって提供される16S rDNA配列をもつ菌株に相当する。一側面において、本開示は、配列番号12~21によって提供される配列のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ1以上の菌株または種を含む組成物を提供する。いくつかの態様において、本明細書に記載の株のいずれかと最も近い関連種のいずれか1つの核酸配列と同一性を有する16S rDNA配列をもつ種は、配列番号38~47によって提供される16S rDNA配列をもつ菌株に相当する。

10

20

30

40

50

【0173】

いくつかの態様において、本明細書に開示の組成物は、本明細書に記載の菌株（例として、精製された菌株）の少なくとも1つを提供する。いくつかの態様において、少なくとも1つの菌株を含む組成物は、配列番号1~26のいずれか1つから選択される16S rDNA配列をもつ少なくとも1つの菌株を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの菌株を含む組成物は、配列番号1~26のいずれか1つから選択される16S rDNA配列と97%の同一性を有する少なくとも1つの菌株を含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの菌株を含む組成物は、配列番号1~26のいずれか1つから選択される16S rDNA配列と97%の配列同一性を有する少なくとも1つの菌株を含む。

いくつかの態様において、本明細書に開示の組成物は、2以上の菌株を含む。いくつかの態様において、本明細書に開示の組成物は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、または少なくとも20またはこれより多くの菌株（例として、精製された菌株）を含む。

【0174】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも50%は、バクテロイデス目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも50%は、バクテロイデス属またはパラバクテロイデス属(the genus *Bacteroides* or *Parabacteroides*)に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、1以上の株は、バクテロイデス属に属し、および1以上の株は、パラバクテロイデス属に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも25%は、バクテロイデス科に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの

態様において、菌株の1以上は、バクテロイデス目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、パラバクテロイデス属に属する。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、バクテロイデス目に属する菌株を包含しない。

【0175】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、バクテロイデス目に属し、および菌株の1以上は、クロストリジウム目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも50%は、バクテロイデス目に属し、および菌株の1以上は、クロストリジウム目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも75%は、バクテロイデス目に属し、および菌株の1以上は、クロストリジウム目に属する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の少なくとも90%は、バクテロイデス目に属し、および菌株の1以上は、クロストリジウム目に属する。

いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、E. coliを包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、ビフィズス菌(Bifidobacterium)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、桿菌(Bacillus)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、腸球菌(Enterococcus)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、バルネシエラ(Barnesiella)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、B. fragilisを包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、B. thetaiotaomicronを包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、アッケルマンシア(Akkermansia)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、プロテオバクテリア(Proteobacteria)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、バークホルデリア(Burkholderia)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、クラスターIVに属するクロストリジウム(clostridium)種を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、フィーカリバクテリウム(Faecalibacterium)を包含しない。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、クラスターXIVaに属するクロストリジウム種を包含しない。いくつかの態様において、組成物は、モニリア(Monilia)種などの真菌を含まない。

【0176】

一側面において、本開示は、CD8 T細胞を誘導するヒト糞便試料の精製された画分を提供する。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、ヒト由来の細菌である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株のすべてが、ヒト由来の細菌である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株は、1名より多くのヒトドナーに由来する。

ここで提供される組成物において使用される菌株は一般に、健常な個体のマイクロバイオームから単離されたものである。いくつかの態様において、組成物は、単一の個体から生じる株を包含する。いくつかの態様において、組成物は、複数の個体から生じる株を包含する。いくつかの態様において、菌株は、複数の個体から得られ、個々に単離されて成長させられたものである。個々に成長させられた細菌組成物は続いて、組み合わせられて本開示の組成物を提供してもよい。本明細書に提供される組成物の菌株の起源(the origin)が、健常な個体からのヒトマイクロバイオームに限定されないことは解されるべきである。いくつかの態様において、菌株は、腸内菌共生バランス失調(dysbiosis)にあるマイクロバイオームをもつヒトから生じる。いくつかの態様において、菌株は、非ヒト動物または環境(例として、土壌または地表水)から生じる。いくつかの態様において、本明細書に提供される菌株の組み合わせは、複数の供給源(例として、ヒトおよび非ヒト動物)から生じる。

【0177】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の嫌気性細菌を包含する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、嫌気性細菌のみを包含する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の通性嫌気性細菌を包含する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、通性嫌気性細菌のみを包含する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の偏性嫌気性細菌を包含する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、偏性嫌気性細菌のみを包含する。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、抗生物質耐性遺伝子を有さない。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株は、菌株をバンコマイシン耐性にさせる抗生物質耐性遺伝子を有さない。

10

【0178】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の抗生物質への耐性がある菌株を包含しない。本明細書に提供される細菌組成物を、投与後、身体から除去する機序を有することが望ましいと解されるべきである。1つのかかる機序は、抗生物質処置によって細菌組成物を除去することである。よって、いくつかの態様において、組成物は、1以上の抗生物質への耐性がある菌株を包含しない。いくつかの態様において、組成物は、ペニシリン、ベンジルペニシリン、アンピシリン、スルバクタム、アモキシシリン、クルブラン酸(clavulanate)、タゾバクタム、ピペラシリン、セフメタゾール、バンコマイシン、イミペネム、メロペネム、メトロニダゾールおよびクリンダマイシンからなる群から選択される1以上の抗生物質への耐性がある菌株を包含しない。いくつかの態様において、組成物は、バンコマイシンへの耐性がある菌株を包含しない。

20

【0179】

いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも4つの抗生物質感受性菌株を包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも3つの抗生物質感受性菌株を包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも2つの抗生物質感受性菌株を包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも1つの抗生物質感受性菌株を包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも4つの抗生物質感受性菌株のみを包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも3つの抗生物質感受性菌株のみを包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも2つの抗生物質感受性菌株のみを包含する。いくつかの態様において、組成物は、ヒトに有効性がある少なくとも1つの抗生物質感受性菌株を包含する。(「ヒトに有効性がある抗生物質」は、本明細書に使用されるとき、ヒトにおける細菌感染症の処置が功を奏した際に使用された抗生物質である)。

30

【0180】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、孢子菌である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、孢子の形態である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、菌株の1以上は、非孢子形態体である。

いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物は、孢子形成および非孢子形成の菌株を含む。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物は、孢子形成菌株を含む。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物は、孢子形成菌株のみを含む。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物は、非孢子形成菌株のみを含む。孢子形成細菌は、孢子形態(すなわち、孢子としての)であり得るか、または栄養形態(すなわち、栄養細胞としての)にあり得る。孢子形態において、細菌は一般に、熱、酸、放射線、酸素、化学薬品、および抗生物質などの環境条件に対してより耐性がある。対照的に、栄養状態または活発に成長している状態において、細菌は、孢子形態と比較して、かかる環境条件に対してより影響を受けやすい。一般に、細菌の孢子は、適切な条件下で、孢子形態から栄養状態/活発に成長している状態に生長することができる。実例として、孢子型の細菌は、これらが腸に導入されたとき、生長し得る。

40

50

【0181】

いくつかの態様において、組成物中の菌株の少なくとも1つ（例として、1、2、3、4、5、またはこれより多く）は、孢子菌(a spore former)である。いくつかの態様において、組成物中の菌株の少なくとも1つ（例として、1、2、3、4、5、またはこれより多く）は、孢子形態である。いくつかの態様において、組成物中の菌株の少なくとも1つ（例として、1、2、3、4、5、またはこれより多く）は、非孢子菌(a non-spore former)である。いくつかの態様において、組成物中の菌株の少なくとも1つ（例として、1、2、3、4、5、またはこれより多く）は、栄養形態である（上に論じられたとおり、孢子形成細菌もまた、栄養形態であり得る）。いくつかの態様において、組成物中の菌株の少なくとも1つ（例として、1、2、3、4、5、またはこれより多く）は、孢子形態であり、および組成物中の菌株の少なくとも1つ（例として、1、2、3、4、5、またはこれより多く）は、栄養形態である。いくつかの態様において、少なくとも1つの菌株は、孢子を形成することができると考えられるが（すなわち、孢子菌）、組成物中、栄養形態で存在する。いくつかの態様において、孢子を形成することができると考えられる少なくとも1つの菌株は、組成物中、孢子形態と栄養形態との両方で存在する。

10

【0182】

本明細書に提供される組成物の菌株は生存していること、およびこれらが標的エリア（例として、腸）に到達したときに生存しているであろうことが想定される。細菌の孢子は、この点で生存していることが考えられる。いくつかの態様において、孢子として投与された細菌は、標的エリア（例として、腸）において生長し得る。すべての細菌が生存しているわけではないこと、および組成物が非生存のあるパーセンテージ（例として、重量での）を包含し得ることも、さらに解されるべきである。加えて、いくつかの態様において、組成物は、投与されたときまたは組成物が標的エリア（例として、腸）に到達した時点で生存していない菌株を包含する。非生細菌は、組成物中の他の細菌のいくらかの栄養分および代謝物を提供することによって依然有用であり得ることも想定される。

20

【0183】

本明細書に提供される組成物のいずれかにおいて、いくつかの態様において、菌株は精製されたものである。本明細書に提供される組成物のいずれかにおいて、いくつかの態様において、菌株は単離されたものである。本明細書に記載の菌株のいずれかは、例えば培養物または微生物叢試料（例として、排泄物）から、単離および/または精製されていてもよい。ここで提供される組成物において使用される菌株は一般に、健全な個体のマイクロバイオームから単離されたものである。しかしながら、菌株はまた、健全ではないと考えられる個体から単離されたものでもあり得る。いくつかの態様において、組成物は、複数の個体から生じる株を包含する。本明細書に使用されるとき、用語「単離された」細菌は、別の細菌または菌株、成長培地の1以上の構成要素、および/または試料（糞試料など）の1以上の構成要素などの、1以上の望ましくない構成要素から分離されている。いくつかの態様において、細菌は、供給源から、供給源の他の構成要素が検出されないように、実質的に単離されたものである。また本明細書に使用されるとき、用語「精製された」は、夾雑物などの1以上の構成要素から分離された菌株またはかかる菌株を含む組成物を指す。いくつかの態様において、菌株は、実質的に夾雑物がない。いくつかの態様において、組成物の1以上の菌株は、培養物または菌株含有試料において産生されたおよび/または存在する1以上の他の細菌から独立して精製されたものであってもよい。いくつかの態様において、菌株は、試料から単離または精製され、次いで細菌の複製にとって適切な条件下、例として嫌気性培養条件下で培養される。細菌の複製にとって適切な条件下で成長した細菌は続いて、これが成長した培養物から単離/精製され得る。

30

40

【0184】

一側面において、本開示は、固有の生物学的特性をもつ菌株および菌株の混合物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、CD8+ T細胞の増殖および/または集積を誘導する。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物の菌株は、菌株間の相乗効果のおかげで、CD8+ T細胞の増殖および/ま

50

たは集積を誘導し得る。よって、特定の機序に限定されずに、いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物の菌株の組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導において相乗的に作用するのは、前記株の組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導を刺激する代謝物および/または細胞シグナルを生成するのに具体的にうまく適合しているからである。細菌組成物は、実例として腸管（例として、結腸または盲腸）中の栄養分の使用、および/またはCD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導を刺激する代謝物および/または細胞シグナルをもたらす代謝的相互作用を通して、そのようにし得る。加えて、特定の機序に限定されずに、いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物の菌株の組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導において相乗的に作用するのは、前記株の組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導を（例として、好ましい微小環境を提供することによって）もたらさずであろう腸管（例として、結腸または盲腸）中の特定のくぼみ(niches)に生着するのに優れているからである。いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物の菌株の組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導において相乗的に作用するのは、前記株の組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導を刺激する代謝物および/または細胞シグナルを生成するのに具体的によく適しているからであり、および前記組み合わせが、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導のための標的への代謝物および/または細胞シグナルの局在化をもたらす特定のくぼみに生着するのによく適しているからである。

10

20

【0185】

疾患の処置

がん

一側面において、本開示は、組成物および対象における疾患の処置のための方法を包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、がんを有する。一側面において、本明細書に提供される組成物および方法に従って処置され得るがんは、癌、神経膠腫、中皮腫、黒色腫、リンパ腫、白血病、腺癌、乳房がん、卵巣がん、子宮頸部がん、膠芽腫、多発性骨髄腫、前立腺がん、パーキットリンパ腫、頭頸部がん、結腸がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、食道のがん、胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、胆嚢のがん、小腸のがん、直腸がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、尿道がん、精巣がん、膣がん、子宮がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、膵内分泌がん、カルチノイドがん、骨がん、皮膚がん、網膜芽細胞腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、多中心性キャスルマン病、AIDS関連の原発性滲出液リンパ腫、神経外胚葉性腫瘍、または横紋筋肉腫を包含するが、これらに限定されない。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がんは、前立腺がん、膀胱がん、非小細胞肺がん、尿路上皮癌、黒色腫、または腎細胞癌である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、放射線処置を受けている。

30

40

【0186】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上の抗がん剤を投与することをさらに包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、抗がん剤は、化学治療剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、抗がん剤は、がん免疫治療剤である。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がん免疫治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L-1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。

【0187】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がん免疫治療剤は、がん細胞に対する対象の免疫系の応答を増大するよう作用するがんワクチンである。例えば、がんワ

50

クチンは、がん抗原（単数または複数）を担持する細胞に対する免疫応答を誘導または刺激するよう作用するがん抗原（単数または複数）を包含する。誘導または刺激された免疫応答は、抗体（体液性）免疫応答および/またはT細胞（細胞性(cell-mediated)）免疫応答を誘導し得る。CD8+ T細胞は分化して、CD8+ T細胞によって認識される抗原を担持する標的細胞を殺傷する細胞傷害性T細胞になり得る。したがって、CD8+ T細胞の誘導は、がんワクチン中に提供されるがん抗原に対する免疫応答を増強し得る。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がん免疫治療剤(the cancer immunotherapy agent)は、CAR-T治療薬(a CAR-T therapeutic)である。CAR-T細胞は、患者から採取されたT細胞を包含するが、これらの表面上にキメラ抗原受容体(CAR)を産生するよう遺伝子改変されている。CARは、がん細胞上の特定の抗原を認識するよう改変されている。CAR-T細胞が患者中へ注入された後、がん細胞を認識し殺傷するが、これらの表面上には特定の抗原が発現されている。CD8+ T細胞の誘導は、CAR-T細胞に変換するための細胞を提供するのに有用である。

10

【0188】

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上のサイトカインを投与することをさらに包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、サイトカインは、IL-2、IL-15、またはIL-21である。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上の共刺激剤を投与することをさらに包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、共刺激剤は、CD-28、OX-40、4-1BB、またはCD40の抗体である。

20

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、1以上のワクチンを投与することをさらに包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、ワクチンは、樹状細胞ワクチンである。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、方法は、養子細胞移入治療を実施することをさらに包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、養子細胞移入治療は、改変されたT細胞受容体またはキメラ抗原受容体の使用である。

【0189】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の抗がん剤をさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、抗がん剤は化学治療剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、抗がん剤は、がん免疫治療剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、がん免疫治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L-1阻害剤、またはCTLA-4阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L-1阻害剤、CTLA-4阻害剤、IDO1阻害剤、LAG3阻害剤またはTIM3阻害剤である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤である。いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、ニボルマブである。いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、ペンブロリズマブである。いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、ピディリズマブである。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L-1阻害剤である。いくつかの態様において、PD-L-1阻害剤は、アテゾリズマブである。いくつかの態様において、PD-L-1阻害剤は、アベルマブである。いくつかの態様において、PD-L-1阻害剤は、デュルバルマブである。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。いくつかの態様において、CTLA-4阻害剤は、抗CTLA-4抗体である。抗CTLA-4抗体の例は、イピリムマブ、トレメリムマブ(CP-675,206)、9H10、4F10、および9D9を包含するが、これらに限定されない。いくつかの態様において、CTLA-4阻害剤は、イピリムマブである。いくつかの態様において、CTLA-4阻害剤は、トレメリムマブである。複数の抗がん剤（例として、免疫チェックポイント阻害剤）が、本明細書に開示の組成物および方

30

40

50

法に包含されていてもよいことは、さらに解されるべきである。実例として、非限定例において、開示される組成物および方法は、P D - 1 阻害剤およびC T L A - 4 阻害剤の両方を包含する。

【0190】

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*を含む精製細菌混合物、およびP D - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*を含む精製細菌混合物、およびP D - L - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、*Phascolarctobacterium faecium*、*Fusobacterium ulcerans*、*Bacteroides dorei*、*Bacteroides uniformis*、*Subdoligranulum* sp.、*Paraprevotella xylaniphila*、*Parabacteroides johnsonii*、*Alistipes* sp.、*Parabacteroides gordonii*、*Eubacterium limosum*、および*Parabacteroides distasonis*を含む精製細菌混合物、およびC T L A - 4 阻害剤を含む組成物を提供する。

【0191】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびP D - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびP D - L - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%相同の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびC T L A - 4 阻害剤を含む組成物を提供する。

【0192】

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびP D - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびP D - L - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、および配列番号11と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびC T L A - 4 阻害剤を含む組成物を提供する。

【0193】

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、および配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびP D - 1 阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、および配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびPD-L-1阻害剤を含む組成物を提供する。

一側面において、本開示は、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、および配列番号64と少なくとも97%配列同一の16S rDNA配列を含む菌株を含む精製細菌混合物、およびCTLA-4阻害剤を含む組成物を提供する。

【0194】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上のサイトカインをさらに包含する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、サイトカインは、IL-2、IL-15、またはIL-21である。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の共刺激剤をさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、共刺激剤は、CD-28、OX-40、4-1BB、またはCD40の抗体である。

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上のワクチンをさらに含む。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、ワクチンは、樹状細胞ワクチンである。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、養子細胞移入治療と組み合わせられる。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、養子細胞移入治療は、改変されたT細胞受容体またはキメラ抗原受容体の使用である。

【0195】

感染性疾患

一側面において、本開示は、組成物および対象における疾患の処置のための方法を包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、感染性疾患を有する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染性疾患は、細菌感染症、ウイルス感染症、寄生生物による感染症、または真菌感染症である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染性疾患は、ウイルス感染症である。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、ウイルス感染症は、HIVである。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、感染症は、肝炎ウイルスによる感染症である。

いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物は、細菌感染症、ウイルス感染症、寄生生物による感染症、および真菌感染症などの感染性疾患を予防または処置する（前記感染性疾患の弊害を部分的または完全に低減する）ための医薬組成物として使用され得る。

【0196】

本明細書に提供される方法に従って処置され得る細菌感染症は、これらに限定されないが、*P. aeruginosa*、*E. coli*、*C. tetani*、*N. gonorrhoeae*、*C. botulinum*、*Klebsiella* sp.、*Serratia* sp.、*Pseudomonas* sp.、*P. cepacia*、*Acinetobacter* sp.、*S. epidermis*、*E. faecalis*、*S. Pneumonias*、*S. aureus* ; *S. mutans*、*Haemophilus* sp.、*Neisseria* sp.、*N. meningitides*、*Bacteroides* sp.、*Citrobacter* sp.、*Branhamella* sp.、*Salmonella* sp.、*Shigella* sp.、*S. pyogenes*、*Proteus* sp.、*Clostridium* sp.、*Erysipelothrix* sp.、*Listeria* sp.、*Pasteurella multocida*、*Streptobacillus* sp.、*Spirillum* sp.、*Fusospirocheta* sp.、*Treponema pallidum*、*Borrelia* sp.、*Actinomycetes*、*Mycoplasma* sp.、*Chlamydia* sp.、*Rickettsia* sp.、*Spirochaeta*、*Borellia burgdorferi*、*Legionella* sp.、*Mycobacterium* sp.、*Ureaplasma* sp.、*Streptomyces* sp.、*Trichomonas* sp.、*P. mirabilis* ; *vibrio cholera*、*enterotoxigenic Escherichia coli*、*Clostridium difficile*、*Salmonella typhi*、*C. diphtheria*、*Mycobacterium leprae*、*Mycobacterium lepromatosis*を包含する。本明細書に提供される方法に従って処置され得る、薬剤耐性菌によって引き起こされる細菌感染症は、これらに限定されないが、*Clostridium perfringens* ; *Clost*

10

20

30

40

50

ridium botulinum ; Clostridium tributrycum ; Clostridium sporogenes ; Escherichia coli ; 多剤耐性Pseudomonas aeruginosaなどの、Pseudomonas aeruginosa ; バンコマイシン耐性腸球菌 (V R E) ; カルバペネム耐性腸内細菌 (C R E) ; Neisseria gonorrhoeae ; アシネトバクター、多剤耐性アシネトバクター ; キンピロバクター ; 多剤耐性キンピロバクター ; カンジダ、フルコナゾール耐性カンジダ、基質特異性拡張型ラクタマーゼ (Extended spectrum beta-lactamase) (E S B L) 産生腸内細菌 ; サルモネラ、Salmonella Typhimurium、薬剤耐性非腸チフス (non-typhoid) Salmonella spp. ; 薬剤耐性Salmonella Typhi ; 薬剤耐性赤痢菌 ; メチシリン耐性S. aureusまたはバンコマイシン耐性S. aureusなどの、Staphylococcus aureus ; 薬剤耐性Streptococcus Pneumoniae ; 薬剤耐性結核 ; エリスロマイシン耐性A群レンサ球菌 ; クリンダマイシン耐性B群レンサ球菌、およびこれらのいずれの組み合わせを包含する。

10

本明細書に提供される方法に従って処置され得るウイルス感染症は、これらに限定されないが、ピコルナウイルス科 (picornaviridae)、カリシウイルス科 (caliciviridae)、トガウイルス科 (togaviridae)、フラビウイルス科 (flaviviridae)、コロナウイルス科 (coronavirus)、ラブドウイルス科 (rhabdoviridae)、フィロウイルス科 (filoviridae)、パラミクソウイルス科 (paramyxoviridae)、オルトミクソウイルス科 (orthomyxoviridae)、ブニヤウイルス科 (bunyaviridae)、アレナウイルス科 (arenaviridae)、レオウイルス科 (reoviridae)、レトロウイルス科 (retroviridae)、ヘパドナウイルス科 (hepadnaviridae)、パルボウイルス科 (parvoviridae)、パポバウイルス科 (papovaviridae) アデノウイルス科 (adenoviridae)、ヘルペスウイルス科 (herpesviridae)、ポックスウイルス科 (poxviridae)、

20

【 0 1 9 7 】

本明細書に提供される方法に従って処置され得るウイルス感染症は、これらに限定されないが、Plasmodium falciparum、P. vivax、P. ovale、P. malaria、Toxoplasma gondii、Leishmania mexicana、L. tropica、L. major、L. aethiopica、L. donovani、Trypanosoma cruzi、T. brucei、Schistosoma mansoni、S. haematobium、S. japonium、Trichinella spiralis、Wuchereria bancrofti、Brugia malayli、Entamoeba histolytica、Entamoeba vermicularis、Taenia solium、T. saginata、Trichomonas vaginalis、T. hominis、T. tenax ; Giardia lamblia、Cryptosporidium parvum、Pneumocystis carinii、Babesia bovis、B. divergens、B. microti、Isospora belli、L. hominis、Dientamoeba fragilis、Onchocerca volvulus、Ascaris lumbricoides、Necator americanus、Ancylostoma duodenale、Strongyloides stercoralis、Capillaria philippinensis、Angiostrongylus cantonensis、Hymenolepis nana、Diphyllobothrium latum、Echinococcus granulosus、E. multilocularis、Paragonimus westermani、P. caliensis、Chlonorchis sinensis、Opisthorchis felinae、G. Viverini、Fasciola hepatica、Sarcoptes scabiei、Pediculus humanus、Phthirus pubis、およびDermatobia hominisを包含する。

30

【 0 1 9 8 】

本明細書に提供される方法に従って処置され得る真菌感染症は、これらに限定されないが、Cryptococcus neoformans、Blastomyces dermatitidis、Aiellomyces dermatitidis、Histoplasma capsulatum、Coccidioides immitis、C. albicans、C. tropicalis、C. parapsilosis、C. guilliermondiiおよびC. kruseiを包含するカンジダ種、A. fumigatus、Aflavus、A. nigerを包含するアスペルギルス種、クモノスカビ (Rhizopus) 種、リゾムコール種、クスダマカビ (Cunninghamella) 種、A. saksenaea、A. mucorおよびA. absidiaを包含するアポフィソマイセス (Apophysomyces) 種、Sporothrix schenckii、Paracoccidioides brasiliensis、Pseudallescheria boydii、Torulopsis glabrata ; およびダーマトフィレス (Dermatophytes) 種を包含する。

40

【 0 1 9 9 】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかおよび抗原を含む

50

ワクチンを提供する本明細書に提供されるワクチンのいくつかの態様において、抗原は、H I V 抗原である。本明細書に提供されるワクチンのいくつかの態様において、抗原は、肝炎抗原である。いくつかの態様において、細菌組成物はアジュバントとして、抗原性の材料と組み合わせて投与される。抗原性の材料は、病原体の外被タンパク質(protein coat)、コアタンパク質(protein core)、または機能性タンパク質の部分の1以上およびペプチド、または病原体全体(a full pathogen)(生きているか、死んでいるか、不活性化されているか、または弱毒化されている)を包含し得るか、または1つまたは複数のがんエピトープまたはがん抗原を含んでもよい。抗原性の材料は、細菌組成物とともに投与され得るか、その前に、またはその後投与され得る。細菌組成物はまた、インフルエンザワクチン(例として、MedImmuneからのFluMistまたはSerum Institute of IndiaからのNASOVAC)、ロタウイルスワクチン(例として、MerckからのRotaTeqまたはGlaxoSmithKlineからのRotarix)、腸チフスワクチン(例として、CrucellからのVivotif、Ty21A)、コレラワクチン(例として、CrucellからのOrochol、Shantha BiotechnicsからのShanchol)、旅行者下痢ワクチン(traveller's diarrhea vaccines)(例として、CrucellからのDukoral)などの既存の粘膜ワクチンとともに、および弱毒化生インフルエンザAウイルスH I 株、弱毒化生インフルエンザAウイルスH 3株、インフルエンザBウイルス、弱毒化生H 1 N 1インフルエンザウイルス(豚インフル)、弱毒化生ロタウイルス、一価および多価ポリオウイルス、弱毒化生腸チフス菌(Salmonella Typhi)、コレラ毒素サブユニットAを欠く組み換え生Vibrio cholerae、不活化した(whole killed)Vibrio cholerae 0 1クラシック生物型およびエルトル生物型の抗原とともに、コレラ毒素サブユニットB、がん抗原、がんエピトープ、およびこれらの組み合わせの有無にかかわらず、投与されてもよい。

10

20

30

40

50

【0200】

自己免疫疾患またはアレルギー性疾患

一側面において、本開示は、対象における疾患の処置のための組成物および方法を包含する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、自己免疫疾患またはアレルギー性疾患を有する。

本開示の組成物および方法は、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患を予防または処置するために使用され得る。処置され得る自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、または橋本病を包含する。処置され得るアレルギー性疾患は、これらに限定されないが、食物アレルギー、花粉症、または喘息を包含する。

【0201】

本明細書に提供される方法および組成物に従って処置され得る自己免疫およびアレルギー性疾患の追加の例は、臓器移植における拒絶、炎症性腸疾患(I B D)、潰瘍性大腸炎、クローン病、スプルー、自己免疫性関節炎、リウマチ性関節炎、I型糖尿病、多発性硬化症、骨髄移植後の移植片対宿主疾患、骨関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、脊椎性関節症、全身性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎、喘息、乾癬、強皮症性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、移植片対宿主疾患、臓器移植に関連する急性または慢性の免疫疾患、サルコイドーシス、アテローム性動脈硬化、播種性血管内凝固症候群、川崎病、グレーブ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、腎臓の顕微鏡的多発血管炎、慢性活動性肝炎、ブドウ膜炎、敗血症性ショック、毒素ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、多腺性欠乏I型症候群および多腺性欠乏II型症候群、シュミット症候群、成人(急性)呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連の関節症、脊椎関節症、アテローム性疾患/動脈硬化症、アレルギー性大腸炎、アトピー性アレルギー、ピーナッツアレルギー、木の实アレルギー、卵アレルギー、乳アレルギー、大豆アレルギー、小麦アレルギー、魚介類アレ

ルギー、貝アレルギー、またはゴマアレルギーなどの食物アレルギー、自己免疫性水疱症、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA病、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、筋痛性脳炎/ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、特発性自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全関連疾患、C型肝炎、分類不能型免疫不全症(分類不能型低ガンマグロブリン血症)、拡張型心筋症、線維性肺疾患、突発性線維化性肺胞炎、炎症後の間質性肺疾患、間質性肺炎、結合性組織病関連の間質性肺疾患、混合性結合組織病関連の肺疾患、全身性硬化症関連の間質性肺疾患、リウマチ性関節炎関連の間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連の肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎関連の肺疾患、シェーグレン病関連の肺疾患、強直性脊椎炎関連の肺疾患、血管炎性びまん性肺疾患、ヘモシデロース関連の肺疾患、薬物誘導性間質性肺疾患、放射線性線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎(古典的自己免疫性またはルポイド性肝炎)、2型自己免疫性肝炎(抗LKM抗体肝炎)、自己免疫性低血糖(autoimmune mediated hypoglycemia)、黒色表皮腫合併インスリン抵抗性B型、副甲状腺機能低下症、臓器移植に関連する急性免疫疾患、臓器移植に関連する慢性免疫疾患、骨関節症、原発性硬化性胆管炎、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的血管炎、円板状エリテマトーデス、特発性の男性不妊症またはNOS、精子の自己免疫(sperm autoimmunity)、多発性硬化症(すべてのサブタイプ)、インスリン依存性糖尿病、交感性眼炎、結合組織病に次ぐ肺高血圧症、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺病変(pulmonary manifestation of polyarteritis nodosa)、急性リウマチ熱、リウマチ性脊椎炎、スチル病、全身性硬化症、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、突発性血小板減少症、自己免疫性甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺腫性自己免疫性甲状腺機能低下症(橋本病)、萎縮性自己免疫性甲状腺機能低下症、原発性粘液浮腫、病原性ブドウ膜炎、原発性血管炎、白斑、アレルギー性鼻炎(花粉症)、アナフィラキシー、ペットアレルギー、ラテックスアレルギー、薬物アレルギー、アレルギー性鼻結膜炎、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、好酸球性胃腸炎、皮膚エリテマトーデス、好酸球性食道炎、好酸球増加症候群、好酸球性胃腸炎、および下痢を包含するが、これらに限定されない。

10

20

30

【0202】

本明細書に提供される方法および組成物のいくつかの態様において、組成物は、1以上の抗炎症剤をさらに含む。本明細書に提供される方法および組成物のいくつかの態様において、抗炎症剤は、非ステロイド抗炎症性薬物(NSAID)である。例示のNSAIDは、これらに限定されないが、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリダク、トルメチンおよびそれらの組み合わせを包含する。いくつかの態様において、NSAIDは、免疫選択的抗炎症性誘導体(ImSAID)である。

【0203】

疾患の処置

一側面において、本開示は、対象における疾患の処置のための組成物および方法を提供する。一側面において、限定されることなく、本明細書に開示の組成物は、それらの投与がCD8+T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらすので、疾患を処置することができる。いくつかの態様において、本開示は、CD8+T細胞の増殖および/または集積の誘導による、処置され得る疾患のための、対象における疾患の処置のための組成物および方法を提供する。いくつかの態様において、CD8+T細胞の増殖および/または集積の誘導により処置され得る疾患は、がん、感染性疾患、自己免疫疾患またはアレルギー性疾患である。

【0204】

40

50

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれも、疾患を処置するのに有効な量で対象へ投与することを含む、対象において疾患を処置する方法を提供する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらす。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象の腸におけるCD8+ T細胞の増殖および/または集積は、組成物の投与前の対象の腸におけるCD8+ T細胞の増殖および/または集積と比較すると、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%増大している。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、組成物の投与前の対象の腸におけるIFN 産生と比較すると、対象の腸におけるIFN 産生の増大をもたらす。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、組成物の投与前の対象の腸におけるIFN 産生と比較すると、対象の腸におけるIFN 産生、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、または少なくとも200%の増大をもたらす。

10

20

30

40

50

【0205】

本明細書に記載の組成物のいずれも、疾患（例として、がんまたは感染性疾患）を処置または予防するために、治療的に有効な量または治療的に有効な量の用量で対象へ投与されてもよい。用語「処置する」または「処置」は、疾患（例として、がんまたは感染性疾患）に関連する1以上の症状を低減または緩和することを指す。用語「予防する」または「予防」は、予防的な投与を網羅し、疾患（例として、がんまたは感染性疾患）の出現の発生率および可能性を低減させてもよい。実例として、いくつかの態様において、本明細書に提供される組成物の投与は、CD8+ T細胞の増殖および/または集積を誘導する健康的なマイクロバイオームをもたらす、それによってがんおよび/または感染性疾患から対象を保護する。

本明細書に使用されるとき、医薬組成物などの組成物の「治療的に有効な量」は、対象、たとえば本明細書に記載の対象において、所望の応答または成果（限定されることなく、感染の予防、免疫応答または増強された免疫応答および/またはがん処置の促進を包含する）をもたらすいずれの量でもある。有効量という用語は、投与される細菌の数またはCFUで表現されてもよいことは、理解されるべきである。細菌は、一度投与されると、倍加することができることは、さらに理解されるべきである。よって、比較的少量の細菌の投与でさえも治療効果を有する場合がある。

【0206】

いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物のいずれかの治療的に有効な量は、疾患の処置、例として、対象の生存率の向上、感染の抑制および/またはがんの処置に十分な量である。

本明細書に記載の方法のいずれも、対象におけるがんの処置のためであってもよい。本明細書に使用されるとき、がんを処置する方法は、がんに関連する少なくとも1の症状を軽減することもしくは緩和すること、またはがんの進行を緩徐にすることもしくは逆行させることを伴う。がんを処置する方法は、例えば、対象の腫瘍負荷を除去または低減し、がん細胞の数または複製を低減し、および/または転移を予防、遅延または阻害してもよい。

また、本明細書に提供されるのは、対象における感染性疾患の処置または予防のための方法である。本明細書に使用されるとき、感染性疾患を処置する方法は、感染に関連する少なくとも1の症状を軽減もしくは緩和すること、または感染の進行を緩徐にするもしくは逆行させることを伴う。感染性疾患を処置する方法は、例えば、感染性生物対象の腫瘍負荷を除去もしくは低減し、または感染の1以上の症状を阻害または減少してもよい。また本明細書に使用されるとき、用語「予防する」、「予防」および「予防すること」は、臨床症状または亜臨床症状、合併症、病態または感染の生化学的徴候の発現を低減するまたはその開始を遅延するための、または感染性生物（例として、細菌、ウイルス、真菌、

または寄生生物)の拡散/伝播を低減または阻害するための、組成物の対象への投与を包含する。

【0207】

本開示の側面は、本明細書に記載の組成物のいずれかの治療的に有効な量を投与することによって、対象において疾患または疾病を処置するための方法に関する。いくつかの態様において、対象は、ヒト、非ヒト霊長目の動物、齧歯動物、ウサギ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコ、ウマ、またはウシなどの哺乳動物対象である。いくつかの態様において、対象は、ヒト対象である。

本明細書に記載の組成物および方法は、追加の治療剤などの他の種類の治療と併せて利用されてもよい(すなわち、併用処置(combination treatment))。追加の併用治療(combination therapies)の例は、手術、放射線、遺伝子治療、および、化学治療薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗寄生生物薬、免疫調節剤、抗炎症剤などの追加の治療剤の投与を包含するが、これらに限定されない。一般に、併用治療は、本明細書に記載の組成物および方法と同時にまたは順次に(いずれの順序でも)適用され得る。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物のいずれも、例えば、実質的に同じ時間に投与される単回用量または複数回用量で、1以上の追加の治療剤と同時に投与される。

10

【0208】

いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物は、1以上の追加の治療剤に付随して、対象へ投与される。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物は、対象へ投与され、続いて1以上の追加の治療剤が投与される。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物のいずれも、1以上の追加の治療剤の投与の少なくとも約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、3月、4月、5月、6月またはそれより前に投与される。代わりに、いくつかの態様において、対象へ投与される1以上の治療剤は、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与に続く。いくつかの態様において、1以上の治療剤は、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与の少なくとも約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、3月、4月、5月、6月またはそれより前に投与される。

20

【0209】

追加の方法

本開示の範囲内にあるのはまた、本明細書に記載の組成物のいずれかの1以上の菌株が、対象の腸において存在しているかを査定する方法もある。いくつかの態様において、閾値よりも少ない数の菌株が対象の腸において検出される場合、本明細書に記載の組成物のいずれも、対象の腸において菌株の数を増大させるために対象へ投与される。いくつかの態様において、方法は、腸において検出される菌株の数に基づいて疾患の処置のための候補として対象を同定することをさらに含む。

30

バイオマーカーのセットのレベルを測定することはまた、疾患の評価および処置に有用である可能性もある。

一般に、腸の細菌集団(例として、1以上の菌株の存在または不存在)は、糞試料などの対象から得られる試料を査定することにより決定されてもよい。

40

【0210】

本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、CD8+ T細胞の増殖および/または集積の誘導をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸においてIFN産生の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与される組成物の1以上の菌株の存在をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、投与される組成物の1以上の菌株は、対象の腸において、以前には存在していなかった。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与される組成物の1以上の菌株の生着をもたらす。本明細書に提供される組成物の

50

いくつかの態様において、投与される組成物の1以上の菌株は、対象の腸において、以前には生着していなかった。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与される組成物の菌株の数の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与される組成物の生着した菌株の数の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与される組成物の菌株の総細菌の存在量の増大をもたらす。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物の対象への投与は、対象の腸において、投与される組成物の生着した総菌株の増大をもたらす。

【0211】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかの1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定することを包含し、ここで、前記細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、組成物が対象へ投与される、方法を提供する。本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、対象は、がん処置を受けている、または受ける予定である。

一側面において、本開示は、対象が、がん処置に対してポジティブに応答するものと期待されるかを決定するための方法であって、方法が、本明細書に提供される組成物のいずれかの1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定することを包含し、ここで、前記細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、対象が、がん処置に対してポジティブに応答するとは期待されない、前記方法を提供する。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、がん処置は、がん免疫治療処置である。

【0212】

一側面において、本開示は、対象においてウイルス感染症のリスクを低減させるための方法であって、方法が、本明細書に提供される組成物のいずれかの1以上の細菌種が、対象の腸において存在するかを決定することを包含し、ここで、細菌種の100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満が存在するかまたは何も存在しない場合、組成物が対象へ投与され、これによって、対象におけるウイルス感染症のリスクが低減される、前記方法を提供する。

本明細書に提供される方法のいくつかの態様において、1以上の細菌種の存在を決定することは、対象の排泄物を配列決定することによってなされる。

【0213】

医薬組成物

一側面において、本開示は、本明細書に提供される菌株および菌株の組み合わせを含む医薬組成物を提供する。本明細書に提供される組成物のいくつかの態様において、組成物は、医薬組成物である。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、薬学的に許容し得る賦形剤を含む。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、経口投与のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、直腸投与のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、腸への送達のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、結腸への送達のために製剤化されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、1以上菌株は凍結乾燥されている。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、カプセルの形態である。本明細書に提供される医薬組成物のいくつかの態様において、医薬組成物は、1以上の腸溶性ポリマーを含むpH感応組成物をさらに含む。

10

20

30

40

50

【0214】

組成物を含む、食品および医薬組成物を包含する、本明細書に記載の組成物のいずれも、いずれの形態で、例えば溶液または懸濁液などの水性形態、半固体形態で埋め込まれている、粉末形態または凍結乾燥形態などで菌株を含有していてもよい。いくつかの態様において、組成物または組成物の菌株は、凍結乾燥されている。いくつかの態様において、組成物中の菌株のサブセットは凍結乾燥されている。組成物、具体的に言うと細菌を含む組成物を凍結乾燥する方法は、当該技術分野において周知である。例として、US 3,261,761; US 4,205,132; PCT公報WO 2014/029578およびWO 2012/098358を参照、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。細菌は、組み合わせとして凍結乾燥されてもよく、および/または、細菌は、投与の前に別々に凍結乾燥され、組み合わせられてもよい。菌株は、それが他の菌株と組み合わせられる前に薬学的な賦形剤と組み合わせられてもよく、または、複数の凍結乾燥された細菌は、凍結乾燥された形態において組み合わせられてもよく、および、一度組み合わせられた細菌の混合物は、続いて薬学的な賦形剤と組み合わせられてもよい。いくつかの態様において、菌株は、凍結乾燥された固形物である。いくつかの態様において、1以上の菌株を含む組成物は、凍結乾燥された固形物である。

10

【0215】

組成物の菌株は、当該技術分野において周知である発酵技法を使用して製造することができる。いくつかの態様において、活性成分は、嫌気性細菌種の迅速な成長を支持することができる嫌気ファーメンターを使用して製造される。嫌気ファーメンターは、例えば、攪拌タンクリアクターまたは使い捨てウェーブバイオリアクター(wave bioreactor)であってもよい。B L培地およびE G培地などの培養培地、または動物由来成分を含まない(devoid of animal components)これらと同様の培地は、細菌種の成長を支持するために使用され得る。細菌産物は、遠心分離およびろ過などの慣習的な技法により発酵ブロスから精製および濃縮され得、および任意に、当該技術分野において周知である技法により乾燥および凍結乾燥され得る。

20

いくつかの態様において、菌株の組成物は、医薬組成物としての投与のために製剤化されてもよい。本明細書に使用される用語「医薬組成物」は、本明細書に記載のいずれか2以上の精製された菌株などの少なくとも1の活性成分、および、1以上の薬学的に許容し得る賦形剤を包含していてもよい1以上の不活性成分の混合物または組み合わせにより生ずる産物を意味する。

30

【0216】

「許容し得る」賦形剤は、活性成分と適合性でなければならず、そしてそれが投与される対象に対して有害ではない賦形剤である。いくつかの態様において、薬学的に許容し得る賦形剤は、組成物の投与の意図したルートに基づいて選択され、例えば、経口投与または経鼻投与のための組成物は、直腸投与のための組成物とは異なる薬学的に許容し得る賦形剤を含んでいてもよい。賦形剤の例は、滅菌水、生理食塩水(physiological saline)、溶媒、基剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、芳香剤、賦形剤、ビヒクル、保存剤、結合剤、希釈剤、等張化剤、無痛化剤、増量剤、崩壊剤、緩衝剤、コーティング剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、増粘剤、および可溶化剤を包含する。

40

【0217】

医薬組成物は、当該技術分野で周知であり、日常的に実践されている方法に従って調製することができる(例として、R Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. 20th ed. 2000を参照)。本明細書に記載の医薬組成物は、凍結乾燥された製剤または水性溶液の形態で、いずれの担体または安定剤をさらにも含む。許容され得る賦形剤、担体、また安定剤は、例えば、緩衝剤、抗酸化剤、保存剤、ポリマー、キレート試薬、および/または界面活性剤を包含していてもよい。医薬組成物は、好ましくは、GMP条件下で製造される。医薬組成物は、経口的に、経鼻的にまたは非経口的に、実例として、カプセル、錠剤、丸薬、小袋、液体、粉末、顆粒、細顆粒、フィルムコーティング調製物、ペレット、トローチ、舌下調製物、チュアブル、パッカル調製物、ペースト、シロップ、懸濁液、エリキシル剤、エマルジョン、塗布剤、軟膏剤、硬膏剤、

50

パップ剤、経皮吸収系、ローション、吸入剤、エアロゾル、注射剤、坐剤等の形態で使用され得る。

【0218】

いくつかの態様において、細菌は、腸（例として、小腸および/または結腸）への送達のために製剤化される。いくつかの態様において、細菌は、胃の中の過酷な環境を通して細菌の生存を増大させる腸溶性コーティングで製剤化される。腸溶性コーティングは、それらの中に組み込まれる細菌が胃から腸へ通過するように、胃の中の胃液の作用に抵抗するものである。腸溶性コーティングは、コーティング中に封入された細菌が、腸管中放出されるように、腸液に接触すると容易に溶解してもよい。腸溶性コーティングは、市販の EUDRAGIT (Evonik Industries) などの当該技術分野において周知であるポリマーおよび

10

【0219】

細菌はまた、腸（例として、結腸）への直腸送達のために製剤化されていてもよい。よって、いくつかの態様において、細菌組成物は、座薬、結腸内視鏡検査、内視鏡検査、S 状結腸鏡検査または浣腸による送達のために製剤化されていてもよい。医薬調製物または製剤、および具体的には経口投与のための医薬調製物は、本開示の組成物の腸（例として、結腸）への有効的な送達を可能にする追加の構成要素をさらに包含していてもよい。組成物の腸（例として、結腸）への送達を可能にする様々な医薬調製が使用され得る。それらの例は、pH 感応組成物、より具体的に言うと、緩衝化小袋製剤、または腸溶性ポリマーが胃を通過した後 pH がアルカリになるとそれらの内容物を放出する腸溶性ポリマーを包含する。pH 感応組成物が医薬調製物を製剤化するために使用される場合、pH 感応組成物は、好ましくは、組成物の変質のその pH 閾値が約 6.8 ~ 約 7.5 であるポリマーである。かかる数値範囲は、pH が、胃の遠位部においてアルカリ側にシフトする範囲であり、したがって、結腸への送達における使用のための好適な範囲である。さらに、腸の各部分（例として、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸および直腸）は、異なる生化学的および化学的環境を有することが理解されるべきである。実例として、腸の部分は、異なる pH を有し、特定の pH 感応性を有する組成物により標的化された送達を可能にする。よって、本明細書に提供される組成物は、適切な pH 感応性を有する製剤を提供することにより、腸または腸の特定の部分（例として、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸および直腸）への送達のために製剤化されていてもよい。（例として、Villena et al., Int J Pharm 2015, 487 (1-2): 314-9を参照）。

20

30

【0220】

腸（例として、結腸）への組成物の送達のために有用な医薬調製物の別の態様は、小腸通過時間に対応するおよそ 3 ~ 5 時間まで内容物（例として、菌株）の放出を遅延させることによって、結腸への送達を確実にするものである。遅延放出のための医薬調製物の一態様において、ハイドロゲルは、シェルとして使用される。ハイドロゲルは、胃液と接触すると水和および膨張し、その結果、内容物が効果的に放出される（主として結腸において放出される）。遅延放出投薬量単位は、投与される薬物または活性成分をコーティングまたは選択的にコーティングする材料を有する薬物含有組成物を包含する。かかる選択的

40

【0221】

腸（例として、結腸）への送達が可能な医薬組成物の追加の例は、結腸粘膜に特異的に付着する生体付着性組成物（例えば、米国特許第6,368,586号の明細書に記載されるポリマー）、および具体的には、プロテアーゼの活性による変質から胃腸管中のバイオ医薬調

50

製物を保護するためにその中にプロテアーゼ阻害剤がその中に組み込まれている組成物を包含する。

腸（例として、結腸）への送達を可能にする系の別の例は、胃の遠位部における細菌発酵のガスの生成により引き起こされる圧力変化を利用することにより、内容物が放出されるという様式において、圧力変化により組成物を結腸へ送達する系である。かかる系は、具体的に限定されないが、それらのより特定の例は、座薬ベース中に分散された内容物を有し、疎水性ポリマー（例えば、エチルセルロース）でコーティングされたカプセルである。

腸（例として、結腸）への組成物の送達を可能にする系のさらなる例は、例えば、炭水化物ヒドラーゼまたは炭水化物レダクターゼなどの腸管（例として、結腸）中に存在する酵素により取り除かれ得るコーティングを包含する組成物である。かかる系は、具体的に限定されないが、それらのより特定の例は、非デンプン多糖類、アミロース、キサンタンガムおよびアゾポリマーなどの食物構成要素を使用する系を包含する。

【0222】

本明細書に提供される組成物はまた、孔（例として、鼻孔チューブ）を通してまたは手術を通して送達することによっても、腸などの特定の標的領域に送達し得る。加えて、特定の領域（例として、盲腸または結腸）への送達のために製剤化される本明細書に提供される組成物は、チューブにより（例として、小腸に直接的に）投与されてもよい。チューブなどの機械的な送達方法と、pH特異的なコーティングなどの化学的な送達方法を組み合わせることは、所望の標的領域（例として、盲腸または結腸）への本明細書に提供される組成物の送達を可能にする。

菌株を含む組成物は、当業者に周知の従来の方法により薬学的に許容し得る剤形に製剤化される。投薬計画は、最適な所望の応答（例として、予防的または治療的効果）を提供するために調整される。いくつかの態様において、組成物の剤形は、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、顆粒、溶液、または座薬である。いくつかの態様において、医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの態様において、医薬組成物は、組成物の細菌、またはそれらの部分が、対象の胃を通過した後も生育可能であるように製剤化される。いくつかの態様において、医薬組成物は、例として座薬などの直腸投与のために製剤化される。いくつかの態様において、医薬組成物は、適切なコーティング（例として、pH特異的コーティング、標的領域特異的な酵素により分解され得るコーティング、または標的領域において存在する受容体に結合し得るコーティング）を提供することにより、腸または腸の特定の領域（例として、結腸）への送達のために製剤化される。

【0223】

医薬組成物中の活性成分の投薬量は、対象に毒性でなく、または副作用を有することなく、特定の対象、組成物、投与の様式について、所望の医薬的応答を達成するのに有効的である活性成分の量が得られるように、変更され得る。選択される投薬量レベルは、採用される特定の組成物の活性、投与の経路、投与の回数、処置の期間、採用される特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または材料、処置される対象の年齢、性別、体重、疾病、健康全般および既往歴、およびそのような因子を包含する、様々な因子に依存する。

【0224】

医師、獣医師または他の訓練された施術者は、所望の治療効果を達成するために要求されるものよりも低いレベルにおいて、医薬組成物の用量を開始し、所望の効果（例として、病原性感染の処置、病原性感染の細菌負荷の低減、毒産生の低減または阻害）が達成されるまで、投薬量を段階的に増大させることができる。一般に、本明細書に記載の人の群の予防的処置のための、本明細書に開示の組成物の有効的な用量は、投与のルート、対象の生理学的状態、対象がヒトであるか動物であるか、投与される他の医薬、および所望される治療効果を包含する、多くの様々な因子に応じて変更される。投薬量は、安全性および有効性を最適化するために用量設定されることが必要である。いくつかの態様において、投薬計画は、本明細書に記載の組成物のいずれかの用量の経口投与を求める。いくつか

10

20

30

40

50

の態様において、投薬計画は、本明細書に記載の組成物のいずれかの複数回用量の経口投与を求める。いくつかの態様において、組成物は、対象に、1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、または少なくとも10回、経口的に投与される。

【0225】

本明細書に開示の医薬組成物を包含する組成物は、多岐にわたる活性成分（例として、生細菌、孢子形態の細菌）をもつ組成物を包含する。組成物中の細菌の量は重量、細菌の数および/またはCFU（コロニー形成単位）で表現されてもよい。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、組成物中に、約 10^0 、約 10^2 、約 10^3 、約 10^4 、約 10^5 、約 10^6 、約 10^7 、約 10^8 、約 10^9 、約 10^{10} 、約 10^{11} 、約 10^{12} 、約 10^{13} またはそれより多い、各細菌を含有する。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、約 10^0 、約 10^2 、約 10^3 、約 10^4 、約 10^5 、約 10^6 、約 10^7 、約 10^8 、約 10^9 、約 10^{10} 、約 10^{11} 、約 10^{12} 、約 10^{13} またはそれより多い、総細菌を含有する。組成物の細菌は、異なる量で存在していてもよいことは、さらに理解されるべきである。よって、実例として、非限定例として、組成物は、 10^3 の細菌A、 10^4 の細菌Bおよび 10^6 の細菌Cを包含していてもよい。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、約 10^0 、約 10^2 、約 10^3 、約 10^4 、約 10^5 、約 10^6 、約 10^7 、約 10^8 、約 10^9 、約 10^{10} 、約 10^{11} 、約 10^{12} 、約 10^{13} またはそれより多いCFUの各細菌の組成物を組成物中に含有する。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、組み合わせられた細菌の合計で、約 10^1 、約 10^2 、約 10^3 、約 10^4 、約 10^5 、約 10^6 、約 10^7 、約 10^8 、約 10^9 、約 10^{10} 、約 10^{11} 、約 10^{12} 、約 10^{13} またはそれより多いCFUを含有する。上に議論されるとおり、組成物の細菌は、異なる量で存在していてもよい。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、組成物中に、約 10^{-7} 、約 10^{-6} 、約 10^{-5} 、約 10^{-4} 、約 10^{-3} 、約 10^{-2} 、約 10^{-1} またはそれより多いグラム各細菌を含有する。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、組み合わせられた細菌の合計で、約 10^{-7} 、約 10^{-6} 、約 10^{-5} 、約 10^{-4} 、約 10^{-3} 、約 10^{-2} 、約 10^{-1} またはそれより多いグラムを含有する。いくつかの態様において、投薬量は、1つの投与デバイス（例として、1つの錠剤、丸薬またはカプセル）である。いくつかの態様において、投薬量は、特定の期間（例として、1日または1週）において投与される量である。

【0226】

いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、 $10 \sim 10^{13}$ 、 $10^2 \sim 10^{13}$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{13}$ 、 $10^6 \sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{13}$ 、 $10^8 \sim 10^{13}$ 、 $10^9 \sim 10^{13}$ 、 $10^{10} \sim 10^{13}$ 、 $10^{11} \sim 10^{13}$ 、 $10^{12} \sim 10^{13}$ 、 $10 \sim 10^{12}$ 、 $10^2 \sim 10^{12}$ 、 $10^3 \sim 10^{12}$ 、 $10^4 \sim 10^{12}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{12}$ 、 $10^7 \sim 10^{12}$ 、 $10^8 \sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{12}$ 、 $10^{10} \sim 10^{12}$ 、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 、 $10 \sim 10^{11}$ 、 $10^2 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{11}$ 、 $10^4 \sim 10^{11}$ 、 $10^5 \sim 10^{11}$ 、 $10^6 \sim 10^{11}$ 、 $10^7 \sim 10^{11}$ 、 $10^8 \sim 10^{11}$ 、 $10^9 \sim 10^{11}$ 、 $10^{10} \sim 10^{11}$ 、 $10 \sim 10^{10}$ 、 $10^2 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$ 、 $10^4 \sim 10^{10}$ 、 $10^5 \sim 10^{10}$ 、 $10^6 \sim 10^{10}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 $10^8 \sim 10^{10}$ 、 $10^9 \sim 10^{10}$ 、 $10 \sim 10^9$ 、 $10^2 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^4 \sim 10^9$ 、 $10^5 \sim 10^9$ 、 $10^6 \sim 10^9$ 、 $10^7 \sim 10^9$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 $10 \sim 10^8$ 、 $10^2 \sim 10^8$ 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^4 \sim 10^8$ 、 $10^5 \sim 10^8$ 、 $10^6 \sim 10^8$ 、 $10^7 \sim 10^8$ 、 $10 \sim 10^7$ 、 $10^2 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^4 \sim 10^7$ 、 $10^5 \sim 10^7$ 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10 \sim 10^6$ 、 $10^2 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 10^6$ 、 $10^4 \sim 10^6$ 、 $10^5 \sim 10^6$ 、 $10 \sim 10^5$ 、 $10^2 \sim 10^5$ 、 $10^3 \sim 10^5$ 、 $10^4 \sim 10^5$ 、 $10 \sim 10^4$ 、 $10^2 \sim 10^4$ 、 $10^3 \sim 10^4$ 、 $10 \sim 10^3$ 、 $10^2 \sim 10^3$ 、または $10 \sim 10^2$ の各細菌の組成物を含有する。いくつかの態様にお

いて、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、 $10 \sim 10^{13}$ 、 $10^2 \sim 10^1$
 3 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{13}$ 、 $10^6 \sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{13}$ 、 $10^8 \sim 10^{13}$ 、 $10^9 \sim 10^{13}$ 、 $10^{10} \sim 10^{13}$ 、 $10^{11} \sim$
 10^{13} 、 $10^{12} \sim 10^{13}$ 、 $10 \sim 10^{12}$ 、 $10^2 \sim 10^{12}$ 、 $10^3 \sim 10^{12}$ 、 $10^4 \sim 10^{12}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{12}$ 、 $10^7 \sim 10^{12}$ 、 10^8
 $\sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{12}$ 、 $10^{10} \sim 10^{12}$ 、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 、 $10 \sim 10^{11}$ 、 $10^2 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{13}$ 、 1
 $0^6 \sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{11}$ 、 $10^8 \sim 10^{11}$ 、 $10^9 \sim 10^{11}$ 、 $10^{10} \sim$
 10^{11} 、 $10 \sim 10^{10}$ 、 $10^2 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$ 、 $10^4 \sim 10^{10}$ 、
 $10^5 \sim 10^{10}$ 、 $10^6 \sim 10^{10}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 $10^8 \sim 10^{10}$ 、 $10^9 \sim$
 10^{10} 、 $10 \sim 10^9$ 、 $10^2 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^4 \sim 10^9$ 、 $10^5 \sim$
 10^9 、 $10^6 \sim 10^9$ 、 $10^7 \sim 10^9$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 $10 \sim 10^8$ 、 $10^2 \sim 1$
 0^8 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^4 \sim 10^8$ 、 $10^5 \sim 10^8$ 、 $10^6 \sim 10^8$ 、 $10^7 \sim 1$
 0^8 、 $10 \sim 10^7$ 、 $10^2 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^4 \sim 10^7$ 、 $10^5 \sim 10$
 7 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10 \sim 10^6$ 、 $10^2 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 10^6$ 、 $10^4 \sim 10^6$
 $\sim 10^6$ 、 $10^5 \sim 10^6$ 、 $10 \sim 10^5$ 、 $10^2 \sim 10^5$ 、 $10^3 \sim 10^5$ 、 $10^4 \sim 10^5$ 、
 $10 \sim 10^4$ 、 $10^2 \sim 10^4$ 、 $10^3 \sim 10^4$ 、 $10 \sim 10^3$ 、 $10^2 \sim 10^3$ 、また
は $10 \sim 10^2$ の総細菌を含有する。

10

【0227】

いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、 $10 \sim 10$
 13 、 $10^2 \sim 10^{13}$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{13}$ 、 1
 $0^6 \sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{13}$ 、 $10^8 \sim 10^{13}$ 、 $10^9 \sim 10^{13}$ 、 $10^{10} \sim$
 10^{13} 、 $10^{11} \sim 10^{13}$ 、 $10^{12} \sim 10^{13}$ 、 $10 \sim 10^{12}$ 、 $10^2 \sim 10^1$
 2 、 $10^3 \sim 10^{12}$ 、 $10^4 \sim 10^{12}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{12}$ 、 10
 $^7 \sim 10^{12}$ 、 $10^8 \sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{12}$ 、 $10^{10} \sim 10^{12}$ 、 $10^{11} \sim$
 10^{12} 、 $10 \sim 10^{11}$ 、 $10^2 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、
 $10^5 \sim 10^{13}$ 、 $10^6 \sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{11}$ 、 $10^8 \sim 10^{11}$ 、 $10^9 \sim$
 10^{11} 、 $10^{10} \sim 10^{11}$ 、 $10 \sim 10^{10}$ 、 $10^2 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$
 $\sim 10^{10}$ 、 $10^4 \sim 10^{10}$ 、 $10^5 \sim 10^{10}$ 、 $10^6 \sim 10^{10}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 10^8
 $\sim 10^{10}$ 、 $10^9 \sim 10^{10}$ 、 $10 \sim 10^9$ 、 $10^2 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 10
 $^4 \sim 10^9$ 、 $10^5 \sim 10^9$ 、 $10^6 \sim 10^9$ 、 $10^7 \sim 10^9$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 10
 $\sim 10^8$ 、 $10^2 \sim 10^8$ 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^4 \sim 10^8$ 、 $10^5 \sim 10^8$ 、 10^6
 $\sim 10^8$ 、 $10^7 \sim 10^8$ 、 $10 \sim 10^7$ 、 $10^2 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^4 \sim$
 10^7 、 $10^5 \sim 10^7$ 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10 \sim 10^6$ 、 $10^2 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 1$
 0^6 、 $10^4 \sim 10^6$ 、 $10^5 \sim 10^6$ 、 $10 \sim 10^5$ 、 $10^2 \sim 10^5$ 、 $10^3 \sim 10$
 5 、 $10^4 \sim 10^5$ 、 $10 \sim 10^4$ 、 $10^2 \sim 10^4$ 、 $10^3 \sim 10^4$ 、 $10 \sim 10^3$ 、
 $10^2 \sim 10^3$ 、または $10 \sim 10^2$ CFUの各細菌の組成物を含有する。いくつかの態
様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、 $10 \sim 10^{13}$ 、 $10^2 \sim$
 10^{13} 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{13}$ 、 $10^6 \sim 10^{13}$
 $\sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{13}$ 、 $10^8 \sim 10^{13}$ 、 $10^9 \sim 10^{13}$ 、 $10^{10} \sim 10^{13}$ 、 10
 $^{11} \sim 10^{13}$ 、 $10^{12} \sim 10^{13}$ 、 $10 \sim 10^{12}$ 、 $10^2 \sim 10^{12}$ 、 $10^3 \sim 1$
 0^{12} 、 $10^4 \sim 10^{12}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{12}$ 、 $10^7 \sim 10^{12}$ 、
 $10^8 \sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{12}$ 、 $10^{10} \sim 10^{12}$ 、 $10^{11} \sim 10^{12}$ 、 10
 $\sim 10^{11}$ 、 $10^2 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^1$
 3 、 $10^6 \sim 10^{13}$ 、 $10^7 \sim 10^{11}$ 、 $10^8 \sim 10^{11}$ 、 $10^9 \sim 10^{11}$ 、 10
 $^{10} \sim 10^{11}$ 、 $10 \sim 10^{10}$ 、 $10^2 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$ 、 $10^4 \sim 10$
 10 、 $10^5 \sim 10^{10}$ 、 $10^6 \sim 10^{10}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 $10^8 \sim 10^{10}$ 、 1
 $0^9 \sim 10^{10}$ 、 $10 \sim 10^9$ 、 $10^2 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^4 \sim 10^9$ 、 1
 $0^5 \sim 10^9$ 、 $10^6 \sim 10^9$ 、 $10^7 \sim 10^9$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 $10 \sim 10^8$ 、 10
 $^2 \sim 10^8$ 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^4 \sim 10^8$ 、 $10^5 \sim 10^8$ 、 $10^6 \sim 10^8$ 、 10

20

30

40

50

$10^7 \sim 10^8$ 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10^2 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^4 \sim 10^7$ 、 $10^5 \sim 10^7$ 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10^6 \sim 10^7$ 、 $10^2 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 10^6$ 、 $10^4 \sim 10^6$ 、 $10^5 \sim 10^6$ 、 $10^6 \sim 10^6$ 、 $10^6 \sim 10^6$ 、 $10^2 \sim 10^5$ 、 $10^3 \sim 10^5$ 、 $10^4 \sim 10^5$ 、 $10^5 \sim 10^5$ 、 $10^6 \sim 10^5$ 、 $10^2 \sim 10^4$ 、 $10^3 \sim 10^4$ 、 $10^4 \sim 10^4$ 、 $10^5 \sim 10^4$ 、 $10^6 \sim 10^4$ 、 $10^7 \sim 10^4$ 、 $10^2 \sim 10^3$ 、 $10^3 \sim 10^3$ 、 $10^4 \sim 10^3$ 、 $10^5 \sim 10^3$ 、 $10^6 \sim 10^3$ 、 $10^7 \sim 10^3$ 、 $10^2 \sim 10^2$ の総CFUを含有する。

【0228】

いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、 $10^{-7} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-4} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-3} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-2} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-4} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-3} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-4} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-5}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$ 、または $10^{-7} \sim 10^{-6}$ グラムの組成物中各細菌を含有する。いくつかの態様において、本明細書に開示の医薬組成物は、投薬量あたり、 $10^{-7} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-4} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-3} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-2} \sim 10^{-1}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-4} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-3} \sim 10^{-2}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-4} \sim 10^{-3}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ 、 $10^{-5} \sim 10^{-4}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-5}$ 、 $10^{-6} \sim 10^{-5}$ 、または $10^{-7} \sim 10^{-6}$ グラムの組み合わせられたすべての細菌を含有する。

【0229】

一側面において、本開示は、本明細書に提供される組成物のいずれかおよび栄養分を含む食品を提供する。本開示の範囲内にあるのはまた、本明細書に記載の菌株のいずれかおよび栄養分を含む食品もある。食品は、一般に、ヒトまたは動物の消費のために意図される。本明細書に記載の菌株のいずれも、食品として製剤化されていてもよい。いくつかの態様において、菌株は、胞子の形態において食品として製剤化されていてもよい。いくつかの態様において、菌株は、栄養形態において食品として製剤化されていてもよい。いくつかの態様において、食品は、栄養細菌および胞子形態における細菌の両方を含む。本明細書に開示の組成物は、健康食物または飲料、乳幼児のための食物または飲料、妊婦、アスリート、高齢者または他の特定された群のための食物または飲料、機能性食物、飲料、特定健康用途のための食物または飲料、栄養補助食品(dietary supplement)、患者のための食物または飲料、または動物飼料などの食物または飲料に使用され得る。食物および飲料の非限定の例は、ジュース、リフレッシュ飲料、お茶飲料、ドリンク調製物、ゼリー飲料、および機能性飲料などの様々な飲料；ビールなどのアルコール飲料；米食品、ヌードル、パン、およびパスタなどの炭水化物含有食物；魚肉ハム、ソーセージ、海産物のペースト製品などのペースト製品；カレー、濃厚なデンプン質のソースをかけた食物、スープなどのレトルトパウチ製品；乳、乳飲料、アイスクリーム、チーズ、およびヨーグルトなどの乳製品；味噌(fermented soybean pastes)、ヨーグルト、発酵飲料、およびピクルスなどの発酵製品；豆製品；ビスケット、クッキー等を包含する西洋菓子製品、あん饅頭(steamed bean-jam bun)、水ようかん(soft adzuki-bean jellie)等などを包含する和菓子製品、キャンディー、チューインガム、グミ、ゼリー、クリームキャラメルを包含する冷たいデザートおよびフロズンデザートなどの様々な菓子製品；インスタントスープ、およびインスタント味噌汁などのインスタント食物；電子レンジが使用可能な(microwaved)食物；等を含む。さらに、例はまた、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、液体、ペースト、およびゼリーの形態において調製された健康食物および飲料も包含する。

【0230】

本明細書に記載の菌株を含有する食品は、当該技術分野において知られている方法を使用して生産されてもよく、本明細書に提供される医薬組成物として(例として、重量、量またはCFUにより)同じ量の細菌を含有していてもよい。食品における細菌の適切な量の選択は、例えば、食品の供給サイズ、食品の消費の頻度、食品に含有される特定の菌株

、食品中の水の量、および/または食品中の細菌の生存のための追加の条件を包含する、様々な因子に依存してもよい。

本明細書に記載の菌株のいずれかを含有するために製剤化されていてもよい食品の例は、飲料、ドリンク、パー、スナック、乳製品、菓子製品、シリアル製品、調理済み製品、栄養補助製剤などの栄養処方、食物または飲料添加剤を包含するが、これらに限定されない。

【0231】

いくつかの態様において、対象は、細菌組成物の投与の前に、1の用量の抗生物質を受けていない。いくつかの態様において、対象は、本明細書に提供される組成物の投与前少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも60、少なくとも90、少なくとも120、少なくとも180または少なくとも360日、抗生物質を投与されていない。

いくつかの態様において、対象は、細菌組成物の前にまたは同時に、1以上の用量の抗生物質を投与されてもよい。抗生物質は、様々な理由のために投与されてもよい。実例として、抗生物質は、本明細書に提供される細菌組成物の投与の前に、結腸および/または腸から細菌種を取り除くために投与されてもよい。抗生物質はまた、がん処置の場合において、不要な感染を抑制するために投与されてもよい。いくつかの事例において、抗生物質は、感染性疾患のための処置方法として投与されてもよい。

いくつかの態様において、対象は、細菌組成物の前に、単回用量の抗生物質を投与されてもよい。いくつかの態様において、対象は、細菌組成物の前に、複数回用量の抗生物質を投与されてもよい。いくつかの態様において、対象は、細菌組成物の前に、少なくとも2、3、4、5またはそれより多い用量の抗生物質を投与される。いくつかの態様において、対象は、細菌組成物と実質的に同時に、1の用量の抗生物質を投与される。投与され得る抗生物質の例は、カナマイシン、ゲンタマイシン、コリスチン、メトロニダゾール、バンコマイシン、クリンダマイシン、フィダキソマイシン、およびセフォペラゾンを含むが、これらに限定されない。

【0232】

診断および予後診断方法

本明細書に記載されるのは、対象が本明細書に記載の組成物および/または本明細書に記載の免疫チェックポイント阻害剤のいずれかなどの処置を受けるべきかの決定における使用のための診断方法（例として、コンパニオン診断）である。かかる方法は、疾患の診断、疾患の進行のモニタリング、疾患のための処置の有効性の査定、および/または特定の処置に好適な患者の同定に使用され得る。

したがって、本明細書に記載の方法は、対象から得られた試料（例として、リンパ球を含有する生体試料）中のマーカーのレベルに基づく。いくつかの態様において、方法は、対象からの1以上の試料におけるマーカーの存在および/またはレベルを分析することを伴う。

【0233】

いくつかの態様において、対象から得られた試料におけるマーカーのレベルは、次いで、試料におけるマーカーの量を示す値を決定するために、参照試料または対照試料と比較され得る。いくつかの態様において、マーカーの値は、試料におけるマーカーのレベルを試料における別のマーカー（例として、内部対照または内部標準）のレベルと比較することにより得られる。マーカーの値は、対象が疾患を有する、またはそれについてのリスクを有することを決定するために、参照値と比較され得る。いくつかの態様において、マーカーのレベルは、マーカーについて予め決定された閾値と比較され、それからの偏差は、対照が疾患を有することを示してもよい。いくつかの態様において、マーカーのレベルまたは値が参照レベルまたは値よりも高い場合、本明細書に記載のとおり、対象は、疾患を有するまたはそのリスクを有するとして同定され得る。いくつかの態様において、マーカーのレベルまたは値が参照レベルまたは値よりも低い場合、本明細書に記載のとおり、対

10

20

30

40

50

象は、疾患を有するまたはそのリスクを有するとして同定され得る。

いくつかの態様において、対象からの試料におけるマーカーのレベルは、同じ対象から得られた別の試料、例えば、異なる時間において対象から得られた試料におけるマーカーのレベルと比較される。いくつかの態様において、対象からの試料におけるマーカーのレベルは、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与前などのより早い時間において対象から得られた試料におけるマーカーのレベルと比較される。いくつかの態様において、対象からの試料におけるマーカーのレベルは、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与後などのより遅い時間において対象から得られた試料におけるマーカーのレベルと比較される。

【0234】

いくつかの態様において、試料におけるマーカーのレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与前に得られた対象からの試料におけるマーカーのレベルまたは値と比較して高い場合、対象は、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物を投与される。いくつかの態様において、試料におけるマーカーのレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与前に得られた対象からの試料におけるマーカーのレベルまたは値と比較して高い場合、対象は、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物の投与を伴う治療は継続される。いくつかの態様において、試料におけるマーカーのレベルまたは値は、本明細書に記載の組成物の投与前の試料におけるマーカーのレベルまたは値と比較して、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、または少なくとも200%向上する。

【0235】

いくつかの態様において、試料におけるマーカーのレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与前に得られた対象からの試料におけるマーカーのレベルまたは値と比較して増大しない（例として、等しいまたは低い）場合、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物の投与は、中断される。いくつかの態様において、試料におけるマーカーのレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与前に得られた対象からの試料におけるマーカーのレベルまたは値と比較して増大しない（例として、等しいまたは低い）場合、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物の投与は、本明細書に記載の組成物の投与後に再分析される。いくつかの態様において、試料におけるマーカーのレベルまたは値は、本明細書に記載の組成物の投与前の試料におけるマーカーのレベルと比較して、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、または少なくとも200%低減する。

いくつかの態様において、マーカーのレベルは、マーカー（例として、タンパク質または核酸レベル）の発現および/またはマーカーが発現される細胞種を分析することにより決定される。当該技術分野において知られている方法のいずれも、マーカーの発現および/またはマーカーが発現される細胞種を分析するために使用されてもよい。

【0236】

本明細書に提供されるのにはまた、対象から得られた試料（例として、脾細胞を含有する生体試料）中のIFN 産生のレベルまたは程度に基づく方法もある。いくつかの態様において、方法は、対象からの1以上の試料におけるIFN 産生の存在および/またはレベルを分析することを伴う。

いくつかの態様において、対象から得られた試料におけるIFN 産生のレベルは、次いで、試料におけるIFN 産生の量を示す値を決定するために、参照試料または対照試料と比較され得る。いくつかの態様において、IFN 産生についての値は、試料におけるIFN 産生のレベルと、試料における別の分子（例として、内部対照または内部標準）のレベルとを比較することにより得られる。IFN 産生の値は、対象が疾患を有する

10

20

30

40

50

またはそのリスクを有するかを決定するための参照値と比較され得る。いくつかの態様において、IFN 産生のレベルは、IFN 産生について予め決定された閾値と比較され、それからの偏差は、対象が疾患を有することを示してもよい。いくつかの態様において、IFN 産生のレベルまたは値が参照レベルまたは値よりも高い場合、本明細書に記載のとおり、対象は、疾患を有するまたはそのリスクを有するとして同定され得る。いくつかの態様において、IFN 産生のレベルまたは値が、参照レベルまたは値よりも低い場合、本明細書に記載のとおり、対象は、疾患を有するまたはそのリスクを有するとして同定され得る。

【0237】

いくつかの態様において、対象からの試料におけるIFN 産生のレベルは、同じ対象から得られる別の試料、例えば、異なる時間において対象から得られる試料におけるIFN 産生のレベルと比較される。いくつかの態様において、対象からの試料におけるIFN 産生のレベルは、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与前などの、より早い時間において対象から得られる試料におけるIFN 産生のレベルと比較される。いくつかの態様において、対象からの試料におけるIFN 産生のレベルは、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与後などの、より遅い時間において対象から得られる試料におけるIFN 産生のレベルと比較される。

いくつかの態様において、試料におけるIFN 産生のレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与の前に得られた対象からの試料におけるIFN 産生のレベルまたは値と比較して高い場合、対象は、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物を投与される。いくつかの態様において、試料におけるIFN 産生のレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与の前に得られた対象からの試料におけるIFN 産生のレベルまたは値と比較して高い場合、対象は、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物の投与を伴う治療を継続する。いくつかの態様において、試料におけるIFN 産生のレベルまたは値は、本明細書に記載のとおり、組成物の投与の前の試料におけるIFN 産生のレベルまたは値と比較して、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、または少なくとも200%向上する。

【0238】

いくつかの態様において、試料におけるIFN 産生のレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与の前に得られた対象からの試料におけるIFN 産生のレベルまたは値と比較して増大（例として、等しい～低下）しない場合、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物の投与は、中断される。いくつかの態様において、試料におけるIFN 産生のレベルまたは値が、本明細書に記載の組成物の投与の前に得られた対象からの試料におけるIFN 産生のレベルまたは値と比較して、増大（例として、等しい～低下）しない場合、免疫チェックポイント阻害剤および本明細書に記載の組成物の投与は、本明細書に記載の組成物の投与後に再分析される。いくつかの態様において、試料におけるIFN 産生のレベルまたは値は、本明細書に記載の組成物の投与の前の試料におけるIFN 産生のレベルまたは値と比較して、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、または少なくとも200%低減する。

【0239】

いくつかの態様において、IFN 産生のレベルは、IFN の発現（例として、タンパク質または核酸レベル）および/またはIFN が産生される細胞種を分析することにより決定される。当該技術分野において知られている方法のいずれも、IFN の発現を分析するために、および/またはIFN を産生する細胞種を同定するために使用されて

もよい。対照レベルはまた、予め決定されたレベルまたは閾値でもあり得る。かかる予め決定されたレベルは、標的疾患を有しない、またはそのリスクを有しない対象の集団におけるマーカーまたはIFN 産生のレベルを代表し得る。それはまた、標的疾患を有する対象の集団におけるマーカーまたはIFN 産生のレベルも代表し得る。

予め決定されたレベルは、様々な形態を取り得る。例えば、それは、中央値または平均値などのシングルカットオフ値であり得る。いくつかの態様において、かかる予め決定されたレベルは、1つの定義された群が標的疾患を有することが知られ、別の定義された群が標的疾患を有しないことが知られている、などの比較群に基づいて確立され得る。

代わりに、予め決定されたレベルは、範囲、例えば、対照集団における代謝物のレベルを代表する範囲であり得る。

10

【0240】

本明細書に使用される時、「上昇したレベル」または「増大したレベル」は、マーカーまたはIFN 産生のレベルが、参照値、または本明細書に記載の組成物のいずれかの投与前の対象から得られた試料などの別の試料におけるレベルよりも高いことを意味する。マーカーまたはIFN 産生の上昇したレベルは、参照値または対象からの別の試料におけるレベルの、例えば、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、500%またはそれより大きいマーカーまたはIFN 産生のレベルを包含する。いくつかの態様において、被験試料におけるマーカーまたはIFN 産生のレベルは、参照試料におけるレベルまたは対象からの別の試料におけるレベルよりも、少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、9、10、50、100、150、200、300、400、500、1000、10000倍またはそれよりも高い。

20

本明細書に使用される時、「減少したレベル」は、マーカーまたはIFN 産生のレベルが、参照値または本明細書に記載の組成物のいずれかの投与前の対象から得られた試料などの別の試料におけるレベルよりも低いことを意味する。マーカーまたはIFN 産生の減少したレベルは、参照値または対象からの別の試料におけるレベルの、例えば、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、500%またはそれより低いマーカーまたはIFN 産生のレベルを包含する。いくつかの態様において、被験試料におけるマーカーまたはIFN 産生のレベルは、参照試料におけるマーカーまたはIFN 産生のレベル、または対象からの別の試料におけるレベルよりも、少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、9、10、50、100、150、200、300、400、500、1000、10000倍またはそれよりも低い。

30

【0241】

本明細書に記載の方法において同定される対象は、免疫チェックポイント阻害剤と本明細書に記載の組成物のいずれかとの組み合わせでの処置などの好適な処置に供されてもよい。

本明細書に記載のアッセイ方法およびキットはまた、マーカーまたはIFN 産生のレベルとかかる疾患との相関性を考慮して、疾患、たとえば本明細書に記載の疾患のための処置の有効性の評価のためにも適用され得る。例えば、複数の生体試料は、処置が実施される対象から、処置の前および後のいずれか、またはその過程の間において採取され得る。マーカーまたはIFN 産生のレベルは、処置が有効であるかについての指標であってもよい。

40

対象が処置に対して応答性でないと同定される場合、組成物および/または免疫チェックポイント阻害剤の高い用量および/または頻度の投薬量が、同定された対象へ投与される。いくつかの態様において、治療剤の投薬量または投薬量の頻度は、処置に対して応答性である、またはさらなる処置が必要ないとして同定された対象において、維持され、低下され、または停止される。代わりに、異なる処置は、最初の処置に対して応答性でない

50

と見出された対象へ適用され得る。

他の態様において、マーカーまたはIFN 産生の値は、疾患が、例えば、本明細書に記載の組成物を投与することにより処置可能である可能性があることを同定するのに依拠することができる。

【0242】

スクリーニング方法

本明細書に提供されるのは、所望の応答を生じさせる細菌またはそれらの生理活性物質を同定するための、細菌または細菌由来の生理活性物質をスクリーニングするための方法である。例えば、いくつかの態様において、スクリーニング方法は、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化を誘導する細菌または細菌由来の生理活性物質を同定するために使用される。いくつかの態様において、スクリーニング方法は、CD8 + IFN 産生T細胞の活性化を誘導する細菌または細菌由来の生理活性物質を同定するために使用される。いくつかの態様において、スクリーニング方法は、免疫刺激剤として細菌または細菌由来の生理活性物質を同定するために使用される。

10

また、本明細書に提供されるのは、活性化を誘導する物質、またはCD8 + IFN 産生T細胞により引き起こされる疾患を誘導または悪化させる物質を同定するための、被験物質をスクリーニングするための方法である。

一般に、スクリーニング方法は、in vitro (例として、細胞を使用して) またはin vivo (例として、非ヒト動物モデルを使用して) で実施されてもよい。いくつかの態様において、方法は、細胞(例として、腸上皮細胞、末梢血単核細胞)の集団を被験物質(例として、細菌またはそれらの生理活性物質)と接触させること、および応答を査定することを伴う。いくつかの態様において、応答は、所望の細胞集団(例として、CD8 + IFN T細胞)の数および/または活性である。

20

【0243】

いくつかの態様において、方法は、被験物質(例として、細菌またはその生理活性物質)を非ヒト動物モデルに接種すること、および応答を査定することを伴う。いくつかの態様において、非ヒト動物モデルは、被験物質を摂取する。いくつかの態様において、応答は、所望の細胞集団(例として、CD8 + IFN T細胞)の数および/または活性である。いくつかの態様において、応答は、それらの疾患または症状の改善、またはそれらの疾患または症状の誘導/悪化である。

30

いくつかの態様において、本明細書に記載のスクリーニング方法のいずれかにおいて同定される細菌および/または細菌由来の生理活性物質は、例えば疾患の処置のために、対象へ投与されてもよい。

【0244】

キット

本開示はまた、本明細書に記載の組成物のいずれかを対象へ投与することを伴う、例えば、脾細胞におけるIFN 産生の程度またはレベルに基づいて、免疫系活性化の評価における使用のためのキットも提供する。いくつかの態様において、試料は、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与の前、間、および/または後に、対象から得られてもよい。

いくつかの態様において、キットは、試料におけるIFN 産生の量を検出および/または測定するための1以上の分子を含有する。いくつかの態様において、IFN 産生の量を検出または測定する分子は、IFN に特異的に結合する1以上の結合剤を含み得る。いくつかの態様において、結合剤は、IFN に特異的に結合する抗体である。いくつかの態様において、結合剤は、IFN に結合し、レポーター分子をコードする遺伝子の発現を誘導する細胞上の受容体などのレポーター系の一部である。いくつかの態様において、キットはまた、対象から得られた試料(単数または複数)におけるIFN の量と比較されてもよい標準または対照試料も含有する。

40

【0245】

いくつかの態様において、キットは、本明細書に記載のコンパニオン診断方法のいずれかを実行するためのものであってもよい。

50

いくつかの態様において、キットは、本明細書に記載の細菌種のいずれか1つの量または存在を検出および/または測定するための1以上の分子またはそれらの構成要素を含有する。いくつかの態様において、菌株の量を検出または測定する分子は、菌株に特異的に結合する1以上の結合剤を含み得る。いくつかの態様において、結合剤は、細菌種を同定する1以上の細菌種の特色に特異的に結合する。いくつかの態様において、結合剤は、特定の16S rRNA配列などの本明細書に記載の細菌種の1以上の核酸配列に特異的に結合する核酸である。いくつかの態様において、キットはまた、対象から得られた試料（単数または複数）と比較されてもよい標準または対照試料を含有する。

【0246】

本開示はまた、本明細書に記載の組成物のいずれかの投与の前、間、および/または後に、マーカー（例として、CD44、CD8、IFN、GzmB、gp70、MC38ペプチド（KSPWFTTL；（配列番号53））に特異的なTCR、または抗原由来リガンドに特異的なTCR）の発現を分析することを伴う、処置方法、例えば、腫瘍治療の決定における使用のためのキットも提供する。また、本明細書に提供されるのは、免疫チェックポイント阻害剤（例として、PD-1阻害剤）での腫瘍治療のためのコンパニオン診断を含むキットでもある。

いくつかの態様において、キットは、CD44、CD8、IFN、GzmB、または腫瘍抗原由来リガンドに特異的なTCRなどのマーカーの発現レベルを分析またはモニタリングするための1以上の構成要素を包含する。いくつかの態様において、マーカーは、マーカーのレベル（量）、および/またはマーカーが存在する特定の細胞種を測定することにより、マーカーの存在を検出することにより分析される。いくつかの態様において、マーカーの量を検出または測定する分子は、マーカーに特異的に結合する1以上の結合剤を含む。いくつかの態様において、結合剤は、マーカーに特異的に結合する抗体である。いくつかの態様において、結合剤は、マーカーに特異的に結合するMHCマルチマーである。

【0247】

いくつかの態様において、マーカーは、マーカーをコードする核酸のレベル（量）および/またはマーカーをコードする核酸が発現される特定の細胞種を測定することにより、マーカーをコードする核酸の存在を検出することにより、分析される。いくつかの態様において、キットは、対象から得られる試料からの核酸（例として、RNA）の単離のための1以上の試薬を包含する。

いくつかの態様において、キットは、試料から結合剤の標的（例として、IFN、細菌種）への結合を検出するための検出剤（例として、結合剤に結合する抗体）をさらに含む。検出剤は、標識とコンジュゲートされ得る。いくつかの態様において、検出剤は、結合剤の少なくとも1つへ特異的に結合する抗体である。いくつかの態様において、結合剤は、検出剤により同定され、直接的にまたは間接的に結合し得るタグを含む。

【0248】

いくつかの態様において、キットは、対象へ投与するための、1以上の治療薬および/または組成物をさらに包含していてもよい。例えば、いくつかの態様において、キットは、1以上の免疫チェックポイント阻害剤（例として、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤）を包含していてもよい。いくつかの態様において、キットは、本明細書に記載の菌株の1以上を含む組成物を包含していてもよい。

いくつかの態様において、キットは、細菌または細菌由来の物質をスクリーニングするためのもの、例えばCD8+IFN産生T細胞の活性化するものであってもよい。いくつかの態様において、キットは、細胞株の細胞などの、細胞を包含する。いくつかの態様において、細胞は、腸上皮細胞、末梢血単核細胞である。

いくつかの態様において、キットまたはデバイスは、支持部材(a support member)をさらに包含する。いくつかの態様において、支持部材は、ニトロセルロース膜、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)膜、またはアセチルセルロース膜などの膜である。いくつかの例において、免疫アッセイは、ウエスタンブロットアッセイフォーマットまたは側方流動

10

20

30

40

50

アッセイフォーマットであってもよい。

【0249】

いくつかの態様において、支持部材は、ELISAプレートなどのマルチウェルプレートである。いくつかの態様において、本明細書に記載のイムノアッセイは、ハイスループットプラットフォーム上で実行され得る。いくつかの態様において、マルチウェルプレート、例として、24 -、48 -、96 -、384 - またはそれより多いウェルのプレートは、ハイスループット検出アッセイのために使用されてもよい。

キットまたは検出デバイスにおいて、1以上の結合剤が、膜、ビーズ、スライド、またはマルチウェルプレートであり得る支持部材上に固定化されていてもよい。イムノアッセイのための適切な支持部材の選択は、試料数および第2の剤とコンジュゲートされている標識から放出されるシグナルを検出する方法などの様々な因子に依存する。

キットはまた、本明細書に記載の1以上の緩衝剤、限定することなく、コーティング緩衝剤、ブロッキング緩衝剤、洗浄緩衝剤、および/または停止緩衝剤も含み得る。

【0250】

いくつかの態様において、キットは、本明細書に記載の方法のいずれかに従う使用のための指示を含み得る。キットの使用に関する指示は、一般に、各構成要素の量および本明細書に記載のアッセイ方法を実施するための好適な条件に関する情報を包含する。キット中の構成要素は、単用量、大量包装（例として、複数回用量包装）、または副次的単位(sub-unit)用量であってもよい。本開示のキットにおいて供給される指示は、典型的には、ラベルまたは能書（例として、キット中に包含される紙シート）上の書面での指示であるが、機械読み取り可能な指示（例として、磁氣的または光学的な保存ディスク上に保持された指示）もまた許容される。

ラベルまたは能書は、キットが、免疫系活性化のレベルの評価、処置の選択、および/または診断目的のために使用されることを示す。指示は、本明細書に記載の方法のいずれかを実践するために提供されてもよい。

【0251】

本開示のキットは、好適な包装中にある。好適な包装は、これらに限定されないが、バイアル、瓶、ジャー、フレキシブル包装（例として、密閉マイラー(sealed Mylar)またはプラスチック袋）等を包含する。

キットは、任意に、対照および/または標準または参照試料などの解釈用の情報などの追加の構成要素を提供してもよい。通常、キットは、容器および容器上のまたはそれに関連するラベルまたは能書（単数または複数）を含む。いくつかの態様において、本開示は、上に記載のキットの内容を含む製造品(articles of manufacture)を提供する。

以下の表1は、本明細書に開示の実験の組成物において使用される配列識別番号（配列番号）を提供する。示された株に最も近い細菌種は、属種により表される。最も近い関連する属種として同定される各属種と関連する16S rDNA配列もまた提供される。パーセントアライメントは、示された株の配列と最も近い属種からの配列との間のパーセント同一性、およびアライメントの長さを表す。最も近い関連する種のGenBankアクセッション番号は、最後の欄において提供される。

【0252】

10

20

30

40

【表1】

表1: 最も高い相同性をもつ株および種

株#	配列番号	株ID	最も高い相同性をもつ種	16S遺伝子座のNCBIアクセッション#	NCBI 16S遺伝子座の配列番号
1	1	2G5	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	LN998073	27
2	2	1A6	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	KR822463	28
3	3	1B11	<i>Bacteroides dorei</i>	CP011531	29
4	4	2G1	<i>Bacteroides uniformis</i>	NR112945	30
5	5	2B1	<i>Subdoligranulum</i> sp.	KM098109	31
6	6	2A6	<i>Paraprevotella xyliniphila</i>	NR113078	32
7	7	2F11	<i>Parabacteroides johnsonii</i>	NR041464	33
8	8	1E7	<i>Alistipes</i> sp.	LT223566	34
9	9	1H9	<i>Parabacteroides gordonii</i>	NR112835	35
10	10	1C1	<i>Eubacterium limosum</i>	NR113248	36
11	11	2G9	<i>Parabacteroides distasonis</i>	NR041342	37
12	12	2B7	<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	NR112933	38
13	13	2C1	<i>Bacteroides clarus</i>	NR112893	39
14	14	1B4	<i>Anaerostipes caccae</i>	HE974918	40
15	15	2A3	<i>Bacteroides salyersiae</i>	NR043016	41
16	16	2A12	<i>Bacteroides fragilis</i>	AB618791	42
17	17	1A2	<i>Bacteroides uniformis</i>	AB215083	43
18	18	2B11	<i>Bacteroides eggerthii</i>	NR112935	44
19	19	2D2	<i>Clostridium</i> sp.	AB249652	45
20	20	2E8	<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	NR113076	46
21	21	1H8	<i>Bacteroides</i> sp.	NR112944	47
22	22	3F2	<i>Lachnospiraceae bacterium HGA0140</i>	JX519760	48
23	23	1G1	<i>Hungatella hathewayi</i>	AJ311620	49
24	24	1E6	<i>Clostridium lavalense</i>	EF564278	50
25	25	1F3	<i>Ruminococcus</i> sp.	KT156811	51
26	26	1A1	<i>Clostridium innocuum</i>	HM008265	52

10

20

30

50

【0253】

本明細書に記載の菌株について16S rDNAの核酸配列またはこれらの一部は、以下に提供される:

配列番号1 株1 2G5_*Phascolarctobacterium faecium*_LN998073 GACGAACGCTGGCGGCGTGCC
 TAACACATGCAAGTCGAACGGAGAATTTTATTTTCGGTAGAATTCTTAGTGGCGAACGGGTGAGTAACCGTAGGCAACCT
 ACCCTTTAGACGGGGACAACATTCCGAAAGGAGTGCTAATACCGGATGTGATCATCTTGCCGCATGGCAGGATGAAGAAA
 GATGGCCTCTACAAGTAAGCTATCGCTAAAGGATGGGCTGCGTCTGATTAGCTAGTTGGTAGTGAACGGACTACCAAG
 GCGATGATCAGTAGCCGGTCTGAGAGGATGAACGGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCAAACTCCTACGGGAGGCAGC
 AGTGGGGAATCTCCGCAATGGACGAAAGTCTGACGGAGCAACGCCGCTGAGTGATGAAGGATTTCCGTCTGTAAAGCT
 CTGTTGTTTATGACGAACGTGCAGTGTGTGAACAATGCATTGCAATGACGGTAGTAAACGAGGAAGCCACGGCTAACTAC
 GTGCCAGCAGCCGCGTAATACGTAGGTGGCGAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGAGCATGTAGGCGGCTTAAT
 AAGTCGAGCGTGAAAATGCGGGGCTCAACCCCGTATGGCGCTGGAAAAGTGTAGGCTTGAGTGCAGGAGAGGAAAGGGGA
 ATTCCAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTGGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCCCTTTCTGGACTGTGTCTGACG
 CTGAGATGCGAAAAGCCAGGGTAGCGAACGGGATTAGATACCCCGTAGTCTGGCCGTAAACGATGGGTACTAGGTGTAG
 GAGGTATCGACCCCTTCTGTGCCGGAGTTAACGCAATAAGTACCCCGCTGGGGAGTACGGCCGAAGGTTGAAAAGTCAA

40

50

AGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGTATGTGGTTTAATTCGACGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGGCTTGA
 CATTGATTGAACGCTCTAGAGATAGAGATTTCCCTTCGGGGACAAGAAAAACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTG
 TCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATCCTATGTTACCAGCAAGTAAAGTTGGGGACTCATGG
 GAGACTGCCAGGGACAACCTGGAGGAAGGCGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCTTATGTCTTGGGCTACACACGTA
 CTACAATGGTCGAAACAGAGGGAAGCGAAGCCGCGAGGCGAGCAAACCCAGAAAACCCGATCTCAGTTCCGGATCGCAG
 GCTGCAACCCGCTCGCTGAAAGTCGGAATCGCTAGTAATCGCAGGTCAGCATACTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTG
 TACACACCGCCCGTACACCACGAAAGTTGGTAACACCCGAAAGCCGGTGAGGTAACCTA

【 0 2 5 4 】

配列番号2 株2 1A6_Fusobacterium ulcerans_KR822463 GATGAACGCTGACAGAATGCTTAACACA
 TGCAAGTCTACTTGATCCTTCGGGTGAAGGTGGCGGACGGGTGAGTAACCGGTAAAGAACTTGCTTACAGACTGGGACA
 ACATTTGAAACGAATGCTAATACCGGATATTATGATTGGGTGCGATGATCTGATTATGAAAGCTATATGCGCTGTGAGA
 GAGCTTTGCGTCCCATTAGTTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGACGATGATGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGAAC
 GGCCACAAGGGGACTGAGACACGGCCCTTACTCCTACGGGAGGCGAGCAGTGGGGAATATTGGACAATGGACAAAAGTCT
 GATCCAGCAATTCTGTGTGCACGAAGAAGTTTTTCGGAATGTAAGTGCTTTTCAGTTGGGAAGAAGTCAGTGACGGTACC
 AACAGAAGAAGCGACGGCTAAATACGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGTATGTCGCAAGCGTTATCCGGATTTATTGGGC
 GTAAAGCGCTCTAGGCGGCTTAGTAAAGTCTGATGTGAAAATGCGGGGCTCAACCCCGTATTGCGTTGGAACTGCTAAA
 CTAGAGTACTGGAGAGGTAGGCGGAACTACAAGTGTAGAGGTGAAATTCGTAGATATTTGTAGGAATGCCGATGGGGAAG
 CCAGCCTACTGGACAGATACTGACGCTAAAGCGCGAAAGCGTGGGTAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGC
 CGTAAACGATGATTACTAGGTGTTGGGGTCAACCTCAGCGCCAAGCTAACCGGATAAGTAATCCGCCTGGGGAGTAC
 GTACGCAAGTATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGACGCAACGCG
 AGGAACCTTACCAGCGTTTGACATCCCAAGAAGTTAACAGAGATGTTTTTCGTGCCCTTCGGAGGAACTTGGTGACAGGT
 GGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTTCGTATGTTACC
 ATCATTAAGTTGGGGACTCATGCGAGACTGCCTGCGATGAGCAGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
 TTATACGCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGGTAGTACAGAGAGCTGCAAACCTGCGAGGGTAAGCTAATCTCATAAAA
 CTATTCTTAGTTCCGATTGTAAGTCTGCAACTCGAGTACATGAAGTTGGAATCGCTAGTAATCGCAAATCAGCTATGTTGC
 GGTGAATACGTTCTCGGTCTTGTACACACCGCCCGTACACCACGAGAGTTGGTTGCACCTGAAGTAACAGGCCTAACC
 GTAA

10

20

【 0 2 5 5 】

配列番号3 株3 1B11_Bacteroides dorei_CP011531
 AGTTTGNNTATGGCTCAGGATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCGAGCATGGTCTTAGCTTGC
 TAAGGCTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAACCTGCCGTCTACTCTTGGCCAGCCTTCTGAAAGGA
 AGATTAATCCAGGATGGGATCATGAGTTACATGTCCGCATGATTAAGGATTTTTCCGGTAGACGATGGGGATGCGTTC
 CATTAGATAGTAGGCGGGTAACGGCCACCTAGTCAACGATGGATAGGGTCTGAGAGGAAGGTCCCCCACATTGGAA
 CTGAGACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCGAGTGAAGGAATATTGGTCAATGGGCGATGGCTGAACCAGCCAAGTA
 GCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACCTTCTTTTATAAAGGAATAAAGTCGGGTATGCATACCCGTTTGCATGT
 ACTTTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTG
 GGTTTAAAGGGAGCGTAGATGGATGTTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTTCGGCTCAACCGTAAAATTGCAGTTGATACTGG
 ATGTCTTGAGTGCAGTTGAGGACGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCTTAGATATCACGAAGAAGTCCGATTGC
 GAAGGCAGCCTGCTAAGCTGCAACTGACATTGAGGCTCGAAAGTGTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCC
 ACACGGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACGGCAAGCGCCAAGCGAAAGCGTTAAGTATTCCACCTGGGGA
 GTACGCCGGCAACGGTGAACCTCAAAGGAATTGACGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATA
 CGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCACTCGAATGATCCGAAACGGTTTCAGCTAGCAATAGCGAGTGTGAAGGTG
 CTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTCCGTGAGGTGTCGGCTTAAAGTCCATAACGAGCGCAACCCCTTGTGTCAGTTACTA
 ACAGGTGATGCTGAGGACTCTGACAAGACTGCCATCGTAAGATGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCC
 CTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAGGGCCGCTACCACGCGAGTGGATGCCAATCCCTAAAA
 CCCCTCTCAGTTCCGACTGGAGTCTGCAACCCGACTCCACGAAGCTGGATTTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGC
 GGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGGGAGCCGGGGTACCTGAAGTGCCTAACCGCGAG
 GAT

30

40

【 0 2 5 6 】

配列番号4 株4 2G1_Bacteroides uniformis_NR_112945 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACA

50

TGCAAGTCGAGGGGCAGCATGAACTTAGCTTGCTAAGTTTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAACC
 TGCCGATGACTCGGGGATAGCCTTTTCGAAAGAAAGATTAATACCCGATGGCATAAGTTCTTCCGCATGGTAGAACTATTAA
 AGAATTTTCGGTTCATCGATGGGGATGCGTTCCATTAGGTTGTTGGCGGGGTAACGGCCACCAAGCCTTCGATGGATAGGG
 GTTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGAAGTGAACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGT
 CAATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAAACTTCTTTTATACGGGAAT
 AAAGTGAGGCACGTGTGCCTTTTTGTATGTACCGTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATAC
 GGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGACGCTTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTGGC
 GCTCAACCGTAAAAATTGCAAGTTGATACTGGGTGCTTGTAGTACAGTAGAGGCAGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAAA
 TGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCCTGCTGGACTGTAAGTACGCTGATGCTCGAAAGTGTGGGT
 ATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACCAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACAGTAAGCGGCC
 AAGCGAAAGCGTTAAGTATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAA
 GCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTGAATTGCAACTGAATGATGTGGAGAC
 ATGTCAGCCGCAAGGCAGTTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTGGCTTAAGTGCCATA
 ACGAGCGCAACCCCTTATCGATAGTTACCATCAGGTGATGCTGGGACTCTGTGCGAGACTGCCGTGTAAGATGTGAGGAA
 GGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAAGGCAGCT
 ACACGGCGACGTGATGCTAATCCGAAAGCCTCTCTCAGTTCGGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGATT
 CGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAAGC
 CGGGGTACCTGAAGTGCCTAACCGCAAGGAG

10

【 0 2 5 7 】

配列番号5 株5 2B1_Subdoligranulum sp. 4_3_54A2FAA_NZ-ACWW00000000 GACGAACGCTGG
 CGGCGCGCCTAACACATGCAAGTGAACGGAGCTGTTTTCTCTGAAGTTTTTCGGATGGAAGAGAGTTCAGCTTAGTGCCG
 AACGGGTGAGTAACACGTGAGCAACCTGCCTTTTCAGTGGGGGACAACATTTGGAAACGAATGCTAATACCGCATAAGACC
 ACAGTGTCCGATGGCACAGGGGTCAAAGGATTTATCCGCTGAAAGATGGGCTCGCGTCCGATTAGCTAGATGGTGAGGTA
 ACGGCCACCATGGCGACGATCGGTAGCCGACTGAGAGGTTGAACGGCCACATTTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCC
 TACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCCTGATGCAGCGACGCCGCTGGAGGAAGAAGGTCTTC
 GGATTGTAACCTCCTGTCCCAGGGGACGATAATGACGGTACCCTGGGAGGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCG
 CGTAAAAACGTAGGGTGAAGCGTTGTCCGGAATTAAGTGGGTGTAAGGGGAGCGCAGGCGGATTGGCAAGTTGGGAGTGA
 AATCTATGGGCTCAACCCATAAAATTGCTTTCAAACCTGTCAGTCTTGAGTGGTGTAGAGGTAGGCGGAATTTCCCGGTGTA
 GCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCCACTGAGGCACTAACTGACGCTGAGGCTCGAA
 AGCATGGGTAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCATGCCGTAAACGATGATTACTAGGTGTGGGAGGATTGACCC
 CTCCGTGCCGAGTTAACACAATAAGTAATCCACCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGG
 GGCCCGCACAAAGCAGTGGAGTATGTGGTTTAAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCCTTACCAGGTCTTGACATCGGATGCATA
 CCTAAGAGATTAGGGAAGTCTTCGGGACATCCAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGG
 GTTAAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTATCGTTAGTTACTACGCAAGAGGACTCTAGCGAGACTGCCGTTGACAAAACG
 GAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTTATGACCTGGGCTACACACGTACTACAATGGCTATTAACAGAG
 AGAAGCGATACCGCGAGGTGGAGCAAACCTCACAAAAATAGTCTCAGTTCGGATCGCAGGCTGCAACCCGCTGCGTGAA
 GCCGGAATTGCTAGTAATCGCGGATCAGCATGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAACCA
 TGAGAGCCGGGGGACCCGAAGTCGGTAGTCTAACCGC

20

30

【 0 2 5 8 】

配列番号6 株6 2A6_Paraprevotella xylaniphila_AB331897 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAA
 CACATGCAAGTCGAGGGGCAGCATGAACTTAGCTTGCTAAGTTTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACCGGTATCC
 AACCTGCCCTTTACCCGGGATAGCCTTCTGAAAAGGAAGTTTAAATACCCGATGAATTCGTTTATGTCGATGGCTNGATG
 AATAAAGATTAATTGGTAAAGGATGGGGATGCGTCCATTAGCTTGTGGCGGGGTAACGGCCACCAAGGCGACGATGG
 GTAGGGGTTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGAAGTGAACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAAT
 ATTGGTCAATGGGCGGAGCCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGGAGGACGACGGCCCTACGGGTTGTAAACTCCTTTTATAA
 GGGGATAAAGTTGGCCATGTATGGCCATTTGCAAGTACCTTATGAATAAGCATCGGCTAATTCGTGCCAGCAGCCGCGG
 TAATACGGAAGATGCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGGCTGTCAAGTCAGCGGTCAAAT
 GCGCGGCTCAACCGGTTCCGCCGTTGAAAAGTGGCAGCCTTGTAGTATGCACAGGGTACATGGAATTCGTGGTGTAGCGG
 TGAATGCTTAGATATCACGAGGAACTCCGATCGCGCAGGCATTGTACCGGGGCATTACTGACGCTGAGGCTCGAAGGTG
 CGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCGCACAGTAAACGATGAATGCCCGCTGTGGCGACATAGTGTCCGC

40

50

GGCCAAGCGAAAGCGTTAAGCATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGC
 ACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTGAATCGCAGGTGCATGGGCCGG
 AGACGGCCCTTTCCTTCGGGACTCCTGCGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGT
 GCCATAACGAGCGCAACCCCTCCCCAGTTGCCACCGGGTAATGCCGGGCACTTTGGGGACACTGCCACCGCAAGGTGC
 GAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAGG
 GCCGTGCCCGGTGACGGTTGGCCAATCCCTAAAACCCCTCTCAGTTCGGACTGGAGTCTGCAACCCGACTCCACGAAGC
 TGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCAT
 GAAAGCCGGGGGTGCCTGAAGTCCGTNNCCGCGA

【 0 2 5 9 】

配列番号7 株7 2F11_Parabacteroides johnsonii_AB261128 GATGAACGCTAGCGACAGGCTTAA 10
 CACATGCAAGTCGAGGGGCAGCATGGTAAGTAGCAATACTTATTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGC
 AACTTACCTATCAGAGGGGGATAGCCCGGCGAAAGTCGGATTAATACTCCATAAAACAGGGGTTCGCGATGGGACTATTT
 GTTAAAGATTCATCGCTGATAGATAGGCATGCGTTCCATTAGGCAGTTGGCGGGGTAACGGCCACCAAACCGACGATGG
 ATAGGGTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGTACTGAGACACGGACAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAAT
 ATTGGTCAATGGCCGAGAGGCTGAACCAGCCAAGTCGCGTGAAGGATGAAGGATCTATGGTTTGTAAACTTCTTTTATAG
 GGAATAAAGTGTGGGACGTGTTCCATTTTGTATGTACCCTATGAATAAGCATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGG
 TAATACGGAGGATGCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTTCGTAGGTGTAATTTAAGTCAGCGGTGAAAG
 TTTGTGGCTCAACCATAAAATTGCCGTTGAAACTGGGTTACTTGAGTGTGTTTGGAGGTAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCG
 GTGAAATGCATAGATATCACGCAGAACTCCAATTGCGAAGGCAGCTTACTAAACCATAACTGACACTGAAGCACGAAAGC
 GTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGATTACTAGGAGTTTGCATACACAGTAAG 20
 CTCTACAGCGAAAGCGTTAAGTAATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCG
 CACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGTAGTCAGACCGACCTT
 GAAAGAGTTTTCTAGCAATAGCTGATTACGAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAG
 TGCCATAACGAGCGCAACCCTTATCACTAGTTACTAACAGGTTAAGCTGAGGACTCTGGTGAGACTGCCAGCGTAAGCTG
 TGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCATGGACAAA
 GGCAGCTACCTGGCGACAGGATGCTAATCTCTAAACCATGTCTCAGTTCGGATCGGAGTCTGCAACTCGACTCCGTGAAG
 CTGGATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCA
 TGGGAGCCGGGGTACCTGAAGTCCGTAAACCGCAA

【 0 2 6 0 】

配列番号8 株8 1E7_Alistipes sp. JC136_NZ-CAEG00000000 GATGAACGCTAGCGGCAGGCTTAA 30
 CACATGCAAGTCGAGGGGCAGCGGATTGAAGCTTGCTTCAGTTGCCGGCGACCGGCGCACGGGTGCGTAACGCGTATGC
 AACCTACCCATAACAGGGGGATAACTGAGAAATCGGTACTAATATCCCATAAACATCAAGAGGGGCATCCCTTTTGGTT
 GAAAACCTCCGTTGGTTATGGATGGGCATGCGTTGTATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATACAT
 AGGGGGACTGAGAGGTTAACCCCCACATTGGTACTGAGACACGGACAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATAT
 TGGTCAATGGACGCAAGTCTGAACCAGCCATGCCGCGTGCAGGATGACGGCTCTATGAGTTGTAAACTGCTTTTGTACGA
 GGGTAAACCCGGATACGTGTATCCGGCTGAAAGTATCGTACGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTA
 ATACGGAGGATTCAAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTTCGTAGGCGGTTTATAAGTTAGAGGTGAAATAC
 CGGTGCTTAACACCGGAACTGCCTCTAATACTGTTGAGCTAGAGAGTAGTTGCGGTAGGCGGAATGTATGGTGTAGCGGT
 GAAATGCTTAGAGATCATAACAGAACCCGATTGCNAAAGGCAGCTTACCAAATATATCTGACGTTNGAGGCACGAAAGC
 GTGGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGATAACTCGCTGTCGGCGATACACAGTCG 40
 GTGGCTAAGCGAAAGCGATAAGTTATCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCC
 GCACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTGAAGTTACTGACGATTCTG
 GAAACAGGATTTCCCTTCGGGGCAGGAACTAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGGTTAAG
 TCCATAACGAGCGCAACCCCTACCGTTAGTTGCCATCAGGTCAAGCTGGGCACTCTGGCGGGACTGCCGGTGTAAAGCCG
 AGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGTAGGTACAGAG
 GGCAGCTACCCAGTGATGGGATGCGAATCTCGAAAAGCCTATCTCAGTTCGGATTGGAGGCTGAAACCCGCTCCATGAAG
 TTGGATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCA
 TGGAAGCTGGGGGTGCCTGAAGTTCGTGAC

【 0 2 6 1 】

配列番号9 株9 1H9_Parabacteroides gordonii_AB470343 GATGAACGCTAGCGACAGGCTTAA 50

CATGCAAGTCGAGGGGCAGCAGGAAGTAGCAATACTTTGCTGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGCAACCTA
 CCTATCAGAGGGGGATAACCCGGCGAAAGTCGGACTAATAACCGCATAAAACAGGGGTCCCGCATGGGAATATTTGTTAAA
 GATTTATTGCTGATAGATGGGCATGCGTTCCATTAGATAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGTCTTCGATGGATAGGG
 GTTCTGAGAGGAAGTCCCCACACTGGTACTGAGACACGGACCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGT
 CAATGGGCGAGAGCCTGAACCAGCCAAGTCGCGTGAAGGATGAAGGATCTATGGTTCGTAAACTTCTTTTATAGGGGAAT
 AAAGTGCAGGACGTGTCCTGTTTTGTATGTACCCTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATAC
 GGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGTGGCTTTTTAAGTCAGCGGTGAAAGTTTGTG
 GCTCAACCATAAAATTGCCGTTGAAACTGGAGGGCTTGAGTATATTTGAGGTAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAA
 TGCATAGATATCACGCAGAACTCCAATTGCGAAGGCAGCTTACTAAACTATAAAGTACACTGAAGCACGAAAGCGTGGGG
 ATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGATTACTAGGAGTTTGCGATACACAGTAAGCTCTAC
 AGCGAAAAGCGTTAAGTAATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACAAG
 CGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGTAAGTTGACCGGAGTGGAAACA
 CTCTTTCTAGCAATAGCAATTTACGAGGTGCTGCATGGTTGTGCTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCAT
 AACGAGCGCAACCCTTATCTTTAGTTACTAACAGGTGAGCTGAGGACTCTAAAGAGACTGCCAGCGTAAGCTGTGAGGA
 AGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGTGGGGACAAAGGGCAGC
 TACCTGGCGACAGGATGCTAATCTCAAACCCCATCTCAGTTCGGATCGAAGTCTGCAACCCGACTTCGTGAAGCTGGAT
 TCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAAGCCATGGGAG
 TTGGGGTACCTAAAGTCCGTNACCGCAAG

10

【 0 2 6 2 】

配列番号10 株10 1C1_Eubacterium limosum_AB595134 GACGAACGCTGGCGGTATGCTTAACACAT
 GCAAGTCGAACGAGAAGGTTTTGATGGATCCTTCGGGTGACATTAGAAGTGGAAAAGTGGCGAACGGGTGAGTAACGCGTG
 GGTAACCTGCCCTATGGAAAAGGAATAGCCTCGGGAAAAGTGGGAGTAAAGCCTTATATTATGGTTTTGTCGCATGGCAAGA
 TCATGAAAAGTCCGGTGCCATAGGATGGACCCGCGTCCCATTAGCTAGTTGGTGAGATAACAGCCACCAAGGCGACGAT
 GGGTAACCGGTCTGAGAGGGCGAACGGTCACACTGGAAGTGAAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGA
 ATATTGCGCAATGGGGGCAACCCGACGCAGCAATACCGCGTGAGTGAAGAAGGTTTTTCGGATCGTAAAGCTCTGTTATT
 GGGGAAGAAGAATGACGGTACCCAATGAGGAAGTCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGACAA
 GCGTTGTCCGGAATGACTGGGCGTAAAGGGCGCGTAGGCGGTCTATTAAGTCTGATGTGAAAAGTACCGGCTCAACCGGT
 GAAGTGCATTGAAAAGTGGTAGACTTGAGTATTGGAGAGGCAAGTGGAAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAAATGCGTAGATAT
 TAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTGCTGGACAAATACTGACGCTGAGGTGCGAAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGA
 TTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAACAGATGAATGCTAGGTGTTGGGGAAAAGTCAAGTCCCGCAGTTAACACAATAAG
 CATTCCGCCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAAAGTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCAGCGGAGCATGTGG
 TTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTCTGACGAGCCTAGAGATAGGAAGTTTCTTCCGGG
 AACAGAGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTGCTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCC
 CTGCCCTTAGTTGCCAGCATTAAAGTTGGGCACTCTAGAGGGACTGCCGTAGACAATACGGAGGAAGGTGGGGACGACGTC
 AAATCATCATGCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGTCTGAACAGAGGGCCGCGAAGCCGCGAGGTGAA
 GCAAATCCCTTAAAACAGATCCCAGTTCGGATTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAAGTTGGAGTTGCTAGTAATCGCG
 GATCAGAATGCCGCGGTGAATGCGTTCCCGGGTCTTGACACACCGCCCGTCAACACCACGAGAGTTGGCAACACCCGAAG
 CCTGTGAGAGAACCCTAAGGACTCAGCAGT

20

30

【 0 2 6 3 】

配列番号11 株11 2G9_Parabacteroides distasonis_HE974920 GATGAACGCTAGCGACAGGCTT
 AACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCACAGGTAGCAATACCCGGGTGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGCAACT
 TGCCTATCAGAGGGGGATAACCCGGCGAAAGTCGGACTAATAACCGCATGAAGCAGGGGCCCCCGCATGGGGATATTTGCTA
 AAGATTCATCGCTGATAGATAGGCATGCGTTCCATTAGGCAGTTGGCGGGTAAACGGCCACCAAACCGACGATGGATAG
 GGGTTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGTACTGAGACACGGACCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTG
 GTCAATGGCCGAGAGGCTGAACCAGCCAAGTCGCGTGAGGGATGAAGGTTCTATGGATCGTAAACCTCTTTTATAAGGGA
 AATAAGTGCGGGACGTGTCCTGTTTTGTATGTACCTTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAAT
 ACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGCGGCCTTTTAAGTCAGCGGTGAAAAGTCTG
 TGGCTCAACCATAGAATTGCCGTTGAAACTGGGGGGCTTGAGTATGTTTGGAGCAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGA
 AATGCATAGATATCACGCAGAACCCCGATTGCGAAGGCAGCCTGCCAAGCCATTACTGACGCTGATGCACGAAAGCGTGG
 GGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCAGTAAACGATGATCACTAGCTGTTTGCGATACACTGTAAGCGGC

40

50

ACAGCGAAAGCGTTAAGTGATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCGCACA
 AGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGCATTTCGGACCGAGGTGGAAA
 CACCTTTTCTAGCAATAGCCGTTTTCGAGGTGCTGCATGGTTGTCGTAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCC
 ATAACGAGCGCAACCCTTGCCACTAGTTACTAACAGGTAAGCTGAGGACTCTGGTGGGACTGCCAGCGTAAGCTGCGAG
 GAAGCGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCGTGACAAAAGGGAA
 GCCACCTGGCGACAGGGAGCGAATCCCCAAAACCACGTCTCAGTTTCGGATCGGAGTCTGCAACCCGACTCCGTGAAGCTGG
 ATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCCGCCGTCAAGCCATGGG
 AGCCNNGGGTACCTGAAGTCCGTAACCGCGA

【 0 2 6 4 】

配列番号12 株12 2B7_Bacteroides cellulosilyticus_NR_112933 GATGAACGCTAGCTACAGG
 CTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCATGACCTAGCAATAGGTTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATC
 CAACCTACCGGTTATTCCGGGATAGCCTTTCGAAAGAAAGATTAATACCGGATAGTATAACGAGAAGGCATCTTTTTGTT
 ATTAAGAATTTTCGATAACCGATGGGGATGCGTTCCATTAGTTTGTGGCGGGTAACGGCCCACCAAGACATCGATGGA
 TAGGGTTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGAACTGAGACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATA
 TTGGTCAATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACCTCTTTTATATG
 GGAATAAAGTGAGCCACGTGTGGCTTTTTGTATGTACCATACGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGT
 AATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGACTATTAAGTCAGCTGTGAAAGT
 TTGCGGCTCAACCGTAAAATTGCAGTTGATACTGGTCGTCTTGAGTGCAGTAGAGGTAGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGG
 TGAATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTTACTGGACTGTAACCTGACGCTGATGCTCGAAAGTG
 TGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACAGCAAGC
 GGCAAGCGAAAGCATTAAGTATTCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGC
 ACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCATCTGAATAATTTGG
 AACAGATTAGCCGTAAGGCAGATGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGC
 CATAACGAGCGCAACCCCTTATCTTTAGTTACTAACAGGTCATGCTGAGGACTCTAGAGAGACTGCCGTGTAAGATGTGA
 GGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAAGGC
 AGCTACACAGCGATGTGATGCTAATCCAAAAGCCTCTCTCAGTTTCGGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTG
 GATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCCGCCGTCAAGCCATGA
 AAGCCGGGGTACCTGAAGTCCGTAAC

【 0 2 6 5 】

配列番号13 株13 2C1_Bacteroides clarus_AB490801 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACATG
 CAAGTCGAGGGGCAGCGGGTTGAAGCTTGCTTCAACCGCCGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAACCTG
 CCGATAACTCCGGGATAGCCTTTCGAAAGAAAGATTAATACCGGATGGCATAGTTTTCCCGCATGGAATAACTATTAAAG
 AATTTTCGGTTATCGATGGGGATGCGTTCCATTAGGCAGTTGGCGGGTAACGGCCCACCAAACCGACGATGGATAGGGGT
 TCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGAACTGAGACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCA
 ATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAAACTTCTTTTATACGGGAATAA
 AGTTGGCCACGTGTGGTTTTTTCATGTACCGTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGG
 AGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGGTATTAAGTCAGTTGTGAAAAGTTTTCGGC
 TCAACCGTAAAATTGCAGTTGATACTGGTATCCTTGAGTGCAGCAGAGGTGGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAAATG
 CTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTCACTGGAGTGTAACTGACGCTGATGCTCGAAAAGTGTGGGTAT
 CAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTGCGGATACAATGTCAGCGGCCAAG
 CGAAAACATTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCGCACAAGCG
 GAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTGAATTGCAACTGACTGAGCTGGAAACAGT
 TCTTTCTTCGGACAGTTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCATAACG
 AGCGCAACCCCTTATCTATAGTTACCATCAGGTCATGCTGGGGACTCTATGGAGACTGCCGTGTAAGATGTGAGGAAGGT
 GGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAAGGCAGCTACA
 CGCGACGTGATGCTAATCCAAAACCTCTCTCAGTTTCGGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGATTTCG
 TAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCCGCCGTCAAGCCATGAAAAGCCGG
 GGTACCTGAAGTACGTAACCGCAA

【 0 2 6 6 】

配列番号14 株14 1B4_Anaerostipes sp. 3_2_56FAA_NZ-ACWB0000000

10

20

30

40

50

GATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTCGAACGAAGCATTAGGATTGAAGTTTTCGGATGGATTTCTATA
 TGAAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGGAACCTGCCCTATACAGGGGATAACAGCTGGAAACGGCTGCTAAT
 ACCGCATAAGCGCACAGAATCGCATGATTCAGTGTGAAAAGCCCTGGCAGTATAGGATGGTCCCGCGTCTGATTAGCTGG
 TTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGGCTTGAGAGAGTGAACGGCCACATTGGGACTGAGACACG
 GCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGA
 AGAAGTATTTGCGTATGTAAGCTCTATCAGCAGGGAAAGAAAACAGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACG
 TGCCAGCAGCCGCGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGAATTACTGGGTGTAAAGGGTGCCTAGGTGGCATGGTA
 AGTCAGAAGTAAAAGCCCCGGGCTTAACCCCGGGACTGCTTTTTGAAACTGTCATGCTGGAGTGCAGGAGAGGTAAGCGGA
 ATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACTGTCACTGACA
 CTGATGCACGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTGCG
 GGGCCGTAGAGGCTTCGGTGCCGCAGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTGCAAGAATGAAACTCAAA
 GGANTTGACGGGGACCGCINNAGCGGTGGAGCATGTGGTTAATTGGAAGCACGCGAAG

10

【 0 2 6 7 】

配列番号15 株15 2A3_Bacteroides salyersiae_AY608696 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACA
 CATGCAAGTCGAGGGGCATCAGGGTGTAGCAATACCCGCTGGCGACCGGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAACCTG
 CCCTTTACTCGGGGATAGCCTTTGAAAGAAAGATTAATACCCGATGGTATAACATGACCTCCTGGTTTTGTTATTAAG
 AATTTGCGTAGAGGATGGGGATGCGTTCCATTAGGCAGTTGGCGGGTAACGGCCACCAAACCTTCGATGGATAGGGGT
 TCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGAAGTGAACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAAGGAATATTGGTCA
 ATGGGCGAGAGCCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACCGCCCTATGGGTTGTAAACTTCTTTTATATGGGAATAA
 AGTCTGCCACGTGTGGCATTGTTGTATGTACCATATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGG
 AGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGTGGACATGTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTTCGGC
 TCAACCGTAAAATTGCAAGTGAAGTGCAGTGTCTTGTAGTACAGTAGAGGTGGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAAATG
 CTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTCACTGGACTGCAACTGACACTGATGCTCGAAAGTGTGGGTAT
 CAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTGCATATACAGTAAGCGGCCAAG
 CGAAAGCATTAAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAGTCAAAAGGAATTGACGGGGCCCCGACAAGCG
 GAGGAACATGTGGTTAATTGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCAAATGAATATGCCGGAAACGGC
 ATAGCCGCAAGGCATTTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTGAGTCTGCGGTGAGGTGTCGGCTTAAAGTCCATAACG
 AGCGCAACCCTTATCTTCAAGTACTAACAGGTCATGCTGAGGACTCTGGAGAGACTGCCGTCGTAAGATGTGAGGAAGGT
 GGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAAGGCCGCTACA
 CAGCGATGTGATGCCAATCCCTAAAGCCCTCTCAGTTCCGGATCGAAGTCTGCAACCCGACTTCGTGAAGCTGGATTGCG
 TAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGGGAGCCGG
 GGTACCTGAAGTACGTAAC

20

30

【 0 2 6 8 】

配列番号16 株16 2A12_Bacteroides fragilis_CR626927 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACAC
 ATGCAAGTCGAGGGGCATCAGGAAGAAAGCTTGCTTTCTTTGCTGGCGACCGGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAAC
 CTGCCCTTTACTCGGGGATAGCCTTTGAAAGAAAGATTAATACCCGATAGCATAATGATTCCGCATGGTTTCATTATTA
 AAGGATTCGGTAAAGGATGGGGATGCGTTCCATTAGGTTGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGCCTTCGATGGATAGG
 GTTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGAAGTGAACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAAGGAATATTGG
 TCAATGGGCGCTAGCCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGAAGGCTCTATGGGTCGTAAACTTCTTTTATATAAGAA
 TAAAGTGCAGTATGTATACTGTTTTGTATGTATTATATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATA
 CGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGTGGACTGGTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTGC
 GGCTCAACCGTAAAATTGCAAGTGTACTGTGACTGTTGAGTACAGTAGAGGTGGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAA
 ATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTCACTGGACTGCAACTGACACTGATGCTCGAAAGTGTGGG
 TATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTGCATATACAGTAAGCGGCC
 AAGCGAAAGCATTAAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAGTCAAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACA
 GCGGAGGAACATGTGGTTAATTGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCAAGTGAAGTGTGAAAC
 ATGTCAGTGAAGTCAACCGCTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTGAGTCTGCGGTGAGGTGTCGGCTTAAAGTGCCA
 TAACGAGCGCAACCCCTTATCTTTAGTTACTAACAGGTTATGCTGAGGACTCTAGAGAGACTGCCGTGTAAGATGTGAGG
 AAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAAGGCAG
 CTAACGGGTGACCGTATGCTAATCCAAAAGCCTCTCTCAGTTCCGGATCGAAGTCTGCAACCCGACTTCGTGAAGCTGGA

40

50

TTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAAGCCATGGGA
GCCGGGGTACCTGAAGTACGTAACCGCAA

【 0 2 6 9 】

配列番号17 株17 1A2_Bacteroides uniformis_AB247141 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACAC
ATGCAAGTCGAGGGGCATCAGGAAGAAAGCTTGCTTTCTTTGCTGGCACCAGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAAC
CTGCCGATGACTCGGGGATAGCCTTTTCGAAAAGAAAGATTAATACCCGATGGTATATCTGAAAGGCATCTTTTCAGCTATTA
AAGAATTTTCGGTCATTGATGGGGATGCGTTCCATTAGGTTGTTGGCGGGTAAACGGCCACCAAGCCATCGATGGATAGG
GGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGAAGTGAACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGG
TCAATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACCTTCTTTTATACGGGAA
TAAAGTTAGGCACGTGTGCCTTTTTGTATGTACCGTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATA
CGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGATGCTTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTGC
GGCTCAACCGTAAAAATTGCAGTTGATACTGGGTGCTTTGAGTACAGTAGAGGCAGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAA
ATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTTGCTGGACTGTAACGACGCTGATGCTCGAAAGTGTGGG
TATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACAGTAAGCGGCC
AAGCGAAAGCGTTAAGTATCCACCTGGGGAGTACGCCGCAACGGTGAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAA
GCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCAAATGAATGTTCTGAAAC
AGATCAGCCGCAAGGCATTTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTGGCTTAAGTGCCATA
ACGAGCGCAACCCCTTATCGATAGTTACCATCAGGTTATGCTGGGGACTCTGTGCGAGACTGCCGTGTAAGATGTGAGGAA
GGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAAGGCAGCT
ACACGGCGACGTGATGCTAATCCCTAAAACCTCTCTCAGTTCGGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGATT
CGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAAGC
CGGGGTACCTGAAGTGCGT

10

20

【 0 2 7 0 】

配列番号18 株18 2B11_Bacteroides eggerthii_NR_112935 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAAC
ACATGCAAGTCGAGGGGCAGCATGATTGAAGCTTGCTTCAATCGATGGCGACCAGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCA
ACCTGCCGATAACTCGGGGATAGCCTTTTCGAAAAGAAAGATTAATACCCGATAGCATAGTATTTCCGCATGGTTTCACTAT
TAAAGAAATTTTCGGTTATCGATGGGGATGCGTTCCNNTTAGATAGTTGGCGGGTAAACGGCCACCAAGTCAACGATGGATA
GGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGAAGTGAACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATT
GGTCAATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACCTTCTTTTATACGGG
AATAAAGTGGAGTATGCATACTCCTTTGTATGTACCGTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAA
TACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGGTGCCTAAGTCAGTTGTGAAAGTTT
GCGGCTCAACCGTAAAAATTGCAGTTGATACTGGGCGCCTTGAGTGCAGCATAGGTAGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTG
AAATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTTACTGGACTGTAACGACGCTGATGCTCGAAAGTGTG
GGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTGGCGATACACAGTCAGCGG
CCAAGCGAAAGCATTAAAGTATCCACCTGGGGAGTACGCCGCAACGGTGAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCAC
AAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCAGCGGAATGTAGTGAA
ACATTACAGCCTTCGGGCCGCTGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTGGCTTAAGTGCCA
TAACGAGCGCAACCCCTTATCTATAGTTACTATCAGGTCATGCTGAGGACTCTATGGAGACTGCCGTGTAAGATGTGAGG
AAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAAGGCAG
CTACCTGGCGACAGGATGCTAATCCCTAAAACCTCTCTCAGTTCGGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGA
TTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAA
GCCGGGGTACCTGAAGTACGTAACCGCAAGGAGC

30

40

【 0 2 7 1 】

配列番号19 株19 2D2_Clostridium sp. TM-40_AB249652 GATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAATAC
ATGCAAGTCGACGCAATGCTTCGGCATTGAGTGGCGAACGGGTGAGTAATACATAAGCAACCTGCCCTGTGAGGGGGA
TAACTGCTGGAAACGGCAGCTAAGACCCGATATGCATACATGACGCATGTGAGTATGTTAAATATCCCACGGGATAGCA
CAGGGATGGGCTTATGACGCATTAGCTAGCTGGTGAAGTGAAGGCTCACCAGGGCGACGATGCGTAGCCGGCCTGAGAGG
GTGGACGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATTTTCGGCAATGGGCGAA
AGCCTGACCGAGCAACGCCGCGTGAAGGAAGAAGTCAATTCGTGATGTAAACTTCTGTTATAAAGGAAGAACGGCGCCTGT
AGGGAATGACAGGCGAGTGACGGTACTTTATGAGGAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGT

50

GGCGAGCGTTATCCGGAATCATTGGGCGTAAAGAGGGAGCAGGCGGCAGTGCAGGTCTGCGGTGAAAGCCCGAAGCTAAA
 CTTCCGGTAAGCCGTGAAAACCGCACAGCTAGAGAGCATCAGAGGATCGCGGAATTCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAG
 ATATATGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCGGTCTGGGGTGCAGCTGACGCTCAGTCCCAGAAAGCGTGGGGAGCAAAT
 AGGATTAGATACCCTAGTAGTCCACGCCGTAACGATGAGTGCTAAGTGTGGGGTTCAGACCTCAGTGTGCTGACAGTTAAC
 GCAATAAGCACTCCGCCTGAGTAGTACGTTCCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGA
 GCATGTGGTTTAAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCCTTACCAGGTCTTGACATGGAGATAAAGGCTCTGGAGACAGAGAGAT
 AGGTATATCTCACACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA
 ACCCTGTTGCCAGTTGCCAGCATTAGTTGGGGACTCTGGCGAGACTGCCTCTGCAAGGAGGAGGAAGGCGGGGATGAC
 GTCAAATCATCATGCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACGGATCAGAGGGAGGCCAAGCCGCGAGGT
 GGAGCGAAACCCAGAAACCCGTTACAGTTCGGACTGCAGTCTGCAACTCGACTGCACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATC
 CGAATCAGCATGTCGCGGTGAATACGTTCTCGGGCCTTGACACACCGCCGTCACACCATGAGAGTTGGTAACACCCG
 AAGCCGGTGGCCCAACCGCAA

10

【 0 2 7 2 】

配列番号20 株20 2E8_Parabacteroides goldsteinii_NR_113076 GATGAACGCTAGCGACAGGC
 TTAACACATGCAAGTCGAGGGCAGCACGATGTAGCAATACATTGGTGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGC
 AACCTACCTATCAGAGGGGAATAACCCGGCGAAAGTCGGACTAATACCGCATAAAAACAGGGTTCCACATGGAAATATTT
 GTTAAAGAATTATCGCTGATAGATGGGCATGCGTTCCATTAGATAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGTCCACGATGG
 ATAGGGTCTGAGAGGAAGGTCCCCACACTGGTACTGAGACACGGACCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAAT
 ATTGGTCAATGGGCGAGAGCCTGAACCAGCCAAGTCGCGTGAAGGATGAAGGATCTATGGTTTTGTAAACTTCTTTTATAT
 GGGATAAAAGTGAGGAACGTGTTCCTTTTGTATGTACCATATGAATAAGCATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGG
 TAATACGGAGGATGCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGTGGTTAATTAAGTCAGCGGTGAAAG
 TTTGTGGCTCAACCATAAAATTGCCGTTGAAACTGGTTGACTTGAGTATATTTGAGGTAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCG
 GTGAAATGCATAGATATCACGCGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTTACTAAACTATAACTGACACTGAAGCACGAAAGC
 GTGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCGAGTAAACGATGATTACTAGCTGTTTGCATACACAGTAAG
 CGGCACAGCGAAAGCGTTAAGTAATCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCG
 CACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGCATATTGACAGCTCTG
 GAAACAGAGTCTCTAGTAATAGCAATTTGCGAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAG
 TGCCATAACGAGCGCAACCCTTATCACTAGTTACTAACAGGTCATGCTGAGGACTCTAGTGAGACTGCCAGCGTAAGCTG
 TGAGGAAGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTTACATCCGGGGCGACACAGTGTACAATGGTGGGGACAAAG
 GGCAGCTACCGTGTGAGCGGATGCAAACTCCAAACCCCATCTCAGTTCCGGATCGAAGTCTGCAACCCGACTTCGTGAAG
 CTGGATTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGACACACCGCCCGTCAAGCCA
 TGGGAGTTGGGGTACCTAAAAGTCCGTAACCGC

20

30

【 0 2 7 3 】

配列番号21 株21 1H8_Bacteroides sp. AR29_AF139525 GATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACA
 TGCAAGTCGAGGGCAGCATTTCAGTTTGCTTGCAAACCTGGAGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAA
 CCTGCCGATAACTCGGGATAGCCTTTTCGAAAGAAAGATTAATACCCGATGGTATAATNAGACCGCATGGTCTTGTATT
 AAAGAATTTTCGGTTATCGATGGGGATGCGTTCCATTAGGCAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAACCTTCGATGGATAG
 GGGTTCTGAGAGGAAGTCCCCACATTGGAACCTGAGACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTG
 GTCAATGGGCGCAGGCCCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAAACTTCTTTTATATGGGA
 ATAAAGTTTTCCACGTGTGAATTTTTGTATGTACCATATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAAT
 ACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGTGGACAGTTAAGTCAGTTGTGAAAGTTTG
 CGGCTCAACCGTAAAATTGCAGTTGATACTGGCTGTCTTGAGTACAGTAGAGGTGGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGA
 AATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCGATTGCGAAGGCAGCTCACTGGACTGCAACTGACACTGATGCTCGAAAGTGTGG
 GTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTGCATATACAGTAAGCGGC
 CAAGCGAAAGCATTAAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCCGCACA
 AGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCATTTGAATATATTGGAAA
 CAGTATAGCCGTAAGGCAAATGTGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCAT
 AACGAGCGCAACCCTTATCTTTAGTTACTAACAGGTCATGCTGAGGACTCTAGAGAGACTGCCGTGTAAGATGTGA

40

【 0 2 7 4 】

配列番号22 株22 >3F2-PREMIX.fasta

50

NNNNNNNNNTGCAGTCGAACGAAGCGATTTGAATGAAGTTTTTCGGATGGATTTCAANTTACTGAGTGGCGGACGGGTGA
 GTAACGCGTGGGTAACTGCCCATACAGGGGGATAACAGTTAGAAATGACTGCTAATACCGCATAAGACCACAGNNCCG
 CATGGTGCAGGGGTAAAACTCCGGTGGTATGGGATGGACCCCGTCTGATTAGCTTGTGGCGGGGTAAACGGCCACCA
 AGGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTACCAGGCGCACATTGGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACGGGAGGCA
 GCAGTGGGGAATATTGCACAAATGGGGAAACCTGATGCAGCGACCCGCGTGAGTGATGAAGTATTTCCGGTATGTAAG
 CTCTATCAGCAGGGAAGAAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGT
 AGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGCTGTGCAAGTCTGGAGTGAAAGCCCCGGGGC
 TCAACCCCGGGACTGCTTTGGAACTGTACGGCTGGAGTGCTGGAGAGGCAAGCGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATG
 CGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTGTGGACAGTAAGTACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAG
 CAAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATGCTAGGTGTCGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCG
 CCGCAAACGCAATAAGCATTCCACCTGGGGAGTACGTTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGANTTGACGGGGACCGCACANN
 GGTGGAGCATGTGGTTATTCGAGCACGCGAAANCTTACCAGTCTTGNNNCCCTGANGNNNNGTATGTCGCTNCTNNGNN
 NNGGN

10

【 0 2 7 5 】

配列番号23 株23 >1G1_3-PREMIX.fasta

AGTTTGATTATGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTCGAGCGAAGCGGTTTCAATGAAGTTTT
 CGGATGGATTTGAAATTGACTTAGCGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACTGCCTTACACTGGGGGATAACAGTT
 AGAAATGACTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGGGCCGATGGTCCGGTGTGAAAACTCCGGTGGTGAAGATGGACCC
 GCGTCTGATTAGGTAGTTGGCGGGTAACGGCCACCAAGCCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTACCAGGCGCAC
 TTGGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGGACAATGGGCGAAAGCCTGATCCAGC
 GACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCCGGTATGTAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAG
 CCCCAGTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGC
 GTAGACGGTTTTAGCAAGTCTGAAAGTAAAGCCCCGGGGCTCAACCCCGGTAAGTGTGTTAGACTTTGAGTGCA
 GGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACT
 GGACTGTAAGTACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGAT
 GAATACTAGGTGTCGGGGGGCAAAGCCCTTCGGTGCCGCGCAAACGCAATAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCCGA
 AGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACC
 TTACCAAGTCTTGACATCCCACTGAAAACACTTTAACCGGTGTCCCTCTTCGGAGCAGTGGAGACAGGTGGTGCATGGTT
 GTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTAGTAGCCAGCGAGTAGAG
 TCGGGCACTCTGGGGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGATTT
 GGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAGGCAAAGGAGCGATCTGGAGCAAACCCCAAAAATAACGTCTCA
 GTTCGGATTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTGAATACG
 TTCCCGGTCTTGTACACACCCCGCCGTACACCATGGGAGTTGGTAAACGCCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGN
 AGCTGCCGAANNNNNNN

20

30

【 0 2 7 6 】

配列番号24 株24 >1E6_27Fmod-PREMIX_Length_957

AGTTTGNNNNGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCCTAACACATGCAAGTCGAACGAAGCATTTTCAGATGAAGTTTT
 GGATGGATTCTGAGATGACTGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACACGTGGATAACCTGCCTCACACTGGGGGACAACAGTTA
 GAAATGACTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGTACCGCATGGTACAGTGTGAAAACTCCGGTGGTGTGAGATGGATCCG
 CGTCTGATTAGCCAGTTGGCGGGTAAACGGCCACCAAAGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACAT
 TGGGACTGAGACACGGCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCG
 ACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCCGGTATGTAAGCTCTATCAGCAGGGAAGATAATGACGGTACCTGACTAAGAAGC
 CCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCG
 TAGACGGCATGGCAAGTCTGAAGTGAAAAACCGAGGCTCAACCCTGGGACTGCTTTGGAAACTGTCAAGCTAGAGTGCAG
 GAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTG
 GACTGTAAGTACGTTGAGGCTCGAAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATG
 AGTGCTAGGTGTTGGGGGGCAAAGCCCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAATAAGCACTCCACCTGGGGAGTACGTTCCGAA
 GAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACC
 TACCAAGTCTTGACATCCTCTTGACCGCGGTGTAACGGCGCCTTTCTTCGGGACAAGAGAGACAGGTGGTGCATGGTTG
 TCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTAGTAGCCAGCATTAAAGATG

40

50

GGCACTCTAGGGAGACTGCCAGGGACAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGATTTGGG
 CTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAAGCGACCCTGCGAAGGTGAGCAAATCTCAAAAAATAACGTCCCAGTT
 CGGACTGTAGTCTGCAACCCGACTACACGAAGCNGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTGCGGGTGAATACGNTC
 CCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTCAGCAACGNCCGAAGTCAGTGACCCAACCGAAAGGAGGGAGN
 TGCNGAAGNNGNNNNN

【 0 2 7 7 】

配列番号25 株25 >1F3_27Fmod-PREMIX.fasta

AGTTTGANNNTTGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGCAAGTCGAGCGAAGCGCTGTTTTCAGAATCTT
 CGGAGGAAGAGGACAGTGAAGTGAAGCGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGCAACCTGCCTCATACAGGGGGATAACAGTT
 AGAAAAGACTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGGACCGCATGGTGTAGTGTGAAAAACTCCGGTGGTATGAGATGGACCC
 CGTCTGATTAGGTAGTTGGTGGGGTAAAGGCCACCAAGCCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGAGGGTGACCGGCCACA
 TTGGGACTGAGACACGGCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACCCCTGATGCAGC
 GACGCCGCGTGAAGGAAGAAGTATTTCCGGTATGTAACCTTCTATCAGCAGGGGAAGAAGATGACGGTACCTGAGTAAGAAG
 CACCGGCTAAATACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTATGGTGAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGC
 GTAGACGGATAGGCAAGTCTGGAGTGAAGAACCCAGGGCTCAACTCTGGGACTGCTTTGGAAACTGCAGATCTGGAGTGCC
 GGAGAGGTAAGCGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACT
 GGACGGTGAAGTGAAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGAT
 GACTACTAGGTGTCCGGTGTCAAAGCACATCGGTGCCGACGAAACGCAATAAGTAGTCCACCTGGGGAGTACGTTCCGA
 AGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACC
 TTACCTGGTCTTGACATCCGGATGACGGGCGAGTAATGTCGCCGTCCCTTCGGGGCATCCGAGACAGGTGGTGCATGGTT
 GTCGTACAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTATCTTCAGTAGCCAGCATATAAGG
 TGGCACTCTGGAGAGACTGCCAGGGGAAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGGCCAG
 GGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGGGAAGCGAGAGGGTGACCTGAAGCGAATCCCAAAAAATAACGTCTCAG
 TTCGATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGGATCAGCATGCCGCGGTGAATACGT
 TCCCGGTCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATGGGAGTCAGTAACGCCCGAAGCCANTGACCCAACCTTAGAGGAGGG
 AGNNNNNNNNNNNNNN

10
20

【 0 2 7 8 】

配列番号26 株26 1A1_27Fmod-PREMIX_Length_998

AGTTTGATTATGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCATGCCTAATACATGCAAGTCGAACGAAGTTTTGAGGAAGCTTGCTT
 CCAAAGAGACTTAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTAGGTAACCTGCCCATGTGTCCGGGATAACTGCTGGAAACGGTA
 GCTAAAACCGGATAGGTATACAGAGCGCATGCTCAGTATATTAAGCGCCCATCAAGGCGTGAACATGGATGGACCTGCG
 GCGCATTAGCTAGTTGGTGAAGTAACGGCCACCAAGGCGATGATGCGTAGCCGGCTGAGAGGGTAAACGGCCACATTG
 GGACTGAGACACGGCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATTTTCGTCAATGGGGGAAACCCCTGAACGAGCAAT
 GCCGCGTGAAGTGAAGAAAGTCTTCGGATCGTAAAGCTCTGTTGTAAGTGAAGAACGGCTCATAGAGGAAATGCTATGGGA
 GTGACGGTAGCTTACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGG
 AATCATTGGGCGTAAAGGGTGCGTAGGTGGCGTACTAAGTCTGTAGTAAAAGGCAATGGCTCAACCATTGTAAGCTATGG
 AAAGTGGTATGCTGGAGTGCAGAAGAGGGCGATGGAATTCATGTGTAGCGGTAATAATGCGTAGATATATGGAGGAACAC
 CAGTGGCGAAGGCGTGCCTGGTCTGTAAGTACACTGAGGCACGAAAGCGTGGGGAGCAAATAGGATTAGATACCCTA
 GTAGTCCACGCCGTAACGATGAGAACTAAGTGTGGAGGAATTCAGTGCTGCAGTTAACGCAATAAGTTCTCCGCTGG
 GGAGTATGCACGCAAGTGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGCCCGCACAAGCGGTGGAGTATGTGGTTTTAATTCGAAG
 CAACGCGAAGAACCCTTACCAGGCCTTACATGGAAACAAATACCCTAGAGATAGGGGGATAATTATGGATCACACAGGTG
 GTGCATGGTTGTCGTACGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGTGCGATGTTACCA
 GCATCAAGTTGGGACTCATGCGAGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCT
 TATGGCCTGGGCTACACACGTACTACAATGGCGACCACAAAAGAGCAGCGACACAGTGTGTAAGCGAATCTCATAAAGG
 TCGTCTCAGTTCGGATTGAAGTCTGCAACTCGACTTCATGAAGTCGGAATCGCTAGTAATCGCAGATCAGCATGCTGCGG
 TGAATACGTTCTCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAACCATGGGAGTCAGTAATACCCGAAGCCGGTGGCATAACCN
 TAAAGNNNNNNCCNNNNNNNA

30
40

【 0 2 7 9 】

配列番号27 1 6 S R N A 配列は、LN998073に対応する。

配列番号28 1 6 S R N A 配列は、KR822463に対応する。

50

- 配列番号29 1 6 S R N A 配列は、CP011531に対応する。
- 配列番号30 1 6 S R N A 配列は、NR112945に対応する。
- 配列番号31 1 6 S R N A 配列は、KM098109に対応する。
- 配列番号32 1 6 S R N A 配列は、NR113078に対応する。
- 配列番号33 1 6 S R N A 配列は、NR041464に対応する。
- 配列番号34 1 6 S R N A 配列は、LT223566に対応する。
- 配列番号35 1 6 S R N A 配列は、NR112835に対応する。
- 配列番号36 1 6 S R N A 配列は、NR113248に対応する。
- 配列番号37 1 6 S R N A 配列は、NR041342に対応する。
- 配列番号38 1 6 S R N A 配列は、NR112933に対応する。
- 配列番号39 1 6 S R N A 配列は、NR112893に対応する。
- 配列番号40 1 6 S R N A 配列は、HE974918に対応する。
- 配列番号41 1 6 S R N A 配列は、NR043016に対応する。
- 配列番号42 1 6 S R N A 配列は、AB618791に対応する。
- 配列番号43 1 6 S R N A 配列は、AB215083に対応する。
- 配列番号44 1 6 S R N A 配列は、NR112935に対応する。
- 配列番号45 1 6 S R N A 配列は、AB249652に対応する。
- 配列番号46 1 6 S R N A 配列は、NR113076に対応する。
- 配列番号47 1 6 S R N A 配列は、NR112944に対応する。
- 配列番号48 1 6 S R N A 配列は、JX519760に対応する。
- 配列番号49 1 6 S R N A 配列は、AJ311620に対応する。
- 配列番号50 1 6 S R N A 配列は、EF564278に対応する。
- 配列番号51 1 6 S R N A 配列は、KT156811に対応する。
- 配列番号52 1 6 S R N A 配列は、HM008265に対応する。

10

20

【 0 2 8 0 】

着目した追加の配列は、以下に提供される：

配列番号54 H81A6_16S_リボソーム R N A

```
CGAAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTGACAGAATGCTTAACACATGCAAGTCTACTTGATCCTTCGGGTGAAG
GTGGCGGACGGGTGAGTAAACGCGTAAAGAACTTGCCTTACAGACTGGGACAACATTTGGAAACGAATGCTAATACCGGAT
ATTATGATTGGGTGCGCATGATCTGATTATGAAAGCTATATGCGCTGTGAGAGAGCTTTGCGTCCCATTAGTTAGTTGGTG
AGGTAACGGCTCACCAAGACGATGATGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGAACGGCCACAAGGGGACTGAGACACGGCCCTT
ACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGGACAATGGACCAAAAAGTCTGATCCAGCAATTCTGTGTGCACGAAGAAG
TTTTTCGGAATGTAAAGTGCTTTTCAGTTGGGAAGAAGTCAGTGACGGTACCAACAGAAGAAGCGCAGCGCTAAATACGTGC
CAGCAGCCGCGTAATACGTATGTCGCAAGCGTTATCCGGATTTATTGGGCGTAAAGCGCGTCTAGGCGGCTTAGTAAGT
CTGATGTGAAAATGCGGGGCTCAACCCCGTATTGCGTTGGAAAAGTCTAAACTAGAGTACTGGAGAGGTAGGCGGAACTA
CAAGTGTAGAGGTGAAAATTCGTAGATATTTGTAGGAATGCCGATGGGGAAGCCAGCCTACTGGACAGATACTGACGCTAA
AGCGCGAAAAGCGTGGGTAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGATTACTAGGTGTTGGGGG
TCGAACCTCAGCGCCAAAGCTAACGCGATAAGTAATCCGCCCTGGGAGTACGTACGCAAGTATGAAACTCAAAGGAATTG
ACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTTAATTCGACGCAACGCGAGGAACCTTACCAGCGTTTGACATCCCAA
GAAGTTAACAGAGATGTTTTCGTGCCTCTTCGAGGAACTTGGTGACAGGTGGTGCATGGCTGTGTCAGCTCGTGTGCGT
GAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTTTCGTATGTTACCATCATTAAGTTGGGGACTCATGCGAGACT
GCCTGCGATGAGCAGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCTTATACGCTGGGCTACACACGTGCTACAA
TGGGTAGTACAGAGAGCTGCAAACCTGCGAGGGTAAGCTAATCTATAAACTATTCTTAGTTCGGATTGTACTCTGCAA
CTCGAGTACATGAAGTTGGAATCGTAGTAATCGCAAATCAGCTATGTTGCGGTGAATACGTTCTCGGGTCTTGACACA
CCGCCCGTCACACCACGAGAGTTGGTTGCACCTGAAGTAACAGGCCTAACCGTAAGGAGGGATGTTCCGAGGGTGTGATT
AGCGATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTATCCGTACGGGAACGTGCGGATGGATCACCTCCTT
```

30

40

【 0 2 8 1 】

配列番号55 H82F11_16S_リボソーム R N A

```
CGAAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCGACAGGCTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCATCATGGTAAGTAG
CAATACTTATTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGCAACTTACCTATCAGAGGGGGATAGCCCGGCGAA
```

50

AGTCGGATTAATACTCCATAAAAACAGGGGTTCCGCATGGGACTATTTGTTAAAGATTCATCGCTGATAGATAGGCATGCG
 TTCCATTAGGCAGTTGGCGGGGTAAACGGCCACCAAACCGACGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCCACATTG
 GTACTGAGACACGGACCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGCCGAGAGGCTGAACCAGCCAA
 GTCGCGTGAAGGATGAAGGATCTATGGTTTGTAACTTCTTTTATAGGGGAATAAAGTGTGGGACGTGTTCCATTTTGT
 TGTACCCTATGAATAAGCATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGATGCGAGCGTTATCCGGATTTA
 TTGGGTTTAAAGGTGCGTAGGTGGTAATTTAAGTCAGCGGTGAAAGTTTGTGGCTCAACCATAAAAATTGCCGTTGAAAC
 TGGGTTACTTGAGTGTGTTTGTAGGTAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCATAGATATCACGCAGAACTCCAAT
 TGCGAAGGCAGCTTACTAAACCATAACTGACACTGAAACACGAAAGCGTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAG
 TCCACGCAGTAAACGATGATTACTAGGAGTTTGCATACACAGTAAGCTCTACAGCGAAAGCGTTAAGTAATCCACCTGG
 GGAGTACGCCGGCAACGGTAAAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATG
 ATACGCGAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGTAGTCAGACCCGACCTTGAAAAGAGGTTTTCTAGCAATAGCTGATTACGAG
 GTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCCTTATCACTAGTTA
 CTAACAGTTAAGCTGAGGACTCTGGTGAGACTGCCAGCGTAAGCTGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCAGC
 GCCCTTACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCATGGACAAAAGGGCAGCTACCTGGCGACAGGATGCTAATCTCTA
 AACCATGTCTCAGTTCGGATCGGAGTCTGCAACTCGACTCCGTGAAGCTGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGG
 CGCGGTGAATACGTTCCGGGGCCTTGTACACACCGCCGTCAAGCCATGGGAGCCGGGGGTACCTGAAGTCGTAACCCG
 AAGGATCGGCCTAGGGTAAAACCTGGTGACTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACAC
 CTCCTT

10

【 0 2 8 2 】

配列番号56 H82A6_16S_リボソーム R N A

20

AATAAAGATTAATTGGTAAAGGATGGGGATGCGTCCCATTAGCTTGTGGCGGGTAACGGCCACCAAGGCGACGATGG
 GTAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGAAGTGAAGACACGGTCCAAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAAT
 ATTGGTCAATGGGCGGAGCCTGAACCAGCCAAGTAGCGTGAGGAGCAGCGCCCTACGGGTTGTAAACTCCTTTTATAA
 GGGGATAAAGTTGGCCATGTATGGCCATTTGCAGGTACCTTATGAATAAGCATCGGCTAATTCGTGCCAGCAGCCGCGG
 TAATACGGAAGATGCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGGCAGTCAAGTCAGCGGTCAAAT
 GGCGCGCTCAACCGCGTTCCGCCGTTGAAACTGGCAGCCTTGTAGTATGCACAGGGTACATGGAATTCGTGGTGTAGCGG
 TGAAATGCTTAGATATCACGAGGAACTCCGATCGCGCAGGCATTGTACCGGGGCATTACTGACGCTGAGGCTCGAAGGTG
 CGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCGCACAGTAAACGATGAATGCCCGCTGTGCGCGACATAGTGTGCGC
 GGCCAAGCGAAAGCGTTAAGCATTCCACCTGGGGAGTACGCCGGCAACGGTAAAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGC
 ACAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTGAATCGCAGGTGCATGGGCCGG
 AGACGGCCCTTTCCTTCGGGACTCCTGCGAAGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTGCGCTTAAGT
 GCCATAACGAGCGCAACCCCTCCCCAGTTGCCACCGGGTAATGCCGGCACTTTGGGGACACTGCCACCGCAAGGTGC
 GAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCAGCGCCCTTACGTCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGGGGGTACAGAGG
 GCCGTGCCCGGTGACGGTTGGCCAATCCCTAAAACCCCTCAGTTCGGACTGGAGTCTGCAACCCGACTCCACGAAGC
 TGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCGTCAAGCCAT
 GAAAGCCGGGGTGCTGAAAGTCCGTGACCGCGAGGGTCGGCCTAGGGTAAAACCGGTGATTGGGGCTAAGTCGTAACAA
 GGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCTCCTTT

30

【 0 2 8 3 】

配列番号57 H82G9_16S_リボソーム R N A

40

CGAAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCGACAGGCTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCACAGGTAGCAA
 TACCGGTGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACCGTATGCAACTTGCTATCAGAGGGGGATAACCCGGCGAAAGTCGG
 ACTAATACCGCATGAAGCAGGGGCCCGCATGGGGATATTTGCTAAAGATTCATCGCTGATAGATAGGCATGCGTTCCAT
 TAGGCAGTTGGCGGGTAAACGGCCACCAAACCGACGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGGTACTG
 AGACACGGACCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGCCGAGAGGCTGAACCAGCCAAGTCGCG
 TGAGGGATGAAGTTCTATGGATCGTAAACCTCTTTTATAAGGAATAAAGTGCGGGACGTGTCCCGTTTTGTATGTACC
 TTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGGGT
 TTAAGGGTGCCTAGGCGGCTTTTAAAGTCAGCGGTGAAAGTCTGTGGCTCAACCATAAGAATTGCCGTTGAAACTGGGGG
 GCTTGAGTATGTTTGTAGGCAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCATAGATATCACGCAGAACCCTGATTGCGAA
 GGCAGCCTGCCAAGCCATTACTGACGCTGATGCACGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACG
 CAGTAAACGATGATCACTAGCTGTTTGCATACACTGTAAGCGGCACAGCGAAAGCGTTAAGTATCCACCTGGGGAGTA

50

CGCCGGCAACGGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGATACGC
 GAGGAACCTTACCCGGGTTTGAACGCATTCGGACCGAGGTGAAAACACCTTTTTCTAGCAATAGCCGTTTTCGAGGTGCTG
 CATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCCTTGCCACTAGTTACTAACA
 GGTAAAGCTGAGGACTCTGGTGGGACTGCCAGCGTAAGCTGCGAGGAAGGCGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCCTT
 ACATCCGGGGCGACACACGTGTTACAATGGCGTGACAAAAGGGAAGCCACCTGGCGACAGGGAGCGAATCCCCAAACAC
 GTCTCAGTTCGGATCGGAGTCTGCAACCCGACTCCGTGAAGCTGGATTTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCGGT
 GAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGGGAGCCGGGGTACCTGAAGTCCGTAACCGCGAGGAT
 CGGCTAGGGTAAAACTGGTGACTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCTCCTT
 T

【 0 2 8 4 】

10

配列番号58 H81E7_16S_リボソーム R N A

ATGGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCGGCAGGCCTAACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCGGGATTGAAG
 CTTGCTTCAGTTGCCGGCGACCGGCGCACGGGTGCGTAACGCGTATGCAACCTACCCATAACAGGGGGATAACACTGAGA
 AATCGGTAATAATCCATAACATCAAGAGGGGCATCCCTTTTTGGTTGAAAACCTCCGGTGGTTATGGATGGGCATGCGT
 TGTATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATACATAGGGGGACTGAGAGGTTAACCCCCACATTGG
 TACTGAGACACGGACCAAACCTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGACGCAAGTCTGAACCAGCCATG
 CCGCGTGCAGGATGACGGCTCTATGAGTTGTAACCTGCTTTTGTACGAGGGTAAACCCGGATACGTGTATCCGGCTGAAA
 GTATCGTACGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATTCAAGCGTTATCCGGATTTAT
 TGGGTTTAAAGGGTGCGTAGGCGGTTTGATAAGTTAGAGGTGAAAATACCGGTGCTTAACACCGGAACTGCCTCTAATACT
 GTTGAGCTAGAGAGTAGTTGCGGTAGGCGGAATGTATGGTGTAGCGGTGAAATGCTTAGAGATCATACAGAACACCGATT
 GCGAAGGCAGCTTACCAAACCTATATCTGACGTTGAGGCACGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATAACCTGGTAGT
 CCACGCAGTAAACGATGATAACTCGCTGTCGGCGATACACAGTCGGTGGCTAAGCGAAAGCGATAAGTTATCCACCTGGG
 GAGTACGTTCCGAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTCGATGA
 TACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAAAGTTACTGACGATTCTGAAAACAGGATTTCCCTTCGGGGCAGGAACTAGGT
 GCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGGTTAAGTCCCATAACGAGCGCAACCCCTACCGTTAGTTGCC
 ATCAGGTCAAGCTGGGCACTCTGGCGGGACTGCCGGTGTAAAGCCGAGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGC
 CCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGTAGGTACAGAGGGCAGCTACCCAGTGATGGGATGCGAATCTCGAAA
 GCCTATCTCAGTTCGGATTGGAGGCTGAAACCCGCCTCCATGAAGTTGGATTTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCG
 CGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGGAAGCTGGGGGTGCCTGAAGTTCGTGACCGCAA
 GGAGCGACCTAGGGCAAACCGGTGACTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCT
 CCTTT

20

30

【 0 2 8 5 】

配列番号59 H81C1_16S_リボソーム R N A

TATTGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGTATGCTTAACACATGCAAGTCGAACGAGAAGGTTTTGATG
 GATCCTTCGGGTGATATCAGAACTGAAAAGTGGCGAACGGGTGAGTAACCGGTGGTAACCTGCCCTATGAAAAGGAATA
 GCCTCGGGAAACTGGGAGTAAAGCCTTATATTATGGTTTTGTCGATGGCAAGATCATGAAAACCTCCGGTGCCATAGGAT
 GGACCCGCTCCCATTAGCTAGTTGGTGAGATAACAGCCACCAAGGCGACGATGGGTAACCGGTCTGAGAGGGCGAACG
 GTCACACTGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCGCAATGGGGGCAACCCCTGA
 CGCAGCAATACCGCGTGAGTGAAGAAGGTTTTCGGATCGTAAAGCTCTGTTATTGGGGAAGAAGAATGACGGTACCCAAT
 GAGGAAGTCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGTAGGGGACAAGCGTTGTCCGGAATGACTGGGCGTAA
 AGGGCGGTAGGCGGTCTATTAAGTCTGATGTGAAAAGGTACCGGCTCAACCGGTGAAGTGCATTGGAAAACCTGGTAGACTT
 GAGTATTGGAGAGGCAAGTGGAAATCCTAGTGTAGCGGTGAAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCG
 GCTTGTGACAAAATACTGACGCTGAGGTGCGAAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATTAGATAACCTGGTAGTCCACGCCGT
 AAACGATGAATGCTAGGTGTTGGGGAAACTCAGTGCCGAGTTAACAACAATAAGCATTCCGCCCTGGGGAGTACGACCGCA
 AGGTTGAAAACCTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCAGCGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACC
 TTACCAGGTCTTGACATCCTCTGACGAGCCTAGAGATAGGAAGTTTCCCTTCGGGAACAGAGAGACAGGTGGTGCATGGTT
 GTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTGCCCTTATAGTTGCCAGCATTAAAGTT
 GGGCACTCTAGAGGGACTGCCGTAGACAATAACGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACCTGG
 GCTACACACGTGCTACAATGGTCTGAACAGAGGGCCGCGAAGCCGCGAGGTGAAGCAAATCCCTTAAAACAGATCCCAGT
 TCGGATTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCATGAAGTTGGAGTTGCTAGTAATCGCGGATCAGAATGCCGCGGTGAATGCGTT

40

50

CCCGGGTCTTGTACACACCCGCCGTCACACCACGAGAGTTGGCAACACCCGAAGCCTGTGAGAGAACCGTAAGGACTCAG
CAGTCGAAGGTGGGGCTAGTAATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTT
T

【 0 2 8 6 】

配列番号60 H81B11_16S_リボソーム R N A

ATGAAGAGTTTGTATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCATGGTCTTAG
CTTGCTAAGGCTGATGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAACCTGCCGTCTACTCTTGCCAGCCTTCTGA
AAGGAAGATTAATCCAGGATGGGATCATGAGTTCACATGTCCGCATGATTAAGGTATTTTCCGGTAGACGATGGGGATG
CGTTCCATTAGATAGTAGGCGGGGTAACGGCCACCTAGTCAACGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACAT
TGAACTGAGACACGGTCCAACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGGCGATGGCCTGAACCAGCC
AAGTAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACCTCTTTTATAAAGGAATAAAGTCGGGTATGCATACCCGTTTG
CATGTACTTTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATT
TATTGGGTTTAAAGGGAGCGTAGATGGATGTTTAAAGTCAGTTGTGAAAGTTTTCGGCTCAACCGTAAAAATTGCAGTTGAT
ACTGGATGTCTTGAGTGCAGTTGAGGCAGGCGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCTTAGATATCACGAAGAACTCCG
ATTGCGAAGGCAGCTGCTAAGCTGCAACTGACATTGAGGCTCGAAAAGTGTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGT
AGTCCACACGGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACGGCAAGCGGCCAAGCGAAAGCGTTAAGTATTCCACCT
GGGGAGTACGCCGGCAACGGTGAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGA
TGATACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTAAATTGCACTCGAATGATCCGGAAACGGTTCAGCTAGCAATAGCGAGTGTGA
AGGTGCTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCCTTGTGTCAGT
TACTAACAGGTGATGCTGAGGACTCTGACAAGACTGCCATCGTAAGATGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCA
CGGCCCTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAGGGCCGCTACCACCGGAGTGGATGCCAATCCC
TAAAACCCCTCTCAGTTCGGACTGGAGTCTGCAACCCGACTCCACGAAGCTGGATTTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCAC
GGCGCGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCCGCCGTCAGCCATGGGAGCCGGGGGTACCTGAAGTGCGTAAAC
GCGAGGATCGCCCTAGGGTAAAACCTGGTACTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAAC
ACCTCCTT

10

20

【 0 2 8 7 】

配列番号61 H81H9_16S_リボソーム R N A

CGAAGAGTTTGTATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCGACAGGCTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCAGGAAGTAGCA
ATACTTTGCTGGCGACCGGCGCACGGGTGAGTAACGCGTATGCAACCTACCTATCAGAGGGGGATAACCCGGCGAAAGTC
GGACTAATACCGCATAAAACAGGGGTCCCGCATGGGAATATTTGTTAAAGATTTATTGCTGATAGATGGGCATGCGTTCC
ATTAGATAGTTGGTGAAGTAAACGGCTCACCAAGTCTTCGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCCACTGGTAC
TGAGACACGGACCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGAGGAATATTGGTCAATGGGCGAGAGCCTGAACCAGCCAAGTCG
CGTGAAGGATGAAGGATCTATGGTTCGTAACCTCTTTTATAGGGGAATAAAGTGCAGGACGTGTCTGTTTTGTATGTA
CCCTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTATTGG
GTTTAAAGGGTGCAGTGGTGGCTTTTTAAGTCAGCGGTGAAAGTTTGTGGCTCAACCATAAAAATTGCCGTTGAAACTGGA
GGGCTTGAGTATATTTGAGGTAGGCGGAATGCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCATAGATATCACGCAGAACTCCAATTGCG
AAGGCAGCTTACTAACTATAACTGACACTGAAGCACGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCA
CGCAGTAAACGATGATTACTAGGAGTTTGCATACACAGTAAGCTCTACAGCGAAAGCGTTAAGTAATCCACCTGGGGAG
TACGCCGGCAACGGTGAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAAATTCGATGATAC
GCGAGGAACCTTACCCGGTGTGAACTGTAAGTTGACCGGAGTGAAACACTCTTTCTAGCAATAGCAATTTACGAGGTGC
TGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTCGGCTTAAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCCTTATCTTTAGTTACTAA
CAGGTCGAGCTGAGGACTCTAAAGAGACTGCCAGCGTAAGCTGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCCC
TTACATCCGGGGCGACACAGTGTACAATGGTGGGGACAAAGGGCAGCTACCTGGCGACAGGATGCTAATCTCCAAACC
CCATCTCAGTTCGGATCGAAGTCTGCAACCCGACTTCGTGAAGCTGGATTTCGCTAGTAATCGCGCATCAGCCATGGCGCG
GTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCCGCCGTCAGCCATGGGAGTTGGGGGTACCTAAAGTCCGTAACCGCAAGG
ATCGGCTAGGGTAAAACCGATGACTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCTCC
TTT

30

40

【 0 2 8 8 】

配列番号62 H82B1_16S_リボソーム R N A

AATGAAGAGTTTGTATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGCCCTAACACATGCAAGTCGAACGGAGCTGTTTTCTCT

50

GAAGTTTTTCGGATGGAAGAGAGTTCAGCTTAGTGCGCAACGGGTGAGTAACACGTGAGCAACCTGCCTTTTCAGTGGGGGA
 CAACATTTGAAAACGAATGCTAATACCGCATAAGACCACAGTGTGCGATGGCACAGGGGTCAAAGGATTTATCCGCTGAA
 AGATGGGCTCGCGTCCGATTAGCTAGATGGTGAAGTAACGGCCACCATGGCGACGATCGGTAGCCGGACTGAGAGGTTG
 AACGGCCACATTTGGGACTGAGACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGGAAACC
 CTGATGCAGCGACGCCGCTGGAGGAAGAAGTCTTCGGATTGTAACCTCCTGTCCCAGGGGACGATAATGACGGTACCC
 TGGGAGGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAAAACGTAGGGTGAAGCGTTGTCCGGAATTAAGTGGGTG
 TAAAGGGAGCGCAGGCGGATTGGCAAGTTGGGAGTAAAATCTATGGGCTCAACCCATAAATTGCTTTCAAACTGTGAGT
 CTTGAGTGGTGTAGAGGTAGGCGGAATTTCCCGGTGTAGCGGTGGAATGCGTAGATATCGGGAGGAACACCAGTGGCGAAG
 GCGGCCTACTGGGCACTAACTGACGCTGAGGCTCGAAAAGCATGGGTAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCATGC
 CGTAAACGATGATTACTAGGTGTGGGAGGATTGACCCCTTCCGTGCCGAGTTAACACAATAAGTAATCCACCTGGGGAG
 TACGACCGCAAGGTTGAAAACCTAAAAGAAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCAGTGGAGTATGTGGTTTAATTCGAAGCAAC
 GCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGGATGCATACCTAAGAGATTAGGGAAGTCCTTCGGGACATCCAGACAGGTGG
 TGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGCGTAGATGTTGGGTTAAGTCCCAGCAACGAGCGCAACCCCTTATCGTTAGTTACTAC
 GCAAGAGGACTCTAGCGAGACTGCCGTTGACAAAACGGAGGAAGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTTATGAC
 CTGGGCTACACACGTACTACAATGGCTATTAACAGAGAGAAGCGATACCGCGAGGTGGAGCAAACCTCACAAAAATAGTC
 TCAGTTCGGATCGCAGGCTGCAACCCGCTGCGTGAAGCCGGAATTGCTAGTAATCGCGGATCAGCATGCCCGGTGAAT
 ACGTTCGCGGCTTGTACACACCGCCGTCACACCATGAGAGCCGGGGGACCCGAAGTCGGTAGTCTAACCGCAAGGA
 GGACGCCCGGAAGGTA AAACTGGT GATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACC
 TCCTTT

10

【 0 2 8 9 】

20

配列番号63 H82G1_16S_リボソームRNA

ATGAAGAGTTTTGATCCTGGCTCAGGATGAACGCTAGCTACAGGCTTAACACATGCAAGTCGAGGGGCAGCATGAACTTAG
 CTTGCTAAGTTTATGCGGACCGGCGCACGGGTGAGTAACACGTATCCAACCTGCCGATGACTCGGGGATAGCCTTTTCGA
 AAGAAAGATTAATACCCGATGGCATAAGTTCTTCCGCATGGTGGAACTATTAAGAATTTCCGGTCATCGATGGGGATGCGT
 TCCATTAGGTTGTTGGCGGGTAACGGCCACCAAGCCTTCGATGGATAGGGGTTCTGAGAGGAAGGTCCCCACATTGG
 AACTGAGACACGTCAAAACCTCTACGGGAGGCAGCAGTGAAGAAATATTGGTCAATGGACGAGAGTCTGAACCAGCCAAG
 TAGCGTGAAGGATGACTGCCCTATGGGTTGTAACCTTCTTTTATACGGGAATAAAGTGAAGGCAGTGTGCCCTTTTGTAT
 GTACCGTATGAATAAGGATCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGATCCGAGCGTTATCCGGATTTAT
 TGGGTTTAAAGGGAGCGTAGGCGGACGCTTAAGTCAGTTGTAAAAGTTTGGCGCTCAACCGTAAAATTGCAAGTTGATACT
 GGGTGTCTTGAGTACAGTAGAGGACGGCGGAATTCGTGGTGTAGCGGTGAAATGCTTAGATATCACGAAGAAGTCCGATT
 GCGAAGGCAGCCTGCTGGACTGTAACCTGACGCTGATGCTCGAAAAGTGTGGGTATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGT
 CCACACAGTAAACGATGAATACTCGCTGTTTTCGATATACAGTAAGCGGCCAAGCGAAAAGCGTTAAGTATCCACCTGGG
 GAGTACGCCGCAACGTTGAAAACCTAAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGAGGAACATGTGGTTTAATTTCGATGA
 TACGCGAGGAACCTTACCCGGGCTTGAATTGCAACTGAATGATGTGGAGACATGTCAGCCGCAAGGCAGTTGTGAAGGTG
 CTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGCCGTGAGGTGTGCGCTTAAGTGCCATAACGAGCGCAACCCCTTATCGATAGTTACCA
 TCAGGTGATGCTGGGACTCTGTGAGACTGCCGTCGTAAGATGTGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCAGCACGGCC
 CTTACGTCCGGGGCTACACACGTGTTACAATGGGGGTACAGAAGGCAGCTACACGGCGACGTGATGCTAATCCCGAAAAG
 CCTCTCTCAGTTCGATTGGAGTCTGCAACCCGACTCCATGAAGCTGGATTGCTAGTAATCGCGCATCAGCCACGGCGC
 GGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAAGCCATGAAAAGCGGGGGTACCTGAAGTGCCTAACCGCAAG
 GAGCGCCCTAGGGTAAAACCTGGT GATTGGGGCTAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGAACACCTC
 CTT

30

40

【 0 2 9 0 】

配列番号64 H82G5_16S_リボソームRNA

ATTGGAGAGTTTATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCCTAACACATGCAAGTCGAACGGAGAATTTTATTTT
 GGTAGAATTCTTAGTGCGAACGGGTGAGTAACGCGTAGGCAACCTACCCTTTAGACGGGGACAACATTCCGAAAAGGAGT
 GCTAATACCGGATGTGATCATCTTGCCGCATGGCAGGATGAAGAAAAGATGGCCTCTACAAGTAAGCTATCGCTAAAGGAT
 GGGCCTGCGTCTGATTAGCTAGTTGGTAGTGAACGACTACCAAGGCGATGATCAGTAGCCGGTCTGAGAGGATGAACG
 GCCACATTTGGGACTGAGACACGGCCAAAACCTCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAAGTCTGA
 CGGAGCAACGCCGCGTGAAGGATTTTCGGTCTGTAAGCTCTGTTGTTTATGACGAACGTGCAAGTGTGTGAACA
 ATGCATTGCAATGACGGTAGTAAACGAGGAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCGAG

50

CGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGAGCATGTAGGCGGCTTAATAAGTCGAGCGTGAAAATGCGGGGCTCAACCCCGT
 ATGGCGCTGGAAACTGTTAGGCTTGAGTGCAGGAGAGGAAAGGGAAATCCAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTG
 GGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGCCTTTCTGGACTGTGTCTGACGCTGAGATGCGAAAGCCAGGGTAGCGAACGGGATT
 AGATACCCCGGTAGTCTTGGCCGTAACGATGGGTACTAGGTGTAGGAGGTATCGACCCCTTCTGTGCCGGAGTTAACGC
 AATAAGTACCCCGCTGGGAGTACGGCCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGACAAGCGGTGGAGT
 ATGTGGTTTAAATTCGACGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGGCTTGACATTGATTGAACGCTCTAGAGATAGAGATTTCCC
 TTCGGGGACAAGAAAACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTGACGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCG
 CAACCCCTATCCTATGTTACCAGCAAGTAAAGTTGGGGACTCATGGGAGACTGCCAGGGACAACCTGGAGGAAGGCGGGG
 ATGACGTCAAGTCATCATGCCCTTATGTCTTGGGCTACACACGTACTACAATGGTTCGAAACAGAGGGAAGCGAAGCCG
 CGAGGCAGAGCAAACCCAGAAACCCGATCTCAGTTCGGATCGCAGGCTGCAACCCGCTGCGTGAAGTCGGAATCGCTA
 GTAATCGCAGGTCAGCATACTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCGTCACACCACGAAAGTTGGTAA
 CACCCGAAGCCGGTGAAGTAACTATTAGGAGCCAGCCGCTAAGGTGGGGCCGATGATTGGGGTGAAGTCGTAACAAGG
 TAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTT

10

【0291】

本発明は、その出願において、以下の記載中に記述されるかまたは図面において説明される、構成の詳細および構成要素の配置に限定されない。本発明は他の態様が可能であり、様々な様式で実践または実行することができる。また、本明細書で使用される言葉遣いおよび専門用語は、記載を目的にしており、限定とは見なされるべきではない。「包含する(including)」、「含む(comprising)」、または「有する(having)」、「含有する(Containing)」、「伴う(involving)」、および本明細書におけるそれらの変形の使用は、その後

20

に列挙される項目およびそれらの等価物、ならびに追加の項目を網羅することを意味する。
 本明細書においてそのように定義されない限り、本開示に関連して使用される科学的および技術的な用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。さらに、文脈からそのように要求されない限り、単数形用語は複数形を包含し、複数形用語は単数形を包含する。本開示の方法および技法は、一般に当該技術分野において周知である従来の方法に従って実施される。一般に、本明細書に記載の生化学、酵素学、分子生物学および細胞生物学、微生物学、ウイルス学、細胞培養または組織培養、遺伝学ならびにタンパク質化学および核酸化学に関連して使用される命名法、ならびにそれらの技法は、当該技術分野においてよく知られており、一般的に使用される。本開示の方法および技法は、一般的に、当該技術分野において周知の従来の方法に従って、そしてそのように示されない限り、本明細書を通して引用および議論される種々の一般的なそしてより具体的な参考文献に記載されるとおりに実施される。

30

【0292】

本発明は、以下の例によってさらに説明されるが、これは決してさらなる限定として解釈されるべきものではない。本願を通して引用されたすべての参考文献(文献参考文献、発行された特許、公開された特許出願、および同時係属中の特許出願を包含する)の全内容は、とりわけ上記で参照される教示に関して、参照により本明細書に明確に組み込まれる。しかしながら、いかなる参考文献の引用も、その参考文献が先行技術であることを承認することを意図するものではない。

40

【0293】

例

例1: CD8+ T細胞を誘導する細菌カクテルの同定

常在性微生物叢を保有する、特定の病原体がない(SPF)条件下で飼育されたC57BL/6マウスは、豊富なIFN + CD8+ T細胞を有する一方で、無菌マウスの腸粘膜固有層中において著しく少ないIFN + CD8+ T細胞が見出された(図1を参照)。これは、腸管微生物叢がIFN + CD8+ T細胞の集積を誘導することを示している。IFN + CD8+ T細胞のサブセットもまた、CD103のみならずグランザイムBも発現し(図2Aを参照)、このことはサブセットが組織常在性記憶T細胞であったことを示唆している。図3Aは、Charles River Laboratories Inc.およびJapan SLC

50

Inc.から購入したSPF C57BL/6マウスにおいて、CLEA Japan Inc.から購入したSPF C57BL/6マウスおよびRIKENにおいて養育されたマウスと比較して、著しく小さい数のIFN + CD8 + T細胞が見出されたことを示す。Charles River Laboratories Inc.からのSPF C57BL/6マウスを同じケージにおいてCLEAマウスと共に収容した場合、Charles River Laboratories Inc.に由来するマウスにおいてIFN + CD8 + T細胞の増大が観察された(図4Aおよび4B)。この発見は、腸においてIFN + CD8 + T細胞を誘導および集積する特定の微生物種がマウス微生物叢に存在するという仮説を強く支持する。

【0294】

次に、ヒト腸管微生物叢がIFN + CD8 + T細胞を誘導することができる微生物を含有しているか調査した。糞便試料を、6名の健康なヒト志願者(A~F)から採取した。試料を、滅菌隔離飼育器中で飼育された無菌C57BL/6マウスに個別に経口投与した(1群あたり5または6匹のマウス)。糞便試料の経口接種の4週間後、マウスを屠殺し、そして小腸および結腸を回収し、そしてFACSによりIFN + CD8 + T細胞について調査した。

図5Aおよび5Bに示されるとおり、結腸のIFN + CD8 + T細胞は、ドナーBから採取された糞便試料を接種したマウスにおいて最も顕著に誘導された。ドナーBの糞便試料を接種したマウスのうち、我々は、IFN + CD8 + T細胞の最も高い頻度を呈するマウスを選択した(以後「マウスB#5」と呼ぶ)。IFN + CD8 + T細胞誘導を担う微生物を濃縮するために、盲腸内容物をマウスB#5から採取し、そして別の無菌マウスに接種した。次いで、マウスに、アンピシリン、メトロニダゾール、ストレプトマイシンまたはチロシンがありまたはなしの飲料水を経口投与した(1群あたり5匹のマウス)。代わりに、マウスB#5の盲腸内容物を3%クロロホルムで処置し、別の5匹の無菌マウス(「B#5+Chrolo」)に経口接種した。図6Aおよび6Bは、アンピシリン処置がマウスB#5微生物叢による結腸粘膜固有層IFN + CD8 + T細胞の誘導を増強した一方で、他の抗生物質処置またはクロロホルム処置は、マウスB#5微生物叢によるIFN + CD8 + T細胞の誘導能力を低減させたことを示す。

【0295】

図7Aおよび7Bは、マウスB#5微生物叢を接種し、抗生物質またはクロロホルムを用いて/用いずに処置されたマウスの腸内容物の操作上分類単位(OTU)分析を示す。盲腸内容物を最高頻度のIFN + CD8 + T細胞を示した2匹のB#5+AMPマウス(マウスB#5+AMP-2およびマウスB#5+AMP-3)から採取し、嫌気性チャンバー中で培養した。304個のコロニーを選び、16S rRNA遺伝子の配列決定は、26株が単離されたことを明らかにした。B#5+Chroloマウスの微生物叢に包含されていた(したがって、IFN + CD8 + T細胞の誘導には不要であると予測された)5つの株を除外した21株が、26株から選択された。21株の混合物を無菌マウスに経口接種し、IFN + CD8 + T細胞の強い誘導が観察された(図8Aおよび8B)。21株によって誘導されたIFN + CD8 + T細胞はまた、CD103も発現し、IFN + CD8 + T細胞の一部はグランザイムBも同様に発現した(図9Aおよび9B)。IFN + CD8 + T細胞と最も高い相関性を有する11株の混合物を同様にGFマウスに接種した。11株の混合物(11 mix)は、21株の混合物(21 mix)と比較しても、IFN + CD8 + T細胞の経口に強い誘導を示した(図10Aおよび10B)。11 mix中の各株に対して最も高い相関性を有する細菌種の同定を以下の表2に提供する。

【0296】

10

20

30

40

【表2】

表2: 11株の混合物

株#	配列番号	株ID	最も高い相同性をもつ種	16S遺伝子座のNCBIアクセッション#	NCBI 16S遺伝子座の配列番号
1	1	2G5	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	LN998073	27
2	2	1A6	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	KR822463	28
3	3	1B11	<i>Bacteroides dorei</i>	CP011531	29
4	4	2G1	<i>Bacteroides uniformis</i>	NR112945	30
5	5	2B1	<i>Subdoligranulum</i> sp.	KM098109	31
6	6	2A6	<i>Paraprevotella xylaniphila</i>	NR113078	32
7	7	2F11	<i>Parabacteroides johnsonii</i>	NR041464	33
8	8	1E7	<i>Alistipes</i> sp.	LT223566	34
9	9	1H9	<i>Parabacteroides gordonii</i>	NR112835	35
10	10	1C1	<i>Eubacterium limosum</i>	NR113248	36
11	11	2G9	<i>Parabacteroides distasonis</i>	NR041342	37

10

【0297】

20

例1A: 11株の混合物(組成物A)のさらなる特徴付け

表2の株は、16S配列の再配列決定により、および全ゲノム配列決定によりさらに特徴付けられた。さらなる特徴付けの結果は表3に見出される。

【表3】

表3: 11-mix(11株の混合物)のさらなる特徴付け

株#	配列番号	株ID	元の16S解析に基づく最も高い相同性をもつ種	NCBIアクセッション#	16S再配列決定に基づく最も高い相同性をもつ種	再配列決定の16S同一性(%)	全ゲノム配列決定(WGS)に基づき最も高い相同性をもつ種	WGS同一性(%)	WGS網羅範囲(%)	(最も)高い相同性をもつ代替の種
2	2	1A6	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	KR822463	<i>Fusobacterium varium</i>	99	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	93.2	78.6	
7	7	2F11	<i>Parabacteroides johnsonii</i>	NR041464	<i>Parabacteroides johnsonii</i>	99	<i>Parabacteroides johnsonii</i>	99.9	90.5	
6	6	2A6	<i>Paraprevotella xylaniphila</i>	NR113078	<i>Paraprevotella xylaniphila</i>	99	<i>Paraprevotella xylaniphila</i>	98.9	92.1	
11	11	2G9	<i>Parabacteroides distasonis</i>	NR041342	<i>Parabacteroides distasonis</i>	99	<i>Parabacteroides</i> sp. CAG.2	99.4	95.4	
8	8	1E7	<i>Alistipes</i> sp.	LT223566	<i>Alistipes senegalensis</i>	99	<i>Alistipes senegalensis</i>	98.7	72.2	<i>Alistipes timonensis</i>
10	10	1C1	<i>Eubacterium limosum</i>	NR113248	<i>Eubacterium limosum</i>	99	<i>Eubacterium limosum</i>	95	81	
3	3	1B11	<i>Bacteroides dorei</i>	CP011531	<i>Bacteroides dorei</i>	99	<i>Bacteroides dorei</i>	99.3	79.5	<i>Bacteroides fluxus</i>
9	9	1H9	<i>Parabacteroides gordonii</i>	NR112835	<i>Parabacteroides gordonii</i>	97	<i>Parabacteroides</i> sp. HG50025	90	50	
5	5	2B1	<i>Subdoligranulum</i> sp.	KM098109	<i>Gemingeria formicilis</i>	99	<i>Ruminococcaceae bacterium</i> cv2	99.2	73.9	<i>Ruthenibacterium lactatiformans</i>
4	4	2G1	<i>Bacteroides uniformis</i>	NR112945	<i>Bacteroides uniformis</i>	99	<i>Bacteroides</i> sp. D20	98.5	81	
1	1	2G5	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	LN998073	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	99	<i>Phascolarctobacterium</i> sp. CAG.207	99.2	87	

30

40

【0298】

例2: CD8 + T細胞を誘導する細菌カクテルのさらなる特徴付け

高頻度のIFN + CD8 + T細胞を示したB#5+AMPマウスの盲腸内容物から単離された26株を図11に示す。26株の中で、11株(「11 mix」)はIFN + CD8 + T細胞の頻度と正の相関があった。したがって、これらの11株をさらなる実験のために選択し、11株の混合物(「11-mix」)を無菌マウスに接種した(表2も参照)。11-mixでのコロナイゼーションは結腸IFN + CD8 + T細胞の強い誘導をもたらした

50

(図10A、10B、12A、および12B)一方で、他の10株(「10 mix」)は、11-mix(図12Aおよび12B)に誘導されるレベルと比較して、IFN + CD8 + T細胞を弱く誘導した。17のTreg誘導菌株(例として、WO2013/080561; Atarashi et al., Nature (2013) 500 (7461): 232-236; Narushima et al. Gut Microbes (2014)5(3): 333-339を参照)の混合物を接種したマウスは、IFN + CD8 + T細胞を集積しなかった(図12Aおよび12B)。

16SrRNA遺伝子配列を使用する系統発生的比較は、11株混合物(「11 mix」とも称される)は、7株のバクテロイド目(「7株」)および4株の非バクテロイド目: 2つのクロストリジウム目、1つのフソバクテリウム目および1つのセレノモナス目(「4株」)からなることを示した(図13および表4を参照)。

【0299】

4つの非バクテロイド菌株の混合物(「4 mix」)の接種は、11 mixでコロナイゼーションしたマウスで観察された結腸IFN + CD8 + T細胞のレベルに匹敵する、結腸IFN + CD8 + T細胞の強い集積をもたらした。対照的に、7つのバクテロイド菌株(「7-mix」)でのコロナイゼーションは、IFN + CD8 + T細胞を弱く誘導した(図14Aおよび14B)。

実験の繰り返しを図47に示すが、これは、11-mixが7-mixまたは4-mixのいずれかよりもより効果的であることを示す。図47に示される実験のデータは強い統計的支持を有する。

4 mix中の各株に対して最も高い相同性をもつ細菌種の同定は、以下の表4に提供される。

【表4】

表4: 4株の混合物

株#	配列番号	株ID	最も高い相同性をもつ種	16S遺伝子座のNCBIアクセッション#	NCBI 16S遺伝子座の配列番号
1	1	2G5	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	LN998073	27
2	2	1A6	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	KR822463	28
5	5	2B1	<i>Subdoligranulum</i> sp.	KM098109	31
10	10	1C1	<i>Eubacterium limosum</i>	NR113248	36

【0300】

例3: CD8 + T細胞を誘導する細菌カクテルの抗がん特徴

11 mixでのコロナイゼーションが抗がん免疫応答を増強し得るかを調査するために、皮下腫瘍モデルを使用した。SPFマウスを、- 第7日から第2日まで、飲料水を介して抗生物質の混合物(1g/L アンピシリン、0.5g/L バンコマイシン、1g/L メトロニダゾール、および1g/L ネオマイシン)で処置した。MC38結腸がん細胞株(マウスあたり 3×10^5 細胞)を、第0日においてマウスの右横腹に皮下注射した。抗生物質処置を第2日に停止し、第3日に11-mixと混合してまたは混合せずにSPFマウスからの糞微生物叢でマウスを強制飼養した。11-mix処置群については、実験の終了まで、週あたり2~3回、11 mixでマウスを強制飼養した。抗PD-1抗体(Ab)処置群については、第3、5および9日に200 μ gの抗PD1モノクローナルAb(クローンJ43)をマウスに腹腔内に注射した。腫瘍サイズを、キャリパーを使用して測定し、腫瘍体積を、長さ \times 幅 2×0.5 として決定した。

【0301】

11 mix単独(すなわち、抗PD1 Abなし)での処置は、MC38腫瘍成長を有意に抑制した(図15を参照)。11 mixと抗PD1 Abとの組み合わせは、腫瘍細胞の成長に対して最も強い抑制効果を示した(図15を参照)。11 mixおよび抗PD1 Abでの処置は、MC38腫瘍塊におけるIFN + CD8 + T細胞の上昇した集積をもたらし

10

20

30

40

50

た（図16Aおよび16Bを参照）。腫瘍中のIFN + CD8+ T細胞のサブセットは、MC38の免疫優性エピトープであるgp70p15E604-611（KSPWF TTL；配列番号53）に特異的なT細胞受容体を発現した（図17A）。さらに、IFN + CD8+ T細胞のサブセットは、CD44およびグランザイムBを発現し、これは腫瘍に集積したIFN + CD8+ T細胞が腫瘍特異的および記憶型の細胞傷害性CD8+ T細胞を包含することを示唆した（図17Aおよび17Bを参照）。IFN + CD4 T細胞に対する効果を図18に示す。

11 mixでの経口接種は、腫瘍抗原刺激がない場合でさえも、IFN 産生脾細胞の数の増大をもたらした（図19を参照）。これらの結果は、抗PD1 Abと組み合わせた、または組み合わせない、11 mixによる処置が、腫瘍細胞に应答するCD8 T細胞を全身的に活性化することを示す。

【0302】

例4：CTLA-4免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせにおける、CD8+ T細胞を誘導する細菌カクテルの抗がん特徴

免疫チェックポイント阻害剤CTLA4と組み合わせた11-mixによるコロナイゼーションが抗がん免疫応答を増強し得るかを調査するために、皮下腫瘍モデルを使用した（図24）。マウスを抗生物質の混合物で5日間（-第21日から-16日まで）処置し、これに続き2日の期間、抗生物質をウォッシュアウトした。MC38結腸がん細胞株（マウスあたり 3×10^5 細胞）を-第14日にマウスの右横腹部に皮下注射した。動物を無作為に以下の処置群に分けた：

群1：抗生物質なし、処置なし（MC38腫瘍モデルの標準的な進行についての参照を提供する）；

群2：抗生物質前処置、処置なし（抗生物質前治療によるMC38腫瘍モデルの進行に対する参照を提供する）；

群3：11-mix単独治療（図25および26においてAAM1と称される）；

群8：抗CTLA-4抗体（9H10）と11-mix（図25および26においてAAM1と称される）との組み合わせ；

群9：抗CTLA-4抗体（9H10）単独治療。

細菌カクテル処置をまた-第14日に開始し、隔週で4回投与した。CTLA-4免疫チェックポイント阻害剤を受けた群について、腫瘍体積がおよそ約 100mm^3 （ $100 \sim 150\text{mm}^3$ ）に達した後に、処置を開始した。抗CTLA-4抗体を1、4、および第7日に投与した。実験の過程を通して体重および生存率についてマウスを査定した。腫瘍サイズと体積を測定した。

【0303】

腫瘍測定

抗CTLA-4抗体単独を受けたマウスの群（群9）は、対照マウスと比較してわずかに低減した腫瘍成長を有した。11-mix（図25において「AAM1」と称される）と抗CTLA-4抗体との組み合わせ（群8）は、11-mixそれ自体と比較して、さらに、抗CTLA-4抗体それ自体と比較して、腫瘍成長を有意に低減させた。図25を参照。個々のマウスの腫瘍体積プロットを図27に示す。

【0304】

生存率

抗CTLA-4抗体単独を受けたマウスの群は、対照マウスと比較してわずかに増大した生存率を有した。11-mix自体は生存率に影響を与えなかった。11 mix（図26において「AAM1」と称される）と抗CTLA-4抗体との組み合わせは、処置されたマウスの生存率を有意に増強した（群8）。図26を参照。

【0305】

例5：抗PD1抗体との組み合わせにおける、CD8+ T細胞を誘導する細菌カクテルの抗がん特徴

免疫チェックポイント阻害剤抗PD1と組み合わせた、4-mixまたは11-mixによるコロ

10

20

30

40

50

ナイゼ - ションが、抗生物質前処置および事前の生着なしで抗がん免疫応答を増強できるか調査するために、MC38結腸がん細胞株（マウスあたり 3×10^5 細胞）を、- 第14日にマウスの右横腹部に皮下注射した（図28を参照）。動物を無作為に以下の処置群に分けた：

群1：処置なし；

群3：11-mix単独治療（図28および29において「AAM1」と称される）；

群4：4-mix単独治療（図28および29において「AAM2」と称される）；

群5：抗PD-1抗体（RMP1-14）単独治療；

群6：抗PD-1抗体（RMP1-14）と11-mix（図28および29において「AAM1」と称される）との組み合わせ；

群7：抗PD-1抗体（RMP1-14）と4-mix（図28および29において「AAM2」と称される）との組み合わせ。

処置を第1日に開始した（腫瘍体積およそ $100 \sim 150 \text{ mm}^3$ ）。細菌カクテル処置および抗PD-1抗体を隔週で2回投与した。実験の過程を通して体重および生存率についてマウスを査定した。腫瘍サイズと体積を測定した。

【0306】

腫瘍測定

抗PD-1抗体単独で、または4-mixもしくは11-mixのいずれかとの組み合わせによる処置は、無処置の場合と比較して腫瘍成長の低減をもたらした。図30は、例5の実験において処置された個々のマウスの腫瘍体積プロットを示す（対照、11-mix； PD-1 Ab； 11-mix+ PD-1 Ab）。腫瘍体積は11-mix+ PD-1 Ab処置群の複数の動物において増大しなかった（右下パネル）。図32は、例5の実験において処置された個々のマウスの腫瘍体積プロットを示す（対照、4-mix； PD-1 Ab； 4-mix+ PD-1 Ab）。腫瘍体積は4-mix+ PD-1 Ab処置群の複数の動物において増大しなかった（右下パネル）。

【0307】

生存率

対照、11-mix； PD-1 Ab； および11-mix+ PD-1 Ab群についての生存率データを図31に示す。11-mixと PD-1 Abの組み合わせは、11-mixまたは PD-1 Abそれぞれ自体のいずれかと比較した場合に生存率の増大を示した。

対照、4-mix； PD-1 Ab； 4-mix+ PD-1 Ab、11-mix、および11-mix+ PD-1 Ab群におけるマウスの組み合わせられた生存率データを図33に示す。4-mixと PD-1との組み合わせ、および11-mixと PD-1抗体との組み合わせの両方は、PD-1 Abそれぞれ自体と比較した場合に、増大した生存率を示した。

【0308】

例6：黒色腫モデルにおける、抗PD-1抗体との組み合わせにおけるCD8+ T細胞を誘導する細菌カクテルの抗がん特徴

黒色腫生着マウスモデルを使用して、黒色腫の処置におけるPD-1抗体と組み合わせた11-mixの有効性を評価した。図34および35の時間軸に示されるとおり、マウスは、- 第3日から第2日まで抗生物質（アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、およびネオマイシン：「AVMN」）を受けた。第0日に、 7×10^5 個のBraf Pten黒色腫細胞をマウスに生着した。マウスを以下の処置群に分類した：

- 特定の病原体がない（SPF）糞；
- SPF糞+抗PD-1抗体；
- SPF糞+11-mix； および
- SPF糞+11-mix+抗PD-1抗体。

第3、6、および9日に、Japan SLCから得られた、特定の病原体がない（SPF）マウスからのSLC SPF糞（SLC SPF糞）、抗PD-1抗体（図34および図35の時間軸上の矢印）および/または11-mix（図34および図35の時間軸上の星印付き矢印）をマウスに投与した。11-mixを、示された群のマウスに強制飼養により、週あたり2ま

10

20

30

40

50

たは3回投与した。抗PD1抗体と11-mixとの組み合わせを受けたマウスは、他の群のマウスと比較して、腫瘍体積（図34）、腫瘍面積（図35）、および腫瘍重量（図36）が減少していた。

【0309】

第22日および24日に、マウスから得た腫瘍からリンパ球を単離し、CD3、TCR、CD8、CD4、IFN、グランザイム、およびIL-17を包含する細胞マーカーに対する抗体を使用して染色した。11-mixおよび抗PD1抗体の組み合わせによる処置は、黒色腫瘍におけるIFN + CD8 + T細胞の集積の増大をもたらした。図37A~37Cおよび38。この実験において、マウスの群の間でIFN + GzmB + 細胞、Th1細胞、Th17細胞、またはTreg細胞の数に有意な差はなかった。図39A~39D。

これらの結果は、抗PD1抗体と組み合わせた11-mixによる処置が、黒色腫においてCD8 T細胞を全身的に活性化することを示す。

【0310】

例7：特定の病原体がない（SPF）マウスにおけるCD8 T細胞誘導

実験パラメーターを、11-mix細菌カクテルによるCD8 T細胞の誘導について評価した。本研究で使用された動物は、無菌マウスと比較される、特定の病原体がないマウス（SPFマウス）であった。

図40に示されるとおり、マウスを以下の処置群：

- 11-mix複数回用量；
- AVMN + SPF糞；
- AVMN + SPF糞 + 11 mix単回用量；および
- AVMN + SPF糞 + 11 mix複数回用量

に分類した。

示された群のマウスは、- 第5日から- 1日まで、それらの飲料水において抗生物質（アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、およびネオマイシン：「AVMN」）を受けた。第0日に11-mixがあるまたはないSPF糞をマウスに接種した。11-mixの複数回用量を受けた群について、第3、7、10、14、17、21、24、および28日に、水において細菌カクテルも投与した。

【0311】

第22および24日にマウスからリンパ球を単離し、CD3、TCR、CD8、CD4、IFN、グランザイム、およびIL-17を包含する細胞マーカーに対する抗体を使用して染色した。抗生物質前処置および複数回投与量の11-mixを受けたマウスは、増強されたレベルのIFN + CD8 + T細胞を示した。図41A~41C。抗生物質前処置および複数回用量の11 mixを受けたマウスは、CD8 T細胞集団の細胞において増強されたレベルのCD103 + IFN + 細胞（図42A）およびわずかに増強されたレベルのTh17細胞（図42B）も有した。マウスの群間でTh1細胞の数に有意差はなかった。（図42C）。これらのデータは、11-mixが複雑な背景においてCD8 + T細胞を誘導することができることを示している：特定の病原体がないマウス（無菌マウスと比較して）。

【0312】

例8：転写因子BATF3の役割

11-mixを、BATF3転写因子を有するマウスおよびBATF3転写因子を有さないマウスに投与した。転写因子BATF3を有さないマウスは11-mixによるCD8 T細胞の誘導に対して感受性ではなかった。（図43Aおよび図43B）。CD103 - CD11b樹状細胞はIFN産生CD8およびTh1細胞の刺激に要求されるようである。11-mixカクテルによるTh17細胞の誘導は、BATF3のステータスとは独立している。（図43C）。図43および44は、例8の実験からの結果を示す。実験は、BATF3が、CD8 - T細胞を誘導するのに11-mixが要求されることを示す。BATF3はTh17を誘導するのに要求されない。

10

20

30

40

50

【0313】

例9：Listeria感染したマウスの処置

I F N γ + C D 8 + T細胞は細胞内病原体の制御において重要な役割を果たすことが報告されているので、複数回投薬計画において11株混合物での経口補給がListeria monocytogenes感染に対する宿主保護免疫を促進することができるか評価した。S P Fマウスを、飲料水を介して5日間、AVMN（アンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、ネオマイシン）で処置した。抗生物質を1日ウォッシュアウトした後、11-mixの複数回経口投与（4回）を実施した。複雑な微生物叢を再構成するために、S P Fマウスからの糞微生物叢を11-mixの最初の投与と一緒に導入した。次いで、第0日に、Listeria monocytogenesでマウスを経口的に感染させた。糞Listeria C F Uおよびマウスの重量を決定した。11-mixでの処置は、腸管内腔のListeria monocytogenesのコロナイゼーションを著しく減少させ（図45）、マウスの体重は維持された（図46）。よって、11株混合物の投与は、細胞内の感染性病原体に対する保護免疫を提供することができる。

10

【0314】

例10：11-mixに誘導されたC D 8 T細胞の局在化

11-mixを正常で健康なマウス（すなわち、他にストレスを受けていないマウス）に投与した。マウスの様々な臓器および区画をC D 8陽性T細胞の存在について調査した。図48に示されるとおり、11-mixのC D 8陽性T細胞誘導効果は腸/消化管(intestine/gut)（S I = 小腸、C I E L = 結腸上皮内リンパ球、L N = リンパ節）に限定される。

20

【0315】

例11：粘膜固有層樹状細胞のサブセットの選択的および一時的活性化

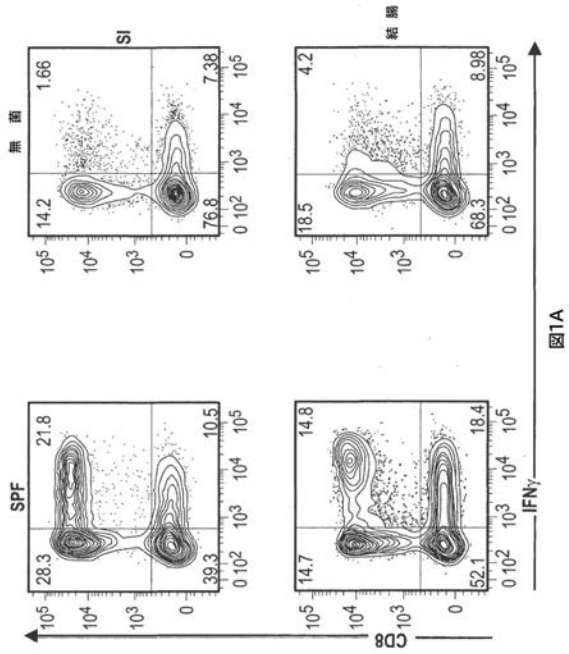
樹状細胞のあるサブクラスを介してC D 8細胞を活性化させることができるので、11-mixの投与後に粘膜固有層C D 1 1 b - C D 1 0 3 + 樹状細胞の数および活性化状態を調査した。図49に示されるとおり、11-mixの投与は、粘膜固有層C D 1 1 b - C D 1 0 3 + 樹状細胞サブセットの割合を変化させなかった。

活性化の時間/動力学も調査した。G Fマウスに、1、2、3、および4週間、11-mixをコロナイゼーションした。結腸L P およびM L N 樹状細胞(D C) / マクロファージサブセットの頻度は、11 mixでのコロナイゼーションによって影響を受けなかった。しかしながら、結腸L P D C (M L N D Cではなく) 上、具体的には、結腸L P C D 1 0 3 + D Cサブセット（すなわち、B a t f 3依存性D Cサブセット）上でのM H CクラスIの発現は、11 mixによるコロナイゼーションによって有意に増強された。M H CクラスI発現の上方調節はコロナイゼーション後1週間で最も強く生じた。（図50～54を参照）。特定のメカニズムに限定されないが、C D 8陽性T細胞の誘導は、抗原特異的な新たな分化よりもむしろ増殖に主に起因するようである。

30

K i 6 7染色は、結腸L PにおいてI F N γ + C D 8 + Tの増大を伴い、C D 8陽性T細胞の拡大が1週間で生じることを明らかにした（図55を参照）。C D 1 0 3染色は、コロナイゼーション後1週間で誘導されたI F N γ + C D 8 + TがほとんどC D 1 0 3陰性であり、そしてC D 1 0 3 + I F N γ + C D 8 T（組織常在性記憶表現型C D 8 + T）が徐々に増大することを明らかにした（図56および57を参照）。

【 図 1 A 】



【 図 1 B 】

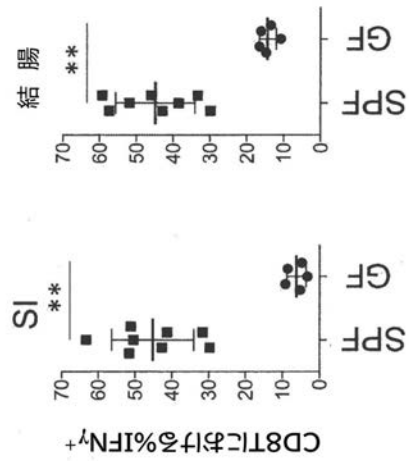


図1B

【 図 2 A - B 】

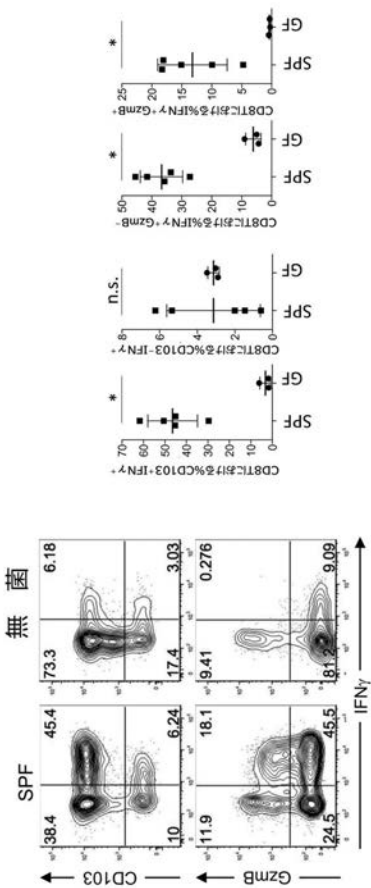


図2A

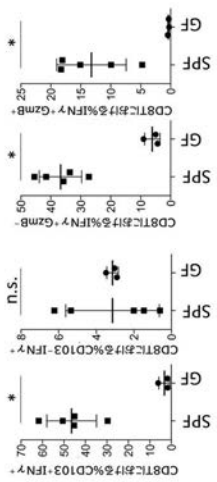


図2B

【 図 3 A - B 】

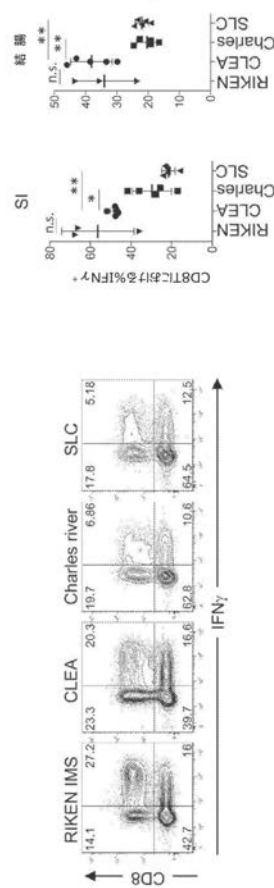


図3A

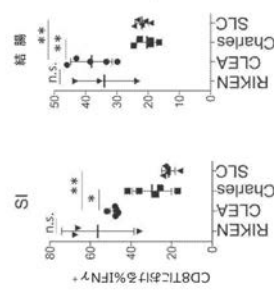
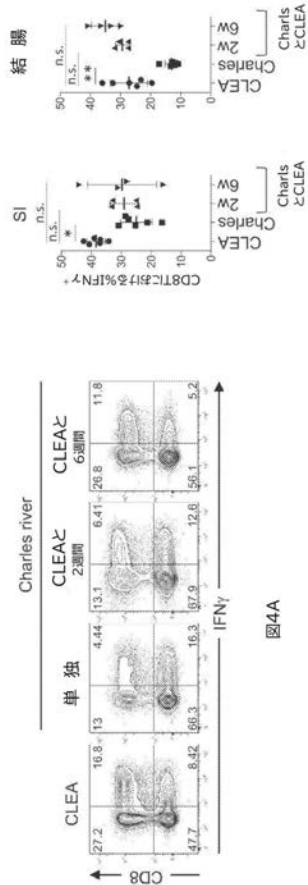
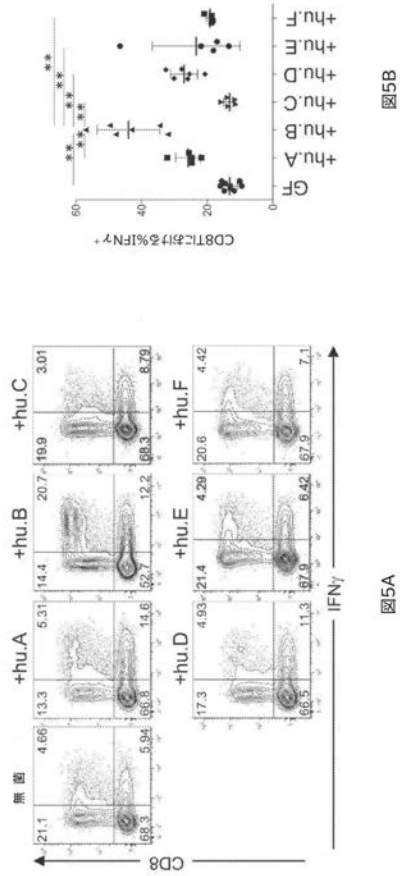


図3B

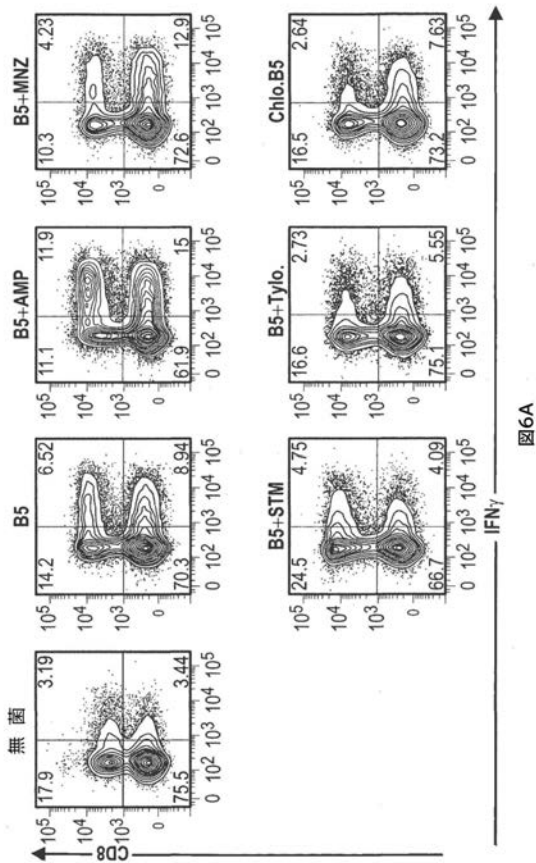
【 図 4 A - B 】



【 図 5 A - B 】



【 図 6 A 】



【 図 6 B 】

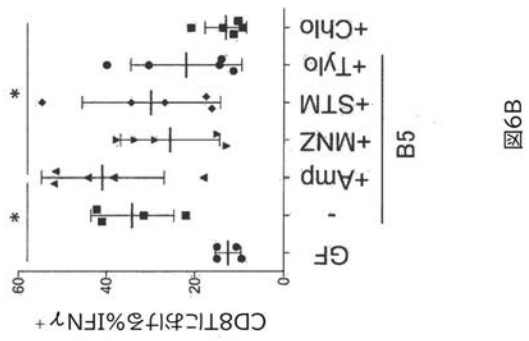


図6A

図6B

【 図 7 A - B 】

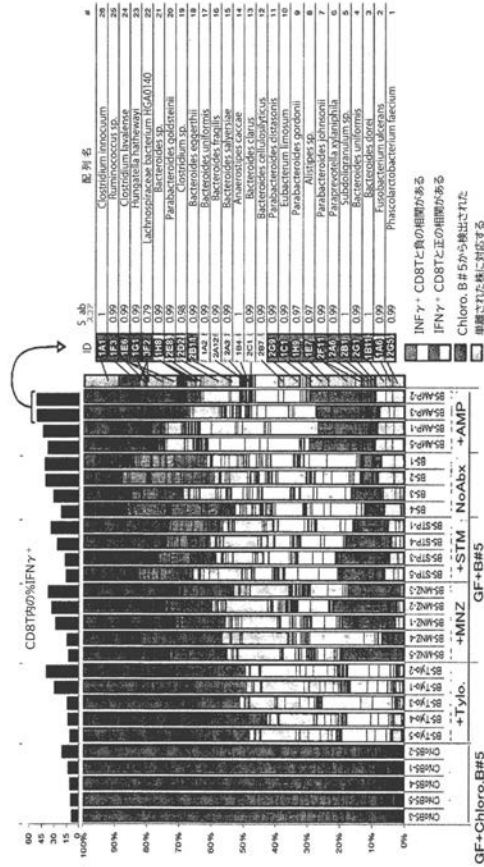


図7A

図7B

【 図 8 A - B 】

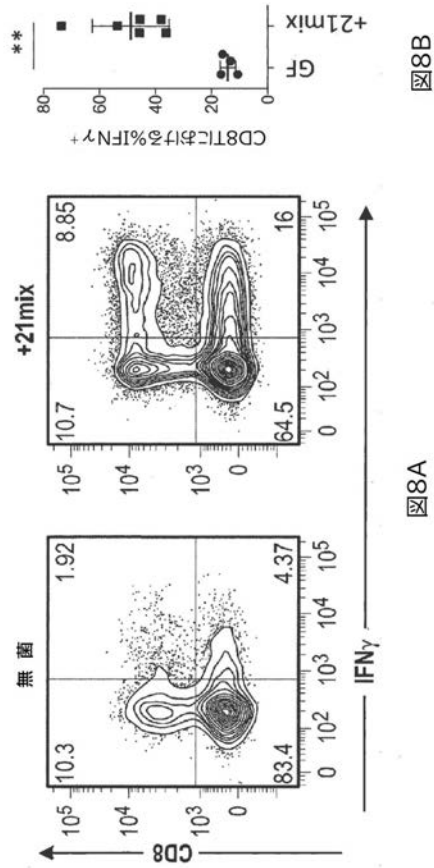


図8A

図8B

【 図 9 A - B 】

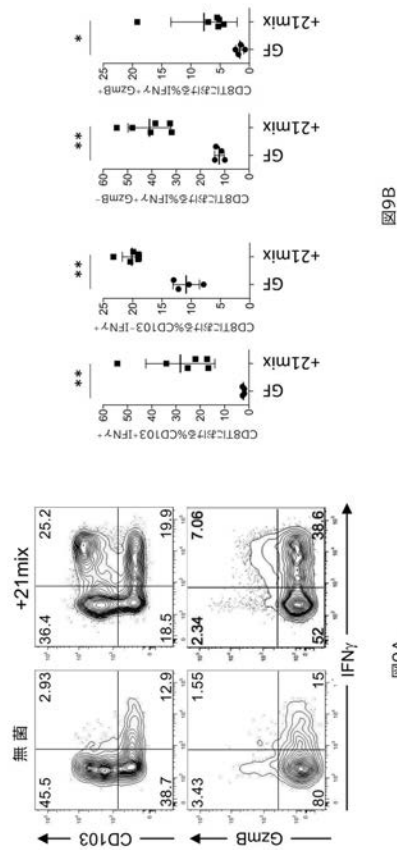


図9A

図9B

【 図 10 A - B 】

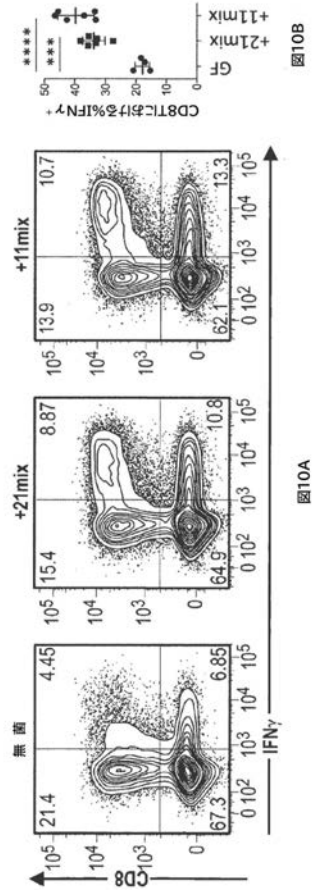


図10A

図10B

【 図 1 1 】

ID	S_ab スコア	最も近い配列	#
81A1	1	<i>Clostridium innocuum</i>	26
81F3	0.99	<i>Ruminococcus</i> sp.	25
81E6	0.99	<i>Clostridium lavalense</i>	24
81G1	0.99	<i>Hungatella hathewayi</i>	23
83F2	0.79	<i>Lachnospiraceae bacterium HGA0140</i>	22
81H8	0.99	<i>Bacteroides</i> sp.	21
82E8	0.99	<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	20
82D2	0.98	<i>Clostridium</i> sp.	19
82B11	0.99	<i>Bacteroides eggerthii</i>	18
81A2	0.99	<i>Bacteroides uniformis</i>	17
82A12	0.99	<i>Bacteroides fragilis</i>	16
82A3	0.99	<i>Bacteroides salyersiae</i>	15
81B4	1	<i>Anaerostipes caccae</i>	14
82C1	0.99	<i>Bacteroides clarus</i>	13
82B7	0.99	<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	12
82G9	0.99	<i>Parabacteroides distasonis</i>	11
81C1	0.99	<i>Eubacterium limosum</i>	10
81H9	0.97	<i>Parabacteroides gordonii</i>	9
81E7	0.97	<i>Alistipes</i> sp.	8
82F11	0.99	<i>Parabacteroides johnsonii</i>	7
82A6	0.99	<i>Paraprevotella xylaniphila</i>	6
82B1	1	<i>Subdoligranulum</i> sp.	5
82G1	0.99	<i>Bacteroides uniformis</i>	4
81B11	1	<i>Bacteroides dorei</i>	3
81A6	0.99	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	2
82G5	0.99	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	1

Chloro. B#5 から検出された

10-mix

11-mix

■ INFγ + CD8Tと負の相関がある(10-mix)
 □ INFγ + CD8Tと正の相関がある(11-mix)
 ■ Chloro. B#5から検出された

図11

【 図 1 2 A 】

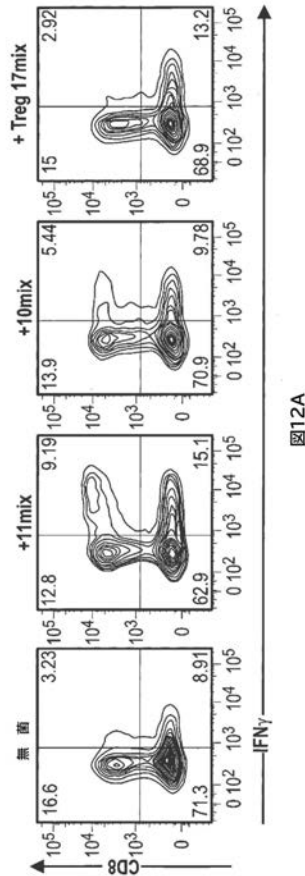


図12A

【 図 1 2 B 】

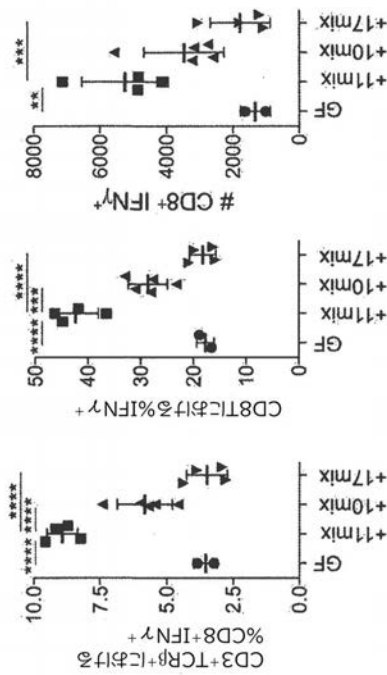


図12B

【 図 1 3 】

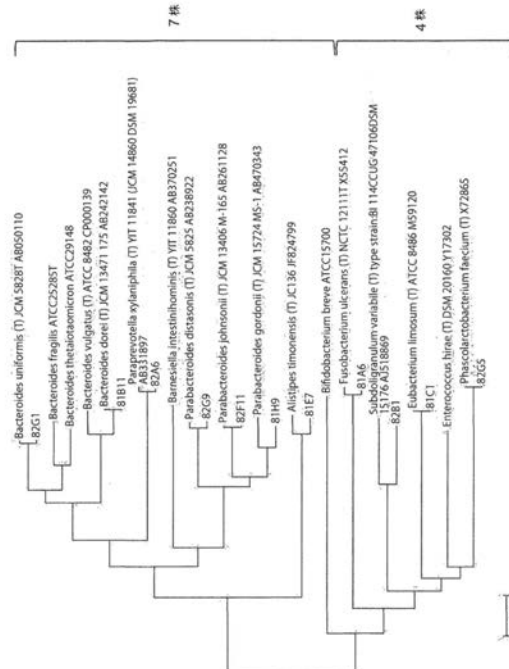


図13

【 図 1 4 A - B 】

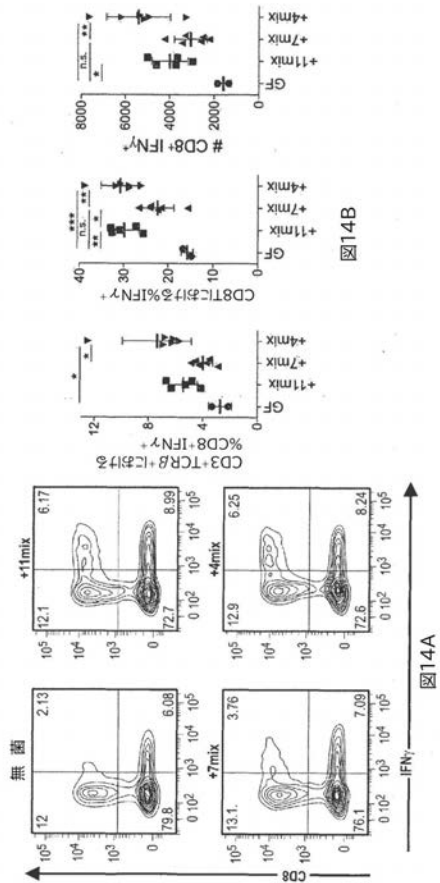


図14A

図14B

【 図 1 5 】

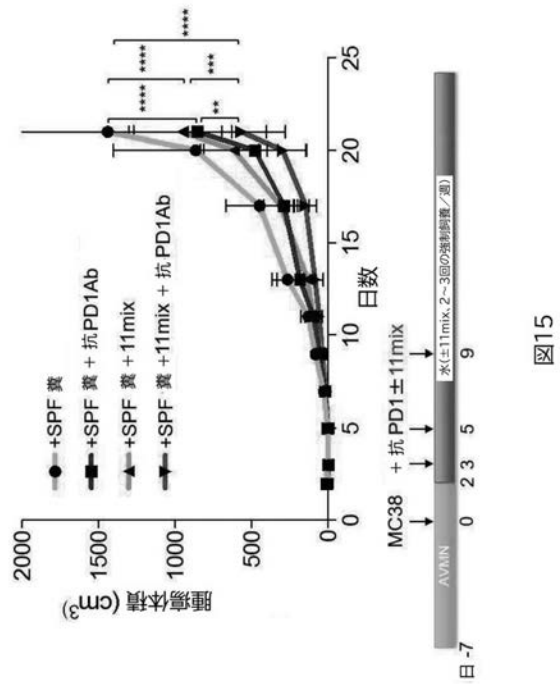


図15

【 図 1 6 A - B 】

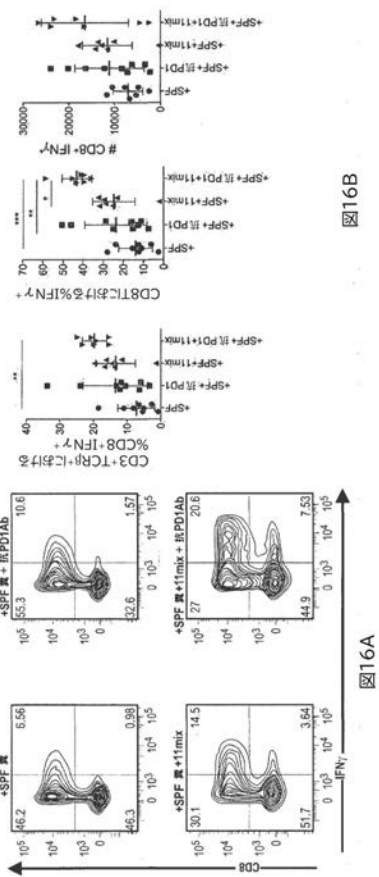


図16A

図16B

【 図 1 7 A - 1 】

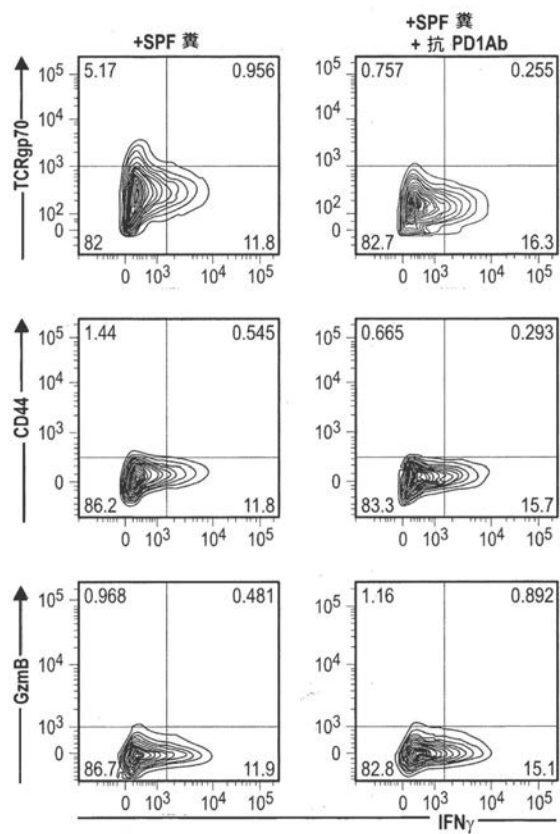
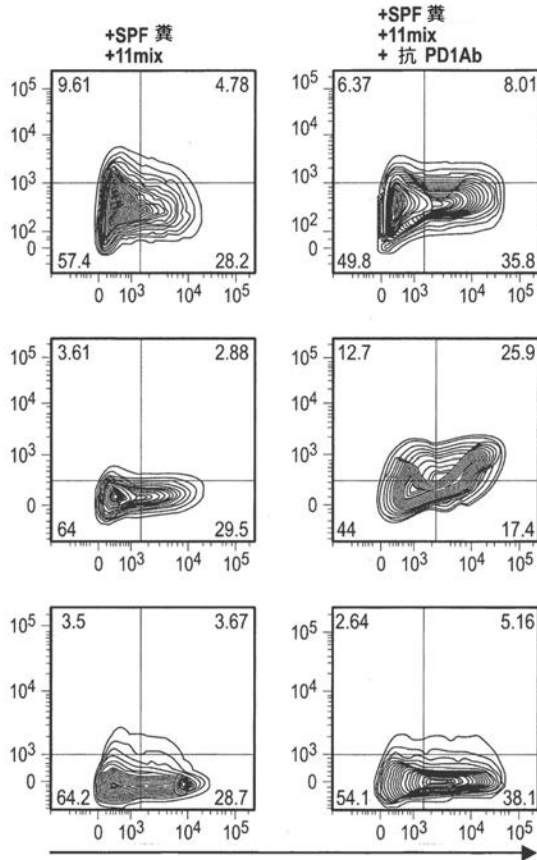


図17A

【 図 17 A - 2 】



【 図 17 B 】

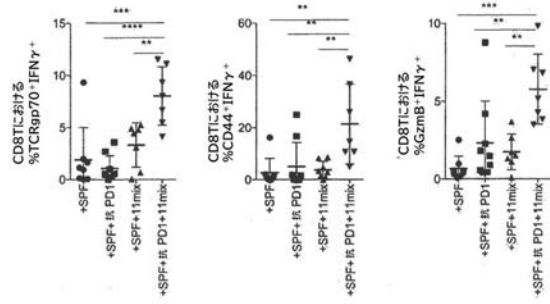


図17B

【 図 18 】

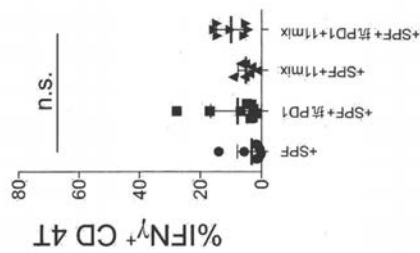


図18

【 図 19 】

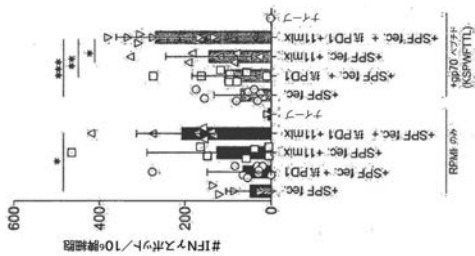


図19

【 図 20 】

ID	S_サブスコア	選択された11株	#
1A1	1	Erysipelothricaceae bacterium	26
1E3	0.978	Bacterium P1A6	25
1E5	0.979	Clostridium laveliense	24
1G1	1	Hordetella hahnewayi	23
3F2	0.791	Lachnospiraceae bacterium	22
1H8	1	bacterium NLAE	21
2E8	1	Parabacteroides goldsteini	20
2D2	0.846	Firmicutes bacterium	19
2B11	0.985	Bacteroides eggerthii	18
1A2	0.986	Bacteroides uniformis	17
2A12	0.993	Bacteroides sp. 1A1	16
2A3	0.986	Bacteroides salyersiae	15
1B4	1	Anaerostipes caecae	14
2C1	0.973	Bacteroides clausi	13
2B7	0.985	Bacteroides sp.	12
2G9	0.987	Parabacteroides ditaxonicus	11
1C4	0.995	Eubacterium limosum	10
1H9	0.993	Parabacteroides gordonii	9
1E7	0.979	Bacteroides sp.	8
2F11	0.989	Parabacteroides johnsonii	7
2A6	0.986	Parabrevibacterium xylophilis	6
2B1	1	Ruminococcaceae bacterium	5
2G1	0.995	bacterium JARFR67	4
1B11	1	Bacteroides dorei	3
1A6	1	Fusobacterium sp.	2
2G5	0.985	Phascolarctobacterium faecium	1

図20

【 図 2 1 】

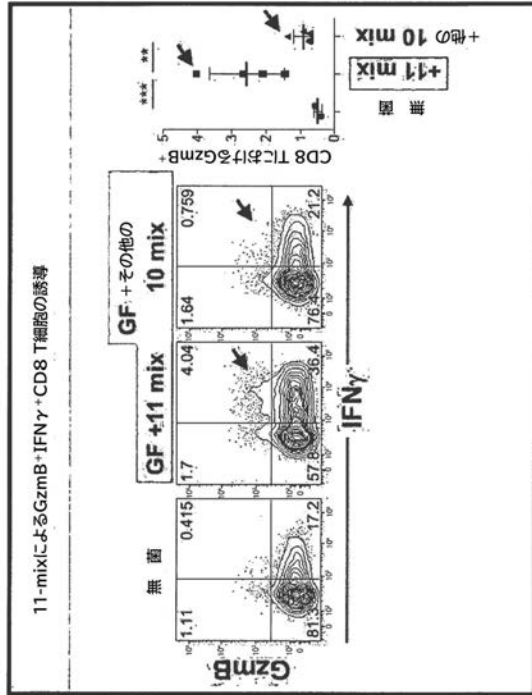


図21

【 図 2 2 】

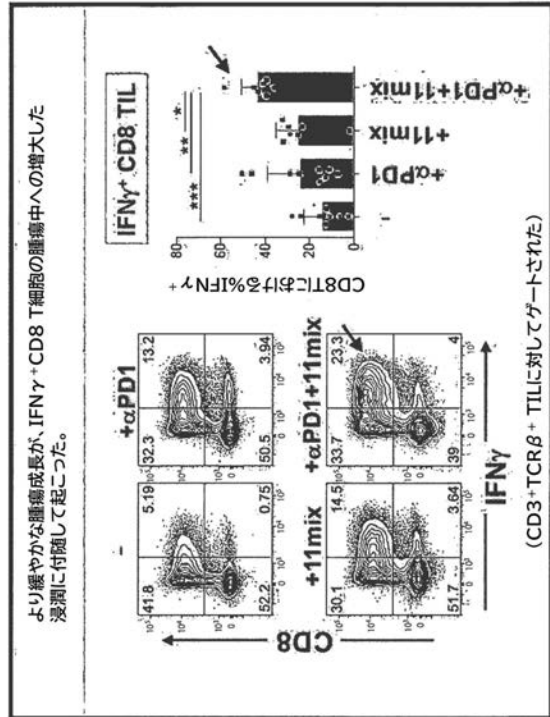


図22

【 図 2 3 】

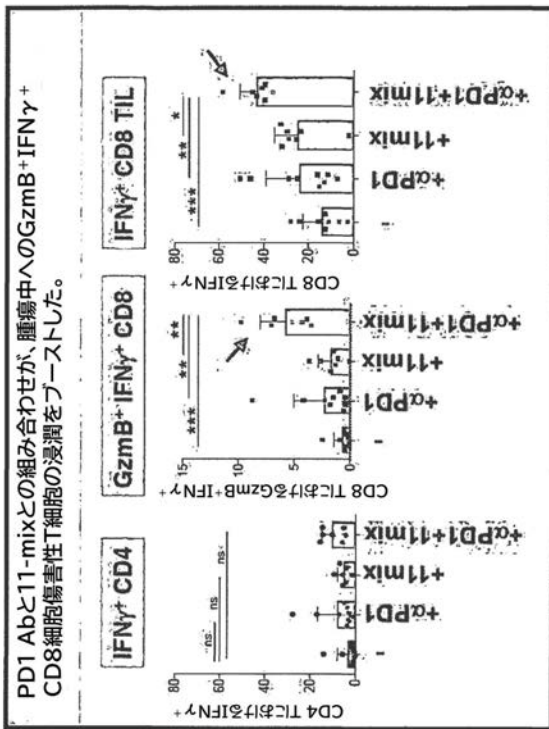


図23

【 図 2 4 】

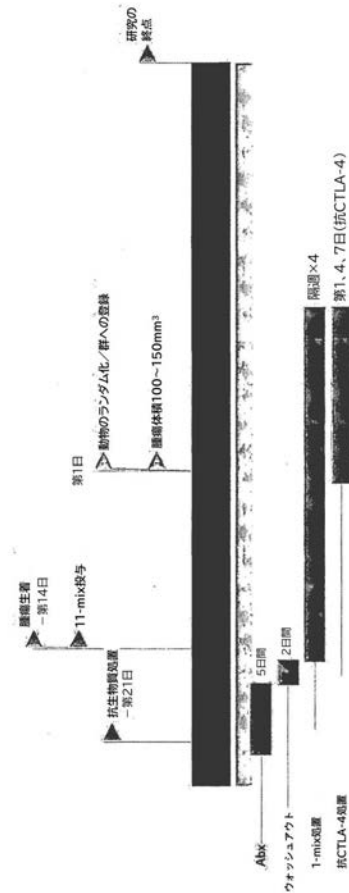
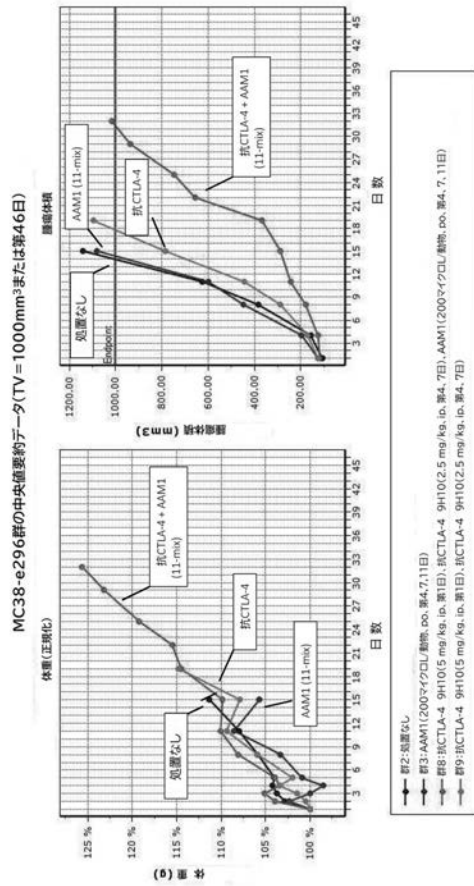


図24

【 図 2 5 】



【 図 2 6 】

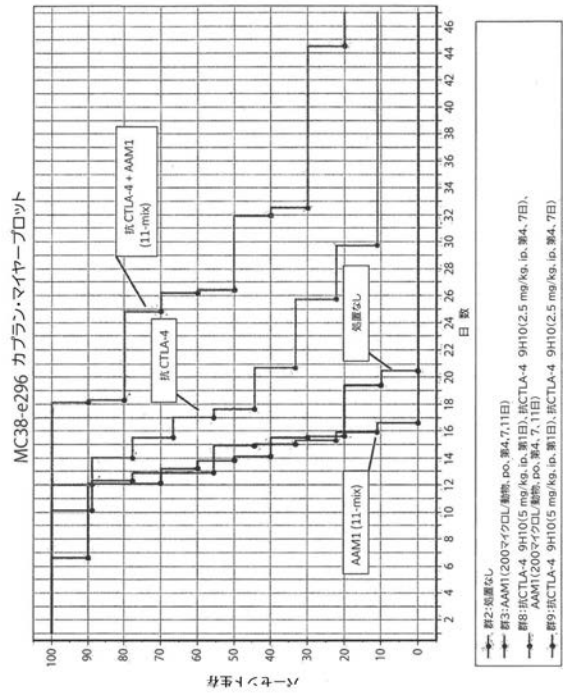
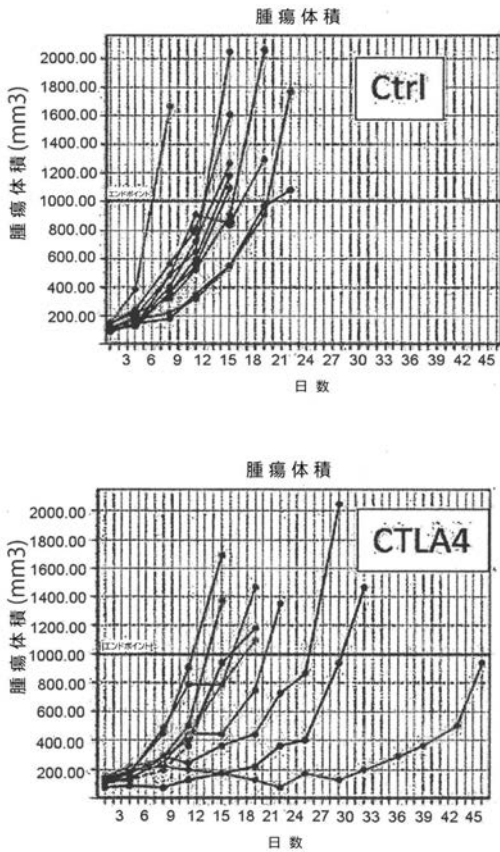


図25

図26

【 図 2 7 - 1 】



【 図 2 7 - 2 】

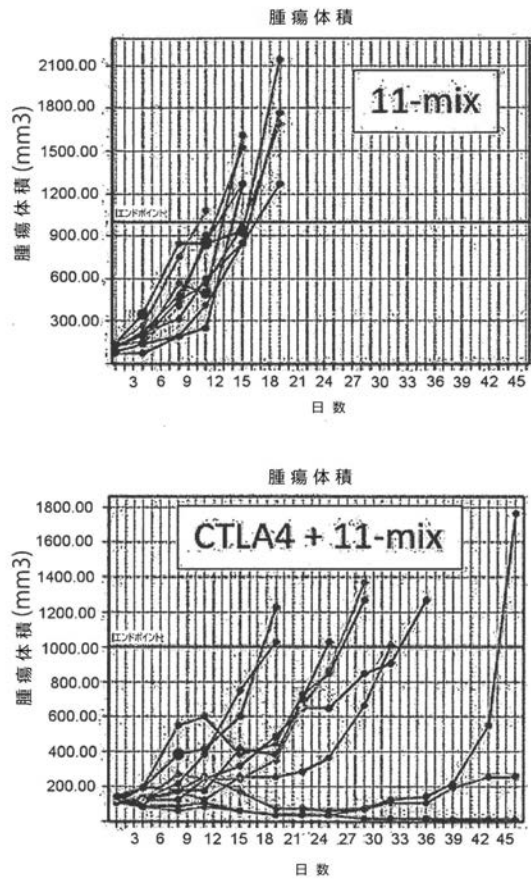


図27

日数

【 図 2 8 】

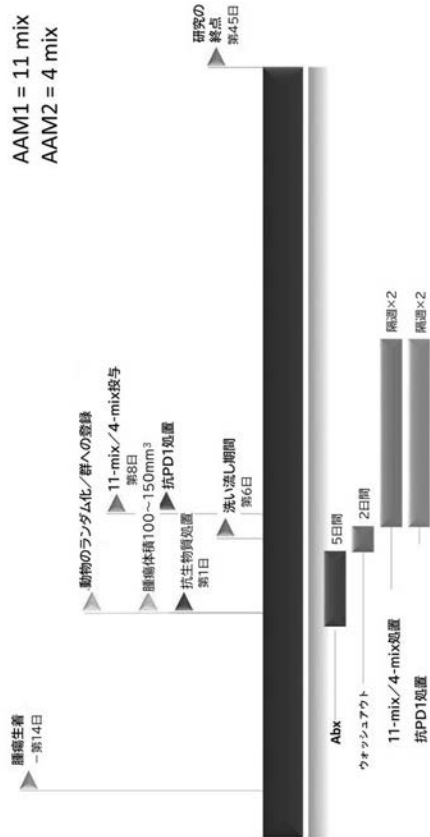


図28

【 図 2 9 】

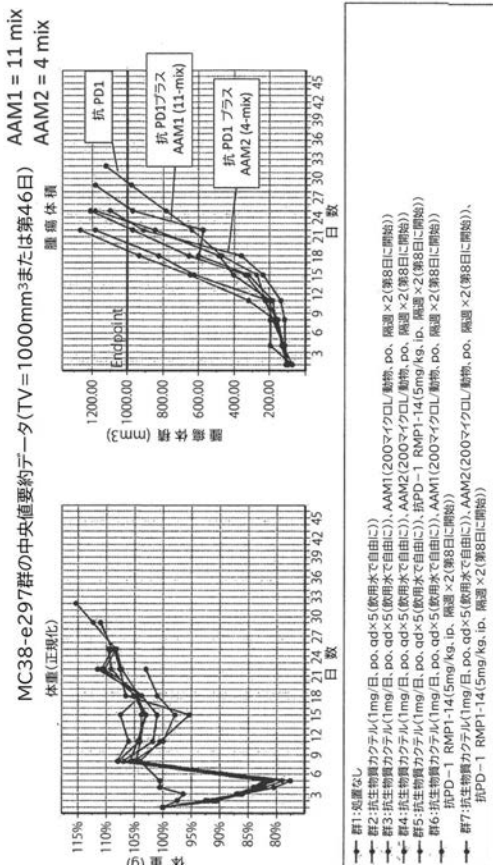


図29

【 図 3 0 - 1 】

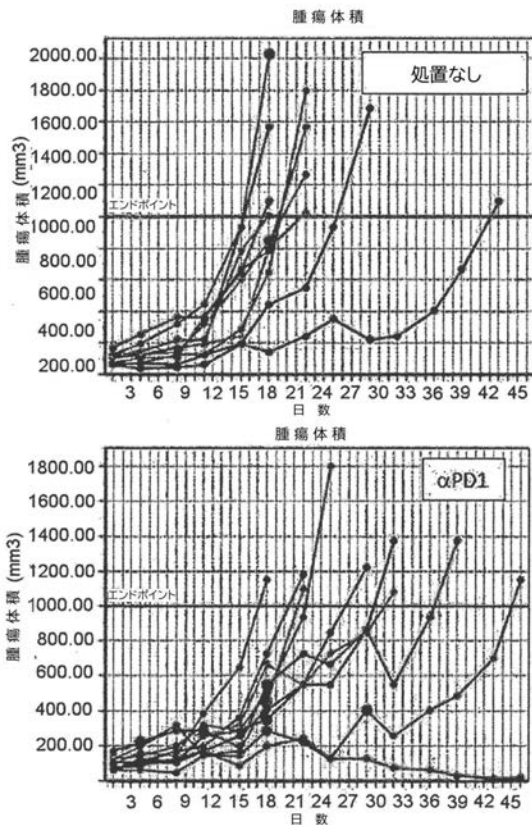
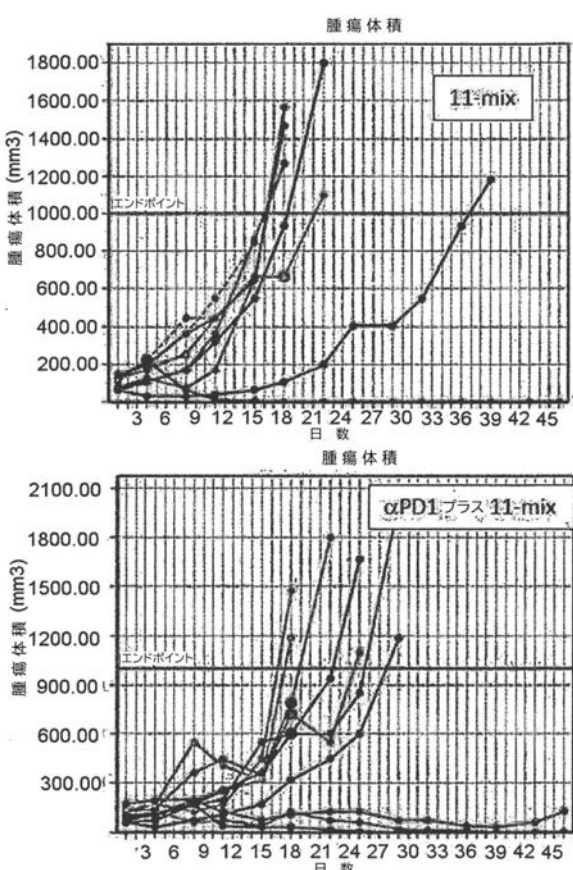


図30

【 図 3 0 - 2 】



【 図 3 1 】

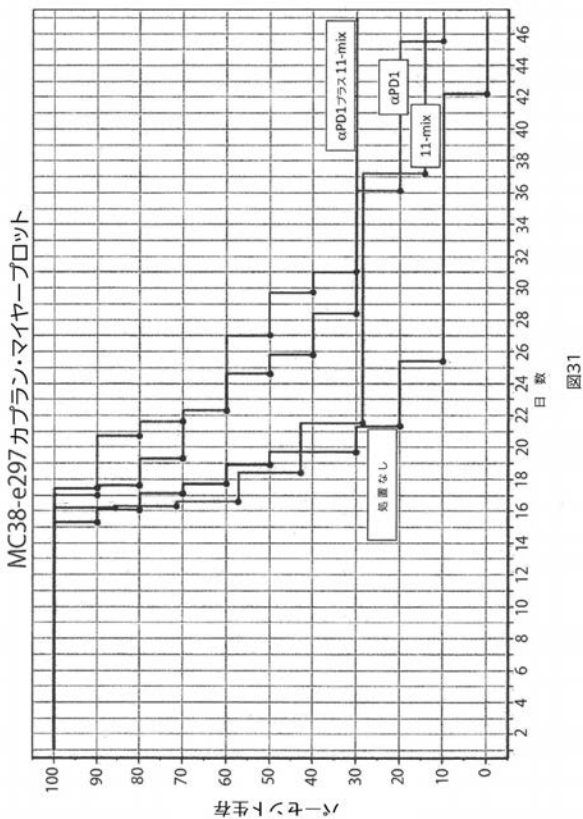


図31

【 図 3 2 - 1 】

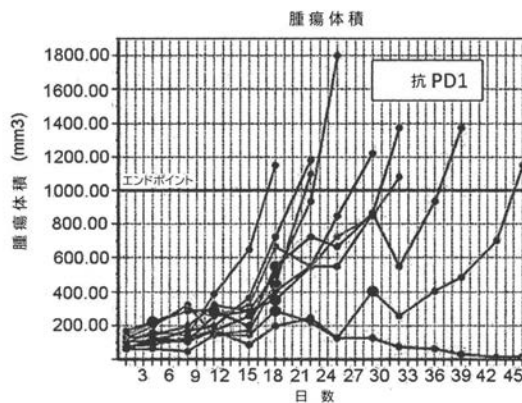
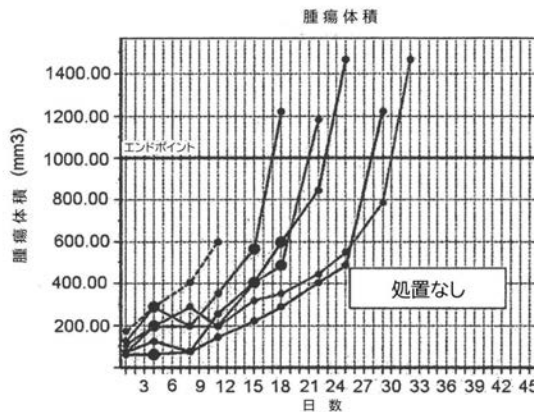
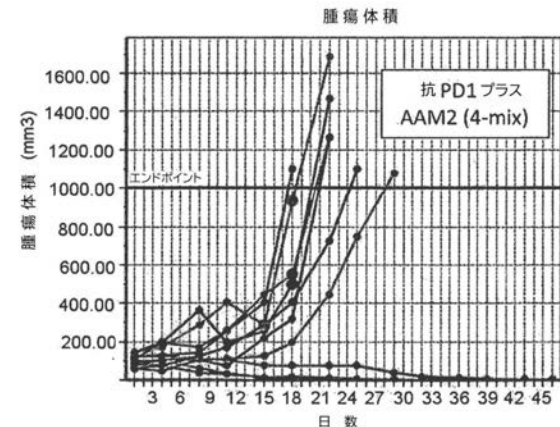
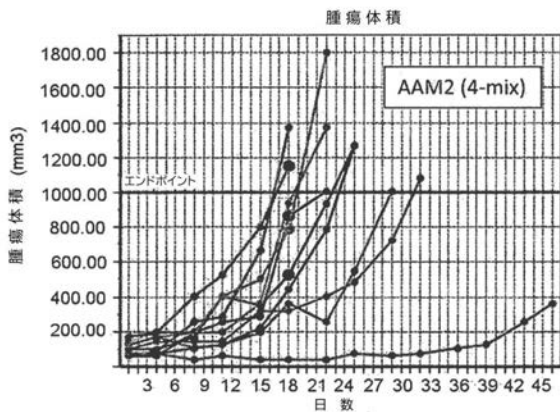
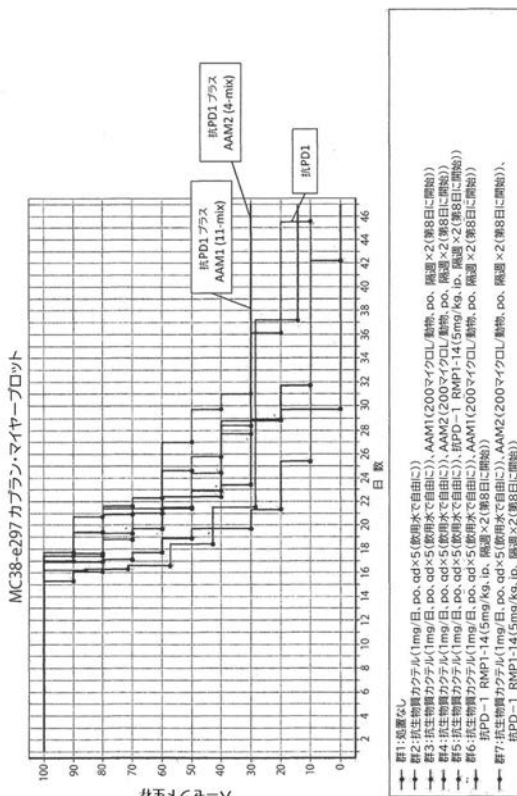


図32

【 図 3 2 - 2 】



【 図 3 3 】

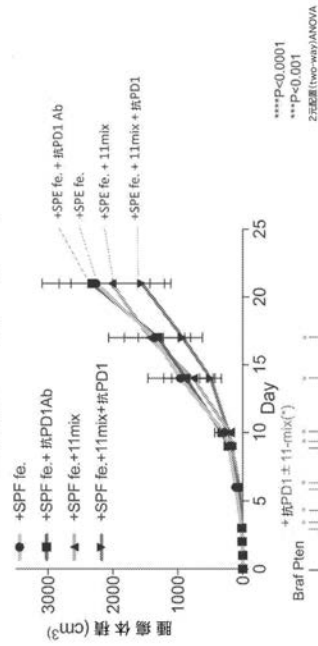


群1: 処置なし
 群2: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))
 群3: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))、AAM1(200マイクロ/動物, po, 隔週×2(第8日に開始))
 群4: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))、AAM2(200マイクロ/動物, po, 隔週×2(第8日に開始))
 群5: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))、AAM1(200マイクロ/動物, po, 隔週×2(第8日に開始))
 群6: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))、AAM2(200マイクロ/動物, po, 隔週×2(第8日に開始))
 群7: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))、AAM1(200マイクロ/動物, po, 隔週×2(第8日に開始))、
 群8: 抗生剤カクテル(1mg/日, po, qd×5(飲用日で自由))、AAM2(200マイクロ/動物, po, 隔週×2(第8日に開始))

図33

【 図 3 4 】

Braf Pten腫瘍体積 ave.(第21日まで)

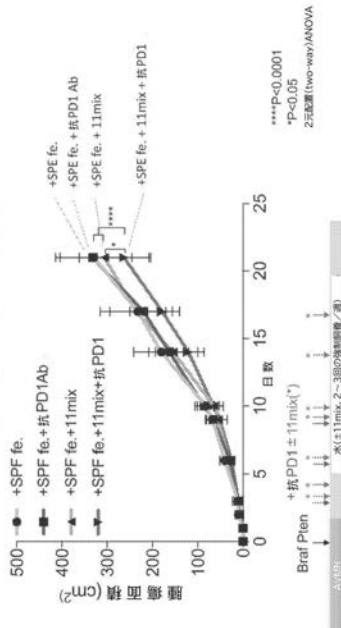


-第3日~第2日:AVMN
 第0日: Brf Pten 7x10⁶細胞
 第2日~:水
 第3, 6, 9日: +/- 抗PD1 200μg + SLC SPF費 +/- 11-mix
 2週間または3週間/週:+11mix

図34

【 図 3 5 】

Braf Pten腫瘍面積 ave.(第21日まで)



-第3日~第2日:AVMN
 第0日: Brf Pten 7x10⁶細胞
 第2日~:水
 第3, 6, 9日: +/- 抗PD1 200μg + SLC SPF費 +/- 11-mix
 2週間または3週間/週:+11mix

図35

【 図 3 6 】

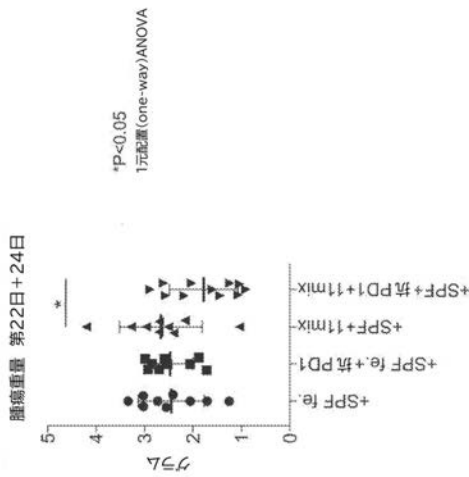


図36

【 図 3 7 A - C 】

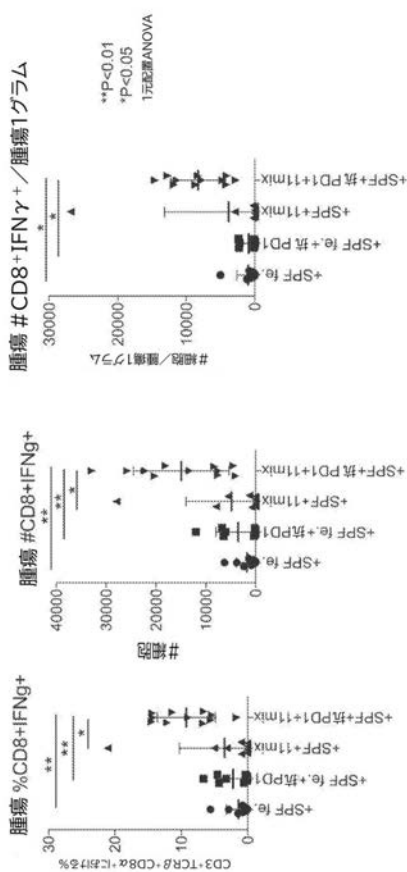


図37A

図37B

図37C

【 図 3 8 】

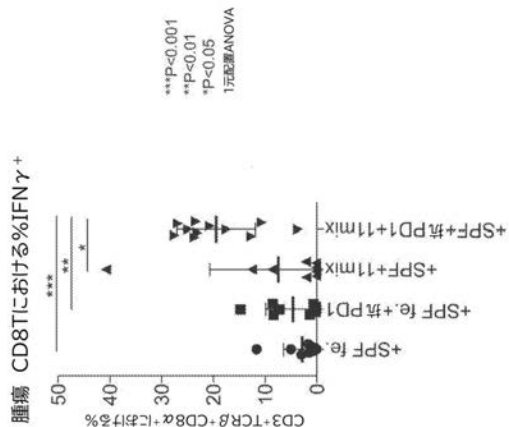


図38

【 図 4 0 】

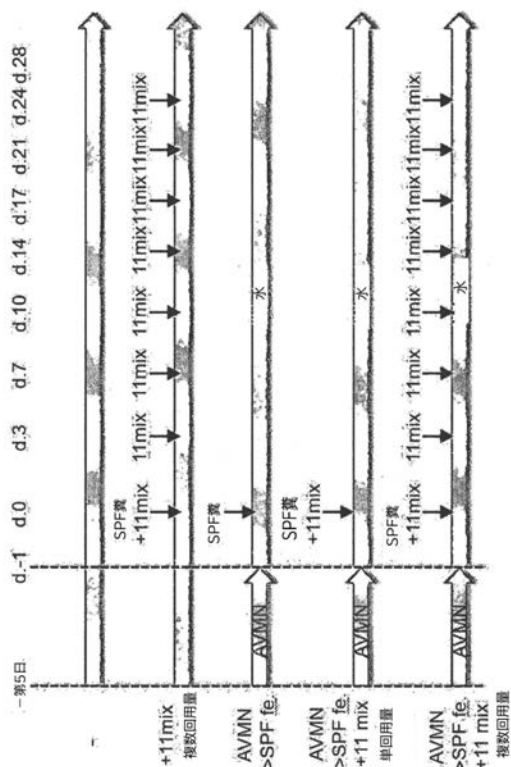


図40

【 図 3 9 A - D 】

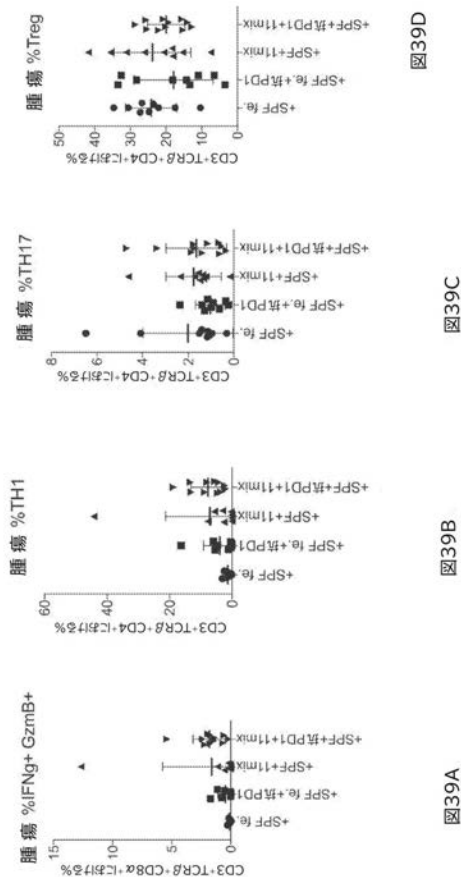


図39A

図39B

図39C

図39D

【 図 4 1 A - C 】

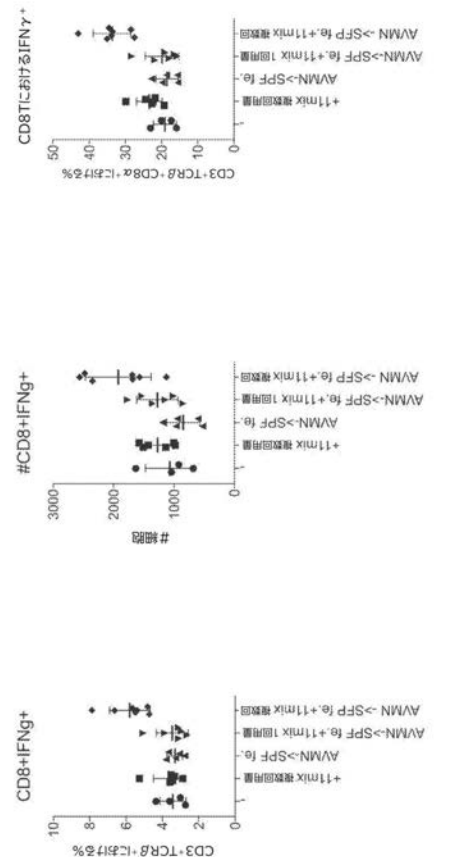


図41A

図41B

図41C

【 図 4 2 A - C 】

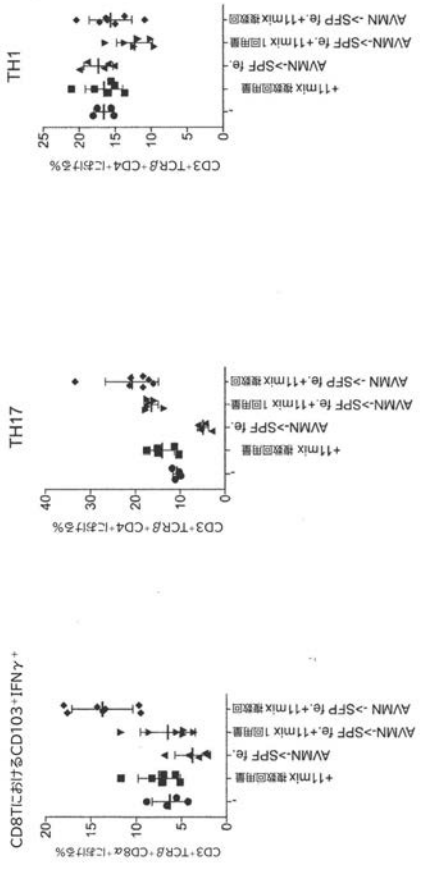


図42C

図42B

図42A

【 図 4 3 A - C 】

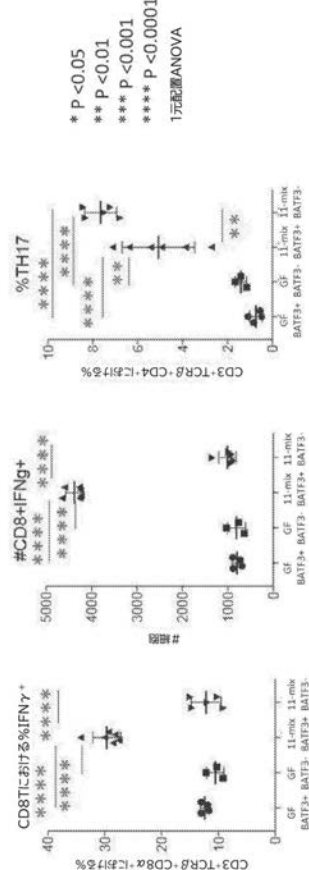


図43C

図43B

図43A

【 図 4 4 A - B 】

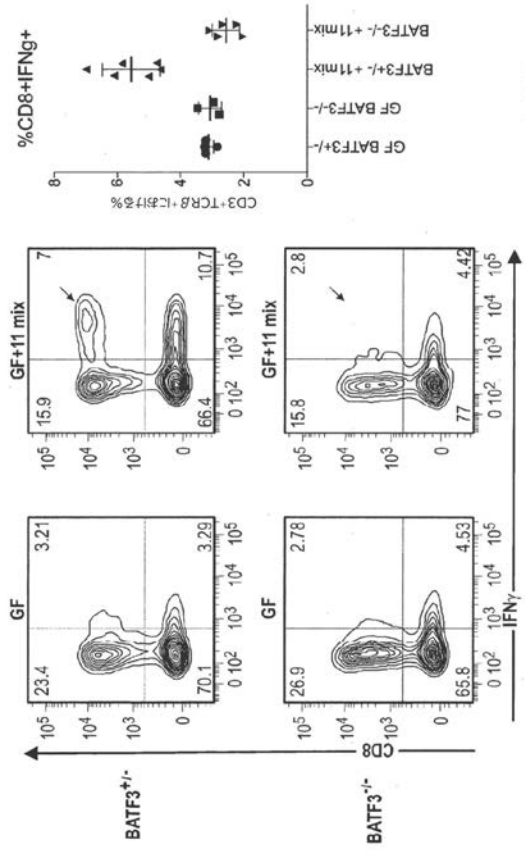


図44B

図44A

【 図 4 5 】

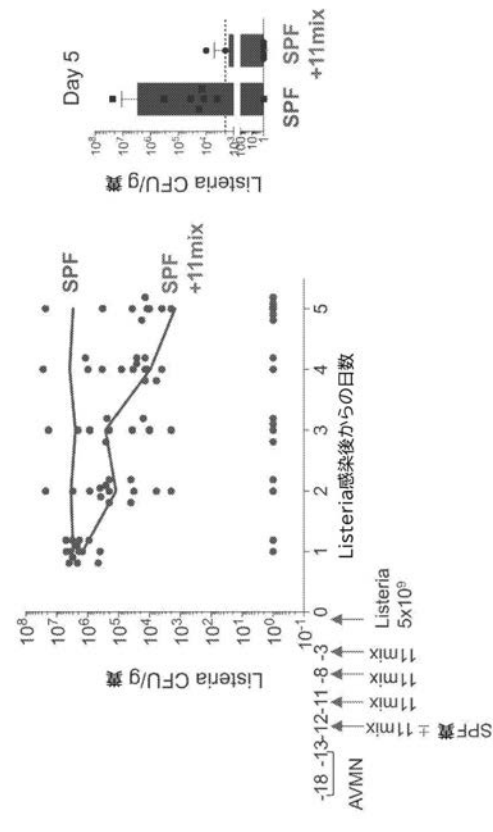
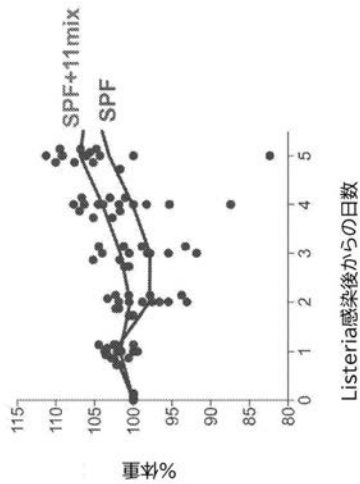


図45

* P < 0.05
 ** P < 0.01
 *** P < 0.001
 **** P < 0.0001
 1元配置ANOVA

【 図 4 6 】



SPF糞群中(8匹のマウスの中)1匹のマウスが第6日に死んだ。
 11mix群の%体重は、第3~5日にて他の2群より有意に(P<0.05)高い。

図46

【 図 4 7 A - B 】

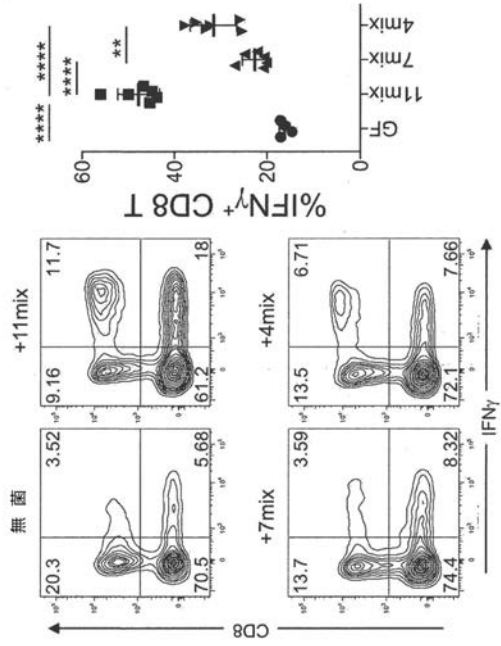


図47B

図47A

【 図 4 8 】

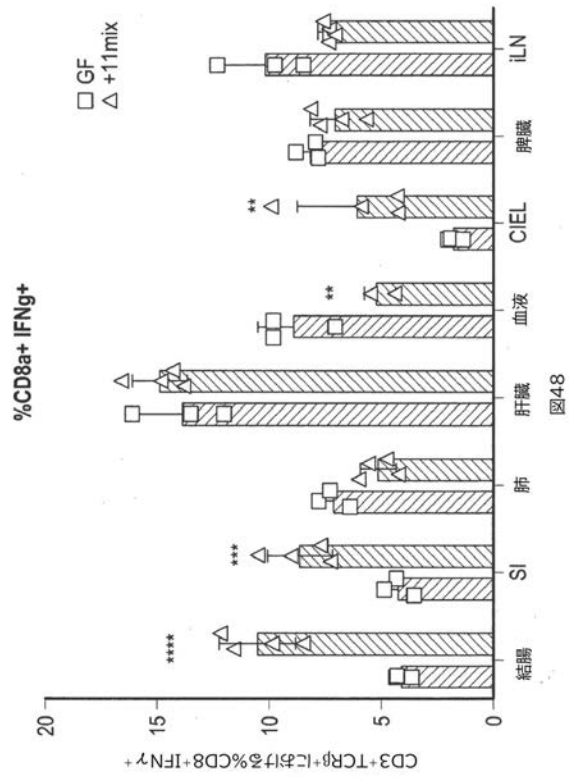


図48

【 図 4 9 】

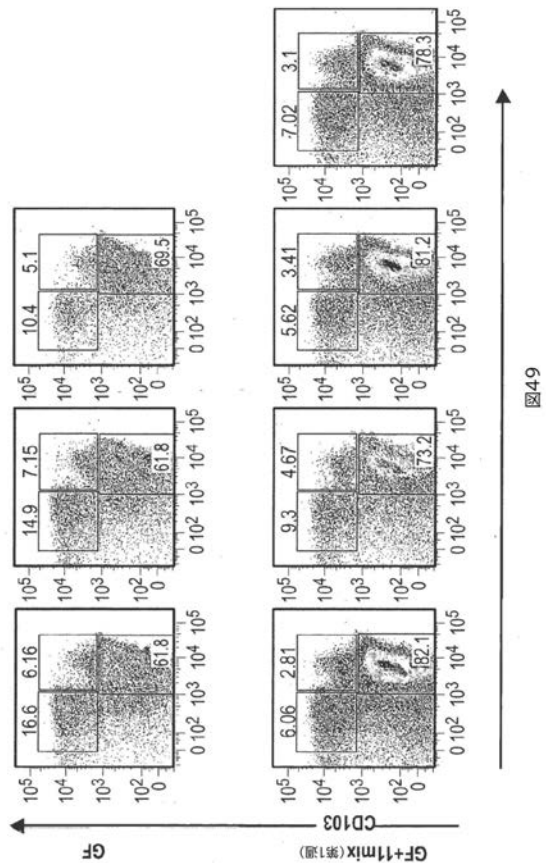


図49

【 図 5 0 - 1 】

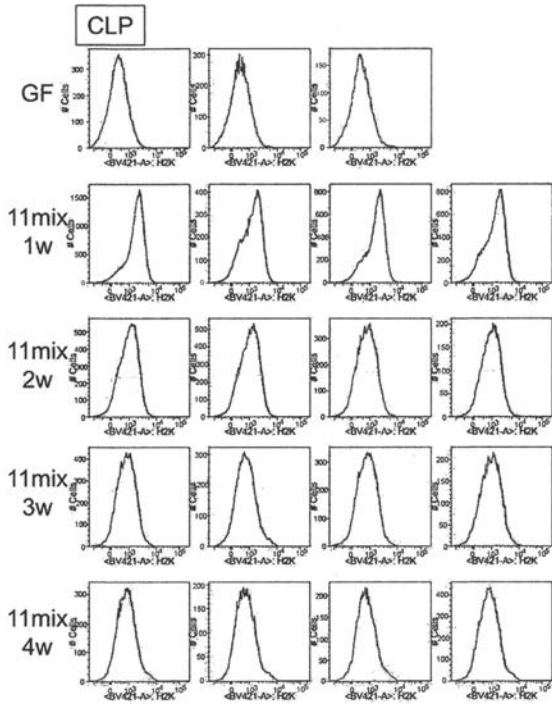
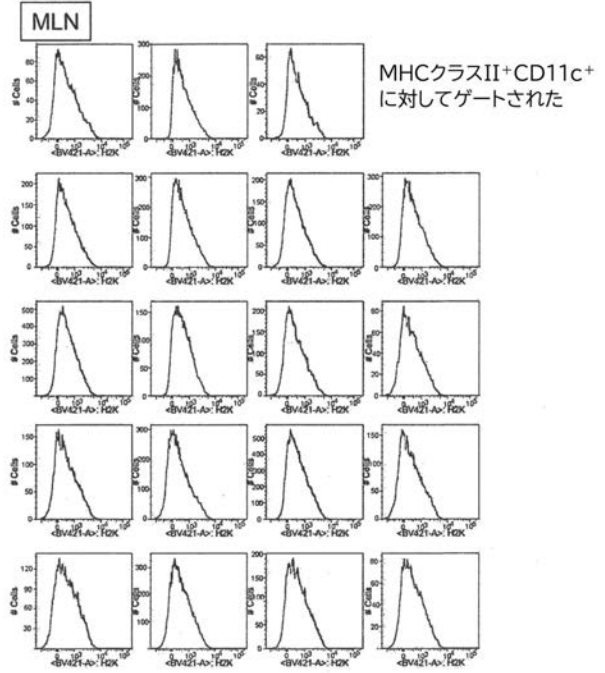


図50

【 図 5 0 - 2 】



【 図 5 1 - 1 】

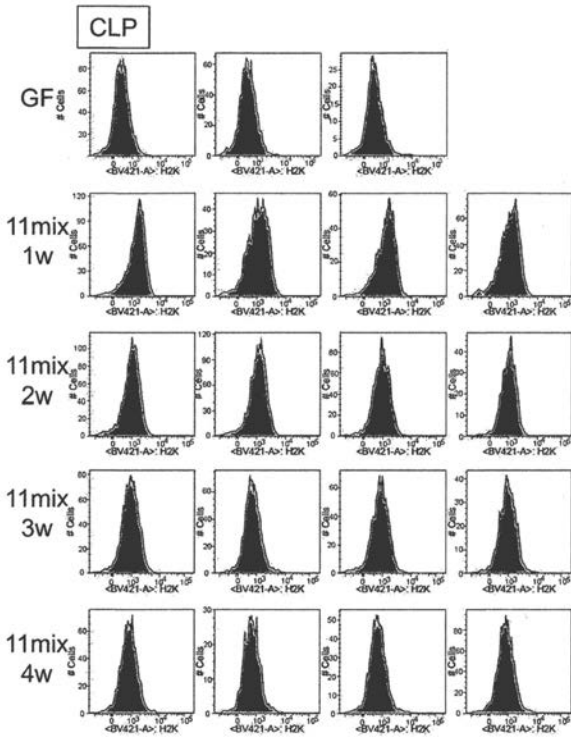
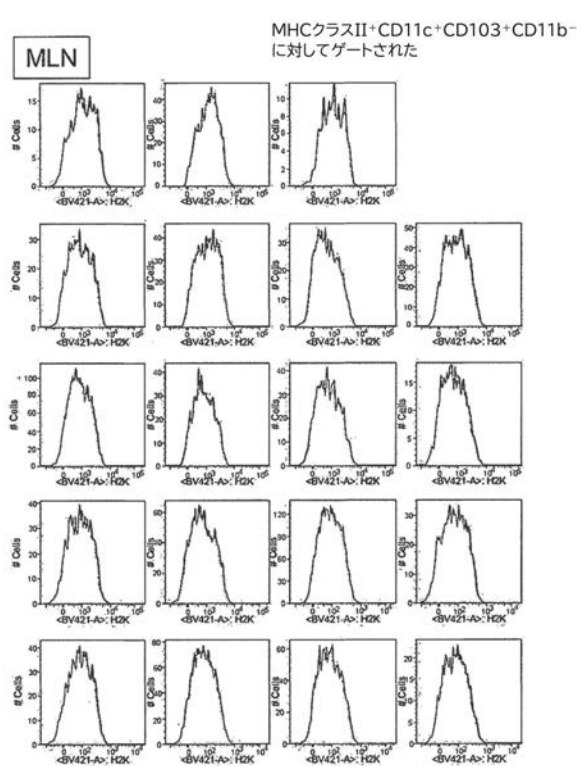


図51

【 図 5 1 - 2 】



【 図 5 2 】

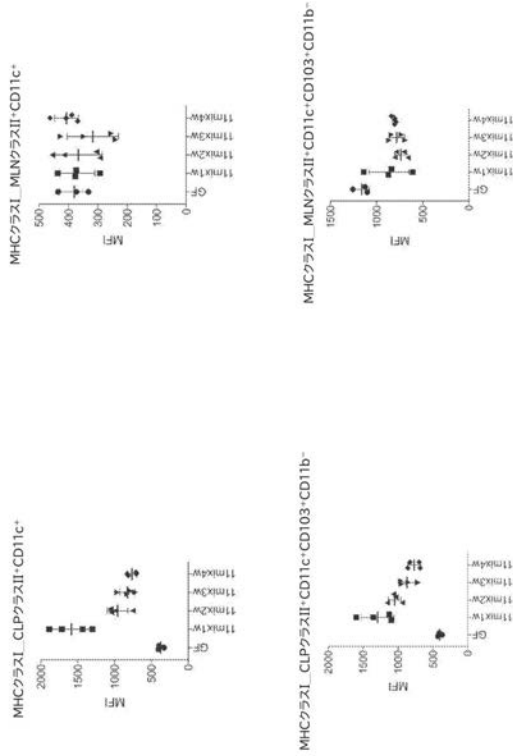


図52

【 図 5 3 - 1 】

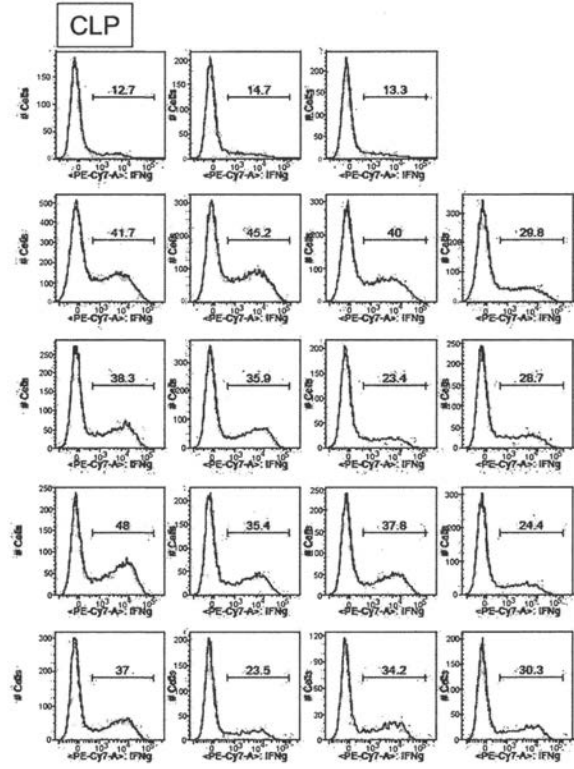
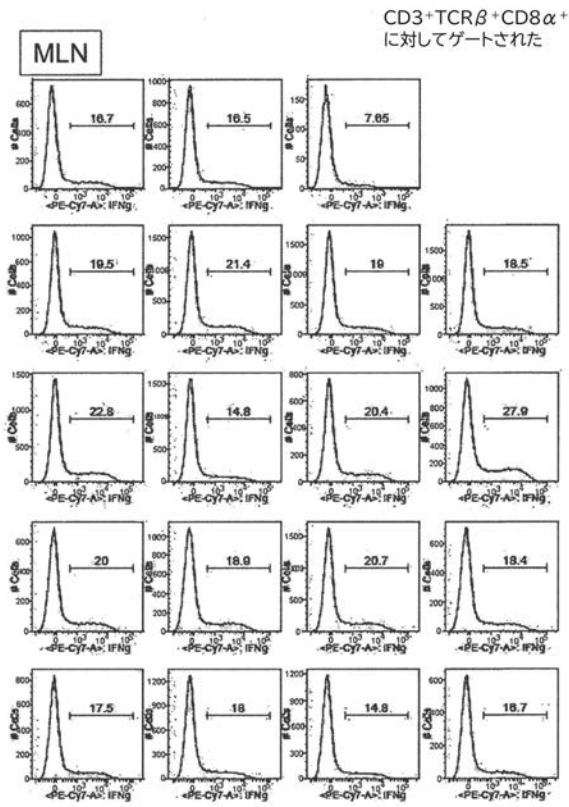


図53

【 図 5 3 - 2 】



【 図 5 4 】

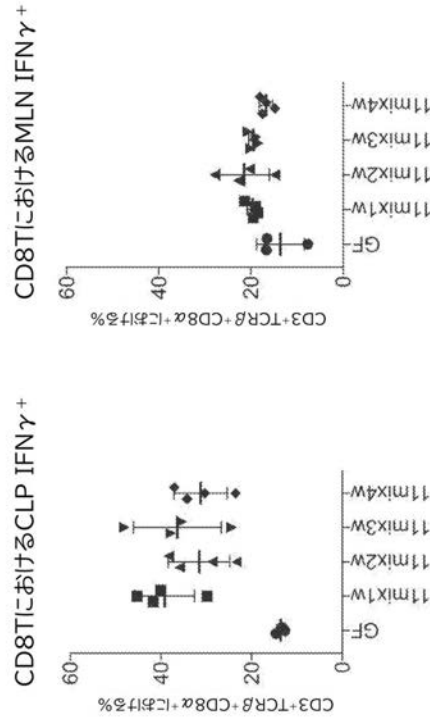


図54

【 図 5 5 】

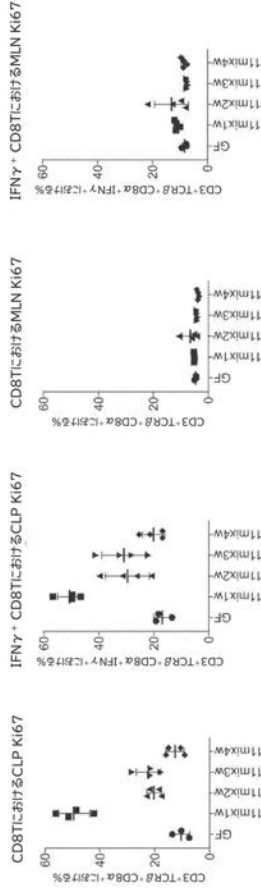


図55

【 図 5 6 - 1 】

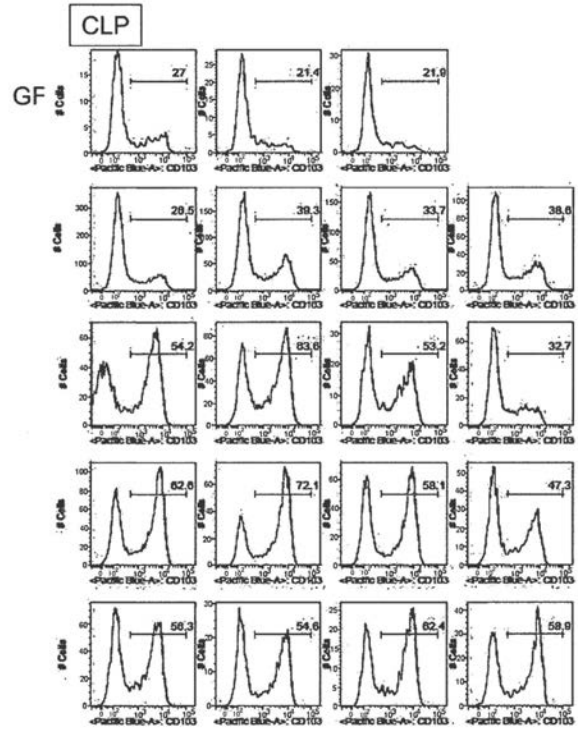
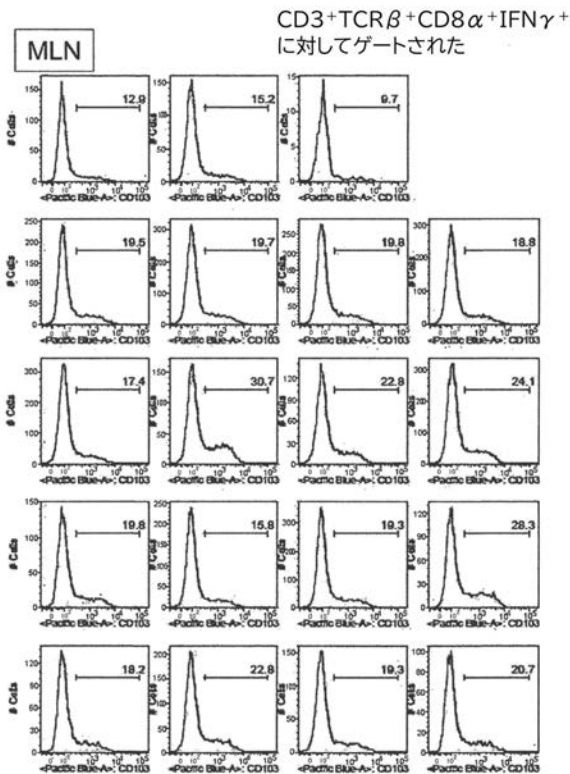


図56

【 図 5 6 - 2 】



【 図 5 7 】

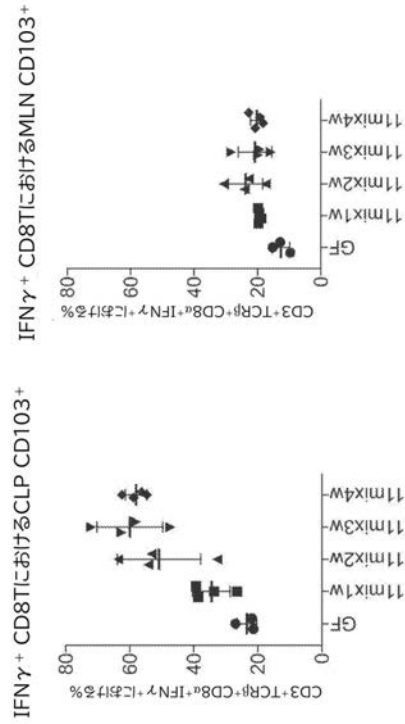


図57

【配列表】

2020503862000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/046232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. C12N1/20(2006.01)i, A61K35/74(2015.01)i, A61K35/742(2015.01)i, A61K39/116(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)i, C12Q1/68(2018.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. C12N1/20, A61K35/74, A61K35/742, A61K39/116, C12N15/09, C12Q1/68		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
JSTPlus/JMEDPlus/JST/580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), DWPI (Thomson Innovation), DDBJ/GeneSeq		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/156419 A1 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) 2015.10.15, Claims, Examples, & US 2017/0028061 A1 & EP 3129035 A1 & CA 2944846 A & JP 2017-515890 A	1-3, 5, 7-8, 13, 49-55, 57-58, 82, 97, 134, 195-197, 199, 203
Y	& CN 106659746 A & KR 10-2017-0015286	1-226
X	WO 2013/080561 A1 (UNIVERSITY OF TOKYO) 2013.06.06, Claims, Examples, & US 2014/0341921 A1 & EP 2785828 A1 & JP 2015/500792 A & CA 2892588 A	1-4, 7-10, 49-51, 54-55, 57-58, 97, 134, 195-197, 199, 203
Y	& CN 104160014 A	1-226
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
22.03.2018	03.04.2018	
Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer	4B 9451
Japan Patent Office	SAKAZAKI, Emiko	
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3448	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2017/046232
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/196605 A1 (THE UNIVERSITY OF CHICAGO) 2016.12.08, Claims, & US 2016/0354416 A1 & TW 1717975 A	1-226
X	WO 2015/077794 A1 (SERES HEALTH, INC.) 2015.05.28, Claims, Tables 17,19,20, & US 2017/0151291 A1 & EP 3074027 A1 & JP 2016-537434 A & CA 2931317 A & CN 105979952 A & KR 10-2016-0095006 A	1-3, 5, 7-9, 49-50, 57-58, 97, 134, 195-197, 199, 203
X	"Phascolarctobacterium faecium partial 16S rRNA gene, strain SN20", 2016.02.06, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15],Accession No.LN998073	1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 25, 29, 31, 33, 39, 43- 55, 141-142
X	"Fusobacterium ulcerans strain PM5-10 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 2016.10.27, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15],Accession No.KR822463	1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 25, 29, 31, 33, 39, 43- 55, 141-142
X	"Bacteroides dorei CL03T12C01, complete genome", 2016.05.09, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15],Accession No.CP011531	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43- 55, 141-142
X	"Bacteroides uniformis strain JCM 5828 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 2015.02.03, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15],Accession No.NR_112945	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43- 55, 141-142
A	"Subdoligranulum sp.4_3_54A2FAA, whole genome shotgun sequencing project", 2017.06.19, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15],Accession No.NZ_ACWW00000000	1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 25, 29, 31, 33, 39, 43- 55, 141-142
X	"Paraprevotella xylaniphila gene for 16S ribosomal RNA, partial sequence", 2009.08.19, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15],Accession No.AB331897	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43- 55, 141-142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2017/046232
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Parabacteroides johnsonii gene for 16S ribosomal RNA, partial sequence", 2012.11.09, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.AB261128	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43-55, 141-142
A	"Alistipes timonensis JCI36 strain P148, whole genome shotgun sequencing project", 2017.04.08, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.NZ_CAEG00000000	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43-55, 141-142
x	"Parabacteroides gordonii gene for 16S ribosomal RNA, partial sequence, strain: JCM15724", 2012.11.09, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.AB470343	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43-55, 141-142
X	"Eubacterium limosum gene for 16S ribosomal RNA, partial sequence, strain: JCM 6421", 2012.11.9, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.AB595134	1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 25, 29, 31, 33, 39, 43-55, 141-142
X	"Parabacteroides distasonis partial 16S rRNA gene, isolate 11-5-16", 2013.07.01, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.HE974920	1, 3, 5, 13, 15, 17, 19, 27, 29, 31, 33, 41, 43-55, 141-142
X	"Bacteroides cellulosilyticus strain JCM 15632 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 2015.02.03, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.NR_112933	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
X	"Bacteroides clarus gene for 16S rRNA, partial sequence, strain: YIT 12056", 2010.08.06, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.AB490801	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
A	"Anaerostipes sp. 3_2_56FAA, whole genome shotgun sequencing project", 2017.04.17, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No.NZ_ACWB00000000	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2017/046232
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Bacteroides sp. WAL 10018 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 2005.12.02, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. AY608696	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
X	"Bacteroides fragilis NCTC 9343, complete genome", 2015.02.06, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. CR626927	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
X	"Bacteroides uniformis gene for 16S rRNA, complete sequence, strain: 22-80", 2006.01.19, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. AB247141	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
X	"Bacteroides eggerthii strain JCM 12986 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 2015.02.03, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. NR_112935	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
X	"Clostridium sp. TM-40 gene for 16S rRNA, partial sequence", 2012.10.17, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. AB249652	1, 3, 7, 9, 15, 17, 21, 23, 29, 31, 35, 37, 43-55, 141-142
X	"Parabacteroides goldsteinii strain JCM 13446 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 2015.02.03, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. NR_113076	1, 3, 7, 15, 17, 21, 29, 31, 35, 43-55, 141-142
X	"Bacteroides sp. AR29 16S ribosomal RNA gene, partial sequence", 1999.06.02, GenBank[online], NCBI[retrieved on 2018.03.15], Accession No. AF139525	1, 3, 7, 15, 17, 21, 29, 31, 35, 43-55, 141-142

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 35/74 (2015.01)	A 6 1 K 35/74	A 4 C 0 8 7
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 38/19	
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/12	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
C 0 7 K 14/52 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	K
	C 0 7 K 14/52	

(31)優先権主張番号 62/491,062

(32)優先日 平成29年4月27日(2017.4.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/574,446

(32)優先日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(出願人による申告)平成28年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、革新的先端研究開発支援事業インキュベータタイプ(LEAP)、「腸内細菌株カクテルを用いた新規医薬品の創出」に係る委託研究、産業技術力強化法第17条の適用を受ける特許出願

(72)発明者 服部 正平

東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人 東京大学内

(72)発明者 河上 裕

東京都新宿区信濃町35 東 - 校舎3階 慶應義塾大学 医学部

Fターム(参考) 2G045 AA24 CB04

4B018 LB01 LB02 LB03 LB05 LB06 LB07 LB08 LB09 LE01 LE02

LE03 LE04 LE05 MD80 ME14

4B065 AA01X AC20 BA22 CA24 CA44 CA45

4C084 AA19 AA23 DA12 DA14 MA37 MA44 MA52 MA60 NA14 ZB072

ZB261 ZB262 ZB271 ZB272

4C085	AA03	BA69	CC22	EE03	GG01	GG08					
4C087	AA01	AA02	BC68	MA37	MA44	MA52	MA60	NA14	ZB26	ZB27	
4H045	AA10	AA30	BA10	DA02	DA04	EA01	EA20				

专利名称(译)	诱导cd8 + T细胞的组合物和方法		
公开(公告)号	JP2020503862A	公开(公告)日	2020-02-06
申请号	JP2019534762	申请日	2017-12-22
[标]申请(专利权)人(译)	学校法人庆应义塾 国立大学法人 东京大学		
申请(专利权)人(译)	学校法人庆应义塾 东京大学		
[标]发明人	本田賢也 田之上大 服部正平 河上裕		
发明人	本田 賢也 田之上 大 服部 正平 河上 裕		
IPC分类号	C12N1/20 C07K16/12 A23L33/135 C12N15/31 A01K67/027 A61K35/74 A61P35/00 A61K39/395 A61P37/02 A61K45/00 A61K38/19 A61K38/20 A61K45/06 A61K39/12 A61P35/02 G01N33/15 G01N33 /50 G01N33/53 C07K14/52		
CPC分类号	A61K35/74 A61K35/742 A61K38/20 A61K38/2013 A61K38/2086 A61K39/0208 A61K39/0216 A61K39 /114 A61K39/116 A61K39/39 A61K39/39558 A61K2039/505 A61K2039/521 A61K2039/542 A61K2039 /57 A61K2039/572 A61K2039/585 A61K2039/70 A61K2039/82 A61P31/04 A61P35/00 C07K16/2818 C12N1/20 C12Q1/689 C12N15/09 A61K2300/00 A61K9/0053 A61K9/19 A61K31/7036 A61K35/12 A61K39/08 A61K39/3955 A61K2035/11 A61K2035/115 A61K2039/52		
FI分类号	C12N1/20.ZNA.A C07K16/12 A23L33/135 C12N15/31 A01K67/027 A61K35/74.A A61P35/00 A61K39 /395.T A61P37/02 A61K45/00 A61K38/19 A61K38/20 A61K45/06 A61K39/395 A61K39/12 A61P35/02 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.K C07K14/52		
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/CB04 4B018/LB01 4B018/LB02 4B018/LB03 4B018/LB05 4B018/LB06 4B018 /LB07 4B018/LB08 4B018/LB09 4B018/LE01 4B018/LE02 4B018/LE03 4B018/LE04 4B018/LE05 4B018/MD80 4B018/ME14 4B065/AA01X 4B065/AC20 4B065/BA22 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065 /CA45 4C084/AA19 4C084/AA23 4C084/DA12 4C084/DA14 4C084/MA37 4C084/MA44 4C084/MA52 4C084/MA60 4C084/NA14 4C084/ZB072 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB272 4C085/AA03 4C085/BA69 4C085/CC22 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/GG08 4C087/AA01 4C087 /AA02 4C087/BC68 4C087/MA37 4C087/MA44 4C087/MA52 4C087/MA60 4C087/NA14 4C087/ZB26 4C087/ZB27 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/DA02 4H045/DA04 4H045/EA01 4H045 /EA20		
优先权	62/438793 2016-12-23 US 62/484607 2017-04-12 US 62/491062 2017-04-27 US 62/574446 2017-10-19 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文提供了用于诱导和/或扩增CD8 + T细胞的组合物和方法。本公开还提供了治疗可以通过诱导和/或增殖CD8 + T细胞来治疗的疾病的方法。

(5) Int. Cl.	F I	テ一マコード(参考)
C 1 2 N 1/20 (2006.01)	C 1 2 N 1/20 Z N A A	2 G O 4 5
C O 7 K 16/12 (2006.01)	C O 7 K 16/12	4 B O 1 8
A 2 3 L 33/135 (2016.01)	A 2 3 L 33/135	4 B O 6 5
C 1 2 N 15/31 (2006.01)	C 1 2 N 15/31	4 C O 8 4
A O 1 K 67/027 (2006.01)	A O 1 K 67/027	4 C O 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-534762 (P2019-534762)	(71) 出願人	899000079
(86) (22) 出願日	平成29年12月22日 (2017.12.22)		学校法人慶應義塾
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月23日 (2019.8.23)		東京都港区三田2丁目15番45号
(86) 国際出願番号	PCT/JP2017/046232	(71) 出願人	504137912
(87) 国際公開番号	W02018/117263		国立大学法人 東京大学
(87) 国際公開日	平成30年6月28日 (2018.6.28)		東京都文京区本郷七丁目3番1号
(31) 優先権主張番号	62/438,793	(74) 代理人	100102842
(32) 優先日	平成28年12月23日 (2016.12.23)		弁理士 葛和 清司
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	本田 賢也
			東京都新宿区信濃町35 東一校舎3階
(31) 優先権主張番号	62/484,607		慶應義塾大学 医学部
(32) 優先日	平成29年4月12日 (2017.4.12)	(72) 発明者	田之上 大
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		東京都新宿区信濃町35 東一校舎3階
			慶應義塾大学 医学部

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C D S + T細胞の誘導のための組成物および方法