

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7595459号
(P7595459)

(45)発行日 令和6年12月6日(2024.12.6)

(24)登録日 令和6年11月28日(2024.11.28)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	35/76 (2015.01)	A 6 1 K	35/76	Z N A
A 6 1 K	31/19 (2006.01)	A 6 1 K	31/19	
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	38/43 (2006.01)	A 6 1 K	38/43	
請求項の数 21 (全90頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2020-507498(P2020-507498)	(73)特許権者	519375099	
(86)(22)出願日	平成30年4月20日(2018.4.20)		ピー・エイチ・アイ・セラピューティク	
(65)公表番号	特表2020-517735(P2020-517735		ス・インコーポレイテッド	
	A)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4	
(43)公表日	令和2年6月18日(2020.6.18)		1 1 7、サン・フランシスコ、フェル・	
(86)国際出願番号	PCT/US2018/028556		ストリート・2 0 5 8	
(87)国際公開番号	WO2018/195415	(74)代理人	110001173	
(87)国際公開日	平成30年10月25日(2018.10.25)		弁理士法人川口国際特許事務所	
審査請求日	令和3年4月19日(2021.4.19)	(72)発明者	バルマー, ユグ	
(31)優先権主張番号	62/488,326		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4	
(32)優先日	平成29年4月21日(2017.4.21)		1 1 7、サン・フランシスコ、フェル・	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ストリート・2 0 5 8	
前置審査		(72)発明者	ファン・ブローイエン, ナンシー	
			アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4	
			1 1 7、サン・フランシスコ、フェル・	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 む瘡を治療するためのプロピオニバクテリウムアクネス (P r o p i o n i b a c t e r i u m a c n e s) バクテリオファージを含む組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) バクテリオファージから成るバクテリオファージ活性剤であって、少なくとも1つのバクテリオファージは、プロピオニバクテリウム・アクネス (P r o p i o n i b a c t e r i u m a c n e s) バクテリオファージであるバクテリオファージ活性剤、

(b) サリチル酸を含む少なくとも1つの抗む瘡化合物及び

(c) 薬学的に許容される担体を含む、む瘡を治療する必要がある対象において、む瘡を治療するための、単一組成物に製剤化された組成物であって、

ここで、P . アクネスバクテリオファージのゲノムが、配列番号1のヌクレオチド配列に少なくとも約90%、95%、96%、97%、98%又は99%同一であるヌクレオチド配列を含む、組成物。

【請求項 2】

さらに酵素を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

サリチル酸が、

(a) 0 . 5 % ~ 2 % (重量 / 体積) の濃度又は、

(b) 0 . 5 % 未満であるが、約0 . 1 % (重量 / 体積) を超える濃度、で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

さらに硫黄を含む組成物であって、

硫黄が

- (a) 3% ~ 10% (重量/体積) の濃度又は、
 - (b) 3%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%又は2.5% (重量/体積) を超える濃度、
- で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

組成物がさらに、

- (a) レゾルシノールを含み、レゾルシノールは2%の濃度で存在してもよく、
 - (b) レゾルシノールモノアセテートを含み、レゾルシノールモノアセテートが3%の濃度で存在してもよく、又は
 - (c) 過酸化ベンゾイルを含む、
- 請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

組成物が、さらに抗生物質、レチノイド又はアルファヒドロキシ酸を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージが、(a) 溶菌性P・アクネスバクテリオファージである、(b) 線状二本鎖DNAゲノムを含む、又は(c) バクテリオファージシホウイルス(Siphoviridae)科内にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

酵素が、グリコシダーゼ、プロテアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ、制限エンドヌクレアーゼ、パパイン、プロメライン、トリプシン、プロテイナーゼK、スブチリシン、セラチオペプチダーゼ、ディスパーシン、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ又はセルラーゼである、請求項2に記載の組成物。

【請求項9】

- (a) グリコシダーゼがグリコシドヒドロラーゼである、
 - (b) 酵素が、N-アセチル-D-グルコサミンの線状ポリマーの加水分解を触媒する、
 - (c) 酵素が -ヘキソサミニダーゼである、
 - (d) 酵素が、アセチルグルコサミンポリマーの -1,6-グリコシド結合を加水分解する、
- 請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

酵素がディスパーシンB、プロテイナーゼK又はスブチリシンである、請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

抗老化酵素をさらに含み、該抗老化酵素がスーパーオキシドジスムターゼ又はペルオキシダーゼであってもよい、請求項1に記載の組成物。

【請求項12】

さらに、プロバイオティック細菌を含み、プロバイオティック細菌が、(a) プロバイオティックP・菌種(P. sp.)、スタフィロコッカス(Staphylococcus)菌種及び/又はコリネバクテリウム(Corynebacterium)菌種細菌又は(b) ベータプロテオバクテリア(Betaproteobacteria)綱内の細菌である、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】

プロバイオティック細菌が、プロバイオティックP・アクネス菌である、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

- P・アクネス菌が、
- (a) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べ

10

20

30

40

50

- て T 9 9 2 C 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて T 8 3 8 C 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて C 1 3 2 2 T 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて C 9 8 6 T 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (e) 配列番号 3 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (f) 配列番号 4 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (g) 線状プラスミドを含まず；
- (h) 病原性因子を含むプラスミドを含まず；並びに / 又は
- (i) 染色体外リパーゼ及び / 若しくは密着性病原性因子をコードするプラスミドを含まない、

10

請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

- P . アクネス菌が、
- (a) 浮遊培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 2 0 % 未満を産生し；
- (b) 付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1 0 % 未満を産生し；
- (c) 上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも 5 0 % 少なく、及び / 又は
- (d) 病原性 P . アクネス株より炎症性ではない、

20

請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

- 少なくとも 1 つの追加のプロバイオティック細菌をさらに含む、請求項 1 3 に記載の組成物であって、少なくとも 1 つの追加のプロバイオティック細菌が、プロピオニバクテリウム・グラニューロサム (*Propionibacterium granulorum*) 及び / 又はプロピオニバクテリウム・アビダム (*Propionibacterium avidum*) を含む組成物。

30

【請求項 1 7】

- 病原性 P . アクネス株が、
- (a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 5 8 C 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 5 8 C 及び A 1 2 0 1 C 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 5 2 9 A 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 0 4 A 及び T 1 0 0 7 C 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (e) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 2 6 8 A 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (f) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて T 5 5 4 C 及び G 1 0 5 8 C 変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (g) 配列番号 5 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (h) 配列番号 6 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (i) 配列番号 7 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (j) 配列番号 8 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (k) 配列番号 9 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；及び / 又は
- (l) 配列番号 1 0 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含む、

40

50

請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 18】

(a) 薬学的に許容される担体が、乳剤、水中油型乳剤、油中水型乳剤である又は (b) 組成物が、クリーム、ローション、懸濁液又は水溶液の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

(a) バクテリオファージから成るバクテリオファージ活性剤であって、少なくとも 1 つのバクテリオファージは、プロピオニバクテリウム・アクネス (Propionibacterium acnes) バクテリオファージであるバクテリオファージ活性剤、
(b) サリチル酸を含む、少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物、及び
(c) 薬学的に許容される担体

を含む、ざ瘡を治療するための組み合わせてなる製剤であって、

ここで、P・アクネスバクテリオファージのゲノムが、配列番号 1 のヌクレオチド配列に少なくとも約 90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% 同一であるヌクレオチド配列を含み、

前記少なくとも 1 つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ、前記少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物、及び前記薬学的に許容される担体のそれぞれが、容器内で単一組成物として製剤化され、

前記組み合わせてなる製剤が、(d) 少なくとも 1 つのさらなる抗ざ瘡化合物を含む別の容器を含む、組み合わせてなる製剤。

【請求項 20】

(a) 少なくとも 1 つのさらなる抗ざ瘡化合物が過酸化ベンゾイルである、

(b) 少なくとも 1 つのさらなる抗ざ瘡化合物が過酸化ベンゾイルであって、過酸化ベンゾイルが 2.5% ~ 10% (重量/体積) の濃度で存在している、又は

(c) 少なくとも 1 つのさらなる抗ざ瘡化合物が過酸化ベンゾイルであって、過酸化ベンゾイルが 2.5% 未満であるが、約 0.1%、0.5%、1%、1.5% 又は 2% (重量/体積) を超える濃度で存在している、

請求項 19 に記載の組み合わせてなる製剤。

【請求項 21】

組成物が局所的に投与される、請求項 1 ~ 18 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】

本出願は 2017 年 4 月 21 日提出の米国特許仮出願第 62/488,326 号の優先権の利益を主張するものであり、前記特許文献はこれによって参照によりその全体をあらゆる目的のために組み込む。

【0002】

本発明は、米国国立衛生研究所により与えられる認可番号 1R43AR068172-01 の元で政府の支援を受けて行われた。政府は本発明にある特定の権利を有する。

【0003】

「052004-503001WO」配列表、TXT」と名付けられたテキストファイルの内容は、2018 年 4 月 20 日に作成されサイズは 101,782 バイトであるが、これによって参照によりその全体を組み込む。

【背景技術】

【0004】

ざ瘡は世界中のすべての人のうち 80% 以上が冒されるほぼ普遍的な状態である。この慢性的皮膚状態は複雑であるが、主な病原体はプロピオニバクテリウムアクネスであり、その異常増殖により面皰を引き起こす炎症をもたらす。技術革新のはっきりした必要性があるにもかかわらず、30 年以上新規の面皰薬はなかった。過酸化ベンゾイル及び抗生物質を含む現在の治療は効果が極めて不十分であり、最も効果のある治療であるイソトレチ

10

20

30

40

50

ノインは、危険な副作用（先天性欠損、肝損傷及び自殺を含む）のためにわずかな患者に限定されている。

【 0 0 0 5 】

ざ瘡を治療するための新しい方法及び組成物が必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

特に、ざ瘡を予防するか、又は治療するための組成物、組合せ、システム及び方法が本明細書で提供される。

【 0 0 0 7 】

態様では、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 0 8 】

態様では、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ、1つ以下の抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 0 9 】

態様では、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ及び1つ以下の抗ざ瘡化合物からなる活性成分、並びに薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 1 0 】

態様では、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含み、プロバイオティク細菌を含まない組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 1 1 】

態様では、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 1 2 】

態様では、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ、及び少なくとも1つの抗ざ瘡化合物を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる組合せであって、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ及び少なくとも1つの抗ざ瘡化合物のそれぞれが、薬学的に許容される担体をさらに含む組成物中にある組合せが本明細書で提供される。

【 0 0 1 3 】

態様では、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組合せが本明細書で提供される。

【 0 0 1 4 】

態様では、ざ瘡の治療を必要とする対象においてざ瘡を予防するか、又は治療する方法であって、本明細書で提供される組成物又は組合せの有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 5 】

【図1】P・アクネス（ざ瘡を引き起こす、左半分プレート）又はP・グラヌローサム（P・granulosum）（共生、右半分プレート）菌をRCM寒天ペトリ皿に播種した。ミノサイクリン又はPHIT-101（ 10^7 pfu/mL）のいずれかに浸漬した無菌半パッドをそれぞれのプレートに置いた。37℃で3日間の嫌氣的インキュベーション後、殺菌帯（矢印）が現れ、ミノサイクリンは病原菌と共生細菌の両方を殺菌し、PHIT-101はざ瘡を引き起こす菌を殺菌して共生のP・グラヌローサムを害さないことが示されている。

【図2】P・アクネス、P・グラヌローサム及びP・アビダム（P・avidum）を含

10

20

30

40

50

む合成皮膚マイクロバイームは試験管でコンフルエンスまで生育させた。次に、この合成皮膚マイクロバイームはPHIT-101の存在又は非存在下で48時間インキュベートした。3つの菌種の組成比は、Illumina MiSeqプラットフォームを使用して洗浄した細菌ペレットの16S増幅産物のNGS塩基配列決定により定量化した。PHIT-101は、ざ瘡を引き起こすP.アクネスをほぼ完全に全滅させることができ、その他の2つの共生菌種の成長には影響を及ぼさなかった。

【図3】P.アクネス内での生物膜産生は高度に変化しやすい。96株のP.アクネスが96ウェルポリスチレンマイクロタイタープレートにおいて生育されて生物膜産生を刺激され、それぞれの株により産生された生物膜を定量化した。このセットの株内で示された変わりやすさは、ヒトの毛穴で見つかる成長条件にもっと類似する成長条件下で生物膜形成を定量化する必要性を実証している。

10

【図4】P.アクネス生物膜を分解することが可能な酵素を選択するためのスクリーニング。P.アクネスはポリスチレンマイクロタイタープレートにおいて生育されて生物膜産生を刺激された。酵素を0.01mg/mLでウェルに添加して、30で30分間インキュベートした。分解された生物膜はリン酸緩衝食塩水(PBS)で洗い流し、それぞれのウェル中の残留生物膜は、クリスタルバイオレットで染色し590nmで吸光度を記録することにより定量化した。プロテイナーゼK及びスプーチリシンのようなプロテアーゼは良好な活性を示し、ディスペルシン(dispersin)は試験したものの中で最良の配糖体デポリメラーゼであった。

【図5】生物膜分解酵素(BDE)を用いたファージの増強は殺菌能を大幅に増加させる。固着P.アクネス細胞はPBS(非処理)、PHIT-101、又はPHIT-101とディスペルシンと一緒にインキュベートした。細胞生存はCellTiter-Blue試薬を使用して測定し、蛍光は560nm/590nmで記録した。PHIT-101は液体培養におけるほど効果的にP.アクネスを殺菌できなかったが、生物膜分解酵素ディスペルシンを加えると液体培養に類似するレベルにまで殺菌能は大幅に増加した。

20

【図6】プロバイオティック株が付着培養において産生するリパーゼのレベルは低い。既知の遺伝子型を有するプロバイオティックP.アクネス株をマイクロタイタープレートにおいて生物膜条件下で生育した。72時間の成長後、培養上清を濾過滅菌し、4-MUPアルミテートと一緒に37で4時間インキュベートして細胞外リパーゼ産生を判定した。プロバイオティック株(Pr#X)のリパーゼ産生は病原菌と比べて非常に低く、炎症誘発性が比較的低いことを示している。

30

【図7】プロバイオティック株は病原性P.アクネスに比べて上皮細胞への付着が有意に少ない。選んだプロバイオティック株をコンフルエントA-431上皮細胞と一緒にインキュベートした(MOI10)。ウェルを洗浄後、細胞は0.1%のTween80を使用して持ち上げてBHIプレートに播種した。72時間の嫌氣的インキュベーションの後、コロニーを数えた。データによれば、プロバイオティック株が示す上皮細胞への結合が有意に低くなっていることが明らかになった(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.005$)。

【図8A】マウス耳炎症モデルにおけるプロバイオティック株のより低い炎症誘発性。CBA/Jマウス(コホートあたり5匹のマウス)にP.アクネス株を注射し、5日目にサイトカイン分析を実施した。プロバイオティック株Pr#Cは、病原性株と比べて有意に低いレベル(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.0001$)の炎症性サイトカインIL-1(図8A)、IL-6(図8B)、IL-17(図8C)及びTNF(図8D)を示した。Pr-CはProII16S配列を有する。

40

【図8B】マウス耳炎症モデルにおけるプロバイオティック株のより低い炎症誘発性。CBA/Jマウス(コホートあたり5匹のマウス)にP.アクネス株を注射し、5日目にサイトカイン分析を実施した。プロバイオティック株Pr#Cは、病原性株と比べて有意に低いレベル(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.0001$)の炎症性サイトカインIL-1(図8A)、IL-6(図8B)、IL-17(図8C)及びTNF(図8D)を示した。Pr-CはProII16S配列を有する。

【図8C】マウス耳炎症モデルにおけるプロバイオティック株のより低い炎症誘発性。CBA

50

A/Jマウス（コホートあたり5匹のマウス）にP.アクネス株を注射し、5日目にサイトカイン分析を実施した。プロバイオティク株Pr#Cは、病原性株と比べて有意に低いレベル（* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.0001$ ）の炎症性サイトカインIL-1（図8A）、IL-6（図8B）、IL-17（図8C）及びTNF（図8D）を示した。Pr-CはProII 16S配列を有する。

【図8D】マウス耳炎症モデルにおけるプロバイオティク株のより低い炎症誘発性。CBA/Jマウス（コホートあたり5匹のマウス）にP.アクネス株を注射し、5日目にサイトカイン分析を実施した。プロバイオティク株Pr#Cは、病原性株と比べて有意に低いレベル（* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.0001$ ）の炎症性サイトカインIL-1（図8A）、IL-6（図8B）、IL-17（図8C）及びTNF（図8D）を示した。Pr-CはProII 16S配列を有する。

10

【図9】P.アクネス株は、浮遊及び固着培養物において異なるリパーゼプロファイルを有する。セットの2つの病原性（Path-1、Path-2）及び2つの生菌（Pr-1からPr-6）P.アクネス株は、浮遊（灰色バー）及び固着（黒色バー）培養物におけるリパーゼ産生について評価した。プロバイオティク株のリパーゼ産生は液体（浮遊）培養では病原性株と有意に異なっていたが、付着培養でのリパーゼ産出量は対応する病原性培養物と比べて一貫して低かった。興味深いことに、プロバイオティク株間でのリパーゼ産生の変わりやすさが観察された。最も低いリパーゼ活性を有する株を選択した。

【図10】は、例示的バクテリオファージの生活環を図示している。下左から反時計回りで：ファージ粒子は宿主細菌を認識してその表面に吸着する。ファージゲノムは細菌内に注入される。溶原サイクルでは、このDNAは細菌ゲノムに組み込まれて数サイクル細菌ゲノムと一緒に複製する。溶菌サイクルでは、ファージゲノムは組み込まれず、続けて宿主の機構を乗っ取ってファージのゲノム及びファージの構成成分を複製する。次に、完全に組み立てられたファージは、典型的には感染の後期段階でエンドリシン及びホリンを産生することにより細胞を溶解する。この時点で、解放されたファージは自由に新しい宿主細菌を捜し出して感染し、溶解サイクルをもう1度開始する。

20

【図11】は、例示的細菌生物膜の形成を図示している。細菌細胞は、成長に有利な条件を有する表面に着地し接着する。細菌細胞は複製してコロニーを形成し、ついには、ある特定の閾値の細胞密度（クオラム）になると生物膜形成を始動させる。生物膜は、多糖、タンパク質、DNA及び脂質の混合物を変化する割合で含む。生物膜は、細菌コロニーを厳しい外部条件から保護し、抗生物質、毒素及び免疫細胞への耐性を付与する物理的障壁である。

30

【図12】は、3つの構成要素の行為の実施形態を一斉に図示しており；その効果は解説のために連続して描かれている。炎症を起こした面皰は典型的には、共生皮膚細菌（B）と共に、成長しすぎたP.アクネスにより産生される生物膜（A）で詰まっている。生物膜分解酵素（稲妻）はP.アクネス生物膜を破壊し、その他の成分へのアクセスをよくする。次に、バクテリオファージ（六角形）は病原性P.アクネスを編集するか、又は特異的に殺菌し、感染を取り除く。最後に、プロバイオティク細菌（C）は毛穴に入植して病原体のニッチを占め、病原体が成長して元に戻ることがないように防ぎ、マイクロバイオーームを健康な状態まで再調整する。

40

【図13】は、非限定的なプロバイオティク細菌スクリーニングプロセスの模式図である。

【図14】は、病原性株がPBS対照よりも有意に高い耳炎症を引き起こし、リードプロバイオティク株Pr-CはPBS対照と有意差のない耳炎症を誘導することを示すグラフである。

【図15】は、ファージが低（0.5% w/v）及び高（2% w/v）濃度のサリチル酸の存在下で安定なままであることを示すグラフである。

【図16】は、ファージが60日にわたり過酸化ベンゾイルの存在下でその生存能力を失っていくことを示すグラフである。ファージ生存能力の減少速度は、低いほうの濃度（2.5% w/v）と比べて高いほうの濃度（10% w/v）のほうが大きい。

50

【発明を実施するための形態】

【0016】

特に、ざ瘡を治療する及び予防するための組成物、組合せ、方法及びシステムが本明細書で提供される。

【0017】

サリチル酸及び過酸化ベンゾイルは店頭（OTC）製品では最も一般的に使用されている抗ざ瘡剤である。特に、ファージは外部の物理的及び化学的要因に対するその安定性及び応答が広く分岐しているので、これらの抗ざ瘡剤と組み合わせた場合のファージの安定性は分かっていない。過酸化ベンゾイル及び硫黄の酸化還元性は、ファージのタンパク質膜の分解を引き起こすことが潜在的に可能である。過去の研究で、過酸化物への曝露は、タンパク質を不安定化してタンパク質分解に対する感受性を高めることによりタンパク質の分解速度を増加させることが明らかにされている（Fligielら、Protein degradation following treatment with hydrogen peroxide. *Am J Pathol* 1984年、115（3）、418～25頁；Kochaら、Hydrogen peroxide-mediated degradation of protein: different oxidation modes of copper- and iron-dependent hydroxyl radicals on the degradation of albumin. *Biochim Biophys Acta* 1997年、1337（2）、319～26頁）。サリチル酸は、そのタンパク質結合能力で知られており（Leeら、Protein binding of acetylsalicylic acid and salicylic acid in porcine and human serum. *Vet Hum Toxicol* 1995年、37（3）、224～5頁；Verbeeck and Cardinal、Plasma protein binding of salicylic acid, phenytoin, chlorpromazine, propranolol and pethidine using equilibrium dialysis and ultracentrifugation. *Arzneimittelforschung* 1985年、35（6）、903～6頁）、カプシドのタンパク質膜又は尾部線維に対する高親和性により、ファージは生存不能になると考えられる。

【0018】

驚くべきことに、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージはサリチル酸を含む組成物の中で安定していることが見出された。例えば、図15を参照されたい。このように、サリチル酸は、ファージが十分耐性があることが示されており、合剤に適した抗ざ瘡剤である。実施形態において、サリチル酸の抗角質溶解活性は、ファージのより深い浸透を可能にすることによりファージ活動を補完し、それによってファージの殺菌効率が高められる。実施形態において、本明細書に記載されるファージは、ざ瘡を予防し、治療するために組成物中でサリチル酸と組み合わせてもよい。

【0019】

過酸化ベンゾイルは、例えば、数日より長く保存される製剤では、試験されたファージとの合剤には適していない（図16参照）が、過酸化ベンゾイルは抗ざ瘡組合せ（例えば、キット）の一部としてファージ産物と一緒に使用することが可能である。実施形態において、過酸化ベンゾイルはクレンザー中の活性成分であり、クレンザーはファージ組成物／製剤の適用に先立って皮膚に適用して洗い落とされる。実施形態において、過酸化ベンゾイルの抗角質溶解及び一過性の抗菌作用は、バクテリオファージによるP・アクネスの特定のより深い選択的殺菌を補完する。

【0020】

実施形態において、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ及び抗ざ瘡化合物（サリチル酸及び／又は硫黄のような）は、対象の皮膚に局所的に投与される単一組成物中にある。実施形態において、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ

及び抗ざ瘡化合物を（例えば、ビンのような別々の容器に）含むキットが提供される。実施形態において、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージは、１つの組成物中にあり、抗ざ瘡化合物（過酸化ベンゾイル、サリチル酸及び／又は硫黄のような）は別の組成物中にあり、それぞれの組成物は対象の皮膚に局所的に投与される。実施形態において、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージが対象に投与され、次に抗ざ瘡化合物が対象に投与される。実施形態において、抗ざ瘡化合物が対象に投与され、次にプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージが対象に投与される。実施形態において、対象の顔は、抗ざ瘡化合物及びプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ（いずれの順でも）が対象の顔に局所的に投与されるその間に洗浄される。

【００２１】

10

実施形態において、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージと組み合わせて使用される場合の抗ざ瘡化合物（過酸化ベンゾイル、サリチル酸又は硫黄のような）の有効量は、抗ざ瘡化合物を単独で使用した場合に必要とされるよりも少ない。実施形態において、プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージと組み合わせて使用される場合の抗ざ瘡化合物（過酸化ベンゾイル、サリチル酸又は硫黄のような）の有効量は、抗ざ瘡化合物を単独で使用した場合に必要とされるよりも９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１０％未満少ない。

【００２２】

定義

以下の定義は本主題を理解する目的で及び添付の特許請求の範囲を構成するために含まれる。本明細書で使用される略字は化学的及び生物学的技術内でのその従来の意味を有する。

20

【００２３】

本発明の種々の実施形態及び態様が本明細書で明らかにされ記載されるが、そのような実施形態及び態様は例としてのみ提供されることは当業者には明らかである。多数の変形、変更、置き換えが、本発明から逸脱することなく今や当業者には思い浮かぶ。本明細書に記載される本発明の実施形態の種々の代替案を、本発明を実行する際に用いてもよいことは理解するべきである。

【００２４】

本明細書で使用されるセクション見出しは、組織的目的のためだけであり、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。本出願において引用されるすべての文書又は文書の一部は、以下に限定するものではないが、特許、特許出願、記事、書籍、説明書及び論文を含み、これによりその全体をいずれかの目的のため参照により明確に組み込む。

30

【００２５】

他の方法で定義されていなければ、本明細書で使用される専門用語及び科学用語は、当業者が一般的に理解しているのと同じ意味を有する。例えば、Singletonら、DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY 第２版、J. Wiley & Sons (New York, NY 1994年)；Sambrookら、MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989年)を参照されたい。本明細書に記載されるものと類似するか、又はこれと同等な任意の方法、装置及び材料を本発明の実施において使用可能である。以下の定義は、本明細書において頻繁に使用されるある特定の用語の理解を促進するために提供され、本開示の範囲を限定することを意図されていない。

40

【００２６】

本明細書で使用される場合、「プロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ」は、P. アクネス細胞に感染し、この内部で複製し、これを殺菌するバクテリオファージである。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは溶菌性のP. アクネスバクテリオファージである。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージはP. ア

50

クネス菌を溶解することができ、P. アクネス以外のいかなる細菌も溶解できない。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは細菌内で溶原性を維持することはできない。実施形態において、P. アクネスを溶解することはできるが溶原性を維持することはできないバクテリオファージを使用するのは、バクテリオファージが細菌内で休止状態のままでいることはできないが、必ず細菌を溶解し、したがって細菌を殺菌するという利点がある。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、溶原性を維持するのに必要な少なくとも1つの遺伝子を発現する能力に欠けている。用語「溶原性を維持するのに必要な少なくとも1つの遺伝子を発現する能力に欠けている」とは、1つ以上の点突然変異又はゲノムの完全な若しくは部分的な欠失の結果として、P. アクネスバクテリオファージが溶原性を維持するのに必要な完全に機能的なタンパク質産物を産生する能力に欠けていることを示すことが意図されている。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、溶原性を維持するのに必要な少なくとも1つの遺伝子のすべて又は一部が欠けているゲノムを有する（例えば、人工的であれ天然であれ、例えば、株は溶原性を維持するのに必要な少なくとも1つの遺伝子のすべて又は一部が欠けている株であるか、又は株由来である。）。しかしながら、実施形態において、アクネスバクテリオファージは、ゲノム統合部位（例えば、a / att / 部位）又はリプレッサー結合部位の欠陥などの、溶原性を維持するファージの能力に影響を及ぼす可能性のある非コード領域のゲノムの欠陥（例えば、突然変異、挿入又は欠失）を含む場合もある。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、天然に存在しており単離され、人工的な突然変異をバクテリオファージ中に導入する必要がないという追加の利点がある。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、P. アクネス菌の複数の株を溶解することができる。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、P. アクネス菌の少なくとも約5、10、15、20、25、30又はそれよりも多くの株を溶解することができる。P. アクネスバクテリオファージの非限定的例は本明細書に開示されている。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、配列番号1に少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、95%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%の配列同一性を有するゲノムを有する。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、配列番号1の配列を有するゲノムを有するか、又は配列番号1の配列を含む。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージのゲノムは、配列番号1に比べて、挿入も欠失もない。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージのゲノムは、配列番号1に比べて挿入も欠失もなく、保存的置換のみを有する。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、ブタペスト条約の条項下、産業、海洋及び食物細菌の国立コレクション（NCIMB）、Ferguson Building、Craibstone Estate、Bucksburn、Aberdeen、AB21 9YA、United Kingdomに、以下の受託番号で寄託されているP. アクネスバクテリオファージの以下の例示的単離物の1つである：受託番号NCIMB 41332（単離物PA6）；受託番号NCIMB 41334（単離物1874）；受託番号NCIMB 41333（単離物1878）；受託番号NCIMB 41335（単離物1905）；受託番号NCIMB 41349（単離物1894）；受託番号NCIMB 41350（単離物103609）；受託番号NCIMB 41351（単離物103672）。実施形態において、宿主細菌、P. アクネスの非限定的例、AT1はNCIMB 41336として寄託されている。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、受託番号NCIMB 41349で寄託されたバクテリオファージのゲノムに少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、95%又は99%の配列同一性を有するゲノムを有する。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、受託番号NCIMB 41350で寄託されたバクテリオファージのゲノムに少なくとも87%の配列同一性を有するゲノムを有する。実施形態において、P. アクネスバクテリオファージは、受託番号NCIMB 41351で寄託されたバクテリオファージのゲノムに少なくとも88%の配列

10

20

30

40

50

同一性を有するゲノムを有する。P. アクネスバクテリオファージに関連する追加の非限定的記述は、2015年6月30日に発行された米国特許第9,068,159号B2に提供されており、前記特許文献の全内容は参照により本明細書に組み込む。用語「ファージ」と「バクテリオファージ」は本明細書では互換的に使用される。

【0027】

本明細書で使用される場合、生物膜を「分解する」は、生物膜の一部を形成する少なくとも1つの化合物の共有結合を切断する（例えば、酵素活性により）ことを意味する。生物膜の一部を形成してもよい化合物の非限定的例は、ポリマー、配糖体、タンパク質、多糖及び核酸を含む。本明細書で使用される場合、「P. アクネス生物膜分解酵素」は、P. アクネス生物膜の一部を形成する少なくとも1つの化合物を分解する酵素である。

10

【0028】

本明細書で提供される酵素は、酵素活性を維持する（天然のタンパク質と比べて少なくとも50%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%活性以内）いかなる天然に存在する形態、相同体、アソフォーム又は変異体を含む。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、50、100、150又は200連続アミノ酸部分）にまたがって少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%アミノ酸配列同一性を有する。

【0029】

用語「単離された」は、細菌又はバクテリオファージに適用された場合、（1）最初に生み出されたとき（天然であれ実験的状況であれ）にそれに付随していた構成要素の少なくともいくつかから分離されている、並びに/又は（2）例えば、プレート上で及び/若しくは発酵槽で生育するような（ただし、これらに限定されない）人工的培養条件を使用して、人の手で生成、調製、精製及び/若しくは製造された細菌又はバクテリオファージのことである。単離された細菌は、そのような培養物がモノ培養物ではないにしても、培養される細菌を含む。実施形態では、単離された細菌はモノ培養物として培養される（例えば、プレート上で又は発酵槽のような液体培養で）細菌である。単離された細菌及びバクテリオファージは、それに最初に付随していたその他の構成要素の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約96%、約97%、約99%又はこれよりも多く（例えば、重量で）から分離されていてもよい。実施形態において、単離された細菌は、約80%よりも多く、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%又は約99%よりも多く（例えば、重量で）純粋である。実施形態において、単離されたバクテリオファージは、約80%よりも多く、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%又は約99%よりも多く（例えば、重量で）純粋である。実施形態において、本明細書で提供される組成物は1つ以上の単離されたバクテリオファージを含む。実施形態において、本明細書で提供される組成物は単離されたバクテリオファージを含む。実施形態において、投与されるバクテリオファージは単離されたバクテリオファージである。実施形態において、本明細書で提供される組成物は1つ以上の単離された細菌を含む。実施形態において、本明細書で提供される組成物は単離された細菌を含む。実施形態において、投与される細菌は単離された細菌である。

20

30

40

【0030】

「対照」試料又は値とは、試験試料との比較のために、基準として、通常は既知の基準としての役割を果たす試料のことである。例えば、試験試料は、試験条件から、例えば、試験化合物（例えば、酵素）若しくはファージの存在下で採取し、試験化合物、ファージ若しくは細菌の非存在下（陰性対照）又は既知の化合物、ファージ若しくは細菌の存在下（陽性対照）などの既知の条件で採取した試料と比べることが可能である。対照はいくつかの試験又は結果から集めた平均値を表すことも可能である。当業者であれば、対照は、任意の数のパラメータの評価のために設計することが可能であることを認識する。例えば、対照は、薬理学的データ（例えば、半減期、生物膜若しくはこの構成要素の分解、又は

50

細菌細胞溶解)又は治療方針(例えば、副作用の比較)に基づいて治療効果を比較するように考案することが可能である。当業者であれば、所与の状況においてどの対照が役立つのかを理解し、対照値との比較に基づいてデータを分析することができる。対照は、データの重要性を判定するのにも役立つ。例えば、所与のパラメータの値が対照において大きく異なる場合、試験試料のばらつきは有意であるとはみなされない。

【0031】

「核酸」とは、ヌクレオチド(例えば、デオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド)及び一本、二本若しくは複数鎖形態でのこれらのポリマー又はこれらの相補体のことである。用語「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、「オリゴ」又は同類の物とは、通常の習慣的な意味で、ヌクレオチドの直線状の配列のことである。オリゴヌクレオチドは、典型的には、約5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50又はもっと長いヌクレオチド~約100ヌクレオチド長までである。ポリヌクレオチドは、任意の長さのポリマーであり、もっと大きな長さ、例えば、200、300、500、1000、2000、3000、5000、7000、10000、20000、30000、40000等を含む。ポリヌクレオチド及びオリゴヌクレオチドは一般に、リン酸ジエステル結合を含有するが、一部の場合、例えば、ホスホロアミド酸、ホスホロチオエート、ジチオリン酸又はO-メチルホスホロアミダイト連鎖(Eckstein、Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach、Oxford University Press参照)を含む別の骨格;並びにペプチド核酸骨格及び連鎖を有することがある核酸類似物が含まれる。他の類似物核酸は、米国特許第5,235,033号及び米国特許第5,034,506号並びにChapters 6 and 7、ASC Symposium Series 580、Carbohydrate Modifications in Antisense Research、Sanghui & Cook、edsに記載される骨格を含む、陽性骨格、非イオン性骨格及び非リボース骨格を有する核酸を含む。1つ以上の炭素環式糖を含有する核酸も核酸の1つの定義内に含まれる。リボース-リン酸骨格の改変は、種々の理由で、例えば、生理的環境での又はバイオチップ上のプローブとしてのそのような分子の安定性及び半減期を増やすために、行ってもよい。天然に存在する核酸と類似物の混合物を作成することが可能であり、代わりに、異なる核酸類似物の混合物、及び天然に存在する核酸と類似物の混合物を作成してもよい。

【0032】

用語「bp」及び同類の物は、通常の習慣的な意味で、示された数の塩基対のことである。

【0033】

「配列同一性のパーセント」は比較窓で2つの最適に整列させた配列を比較することにより決定され、そこではポリヌクレオチド又はポリペプチド配列の比較窓での一部は2つの配列の最適整列のための参照配列(付加も欠失も含まない)と比べた場合、付加又は欠失(すなわち、ギャップ)を含んでいてもよい。実施形態において、パーセントは、同一の核酸塩基又はアミノ酸残基が両方の配列に存在している位置の数を決定し、マッチした位置の数を比較窓の全位置数で割り、その結果に100を掛けて配列同一性のパーセントを出すことにより計算される。

【0034】

用語「同一の」又はパーセント「同一性」とは、2つ又はそれよりも多い核酸又はポリペプチド配列という文脈では、比較窓又は以下の配列比較アルゴリズムのうちの1つを使用して、若しくは手動アライメント及び目視検査により測定した指定された領域にわたって比較し、最適一致になるよう整列させた場合、同じであるか、又は同じであるアミノ酸残基若しくはヌクレオチドの特定のパーセント(すなわち、例えば、全核酸若しくはポリペプチド配列又は核酸若しくはポリペプチドの個々の部分若しくはドメインの特定の領域にわたり50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又はそれよ

りも多い同一性)を有する2つ又はそれよりも多い配列若しくはサブシーケンスのことである。次に、そのような配列は「実質的に同一」と言われる。この定義は、試験配列の相補体にも及ぶ。実施形態において、同一性は、約20、50、100、1000、2500、5000、7500、10000、15000、20000、25000、若しくは30000アミノ酸又はヌクレオチド長、又は少なくとも約20、50、100、1000、2500、5000、7500、10000、15000、20000、25000、若しくは30000アミノ酸又はヌクレオチド長～約31000、32000、33000、34000若しくは35000アミノ酸又はヌクレオチド長、約31000、32000、33000、34000若しくは35000アミノ酸又はヌクレオチド長未満、又は少なくとも約31000、32000、33000、34000又は35000アミノ酸又はヌクレオチド長である領域にわたって存在する。任意選択的に、同一性は、少なくとも約10～約100、約20～約75、約30～約50アミノ酸又はヌクレオチド長である領域にわたって存在する。任意選択的に、同一性は、少なくとも約50アミノ酸長である領域にわたって、又はさらに好ましくは、100～500若しくは1000若しくはそれよりも多いアミノ酸長である領域にわたって存在する。配列番号1、11、13、15、17、19、21、23、25又は27のうちのいずれかに実質的に同一である配列を有する核酸(例えば、ゲノム又はこの一部)を含むファージが本明細書に含まれる。本明細書で提供されるファージの非限定的例は、配列番号1に実質的に同一である配列を有するゲノムを含む。

10

【0035】

20

配列比較では、典型的には1つの配列は参照配列として機能し、これと試験配列は比べられる。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験及び参照配列をコンピュータに入れ、必要であればサブシーケンス座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。好ましくは、デフォルトプログラムパラメータを使用することが可能であるか、又は代替りのパラメータを指定することが可能である。次に、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づいて、参照配列と比べた試験配列のパーセント配列同一性を計算する。

【0036】

「比較窓」は、本明細書で使用される場合、2つの配列が最適に整列された後、配列を同じ数の連続する位置の参照配列と比べてもよい連続する位置の数のいずれか1つのセグメントへの言及を含む。実施形態において、比較窓は、約20、50、100、1000、2500、5000、7500、10000、15000、20000、25000、若しくは30000、又は少なくとも約20、50、100、1000、2500、5000、7500、10000、15000、20000、25000、若しくは30000～約31000、32000、33000、34000若しくは35000、約31000、32000、33000、34000若しくは35000未満又は少なくとも約31000、32000、33000、34000若しくは35000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約20又は少なくとも約20～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約25000又は少なくとも約25000～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約26000又は少なくとも約26000～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約27000又は少なくとも約27000～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約28000又は少なくとも約28000～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約29000又は少なくとも約29000～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、約30000又は少なくとも約30000～約31000、約31000未満又は少なくとも約31000の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は

30

40

50

、約20～約600、約50～約200、又は約100～約150の連続する位置を含む。実施形態において、比較窓は、バクテリオファージゲノムの配列のような、参照配列の全長である。比較のための配列の整列の方法は当技術分野では周知である。実施形態において、比較のための配列の最適整列は、例えば、Smith & Waterman、Adv. Appl. Math. 2: 482頁(1981年)の局地的相同性アルゴリズムにより、Needleman & Wunsch、J. Mol. Biol. 48: 443頁(1970年)の相同性整列アルゴリズムにより、Pearson & Lipman、Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444頁(1988年)の類似探索法により、これらのアルゴリズム(GAP、BESTFIT、FASTA、and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package、Genetics Computer Group、575 Science Dr.、Madison、Wis.)のコンピュータ化された実行により、又は手動整列及び目視検査(例えば、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubelら、編、1995年補遺)参照)により遂行することが可能である。

【0037】

パーセント配列同一性及び配列類似性を決定するのに適したアルゴリズムの例は、BLAST及びBLAST2.0アルゴリズムであり、これらはそれぞれAltschulら、Nuc. Acids Res. 25: 3389～3402頁(1977年)及びAltschulら、J. Mol. Biol. 215: 403～410頁(1990年)に記載されている。当業者であれば認識するように、BLAST分析を実施するためのソフトウェアは、the National Center for Biotechnology Information (NCBI)のウェブサイトを通じて公開されている。実施形態において、本明細書に記載されているパラメータを用いて、BLAST及びBLAST2.0を使用して核酸及びタンパク質についてのパーセント配列同一性を決定する。実施形態において、BLASTアルゴリズムは、問い合わせ配列中の長さWの短いワードを同定することにより高スコアリング配列対(HSP)を先ず同定することを含み、このワードはデータベース配列中の同じ長さのワードと整列させた場合、一部の正の値閾値スコアTとマッチするか、又はこれを満たす。実施形態において、Tは近隣ワードスコア閾値と呼ばれる(Altschulら、上記)。実施形態において、これらの最初の近隣ワードヒットは、それを含有するもっと長いHSPを見つける検索を開始するためのシードとして機能する。実施形態において、ワードヒットは、累積アライメントスコアを増やすことができる限り、それぞれの配列に沿って両方向に延長される。実施形態において、累積スコアは、ヌクレオチド配列ではパラメータM(マッチしている残基の対についてのリワードスコア; 常に>0)及びN(ミスマッチ残基についてのペナルティスコア; 常に<0)を使用して計算される。実施形態において、アミノ酸配列では、スコアリングマトリックスを使用して蓄積スコアを計算する。実施形態において、それぞれの方向でのワードヒットの延長は、累積アライメントスコアがその最大達成値から量X減る; 累積スコアが、1つ以上のマイナススコアリング残基アライメントの蓄積により、ゼロ以下まで下がる; 又はどちらかの配列の末端まで到達すると停止される。実施形態において、BLASTアルゴリズムパラメータW、T及びXはアライメントの感度及び速度を決定する。実施形態において、NCBI BLASTN又はBLASTPプログラムを使用して配列を整列させる。実施形態において、BLASTN又はBLASTPプログラムは、NCBIが使用するデフォルトを使用する。実施形態において、BLASTNプログラム(ヌクレオチド配列用)はデフォルトとして: 28のワードサイズ(W); 10の期待閾値(E); 0に設定されたクエリー範囲中の最大マッチ; 1、-2のマッチ/ミスマッチスコア; 線形ギャップコスト; 使用された低コンプレキシティー領域のためのフィルター; 及び使用されるルックアップテーブルのためだけのマスクを使用する。実施形態において、BLASTPプログラム(アミノ酸配列用)はデフォルトとして: 3のワードサイズ(W); 10の期待閾値(E); 0に設定されたクエリー範囲中の最大マッチ; BL

10

20

30

40

50

OSUM62マトリックス(Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915頁(1992年)参照); イグジステンスのギャップコスト: 11及びイクステンション: 1; 並びに条件付き組成スコアマトリックスアジャストメントを使用する。

【0038】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」はアミノ酸残基のポリマーを指すのに本明細書では互換的に使用される。用語は、1つ以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工的な化学的模倣物であるアミノ酸ポリマー、並びに天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然には存在しないアミノ酸ポリマーに当てはまる。

【0039】

用語「アミノ酸」とは、天然に存在する及び合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸に類似する方法で機能するアミノ酸類似物及びアミノ酸模倣物のことである。天然に存在するアミノ酸は、遺伝コードによりコードされたアミノ酸、並びに後に改変されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタメート及びO-ホスホセリンである。アミノ酸類似物とは、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基及びR基、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムに結合している炭素を有する化合物のことである。そのような類似物は改変R基(例えば、ノルロイシン)又は改変ペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的化学構造を保持している。アミノ酸模倣物とは、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なっているが、天然に存在するアミノ酸に類似する方法で機能する構造を有する化学化合物のことである。

【0040】

アミノ酸は、一般的に知られている3文字記号により又はIUPAC-IUB生化学命名法委員会が推奨する1文字記号により本明細書では言及される場合がある。ヌクレオチドは、同様に、その一般に受け入れられている1文字コードにより言及される場合がある。

【0041】

「保存的改変変異体」はアミノ酸と核酸配列の両方に適用する。特定の核酸配列に関しては、保存的改変変異体とは、同じ若しくは本質的に同じアミノ酸配列をコードしている核酸、又は核酸がアミノ酸配列をコードしていない場合は、本質的に同じ配列のことである。遺伝コードの縮重のために、多数の機能的に同一の核酸が任意の所与のタンパク質をコードしている。例えば、コドンGCA、GCC、GCG及びGCUはすべてアミノ酸アラニンをコードしている。したがって、アラニンがコドンにより指定されているすべての位置では、コドンは、コードされているポリペプチドを変更することなく記載された対応するコドンのいずれにも変更することが可能である。そのような核酸変異は「サイレント変異」であり、これは保存的改変変異の一種である。ポリペプチドをコードする本明細書のすべての核酸配列は、核酸の考えられるすべてのサイレント変異も記述している。当業者であれば、核酸のそれぞれのコドン(通常、メチオニンの唯一のコドンであるAUG及び通常、トリプトファンの唯一のコドンであるTGGを除いて)は改変しても機能的に同一の分子をもたらすことが可能であることを認識する。したがって、ポリペプチドをコードする核酸のそれぞれのサイレント変異は、発現産物に関してはそれぞれの記載される配列に暗に含まれているが、実際のプローブ配列に関しては含まれていない。

【0042】

アミノ酸配列に関して、当業者であれば、単一のアミノ酸を変更するペプチド、ポリペプチド又はタンパク質配列への個々の置換は、変更によりアミノ酸が化学的に類似するアミノ酸で置換される「保存的改変変異体」であることを認識している。機能的に類似するアミノ酸を提供する保存的置換表は当技術分野では周知である。そのような保存的改変変異体は、多型変異体、種間相同体及び対立遺伝子に追加され、これらを排除しない。

【0043】

以下の8つの群それぞれが互いに対して保存的置換であるアミノ酸を含有する: 1) アラニン(A)、グリシン(G); 2) アスパラギン酸(D)、グルタミン酸(E); 3)

10

20

30

40

50

アスパラギン（N）、グルタミン（Q）；4）アルギニン（R）、リジン（K）；5）イソロイシン（I）、ロイシン（L）、メチオニン（M）、バリン（V）；6）フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）、トリプトファン（W）；7）セリン（S）、スレオニン（T）；及び8）システイン（C）、メチオニン（M）（例えば、Creighton、Proteins（1984年）参照）。

【0044】

用語「疾患」とは、哺乳動物の正常な健康からの任意の逸脱のことであり、疾患症状が存在しているときの状態、並びに逸脱（例えば、ディスバイオシス、感染、遺伝子突然変異、遺伝的欠陥等）が起きているが、症状はまだはっきり表れていない状態を含む。実施形態において、疾患はざ瘡である。実施形態において、疾患は皮膚ディスバイオシスを含む。実施形態において、本明細書で提供される方法、組成物、システム、ファージ及びプロバイオテック細菌は、限定せずに、霊長類（ヒトのような）、家畜、使役動物及び愛玩動物（例えば、伴侶動物）を含む、脊椎動物綱、哺乳類のメンバーである対象において使用するのに適している。実施形態において、対象はヒト対象である。本明細書で 사용되는場合、疾患の「症状」は疾患に伴う臨床又は実験室徴候を含むが、対象が感じるか、又は観察することができるものに限定されない。

10

【0045】

本明細書で 사용되는場合、用語「皮膚ディスバイオシス」は、健康な又は母集団と比べて皮膚微生物叢の違いを意味する。実施形態において、ディスバイオシスは、皮膚表面に、皮膚内に（例えば、皮領域又は皮膚細胞の層内）、腺内に及び／又は皮膚の毛穴内にある。実施形態において、ディスバイオシスは汗及び／又は皮脂内にある。実施形態において、皮膚は顔面（例えば、対象の額、1つ以上の頬、鼻又は顎）にある。実施形態において、皮膚は肩、胸又は背中にある。実施形態において、皮膚ディスバイオシスは健康な又は母集団と比べた場合、微生物叢共生菌種多様性の変化を含み、有益な微生物の減少及び／又は病原性共生菌（病原性又は潜在的に病原性の微生物）の増加及び／又は全体的微生物叢菌種多様性の減少を含んでいてもよい。ホルモン変化（例えば、思春期中の）、稀な洗浄、化粧品の使用、抗生物質の使用、心理的及び肉体的ストレス、放射線並びに食事の変化を含む多くの要因がディスバイオシスをもたらす可能性がある。

20

【0046】

実施形態において、組成物はざ瘡に罹っている対象に「治療有効用量」で投与される。この使用に効果的な量は、疾患の重症度及び患者の健康の全身状態に依拠してもよい。組成物の単回又は複数回投与は、患者が必要とし、許容する投薬量及び回数に応じて施してもよい。「患者」又は「対象」は、ヒトと他の動物、特に哺乳動物の両方を含む。したがって、方法はヒト治療と獣医応用の両方に適用可能である。

30

【0047】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」とは、活性薬剤の対象への投与及び対象による吸収を支援し、患者に対し著しい有害毒性効果を引き起こさずに本発明の組成物に含むことが可能な物質のことである。薬学的に許容される賦形剤の非限定的例には、水、NaCl、正常食塩溶液、乳酸リンゲル液、正常サクロース、正常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、甘味料、香料、塩類溶液（リンゲル液のような）、アルコール、オイル、ゼラチン、ラクトース、アミロース又はデンプンのような炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン（polyvinyl pyrrolidone）及び顔料並びに同類の物が含まれる。そのような調製物は無菌化し、必要に応じて、潤滑剤、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、バッファー、着色及び／又は芳香物質並びに同類の物のような、バクテリオファージ、プロバイオテック細菌及び／又は本発明の化合物と有害な反応をしない補助剤と混合することが可能である。当業者であれば、本発明では他の薬学的賦形剤が有用であることを認識する。

40

【0048】

用語「接触させる」は、2つの化学種を反応させる、相互作用させるか、又は物理的に

50

触れさせることを含んでいてもよく、2つの化学種は、例えば、本明細書に記載される酵素及び酵素の基質を含む生物膜でもよい。別の例では、2つの化学種はバクテリオファージ及びバクテリオファージが感染する菌種の細胞でもよい。実施形態において、接触させることは、例えば、本明細書に記載されるバクテリオファージをP.アクネス細胞と相互作用させることを含む。実施形態において、接触させることは、例えば、本明細書に記載される酵素をP.アクネス生物膜と相互作用させることを含む。

【0049】

「患者」又は「治療を必要とする対象」とは、指示された障害に罹っているか、又は罹る可能性のある動物界の生きているメンバーのことである。実施形態において、対象は自然に疾患に罹る個体を含む種のメンバーである。実施形態において、対象は哺乳動物である。哺乳動物の非限定的例には、齧歯類（例えば、マウス及びラット）、霊長類（例えば、キツネザル、ブッシュベイビー、サル、類人猿及びヒト）、ウサギ、イヌ（例えば、コンパニオンドッグ、介助犬又は警察犬、軍用犬、レース犬若しくはショードッグのようなワークドッグ）、ネコ（例えば、家猫）、家畜（ブタ、ウシ、ロバ、ラバ、バイソン、ヤギ、ラクダ及びヒツジ）及びシカが含まれる。実施形態において、対象はヒトである。

【0050】

用語「対象」、「患者」、「個体」等は限定的であることを意図されておらず、一般的に置き換えが可能である。すなわち、「患者」として記載される「個体」は必ずしも所与の疾患を持たず、医師の診断を求めているだけでもよい。

【0051】

本明細書で使用される場合、菌種を表す略字「s p .」は、指示された属の少なくとも1つの菌種（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ又はこれよりも多い菌種）を意味する。菌種を表す略字「s p p .」は、指示された属の2つ又はこれよりも多い菌種（例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10又はこれよりも多い）を意味する。実施形態において、本明細書で提供される方法及び組成物は、指示された属（genus）若しくは指示された属（genera）内の単一菌種、又は指示された属（genus）若しくは指示された属（genera）内の2つ若しくはこれよりも多い（例えば、2よりも多くを含む複数）菌種を含む。実施形態において、示された菌種の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ若しくはこれよりも多い、又はすべては単離される。実施形態において、示された菌種は一緒に投与される。実施形態においては、示された菌種のそれぞれは菌種のそれぞれを含む単一の組成物中に存在する。実施形態において、菌種のそれぞれは同時に、例えば、互いから約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、30又は60、1~5、1~10、1~30、1~60又は5~15秒又は分以内に投与される。

【0052】

本開示では、「含む（comprises）」、「含んでいる（comprising）」、「含有する（containing）」及び「有する（having）」並びに同類の物は、米国特許法においてこれらの単語に帰せられる意味を有することが可能であり、「含む（includes）」、「含んでいる（including）」及び同類の物を意味することが可能である。したがって、「含んでいる（including）」、「含有する（containing）」又は「により特徴付けられる（characterized by）」と同義である移行語「含んでいる（comprising）」は、包括的であるか、又はオープンエンドであり、追加の列挙されていない特長、整数、ステップ、操作、要素及び/又は構成要素を排除しない。「から本質的になる（consisting essentially of）」又は「本質的になる（consisting essentially）」は同様に、米国特許法において帰せられる意味を有し、用語はオープンエンドであり、列挙されている物の基本的又は新規の特徴が列挙されている物よりも多くの物の存在により変更されない限り、列挙されている物よりも多くの物の存在を許すが、先行技術実施形態を排除する。これとは対照的に、移行句「からなる（consisting of）」は、明記されていないいかなる特長、整数、要素、ステップ、操作、構成要素及び/又は成分も排除する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される場合、数値又は範囲という文脈での用語「約 (a b o u t) 」は、文脈がもっと限定された範囲を必要としなければ、列挙又は請求された数値又は範囲から $\pm 10\%$ を意味する。

【 0 0 5 4 】

本明細書の記載では及び特許請求の範囲では、「の少なくとも1つ」又は「の1つ以上」のような語句は、要素又は特長の接続一覧の前に存在してよい。用語「及び/又は」は2つ又はそれよりも多い要素又は特長の一覧にも存在していてよい。他の方法ではその語句が使用されている文脈が暗に又は明白に矛盾しなければ、そのような語句は、一覧に載せられた要素若しくは特長のいずれかを個別に、又は列挙された要素若しくは特長のいずれかをその他の列挙された要素若しくは特長のいずれかと組み合わせて意味することが意図されている。例えば、語句「A及びBの少なくとも1つ」、「A及びBの1つ以上」、並びに「A及び/又はB」は、それぞれが「A単独、B単独又はAとB一緒」を意味することが意図されている。3つ又はそれよりも多い項目を含む一覧についても類似する解釈が意図されている。例えば、語句「A、B及びCの少なくとも1つ」、「A、B及びCの1つ以上」並びに「A、B及び/又はC」は、それぞれが「A単独、B単独、C単独、AとB一緒、AとC一緒、BとC一緒、又はAとBとC一緒」を意味することが意図されている。さらに、本明細書及び特許請求の範囲での用語「に基づく」の使用は、列挙されていない特長又は要素も許容されるように、「少なくとも一部に基づく」を意味することが意図されている。

【 0 0 5 5 】

パラメータ範囲が提供される場合、その範囲内のすべての整数及びこの10分の1も本発明により提供されることは理解される。例えば、「0.2 ~ 5 mg」は、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg等5.0 mgまで及びこれを含む開示である。

【 0 0 5 6 】

本明細書の記載で及び続く特許請求の範囲全体で使用される場合、「1つ (a)」、「1つ (a n)」、及び「それ (t h e)」の意味は、文脈から他の方法ではっきりと指示されていなければ、複数の参照を含む。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される場合、状態、疾患若しくは障害又は状態、疾患若しくは障害に伴う症状を「治療する」又はこの「治療」とは、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチのことである。有益な又は所望の臨床結果は、1つ以上の症状又は状態の軽減又は回復、状態、障害又は疾患の程度の減退、状態、障害又は疾患の状態の安定化、状態、障害又は疾患の発症の予防、状態、障害又は疾患の広がり予防、状態、障害又は疾患進行の遅延又は緩徐化、状態、障害又は疾患発病の遅延又は緩徐化、状態、障害又は疾患状態の回復又は緩和、及び部分的であれ全体的であれ、寛解を含むがこれらに限定されない。「治療する」は、状態、障害又は疾患の進行を阻害すること、状態、障害又は疾患の進行を一時的に緩徐化することを意味することも可能であるが、いくつかの例では、状態、障害又は疾患の進行を永久に停止することを含む。ざ瘡を治療する場合、用語は、例えば、皮膚ディスプレイオシス及び/又は嚢胞性病変、稗粒腫（閉じた塞がれた毛穴）、黒色面皰（開いた塞がれた毛穴、空気に曝された油は濃い色、例えば、茶色又は黒色を有する）、モールレッド (m a l l r e d)、テンドーパンプ（丘疹）、吹き出物（膿疱；先端が膿んでいる丘疹）、皮膚の表面下の大きく硬く痛いしこり（小結節）の数若しくはサイズを低減することを指すことが可能である。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」及び「予防する」は、絶対的な用語であることが意図されていない。実施形態において、治療は、罹患している疾患、状態又は疾患若しくは状態の症状の重症度の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は100%の低減を指すことが可能である。実施形態において、

10

20

30

40

50

疾患を治療するための方法は、対照と比べて対象における疾患の１つ以上の症状に１０％の低減がある場合には治療であるとみなされる。したがって、低減は、天然又は対照レベルと比べた場合、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％又は１０％～１００％でのいかなるパーセント低減でも可能である。治療は必ずしも、疾患、状態又は疾患若しくは状態の症状の治癒又は完全な切除を指すわけではないことは理解されている。実施形態において、減少する、低減するか、又は阻害するへの言及は、対照レベルと比べた場合、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又はそれよりも大きな変化を含み、そのような用語は完全な除去を含むことが可能であるが、必ずしもこれを含まない。治療は、発症の任意の遅延、症状の回復、患者皮膚外見の改善等を指すことが可能である。治療の効果は、治療を受けていない個体又は個体のプールと、又は治療前若しくは治療中の異なる時期の同じ患者と比べることが可能である。実施形態において、疾患の重症度は、例えば、投与前の個体と又は治療を受けていない対照個体と比べた場合、少なくとも１０％は低減される。一部の態様では、疾患の重症度は少なくとも２５％、５０％、７５％、８０％若しくは９０％低減されるか、又は一部の場合、もはや標準診断技法を使用しても検出が不可能である。実施形態において、治療は、対象の顔、額、胸、背中及び／又は肩の吹き出物（膿疱）のレベルを低減するのに効果的である。実施形態において、治療は、対象の顔、額、胸、背中及び／又は肩の稗粒腫（閉じた塞がれた毛穴）のレベルを低減するのに効果的である。実施形態において、治療は、対象の顔、額、胸、背中及び／又は肩の黒色面皰（開いた塞がれた毛穴）のレベルを低減するのに効果的である。実施形態において、治療は、対象の顔、額、胸、背中及び／又は肩の丘疹のレベルを低減するのに効果的である。実施形態において、治療は、対象の顔、額、胸、背中及び／又は肩の皮膚の表面下の硬く痛いしこり（小結節）のレベルを低減するのに効果的である。実施形態において、治療は、対象の顔、額、胸、背中及び／又は肩の嚢胞性病変のレベルを低減するのに効果的である。実施形態において、レベル（例えば、数）は、治療が開始した前と比べて低減される。実施形態において、レベル（例えば、数）は、ざ瘡に苦しめられているが、治療は受けたことがない対応する対象と比べて低減される。実施形態において、レベル（例えば、数）は、ざ瘡に苦しめられているが、バクテリオファージを含む治療は受けたことがない対応する対象と比べて低減される。

10

20

30

【００５９】

用語「有効量」、「有効用量」、「治療有効量」等とは、本明細書に記載される障害を回復するのに十分な薬剤の量のことである。例えば、所与のパラメータでは、治療有効量は、少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、４０％、５０％、６０％、７５％、８０％、９０％又は少なくとも１００％の増加又は減少を示す。治療効果は「倍」の増加又は減少として表すことも可能である。例えば、治療有効量は、対照に対して少なくとも１．２倍、１．５倍、２倍、５倍又はそれよりも多い効果を有することが可能である。

【００６０】

用語「診断」とは、対象が所与の代謝障害を有する相対的確率のことである。症状及び診断基準は本明細書に要約されている。同様に、用語「予後」とは、ある特定の将来の結果が対象において発生し得る相対的確率のことである。例えば、本発明という文脈では、予後は、個体がざ瘡を発症する可能性を指すことが可能である。予後は疾患のありそうな重症度（例えば、症状の重症度、機能低下の速度等）を指すことが可能である。医療診断の分野の当業者であれば認識するように、用語は絶対的であることを意図されていない。

40

【００６１】

バクテリオファージを含む組成物及び組合せ

態様において、少なくとも１つのＰ．アクネスバクテリオファージ、少なくとも１つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる組成物が本明細書で提供される。

50

【 0 0 6 2 】

態様において、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ、1つ以下の抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 6 3 】

態様において、少なくとも1つのプロピオニバクテリウムアクネスバクテリオファージ及び1つ以下の抗ざ瘡化合物からなる活性成分並びに薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書で提供される。

【 0 0 6 4 】

態様において、少なくとも1つのP．アクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含み、プロバイオティク細菌を含まない組成物が本明細書で提供される。

10

【 0 0 6 5 】

実施形態において、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物は過酸化ベンゾイルである。実施形態において、過酸化ベンゾイルは、2.5%～10%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、過酸化ベンゾイルは、2.5%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%又は2%（重量／体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、過酸化ベンゾイルは、2.5%～10%、例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%又は10%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、過酸化ベンゾイルは、2.5%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%又は2%（重量／体積）を超える濃度で存在している。

20

【 0 0 6 6 】

実施形態において、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物はサリチル酸である。実施形態において、サリチル酸は、0.5%～2%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、サリチル酸は、0.5%未満であるが、約0.1%（重量／体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、サリチル酸は、0.5%～2%、例えば、約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%又は2%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、サリチル酸は、0.5%未満であるが、約0.1%（重量／体積）を超える濃度で存在している。

30

【 0 0 6 7 】

実施形態において、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物は硫黄である。実施形態において、硫黄は、3%～10%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、硫黄は、3%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%又は2.5%（重量／体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、硫黄は、3%～10%、例えば、約3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%又は10%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、硫黄は、3%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%又は2.5%（重量／体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールは2%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%又は8%）（重量／体積）の濃度で存在している。

40

【 0 0 6 8 】

実施形態において、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物はレゾルシノール及び硫黄である。実施形態において、レゾルシノールは2%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（重量／体積）の濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールは2%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%又は8%）（重量／体積）の濃度で存在している。

【 0 0 6 9 】

50

実施形態において、少なくとも1つの抗がん化合物はレゾルシノールモノアセテート及び硫黄を含む。実施形態において、レゾルシノールモノアセテートは3%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（重量/体積）の濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールモノアセテートは3%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%又は8%）（重量/体積）の濃度で存在している。

【0070】

実施形態において、P.アクネスバクテリオファージは、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、又は 1×10^{11} プラーク形成単位（pfu）の量で存在している。実施形態において、P.アクネスバクテリオファージは、約 1×10^6 ～ 1×10^{11} pfuの量で存在している。実施形態において、P.アクネスバクテリオファージは、約 1×10^6 ～ 1×10^8 、約 1×10^8 ～ 1×10^9 、約 1×10^9 ～ 1×10^{10} 、約 1×10^9 ～ 1×10^{11} 又は約 1×10^{10} ～ 1×10^{11} pfuの量で存在している。

【0071】

実施形態において、プロバイオティック細菌は、約 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 、 1×10^9 、 2×10^9 、 3×10^9 、 4×10^9 、 5×10^9 、 6×10^9 、 7×10^9 、 8×10^9 、 9×10^9 、 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 3×10^{10} 、 4×10^{10} 、 5×10^{10} 、 6×10^{10} 、 7×10^{10} 、 8×10^{10} 、 9×10^{10} 、又は 1×10^{11} コロニー形成単位（cfu）の量で存在している。実施形態において、プロバイオティック細菌は、約 1×10^6 ～ 1×10^{11} cfuの量で存在している。実施形態において、プロバイオティック細菌は、約 1×10^6 ～ 1×10^8 、約 1×10^8 ～ 1×10^9 、約 1×10^9 ～ 1×10^{10} 、約 1×10^9 ～ 1×10^{11} 又は約 1×10^{10} ～ 1×10^{11} cfuの量で存在している。

【0072】

実施形態において、抗がん化合物は、抗生物質、レチノイド又はアルファヒドロキシ酸である。

【0073】

態様において、P.アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組成物が本明細書で提供される。

【0074】

態様において、少なくとも1つのP.アクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗がん化合物を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる組合せであって、少なくとも1つのP.アクネスバクテリオファージ及び少なくとも1つの抗がん化合物のそれぞれが、薬学的に許容される担体をさらに含む組成物中にある組合せが本明細書で提供される。

【0075】

態様において、P.アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組合せが本明細書で提供される。

【0076】

実施形態において、P.アクネスバクテリオファージは線状二本鎖DNAゲノムを有す

る。

【 0 0 7 7 】

実施形態において、P . アクネスバクテリオファージはバクテリオファージシホウイルス科 (S i p h o v i r i d a e) 内にある。

【 0 0 7 8 】

実施形態において、バクテリオファージは野生型バクテリオファージである。実施形態において、バクテリオファージは、野生型アクネスバクテリオファージのゲノム配列に少なくとも約 8 0 %、8 1 %、8 2 %、8 3 %、8 4 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 1 %、9 9 . 2 %、9 9 . 3 %、9 9 . 4 %、9 9 . 5 %、9 9 . 6 %、9 9 . 7 %、9 9 . 8 % 又は 9 9 . 9 % 同一であるヌクレオチド配列を持つゲノムを有する。野生型アクネスバクテリオファージのゲノム配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 0 7 9 】

【 化 1 】

```
1   AGTGAAATAC CTCCCTTTTG TGGTTTTGTC TGTTTGTCGA CTTTTTGTGT TGGTGGTGAG
61  TGTGTGTCAG CCTGAGCTTC CTGAGTCTCG TGAGTGGTGT GGGGAGACGC GTCGTTGGTG
```

10

20

30

40

50

121 GCGTGTGTGG GGTGAGGATA GTCGCGCGCC GTATGTGTCT GATGAGGAGT GGTGTTTCT
 181 TATGGATGCT GCGGTGATTC ATGATTGTGT GTGGCGTGAG GGTCGCGCGG ATTTGGTGGC
 241 TTCGCTTCGT GCGCATGTGA AGGCTTTTAT GGGCATGTTG GATAGGTATT CGGTTGATGT
 301 GCGTCTGGT GGCCGTGGTG GGGGTTCTGC TGTGGCGATG ATTGACCGGT ATAGGAAGCG
 361 TAGGGGGGCT TGAGTAGGTG TCTGGTGTG TTGGGTCTCA GGTTCCCTCGT CACCGTGTGG
 421 CTGCGGCGTA TTCGGTGTCT GCTGGGGGTG ATGCTGGGGA GCTTGGTCGT GCGTATGGGT
 481 TGACGCCTGA TCCGTGGCAG CAGCAGGTGT TGGATGATTG GCTGGCTGTC GGTAGCAATG
 541 GCAGGCTTGC TTCTGGTGTG TGTGGGGTGT TTGTTCCGCG GCAGAATGGC AAGAATGCTA
 601 TTTTGGAGAT TGTGGAGTTG TTTAAGGCGA CTATTCAGGG TCGCCGTATT TTGCATACGG
 661 CTCACGAGTT GAAGTCGGCT CGTAAGGCGT TTATGCGGTT GAGGTCGTTT TTTGAGAATG
 721 AGCGGCAGTT TCCTGACTTG TATCGTATGG TGAAGTCGAT TCGTGCACG AATGGTCAGG
 781 AGGCTATTGT GTTGACATCAT CCGGATTGTG CCACTTTTGA GAAGAAGTGT GGCTGCACGG
 841 GTTGGGGTTC GGTGAGTTT GTGGCTCGTA GCCGGGGTTC GGCTCGCGGG TTTACGGTTG
 901 ATGATTTGGT GTGTGATGAG GCTCAGGAGT TGTCGGATGA GCAGTTGGAG GCTTTGCTTC
 961 CTACGGTAAG TGCTGCCCCG TCTGGTGATC CGCAGCAGAT TTTCTTGGT ACGCCGCCTG
 1021 GGCCGTTGGC TGATGGTTCT GTGGTGTGTC GTTTGCGTGG GCAGGCGCTT GGTGGCGGTA
 1081 AAAGGTTTGC GTGGACGGAG TTTTCGATTC CTGACGAGTC TGATCCGGAT GATGTGTGCG
 1141 GGCAGTGGCG GAAGTTGGCG GGGGATACGA ATCCGGCGTT GGGGCGTCGC CTGAATTTTG
 1201 GGACCGTAAG CGATGAGCAT GAGTCGATGT CTGCTGCCGG TTTTGCTCGG GAGCGGCTTG
 1261 GCTGGTGGGA TCGTGGCCAG TCTGCTGCGT CTGTGGTTCC TGCTGATAAG TGGGCTCAGT
 1321 CTGCGGTGGA TGAGGCGAGT CTGGTTGGCG GGAAAGTGTT TGGTGTCTCG TTTTCTCGTT
 1381 CTGGGGATCG GGTGCTTTG GCGGGTGCCG GCAAGACTGA TGCTGGGGTT CATGTTGAGG
 1441 TTATTGATGG GCTGTCGGGA ACGATTGTTG ATGGTGTGGG CCGGTTGGCT GACTGGTTGG
 1501 CGGTTCTGTTG GGGTGATACT GACCGGATCA TGGTTGCCGG GTCTGGTGCG GTGTTGTTGC
 1561 AGAAGGCGTT GACGGATCGT GGTATTCCGG GCCGTGGCGT GGTGGTTGCT GATACTGGCG
 1621 TTTATGTGGA GGCTTGTCAG GCGTTTCTTG AGGGTGTGAG GTCGGGTGTG ATCAGTCATC
 1681 CTCGTGCTGA TTCTCGCCGT GACATGTTGG ATATTGCTGT GAGGTCGGCT GTGCAGAAGC
 1741 GTAAGGGGTC TGCGTGGGGT TGGGGTTCCT CGTTTAAGGA TGGTTCTGAG GTTCCTTTGG
 1801 AGGCTGTGTC TTTGGCGTTT TTGGGGGCTA AACGTGTTCTG TCGTGGCCGT CGGGAGCGTA
 1861 GTGGTAGGAA GCGGGTGTCT GTGGTATGAA CTCGGATGAG TTGGCTCTGA TTGAGGGCAT
 1921 GTACGATCGT ATCCAAAGGT TGTCTTCGTG GCATTGTTGT ATTGAGGGCT ACTATGAGGG
 1981 CTCTAATCGG GTGCGTGACC TTGGTGTGGC TATTCCGCCG GAGTTGCAGC GTGTGCAGAC
 2041 TGTGGTGTGCG TGGCCTGGTA TAGCTGTGGA TGCTTTGGAG GAGCGTCTGG ATTGGCTTGG
 2101 CTGGACTAAT GGTGACGGCT ACGGCCTTGA TGGTGTGAT GCTGCGAATC GGCTTGCTAC
 2161 GCGCTCGTGT GATGTGCATT TGGATGCGCT GATTTTGGG TTGTCGTTT TCGCATCAT

10

20

30

40

50

2221 TCCTCATGGT GATGGTACGG TGTCGGTTCG TCCGCAGTCA CCAAAGAATT GTACGGGCAA
 2281 GTTTTTCGGCT GACGGGTCTC GTTTGGATGC GGGTTTGGTG GTGCAGCAGA CGTGTGATCC
 2341 TGAGGTTGTT GAGGCTGAGC TTTTGCCTCC TGATGTGATT GTTCAGGTGG AGCGGCGGGG
 2401 TTCGCGTGAA TGGGTTGAGG TGGATCGTAT ACCGAATGTG TTGGGTGCGG TTCCGTTGGT
 2461 GCCTATTGTG AATCGTCGCC GTACTTCTAG GATTGATGGC CGTTCGGAGA TTACGAGGTC
 2521 TATTAGGGCT TACACGGATG AGGCTGTGCG CACACTGTTG GGGCAGTCTG TGAATCGTGA
 2581 TTTTATGCG TATCCTCAGC GTTGGGTGAC TGGCGTGAGC GCGGATGAGT TTTCGCAGCC
 2641 TGGCTGGGTC CTGTCGATGG CTTCTGTGTG GGCTGTGGAT AAGGATGATG ACGGTGACAC
 2701 TCCGAATGTG GGGTCGTTTC CTGTCAATAG TCCTACACCG TATTCGGATC AGATGAGACT
 2761 GTTGGCGCAG TTGACTGCGG GTGAGGCGGC TGTTCCGGAA CGCTATTTTC GGTTTATCAC
 2821 GTCTAACCCA CCTAGTGGGG AGGCTTTGGC TGCCGAGGAA TCTCGGCTTG TGAAGCGTGC
 2881 TGAGCGGCGT CAAACGTCGT TTGGTCAGGG TTGGCTGTGC GTTGGTTTTT TGGCTGCCAA
 2941 GCGTTGGAT TCTCGTGTTG ATGAGGCCGA TTTTTTTGGT GATGTTGGTT TGCCTTGGCG
 3001 TGATGCTTCG ACGCCTACCC GGGCGGCTAC GGCTGATGCT GTGACGAAGC TTGTTGGTGC
 3061 CGGTATTTTG CCTGCTGATT CTCGTACGGT GTTGGAGATG TTGGGGCTTG ATGATGTGCA
 3121 GTTGAGGCT GTGATGCGTC ATCGTGCTGA GTCGTCTGAC CCGTTGGCGG TGCTTGCTGG
 3181 GGCTATATCG CGTCAAATA ACGAGGTATG ATAGGCGATG GCTTCGGGGG TTGAGGCGAG
 3241 GCTTGCGGCG ACTGAGTATC AGCGTGAGGC GGTCAGGTTT GCTGGGAAGT ATGCGGGCTA
 3301 TTATTCTGAG CTTGGTCGTT GTGGCGTGC CGGCAGGATG AGTGACACGC AGTATGTGCG
 3361 TTTGTGTGTG GAGTTGGAGC GTGCCGGCCA TGATGGTTTC GCATCGTTGG CTGCCAGGTT
 3421 TGTGTCGGAT TTTCGCCGGT TGAATGGTGT GGATCCGGGT TTGATTGTGT ATGACGAGTT
 3481 TGATGCTGCG GCGGCTTTGG CTAGGTCTAT TTCGACCACG AAGATTCTTG AGAGTGACCC
 3541 GGATAGGGCG AATGACACGA TTGATGCGAT GGCGGCGGGT TTTGATCGGG CTGTTATGAA
 3601 TGCTGGCCGT GACACGGTTG AGTGGTCTGC GGGTGCGCAG GGTAGGTCGT GCGCTCGGGT
 3661 GACGGATGGT GATCCGTGTG CTTTTTGTGC CATGTTGGCT ACGAGGTCGG ATTATACGAC
 3721 AAAAGAGAGG GCACTTACTA CTGGACATAC TCGGCGTCAT AAGCGTGGTG GTAAGCGTCC
 3781 GTTTGGTTCG AAGTATCATG ATCATTGTGG TTGTACGGTG GTTGAGGTTG TTGGCCCTTG
 3841 GGAACCAAAT AGGGCTGATG CCGAGTATCA GAGGACGTAT GAGAAGGCCCT GTGAGTGGGT
 3901 TGATGATCAT GGGTTGCAGC AATCGCCTGG CAATATTTTG AAGGCTATGC GTACTGTTGG
 3961 CGACATGAGA TAATTTGATG TGGTTTCCGG TTGTGCGCCG CCGGTTATTG GTGCACAGGG
 4021 TTGTCTCCCG CACGGGGGTC AACAATATTG TGTTGTTTTT CGCAAGGAGT GTAGGGTTAG
 4081 GCTATGGCCG ATCAGAGTGT TGAGGAACAG AATGTTGACA ATGATGTTGT GGAGTCCGGA
 4141 AAGGATAACG GCATTGTTGA TACAGTAAAA GACGATGGCG GGCAGGAGGT AGCCGACAAT
 4201 CAGTTGAAGA ATGAAGGCGA GGGTAAATCG CCGGGGACTG ATTGGAAGGC TGAGGCCCGT
 4261 AAGTGGGAGT CTCGTGCTAA AAGTAATTTT GCCGAGTTGG AGAAGCTTCG CGCCTCGGAT

10

20

30

40

4321 GGTGATGCGG GGTCTACGAT TGATGAGCTT CGCCGCAAGA ATGAGGAACT CGAAGACCGG
4381 ATCAATGGGT TTGTTCTTGA GGGTGTGAAG CGCGAGGTGG CTGCCGAGTG TGGCCTGTCTG
4441 GGTGATGCTG TCGCTTTCTT GTCGGGTGGC GATAAGGAGT CGCTTGCCGA GTCTGCGAAA
4501 GCTTTGAAGG GTTTGATCGA CCATAGTAGT GGTGGCGCGG GTGTGCGCCG TCTTGCGGGG
4561 AGTGCCCCCG TTGATGATGT TAAACGACGT GAGGGTGTCTG CGTTTGTGGA TGCTCTTGTC
4621 AATAATTCTA GGAGATGATT TGTGATGGCT GACGATTTTC TTTCTGCAGG GAAGCTTGAG
4681 CTTCTGTTT CTATGATTGG TGCGGTTCGT GACCGTGCTA TCGATTCTGG TGTTTTGGCG
4741 AAGCTTTCGC CGGAGCAGCC GACTATTTTC GGGCCTGTGA AGGGTGCCGT GTTTAGTGGT
4801 GTTCCTCGCG CCAAGATTGT TGGTGAGGGC GAGGTTAAGC CTTCCGCGTC TGTTGATGTT
4861 TCGGCGTTTA CTGCGCAGCC TATCAAGGTT GTGACTCAGC AGCGTGTCTC GGATGAGTTT
4921 ATGTGGGCTG ATGCTGATTA CCGTCTGGGT GTGCTTCAGG ATCTGATTTT CCCGGCTCTT
4981 GGTGCTTCGA TTGGTCGCGC CGTGGATCTG ATTGCTTTCC ATGGTATTGA TCCTGCCACT
5041 GGTAAAGCGG CTTCCGCTGT GCATACTTCG CTGAATAAGA CGAAGAATAT TGTTGATGCC
5101 ACGGATTCTG CTACGGCTGA TCTTGTTAAG GCTGTGCGCC TGATTGCTGG TGCTGGTTTG
5161 CAGGTTCCCTA ACGGGGTTGC TTTGGATCCG GCGTTCTCGT TTGCGCTGTC TACTGAGGTG
5221 TATCCGAAGG GGTCTCCGCT TGCCGGTCAG CCTATGTATC CTGCCGCCGG GTTTGCCGGT
5281 TTGGATAATT GGCGCGGGCT GAATGTTGGT GCTTCTTCGA CTGTTTCTGG CGCCCCGGAG
5341 ATGTCGCCTG CCTCTGGCGT TAAGGCTATT GTTGGTGATT TCTCTCGTGT TCATTGGGGT
5401 TTCCAGCGTA ACTTCCCGAT CGAGCTTATC GAGTATGGTG ACCCGGATCA GACTGGGCGT
5461 GACTTGAAGG GCCATAATGA GGTTATGGTT CGTGCCGAGG CTGTCCTGTA TGTTGCGATT
5521 GAGTCGCTTG ATTCGTTTGC TGTTGTGAAG GAGAAGGCTG CCCCAGAGCC TAATCCGCCG
5581 GCCGAGAACT GATTCATTTG TTGCGGTGAT GTTTTCTATG TGCAGGGGGT GGTGTTGATG
5641 GGTATCATTT TGAAGCCTGA GGATATTGAG CCTTTCGCCG ATATTCTAG AGAGAAGCTT
5701 GAGGCGATGA TTGCCGATGT GGAGGCTGTG GCTGTCAGTG TCGCCCCCTG TATCGCTAAA
5761 CCGGATTTCA AATACAAGGA TGCCGCTAAG GCTATTCTGC GCAGGGCCCT GTTGCGCTGG
5821 AATGATACCG GGGTTTCGGG TCAGGTGCAG TACGAGTCTG CGGGCCCGTT TGCTCAGACT
5881 ACACGGTCGA ATACTCCAC GAATTTGTTG TGGCCTTCTG AGATTGCCGC GTTGAAGAAG
5941 TTGTGTGAGG GTGATGGTGG GGCTGGTAAA GCGTTCACCTA TTACACCGAC CATGAGGAGT
6001 AGTGTGAATC ATTCTGAGGT GTGTTCCACG GTGTGGGGTG AGGGTTGCTC GTGCGGATCT
6061 GATATTAACG GCTATGCTGG CCCTTTGTGG GAGATATGAT ATGACCGGTT TTCCTTACGG
6121 TGAAACGGTT GTGATGCTTC AACCGACTGT TCGTGTCGAT GATCTTGCGC ACAAGGTGGA
6181 AGACTGGTCT AAGCCTGTCT AGACTGTGTA CCATAACGTG GCCATCTATG CTTCCGTTTC
6241 GCAGGAGGAT GAGGCTGCCG GCCGTGACTC TGAATATGAG CATTGGTCGA TGCTTTTCAA
6301 GCAGCCTGTT GTGGGTGCCG GTTATCGTTG CCGGTGGCGT ATTCGGGGTG TGGTTTGGGA
6361 GGCGGACGGG TCTCCTATCG TGTGGCATCA TCCGATGTCT GGTGGGATG CTGGTACGCA

10

20

30

40

6421 GGTTAATGTG AAGCGTAAGA AGGGCTGATG GGTGTGGCT CAGGATGTGA ATGTGAAGCT
6481 GAACTTGCCG GGTATTCGTG AGGTGTTGAA GTCTTCTGGG GTGCAGTCGA TGTTGGCTGA
6541 GCGTGGCGAG CGGGTGAGGC GTGCGGCTTC GGCGAATGTT GGCGGTAATG CTTTGTATAG
6601 GGCCCAATAC CGTAGTGGTT TGTCGTCGGA GGTGCAGGTT CACCGTGTGG AGGCTGTGGC
6661 GAGGATTGGC ACCACCTATA AGGGTGGGAA GCGTATTGAG GCGAAGCATG GCACGTTGGC
6721 GAGGTCGATT GGGGCTGCGT CGTGATCGTT TACGGTGATC CGCGTGTGTG GGCTAAACGT
6781 GTGCTCAAGG ATGATGGCTG GCTGTCCGAT ATACCCTGTG TGGGGACGGT GCCTGACGAT
6841 TTCAGCGGTG ACCTGATTTG GTTGGCGTTG GATGGCGGCC CACAGTTGCA TGTCGCGAG
6901 CAGGTGTTTT TGCGGGTGAA CGTGTTTTCT GATATGCCTG ATCGTGCCAT GTCGCTAGCC
6961 AGGCGGGTTG AGGCTGTCCT TGTAGACGGT GTGGACGGTG ACCCGGTGGT GTTTTGTCTGA
7021 CGGTCTACTG GCCCTGATTT GCTGGTTGAT GGTGCACGTT TTGATGTGTA TTCGCTGTTT
7081 GAGCTGATAT GCAGGCCTGT CGAATCCGAG TAAACGTTTT GTTTTGATAT TGTTGTTTGT
7141 TTTTGTGTTG ATATTGTTTT TGGGGTTAT GATGGCTGGA ACACGTAAAG CGTCTAATGT
7201 TCGTTCCGCG GTTACGGGTG ACGTCTATAT TGGTAAAGCT CATGCCGGTG AACTATTGA
7261 TGGTGTGAAG ACGGTTCTCG ACGGGCTTAC AGCTTTAGGG TATCTGTCTG ATGACGGGTT
7321 TAAGATTAAA CCGGAGCGTA AAACGGATGA TTTGAAGGCT TGGCAGAATG CGGATGTTGT
7381 TCGCACTGTG GCTACGGAAT CGTCTATCGA GATTTCTTTC CAGCTGATCG AGTCTAAGAA
7441 GGAGGTTATC GAGCTGTTTT GGCAGTCGAA GGTTACTGCC GGAGCCGATT CGGGTTCGTT
7501 CGATATTTCT CCTGGTGCCA CGACGGGTGT TCATGCCCTG TTGATGGATA TTGTTGATGG
7561 CGATCAGGTT ATTCGCTACT ATTTCCCTGA GGTGAGTTG ATCGATCGTG ACGAGATTAA
7621 GGGTAAGAAT GGCGAGGTGT ATGGGTATGG TGTGACGTTG AAGGCGTATC CTGCCCAGAT
7681 TAATAAGAA GGTGATGCGG TGTCTGGTCG GGGGTGGATG ACGGCTTTAA AAGCTGATAC
7741 TCCTCCGACT CCTCCTCCGG CCCC GAATCC TCCGAAGCCT GAGCCGGATC CGAATCCGCC
7801 GTCTAATAAC TGATACACAT AGTTTGAGGG ATTGTTGATA GATGAGTGAC ACGGGTTACA
7861 CGTTGAAGAT TGGTGACCGT AGCTGGGTGT TGGCGGATGC GGAGGAGACG GCTCAGGCTG
7921 TTCCTGCCCC CGTTTTCCGT CGTGCTGCTA AGATTGCCCA GTCGGGTGAG TCTGCGGATT
7981 TCGCCCAGGT TGAGGTGATG TTTTCTATGT TGGAGGCTGC CGCCCCGGCT GACGCGGTGG
8041 AGGCCCTGGA GGGGCTTCCT ATGGTTCGTG TGGCCGAGAT TTTCCGCCAG TGATGGAAT
8101 ACAAGCCTGA CGGTAAGGGT GCCTCGCTGG GGAATAGTT TGGCTCCACG GCCTGATTGA
8161 TGATTATCGT GGGGCCATCG AATACGATTT CCGCACCAAG TTTGGTGTTT CTGTTTATAG
8221 TGTTGGTGGC CCGCAGATGT GTTGGGTGTA GGCTGTCCGG CTGGCTGGCG TGTTGTGTAC
8281 CGATACGTCT AGCCAGTTGG CGGCCACCT GAATGGTTGG AAGCGCCCGT TTGAGTGGTG
8341 CGAGTGGGCT GTGTTGGACA TGCTGGATCA TTACAGGTCT GCTAATAGTG AGGGGCAGCC
8401 GGAGCCTGTG GCGAGGCCTA CGGATGAGCG TAGGGCCCGG TTTACGTCTG GGCAGGTGGA
8461 CGATATTTTG GCGCGTGTTT GTGCTGGTGG CGGGGTGTCT CGCGAGATTA ATATTATGGG

10

20

30

40

8521 GTGAATAGTG TATGTCTGGT GAGATTGCTT CCGCATATGT GTCGTTGTAT ACGAAGATGC
8581 CTGGTTTGAA GCGGATGTT GTTAAACAGC TTTCTGGGGT GATGCCTGCT GAGGGTCAGC
8641 GTTCGGGTAG TTTGTTTGCT AAGGGAATGA AGTTGGCTCT TGGTGGTGCG GCGATGATGG
8701 GTGCCATCAA TGTTGCTAAG AAGGGCCTCA AGTCGATTTA TGATGTGACT ATTGGTGGCG
8761 GTATTGCTAG GCGGATGGCT ATTGATGAGG CTCAGGCTAA GTTGA CTGGT TTTGGGTCATA
8821 CGTCTTCTGA CACGTCTTCG ATTATGAATT CGGCTATTGA GGCTGTTACT GGTACGTCGT
8881 ATGCGTTGGG GGATGCGGCG TCTACGGCTG CGGCGTTGTC TGCTTCGGGT GTGAAGTCTG
8941 GCGGGCAGAT GACGGATGTG TTGAAGACTG TCGCCGATGT GTCTTATATT TCGGGTAAGT
9001 CGTTTCAGGA TACGGGCGCT ATTTTACGT CTGTGATGGC TCGCGGTAAG TTGCAGGGCG
9061 ATGACATGTT GCAGCTTACT ATGGCGGGTG TTCCTGTCTT GTCTTTGCTT GCCAGGCAGA
9121 CTGGTAAAAC GTCTGCTGAG GTGTCGAGA TGGTGCAAA GGGGCAGATT GATTTTAAAC
9181 CGTTTGCGGC TCGGATGAAG CTTGGCATGG GTGGTGCTGC GCAGGCGTCT GGTAAACGCT
9241 TTGAGGGCGC TATGAAGAAT GTTAAAGGCG CCCTGGGTTA TCTTGGTGCT ACGGCTATGG
9301 CCCCCTTTCT TAACGGGTTG CGGCAGATTT TTGTTGCGTT GAATCCGGTT ATCAAGTCTG
9361 TCACGGATTC CGTGAAGCCG ATGTTTGCTG CCGTCGATGC TGGTATTAG CGTATGATGC
9421 CGTCTATTTT GCGGTGGATT AACCCTATGC CGGCTATGAT CACTCGAATG AATGCACAGA
9481 TGC GCGCAA GGTGGAGCAG TTGAAGGCG TTTTGAAG GTTGCAATTG CCTGTTCTTA
9541 AGGTGAATTT GGGTGCCATG TTTGCTGGCG GCACCGCAGT GTTCGGTATT GTTGCTGCGG
9601 GTGTTGGGAA GCTTGTCGCG GGGTTTGCC CGTTGGCGGT GTCGTTGAAG AATCTGTTGC
9661 CGTCGTTTGG TGCTTTGAGG GGTGCCGCCG GGGGGCTTGG TGGCGTGTTC CGCGCCTTGG
9721 GTGGCCCTGT TGGTATTGTG ATCGGCTTGT TTGCTGCCAT GTTTGCTACG AACGCCAGT
9781 TCCGTGCCCG TGTTATGCAG CTTGTGGGGG TGGTTGGCCG GGCTTTGGGG CAGATTATGG
9841 TCGCCTTGCA GCCATTGTTT GGGATTGTTG CTGGCGTGGT TGCCAGGTTG GCTCCCGTTT
9901 TTGGCCAGAT TATTGGTATG GTTGCTGGTT TGGCTGCCCC GCTGGTGCCT GTTATTGGTA
9961 TGCTTATTGC CCGGCTGGTT CCTGTTATCA CCCAGATTAT TGGTATGGTA ACCCAGGTTG
10021 CTGCCATGTT GTTGCCATATG CTGATGCCGG TTATTCAGGC TGTTGTTGCT GTGATACGGC
10081 AGGTTATTGG TGTGGTCATG CAGTTGATAC CTGTTTTGAT GCCGGTTGTG CAGCAGATTT
10141 TGGGTGCTGT CATGTCTGTT TTGCCGCCGA TTGTTGGTTT GATACGGTCG CTGATACCGG
10201 TGATCATGTC GATTATGCGT GTGGTGGTGC AGGTTGTTGG TGCCGTGCTA CAGGTGGTGG
10261 CCCGTATTAT TCCGTTGTT ATGCCGATTT ATGTTTCGGT GATTGGATTC ATTGCCAAGA
10321 TTTATGCTGC GGTTATCGTT TTTGAGGCTA AGGTTATTGG CGCTATTCTT CGTACTATTA
10381 CGTGGATTGT GAATCATTC A GTGTCTGGCG TGAGGTCTAT GGGCACGGCC ATCCAGAATG
10441 GCTGGAATCA TATCAAATCG TTTACGTCGG CGTTTATTAA CGGTTTCAAG TCGATCATTT
10501 CTGCCGGTGT TGCCGCGGTT GTGGGGTTTT TTACGCGGCT TGGTTTGTG GTTGCCCTCCC
10561 ATGTGAGGTC TGGTTTAAAC GCGGCCCGTG GTGCTGTTTC TTCTGCGATG AATGCTATTC

10

20

30

40

10621 GGAGTGTGT GTCTTCGGTG GCGTCTGCTG TTGGCGGGTT TTTCCGGGTCG ATGGCGTCTA
10681 GGGTTCGTAG TGGTGCTGTG CGCGGGTTTA ATGGTGCCCG GAGTGCGGCT TCTTCTGCTA
10741 TGCATGCTAT GGGGTCTGCG GTGTCTAACG GTGTGCATGG TGTGCTGGGG TTTTCCGGA
10801 ATTTGCCTGG CAATATTAGG GGCGCCTTGG GTAGTATGGG GTCCCTGTTG GTGTGCGGCTG
10861 GCCGTGATGT GGTGTCTGGT TTGGGTAAACG GTATCCGGAA TGCTTTGAGT GGCCTGTTGG
10921 ATACGGTGCG TAACATGGGT TCCCAGATTG CGAACGCGGC GAAGTCTGCG CTGGGTATTC
10981 ATTCCCCGTC TCGGGTGTTC CGTGACGAGG TTGGCCGTCA GGTGTTGCC GGTGTTGGCTG
11041 AGGGGATCAC CGGGAATGCT GGTGTTGGCGT TGGATGCGAT GTCTGGTGTG GCTGGCCGTC
11101 TTCCGGATGC TGTGGATGCC CGGTTTGGTG TCGATCGTC TGTGGGCTCG TTTACCCCGT
11161 ACGACCGGTA TCGGCGTGCG AACGAGAAGA GTGTTGTGGT GAATGTGAAC GGACCCACGT
11221 ATGGGGATCC TGCCGAGTTT GCGAAGCGGA TTGAGCGTCA GCAGCGTGAC GCTTTGAATG
11281 CGTTGGCTTA CGTGTGATCG AGGGGGTGTT GTGCATGTTT ATTCCTGACC CGTCTGATCG
11341 TGCCGGTTTG ACTGTGGATT GGACTATGTT TCCGTTGGTG GGTAATGCTC CGGAGCGTGT
11401 GCTTCATTTG ACGGATTATA CGGGGTCGTC TCCGGTCATG TTGTTGAATG ATTCGTTGCG
11461 CGGCCTGGGT ATGCCTGAGG TGGAGCAGTT TTCTCAAACG CATGTTGGTG TGCATGGTTC
11521 GGAGTGGCGC GGGTTTAATG TGAAGCCTCG CGAGGTGACT TTGCCGGTGT TGGTGTGGG
11581 TGTTGACCCG GATCCGGTGG GCGGGTTTCG TGACGGTTTT TTGAAGGCGT ATGACGCGTT
11641 GTGGTCTGCG TTTCTCCGG GCGAGGTGGG GGAGTTGTCT GTGAAGACTC CTGCCGGTCG
11701 TGAGCGTGTG TTGAAGTGCC GGTGTTGATTC GGCTGATGAC ACGTTTACGG TTGATCCGGT
11761 GAACCGTGGC TATGCGCGCT ATCTGTTGCA TTTGACAGCT TATGATCCGT TTTGGTATGG
11821 GGATGAGCAA AAGTTTCGTT TTAGTAACGC GAAGTTGCAG GATTGGTTGG GTGGCGGCCC
11881 TGTCGGCAAG AAGGGTACCG CGTTTCCTGT GGTGTTAACA CCGGGTGTGG GCTCGGGCTG
11941 GGATAACCTG TCTAATAAGG GTGATGTGCC TGCGTGGCCT GTGATTCGTG TTGAGGGTCC
12001 TTTGGAGTCG TGGTCTGTGC AGATTGATGG TTTGCGTGTG TCTTCGGA CTCCGGTCGA
12061 GGAGTTTGAT TGGATCACTA TTGATACGGA TCCTCGCCAG CAGTCTGCGT GTTGAACGG
12121 GTTTGAGGAT GTGATGGATC GTTTGACAGA GTGGGAGTTT GCGCCTATCC CGCCTGGCGG
12181 TTCTAAGAGT GTGAATATTG AGATGTTGG TTTGGGTGCT ATTGTTGTGT CCGTGCACTA
12241 CAGGTTTTTG AGGGCTTGGT GAATAGTTGA TGGCTGGTCT GTTCCGCAT GTAACATTGT
12301 TTACACCTGA TTATCGCCGT GTGGCGCCTA TCAATTTTTT TGAGTCGTTG AAGTTGTCGT
12361 TGAAGTGGAA TGGTTTGTG ACTTTGGAGT TGGTGGTGTG GGGGGATCAT TCGAGGCTTG
12421 ACGGGTTGAC GAAGCCGGGT GCGCGGCTGG TTGTTGATTA TGGTGGTGGC CAGATTTTTT
12481 CTGGGCCTGT GCGTAAAGTG CATGGTGTGG GTCCGTGGCG TTCTTCCCGT GTGACTATAA
12541 CGTGTGAGGA TGATATTCGG CTGTTGTGGC GTATGTTGAT GTGGCCTGTG AATTATCGTC
12601 CTGGTTTGGT TGGTATGGAG TGGCGTGCGG ACAGGGATTA TGCCCACTAT TCGGGTGCGG
12661 CTGAGTCGGT TGCTAAGCAG GTGTTGGGGG ATAATGCTTG GCGTTTTCCG CCTGGTTTGT

10

20

30

40

50

12721 TTATGAACGA TGATGAGAGT CGTGCCCGCT ATATTAAGGA TTTTCAGGTG CGGTTTCACG
12781 TGTTTGCCGA TAAGTTGTTG CCGGTGTTGT CGTGGGCTCG GATGACTGTC ACGGTGAACC
12841 AGTTTGAGAA TGCGAAGTTT GATCAGCGTG GTTTGTTGTT TGATTGTGTG CCTGCTGTGA
12901 CCCGGACGCA TGTGTTGACT GCCGAGTCTG GTTCGATTGT GTCGTGGGAG TATGTGCGTG
12961 ACGCCCCGAA GGCTACTTCG GTGGTGGTTG GTGGCCGCGG CGAGGGCAAA GATCGGGCTGT
13021 TTTGCGAGGA TGTTGATTCTG ATGGCCGAGG ATGACTGGTT TGATCGTGTC GAGGTGTTTA
13081 AGGATGCCCC TAACACGGAT TCCGAGAATG TGCATCTTAT TGATGAGGCT GAGCGGGTGT
13141 TGTCCGAGTC GGGGGCTACG TCGGGGTTTA AGATCGAGTT GGCTGAGTCG GATGTGTTGC
13201 GGTTTGCGCC TGGCCGCCTG ATGCCGGGTG ATCTTATCTA TGTGGATGTG GGCTCGGGGC
13261 CTATTGCGGA GATTGTGCGC CAGATTGATG TGGAGTGTGA TTCGCCTGGT GATGGGTGGA
13321 CGAAGGTGAC TCCGGTTGCT GGGGATTATG AGGATAATCC GTCGGCGCTG TTGGCTCGCC
13381 GTGTGGCTGG TTTGGCTGCG GGTGTGCGGG ATTTGCAAAA ATTCTAATTG TTAGGGGTTT
13441 GTTGTGGGTA TTGTGTGTAA AGGGTTTGAT GGTGTGTTGA CCGAGTATGA TTGGGCTCAA
13501 ATGTCTGGTC TGATGGGTAA TATGCCGTCC GTGAAAGGGC CGGATGATTT TCGTGTGCGC
13561 ACTACGATTC AGGGTTCCAC GGTGTTGTGT GAGGTCCTGC CGGGGCAGGC TTGGGCTCAC
13621 GGGGTGATGT GCACGTCGAA TGCTGTTGAG ACGGTGACAG GTCAGCTTCC GGGCCCCGGT
13681 GAGACCCGCT ACGACTATGT TGTCTGTGCG CGGGATTGGC AGGAGAATAC GGCCAAGTTG
13741 GAGATTGTTC CTGGGGGGCG TCGGAGCGT GCCCGTGACG TGTGCGTGC GGAGCCTGGC
13801 GTGTACCATC AGCAGTTGTT GGCTACTTTG GTGGTGTGCT CTAACGGGTT GCAGCAGCAG
13861 CTTGACAGGA GGGCTATAGC GGCCCGTGTG GCGTTTGGGG AGTCTACTGC ATGTGATCCT
13921 ACCCCTGTGG AGGGTGACCG GGTGATGGTG CCTTCTGGGG CTGTGTTGGC TAATCATGCT
13981 AACGAGTGGA TGCTGTTGTC TCCGCGGATT GAGACGGGCA CTAAGTCGAT CATGTTTGGC
14041 GGGTCTGCTG TGTATGCTTA CACGATTCCG TTTGATCGCC AGTTTGCTAG TCCGCCTGTT
14101 GTGGTGGCGT CTATGGCTAC GGCGGCTGGG GGCACGACCC AGATTGATGT GAAAGCCTAC
14161 AATGTGACTG CCAAAAATTT TAGTTTGGCG TTTATTACGA ATGATGGTTC GAAGCCGAAT
14221 GGTGTGCCTG CCGTGGCTAA TTGGATTGCT GTCGGCGTGT GACTGTACAG GTGTTGTGGC
14281 GGATGGTGTG ATGTTGGGGG GCTGTGGTGT CGTGGTTTAC TCCTGCACTG GTGGCCTCTA
14341 TTTGTACCGC GTTGGCCACG GTTTTGGGTT CTGTTACAGC TGTCACGTCT AAATCTAGGA
14401 GGCGTTTGCG CCGCCTGTCG GCGCAGGTGG ATGCGATGGA AGAGTATACG TGGGGTGTGC
14461 GGCGCGAGGT GCGAAGGTTT AACGCCGGGC TTCCTGACGA GGTGGAGCCT ATGCATCTCC
14521 CTGATTTGCC CGAGTTTTTG AAAGATACTG TTGATGGTGG AGGTGAGTAG GTTGAGGGA
14581 GTTGGAGGAG GAGAAGCGGC AGCGCCGCAA TTTTGAGAAG GCTTCACTGG TGTTGCTGTT
14641 TTTGTCGCTT GTGTTATTGG CTGTGGTTGC TGCGGGTGCT TTGCGTTTCG GGGCTGTATC
14701 CTCTGAGCGG GATTCGGAGC AGGCGAGGGC CCAGTCGAAT GTTACAGCCG CCAAGGGTTT
14761 AGCCAGCAGT GTGCGGCAGG TGTGTGCTCA GGGTGGACGG GAGTCTGTGC GGCTTCACCA

10

20

30

40

14821 GTCTGGTTTG TGTGTGGATG CTCAGCGTGT TGAGCGTAGT GTGCAGGGTG TGCCGGGTCC
14881 TGCCGGTGAG CGCGGCCCGC AAGGCCCGGC AGGTGTGGAC GGCCGGGATG GTGTTAATGG
14941 TTCGGCTGGG CTGGTTGGCC CTGTGGGTCC GCAGGGGTCC CCGGGTTTGA ATGGTGTGAA
15001 AGGTCCTGAC GGGTTGCCTG GCGCTAACGG TTCGGATGGC CGTGATGGTG TGGACGGTGT
15061 GAACGGCAAT GATGGCGCTG ATGGTCGGGA TGGTTCGGCC GGTGAGCGCG GTGATGTGGG
15121 CCCCTCAGGT CCTGCCGGCC CGCAAGGTGC ACAGGGTGAA CGGGGTGAGC GCGGCCCCGC
15181 CGGTGCGAAT GGCACGAATG GCAAGGACGG TAAGGATGGT GCCGACGGCC GTGATGGGCG
15241 TTCGGTTGTG TCTGTGTACT GTTTCGGTGG CCTGCCAGGG TGTGAAACCA TCACCTGTGG
15301 TTACCGTGTC ATCCCGTAAA TAGAAGAAGA GGGAAGGGTG TTAGTAGTGT TGATTGTGGT
15361 TTTTGGTGGT GGTGTGTGGT GAGATACATT CCTGCAGCGC ATCACTCTGC CGGCTCTAAT
15421 AATCCGGTGA ACAGGGTTGT GATTCATGCA ACATGCCCCG ATGTGGGGTT TCCGTCCGCC
15481 TCACGTAAGG GGCGGGCGGT GTCTACAGCA AACTATTTTC CTTCCCCATC GTCTGGTGGT
15541 TCGGCGCATT ATGTGTGTGA TATTGGGGAG ACGGTGCAAT GCTTGTGCGA GTCTACGATT
15601 GGTTGGCATG CCCC GCCGAA TCCGCATTCT TTGGGTATCG AGATTTGCGC GGATGGGGGT
15661 TCGCATGCCT CGTTCCGTGT GCCGGGGCAT GCTTACTCTC GGGAGCAGTG GCTTGATCCG
15721 CAGGTGTGGC CTGCCGTTGA GAGGGCGGCG GTGCTGTGTA GACGTTTGTG TGACAAATAT
15781 AATGTTCCGA AAAGGAAACT GTCGGCTGCC GATTTGAAGG CTGGCAGGCG GGGTGTGTGT
15841 GGCCATGTGG ATGTTACGGA TCGTGGCAT CAGTCGGATC ATGACGATCC TGGGCCGTGG
15901 TTTCCGTGGG ACAAAATTTAT GGCCGTCGTC AACGGCGGCA GTGGAGATAG TGGGGAGTTA
15961 ACTGTGGCTG ATGTGAAAGC CTTGCATGAT CAGATTAAAC AATTGTCTGC TCAGCTTACT
16021 GGTTCCGTGA ATAAGCTGCA CCATGATGTT GGTGTGGTTC AGGTTCAGAA TGGTGATTTG
16081 GGTAACCGTG TTGATGCCTT GTCGTGGGTG AAGAATCCTG TGACGGGGAA GCTGTGGCGC
16141 ACTAAGGATG CCCTGTGGAG TGTCTGGTAT TACGTGTTGG AGTGTCGTAG CCGTCTTGAC
16201 AGGCTCGAGT CTGCTGTCAA CGATTTGAAA AAGTGATGGT GGTGTTGTTGT GGGTAAACAG
16261 TTTTGGTTAG GTTTGCTAGA GCGGGCGGCT AAGACTTTTG TGCAAACGTT TGTGCTGTG
16321 TTGGGGGTGA CGGCGGGTGT CACGTATACG GCGGAGTCGT TTCGTGGTTT GCCGTGGGAG
16381 TCTGCGTTGA TTACGGCTAC GGTGCTGCG GTCTGTGCG TGGCTACCTC GTTTGGTAGC
16441 CCGTCGTTTG TGGCTGGTAA GCCGAAAACC ACGCCTGTGG ATGCGGGTTT GGTTCGCGCG
16501 GATGATCCCG GAATAGTGGG GCCTCACATG GTGGATGTGT CGGATCCTGG CATGATCGAG
16561 CCTGCAGATG ATGTGGATCT TGGTGTAGGC TATGTGCCGA AACATGCTGC CGAGTCGGAG
16621 GTTGGCACGG TAGAGTCGAC TGTTGCATAA GTGAATATAG ATGTGTGCCC CAGCGGTGCT
16681 GCCACGATTG TGTGGTGGTT GCCGCTGGGG CACTATTTTT GTATATTGCG GTGTGGCTAT
16741 GATTGCTTGC TGTCGATGGT GTCTTCGAGC ATCTGGTACA GGTGGAGGCA GGTAGAGATA
16801 GTTTCGCTGG CCTGGTCGAG AACGTTCCGG CCGATAACAT TTTTGTGTT GTGCGGGTGG
16861 CGGATGATAG ACCACATGAT CTCGTCGGCT GCCGCCTGCA ATAGTTTTGC CTGGTATGCG

10

20

30

40

16921 ATTCCAGCGA GCCAGTCTAG TGCTTCCTGG CTTGCATAGG GTGTCTGGTC CTCGCTGTTG
16981 CTTGTGGGGT GTCCTGCACT GTCGCATAGC CACAGGATTT CGCTGCACTC GTCTAGCGTG
17041 TCCTGGTCTA TAGCGAGATC GTCGAGGCTG ACATTGTTGA CGGTAAGGTT CACGTTGTCTG
17101 AGGGAGATGG GTACACCGTA CTGGTTTTTCG ACACCGTCAA CAATGTTTTTC CAATTGCTGC
17161 ATGTTGGTGG GCTGTTGTTG GACGATACGG TGTATCGCTG TGTGAGGGT GGTGTAGGTG
17221 ATATTGTGTG TGTGTTTCAT CGTGTTATGC CATTCCTTCG TTATCGTCTG GCCTGTAGTA
17281 TGTGCTGTTT GCGTACTCGG TTAACGTCAT CAGTGTTTGG TCTGCCCCACT GTTTCACAGT
17341 CTGCCTTGTC ACTCCGAGTC GTTGGGCGGC TGTGGCGTAG GTTTGGTCAT ACCCGTATAC
17401 TTCCCTGAAT GCTGCCAACC GTGCCAAATG TTTTCGCTGT TTGGATGGCT GGCAGGCGAG
17461 GGTGTAGTCG TCGATGGCTA GCTGTAGATC GATCATGGTG GCAATGTTGT TGCCGTGGTG
17521 TTGTGGCGCG GTTGGTGGGG GTGGCATTCC TGGCTCCACA CTGGGTTTTCC ATGGGCCCTCC
17581 GTTCCAGATC CATTGGGCGG CTTGGATGAT GTCTGCGGTG GTGTAGGTTT GGTTCACTGG
17641 TCATCCCCTG AACAGGTTGT CTGGGTTGCT GGTGCGGATT GTGTGGAATC GTCCGACGCA
17701 GTGGCAGTAG TCGTACATGA GTTTGATAAT GTGTTGGTGG TCTCCCAAAT AGGTGTTTCC
17761 GCTGATGCTG TAGGTGGCTG TGCCGTCTTT ACTAATAGTG TATTTGGCGG TGATGGTTTC
17821 GGGGTTTTTCG GTGTCGGTGA TGATGGCTGT GGTGGTGGTG CCTACGTTTT GGAGCACGGT
17881 GGTTTGGGTT CCGTCGTCGA TGGTGGTTTT AACCATGAGG TGTGTTCTCC CTTTGTGTTA
17941 GTTGCTGGTT TGGTTGTCGG CTAGATGAAT GATGTCGGGT AAGGGTTTTCG GCTGGTCTAA
18001 ATGTTGTGTG GTTTTGTGTTG CTAGCCGTTT GGCTACCCTG TAGCACATTT TGGTGTAGTG
18061 TTTGTTGTCT AGGTTGTGGT ATTGTTCCCG CACCGCAATA TATAGCAGGG AGTCTTG GTA
18121 CAGGTCGTCT GCATTGATTG CGGGGTAGTG TGCGGCTGTT TTAGTGCAATG CCCGGTTGAG
18181 TGTGCGTAGA TGATGGTCTG TGGCCACAC CCACGATGCG GTGGTGGCTA GGTCGGCTTT
18241 TGTGTTGTCG CGGCTCATGG CATCTCTTTC ATCTGGCTAT CTGGTAGTTG TTTGGTGTTC
18301 TGTGTTGAT AGTGATGAC ACAGTCCGG GGTTCCTGGT GGTGCCCCGTC TTGTGCCGGT
18361 ACCATGTGGA TTCGCCTTCC ATGGATGGGC ATTGGATGAA GGTGCGTTGT CCTTGTTCGG
18421 AGATTTCTAG GTGGTGCCTG TGTCCGGCCA TGAGGATGTG GGATGTGGTG CCGTTGTGGA
18481 ATTCTTGTCC GCGCCACCAA TCATAGTGTT TGCCGGTGCG CCATTGGTGG CCGTGGGCGT
18541 GTAGTATCCG TGTGCCGGCT ACTTCGACGG TGGTGGTCAT TTCGTCTCGG CTGGGGAAAT
18601 AAAAGTGTAG GTTGGGGTAT TGGTTGGTGA GCTGGTAGGC TTCTGCGATG GCGCGGCAGC
18661 AGTCTACGTC GAAGGAGTCG TCGTAGGTGG TGAATCCTTT GCCGAAGCGT ACGGCTTCTC
18721 CGTGGTTGCC GGGGATGGAT GTGATGGTCA CGTTTTTGCA GTGGTGAAC ATGTGGATGA
18781 GTTGATCAT GGCCATGCGG GTGAGCCTGA TTTGTTCCGT CAAGGGGGT TGTGTGCCCC
18841 AGGCGTTGTT GCCTCCTTGT GACACGTATC CTTGATCAT GTCGCCGAGG AATGCGATGT
18901 GGAATCGTTC GGGTTTGCTT GCCTGCTGCC AGTAGTGTTT AGCTGATGTG AGGGAGCGCA
18961 GGTAGTCGTC GGCGAAGTGT GATGTTTCCC CGCCGGGGAT GCCTTTGCCG ATTTGGAAGT

10

20

30

40

50

19021 CGCCTGCCCC GATGACGAAG GCCGCAGTGC TG TAGTCGGT GCGGGTGTCC TGTTGCGGTT
 19081 TTGGGGGTGT CCATTCGGCT AGTTTATCGA CGAGTTCGTC TACAGGGTAG GGGTTTGTTG
 19141 CGGGTTGGTG GTCGATGATT TTTTGTACGG ATCTGCCTGT TTCTCCGTTG GGGAGTGTCC
 19201 ATTCGGAGAT GCGTGTGCGG CGTACGGTGC CGTTTGCGAG ATCATCGCAG ATGGTGTCTG
 19261 CTTGCTATC GTGGTTGGCT AGCTGGGTGA GTAGCCGGTC TATGTTGTCT ATCACTGGGT
 19321 ATCCTCTTCT TCGGGGTGG TGTGGCTTG TTTGCGCGG TAGTCTTTTA TAACGGTGGC
 19381 GGAGATGGGG TATCCTGCCT GGGTGAGCTG TTTTGCTAGC CATGAGGCGG GGATGGTTTT
 19441 GTCGGCGAGC ACGTCGGCAG CCTTGTGGCC GTAGCGTTGG ATGAGTGT TT CAGTTTTGGT
 19501 TGCCATGGTG TCCTATCGGT TGTGTGGTGG GCTGCCATCC TGTGCGGCAG TCGCCGTCGT
 19561 GGCCTGGTTT GCGTGTGCAC CACGATACGG TTCTGTCTGT GTGGTTGAGT GTTTTGCCGC
 19621 ACATGACGTT TTGTAGATGC TCTGGCAGTG CGCCGTCACC CTGGTTGCTG GTTTGTGTGT
 19681 CGAAGAGTGT TTTCTGGTTG GTGAAATGCT CGGACACGGT GCCATTATGT ACGGGTAGTA
 19741 TCCATGTTTT CCATTGTTGT TGTAGCCGGG TGTTCAGTG GAATTGTTTT GCTGCGTTCG
 19801 TGGCTTGT TT GATGGTTTTG TAGTAGCCGA CGAGGATGCG CTGGTGTTC CA CTGTCGGGAG
 19861 GGTTTTGGCC TCGCCAGTAT TGTGCCGCCA CGGCGTAGCG GTTGCTGGCT GTGAAGGCGT
 19921 CCCAGCAGTA TTCAATAATG TGTGTAGTA CACTATCGGG CATGTCTCGT ACTTGGTTTT
 19981 CGTCGAGCCA CGCGTCGACA ATGATGTTGC GTATGGCGCG TTTGTCTTTG GTGGTGGTT
 20041 TGAATGCGAT GCTCACAGTA CGGGCCTGTC GTCTTGCATG AAATCATTA AGGATGATTC
 20101 GCTTGCGCGG CGTGCTTG TGATTGCTG GTCAGACCAG TCGGGGTGTT GCTGTTTCAG
 20161 ATAGTACCAG TGGCACGCAT TGTAGGTTT GTCTGTAGC CGGGTGAGAT GGTTTTCGGT
 20221 GATGATTTGT TTCCACATAG TCCATGACAC GTCGAGCCGG TCCAATATTT CCATTGCTGG
 20281 AATGTTGAAC TGGTTCAGGA AGAGTATTT GTGGGTGTAG TATTCCTTCT CGTACTGGTC
 20341 CCATCCACTT CGGTGCCTGT TGGGCTGGTT TTTGGGTTAG GCTTCCCGGC ATACTTTGTG
 20401 CAAATGTTTG GCCATGTCGT CGGGTAGTTT AATGTCAGGG TTGGCGCGGA TCATGGATCG
 20461 CATCCCATCA TAGGTGGTGC CCCAGGTGT CATGATGTAG GTGGGTCTT CACCATCAGC
 20521 CCATTTTTCT GCACAGATGG CGAGGCGGAT GCGTCTCCTG GCTGATTGGC TGGTGTGCG
 20581 CCGGTTGGGG ATGGGGCACG TGTCGAGGGG ATCCATGATG TTTTGGTGTA CCTTCTTGG
 20641 TTTAGGTTGC TTGTGTGGTT TTATTGTAGC ACTGTGTCTA GTGCTTGTGT CAACCCTGTT
 20701 TTGCCGGCCT GAAGGTAGGT GTCTGTGACA TCCCCAGGG TGAGGGGCAC ATGGGTGGCT
 20761 TGGGGGAGTG CGGCCTGGAG TGTTTGGGCC ATCTGGTGGC CCGCCTTGTC TGGTCTGAC
 20821 CAGATGTAGA TGTGGTCGTA GCCTTCAAAA AATTTGGTCC AAAAAGTTTG CCACGAGGTT
 20881 GCGCCGGGTA GGGCTACGGC TGGCCATCCG CATTGTTTGA GGATCATGGA GTCGAATTCG
 20941 CCTTCGCAAA TGTGCATTTT GGCTGCCGGG TTGGCCATGG CGGCCATGTT GTAGATGGAG
 21001 CCTGTGTCTC CTGCCGGGGT TAGATATTTG GGTGGTTGT GGGTTTTGCA ATCATGTTGG
 21061 AGTGAGCAGC GGAAACGCAT TTTTCGTATT TCGGCTGGCC CTTCCAGAC GGGGTACATG

10

20

30

40

21121 TATGGGATGG TGATGCACTG GTTGTAGTTT TCGTGGCCTT GGATGGGGTC ATTGTCGATG
21181 TATCCAAGGT GGTGGTAGCG GGCTGTTTCT TCGCTGATGC CTCTTGCCGA GAGCAGGTCC
21241 AGTATGTTTT CGAGGTGGGT TTCGTAGCGG GCTGAGGCTT TCTGGATTCTG GCGGCGTTCC
21301 GCAATGTTGT AGGGGCGTAT GCTGTGCTAC ATTCGGGTTT TCTTCCTCTA ATCGTTGTTT
21361 CAGTTTGTGG AGTCCGCCTC CGATACCGCA TGTGTGGCAG TACCAGACGC CCTTGTCTGAG
21421 GTTGATGCTC ATGGAGGGCT GGTGGTCGTC GTGGAACGGG CAGAGGATGT GTTGCTCGTT
21481 CCGTGACGGG TTGTAGCGTA TCTGGTGGGC GTCTAGGAGG CGGCAGGTGT CAGAGGTGTG
21541 GGAGGAGCTC GTTGAGGGTT GATACCACAT AGGCTTCGCT CCAGGGTTTG TTGCGCTGTT
21601 TCATGATGAC GAGTCCGATG GTGGATTGGT TTTCGCGGTT TCGGTGTGTT TCGTAGTTGC
21661 GTGCCTCCCG GCTGGCTTGT TTCACGAATT CGGCTAGGTG TGCCTGTCCT GCTTTGGCTT
21721 CGATCACATA GGTTTTGTTG CCGGTTGTGA GGATGAGGTC GCCTTCGTCT TCTTTACCGT
21781 TGAGGTGGAG GCGTTCTATA TCATAGCCGG TGTCGCGTAG CTGGTGGAGG AGTCTTGT
21841 CCCATTCCGG GCGGCTCGG CGGTTGCGTG CCTGTTGTGT TGACATGATA GTCCTTTATG
21901 TTCTTGTCGTC ATGTTCCAGG GCTGTTTTTC TACTAGGGGC CCGAAGAATG TGTATTCCGG
21961 GTAGGCTCGT AGTCGTTCTG ATTTTGTTC GTCTGGGCTG GATTTGCCGG TTCTCTGTTT
22021 CAGGACGGCG ATGCGTGCCT CGGCGGGGAT GGTGAGGCCG TTGCCGTTGT CTTGCCACC
22081 ATACAGGGAG ACTCCCAATA TGAGTTGTGG TTTTTCGGAG AGGCCGTTTT TGATTTCCCG
22141 CCTAGCTGGG GGGTGTTCGA TGTCGGTGCC GGTTTTGTCT GTTGCGTGGT GGGTGACGAT
22201 GATGGTGGAG CCAGTATCTC TACCTAAGGC TGTGATCCAT TGCATGGCTT CTTGCTGTGC
22261 CTGATAGTCG GATTCGCAGT CTTGGATGTC CATCAGGTTG TCTATAACAA TAATGGGTGG
22321 GAAGGTGTTT CACATTTCCA TGTAGGCTTG CAGTTCCATG GTGATGTCTG TCCATGTGAT
22381 GGGTGACTGG AATGAGAAGG TGATGTGTCC GCCGTGGTGG ATGCTGTCTC GATAGTATTC
22441 TGGCCCGTAG TTGTCGATGT TGTGTTGTAT CTGTTGGGTG GTGTGTTGGG TGTTGAGTGA
22501 GATGATTCTG GTGGAGGCCT CCCAGGGTGT CATGTCCCCT GATATGTAGA GGGCTGGCTG
22561 GTTGAGCATC GCGGTGATGA ACATGGCTAG CCCTGATTTT TGGCTGCCGG ACCGCCCCGC
22621 GATCATGACC AAATCCCCTT TGTGGATGTG CATGTCCAGG TTGTCATACA AGGGTGCTAG
22681 TTGGGGTATG CGGGGCAGTT CGGCGGCTGT TTGGGAGGCC CTCTCGAAGG ATCTTTGGAG
22741 AGAGAGCATC GGGACCTTAA TCTATCTGTT GGTTGGGTGT GTTTTGGTGG TCAGATGGAG
22801 TCGATGTCGA TGTCAGCATC GGCGGGGGCT GTGGTGTCTG CTAGCTGGCC GTTGTCTGCT
22861 TTGTCTACAT ATTCGGCAAC CTTATCGTAG ATGGCGTCTG CGAGGGGTTT GAGGACGACC
22921 GCGTTGAACC CGTTTTTGGT GCGCACGGTG GCAAGTTTGA AGGCTTGTTT TTCGCCGAGA
22981 TATGCTTCTA GGTCGCGGAT CATGGAGTGT GGGCGGTCTG GTTGCCGCG TGCTTTTTCTG
23041 ATGATGGCGT TGGGGATGGT TTCTGGGGTG CCGTTGTTGA GATCCTGGAG GGTGTGGAAG
23101 ATTGTGACAT CAGCGTAGAT GCGGTCTGCG ACCTGTCCAC CGTAGCCTTC GGTGTTGTGT
23161 TCTACGTCGC GGATTTTGAA GGCGATGGCG GTGGCGTCCT GGTTTCGGGA GGGGTTGAAG

10

20

30

40

50

23221 AAGGTGCTGT TGCTGTTGTT GTGGTAGTTG GCGAGTGCCA TGATTGTGTT ATCCTTTACT
 23281 GTTGTGTCTG TTTTGTGTTG CTTATATTGG TTTATCGGGT GAGGCTGTTT CGTTTGCTGC
 23341 GGAAAGCCTC GGAAACGTCA CTGTTACTGG TGATGGTCTT CTTGTACTGT TTGAGTAGGT
 23401 CTGCTAGCTG TGTCTTGCTG GTGGCTTTGT TTATCCGGTC GATGATGATG TCGTTTTCTT
 23461 GTGATGCGAT TTTGTTGACG TAGTCTTTGG CGGCTTTATC GTATCGGTCT TGAAGCAGGA
 23521 TTGCTGCGCT AGCGATGAGG GTTGCGAGAT CCCAGTCTTT GGATACGGTT TCGTCTTTCA
 23581 ATCCTCCTAG CAGATCAATA ATGGATTGTT TGATGTCTTC TCGGGTGTCT CCGCGGATGA
 23641 CTGTCCATGG GCGGCGATAG TCGCCACCGT ATTTGAGTGT GATAGTTAGT TTTCCGCTGT
 23701 CTGTGGTGTG CTCGTCGGTC ACGTGTTTTT CTTTTCGTTG TTTTCGGCTT CTGGTGGCTG
 23761 TACGGTGGTT TCTATCGGGT ATCTGTAGGC GTCTTTCCCG TTGACGGCCC AGCAGGCGTC
 23821 CTTGACGGGG CATCCTTTGC AGAGTGTGGT GACGTGGGGT ACGAAGATGC CTTGGCTGAT
 23881 TCCTTTTCATT GCTTGACTGT ACATGGATGA TACATGCCGG TAGGTGTTGT TGTCAAGATC
 23941 AATGAGTTCG GTTGCTGTGC CCTGCTCGAC TGATTGCTCG TCTCCCTTGG TGGTGGCGGG
 24001 TGTCCAAAAC ATGCCTTTTCG TCACATGGAT GCCGTGTTGG GCGAGCATGT ACCGGTATGT
 24061 GTGCAGCTGC ATACTGTCTG CGGGTAGGCG TCCGGTTTTG AGGTCCAAAA TGAAGGTTTC
 24121 GCCGGTGTCTG GTGTCCGTGA ATACCCGGTC AATATATCCG ACTATTTTTG TGTATCGTC
 24181 GAGGTGGTT TCTACCGGGT ATTTCGATGCC TGGCTGGCCG TCAATAACAG CGGTGGCGTA
 24241 TTCTGGGTGG TTGCGCCTCC ATGTTTTCCA GCGGTCCACA AAGGTGGGGC CGTACATCAT
 24301 CCACCAATTG TAGTCTTTCT TGTGTGGCCC GCCTGACTCG CACATGTTTT TGCATATTCT
 24361 GCCGGAGGGC TTTATGTTTG TGCCTTCGGA TTCGGCGAGG GCGATTTGGG TGTCGAAAAAT
 24421 GTTTGTGAAG GATGAGAGTT TGTCTGGCAG TGCAGGGTAT TCGGCGGGGT TGTACAGGTG
 24481 TAGGTCGTAT TGTTCCGTGA TGTGGTGTAT GCGCTTCCG GCGATGGTGG CGTACCAGGT
 24541 GTGGTGTGTT GCGTGGTAGC CGTGTGCTAG GCGCCATTTT TCGCCGCATT CGGCCCACTG
 24601 TGTGAGTGAA CTGTAGGAGA TGTGGCCTGG ATGGTTGATG GTTTTCGGGT ATTGTGCTAG
 24661 GGGCATTACT TGTCGCCTTT GTGGGTGTTT CATGGGTGTC GGGTGTCTTT GCCGGCGTGG
 24721 TGTTGCTGGT AGGCGAGGAG TCGGAGGCAG TGCCAGGCAG CGTGTGCCAG ATGCGGCAAA
 24781 TGTGATTCTG TGTGAGGTT GTTGCTTGC TGCCATGATA ACAGGTGCCG GTAGAGGGCG
 24841 TCGACACTGT GGCTCCACGG GTATCCTCCG GTCCAGTTGT TGTCGCCGTA CTTGGTGGCA
 24901 CCGTAGCCTG CCACGGAGCC TAGGGCGTGC AAGGCTGCGG GGTGATGAG GGAGAGCCTG
 24961 CAGAGTTTCA ATTCTTTTCG GGCACCGCTG TTGGGGTCGG TGTACATGCT GGTGGGCTCA
 25021 TCCATGGTGT GTGTGCTCCT TAAGCGTGGG TTAGTGGTTA TTGTCGTGGG CGAGTGCTAC
 25081 GGCGAGAATA ATGATGGCGA GGGTTTCAGC GATCAGTATG GGTGTTGTGA TCATTTAGTG
 25141 TCTCGGGGAT TATTGGTGAG TGTTGATGCA CCTAGGAGGG TGGCGAGGGC GCATGCGGCG
 25201 ATGGTGGCGA GGGCTGCCTT GTGTGGGGTG CCGGTTGCGT ACATCCATGT GATGATGCCG
 25261 CCTTGGATCC AGGCTAGACT GGTGAAGAAC GTTTCGTAAC TGTGTAGCTC AATGTTGTTG

10

20

30

40

25321 TTGGGTGTGT TCATGCTTGC TCCTGAAGAA TGGTGTGAT GGTTTTATAA ATGTTGTACA
25381 GGTCGGTTTC GATAGATAAC AGTTGGTTGA TTTGGTGGTC GAGATCAATG TCTGGGTTGA
25441 GGGTGTGAT GCGGGCGGCG ATATCGGTGG CGGTGCGTAG GCTTACTGCT GCACCGTGGA
25501 TGATGTGGCA CATGTCGGTG AGGCCGACTT TGGCGATATA GTGTGACATG AGAGGCATAA
25561 TAGGTGTGCT GTCTTTCTGG TCAGCGTGAA GGGTTGATGG ACATATCCTC TACCTGTGGT
25621 TTGTCTTCGG TGCCGGAGAC TTGGCAGAAG ACTTTCACAT GCGTCTTGGA TGCTCCGGCC
25681 TGTTTGGCGG TGGCACCGTA GGCGATAGTA AAGGTGTCTT TGTGGGCGCC GATGACTTTG
25741 TGAGGAAGA GGTGATGTC GGGTTGCCG TTCCATTTGA CACCGTTTTC TGCGGCTGTC
25801 TGGGTGGCTT TCTGATTGCA GGCGTGTGCG GCGGTGATCA TGGTGAGACC CTTGCTGGTT
25861 TCTTACCCCC TTGCTTGGGC TTGCCGGTGG GCTTTGGCCT GCTCGGCTTG TAGGGAGCGG
25921 ACTGCTGCGG CCTGGCGGGC CTTCTTCTCA GCCTTGCGCT GCTGGACGGT TTTGGGTGTC
25981 CATTCGGTGT TGGCTGTGGT TACCTGTGGT GCGGGTTGTG AGGCGAGTGG CGGATTGTCTG
26041 TCTGGGGCTG GCATGAAGGA TGCTGCGGCA ATAATGGCGA CTGTGGCGCC TGCGATGGTG
26101 TAGCCTGTTT TCTTGTTTCAT GATTTTATGT TCCCCTTTCC GGGGTGTTGT TCGTTGCTGA
26161 CATGGTTAAT ACTTTCAGCG GCTGGGCCCCA CTGTCAAGGC TCGGCTCAGT TTGTGTGAGC
26221 GTTCTTGTG TGGCTAGGGG TGATGGCTTC TTTGCCCCAA TAGGATGTGC CACCGCTGGT
26281 CCAGTATCCG AGTTTGTTCG GCTGCATGCC CTTGGCGTCC ATCTCGTCGA TAGTGAGGCA
26341 CCTGCGGCGA TTGGGGCCTG TCTTGACCCC GTGGTCGCCT GTCCGGTGCA TGTCGCCTGA
26401 GGTGGTACTC GTGAATGTTT CATGGCAGAT GGTACAGTGC TCTGGTCGAT ATCCGGTGAT
26461 TGTGCTATCG CACTTGTGGC ATGTCCATTC CATGATTGCT CCTATTTTCC ATTATAAGAC
26521 TTCCTGTAGT GCCATTTTAG CGCCTTGCGG GTCTTGGGG TACAATAA TAGGTCAGGT
26581 GTTCTAGGC GATTCTAGGC TCATTGTGTG TGGCTGGGGT TTTATCGGGC ACACAGGGTG
26641 AGCAGGTGGC CAACATTGAT GCGGGTCACA TTCCAGTAGA GTTGCGTGGC TTCCCCACTG
26701 GTGAGCGGCT TCCACTCGTC ATGGCTGAAC ACGGTGCCAT CGGATGCGAT GAACGTGTTG
26761 GGGCGTAGCT TGTGGAGTTC GGCTTCCACG CTCTGCCGGT AGGCTTCGGC GAGGCCCTCA
26821 AAATCCATGT GGTCGCAGGG GAGGTTTTTCG AGGCGTGTCA GGTCGAAGGG TGTGGGGCAG
26881 TCGTAGCTGG CGGGGGTGTA GAGCTGGGTG AAGTGGTTGG CGATCTTCTG CATCATGATT
26941 CCTTTTCTGA TGATGGTGTG TTGAGGGTTT ATCGGGTGGA TGCGACAAGG ATGGCGTCTA
27001 CATCGATCAT GTCGATGAGA TCGTGGAGTT CCTCGGCCTC GTTCTCAGTG AGTGGCTGCC
27061 AGGCGTAGTC GCCGTATACG GCGCCGTCGA GGGTGACAGT CCACGGGGGC CGGATGAGTC
27121 GTATGGCTTC TTGTACTTTA GCGTGGTACA TGCGGCGCAC CATATCCAGA TCGATGTCGT
27181 CTGAATGGTT TCCGGTGAGG CTGTGGAGGC TGAGCGGGTC GATGTCTGTC TGCCTGTAGA
27241 GGGATGTGAA GGATGGGGTG ATGAGTGTGC CATCCATGAG TGTGCTCCTT TCGGTGGTTG
27301 TAGGGGTTGT TGTGGTTTCT AGAGTGTGCG GGCTGCGACC CCACAGTCAA GGTGTGCTC
27361 AAATCAGTG AGCGTTTCAT ATGGGTGTGT TGGGTGTGAC AGATGTCACT TAAGCCTTGA

10

20

30

40

27421 TGGCCTCTCT CAGCGCCTCA AATCTTCTAG GGGTAGGATT ATGAAGGGTT GGCCCTGCTG
27481 ATCGATTCTA GGCCCCATAC AGGGCGTCTG AGGGGTGTGT CTGAGTGATA GTGGGTGTGG
27541 CAGATGATCT AGCGAGTCAA GGTGCCGAGC TGAGACATAA GATCTATCAT CTAGGTGTGT
27601 GAGATGTATC ACATCCTCCC GGCTTGGTGT GCACCCCTCAA GGCCACCCAG TCGATCTGAC
27661 GTGGAGGGTG TAGCCCAGAA ATACTGTTTA AAGCCTTCAC ACGGCGCCTA GGAGCGCCTT
27721 ACAGGGTGGG GGCTAGGTAT TTATACCCCC AGCACATTCT GATCGATTCT AGACGCCTAC
27781 AGGAGCCCGA TACACGATCA GCCATCCAGA CGCAGATCAT CAGCACCTAT CATGGTTAGC
27841 TAAGCCTCAA CTATGTGGAC AGTGTGGT ACTGTGGGGG AAGAAGGACA CGGTAAAAGA
27901 AAGAGGGGGA GTATCAGCTT TAAAGCCTTA AGGTCTTAGC GCTTAGCACC GATGGTCTTA
27961 GCAGTTAGCA CCGAGCCCCC TCAAGGGCTC GGCATCAGCC CGAACAGGCA CAGCCATGAA
28021 AGGAGTACAC GCCATCAGGG AAGGCTTTTCG AGTACGAGGA GCCTCAGCGA CGAGTACTCG
28081 AAAGCCTGAG GGAACACCCA TCAGCACTGA TGAGCCTAGC GTATTCGGAA AGGACACAAG
28141 AGTGAAGTGT GACAGCTGTC CGGGAGTGAA CCCCCTTCTG ACTAGGGGTT TCAGCCTTAA
28201 CCACCCCTAA AGGTTACAAG ACTCTAAGAA AATTTAAGGA AAAGTTTAGG TTTAATTTTT
28261 GGACCTTTAC TACCAAAAAC ACCCGTTTAC AGCCCTCAAA CCCGCCTATA GAGCCAAAAC
28321 CACCAGTTTG ACTCATCCCA GGTGGGGTAT GATAGGCTGG ACAGGTAGCC AGCTGGACGC
28381 AAGGCCGAA AGTGCTAACG CACTTTCCAA CCTCGCTTAC CATCAGTCTA CCAAACACTT
28441 AAAGACCTAA GGGCTTAGCG CTAAGGTGCT GATAGCTTAG CACCGAGCCC CCTCAAGGGC
28501 TCGGCATCAG TCTTAAAGCC TTAAATACTT AAAGTAACTA TAAACTTTA AAAGCTTAA
28561 ACTTAAGGAT ATAAACTTTA CATCAGTGTT TAAGACTTAA AAAGTTAAAA TAACTATTAA
28621 GACTTAAAGT AACTATAAAA CATTAAGAC CTTAAGTACT TAAAGTTAAC CATCAGTCTT
28681 AAAGTTTACT ATGATAACCT ATAAGTCTTA AAGCTTATAG GTATAATAAT ATAATATAAG
28741 TATTAAAGCT TATAAGTTAT AAAAGTTTTA GAAGAGTTAA AGGGTTAACT TCTTTACTTC
28801 TCTTCTCTCT TTGGTTCTTT CTCTCTTCTC TTCTTTTCTT CATCGGGGGA GAAGAGGAAC
28861 CTTTAACGTC AACGCTGATG GACTTTTTCGC CGTGTGTCTC GTGTGCTTCT GGTGCAAGC
28921 TCCCATCGCA CACTCCCCAC ACTCTTTCAC CTGTGTCCCT TTCAGGCTTA GCGTGTTCAG
28981 CTGAAGGCGT ACAGCGTGTC ACGCTTAAAC CCTTAACACC AGGTAAGACT TAAAGTGCAT
29041 ATTATAAGTA GAAGACTTTA AAACCTTAA GGTGTTCCCTG CTTAGCCTGT GTCCTTTAAC
29101 GCTAGGCGCT AAGCCGTGAA ACGTGAACAC CCATCCACCC CTCTTCTTTT TACCGTGTCC
29161 TTCTTCTTTT GACACCGCTG GGGGGCGATG TGATCTTTTT AACATGCCAG GGGGTGCGGG
29221 TAGAAAACAA CCACCCACAC ACAAACAGAA CACCCCTCA AACGCACAAA ACAGCCCCCA
29281 GGATCGATGA ACAGGGCAAG GGCAAGGTAT TCATACCCCC AGACGATTCC AGGCCGTTAG
29341 AGAGGCAAAT AAGACCCGTA CAGGGCTAGG TGAGGAATAG ACACATCATG GCACGCACCA
29401 ATCGCACAGC TAGCCAAGCC CACCGACGCT GGCGGCAACG ACTCATCACC CAAGCCCAAC
29461 AACAAGGCCA AACCGAATGC CCACTCTGCG GAGTCACCAT CACCTGGGAC ACACACGACC

10

20

30

40

29521 TACCAACCAG CCCCGAAGCC GACCACATCA CACCCGTCAG CAGGGGAGGA CTCAACACCC
29581 TCGACAACGG GCAAATCATC TGCAGAACAT GCAACAGAAG CAAAGGCAAT CGCAGCGAAC
29641 CAAACATCAA ATTCCAACAA CAAACCACAA AAACATTGAT TCCATGGTGA CAAACCCGCC
29701 AACCCCCACC GGGGACACCC CCTGCACAGG CGTGCAAGAC CTCGTACGGC TT

(配列番号 1)

実施形態において、バクテリオファージは、受託番号NCIMB 41349、41350又は41351の下で寄託されたバクテリオファージである。実施形態において、バクテリオファージは、受託番号NCIMB 41349の下で寄託されたバクテリオファージのゲノムに少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%又は99.9%同一であるヌクレオチド配列を持つゲノムを有する。実施形態において、バクテリオファージは、受託番号NCIMB 41350の下で寄託されたバクテリオファージのゲノムに少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%又は99.9%同一であるヌクレオチド配列を持つゲノムを有する。実施形態において、バクテリオファージは、受託番号NCIMB 41351の下で寄託されたバクテリオファージのゲノムに少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%又は99.9%同一であるヌクレオチド配列を持つゲノムを有する。

10

【0081】

20

実施形態において、バクテリオファージは、配列番号1のヌクレオチド配列に少なくとも約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%又は99.9%同一であるヌクレオチド配列を持つゲノムを有する。実施形態において、バクテリオファージは、配列番号1のヌクレオチド配列に同一であるヌクレオチド配列を持つゲノムを有する。

【0082】

実施形態において、バクテリオファージのゲノムは、5'から3'末端まで、小ターミナーゼ、大ターミナーゼ、ポータルタンパク質、gp4、スキャフォールドタンパク質、主頭部タンパク質、gp7、gp8、gp9、gp10、主尾部タンパク質、gp12、gp13、巻き尺タンパク質、小尾部サブユニット、任意選択的に、プロテアーゼ、gp17、gp18、尾部タンパク質、アミダーゼ、ホリン、gp22、gp23、シグマ因子、gp25、gp26、gp27、gp28、gp29、gp30、DNAポリマーゼ、DNAポリマーゼ2、gp33、DNAヘリカーゼ、gp35、gp36、エキソヌクレアーゼ、gp38、gp39、gp40、gp41、gp42、gp43、gp44、gp45、gp46、gp47及びgp48をコードする。

30

【0083】

実施形態において、組成物はP.アクネス生物膜分解酵素をさらに含む。

【0084】

40

実施形態において、酵素は抗老化酵素である。実施形態において、抗老化酵素はスーパーオキシドジスムターゼ又はペルオキシダーゼである。

【0085】

実施形態において、酵素はP.アクネス生物膜分解酵素である。実施形態において、酵素は、グリコシダーゼ、プロテアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ又は制限エンドヌクレアーゼである。実施形態において、酵素はグリコシダーゼである。実施形態において、グリコシダーゼはグリコシドヒドロラーゼである。実施形態において、酵素はN-アセチル-D-グルコサミンの線状ポリマーの加水分解を触媒する。実施形態において、酵素は-ヘキソサミニダーゼである。実施形態において、酵素は、アセチルグルコサミンポリマーの-1,6-グリコシド結合を加水分解する。実施形態において、酵素はデオキシリ

50

ボヌクレアーゼⅠ、制限エンドヌクレアーゼ、パパイン、プロメライン、トリプシン、プロテイナーゼⅠ、スブチリシン、セラチオペプチダーゼ、ディスパーシン、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ又はセルラーゼである。実施形態において、酵素はディスパーシンＢである。実施形態において、酵素はプロテアーゼであり、プロテアーゼはプロテイナーゼⅠ又はスブチリシンである。

【 0 0 8 6 】

実施形態において、酵素はディスパーシンである。実施形態において、酵素はディスパーシンＢである。実施形態において、酵素は、酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも５０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％の活性内）ディスパーシン（ディスパーシンＢのような）の天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、５０、１００、１５０又は２００の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％のアミノ酸配列同一性を有する。ディスパーシンＢをコードするＤＮＡ配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 0 8 7 】

【 化 ２ 】

```
ATGAATTGTTGCGTAAAAGGCAATTCCATATATCCGCAAAAAACAAGTACCAAGCA
GACCGGATTAATGCTGGACATCGCCCGACATTTTTATTACCCGAGGTGATTAAATC
CTTTATTGATACCATCAGCCTTTCCGGCGGTAATTTTCTGCACCTGCATTTTTCCGAC
CATGAAAACATATGCGATAGAAAGCCATTTACTTAATCAACGTGCGGAAAATGCCGT
GCAGGGCAAAGACGGTATTTATATTAATCCTTATACCGGAAAGCCATTCTTGAGTTA
TCGGCAACTTGACGATATCAAAGCCTATGCTAAGGCAAAAGGCATTGAGTTGATTCC
CGAACTTGACAGCCCGAATCACATGACGGCGATCTTTAAACTGGTGCAAAAAGACA
GAGGGGTCAAGTACCTTCAAGGATTAATAATCACGCCAGGTAGATGATGAAATTGAT
ATTACTAATGCTGACAGTATTACTTTTATGCAATCTTTAATGAGTGAGGTTATTGATA
TTTTTGGCGACACGAGTCAGCATTTCATATTGGTGGCGATGAATTTGGTTATTCTGT
GGAAAGTAATCATGAGTTTATTACGTATGCCAATAAACTATCCTACTTTTTAGAGAA
AAAAGGGTTGAAAACCCGAATGTGGAATGACGGATTAATTAATAAATACTTTTGAGC
AAATCAACCCGAATATTGAAATTACTTATTGGAGCTATGATGGCGATACGCAGGAC
AAAAATGAAGCTGCCGAGCGCCGTGATATGCGGGTCAGTTTGCCGGAGTTGCTGGC
GAAAGGCTTTACTGTCTGAACTATAATTCCTATTATCTTTACATTGTTCCGAAAGCT
TCACCAACCTTCTCGCAAGATGCCGCCTTTGCCGCCAAAGATGTTATAAAAAATTGG
GATCTTGGTGTGTTGGGATGGACGAAACACCAAAAACCGCGTACAAAATACTCATGA
AATAGCCGGCGCAGCATTATCGATCTGGGGAGAAGATGCAAAAGCGCTGAAAGACG
AAACAATTCAGAAAAACACGAAAAGTTTATTGGAAGCGGTGATTCATAAGACGAAT
GGGGATGAGTGA
```

(配列番号11)

【 0 0 8 8 】

ディスパーシンＢアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 0 8 9 】

【 化 3 】

MNCCVKGNSIYPQKTSTKQTGLMLDIARHFYSPEVIKSFIDTISLSGGNFLHLHFSDHENY
AIESHLLNQRAENAVQGKDGIIYNPYTGKPFLSYRQLDDIKAYAKAKGIELIPELDSPNH
MTAIFKLQKDRGVKYLQGLKSRQVDDEIDITNADSITFMQSLMSEVIDIFGDTSQHFHI
GGDEFGYSVESNHEFITYANKLSYFLEKKGLKTRMWNDGLIKNTFEQINPNIEITYWSYD
GDTQDKNEAAERRDMRVSLPELLAKGFTVLNYSYYLYIVPKASPTFSQDAAF AAKDVI
KNWDLGVWDGRNTKNRVQNTHEIAGAALSIWGEDAKALKDETIQKNTKSLLEAVIHK
TNGDE

10

(配列番号12)

【 0 0 9 0 】

実施形態において、酵素はアルギン酸リアーゼである。実施形態において、酵素は、アルギン酸リアーゼの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも50%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の活性内）アルギン酸リアーゼの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、50、100、150又は200の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のアミノ酸配列同一性を有する。アルギン酸リアーゼをコードするDNA配列の非限定的例は以下の通りである。

20

【 0 0 9 1 】

30

40

50

【化 4】

ATGAAAACGTCCACCTGATCCGTATCGCCCTGCCCGGTGCCCTCGCCGCGGCATTG
CTCGCCAGCCAGGTCAGCCAGGCCGCCGACCTGGTACCCCCGCCCGGCTACTACGC
GGCGGTTCGGCGAGCGCAAGGGCAGCGCCGGCAGCTGCCCCGCGGTGCCGCCGCCGT
ATACCGGCAGCCTGGTCTTCACCAGCAAGTACGAAGGCTCCGATTGCGCGCGGGCG
ACCCTCAACGTCAAGGCGGAGAAGACCTTCCGCTCGCAGATCAAGGACATCACCGA
CATGGAGCGCGGCGCCACCAAGCTGGTCACCCAGTACATGCGCAGCGGCCGCGACG
GCGACCTGGCCTGCGCACTGAACTGGATGAGCGCCTGGGCCCCGCGCCGGCGCCCTG
CAGAGCGACGACTTCAACCACACCGGCAAGTCCATGCGCAAATGGGCGCTGGGCAG
CCTCTCCGGCGCCTACATGCGCCTGAAGTTCTCCAGCTCGCGGCCGCTCGCGGCCCA
CGCCGAGCAGAGCCGGGAAATCGAGGACTGGTTCGCCCGGCTCGGCACCCAGGTAG
TCCGCGACTGGAGCGGCCTGCCGCTGAAGAAGATCAACAACCATTCTACTGGGCG
GCCTGGTCGGTGATGTCCACCGCGGTGGTGACCAACCGCCGCGACCTCTTCGACTGG
GCGGTGAGCGAGTTCAAGGTCGCCGCCAACCAGGTCGACGAGCAGGGCTTCCTGCC
CAACGAACTCAAGCGCCGCCAGCGCGCCCTCGCCTACCACAACTATGCGCTGCCAC
CGCTGGCGATGATCGCCGCGTTCCGCCAGGTCAACGGCGTCGACCTGCGCCAGGAG
AACCACGGCGCCCTGCAGCGCCTGGCCGAGCGGGTGATGAAGGGAGTCGACGACGA
GGAAACCTTCGAGGAGAAGACCGGCGAGGACCAGGACATGACCGACCTCAAGGTC
GACAACAAGTACGCCTGGCTGGAGCCCTACTGCGCCCTCTACCGCTGCGAGCCGAA
GATGCTCGAGGCGAAGAAGGACCGCGAGCCGTTCAACAGTTTCCGCCTCGGCGGGCG
AAGTGACGCGGGTGTTACGCCGCGAAGGGGGAAGTTG

10

20

(配列番号13)

30

【 0 0 9 2】

アルギン酸リアーゼアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 0 9 3】

【化 5】

MKTSHLIRIALPGALAAALLASQVSQAADLVPPPGYYAAVGERKGSAGSCPAVPPPYTG
SLVFTSKYEGSDSARATLNVKAEKTFRSQIKDITDMERGATKLVTQYMRSGRDGDLAG
ALNWMSAWARAGALQSDDFNHTGKSMRKWALGSLSGAYMRLKFSSSRPLAAHAEQS
REIEDWFARLGTQVVRDWSGLPLKKINNHSYWAAWSVMSTAVVTNRRDLFDWAVSEF
KVAANQVDEQGFPLNELKRRQRALAYHNYALPPLAMIAAFAQVNGVDLRQENHGALQ
RLAERVMKGVDDDEETFEEKTGEDQDMTDLKVNDKYAWLEPYCALYRCEPKMLEAKK
DREPFNSFRLGGEVTRVFSREGGS

40

(配列番号14)

【 0 0 9 4】

実施形態において、酵素はアミラーゼである。実施形態において、酵素は、アミラーゼの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも50%、80%、

50

90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の活性内)アミラーゼの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部(例えば、50、100、150又は200の連続するアミノ酸部分)にわたり少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のアミノ酸配列同一性を有する。アミラーゼをコードするDNA配列の非限定的例は以下の通りである。

【0095】

【化6】

```
ATGAAACAACAAAAACGGCTTTACGCCCCGATTGCTGACGCTGTTATTTGCGCTCATC
TTCTTGCTGCCTCATTCTGCAGCAGCGGCGGCAAATCTTAATGGGACGCTGATGCAG
TATTTTGAATGGTACATGCCCAATGACGGCCAACATTGGAAGCGTTTGCAAAACGAC
TCGGCATATTTGGCTGAACACGGTATTACTGCCGTCTGGATTCCCCCGGCATATAAG
GGAACGAGCCAAGCGGATGTGGGCTACGGTGCTTACGACCTTTATGATTTAGGGGA
GTTTCATCAAAAAGGGACGGTTCGGACAAAGTACGGCACAAAAGGAGAGCTGCAAT
CTGCGATCAAAAAGTCTTCATTCCCGCGACATTAACGTTTACGGGGATGTGGTCATCA
ACCACAAAGGCGGCGCTGATGCGACCGAAGATGTAACCGCGGTTGAAGTCGATCCC
GCTGACCGCAACCGCGTAATTTTCAGGAGAACACCTAATTAAAGCCTGGACACATTTT
CATTTTCCGGGGCGCGGCAGCACATACAGCGATTTTAAATGGCATTGGTACCATTTT
GACGGAACCGATTGGGACGAGTCCCGAAAGCTGAACCGCATCTATAAGTTTCAAGG
AAAGGCTTGGGATTGGGAAGTTTCCAATGAAAACGGCAACTATGATTATTTGATGTA
TGCCGACATCGATTATGACCATCCTGATGTCGCAGCAGAAATTAAGAGATGGGGCA
CTTGGTATGCCAATGAACTGCAATTGGACGGTTTCCGTCTTGATGCTGTCAAACACA
TTAAATTTTCTTTTTTTCGCGGATTGGGTAAATCATGTCAGGGAAAAAACGGGGAAGG
AAATGTTTACGGTAGCTGAATATTGGCAGAATGACTTGGGCGCGCTGGAAAACCTATT
TGAACAAAACAAATTTTAATCATTCAAGTGTTCGACGTGCCGCTTCATTATCAGTTCC
ATGCTGCATCGACACAGGGAGGCGGCTATGATATGAGGAAATTGCTGAACGGTACG
GTCGTTTCCAAGCATCCGTTGAAATCGGTTACATTTGTCGATAACCATGATACACAG
CCGGGGCAATCGCTTGAGTCGACTGTCCAAACATGGTTTAAGCCGCTTGCTTACGCT
TTTATTCTCACAAGGGAATCTGGATACCCTCAGGTTTTCTACGGGGATATGTACGGG
ACGAAAGGAGACTCCCAGCGCGAAATTCCTGCCTTGAAACACAAAATTGAACCGAT
CTTAAAAGCGAGAAAACAGTATGCGTACGGAGCACAGCATGATTATTTGACCACC
ATGACATTGTGGCTGGACAAGGGAAGGCGACAGCTCGGTTGCAAATTCAGGTTTG
GCGGCATTAATAACAGACGGACCCGGTGGGGCAAAGCGAATGTATGTGGCCGGCA
AAACGCCGGTGAGACATGGCATGACATTACCGGAAACCGTTCGGAGCCGGTTGTCA
TCAATTCGGAAGGCTGGGGAGAGTTTCACGTAAACGGCGGGTCGGTTTCAATTTATG
TTCAAAGATAG
```

(配列番号15)

10

20

30

40

【 0 0 9 6 】

アミラーゼアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 0 9 7 】

【 化 7 】

MKQQKRLYARLLTLLFALIFLLPHSAAAAANLNGTLMQYFEWYMPNDGQHWKRLQN
DSAYLAEHGITAVWIPPAYKGT SQADVGYGAYDLYDLGEFHQKGTVRTKYGTKGELQS
AIKSLHSRDINVYGDVVINHKGGADATEDVTAVEVDPADRNRVISGEHLIKAWTHFHFP
GRGSTYSDFKWHWYHFDGTDWDESRKLNRIYKFQGKAWDWEVSNENGNYDYLMYA
DIDYDHPDVAAEIKRWGTWYANELQLDGFRLDAVKHIKFSFLRDWVNHVREKTGKEM
FTVAEYWQNDLGALENYLNKTNFNHSVFDVPLHYQFHAASQTGGGYDMRKLLNGTV
VSKHPLKSVTFVDNHDTQPGQSLESTVQTWFKPLAYAFILTRESGY PQVFYGD MYGTK
GDSQREIPALKHKIEPILKARKQYAYGAQH DYFDHHDIVGWTREGDSSVANSGLAALIT
DGP GGA KRM YVGRQNAGETWHDITGNRSEPVVINSEGWGEFHVNGGSVSIYVQR

10

(配列番号16)

【 0 0 9 8 】

20

実施形態において、酵素はセルラーゼである。実施形態において、酵素は、セルラーゼの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも50%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の活性内）セルラーゼの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、50、100、150又は200の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のアミノ酸配列同一性を有する。セルラーゼをコードするDNA配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 0 9 9 】

30

40

50

【化 8】

ATGAAGTTTCAGAGCACTTTGCTTCTTGCCGCCGCGGCTGGTTCCGCGTTGGCTGTG
CCTCATGGCTCCGGACATAAGAAGAGGGCGTCTGTGTTTGAATGGTTCGGATCGAAC
GAGTCTGGTGCTGAATTTGGGACCAATATCCCAGGCGTCTGGGGAACCGACTACATC
TTCCCCGACCCCTCGACCATCTCTACGTTGATTGGCAAGGGAATGAACTTCTTCCGC
GTCCAGTTCATGATGGAGAGGTTGCTTCCTGACTCGATGACTGGTTCATACGACGAG
GAGTATCTGGCCAACTTGACGACTGTGGTGAAAGCGGTCACGGATGGAGGCGCGCA
TGCGCTCATCGACCCTCATAACTATGGCAGATACAACGGGGAGATCATCTCCAGTAC
ATCGGATTTCCAGACTTTCTGGCAGAATCTGGCGGGCCAGTACAAAGATAACGACTT
GGTCATGTTTGATACCAACAACGAATACTACGACATGGACCAGGATCTCGTGCTGA
ATCTCAACCAAGCAGCCATTAACGGCATCCGCGCTGCAGGTGCAAGCCAGTACATTT
TCGTCGAAGGCAACTCCTGGACCGGAGCTTGGACATGGGTTCGATGTCAACGATAAT
ATGAAGAATTTGACCGACCCAGAAGACAAGATCGTCTATGAAATGCACCAGTACCT
AGACTCCGACGGTTCGGGCACTTCGGAGACCTGTGTCTCCGGGACAATCGGAAAGG
AGCGGATCACTGATGCTACACAGTGGCTCAAGGACAATAAGAAGGTCGGCTTCATC
GGCGAATATGCCGGGGGGTCCAATGATGTGTGTCTGGAGTGCCGTGTCCGGGATGCT
AGAGTACATGGCGAACAACACCGACGTATGGAAGGGTGCGTCGTGGTGGGCAGCCG
GGCCATGGTGGGGAGACTACATTTTCAGCCTGGAGCCCCCAGATGGAAGTCTTAC
ACGGGTATGCTGGATATCCTGGAGACGTATCTCTGA

10

20

(配列番号17)

【 0 1 0 0 】

セルラーゼアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

30

【 0 1 0 1 】

【化 9】

MKFQSTLLLAAAAGSALAVPHGSGHKKRASVFEWFGSNESGAIEFGTNIPGVWGTDYIFP
DPSTISTLIGKGMNFFRVQFMMERLLPDSMTGSYDEEYLANLTTVVKA VTDGGAHALID
PHNYGRYNGEIISSTSDFQTFWQNLAGQYKDNDLVMFDTNNEYDMDQDLVLNLNQA
AINGIRAAGASQYIFVEGNSWTGAWTWVDVNDNMKNLTDPEDKIVYEMHQYLDSDGS
GTSETCVSGTIGKERITDATQWLKDNKKVGFIGEYAGGSNDVCRSAVSGMLEYMANNT
DVWKGASWWAAGPWWGDYIFSLEPPDGTAYTGMLDILETYL

40

(配列番号18)

【 0 1 0 2 】

実施形態において、酵素はプロテイナーゼKである。実施形態において、酵素は、プロ
テイナーゼKの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも50
%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の活性内）
プロテイナーゼKの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実
施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば
、50、100、150又は200の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも90%

50

、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %又は 1 0 0 %のアミノ酸配列同一性を有する。プロテイナーゼ K をコードする D N A 配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 1 0 3 】

【 化 1 0 】

ATGCGTTTGTCTGTTCTTCTGAGTCTTCTTCCCCTCGCTCTCGGCGCTCCTGCCGTTGA
GCAGCGCTCCGAGGCTGCTCCTCTGATCGAGGCCCGCGGCGAGATGGTTGCCAACA
AGTACATTGTCAAGTTCAAGGAGGGTAGCGCTCTTTCTGCTCTCGATGCTGCCATGG
AGAAGATTTCTGGCAAGCCCGACACGTCTACAAGAACGTCTTCAGTGGTTTCGCTG
CGACCCCTTGACGAGAACATGGTTCGGGTTCTCCGCGCCCATCCCGATGTTGAGTACA
TTGAGCAGGATGCTGTTGTCACCATCAACGCTGCGCAGACCAACGCTCCCTGGGGCC
TTGCTCGCATCTCCAGCACCAGCCCCGGTACCTCTACTTACTACTATGACGAATCTG
CCGGCCAAGGCTCCTGCGTCTACGTGATTGACACCGGTATCGAGGCATCGCACCCCCG
AGTTTGAGGGTCGTGCCAGATGGTCAAGACCTACTACTACTCCAGTCGCGACGGTA
ACGGTCACGGCACTCACTGCGCTGGTACCGTTGGCTCCCGAACCTACGGTGTCGCCA
AGAAGACCCAGCTCTTTGGTGTCAAGGTCCTCGATGACAACGGCAGTGGCCAGTAC
TCCACCATCATCGCCGGTATGGACTTTGTTGCCAGCGACAAGAACAACCGCAACTGC
CCCAAAGGTGTCGTTGCCTCCTTGTCCTTGGCGGTGGTTACTCCTCCTCCGTGAACA
GCGCCGCTGCCAGGCTCCAGAGCTCTGGTGTCATGGTCGCCGTCGCTGCCGGTAACA
ACAACGCTGACGCCCCGCAACTACTCCCCTGCTTCTGAGCCCTCGGTCTGCACTGTGCG
GTGCTTCTGACCGCTACGACAGACGCTCCAGCTTCTCCAACCTACGGCAGCGTTTTGG
ACATCTTTGGCCCTGGTACCAGCATTCTCTCCACCTGGATCGGCGGCAGCACCCGCT
CCATCTCTGGAACCTCCATGGCTACTCCCCACGTTGCCGGTCTCGCTGCCTACCTCAT
GACTCTTGGAAGACTACCGCCGCCAGCGCTTGCCGATACATTGCCGACACCGCCA
ACAAGGGCGACTTGAGCAACATTCCCTTCGGCACTGTCAACCTGCTTGCCTACAACA
ACTACCAGGCTTAA

10

20

30

(配列番号19)

【 0 1 0 4 】

プロテイナーゼ K アミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 1 0 5 】

40

50

【化 1 1】

MRLSVLLSLLPLALGAPAVEQRSEAAPLIEARGEMVANKYIVKFKEGSALSALDAAMEK
ISGKPDHVVYKNVFSGFAATLDENMVRVLRAPDVEYIEQDAVVTINAAQTNAPWGLAR
ISSTSPGTSTYYYDESAGQGSCVYVIDTGIEASHPEFEGRAQMVKTYYYSSRDGNGHGT
HCAGTVGSRTYGVAKKTQLFGVKVLDDNGSGQYSTIIAGMDFVASDKNNRNC PKGVV
ASLSLGGGYSSSVNSAAARLQSSGVMVA VAAGNNNADARNYSPASEPSVCTVGASDRY
DRRSSFSNYGSVLDIFGPGTSILSTWIGGSTRSISGTSMATPHVAGLAAYLMTLGKTTAAS
ACRYIADTANKGDLSNIPFGTVNLLAYNNYQA

10

(配列番号20)

【0 1 0 6】

実施形態において、酵素はスブチリシンである。実施形態において、酵素は、スブチリシンの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも50%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の活性内）スブチリシンの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、50、100、150又は200の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のアミノ酸配列同一性を有する。スブチリシンをコードするDNA配列の非限定的例は以下の通りである。

20

【0 1 0 7】

30

40

50

【化 1 2】

ATGATGAGGAAAAAGAGTTTTTGGCTTGGGATGCTGACGGCCTTCATGCTCGTGTTT
ACGATGGCATTTCAGCGATTCCGCTTCTGCTGCTCAACCGGCGAAAAATGTTGAAAAG
GATTATATTGTCGGATTTAAGTCAGGAGTGAAAACCGCATCTGTCAAAAAGGACAT
CATCAAAGAGAGCGGCGGAAAAAGTGGACAAGCAGTTTAGAATCATCAACGCGGCA
AAAGCGAAGCTAGACAAAGAAGCGCTTAAGGAAGTCAAAAATGATCCGGATGTGCG
CTTATGTGGAAGAGGATCATGTGGCCCATGCCTTGGCGCAAACCGTTCCTTACGGCA
TTCCTCTCATTAAAGCGGACAAAGTGCAGGCTCAAGGCTTTAAGGGAGCGAATGTA
AAAGTAGCCGTCCTGGATACAGGAATCCAAGCTTCTCATCCGGACTTGAACGTAGTC
GGCGGAGCAAGCTTTGTGGCTGGCGAAGCTTATAACACCGACGGCAACGGACACGG
CACACATGTTGCCGGTACAGTAGCTGCGCTTGACAATACAACGGGTGTATTAGGCGT
TGCGCCAAGCGTATCCTTGTACGCGGTTAAAGTACTGAATTCAGCGGAAGCGGAA
CTTACAGCGGCATTGTAAGCGGAATCGAGTGGGCGACGACAAACGGCATGGATGTT
ATCAACATGAGTCTTGGAGGACCATCAGGCTCAACAGCGATGAAACAGGCGGTTGA
CAATGCATATGCAAGAGGGGTTGTCGTTGTGGCGGCTGCTGGGAACAGCGGATCTT
CAGGAAACACGAATACAATCGGCTATCCTGCGAAATACGACTCTGTCATCGCAGTT
GGCGCGGTAGACTCTAACAGCAACAGAGCTTCATTTTCCAGCGTCGGAGCAGAGCT
TGAAGTCATGGCTCCTGGCGCAGGCGTGTACAGCACTTACCCAACCAGCACTTATGC
AACATTGAACGGAACGTCAATGGCTTCTCCTCATGTAGCGGGAGCAGCAGCTTTGAT
CTTGTCAAAACATCCGAACCTTTCAGCTTCACAAGTCCGCAACCGTCTCTCCAGTAC
GGCGACTTATTTGGGAAGCTCCTTCTACTATGGAAAAGGTCTGATCAATGTCTGAAGC
TGCCGCTCAATAA

10

20

30

(配列番号21)

【 0 1 0 8】

スブチリシンアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 1 0 9】

【化 1 3】

MMRKKSFWLGMLTAFMLVFTMAFSDSASAAQPAKNVEKDYIVGFKSGVKTASVKKDII
KESGGKVDKQFRIINAAKAKLDKEALKEVKNDPDVAYVEEDHVAHALAQTPYGIPLI
KADKVQAQGFKGANVKVAVLDTGIQASHPDNLNVVGGASFVAGEAYNTDGNHGHGTHV
AGTVAALDNTTGVLGVAPSVSLYAVKVLNSSGSGSYSGIVSGIEWATTNGMDVINMSL
GGASGSTAMKQAVDNAYAKGVVVVAAAGNSGSSGNTNTIGYPAKYDSVIAVGAVDSN
SNRASFSVGAEEVMAPGAGVYSTYPTNTYATLNGTSMASPHVAGAAALILSKHPNLS
ASQVRNRLSSTATYLGSSFYYGKGLINVEAAAQ

40

(配列番号22)

【 0 1 1 0】

実施形態において、酵素はトリブシンである。実施形態において、酵素は、トリブシン

50

の酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも５０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％の活性内）トリプシンの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、５０、１００、１５０又は２００の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％のアミノ酸配列同一性を有する。トリプシンをコードするＤＮＡ配列の非限定的例は以下の通りである。

【０１１１】

【化１４】

```
ATCGTCGGGGGCTACACCTGCGCAGAGAATTCCGTCCCTTACCAGGTGTCCCTGAAT
GCTGGCTACCACTTCTGCGGGGGCTCCCTCATCAATGACCAGTGGGTGGTGTCCGCG
GCTCACTGCTACCAGTACCACATCCAGGTGAGGCTGGGAGAATACAACATTGATGT
CTTGGAGGGTGGTGAGCAGTTCATCGATGCGTCCAAGATCATCCGCCACCCCAAGTA
CAGCAGCTGGACTCTGGACAATGACATCCTGCTGATCAAACCTCTCCACGCCTGCGGT
CATCAATGCCCCGGGTGTCCACCTTGCTGCTGCCCAGTGCCTGTGCTTCCGCAGGCAC
AGAGTGCCTCATCTCCGGCTGGGGCAACACCCTGAGCAGTGGCGTCAACTACCCGG
ACCTGCTGCAATGCCTGGTGGCCCCGCTGCTGAGCCACGCCGACTGTGAAGCCTCAT
ACCCTGGACAGATCACTAACAACATGATCTGCGCTGGCTTCCTGGAAGGAGGCAAG
GATTCCTGCCAGGGTGACTCTGGCGGCCCTGTGGCTTGCAACGGACAGCTCCAGGGC
ATTGTGTCCTGGGGCTACGGCTGTGCCAGAGGGCAAGCCTGGGGTCTACACCAA
GGTCTGCAACTACGTGGACTGGATTCAGGAGACCATCGCCGCCAAC
```

10

20

（ 配列番号23 ）

【０１１２】

トリプシンアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【０１１３】

【化１５】

```
IVGGYTCGANTVPYQVSLNSGYHFCGSLINSQWVVSAAHCYKSGIQVRLGEDNINVVE
GNEQFISASKSIVHPSYNSNTLNNDIMLIKLSAASLNSRVASISLPTSCASAGTQCLISGW
GNTKSSGTSYPDLKCLKAPILSDSSCKSAYPGQITSNMFCAGYLEGGKQDSCQGDSSGP
VVCSSGKLQGIVSWGSGCAQKNKPGVYTKVCNYVSWIKQTIASN
```

30

（ 配列番号24 ）

【０１１４】

実施形態において、酵素はセラチオペプチダーゼである。実施形態において、酵素は、セラチオペプチダーゼの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも５０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％の活性内）セラチオペプチダーゼの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、５０、１００、１５０又は２００の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％又は１００％のアミノ酸配列同一性を有する。セラチオペプチダーゼをコードするＤＮＡ配列の非限定的例は以下の通りである。

40

【０１１５】

50

【化 1 6】

ATGCAATCTACTAAAAAGGCAATTGAAATTACTGAATCCAGCCTCGCTGCCGCGAC
AACCGGTTACGATGCTGTAGACGACCTGCTGCATTATCATGAGCGGGGTAACGGGA
TTCAGATTAATGGCAAGGATTCATTTTCTAACGAGCAAGCTGGGCTGTTTATTACCC
GTGAGAACCAAACCTGGAACGGTTACAAGGTATTTGGCCAGCCGGTCAAATTAACC
TTCTCGTTCCCGGACTATAAGTTCTCTTCCACCAACGTCGCCGGCGACACCGGGCTG
AGCAAGTTCAGCGCGGAACAGCAGCAGCAGGCTAAGCTGTCGCTGCAGTCCTGGGC
CGACGTCGCCAATATCACCTTACCCGAAGTGGCGGCCGGTCAAAGGCCAATATCA
CCTTCGGCAACTACAGCCAGGATCGTCCCGGCCACTATGATTACGGCACCCAGGCCT
ACGCCTTCCTGCCGAACACCATTTGGCAGGGCCAGGATTTGGGCGGCCAGACTTGGT
ACAACGTAAACCAATCCAACGTGAAGCATCCGGCGACCGAAGACTACGGCCGCCAG
ACGTTACCCATGAGATTGGCCATGCGCTGGGCCTGAGCCACCCGGGCGACTACAA
CGCCGGTGAGGGCAACCCGACCTATAGAGATGTCACCTATGCGGAAGATACCCGCC
AGTTCAGCCTGATGAGCTACTGGAGTGAAACCAATACCGGTGGCGACAACGGCGGT
CACTATGCCGCGGCTCCGCTGCTGGATGACATTGCCGCCATTCAGCATCTGTATGGC
GCCAACCTGTCGACCCGCACCGGCGACACCGTGTACGGCTTTAACTCCAATACCGGT
CGTGACTTCCTCAGCACCACCAGCAACTCGCAGAAAGTGATCTTTGCGGCCTGGGAT
GCGGGCGGCAACGATACCTTCGACTTCTCCGGTTACACCGCTAACCAGCGCATCAAC
CTGAACGAGAAATGGTTCTCCGACGTGGGCGGCCTGAAGGGCAACGTGTCGATCGC
CGCCGGTGTGACCATTGAGAACGCCATTGGCGGTTCCGGCAACGACGTGATCGTCG
GCAACGCGGCCAATAACGTGCTGAAAGGCGGCGCGGGTAACGACGTGCTGTTCGGC
GGCGGCGGGGCGGATGAATTGTGGGGCGGTGCCGGCAAAGACATCTTCGTGTTCTC
TGCCGCCAGCGATTCCGCACCGGGCGCTTCAGACTGGATCCGCGACTTCCAGAAAG
GGATCGACAAGATCGACCTGTCGTTCTTCAATAAAGAAGCGCAGAGCAGCGATTTC
ATTCATTTCGTCGATCACTTCAGCGGCACGGCCGGTGAGGCGCTGCTGAGCTACAAC
GCGTCCAGCAACGTGACCGATTTGTCGGTGAACATCGGTGGGCATCAGGCGCCGGA
CTTCCTGGTGAAAATCGTCGGCCAGGTAGACGTGCCACGGACTTTATCGTGTA

10

20

30

(配列番号25)

40

【 0 1 1 6】

セラチオペプチダーゼアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【 0 1 1 7】

50

【化 1 7】

MQSTKKAIEITESSLAAATTGYDAVDDLLHYHERGNIGKDSFSNEQAGLFITRENQ
TWNGYKVFGQPVKLTFSFPDYKFSSTNVAGDTGLSKFSAEQQQAKLSLQSWADVANI
TFTEVAAGQKANITFGNYSQDRPGHYDYGTQAY AFLPNTIWQGQDLGGQTWYNVNQS
NVKHPATEDYGRQTF THEIGHALGLSHPGDYNAGEGNPTYRDV TYAEDTRQFSLMSYW
SETNTGGDNNGGHYAAAPLLDDIAAIQHLYGANLSTRGT VYGFNSNTGRDFLSTTSNS
QKVIFAAWDAGGNDTFDFSGYTANQRINLNEKWFSADV GGLKGNV SIAAGVTIENAIGGS
GNDVIVGNAANNVLKGGAGNDVLFGGGGADELWGGAGKDIFV FSAASDSAPGASDWI
RDFQKGIDKIDLSFFNKEAQSSDFIHFVDHFSGTAGEALLSYNASSNVTDLSVNIGGHQA
PDFLVKIVGQVDVATDFIV

10

(配列番号26)

【 0 1 1 8】

実施形態において、酵素はデオキシリボヌクレアーゼである。実施形態において、酵素は、デオキシリボヌクレアーゼの酵素活性を維持する（例えば、天然のタンパク質と比べて少なくとも50%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%の活性内）デオキシリボヌクレアーゼの天然に存在する形態、相同体、アイソフォーム又は変異体である。実施形態において、変異体は、天然に存在する形態と比べて全配列又は配列の一部（例えば、50、100、150又は200の連続するアミノ酸部分）にわたり少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%のアミノ酸配列同一性を有する。実施形態において、酵素はデオキシリボヌクレアーゼIである。実施形態において、デオキシリボヌクレアーゼIはウシ膵臓デオキシリボヌクレアーゼIである。ウシ膵臓デオキシリボヌクレアーゼIをコードするDNA配列の非限定的例は以下の通りである。

20

【 0 1 1 9】

30

40

50

【化 18】

TTGAAGATTGCTGCTTTCAACATTAGAACTTTCCGGTGAAACTAAAATGTCTAACGCT
ACTTTGGCATCTTACATCGTTAGAATTGTCAGAAGATATGATATCGTTTTAATTCAA
GAAGTTAGAGACTCTCACTTGGTTGCAGTTGGTAAATTGTTAGACTACTTGAACCAA
GATGACCCAAACACTTACCACTACGTTGTTTCTGAACCATTGGGTAGAACTCTTAC
AAAGAAAGATACTTATTCTTGTTCAAGACCAAACAAAGTTTCAGTTTTGGATACTTAC
CAATACGACGACGGTTGCGAATCTTGTTGGTAACGATTCTTTCTCCAGAGAACCTGCT
GTTGTTAAATTCTCATCACACTCTACCAAGGTTAAAGAGTTCGCTATCGTTGCTTTGC
ATTCTGCTCCTTCTGACGCTGTTGCTGAAATTAACCTTTTGTACGACGTTTACTTAGA
TGTTCAACAGAAATGGCACTTGAACGACGTCATGTTGATGGGTGACTTTAACGCTGA
TTGCTCTTATGTTACTTCTTCTCAATGGTCTTCAATTAGATTGAGAACATCTTCAACT
TTCCAATGGTTAATTCCTGATTCCGCTGATACCACTGCTACTAGTACCAACTGTGCTT
ACGATAGAATCGTTGTTGCTGGATCATTATTGCAATCTTCTGTTGTCCCAGGTTTCAGC
GGCCCCTTTCGATTTCCAAGCTGCATATGGTTTGTCTAATGAAATGGCTTTAGCCATT
TCTGATCACTACCCAGTTGAAGTCACATTGACATAA

10

20

(配列番号27)

【0120】

ウシ脾臓デオキシリボヌクレアーゼⅠアミノ酸配列の非限定的例は以下の通りである。

【0121】

【化 19】

LKIAAFNIRTFGETKMSNATLASIVRIVRRYDIVLIQEVDRSHLVAVGKLLDYLNQDDP
NTYHYVVSEPLGRNSYKERYLFLFRPNKVSVLDTYQYDDGCESCGNDSFSREPAVVKFS
SHSTKVKEFAIVALHSAPSDAVAEINSLYDVYLDVQKQWHLNDVMLMGDFNADCSYV
TSSQWSSIRLRTSSTFQWLIPDSADTTATSTNCAYDRIVVAGSLLQSSVVPGSAAPFDFQA
AYGLSNEMALAISDHYPVEVTLT

30

(配列番号28)

【0122】

実施形態において、組成物又は組合せはプロバイオティク細菌を含む。

【0123】

実施形態において、プロバイオティク細菌は、P. 属種 (P . sp .)、スタフィロ
コッカス属種 (Staphylococcus sp .) 及び/又はコリネバクテリウム
属種 (Corynebacterium sp .) 細菌である。

40

【0124】

実施形態において、プロバイオティク細菌は、ベータプロテオバクテリア (Beta p
roteobacteria) 網内の細菌である。

【0125】

実施形態において、プロバイオティク細菌は、プロバイオティク P . アクネス菌である。

【0126】

実施形態において、P . アクネス菌は (a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2

50

02 基準株 16S rDNA 配列と比べて T992C 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(b) 配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて T838C 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(c) 配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて C1322T 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(d) 配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて C986T 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(e) 配列番号 3 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；(f) 配列番号 4 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；(g) 線状プラスミドを含まず；(h) 病原性因子を含むプラスミドを含まず；並びに/又は(i) 染色体外リパーゼ及び/若しくは密着性病原性因子をコードするプラスミドがない。

10

【0127】

実施形態において、P.アクネス菌は(a)浮遊培養において成長させた場合の病原性 P.アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%若しくは95%未満を産生する；(b)付着培養において成長させた場合の病原性 P.アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%若しくは95%未満を産生する；(c)上皮細胞への接着が病原性 P.アクネス株よりも少なくとも50%少ない；及び/又は(d)病原性 P.アクネス株より炎症性ではない。

20

【0128】

実施形態において、組合せ又は組成物は少なくとも1つの追加のプロバイオティック細菌を含む。実施形態において、少なくとも1つの追加のプロバイオティック細菌はプロピオニバクテリウム・グラヌローサム(*Propionibacterium granulosum*)及び/又はプロピオニバクテリウム・アビダム(*Propionibacterium avidum*)を含む。

【0129】

実施形態において、病原性 P.アクネス株は(a)配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて G1058C 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(b)配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて G1058C 及び A1201C のある 16S rDNA 配列を有し；(c)配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて G529A 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(d)配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて G1004A 及び T1007C 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(e)配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて G1268A 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(f)配列番号 2 として示される KPA171202 基準株 16S rDNA 配列と比べて T554C 及び G1058C 突然変異のある 16S rDNA 配列を有し；(g)配列番号 5 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；(h)配列番号 6 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；(i)配列番号 7 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；(j)配列番号 8 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；(k)配列番号 9 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有し；及び/又は(l)配列番号 10 の配列に同一である 16S rDNA 配列を有する。

30

40

【0130】

実施形態において、組合せ又は組成物は、少なくとも1つの追加の P.アクネスバクテリオファージをさらに含む。

【0131】

実施形態において、組合せ又は組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。実施形態において、薬学的に許容される担体は乳剤を含む。実施形態において、乳剤は水中油型乳剤又は油中水型乳剤である。実施形態において、組合せ又は組成物は、クリーム、口

50

ーション、懸濁液又は水溶液を含む又はこれらの形態である。

【 0 1 3 2 】

実施形態において、バクテリオファージを含む組成物が提供される。実施形態において、組成物は、皮膚への局所適用のために処方される（すなわち、組成物は局所組成物である）。実施形態において、組成物は医薬組成物である。

【 0 1 3 3 】

態様において、野生型 P . アクネスバクテリオファージ及び単離されたプロバイオティク P . アクネス菌を含む医薬組成物が提供される。実施形態において、組成物は薬学的に許容される担体をさらに含む。

【 0 1 3 4 】

態様において、バクテリオファージ及び / 又は単離されたプロバイオティク P . アクネス菌及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【 0 1 3 5 】

実施形態において、医薬組成物は皮膚への局所投与用に処方される。実施形態において、薬学的に許容される担体は乳剤を含む。実施形態において、乳剤は水中油型乳剤又は油中水型乳剤である。実施形態において、医薬組成物は、クリーム、ローション、懸濁液又は水溶液の形態である。

【 0 1 3 6 】

実施形態において、組成物又は組合せは少なくとも約 2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 の P . アクネスバクテリオファージを含む。実施形態において、P . アクネスバクテリオファージは 1 つよりも多い型の P . アクネスバクテリオファージを含む。

【 0 1 3 7 】

実施形態において、単離されたプロバイオティク P . アクネス菌を含む組合せ又は組成物は、少なくとも 1 つの追加の細菌をさらに含んでもよい。

【 0 1 3 8 】

実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 9 9 2 C、T 8 3 8 C、C 1 3 2 2 T 及び / 又は C 9 8 6 T 突然変異を含む 1 6 S r D N A 配列を有する。実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 8 3 8 C 及び C 1 3 2 2 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含む。実施形態において、P . アクネス菌は P r o I 株である。実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、C 9 8 6 T 及び T 9 9 2 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含む。実施形態において、P . アクネス菌は P r o I I 株である。実施形態において、P . アクネス菌は、(a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 9 9 2 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 8 3 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、C 1 3 2 2 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、C 9 8 6 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(e) 配列番号 3 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；(f) 配列番号 4 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；(g) 線状プラスミドを含まず；(h) 病原性因子を含むプラスミドを含まず；並びに / 又は (i) 染色体外リパーゼ及び / 若しくは密着性病原性因子をコードするプラスミドを含まない。実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 3 又は 4 の配列に同一である 1 6 S r D N A を有する。

【 0 1 3 9 】

実施形態において、P . アクネス菌は (a) 浮遊培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、7

10

20

30

40

50

0 %、75 %、80 %、85 %、90 %若しくは95 %未満を産生する；(b) 付着培養において成長させた場合の病原性P．アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %若しくは95 %未満を産生する；(c) 上皮細胞への接着が病原性P．アクネス株よりも少なくとも50 %少ない；及び/又は(d) 病原性P．アクネス株より炎症性ではない。実施形態において、病原性P．アクネス株は(a) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べてG1058C突然変異のある16S rDNA配列を有し；(b) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べてG1058C及びA1201Cのある16S rDNA配列を有し；(c) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べてG529A突然変異のある16S rDNA配列を有し；(d) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べてG1004A及びT1007C突然変異のある16S rDNA配列を有し；(e) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べてG1268A突然変異のある16S rDNA配列を有し；(f) 配列番号2として示されるKPA171202基準株16S rDNA配列と比べてT554C及びG1058C突然変異のある16S rDNA配列を有し；(g) 配列番号5の配列に同一である16S rDNA配列を有し；(h) 配列番号6の配列に同一である16S rDNA配列を有し；(i) 配列番号7の配列に同一である16S rDNA配列を有し；(j) 配列番号8の配列に同一である16S rDNA配列を有し；(k) 配列番号9の配列に同一である16S rDNA配列を有し；及び/又は(l) 配列番号10の配列に同一である16S rDNA配列を有する。

【0140】

配列番号2は、KPA171202基準株を表す16S rDNA配列であり、以下の通りである。

【0141】

10

20

30

40

50

【化 2 0】

1 TTTTTCATTG GAGAGTTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
 61 GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGAGTAA
 121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTTCAGG AACTGGGGC TAATACCGGA
 181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTTCGG CGGTTGGGA TGGACTCGCG
 241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
 301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGAAGTGGAT ACGGCCCAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
 361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCCGCGTGCG GGATGACGGC
 421 CTTGCGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
 481 AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTGCGAG CGTTGTCCGG
 541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGTA ATCTTGGGGC
 601 TTAACCCTGA GCGTGCTTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
 661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
 721 CTGGGCCTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCCT
 781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGGT CCATTCCACG GGTTCGGTGC
 841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCC GCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AACTCAAAG
 901 GAATTGACGG GGCCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTCGATG CAACGCGTAG
 961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATCGGGA GTGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTTGGG
 1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTAAAGT
 1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCT TGTTCACTGT TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
 1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCCTTAT
 1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
 1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
 1321 TCGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
 1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
 1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGAAGTGGTA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
 1501 CCGGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

10

20

30

【0 1 4 2】

配列番号 3 は P r o I プロバイオテック株を表す 1 6 S r D N A 配列であり、以下の通りである。

ヌクレオチド 8 3 8 . . 8 3 8

P r o I 突然変異 T 8 3 8 C

ヌクレオチド 1 3 2 2 . . 1 3 2 2

P r o I 突然変異 C 1 3 2 2 T

40

【0 1 4 3】

【化 2 1】

1 TTTTTCATTG GAGAGTTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
 61 GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGAGTAA
 121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTTCAGG AAAGTGGGGC TAATACCGGA
 181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTTCGG CGGTGGGGGA TGGACTCGCG
 241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
 301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGAAGTGGAT ACGGCCCAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
 361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCCGCGTGCG GGATGACGGC
 421 CTTGCGGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
 481 AGCACC GGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTGCGAG CGTTGTCCGG
 541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGTA ATCTTGGGGC
 601 TTAACCCCTGA GCGTGCTTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
 661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
 721 CTGGGCCTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCCT
 781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGGT CCATTCCACG GGTCCGCGC
 841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCC GCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AAAGTCAAAG
 901 GAATTGACGG GGCCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTCGATG CAACGCGTAG
 961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATCGGGA GTGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTTGGG
 1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTAAAGT
 1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCT TGTTCACTGT TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
 1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCTTAT
 1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
 1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
 1321 TTGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
 1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
 1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGAAGTGGTA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
 1501 CCGGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

10

20

30

【0 1 4 4】

配列番号 4 は P r o I I プロバイオテック株を表す 1 6 S r D N A 配列であり、以下の通りである。

ヌクレオチド 9 8 6 . . 9 8 6

P r o I I 突然変異 C 9 8 6 T

ヌクレオチド 9 9 2 . . 9 9 2

P r o I I 突然変異 T 9 9 2 C

40

【0 1 4 5】

【化 2 2】

1 TTTTTCATTG GAGAGTTTGA TCCTGGCTCA GGACGAACGC TGGCGGCGTG CTTAACACAT
 61 GCAAGTCGAA CGGAAAGGCC CTGCTTTTGT GGGGTGCTCG AGTGGCGAAC GGGTGAGTAA
 121 CACGTGAGTA ACCTGCCCTT GACTTTGGGA TAACTTCAGG AAAGTGGGGC TAATACCGGA
 181 TAGGAGCTCC TGCTGCATGG TGGGGGTTGG AAAGTTTCGG CGGTGGGGA TGGACTCGCG
 241 GCTTATCAGC TTGTTGGTGG GGTAGTGGCT TACCAAGGCT TTGACGGGTA GCCGGCCTGA
 301 GAGGGTGACC GGCCACATTG GGAAGTGGAT ACGGCCCAGA CTCCTACGGG AGGCAGCAGT
 361 GGGGAATATT GCACAATGGG CGGAAGCCTG ATGCAGCAAC GCCGCGTGCG GGATGACGGC
 421 CTTCGGGTTG TAAACCGCTT TCGCCTGTGA CGAAGCGTGA GTGACGGTAA TGGGTAAAGA
 481 AGCACCGGCT AACTACGTGC CAGCAGCCGC GGTGATACGT AGGGTGCGAG CGTTGTCCGG
 541 ATTTATTGGG CGTAAAGGGC TCGTAGGTGG TTGATCGCGT CGGAAGTGTA ATCTTGGGGC
 601 TTAACCCCTGA GCGTGCTTTC GATACGGGTT GACTTGAGGA AGGTAGGGGA GAATGGAATT
 661 CCTGGTGGAG CGGTGGAATG CGCAGATATC AGGAGGAACA CCAGTGGCGA AGGCGGTTCT
 721 CTGGGCCTTT CCTGACGCTG AGGAGCGAAA GCGTGGGGAG CGAACAGGCT TAGATACCCT
 781 GGTAGTCCAC GCTGTAAACG GTGGGTACTA GGTGTGGGGT CCATTCCACG GGTTCGCTGC
 841 CGTAGCTAAC GCTTTAAGTA CCCC GCCTGG GGAGTACGGC CGCAAGGCTA AACTCAAAG
 901 GAATTGACGG GGCCCCGCAC AAGCGGCGGA GCATGCGGAT TAATTCGATG CAACGCGTAG
 961 AACCTTACCT GGGTTTGACA TGGATTGGGA GCGCTCAGAG ATGGGTGTGC CTCTTTTGGG
 1021 GTCGGTTCAC AGGTGGTGCA TGGCTGTCGT CAGCTCGTGT CGTGAGATGT TGGGTTAAGT
 1081 CCCGCAACGA GCGCAACCCT TGTTCACTGT TGCCAGCACG TTATGGTGGG GACTCAGTGG
 1141 AGACCGCCGG GGTCAACTCG GAGGAAGGTG GGGATGACGT CAAGTCATCA TGCCCCCTAT
 1201 GTCCAGGGCT TCACGCATGC TACAATGGCT GGTACAGAGA GTGGCGAGCC TGTGAGGGTG
 1261 AGCGAATCTC GGAAAGCCGG TCTCAGTTCG GATTGGGGTC TGCAACTCGA CCTCATGAAG
 1321 TCGGAGTCGC TAGTAATCGC AGATCAGCAA CGCTGCGGTG AATACGTTCC CGGGGCTTGT
 1381 ACACACCGCC CGTCAAGTCA TGAAAGTTGG TAACACCCGA AGCCGGTGGC CTAACCGTTG
 1441 TGGGGGAGCC GTCGAAGGTG GGACTGGTGA TTAGGACTAA GTCGTAACAA GGTAGCCGTA
 1501 CCGGAAGGTG CGGCTGGATC ACCTCCTTTC TAAGGAG

10

20

30

【0 1 4 6】

実施形態において、P．アクネス菌は、浮遊培養において成長させた場合の病原性P．
 アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約1%、5%、10%、15%、20%
 、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%
 、75%、80%、85%、90%又は95%未満を産生する。実施形態において、P．
 アクネス菌は、浮遊培養において成長させた場合の病原性P．アクネス株により産生され
 るリパーゼのレベルの約1～5%、1～10%、1～20%、1～30%、5～50%、
 5～40%、5～30%、5～20%、5～10%、10～50%、10～40%、10
 ～30%、10～20%、20～50%、20～40%、又は20～30%を産生する。
 実施形態において、P．アクネス菌は、浮遊培養において成長させた場合の病原性P．
 アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約5%未満を産生する。実施形態において
 、P．アクネス菌は、浮遊培養において成長させた場合の病原性P．アクネス株により産
 生されるリパーゼのレベルの約10%未満を産生する。実施形態において、P．アクネス
 菌は、浮遊培養において成長させた場合の病原性P．アクネス株により産生されるリパー
 ゼのレベルの約20%未満を産生する。実施形態において、P．アクネス菌は、浮遊培養
 において成長させた場合の病原性P．アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約
 30%未満を産生する。実施形態において、P．アクネス菌は、浮遊培養において成長さ

40

50

せた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 40 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、浮遊培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 50 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 % 若しくは 95 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 5 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 10 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 20 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 30 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 40 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 50 % 未満を産生する。実施形態において、P . アクネス菌は、付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1 ~ 5 %、1 ~ 10 %、1 ~ 20 %、1 ~ 30 %、5 ~ 50 %、5 ~ 40 %、5 ~ 30 %、5 ~ 20 %、5 ~ 10 %、10 ~ 50 %、10 ~ 40 %、10 ~ 30 %、10 ~ 20 %、20 ~ 50 %、20 ~ 40 %、又は 20 ~ 30 % を産生する。実施形態において、リパーゼは細胞外リパーゼである。

【0147】

実施形態において、P . アクネス菌（例えば、プロバイオティク又は病原性 P . アクネス菌、比較のためのような）により産生されるリパーゼのレベルは、培養液上清中のリパーゼのレベルである。実施形態において、培養液上清は濾過される。実施形態において、培養液上清は液体（浮遊性）培養由来である。実施形態において、培養液上清は付着培養由来である。リパーゼのレベルを検出するための方法の非限定的例は、吸光度、ブラッドフォードタンパク質アッセイ、ビュレット試験由来アッセイ、フルオレサミン、アミノブラック、コロイド金、窒素検出、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー - 質量分析（LC/MS）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、タンパク質免疫沈降、免疫電気泳動及びウェスタンブロットを含む。

【0148】

実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも約 1 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 % 若しくは 95 % 少ない。実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも約 50 % 少ない。実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも約 60 % 少ない。実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも約 70 % 少ない。実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも約 80 % 少ない。実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも約 90 % 少ない。実施形態において、P . アクネス菌は、上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも 1 ~ 5 %、1 ~ 10 %、1 ~ 20 %、1 ~ 30 %、5 ~ 50 %、5 ~ 40 %、5 ~ 30 %、5 ~ 20 %、5 ~ 10 %、10 ~ 50 %、10 ~ 40 %、10 ~ 30 %、10 ~ 20 %、20 ~ 50 %、20 ~ 40 %、又は 20 ~ 30 %、50 ~ 60、50 ~ 70、50 ~ 80、50 ~ 90、60 ~ 80、70 ~ 90 少ない。

【0149】

10

20

30

40

50

実施形態において、上皮細胞への P . アクネス菌（例えば、プロバイオティク又は病原性 P . アクネス菌、比較のためのような）の接着は、A - 4 3 2 上皮細胞を使用して判定される。実施形態において、上皮細胞は、組織培養プレート又はフラスコにコンフルエントである。実施形態において、接着は、培養された上皮細胞に接着している P . アクネス菌により形成されるいくつかのコロニーを決定することにより検出される。

【 0 1 5 0 】

実施形態において、P . アクネス菌は病原性 P . アクネス株より炎症性ではない。

【 0 1 5 1 】

実施形態において、病原性 P . アクネス株又は病原性 P . アクネス株の細菌により産生される化合物と比べて、より低いレベルの炎症性サイトカイン（例えば、少なくとも約 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、又は 9 0 % 少ない）が P . アクネス菌又は P . アクネス菌により産生される化合物に接触する免疫細胞により放出されるならば、P . アクネス菌は病原性 P . アクネス株より炎症性ではない。実施形態において、より低いレベルの炎症性サイトカインが P . アクネス菌に接触している組織（皮膚組織のような）において放出されるならば、P . アクネス菌は病原性 P . アクネス株より炎症性ではない。実施形態において、組織は皮膚組織である。実施形態において、組織は、例えば、マウスの耳組織である。実施形態において、炎症性サイトカインは、I L - 1 、I L - 6、I L - 1 7 若しくは T N F 、又はこの任意の組合せである。

【 0 1 5 2 】

実施形態において、病原性 P . アクネス株は（a）配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 5 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を有し；（b）配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 5 8 C 及び A 1 2 0 1 C のある 1 6 S r D N A 配列を有し；（c）配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 5 2 9 A 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を有し；（d）配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 0 4 A 及び T 1 0 0 7 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を有し；（e）配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 2 6 8 A 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を有し；（f）配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて T 5 5 4 C 及び G 1 0 5 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を有し；（g）配列番号 5 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を有し；（h）配列番号 6 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を有し；（i）配列番号 7 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を有し；（j）配列番号 8 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を有し；（k）配列番号 9 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を有し；及び / 又は（l）配列番号 1 0 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を有する。

【 0 1 5 3 】

配列番号 5 は以下の通りである（基準株 K P A 1 7 1 2 0 2 の 1 6 S A 配列と比べた突然変異は下線が施されている）。

【 0 1 5 4 】

【 化 2 3 】

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC

10

20

30

40

50

GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTGTA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCTGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGCCTGTCTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCCTCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
GA

10

20

30

【 0 1 5 5 】

配列番号 6 は以下の通りである（基準株 K P A 1 7 1 2 0 2 の 1 6 S 配列と比べた突然変異は下線が施されている）。

【 0 1 5 6 】

【 化 2 4 】

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC

40

50

GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTGTA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCTGTCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGCCTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTAACACCCGCGCTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
GA

10

20

30

【 0 1 5 7 】

配列番号 7 は以下の通りである（基準株 K P A 1 7 1 2 0 2 の 1 6 S 配列と比べた突然変異は下線が施されている）。

【 0 1 5 8 】

【 化 2 5 】

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC

40

50

GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATAC
GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTAACACCCGCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
GA

10

20

30

【 0 1 5 9 】

配列番号 8 は以下の通りである（基準株 K P A 1 7 1 2 0 2 の 1 6 S 配列と比べた突然
変異は下線が施されている）。

【 0 1 6 0 】

【 化 2 6 】

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC

40

50

GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCCAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCTGTCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGAAAGCGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCTGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTAACACCCGCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
GA

10

20

30

【 0 1 6 1 】

配列番号 9 は以下の通りである（基準株 K P A 1 7 1 2 0 2 の 1 6 S 配列と比べた突然変異は下線が施されている）。

【 0 1 6 2 】

【 化 2 7 】

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC

40

GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
GTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTTGA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCCCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTCACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTAT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
GA

10

20

30

【 0 1 6 3 】

配列番号 1 0 は以下の通りである（基準株 K P A 1 7 1 2 0 2 の 1 6 S 配列と比べた突然変異は下線が施されている）。

【 0 1 6 4 】

【 化 2 8 】

AGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTC
GAACGGAAAGGCCCTGCTTTTGTGGGGTGCTCGAGTGGCGAACGGGTGAGTAACAC
GTGAGTAACCTGCCCTTGACTTTGGGATAACTTCAGGAAACTGGGGCTAATACCGGA
TAGGAGCTCCTGCTGCATGGTGGGGGTGGAAAGTTTCGGCGGTGGGGATGGACT
CGCGGCTTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAGTGGCTTACCAAGGCTTTGACGGGTAGCC
GGCCTGAGAGGGTGACCGGCCACATTGGGACTGAGATACGGCCCAGACTCCTACGG
GAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGGAAGCCTGATGCAGCAACGCCGC

40

GTGCGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAACCGCTTTCGCCTGTGACGAAGCGTGAGT
GACGGTAATGGGTAAAGAAGCACCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTGATAC
GTAGGGTGCGAGCGTTGCCCGGATTTATTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTGAT
CGCGTCGGAAGTGTAATCTTGGGGCTTAACCTGAGCGTGCTTTCGATACGGGTGTA
CTTGAGGAAGGTAGGGGAGAATGGAATTCCTGGTGGAGCGGTGGAATGCGCAGATA
TCAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGTTCTCTGGGCCTTTCCTGACGCTGAGGA
GCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGCTTAGATACCCTGGTAGTCCACGCTGTAAACG
GTGGGTACTAGGTGTGGGGTCCATTCCACGGGTTCCTGTGCCGTAGCTAACGCTTTAA
GTACCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAACTCAAAGGAATTGACGGGGC
CCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAATTCGATGCAACGCGTAGAACCTTACC
TGGGTTTGACATGGATCGGGAGTGCTCAGAGATGGGTGTGCCTCTTTTGGGGTCGGT
TCACAGGTGGTGCATGCCTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCC
GCAACGAGCGCAACCTTGTTCACTGTTGCCAGCACGTTATGGTGGGGACTCAGTGG
AGACCGCCGGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCCCC
TTATGTCCAGGGCTTACGCATGCTACAATGGCTGGTACAGAGAGTGGCGAGCCTGT
GAGGGTGAGCGAATCTCGGAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCAACTCG
ACCTCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCGCAGATCAGCAACGCTGCGGTGAATAC
GTTCCCGGGGCTTGTACACACCGCCCGTCAAGTCATGAAAGTTGGTAACACCCGAA
GCCGGTGGCCTAACCGTTGTGGGGGAGCCGTCGAAGGTGGGACTGGTGATTAGGAC
TAAGTCGTAACAAGGTAGCCGTACCGGAAGGTGCGGCTGGATCACCTCCTTTCTAAG
GA

10

20

30

【 0 1 6 5 】

実施形態において、少なくとも1つの追加の細菌は、プロバイオティク細菌を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる。実施形態において、少なくとも1つの細菌は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10の細菌株及び/若しくは菌種、約10、9、8、7、6、5、4、3若しくは2未満の細菌株及び/若しくは菌種、又は1～10、2～10、3～10、4～10、5～10、1～5、2～5、3～5若しくは4～5の細菌株及び/若しくは菌種を含む。実施形態において、少なくとも1つの細菌は、複数の細菌株及び/又は菌種、例えば、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9、10の細菌株及び/又は菌種を含む。実施形態において、少なくとも1つの細菌は、単離されたプロピオニバクテリウム・グラヌローサム菌、単離されたプロピオニバクテリウム・アビダム菌、単離されたスタフィロコッカス・エピデルミデス(Staphylococcus epidermidis)菌、単離されたスタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)菌及び/又は単離されたコリネバクテリウム・ジェイケイアム(Corynebacterium jeikeium)菌を含む。実施形態において、少なくとも1つの細菌は、単離されたプロピオニバクテリウム・グラヌローサム菌、単離されたプロピオニバクテリウム・アビダム菌、単離されたスタフィロコッカス・エピデルミデス菌、単離されたスタフィロコッカス・アウレウス菌及び/又は単離されたコリネバクテリウム・ジェイケイアム菌のうちの1つ、2つ(の任意の組合せ)、3つ(の任意の組合せ)、4つ(の任意の組合せ)又は5つを含む。

40

【 0 1 6 6 】

50

実施形態において、本明細書で提供される組成物又は組合せは増強ペプチド又は酵素を含む。実施形態において、増強ペプチド又は酵素は以下の特性：生物膜分解、皮膚浸透の改善、抗菌性の、炎症（例えば、皮膚の）の緩和、過敏（例えば、皮膚の）の緩和、発赤（例えば、皮膚の）の緩和、皮膚の引き締め、皺の除去、小皺の除去又は外観の（例えば、皮膚の）その他の点の改善のうちの1つ以上又は任意の組合せを有する。

【0167】

態様において、P．アクネスバクテリオファージ及び抗ざ瘡化合物を含む組成物が提供される。実施形態において、組成物は薬学的に許容される担体を含む。実施形態において、P．アクネスバクテリオファージの用量は、安定性のために調整される（例えば、増やされるか、又は減らされる）。実施形態において、P．アクネスバクテリオファージの用量は、抗ざ瘡化合物と組み合わせたその安定性のために抗ざ瘡化合物に応じて上下に調整される。

10

【0168】

態様において、P．アクネスバクテリオファージ及び1つ以上の抗ざ瘡化合物を含む組合せ又はシステムが提供される。例では、バクテリオファージは1つの組成物内に（例えば、ビン、チューブ又は他の容器のような1つの容器内に）あり、1つ以上の抗ざ瘡化合物は別の組成物中に（例えば、ビン、チューブ又は他の容器のような別の容器内に）ある。実施形態において、バクテリオファージを含む組成物は、薬学的に許容される担体を含む。実施形態において、抗ざ瘡化合物を含む組成物は、薬学的に許容される担体を含む。実施形態において、追加の1つ以上の化合物（例えば、酵素、ハイドレーティング化合物、紫外線吸収又は遮断化合物等）は、バクテリオファージを含む組成物、1つ以上の抗ざ瘡化合物を含む組成物又は第3の別の組成物中に（例えば、ビン、チューブ又は他の容器のような第3の容器内に）存在している。実施形態において、1つ以上のプロバイオティク細菌は、バクテリオファージを含む組成物、1つ以上の抗ざ瘡化合物を含む組成物又は第3の別の組成物中に（例えば、ビン、チューブ又は他の容器のような第3の容器内に）存在している。実施形態において、組合せ又はシステムは投与のための説明書をさらに含む。実施形態において、組合せ又はシステムは少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9又は10のP．アクネスバクテリオファージを含む。

20

【0169】

態様において、P．アクネスバクテリオファージ及び1つ以上のプロバイオティク細菌及び/又は1つ以上の化合物（1つ以上の酵素又は抗ざ瘡化合物のような）を含む組合せ又はシステムが提供される。例では、バクテリオファージは1つの組成物内に（例えば、ビン、チューブ又は他の容器のような1つの容器内に）あり、1つ以上のプロバイオティク細菌は別の組成物中に（ビン、チューブ又は他の容器のような別の容器内に）あり、任意選択的に、追加の1つ以上の化合物は、バクテリオファージを含む組成物、1つ以上のプロバイオティク細菌を含む組成物又は第3の別の組成物中に（ビン、チューブ又は他の容器のような第3の容器内に）存在している。実施形態において、組合せ又はシステムは投与のための説明書をさらに含む。実施形態において、組合せ又はシステムは少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9又は10のP．アクネスバクテリオファージを含む。

30

【0170】

実施形態において、システム、組合せ又は組成物は、生物膜分解酵素又は抗老化酵素のような酵素を含む。生物膜分解酵素の非限定的例は、デオキシリボヌクレアーゼ（例えば、デオキシリボヌクレアーゼI）、プロテアーゼ（例えば、パパイン、プロメライン、トリプシン、プロティナーゼK、スブチリシン又はセラチオペプチダーゼ）、グリコシダーゼ（例えば、ディスパーシン、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ又はセルラーゼ）を含む。抗老化酵素の非限定的例は、スーパーオキシドジムスターゼ及びペルオキシダーゼを含む。

40

【0171】

実施形態において、システム、組合せ又は組成物は、局所レチノイド、抗生物質及び/又はアルファヒドロキシ酸を含む。実施形態において、システム又は組成物は局所レチノ

50

イドをさらに含む。実施形態において、システム又は組成物は抗生物質をさらに含む。実施形態において、システム又は組成物はアルファヒドロキシ酸をさらに含む。実施形態において、システム又は組成物は、過酸化ベンゾイル、サリチル酸、硫黄、レゾルシノール、レゾルシノールモノアセテート又はこの任意の組合せをさらに含む。実施形態において、過酸化ベンゾイルは、2.5%～10%、例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%又は10%（重量/体積）の濃度で存在している。実施形態において、過酸化ベンゾイルは、2.5%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%又は2%（重量/体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、サリチル酸は、0.5%～2%、例えば、約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%又は2%（重量/体積）の濃度で存在している。実施形態において、サリチル酸は、0.5%未満であるが、約0.1%（重量/体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、硫黄は、3%～10%、例えば、約3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%又は10%（重量/体積）の濃度で存在している。実施形態において、硫黄は、3%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%又は2.5%（重量/体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールは2%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%又は8%）（重量/体積）の濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールモノアセテートは3%の濃度で存在し、硫黄は3%～8%（例えば、約2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%又は8%）（重量/体積）の濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールは、2%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%（重量/体積）を超える濃度で存在している。実施形態において、レゾルシノールモノアセテートは、3%未満であるが、約0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%又は2.5%（重量/体積）を超える濃度で存在している。

【0172】

実施形態において、本明細書で提供される組成物は保湿剤を含む。

【0173】

ざ瘡を治療する方法

態様において、本明細書で提供されるのは、ざ瘡の治療を必要とする対象においてざ瘡を予防するか、又は治療する方法であって、本方法は、本明細書で提供される組成物又は組合せの有効量を投与することを含む。実施形態において、少なくとも1つのP.アクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる組成物の有効量が対象に投与される。実施形態において、少なくとも1つのP.アクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含む組成物の有効量で、プロバイオティク細菌を含まない組成物が、対象に投与される。実施形態において、P.アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組成物の有効量が対象に投与される。

【0174】

実施形態において、この実施形態を含む、本明細書に記載されるバクテリオファージを含む組成物の有効量が対象に投与される。実施形態において、バクテリオファージは野生型バクテリオファージである。

【0175】

実施形態において、バクテリオファージは局所的に投与される。実施形態において、バクテリオファージは、薬学的に又は化粧用に許容される担体をさらに含む組成物（例えば、医薬又は化粧用組成物）中にある。

【0176】

実施形態において、方法は、プロバイオティク細菌を対象に投与することをさらに含む。

【 0 1 7 7 】

態様において、ざ瘡の治療を必要とする対象においてざ瘡を治療する方法が提供される。方法は、プロバイオティク P . アクネス菌の有効量を対象に投与することを含む。実施形態において、方法は、バクテリオファージを対象に投与することをさらに含む。

【 0 1 7 8 】

実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 9 9 2 C、T 8 3 8 C、C 1 3 2 2 T 及び / 又は C 9 8 6 T 突然変異を含む 1 6 S r D N A 配列を有する。実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 8 3 8 C 及び C 1 3 2 2 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含む。実施形態において、P . アクネス菌は P r o I 株である。実施形態において、P . アクネス菌は、配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、C 9 8 6 T 及び T 9 9 2 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含む。実施形態において、P . アクネス菌は P r o I I 株である。

10

【 0 1 7 9 】

実施形態において、P . アクネス菌は、(a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 9 9 2 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、T 8 3 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、C 1 3 2 2 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて、C 9 8 6 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；(e) 配列番号 3 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；(g) 配列番号 4 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；(h) 線状プラスミドを含まず；(i) 病原性因子を含むプラスミドを含まず；並びに / 又は (j) 染色体外リパーゼ及び / 若しくは密着性病原性因子をコードするプラスミドを含まない。

20

【 0 1 8 0 】

実施形態において、方法は、少なくとも 1 つの追加のプロバイオティク細菌を対象に投与することをさらに含む。

【 0 1 8 1 】

30

実施形態において、少なくとも 1 つの追加の細菌は、プロバイオティク細菌を含み、本質的にこれらからなるか、又はこれらからなる。実施形態において、少なくとも 1 つの細菌は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは 10 の細菌株及び / 若しくは菌種、約 10、9、8、7、6、5、4、3 若しくは 2 未満の細菌株及び / 若しくは菌種、又は 1 ~ 10、2 ~ 10、3 ~ 10、4 ~ 10、5 ~ 10、1 ~ 5、2 ~ 5、3 ~ 5 若しくは 4 ~ 5 の細菌株及び / 若しくは菌種を含む。実施形態において、少なくとも 1 つの細菌は、複数の細菌株及び / 又は菌種、例えば、少なくとも約 2、3、4、5、6、7、8、9、10 の細菌株及び / 又は菌種を含む。実施形態において、少なくとも 1 つの細菌は、プロピオニバクテリウム属種、スタフィロコッカス属種及び / 又はコリネバクテリウム属種細菌を含む。実施形態において、少なくとも 1 つの細菌は、ベータプロテオバクテリア綱内の細菌を含む。実施形態において、少なくとも 1 つの細菌は、単離されたプロピオニバクテリウム・グラヌロサム菌、単離されたプロピオニバクテリウム・アビダム菌、単離されたスタフィロコッカス・エピデルミデス菌、単離されたスタフィロコッカス・アウレウス菌及び / 又は単離されたコリネバクテリウム・ジェイケイアム菌を含む。実施形態において、少なくとも 1 つの細菌は、単離されたプロピオニバクテリウム・グラヌロサム菌、単離されたプロピオニバクテリウム・アビダム菌、単離されたスタフィロコッカス・エピデルミデス菌、単離されたスタフィロコッカス・アウレウス菌及び / 又は単離されたコリネバクテリウム・ジェイケイアム菌のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ又は 5 つを含む。

40

【 0 1 8 2 】

実施形態において、対象はこの実施形態を含む、本明細書に記載されるバクテリオファ

50

ージを投与されている。

【0183】

実施形態において、対象はP．アクネスを殺菌する抗生物質を投与されている。実施形態において、抗生物質は、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン若しくはテトラサイクリン、又はクリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン若しくはテトラサイクリンの誘導体である。

【0184】

実施形態において、抗生物質は、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン若しくはテトラサイクリン、又はクリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン若しくはテトラサイクリンの誘導体である。

10

【0185】

実施形態において、方法は、生物膜分解酵素又は抗老化酵素のような酵素を対象に投与することをさらに含む。生物膜分解酵素の非限定的例は、デオキシリボヌクレアーゼ（例えば、デオキシリボヌクレアーゼI）、制限エンドヌクレアーゼ、プロテアーゼ（例えば、パパイン、プロメライン、トリプシン、プロテイナーゼK、スブチリシン又はセラチオペプチダーゼ）、グリコシダーゼ（例えば、ディスパーシン、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ又はセルラーゼ）を含む。抗老化酵素の非限定的例は、スーパーオキシドジスムターゼ及びペルオキシダーゼを含む。

【0186】

実施形態において、方法は、局所レチノイド、抗生物質及び／又はアルファヒドロキシ酸を投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、局所レチノイドを投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、抗生物質を投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、アルファヒドロキシ酸を投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、過酸化ベンゾイル、サリチル酸、硫黄、レゾルシノール及び／又はレゾルシノールモノアセテートを対象に投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、過酸化ベンゾイルを投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、サリチル酸を投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、硫黄を投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、レゾルシノール及び／又は硫黄を投与することをさらに含む。実施形態において、方法は、レゾルシノール及び／又はレゾルシノールモノアセテートを投与することをさらに含む。

20

30

【0187】

実施形態において、方法は増強ペプチド又は酵素を投与することをさらに含む。実施形態において、増強ペプチド又は酵素は以下の特性：生物膜分解、皮膚浸透の改善、抗菌性の、炎症（例えば、皮膚の）の緩和、過敏（例えば、皮膚の）の緩和、発赤（例えば、皮膚の）の緩和、皮膚の引き締め、皺の除去、小皺の除去又は外観の（例えば、皮膚の）その他の点の改善のうちの1つ以上又は任意の組合せを有する。

【0188】

実施形態において、少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、9又は10のP．アクネスバクテリオファージが対象に投与される。実施形態において、P．アクネスバクテリオファージは1つよりも多いタイプのP．アクネスバクテリオファージを含む。

40

【0189】

ざ瘡を治療するための例示的方法及び組成物

態様において、バクテリオファージを含む組成物が本明細書で提供される。実施形態において、バクテリオファージは、治療又は化粧用組成物のような組成物中に存在する。実施形態において、組成物はプロバイオティック細菌の株をさらに含む。実施形態において、組成物は、ヒト皮膚毛穴において又はこの上で細菌生物膜（例えば、この構成要素）を分解する酵素をさらに含む。実施形態において、酵素は、バクテリオファージ及び／又はプロバイオティック細菌の浸透を増強する。実施形態において、バクテリオファージ（「ファージ」）は、有益な皮膚細菌を殺菌せずに、P．アクネスのざ瘡を引き起こす（すなわち、病原性の）株を高度な特異性及び有効性で破壊する。実施形態において、生物膜分解酵

50

素は生物膜を溶解して病原菌の感受性を高める（例えば、宿主細胞への病原菌接着を低減することにより、及び／又は病原性細胞へのバクテリオファージの接近を増加することにより）。実施形態において、プロバイオティク細菌はバクテリオファージに免疫がある（例えば、細菌はバクテリオファージが特異的に結合する細胞受容体を欠く）。実施形態において、プロバイオティク細菌は、殺菌された P . アクネス病原性株が残したニッチを占める。実施形態において、プロバイオティク細菌は、病原性細菌よりも長く生き延びることにより対象の皮膚（毛穴のような）での再コロニー形成又は成長を低減させるか、又は予防する。

【 0 1 9 0 】

態様において、皮膚疾患ざ瘡の治療的処置のための組成物が提供される。実施形態において、組成物は溶菌性 P . アクネスバクテリオファージ、任意選択的に、健康な皮膚を発生源とするプロバイオティク細菌及び／又は任意選択的に、活性構成要素の浸透を高めるアジュバンドとしての組成物中の生物膜分解酵素を含む。

10

【 0 1 9 1 】

実施形態において、溶菌性 P . アクネスバクテリオファージは皮膚面皰において病原性 P . アクネスに感染する。実施形態において、バクテリオファージは P . アクネス内で複製しこれを溶解する。実施形態において、P . アクネスは溶解すると、新しいビリオンを放出する。実施形態において、酵素は遮断された面皰の詰まりを取り除き、P . アクネス生物膜を溶解し、P . アクネスへのビリオンの接近を増やす。実施形態において、溶菌性 P . アクネスファージの指数関数的な増殖は、有益な皮膚共生細菌の成長を妨害することなく、P . アクネスを高い特異性で速やかに殺菌する。実施形態において、P . アクネスにより空けられたニッチは次に、プロバイオティク細菌により満たされる。実施形態において、細菌は健康な皮膚を発生源とし、拡大してニッチを占め、それによっていかなる生き残った P . アクネス菌も成長して元に戻ることがないように防ぐ。実施形態において、この戦略は対象において皮膚マイクロバイオームの均衡を保つ一助となり、健康な皮膚細菌集団に向けてそのマイクロバイオームを再調整する。実施形態において、生物膜分解酵素は、遮断された面皰の詰まりを取り除いて毛穴へのファージ及びプロバイオティク細菌の接近を増やす一助となるアジュバンドとして製剤中にある。

20

【 0 1 9 2 】

態様において、バクテリオファージ、プロバイオティク細菌及び（任意選択的に）バクテリオファージの浸透を増強する酵素を含む組合せが提供される。実施形態において、病原菌は殺菌され、プロバイオティク細菌が病原菌に取って代わる。実施形態において、「殺菌し取って代わる」アプローチを使用してざ瘡を治療する。実施形態において、ざ瘡を引き起こす病原性細菌を選択的に殺菌する生物製剤が対象に投与される。実施形態において、健康な皮膚を発生源とするプロバイオティク細菌が適用されて殺菌された病原菌のニッチを占める。実施形態において、このアプローチは抗生物質に関連する手に負えない薬物耐性という問題を回避する。実施形態において、活発に分裂するプロバイオティク細菌の存在は、いかなる病原菌も成長して元に戻ることがないようにすることにより再発を防ぐ。実施形態において、対象の皮膚上のディスバイオシスが治療される。実施形態において、ざ瘡に伴うマイクロバイオームは健康なマイクロバイオームに再調整される。

30

40

【 0 1 9 3 】

実施形態において、バクテリオファージは天然に存在する P . アクネスバクテリオファージである。

【 0 1 9 4 】

バクテリオファージと同時投与してもよい酵素の非限定的例は、バチルス・リケニフォルミス (*Bacillus licheniformis*) 由来の B L 0 0 2 7 5 ; デオキシリボヌクレアーゼ I ; 制限エンドヌクレアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ（例えば、スタフィロコッカス・アウレウスサーモヌクレアーゼ、B . リケニフォルミス N u c B、デオキシリボヌクレアーゼ 1 L 2 由来）；グリコシドヒドロラーゼ（例えば、ディスパーシン B、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ、セルラーゼ、グリカナーゼ）；及びプロテ

50

アーゼ（例えば、スブチリシン、プロテイナーゼK、トリプシン、セラチオペプチダーゼ）を含む。

【0195】

投与されてもよいし又はシステム若しくは組成物中に存在してもよいプロバイオティック細菌の非限定的例は、以下の細菌種：プロピオニバクテリウム・アクネス、プロピオニバクテリウム・グラニューロサム、プロピオニバクテリウム・アビダム、スタフィロコッカス・エピデルミデス、スタフィロコッカス・アウレウス、及びコリネバクテリウム・ジェイケイアムのうちの1つ以上又は任意の組合せを含む。実施形態において、プロバイオティック細菌株は、（a）低リパーゼ活性及びヒトケラチノサイトへの接着が少ないことを特徴とし、有害な免疫応答を誘発せずに皮膚に定着する；並びに（b）プロピオニバクテリウム・アクネスに類似するニッチを占めるその能力に基づいて選択される。

10

【0196】

実施形態において、生物膜分解酵素が製剤中に存在しており、活性成分（バクテリオファージのような）の有効性を高めるアジュバンドとして作用する。実施形態において、酵素は、P・アクネス生物膜をインピトロで分解する能力を有する。

【0197】

実施形態

本発明のより完全な理解を促進するために以下に実施形態及び実施例が提供される。以下の実施形態及び実施例は、本発明を作成し実行する例示的な様式を説明する。しかしながら、本発明の範囲はこれらの実施形態及び実施例に開示される特定の実施形態に限定されず、これらの実施形態及び実施例は、代替りの方法を利用すれば類似する結果が得られるので、説明のみを目的とするものである。

20

【0198】

実施形態は、以下の実施形態P1からP56を含む。

【0199】

実施形態P1．少なくとも1つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗がん化合物及び薬学的に許容される担体から本質的になる組成物。

【0200】

実施形態P2．少なくとも1つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ、少なくとも1つの抗がん化合物及び薬学的に許容される担体を含み、プロバイオティック細菌は含まない組成物。

30

【0201】

実施形態P3．組成物がP・アクネス生物膜分解酵素をさらに含む、実施形態P2の組成物。

【0202】

実施形態P4．少なくとも1つの抗がん化合物が過酸化ベンゾイルである、実施形態P1～P3のいずれか1つの組成物。

【0203】

実施形態P5．過酸化ベンゾイルが2．5％～10％（重量／体積）の濃度で存在している、実施形態P4の組成物。

40

【0204】

実施形態P6．過酸化ベンゾイルが、2．5％未満であるが、約0．1％、0．5％、1％、1．5％又は2％（重量／体積）を超える濃度で存在している、実施形態P4の組成物。

【0205】

実施形態P7．少なくとも1つの抗がん化合物がサリチル酸である、実施形態P1～P3のいずれか1つの組成物。

【0206】

実施形態P8．サリチル酸が0．5％～2％（重量／体積）の濃度で存在している、実施形態P7の組成物。

50

【 0 2 0 7 】

実施形態 P 9 . サリチル酸が、 0 . 5 % 未満であるが、約 0 . 1 % (重量 / 体積) を超える濃度で存在している、実施形態 P 7 の組成物。

【 0 2 0 8 】

実施形態 P 1 0 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が硫黄である、実施形態 P 1 ~ P 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 0 9 】

実施形態 P 1 1 . 硫黄が 3 % ~ 1 0 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 P 1 0 の組成物。

【 0 2 1 0 】

実施形態 P 1 2 . 硫黄が、 3 % 未満であるが、約 0 . 1 %、 0 . 5 %、 1 %、 1 . 5 %、 2 % 又は 2 . 5 % (重量 / 体積) を超える濃度で存在している、実施形態 P 1 0 の組成物。

【 0 2 1 1 】

実施形態 P 1 3 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物がレゾルシノール及び硫黄である、実施形態 P 1 ~ P 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 1 2 】

実施形態 P 1 4 . レゾルシノールが 2 % の濃度で存在し、硫黄が 3 % ~ 8 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 P 1 3 の組成物。

【 0 2 1 3 】

実施形態 P 1 5 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が、レゾルシノールモノアセテート及び硫黄を含む、実施形態 P 1 ~ P 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 1 4 】

実施形態 P 1 6 . レゾルシノールモノアセテートが 3 % の濃度で存在し、硫黄が 3 % ~ 8 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 P 1 5 の組成物。

【 0 2 1 5 】

実施形態 P 1 7 . 抗ざ瘡化合物が、抗生物質、レチノイド又はアルファヒドロキシ酸である、実施形態 P 1 ~ P 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 1 6 】

実施形態 P 1 8 . プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組成物。

【 0 2 1 7 】

実施形態 P 1 9 . P . アクネスバクテリオファージが溶菌性 P . アクネスバクテリオファージである、実施形態 P 1 ~ P 1 8 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 1 8 】

実施形態 P 2 0 . P . アクネスバクテリオファージが線状二本鎖 DNA ゲノムを含む、実施形態 P 1 ~ P 1 9 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 1 9 】

実施形態 P 2 1 . P . アクネスバクテリオファージが、バクテリオファージシホウイルス科内にある、実施形態 P 1 ~ P 2 0 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 2 0 】

実施形態 P 2 2 . P . アクネスバクテリオファージのゲノムが、配列番号 1 のヌクレオチド配列に少なくとも約 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 % 又は 9 9 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、実施形態 P 1 ~ P 2 1 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 2 1 】

実施形態 P 2 3 . 酵素が P . アクネス生物膜分解酵素である、実施形態 P 1 8 ~ P 2 1 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 2 2 】

実施形態 P 2 4 . 酵素が、グリコシダーゼ、プロテアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ

10

20

30

40

50

又は制限エンドヌクレアーゼである、実施形態 P 3 又は P 1 8 ~ P 2 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 2 3 】

実施形態 P 2 5 . 酵素がグリコシダーゼである、実施形態 P 3 又は P 1 8 ~ P 2 4 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 2 4 】

実施形態 P 2 6 . グリコシダーゼがグリコシドヒドロラーゼである、実施形態 P 2 5 の組成物。

【 0 2 2 5 】

実施形態 P 2 7 . 酵素が、N - アセチル - D - グルコサミンの線状ポリマーの加水分解を触媒する、実施形態 P 2 6 の組成物。

10

【 0 2 2 6 】

実施形態 P 2 8 . 酵素が - ヘキソサミニダーゼである、実施形態 P 2 7 の組成物。

【 0 2 2 7 】

実施形態 P 2 9 . 酵素が、アセチルグルコサミンポリマーの - 1 , 6 - グリコシド結合を加水分解する、実施形態 P 2 8 の組成物。

【 0 2 2 8 】

実施形態 P 3 0 . 酵素が、デオキシリボヌクレアーゼ I、制限エンドヌクレアーゼ、パパイン、プロメライン、トリプシン、プロテイナーゼ K、スブチリシン、セラチオペプチダーゼ、ディスパーシン、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ又はセルラーゼである、実施形態 P 3 又は P 1 8 ~ P 2 4 のいずれか 1 つの組成物。

20

【 0 2 2 9 】

実施形態 P 3 1 . 酵素がディスパーシン B である、実施形態 P 3 又は P 1 8 ~ P 2 4 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 3 0 】

実施形態 P 3 2 . 酵素がプロテアーゼであり、プロテアーゼがプロテイナーゼ K 又はスブチリシンである、実施形態 P 3 又は P 1 8 ~ P 2 4 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 3 1 】

実施形態 P 3 3 . 酵素が抗老化酵素である、実施形態 P 1 8 ~ P 2 2 のいずれか 1 つの組成物。

30

【 0 2 3 2 】

実施形態 P 3 4 . 抗老化酵素が、スーパーオキシドジスムターゼ又はペルオキシダーゼである、実施形態 P 3 3 の組成物。

【 0 2 3 3 】

実施形態 P 3 5 . プロバイオティック細菌をさらに含む、実施形態 P 1 8 ~ P 3 4 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 3 4 】

実施形態 P 3 6 . プロバイオティック細菌が、プロバイオティック P . 属種、スタフィロコッカス属種及び / 又はコリネバクテリウム属種細菌である、実施形態 P 3 5 の組成物。

【 0 2 3 5 】

実施形態 P 3 7 . プロバイオティック細菌が、ベータプロテオバクテリア綱内の細菌である、実施形態 P 3 5 の組成物。

40

【 0 2 3 6 】

実施形態 P 3 8 . プロバイオティック細菌が、プロバイオティック P . アクネス菌である、実施形態 P 3 6 の組成物。

【 0 2 3 7 】

実施形態 P 3 9 . P . アクネス菌が、

(a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて T 9 9 2 C 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み ;

(b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて

50

- T 8 3 8 C 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 C 1 3 2 2 T 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 C 9 8 6 T 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (e) 配列番号 3 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；
 (f) 配列番号 4 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；
 (g) 線状プラスミドを含まず；
 (h) 病原性因子を含むプラスミドを含まず；並びに / 又は
 (i) 染色体外リパーゼ及び / 若しくは密着性病原性因子をコードするプラスミドを含ま
 ない、

10

実施形態 P 3 8 の組成物。

【 0 2 3 8 】

実施形態 P 4 0 . P . アクネス菌が、

- (a) 浮遊培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパー
 ゼのレベルの約 2 0 % 未満を産生し；
 (b) 付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパー
 ゼのレベルの約 1 0 % 未満を産生し；
 (c) 上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも 5 0 % 少なく、及び /
 又は

20

- (d) 病原性 P . アクネス株より炎症性ではない、

実施形態 P 3 8 の組成物。

【 0 2 3 9 】

実施形態 P 4 1 . 少なくとも 1 つの追加のプロバイオティク細菌をさらに含む、実施形
 態 P 3 5 ~ P 4 0 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 4 0 】

実施形態 P 4 2 . 前記少なくとも 1 つの追加のプロバイオティク細菌が、プロピオニバ
 クテリウム・グラニューロサム及び / 又はプロピオニバクテリウム・アビダムを含む、実
 施形態 P 4 1 の組成物。

【 0 2 4 1 】

30

実施形態 P 4 3 . 前記病原性 P . アクネス株が、

- (a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 G 1 0 5 8 C 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 G 1 0 5 8 C 及び A 1 2 0 1 C 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 G 5 2 9 A 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 G 1 0 0 4 A 及び T 1 0 0 7 C 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (e) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 G 1 2 6 8 A 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (f) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S DNA 配列と比べて
 T 5 5 4 C 及び G 1 0 5 8 C 突然変異のある 1 6 S DNA 配列を含み；
 (g) 配列番号 5 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；
 (h) 配列番号 6 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；
 (i) 配列番号 7 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；
 (j) 配列番号 8 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；
 (k) 配列番号 9 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含み；及び / 又は
 (l) 配列番号 1 0 の配列に同一である 1 6 S DNA 配列を含む、

40

実施形態 P 4 0 の組成物。

50

【 0 2 4 2 】

実施形態 P 4 4 . 少なくとも 1 つの追加の P . アクネスバクテリオファージをさらに含む、実施形態 P 1 8 ~ P 4 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 4 3 】

実施形態 P 4 5 . 薬学的に許容される担体を含む、実施形態 P 1 ~ P 4 4 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 4 4 】

実施形態 P 4 6 . 薬学的に許容される担体が乳剤を含む、実施形態 P 4 5 の組成物。

【 0 2 4 5 】

実施形態 P 4 7 . 乳剤が水中油型乳剤又は油中水型乳剤である、実施形態 P 4 6 の組成物。

10

【 0 2 4 6 】

実施形態 P 4 8 . クリーム、ローション、懸濁液又は水溶液の形態である、実施形態 P 1 ~ P 4 7 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 4 7 】

実施形態 P 4 9 . 少なくとも 1 つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物から本質的になる組合せであって、少なくとも 1 つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物のそれぞれが、薬学的に許容される担体をさらに含む組成物中にある組合せ。

【 0 2 4 8 】

20

実施形態 P 5 0 . 少なくとも 1 つの P . アクネスバクテリオファージ及び少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が別々の組成物内にある、実施形態 P 4 9 の組合せ。

【 0 2 4 9 】

実施形態 P 5 1 . 少なくとも 1 つの P . アクネスバクテリオファージ及び少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が別々の容器内にある、実施形態 P 5 0 の組合せ。

【 0 2 5 0 】

実施形態 P 5 2 . プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む組合せ。

【 0 2 5 1 】

実施形態 P 5 3 . P . アクネスバクテリオファージ及び酵素が別々の組成物内にある、実施形態 P 5 2 の組合せ。

30

【 0 2 5 2 】

実施形態 P 5 4 . P . アクネスバクテリオファージ及び酵素が別々の容器内にある、実施形態 P 5 3 の組合せ。

【 0 2 5 3 】

実施形態 P 5 5 . ざ瘡の治療を必要とする対象においてざ瘡を治療する方法であって、実施形態 P 1 ~ P 4 6 のいずれか 1 つの組成物又は実施形態 P 4 9 ~ P 5 4 のいずれか 1 つの組合せの有効量を対象に投与することを含む方法。

【 0 2 5 4 】

実施形態 P 5 6 . 組成物が局所的に投与される、実施形態 P 5 5 の方法。

40

【 0 2 5 5 】

追加の実施形態は以下の実施形態 1 ~ 5 5 を含む。

【 0 2 5 6 】

実施形態 1 . 少なくとも 1 つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ、少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体を含む組成物。

【 0 2 5 7 】

実施形態 2 . プロバイオティク細菌を含まない、実施形態 1 の組成物。

【 0 2 5 8 】

実施形態 3 . 組成物が P . アクネス生物膜分解酵素をさらに含む、実施形態 1 又は 2 の組成物。

50

【 0 2 5 9 】

実施形態 4 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物がサリチル酸である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 6 0 】

実施形態 5 . サリチル酸が 0 . 5 % ~ 2 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 4 の組成物。

【 0 2 6 1 】

実施形態 6 . サリチル酸が、 0 . 5 % 未満であるが、約 0 . 1 % (重量 / 体積) を超える濃度で存在している、実施形態 5 の組成物。

【 0 2 6 2 】

実施形態 7 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が硫黄である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 6 3 】

実施形態 8 . 硫黄が 3 % ~ 1 0 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 7 の組成物。

【 0 2 6 4 】

実施形態 9 . 硫黄が、 3 % 未満であるが、約 0 . 1 %、 0 . 5 %、 1 %、 1 . 5 %、 2 % 又は 2 . 5 % (重量 / 体積) を超える濃度で存在している、実施形態 7 の組成物。

【 0 2 6 5 】

実施形態 1 0 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物がレゾルシノール及び硫黄である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 6 6 】

実施形態 1 1 . レゾルシノールが 2 % の濃度で存在し、硫黄が 3 % ~ 8 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 1 0 の組成物。

【 0 2 6 7 】

実施形態 1 2 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が、レゾルシノールモノアセテート及び硫黄を含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 6 8 】

実施形態 1 3 . レゾルシノールモノアセテートが 3 % の濃度で存在し、硫黄が 3 % ~ 8 % (重量 / 体積) の濃度で存在している、実施形態 1 2 の組成物。

【 0 2 6 9 】

実施形態 1 4 . 抗ざ瘡化合物が、抗生物質、レチノイド又はアルファヒドロキシ酸である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 0 】

実施形態 1 5 . プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージが天然に存在するプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージである、実施形態 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 1 】

実施形態 1 6 . P . アクネスバクテリオファージが溶菌性 P . アクネスバクテリオファージである、実施形態 1 ~ 1 5 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 2 】

実施形態 1 7 . P . アクネスバクテリオファージが線状二本鎖 DNA ゲノムを含む、実施形態 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 3 】

実施形態 1 8 . P . アクネスバクテリオファージが、バクテリオファージシホウイルス科内にある、実施形態 1 ~ 1 7 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 4 】

実施形態 1 9 . P . アクネスバクテリオファージのゲノムが、配列番号 1 のヌクレオチド配列に少なくとも約 8 0 %、 8 5 %、 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 % 又は 9 9 % 同一であるヌクレオチド配列を含む、実施形態 1 ~ 1 9 のいずれか 1 つの組成物。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 5 】

実施形態 20 . 酵素が P . アクネス生物膜分解酵素である、実施形態 3 ~ 19 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 6 】

実施形態 21 . 酵素が、グリコシダーゼ、プロテアーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ又は制限エンドヌクレアーゼである、実施形態 3 ~ 20 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 7 】

実施形態 22 . 酵素がグリコシダーゼである、実施形態 3 ~ 21 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 7 8 】

実施形態 23 . グリコシダーゼがグリコシドヒドロラーゼである、実施形態 22 の組成物。

【 0 2 7 9 】

実施形態 24 . 酵素が、N - アセチル - D - グルコサミンの線状ポリマーの加水分解を触媒する、実施形態 23 の組成物。

【 0 2 8 0 】

実施形態 25 . 酵素が - ヘキソサミニダーゼである、実施形態 24 の組成物。

【 0 2 8 1 】

実施形態 26 . 酵素が、アセチルグルコサミンポリマーの - 1 , 6 - グリコシド結合を加水分解する、実施形態 25 の組成物。

【 0 2 8 2 】

実施形態 27 . 酵素が、デオキシリボヌクレアーゼ I、制限エンドヌクレアーゼ、パパイン、プロメライン、トリプシン、プロテイナーゼ K、スブチリシン、セラチオペプチダーゼ、ディスパーシン、アルギン酸リアーゼ、アミラーゼ又はセルラーゼである、実施形態 3 ~ 20 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 8 3 】

実施形態 28 . 酵素がディスパーシン B である、実施形態 3 ~ 20 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 8 4 】

実施形態 29 . 酵素がプロテアーゼであり、プロテアーゼがプロテイナーゼ K 又はスブチリシンである、実施形態 3 ~ 20 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 8 5 】

実施形態 30 . 抗老化酵素をさらに含む、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 8 6 】

実施形態 31 . 抗老化酵素が、スーパーオキシドジスムターゼ又はペルオキシダーゼである、実施形態 30 の組成物。

【 0 2 8 7 】

実施形態 32 . プロバイオティク細菌をさらに含む、実施形態 1 ~ 31 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 8 8 】

実施形態 33 . プロバイオティク細菌が、プロバイオティク P . 属種、スタフィロコッカス属種及び / 又はコリネバクテリウム属種細菌である、実施形態 32 の組成物。

【 0 2 8 9 】

実施形態 34 . プロバイオティク細菌が、ベータプロテオバクテリア綱内の細菌である、実施形態 32 の組成物。

【 0 2 9 0 】

実施形態 35 . プロバイオティク細菌が、プロバイオティク P . アクネス菌である、実施形態 33 の組成物。

【 0 2 9 1 】

実施形態 36 . P . アクネス菌が、

10

20

30

40

50

- (a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて T 9 9 2 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて T 8 3 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて C 1 3 2 2 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて C 9 8 6 T 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (e) 配列番号 3 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (f) 配列番号 4 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (g) 線状プラスミドを含まず；
- (h) 病原性因子を含むプラスミドを含まず；並びに / 又は
- (i) 染色体外リパーゼ及び / 若しくは密着性病原性因子をコードするプラスミドを含まない、

10

実施形態 3 5 の組成物。

【 0 2 9 2 】

実施形態 3 7 . P . アクネス菌が、

- (a) 浮遊培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 2 0 % 未満を産生し；
- (b) 付着培養において成長させた場合の病原性 P . アクネス株により産生されるリパーゼのレベルの約 1 0 % 未満を産生し；
- (c) 上皮細胞への接着が病原性 P . アクネス株よりも少なくとも 5 0 % 少なく、及び / 又は
- (d) 病原性 P . アクネス株より炎症性ではない、

20

実施形態 3 5 又は 3 6 の組成物。

【 0 2 9 3 】

実施形態 3 8 . 少なくとも 1 つの追加のプロバイオティク細菌をさらに含む、実施形態 3 2 ~ 3 7 のいずれか 1 つの組成物。

【 0 2 9 4 】

実施形態 3 9 . 前記少なくとも 1 つの追加のプロバイオティク細菌が、プロピオニバクテリウム・グラニューロサム及び / 又はプロピオニバクテリウム・アピダムを含む、実施形態 3 8 の組成物。

30

【 0 2 9 5 】

実施形態 4 0 . 前記病原性 P . アクネス株が、

- (a) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 5 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (b) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 5 8 C 及び A 1 2 0 1 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (c) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 5 2 9 A 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (d) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 0 0 4 A 及び T 1 0 0 7 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (e) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて G 1 2 6 8 A 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (f) 配列番号 2 として示される K P A 1 7 1 2 0 2 基準株 1 6 S r D N A 配列と比べて T 5 5 4 C 及び G 1 0 5 8 C 突然変異のある 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (g) 配列番号 5 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (h) 配列番号 6 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (i) 配列番号 7 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；
- (j) 配列番号 8 の配列に同一である 1 6 S r D N A 配列を含み；

40

50

(k) 配列番号 9 の配列に同一である 16S rDNA 配列を含み；及び / 又は
(l) 配列番号 10 の配列に同一である 16S rDNA 配列を含む、
実施形態 37 の組成物。

【0296】

実施形態 41 . 少なくとも 1 つの追加の P . アクネスバクテリオファージをさらに含む、
実施形態 1 ~ 40 のいずれか 1 つの組成物。

【0297】

実施形態 42 . 薬学的に許容される担体が乳剤を含む、実施形態 1 ~ 41 のいずれか 1
つの組成物。

【0298】

実施形態 43 . 乳剤が水中油型乳剤又は油中水型乳剤である、実施形態 42 の組成物。

【0299】

実施形態 44 . クリーム、ローション、懸濁液又は水溶液の形態である、実施形態 1 ~
44 のいずれか 1 つの組成物。

【0300】

実施形態 45 . 少なくとも 1 つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ
及び少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物を含む組合せであって、少なくとも 1 つのプロピオ
ニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物のそれ
ぞれが、薬学的に許容される担体をさらに含む組成物中にある組合せ。

【0301】

実施形態 46 . 少なくとも 1 つの P . アクネスバクテリオファージ及び少なくとも 1 つ
の抗ざ瘡化合物が別々の組成物内にある、実施形態 45 の組合せ。

【0302】

実施形態 47 . 少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物が過酸化ベンゾイルである、実施形態 4
6 の組合せ。

【0303】

実施形態 48 . 過酸化ベンゾイルが 2 . 5 % ~ 10 % (重量 / 体積) の濃度で存在して
いる、実施形態 47 の組合せ。

【0304】

実施形態 49 . 過酸化ベンゾイルが 2 . 5 % 未満であるが、約 0 . 1 %、0 . 5 %、1
%、1 . 5 % 又は 2 % (重量 / 体積) を超える濃度で存在している、実施形態 47 の組合
せ。

【0305】

実施形態 50 . ざ瘡の治療を必要とする対象においてざ瘡を治療する方法であって、実
施形態 1 ~ 44 のいずれか 1 つの組成物の有効量を対象に投与することを含む方法。

【0306】

実施形態 51 . 組成物が局所的に投与される、実施形態 50 の方法。

【0307】

実施形態 52 . ざ瘡の治療を必要とする対象においてざ瘡を治療する方法であって、実
施形態 45 ~ 49 のいずれか 1 つの組合せの有効量を対象に投与することを含む方法。

【0308】

実施形態 53 . プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む
組成物。

【0309】

実施形態 54 . プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び酵素を含む
組合せ。

【0310】

実施形態 55 . 少なくとも 1 つのプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ、
少なくとも 1 つの抗ざ瘡化合物及び薬学的に許容される担体から本質的になる組成物。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0311】

以下の実施例は本発明のある特定の実施形態を説明しており、本発明の範囲を限定することを意図されていない。

【0312】

本明細書の実施形態は以下の実施例及び詳細なプロトコルによりさらに説明される。しかし、実施例は実施形態を説明することを意図されているだけであり、本明細書の範囲を限定すると解釈するべきではない。本出願全体で引用されているあらゆる参考文献及び公開された特許及び特許出願の内容は、これによって参照により組み込む。

【0313】

[実施例1] P・アクネスバクテリオファージPHIT-101はP・アクネスを選択的に及び効率的に殺菌する

P・アクネスバクテリオファージは、遺伝的に高度に類似しており、P・アクネスの複数の株に対して広いレンジを示すことが明らかにされている。リードバクテリオファージ(PHIT-101)は実験用に使用された。PHIT-101は、試験されたP・アクネスのすべての株型を殺菌したただ1つの溶菌性ファージである(データは示されず。)。PHIT-101は配列番号1の配列を有する。このファージの有効性及び特異性を紹介するため、プレートアッセイを以下の通り実施した。P・アクネスKPA171202及びP・グラニューロサム(密接に関係しているが良性の皮膚細菌)を別々のBHI寒天プレート上に播種した。滅菌綿パッドをそれぞれのプレート上に置いた。滅菌綿パッドは、ざ瘡を治療するのに一般に使用されている抗生物質であるミノサイクリン又は 2×10^7 pfu/mLのタイターを持つファージ溶液に浸漬させた。プレートを37で72時間嫌氣的にインキュベートした後、ミノサイクリンパッドは細菌を無差別に殺菌し、ざ瘡を引き起こすP・アクネス及び共生P・グラニューロサムの両方で殺菌帯を示した(図1)。これとは対照的に、PHIT-101パッドはP・アクネスのみを殺菌し、有益なP・グラニューロサムの成長を妨げることはなかった。

【0314】

選択的に殺菌するPHIT-101の能力のさらなる証拠は、合成皮膚マイクロバイームアッセイにおいて得られた。皮膚毛穴における細菌叢の60~80%を構成する3つの皮膚細菌である、P・アクネス、P・グラニューロサム及びP・アピダムを含む合成皮膚マイクロバイームが考案された[Science(2009年)324:1190~1192頁]。この合成皮膚マイクロバイームを、PHIT-101の存在下で又は非存在下で嫌氣的に生育した(最終濃度 5×10^5 pfu/mL)。37での48時間インキュベーション後、細胞はペレット化して洗浄し、3つの菌種の相対的な割合は、Illumina MiSeq上で16Sアンプリコン次世代シーケンシング(NGS)を使用して決定した。図2の結果では、PHIT-101がP・アクネスをほぼ完全に殺菌することができ、共生P・グラニューロサム及びP・アピダムの成長に否定的な影響を及ぼさないことが示されている。

【0315】

P・アクネス生物膜を破壊する生物膜分解酵素(BDE)をスクリーニングする

いくつかの最近のレポート(Exp Dermatol(2014年)23:687頁、Br J Dermatol(2015年)172:13頁)により、P・アクネスが皮膚毛穴に著しい量の生物膜を生成し、そのために抗生物質浸透が妨げられて、治療成績が不十分になることが確認されていた。これを立証するため、P・アクネスのいくつかの株の生物膜生成が定量化された。図3は、単一の対象の細菌叢から単離された複数の株の付着培養物が類似する条件下で著しく異なったレベルの生物膜を生成することを示している。したがって、浮遊細胞を使用する以前の概念実証は、P・アクネスが皮膚上で成長する真の条件を反映していなかった。

【0316】

いかなる科学的な理論にも縛られずに、本発明者らは、生物膜が固着P・アクネス細胞のファージ殺菌にとって著しい障壁となる可能性があるという仮説を立てた。この仮説は

10

20

30

40

50

、浮遊 P . アクネス (99 % 殺菌、図 2) と違って、P H I T - 101 が生物膜に包まれる P . アクネス細胞の約 50 % しか殺菌できなかったことを示した細胞生存アッセイ (図 5) において確認された。生物膜分解がファージ殺菌を改善するか否かを判定するため、P . アクネスに特異的な B D E を見つけるためにいくつかの酵素をスクリーニングした。スクリーニングは、生物膜で見つかる可能性のあるタイプの物質：DNA、多糖及びタンパク質を分解しうる 3 つのクラスの酵素を含んでいた。図 4 は、スクリーニングでは、デオキシリボヌクレアーゼが中程度の活性を有し、最良の生物膜分解速度はプロテアーゼ及びアグリゲイティバクター・アクチノミセテムコミタンス (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) 由来のグリコシドヒドロラーゼであるディスパーシンで見出されたことを示している。

10

【0317】

ファージとペアを組む B D E の選択において、ディスパーシンが 2 つの理由で選択された。第 1 に、グリコシドヒドロラーゼであるので、ディスパーシンはファージそれ自体のタンパク膜を攻撃する可能性がなく、それによってファージの考えられる分解が回避された。第 2 に、P . アクネスはスタフィロコッカス・アウレウスと共に頑強な生物膜を形成し [*Anaerobe* (2016 年) 40 : 63 ~ 67 頁]、ディスパーシンは両方の生物由来の生物膜に対して活性である。ディスパーシンを添加することにより固着 P . アクネスでのファージ殺菌の効率が增加するか否かを判定した。図 5 は、P H I T - 101 の殺菌がディスパーシンの存在下で増強され、ファージの約 99 % の殺菌効率を回復したことを示している。

20

【0318】

[実施例 2] プロバイオティク細菌

プロバイオティク株の遺伝子型特徴付け

P . アクネスの株は、病原性及びプロバイオティク株型への系統学的分類をもたらす 16 S rDNA 配列中の点突然変異並びに病原性因子を保有する病原性株において見出される線状プラスミドの非存在に基づいて特徴付けられた。16 S 特異的プライマーを使用して、それぞれの P . アクネス株の完全 16 S rDNA 配列を増幅してサンガー配列決定した。プロバイオティク株は、Pro I 及び Pro II のリボシーケンス (RS) を有することが確認された。Pro I 株は、KPA171202 基準株の 16 S rDNA 配列 (NIH 受託番号 NC_006085 . 1) と比べて T838C 及び C1322T 突然変異を有する。Pro II 株は、KPA171202 配列と比べて C986T 及び T992C 突然変異を有する。さらに、特異的なプライマー対を使用して、それぞれの株内での線状プラスミドの有無を判定した。プロバイオティク株は、染色体外リパーゼ並びに Tad (密着性) 病原性因子を保有する、このプラスミドを欠いていることが確認された。

30

【0319】

実施形態において、プロバイオティク株は、主にその 16 S 配列、例えば、配列番号 3 及び配列番号 4 により特徴付けられる。実施形態において、プロバイオティク株は、染色体外リパーゼ及び Tad 遺伝子座のような病原性因子を保有するプラスミドを欠くことにより遺伝子型で同定することが可能である。

【0320】

40

プロバイオティク株のコホートはその免疫原性可能性についてさらに特徴付けられた。リードプロバイオティク候補は、2 つの要因：低リパーゼ産生及び上皮細胞への密着性の低下に基づいていた。これらの特長の表現型確認は、プロバイオティクリード候補を選択する際に重要であった。

【0321】

プロバイオティク P . アクネス株の免疫原性可能性を試験する：リパーゼ活性

リパーゼは、脂質トリグリセリドを加水分解し、刺激性の遊離脂肪酸を毛嚢脂腺濾胞に放出することにより、ざ瘡の病態形成において重要な役割を果たしている。リパーゼは強い走化性及び炎症促進性抗原である。したがって、リパーゼは、抗ざ瘡薬のための薬理的標的として極めて興味深い。実施形態において、全体的な戦略は、高レベルのリパーゼ

50

を分泌する病原性 P . アクネスを低分泌性プロバイオティク P . アクネスで置き換えることである。本発明者らのパネルの株ごとにリパーゼ発現表現型を定量化するため、プロバイオティク P . アクネス株のリパーゼ産生を、蛍光リパーゼ活性アッセイを用いて病原性 P . アクネス株と比較した。

【 0 3 2 2 】

最も興味深い知見の 1 つは、浮遊培養対付着培養で成長させた場合、それぞれの株が異なる量のリパーゼを分泌することであった。これは P . アクネス株で以前報告されている [*R e s M i c r o b i o l*、(2 0 0 7 年) 1 5 8 : 3 8 6 ~ 3 9 2 頁]。さらに、データによれば、これらの株を液体培養で成長させた場合、病原性とプロバイオティク株のリパーゼ産生量の間には有意差はないことが示された。しかし、これらの株を生物膜条件下で成長させた場合、興味深い変化が見られた。株間の産生の変わりやすさは依然観察することができたが、いくつかのプロバイオティク株は病原性株よりもリパーゼ活性が有意に少なかった (図 1 1)。興味深いことに、プロバイオティクコホート内のすべての株でリパーゼ活性が低かったわけではなかった。例えば、株 P r - 1 及び P r - 5 のリパーゼ産生はプロバイオティク株の閾値を超えており、それ以上は進展しなかった。したがって、固着 P . アクネス細胞におけるリパーゼ産生を定量化することにより、プロバイオティク株の中からスクリーニングし、最も一貫して低レベルのリパーゼ活性を有するリード候補を選択することが可能であった。

【 0 3 2 3 】

このように、病原性及びプロバイオティク株は浮遊培養では類似する量のリパーゼを分泌したが、付着培養ではプロバイオティク株が分泌したリパーゼは病原性株よりもはるかに少なかった。図 8 は、上位のプロバイオティク候補が病原性株と比べて低いリパーゼプロファイルであったことを示している。

【 0 3 2 4 】

プロバイオティク P . アクネス株の免疫原性可能性を試験する：細胞接着

入手可能な病原性株は、他の哺乳動物病原菌の病原性において役割を果たす密着性 (*t a d*) 遺伝子座を有することが確認された [*J B a c t e r i o l* (2 0 0 0 年) 1 8 2 : 6 1 6 9 ~ 6 1 7 6 頁 ; *N a t R e v M i c r o b i o l* (2 0 0 7 年) 5 : 3 6 3 ~ 3 7 5 頁 ; *P N A S* (2 0 0 3 年) 1 0 0 : 7 2 9 5 ~ 7 3 0 0 頁]。宿主細胞へのより大きな接着は、病原性を高めるか、又は炎症性宿主応答を誘導する可能性がある。プロバイオティク株は、*t a d* 遺伝子座を含有しないことが以前遺伝子型で立証されていたため、上皮細胞への接着はそれほど堅固ではないと予想されていた。接着に明らかな違いがあるか否かを評価するため、A - 4 3 1 皮膚上皮細胞への病原性及びプロバイオティク株の接着を比較した。図 9 は、上位 3 つのプロバイオティク候補が上皮細胞への接着が病原性株ほど堅固ではなかったことを示している。興味深いことに、細胞接着において、わずかであるが歴然とした違いが P . アクネスの異なる株ファミリー間で改めて見出された。このように、P r o I リボシーケンスを有する P . アクネスの株のほうはずかには高い細胞接着を示し (図 9 での P r - 2)、P r o I I 株のほうに細胞への接着は堅固ではなかった (図 9 での P r - B、P r - C)。

【 0 3 2 5 】

マウス耳炎症モデルにおける病原性とプロバイオティク P . アクネスの比較

リパーゼの産生がより少なく、上皮細胞への接着がより堅固ではないことを示し、プロバイオティク株の低い免疫原性可能性を立証したのを受け、これらの株の炎症応答について、確立されたモデルとして、これまでもぞ瘡という状況での P . アクネスの炎症誘発性の評価に用いられてきたマウス耳炎症モデルによって試験を行った。病原性株及びプロバイオティク株の炎症誘発性を以下の研究で比較した。 10^{10} c f u の株を C B A / J マウスの耳に注射した。5 匹のマウスのコホートをそれぞれの株に割り当てた。5 日後、耳を切除し炎症について調べた。いくつかの炎症性サイトカイン (*I L - 1*、*I L - 6*、*I L - 1 7*、*T N F*) のレベルを測定し、組織切片は組織学的検査により調べた。図 1 0 は、病原性株がプロバイオティク株と比べて有意に高いレベルの *I L - 1*、*I L - 6*

、IL-17及びTNFを有していたことを示している。

【0326】

ミニブタ皮膚モデルにおけるプロバイオティク株の急性皮膚安全性及び毒性

ミニブタモデルを使用して皮膚刺激についてプロバイオティク株を試験した。ブタはトランスレショナルリサーチにおいて使用される主要動物の1つであり、ブタ皮膚はヒト皮膚に生理的に、解剖学的に、生化学的に及び免疫学的に類似している。ミニブタは特に、ざ瘡のようなヒト皮膚疾患及び状態をモデル化するのに一般的に使用されている[Vet Pathol(2012年)49:344~356頁]。プロバイオティク株は、3頭の別々のミニブタの皮膚の区切られた皮膚領域に2つの用量、 10^8 cfu及び 10^9 cfuで適用された。動物の臨床徴候を毎日観察し、投与部位皮膚は、投与前、用量投与0.5、1、4、8及び24時間後にドレイズスコアリング方式を使用してスコア化した。全期間中リードプロバイオティク株に関連する紅斑又は浮腫はなく(表1)、ドレイズスコア0が全体を通じて観察された。これは、動物皮膚モデルにおいて本発明者らのプロバイオティク株の急性曝露に対する安全性を実証している。

【0327】

表1: ミニブタ皮膚モデルにおける急性皮膚安全性/毒性は、プロバイオティク株の良好な安全性プロファイルを示している。プロバイオティク株は、3頭のオスミニブタにおいて区切られた皮膚領域に正常(10^8 cfu)及び急性(10^9 cfu)用量で適用され、適用後24時間モニターされた。紅斑及び浮腫はドレイズスコアリング方式を使用して定量化した。ドレイズスコアは紅斑及び浮腫の相対的重症度を提供する。ドレイズスコア0は、紅斑及び浮腫が全くないことを示すが、モニター期間中ずっとすべての皮膚領域で観察された。

【0328】

【表1】

群 (動物)	投与部位	処置	投与レベル	ドレイズスコアがゼロ ではない全部位*
オス3	左#1	<i>P. アクネス</i> 正常	約 10^8 CFU	0
	右#1	<i>P. アクネス</i> 急性	約 10^9 CFU	0
	左#2	PHIT-101 正常	約 10^8 CFU	0
	右#2	PHIT-101 急性	約 10^9 CFU	0

【0329】

【実施例3】 抗ざ瘡化合物のある組成物中でのバクテリオファージの安定性

ファージがサリチル酸又は過酸化ベンゾイル(BPO)との合剤中で安定しているか否かを判定するため、ファージをこれらの薬剤と一緒に低濃度及び高濃度でコインキュベートした。濃度の範囲は、一般用医薬品用の米国食品医薬品局(FDA)ざ瘡モノグラフに明記されているこれらの薬剤の許可された濃度により決定した。サリチル酸では、これは0.5%~2%(w/v)であり、BPOでの範囲は2.5%~10%(w/v)である。ファージの緩衝液をこれらの薬剤に添加し、4でのその安定性を60~90日にわたり試験した。図15は、ファージが、サリチル酸の低用量と高用量の両方の存在下で安定であることを示している。これとは対照的に、図16は、過酸化ベンゾイルがファージを不安定化し、観察されたファージの生存率の減少速度は、BPOの高いほうの濃度ほど急勾配であることを示している。

【 0 3 3 0 】

[実施例 4] (仮想実施例) バクテリオファージとサリチル酸の組合せを用いた治療

プラセボ、プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ単独及びサリチル酸単独を用いるこの治療の効力比較を判定するために、プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及びサリチル酸を含む組成物の二重盲検プラセボ対照研究を行う。0.5%及び2%(w/v)の濃度のサリチル酸をプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージと一緒に、及びなしで投与する。プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージを含むすべての条件では、ファージは1用量あたり 10^9 p f u (プラーク形成単位) の用量で存在する。比較的重度のざ瘡を有する10例の対象は以下の群ごとに治療を受ける：

(i) プラセボ (活性薬剤なし)

(i i) 唯一の活性薬剤として0.5%のサリチル酸

(i i i) 唯一の活性薬剤として2%のサリチル酸

(i v) 唯一の活性薬剤としてプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ

(v) 0.5%のサリチル酸とプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージの組合せ (単一組成物で)

(v i) 2%のサリチル酸とプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージの組合せ (単一組成物で)

【 0 3 3 1 】

プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージとサリチル酸の組合せは、ざ瘡を治療するのに相加効果以上、すなわち、相乗効果を達成する (バクテリオファージとサリチル酸の組合せ効果は、それぞれの薬剤が別々に使用される場合のバクテリオファージとサリチル酸の効果の合計よりも大きい。)。治療の有効性は、病変数及び I G A (調査員総合評価) スコアーを使用して測定する。

【 0 3 3 2 】

[実施例 5] (仮想実施例) バクテリオファージと硫黄の組合せを用いた治療

プラセボ、プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ単独及び硫黄単独を用いるこの治療の効力比較を判定するために、プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及び硫黄を含む組成物の二重盲検プラセボ対照研究を行う。3%及び10%(w/v)の濃度の硫黄をプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージと一緒に、及びなしで投与する。プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージを含むすべての条件では、ファージは1用量あたり 10^9 p f u の用量で存在する。比較的重症のざ瘡を有する10例の対象は以下の群ごとに治療を受ける：

(i) プラセボ (活性薬剤なし)

(i i) 唯一の活性薬剤として3%の硫黄

(i i i) 唯一の活性薬剤として10%の硫黄

(i v) 唯一の活性薬剤としてプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ

(v) 3%の硫黄とプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージの組合せ (単一組成物で)

(v i) 10%の硫黄とプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージの組合せ (単一組成物で)

【 0 3 3 3 】

プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージと硫黄の組合せは、ざ瘡を治療するのに相加効果以上、すなわち、相乗効果を達成する (バクテリオファージと硫黄の組合せ効果は、それぞれの薬剤が別々に使用される場合のバクテリオファージと硫黄の効果の合計よりも大きい。)。治療の有効性は、病変数及び I G A (調査員総合評価) スコアーを使用して測定する。

【 0 3 3 4 】

[実施例 6] (仮想実施例) バクテリオファージと過酸化ベンゾイルの組合せを用いた治療

10

20

30

40

50

プラセボ、プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ単独及びＢＰＯ単独を用いるこの治療の効力比較を判定するために、プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ及びＢＰＯを含む組成物の二重盲検プラセボ対照研究を行う。２．５％及び１０％（ｗ／ｖ）の濃度のＢＰＯをプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージと一緒に、及びなしで投与する。プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージを含むすべての条件では、ファージは１用量あたり 10^9 p f uの用量で存在する。比較的重症のざ瘡を有する１０例の対象は以下の群ごとに治療を受ける：

（ｉ）プラセボ（活性薬剤なし）

（ｉｉ）唯一の活性薬剤として２．５％のＢＰＯ

（ｉｉｉ）唯一の活性薬剤として１０％のＢＰＯ

（ｉｖ）唯一の活性薬剤としてプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ

（ｖ）２．５％のＢＰＯとプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージの組合せ（単一組成物で）

（ｖｉ）１０％のＢＰＯとプロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージの組合せ（単一組成物で）

【０３３５】

プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージとＢＰＯの組合せは、ざ瘡を治療するのに相加効果以上、すなわち、相乗効果を達成する（バクテリオファージとＢＰＯの組合せ効果は、それぞれの薬剤が別々に使用される場合のバクテリオファージとＢＰＯの効果の合計よりも大きい。）。治療の有効性は、病変数及びＩＧＡ（調査員総合評価）

【０３３６】

〔実施例７〕（仮想実施例）バクテリオファージと過酸化ベンゾイルの組合せを用いたアッセイ

浮遊及び固着病原性Ｐ．アクネス細菌を殺菌する際の（ｉ）ＢＰＯ；（ｉｉ）プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ；又は（ｉｉｉ）プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージ＋ＢＰＯの有効性を判定するためにインビトロ試験が実施される。

【０３３７】

プロピオニバクテリウム・アクネスバクテリオファージとＢＰＯの組合せは、固着病原性Ｐ．アクネス細菌を殺菌する際の相加効果以上、すなわち、相乗効果を達成する（バクテリオファージとＢＰＯの組合せ効果は、それぞれの薬剤が別々に使用される場合のバクテリオファージとＢＰＯの効果の合計よりも大きい。）。ＢＰＯの角質溶解作用（サリチル酸及びレチノイドに類似している）は、ファージが皮膚毛穴に浸透して毛穴内深くにいるＰ．アクネスに接近するのを支援する。

10

20

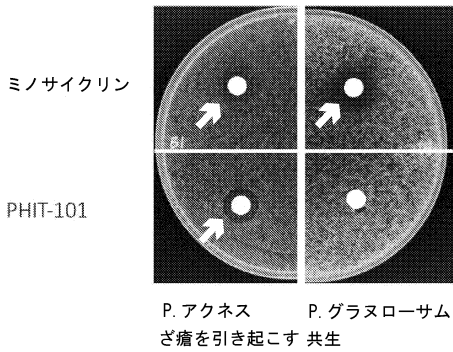
30

40

50

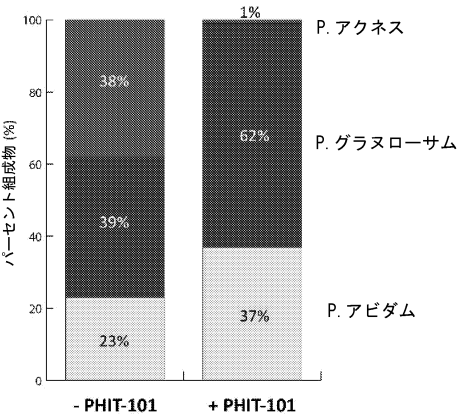
【図面】
【図 1】

FIG. 1



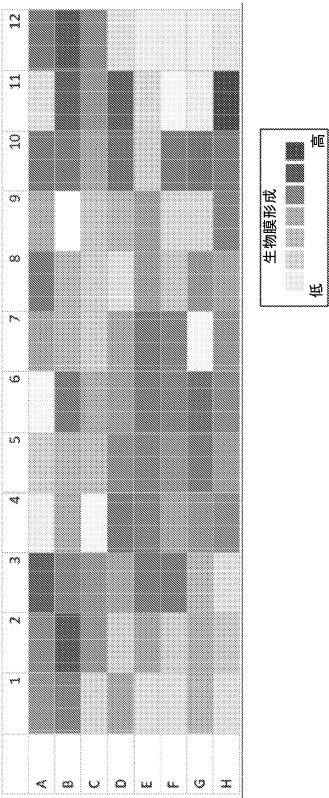
【図 2】

FIG. 2



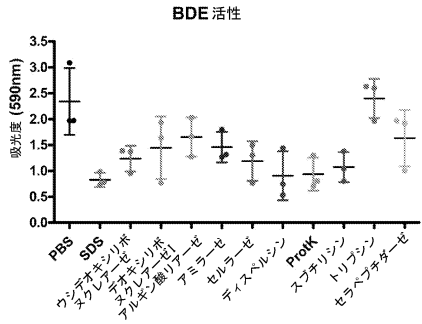
【図 3】

FIG. 3



【図 4】

FIG. 4



10

20

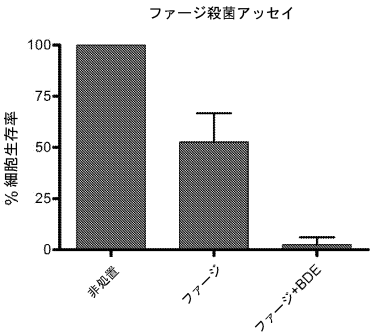
30

40

50

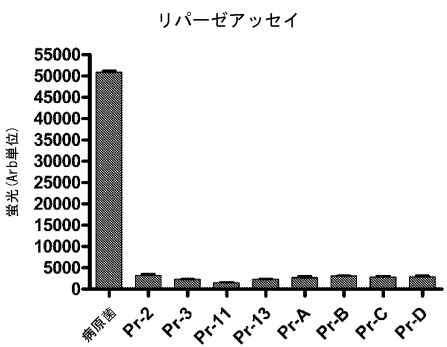
【 図 5 】

FIG. 5



【 図 6 】

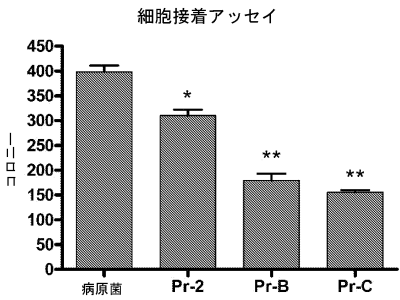
FIG. 6



10

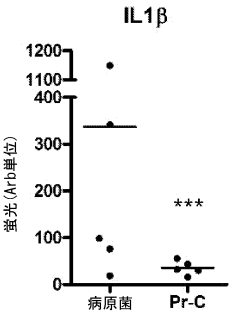
【 図 7 】

FIG. 7



【 図 8 A 】

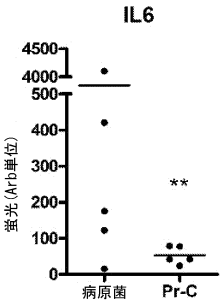
FIG. 8A



20

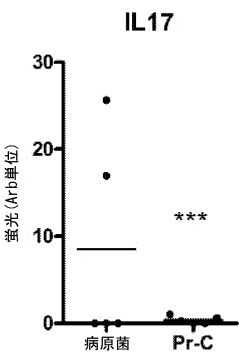
【 図 8 B 】

FIG. 8B



【 図 8 C 】

FIG. 8C



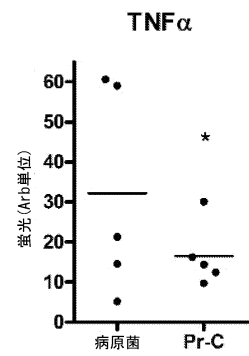
30

40

50

【 図 8 D 】

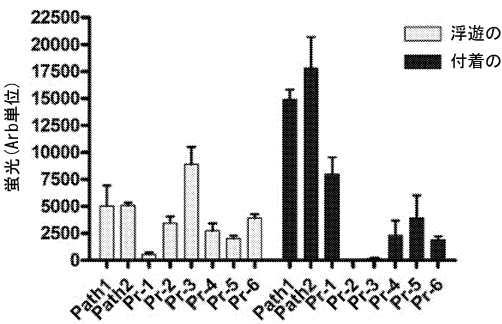
FIG. 8D



【 図 9 】

FIG. 9

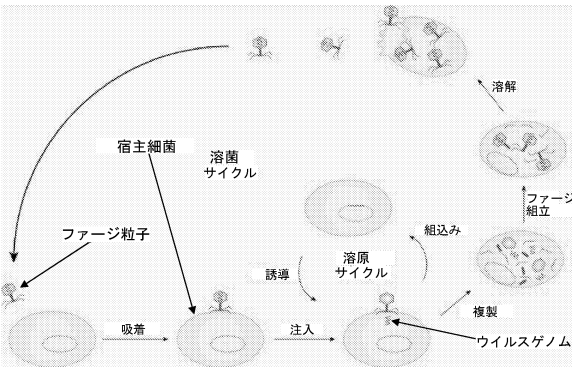
浮遊及び固着P. アクネスにおけるリパーゼ活性



10

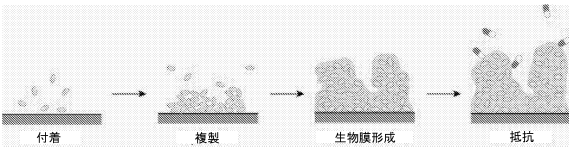
【 図 1 0 】

FIG. 10



【 図 1 1 】

FIG. 11



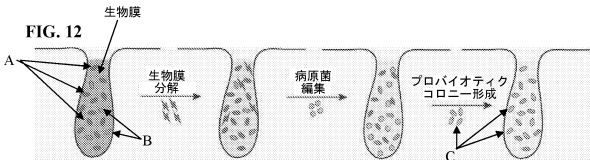
20

30

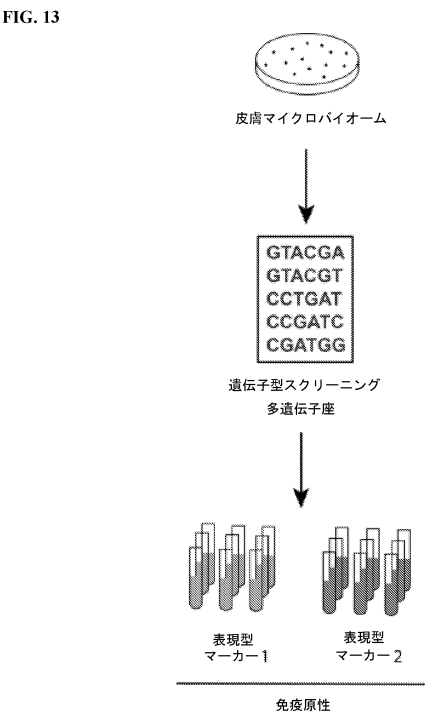
40

50

【図 1 2】



【図 1 3】

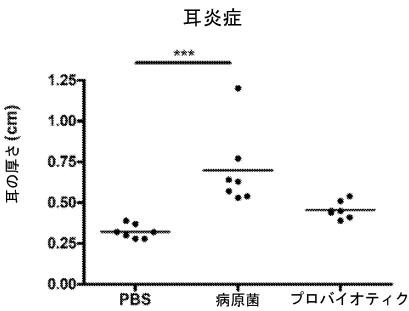


10

20

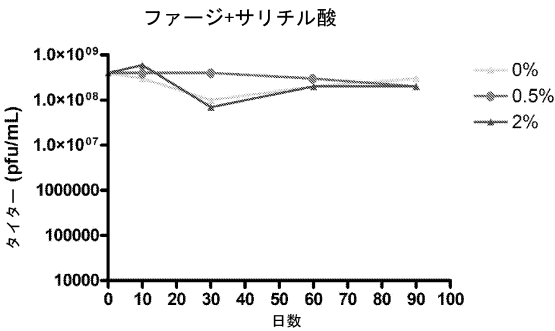
【図 1 4】

FIG. 14



【図 1 5】

FIG. 15



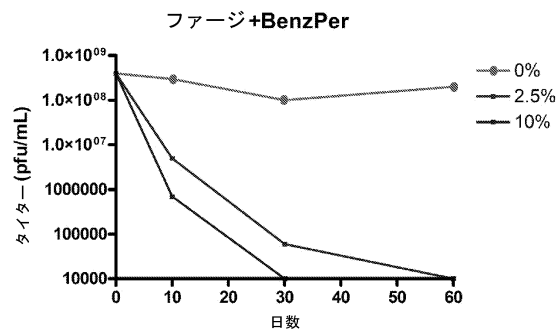
30

40

50

【図 16】

FIG. 16



10

【配列表】

0007595459000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	33/04 (2006.01)	A 6 1 K	33/04	
A 6 1 K	31/05 (2006.01)	A 6 1 K	31/05	
A 6 1 K	31/015 (2006.01)	A 6 1 K	31/015	
A 6 1 K	31/07 (2006.01)	A 6 1 K	31/07	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/47 (2006.01)	A 6 1 K	38/47	
A 6 1 K	38/48 (2006.01)	A 6 1 K	38/48	1 0 0
A 6 1 K	38/44 (2006.01)	A 6 1 K	38/44	
A 6 1 K	35/74 (2015.01)	A 6 1 K	35/74	Z
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	

ストリート・2058

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献

米国特許第09526738 (US, B2)
 特表2017-505820 (JP, A)
 特表2015-512255 (JP, A)
 特表2009-501018 (JP, A)
 特開2008-297241 (JP, A)
 国際公開第2016/130024 (WO, A1)
 韓国公開特許第10-2015-0141385 (KR, A)
 Front. Microbiol., 2017年, Vol.8:164, pp.1-11
 Clinical Microbiology Reviews, 2014年, Vol.27(3), pp.419-440
 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2014年, Vol.4, Article 178, pp.1-9
 Journal of Bacteriology, 2007年, Vol.189(11), pp.4161-4167
 mBio, Vol. 3, Issue 5, e-00279-12, 2012年, pp.1-13

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 35 / 0 0
 A 6 1 K 45 / 0 0
 A 6 1 K 38 / 0 0
 A 6 1 K 31 / 0 0
 A 6 1 K 33 / 0 0
 JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)
 Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)