

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成28年5月12日(2016.5.12)

【公表番号】特表2015-512255(P2015-512255A)

【公表日】平成27年4月27日(2015.4.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-028

【出願番号】特願2015-501822(P2015-501822)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	17/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 P	17/10	
A 6 1 K	39/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/713	

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月14日(2016.3.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ざ瘡菌の16S rDNAに基づく前記ざ瘡菌のRT6菌株を含む有効量のプロバイオティクスを含む、ざ瘡の治療に使用するための組成物。

【請求項2】

ざ瘡菌のRT6菌株を含む組成物。

【請求項3】

前記菌株が配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも95%の相同性を有する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

試料がざ瘡を引き起こすざ瘡菌の菌株を有するかどうかを判定するための方法であつて、前記方法は、

前記試料から細菌DNAを単離することと、

前記細菌DNAから16SリボソームDNAを増幅することと、

前記増幅されたDNA生成物を配列決定することと、

ざ瘡菌の菌株の10個の主要なリボタイプ(RT)のRT1～RT10(配列番号1～1

0) のうちの 1 個以上に基づいて前記 DNA をタイプ分類することと、  
を含み、前記タイプ分類が、前記試料が RT1 ~ RT10 のうちの 1 個以上を有するかどうかを判定することによって生じ、前記試料が RT4、RT5、RT7、RT8、RT9、または RT10 を有する場合、前記試料がざ瘡を引き起こすざ瘡菌の菌株を有する、方法。

#### 【請求項 5】

ざ瘡菌の菌株の 5 個の主要なマイクロバイオーム型のうちの 1 個以上に基づいて前記 DNA をタイプ分類することを含み、前記試料がマイクロバイオーム IV または V にタイプ分類された場合、前記試料がざ瘡を引き起こすざ瘡菌の菌株を有する、請求項 4 に記載の方法。

#### 【請求項 6】

試料がざ瘡を引き起こすざ瘡菌の菌株を有するかどうかを判定するための方法であって、前記方法が、

前記試料から細菌 DNA を単離することと、

1 個以上のプライマーセットを使用して前記 DNA を増幅することと、

前記増幅された DNA を、配列番号 29 ~ 32 および 82 ~ 434 のうちの少なくとも 1 個と少なくとも 95 % の相同性を有する配列の存在について解析することと、

を含み、配列番号 29 ~ 32 および 82 ~ 434 のうちの少なくとも 1 個と少なくとも 95 % の相同性を有する配列が前記試料に存在する場合、前記試料がざ瘡を引き起こすざ瘡菌の菌株を有する、方法。

#### 【請求項 7】

1 個以上のプローブを使用して前記増幅された DNA を検出することと、

前記プローブのシグナルを、遺伝子座 1 (配列番号 29 および 82 ~ 97 のうちの少なくとも 1 個と少なくとも 95 % の相同性を有する少なくとも 1 個の配列)、遺伝子座 2 (配列番号 30 および 98 ~ 186 のうちの少なくとも 1 個と少なくとも 95 % の相同性を有する少なくとも 1 個の配列)、遺伝子座 3 (配列番号 31 および 187 ~ 423 のうちの少なくとも 1 個と少なくとも 95 % の相同性を有する少なくとも 1 個の配列)、および / または遺伝子座 4 (配列番号 32 および 424 ~ 434 のうちの少なくとも 1 個と少なくとも 95 % の相同性を有する少なくとも 1 個の配列) の存在について解析することと、

を含み、遺伝子座 1 ~ 4 のうちの 1 個以上が前記試料に存在する場合、前記試料がざ瘡を引き起こすざ瘡菌の菌株を有する、請求項 6 に記載の方法。

#### 【請求項 8】

前記 1 個以上のプライマーセットのプライマーが、(遺伝子座 1 について) 配列番号 11、12、17、および 18、(遺伝子座 2 について) 配列番号 13、14、20、および 21、(遺伝子座 3 について) 配列番号 15、16、23、および 24、ならびに(遺伝子座 4 について) 配列番号 26 および 27 から選択される、請求項 6 または 7 に記載の方法。

#### 【請求項 9】

前記 1 個以上のプライマーセットのプライマーが、(遺伝子座 1 について) 配列番号 11、12、17、および 18、(遺伝子座 2 について) 配列番号 13、14、20、および 21、(遺伝子座 3 について) 配列番号 15、16、23、および 24、ならびに(遺伝子座 4 について) 配列番号 26 および 27 から選択され、前記 1 個以上のプローブが、(遺伝子座 1 について) 配列番号 19、(遺伝子座 2 について) 配列番号 22、(遺伝子座 3 について) 配列番号 25、および(遺伝子座 4 について) 配列番号 28 から選択される、請求項 7 に記載の方法。

#### 【請求項 10】

熱失活させたざ瘡菌の菌株、前記菌株の弱毒化されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、ざ瘡菌に起因するざ瘡の予防および / または治療のためのワクチンであって、前記菌株が、RT4 菌株、RT5 菌株、RT7 菌株、RT8 菌株、RT9 菌株、または RT10 菌株である、ワクチン。

**【請求項 1 1】**

前記熱失活させたざ瘡菌の菌株、弱毒化されたタンパク質、またはそれらの組み合わせが、遺伝子座 1（配列番号 29 および 82～97）、遺伝子座 2（配列番号 30 および 98～186）、遺伝子座 3（配列番号 31 および 187～423）、および遺伝子座 4（配列番号 32 および 424～434）のうちの少なくとも 1 個に特異的である、請求項 10 に記載のワクチン。

**【請求項 1 2】**

ざ瘡の個人化された治療に使用するためのファージを含む組成物であって、前記個人化された治療は、

対象に影響を与えているざ瘡の菌株を判定するステップ、および

R T 4 菌株、R T 5 菌株、R T 7 菌株、R T 8 菌株、R T 9 菌株、R T 10 菌株、マイクロバイオーム I 型、マイクロバイオーム I I 型、マイクロバイオーム I I I 型、マイクロバイオーム I V 型、マイクロバイオーム V 型、I B - 3 菌株を伴うマイクロバイオーム I 型、および／またはプロピオニバクテリウムフメルシイを特異的に対象とした有効量の少なくとも 1 個のファージを前記対象に投与するステップ、

を含む、組成物。

**【請求項 1 3】**

前記ファージが、PHL 113M01（配列番号 36）、PHL 111M01（配列番号 33）、PHL 082M00（配列番号 47）、PHL 060L00（配列番号 34）、PHL 067M10（配列番号 42）、PHL 071N05（配列番号 41）、PHL 112N00（配列番号 35）、PHL 037M02（配列番号 45）、PHL 085N00（配列番号 46）、PHL 115M02（配列番号 43）、PHL 085M01（配列番号 44）、PHL 114L00（配列番号 37）、PHL 073M02（配列番号 40）、PHL 010M04（配列番号 38）、および PHL 066M04（配列番号 39）から選択される、請求項 12 に記載の組成物。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

更に別の実施形態では、本発明は、対象におけるざ瘡を診断するためのキットを提供し、前述のキットは、配列番号 11～18、20、21、23、24、26、および 27 からなる群から選択される少なくとも 1 個のプライマー、配列番号 19、22、25、および 28 からなる群から選択される少なくとも 1 個のプローブ、および使用説明書を含む。

本発明は、例えば以下の項目も提供する。

（項目 1）

個人がざ瘡を有しているかどうかを判定する方法であって、

個人から皮膚試料を取得することと、

前記試料から細菌 DNA を単離することと、

前記試料中の 16S リボソーム DNA を増幅することと、

前記増幅された DNA 生成物を配列決定することと、

ざ瘡菌株の 10 個の主要なリボタイプ（R T）である R T 1～R T 10（配列番号 1～10）のうちの 1 個以上に基づいて、前記個人の DNA をタイプ分類することと、を含み、

前記タイプ分類が、前記個人が R T 1～R T 10 のうちの 1 個以上を有するかどうかを判定することによって生じ、前記個人が R T 4、R T 5、R T 7、R T 8、R T 9、または R T 10 を有する場合、前記個人がざ瘡を有すると診断される、方法。

(項目2)

前記個人がR T 4(配列番号4)、R T 5(配列番号5)、またはR T 8(配列番号8)を有する場合、前記個人がざ瘡を有すると診断される、項目1に記載の方法。

(項目3)

異なる種類のざ瘡を診断するための方法であって、  
対象から皮膚試料を取得することと、  
前記試料から細菌DNAを単離することと、  
前記試料中の16SリボソームDNAを増幅することと、  
前記増幅されたDNA生成物を配列決定することと、  
ざ瘡菌の菌株の5個の主要なマイクロバイオームのうちの1個以上に基づいて前記対象のDNAをタイプ分類することと、を含み、  
前記対象がマイクロバイオームIVまたはVにタイプ分類された場合、前記対象がざ瘡を有すると診断される、方法。

(項目4)

ざ瘡を迅速に診断するための方法であって、  
対象から皮膚試料を取得することと、  
前記試料から細菌DNAを単離することと、  
1個以上のプライマーセットを使用して前記DNAを増幅することと、  
配列番号29～32および82～434のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する配列の存在について、前記増幅されたDNAを解析することと、を含み、  
配列番号29～32および82～434のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する配列の存在がある場合、前記対象がざ瘡を有すると診断される、方法。

(項目5)

前記増幅されたDNAが、配列番号29～32および82～434のうちの少なくとも1個と少なくとも99%の相同性を有する配列の存在について解析され、配列番号29～32および82～434のうちの少なくとも1個と少なくとも99%の相同性を有する配列の存在がある場合、前記対象がざ瘡を有すると診断される、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記増幅されたDNAが、配列番号29～32および82～434のうちの少なくとも1個の存在について解析され、配列番号29～32および82～434のうちの少なくとも1個の存在がある場合、前記対象がざ瘡を有すると診断される、項目4に記載の方法。

(項目7)

ざ瘡を迅速に診断するための方法であって、  
対象から皮膚試料を取得することと、  
前記試料から細菌DNAを単離することと、  
1個以上のプライマーセットを使用して前記DNAを増幅することと、  
1個以上のプローブを使用して前記増幅されたDNAを検出することと、  
遺伝子座1(配列番号29および82～97のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する少なくとも1個の配列)、遺伝子座2(配列番号30および98～186のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する少なくとも1個の配列)、遺伝子座3(配列番号31および187～423のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する少なくとも1個の配列)、および/または遺伝子座4(配列番号32および424～434のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する少なくとも1個の配列)の存在について、前記プローブ信号を解析することと、を含み、

遺伝子座1～4のうちの1個以上が存在する場合、前記対象がざ瘡を有すると診断される、方法。

(項目8)

前記信号が、少なくとも99%の相同性に基づいて遺伝子座1、遺伝子座2、遺伝子座

3、および／または遺伝子座4の存在について解析される、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記信号が、100%の相同性に基づいて遺伝子座1、遺伝子座2、遺伝子座3、および／または遺伝子座4の存在について解析される、項目7に記載の方法。

(項目10)

前記プライマーセットのプライマーが、(遺伝子座1について)配列番号11、12、17、および18、(遺伝子座2について)配列番号13、14、20、および21、(遺伝子座3について)配列番号15、16、23、および24、ならびに(遺伝子座4について)配列番号26および27からなる群から選択される、項目4～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記プライマーセットのプライマーが、(遺伝子座1について)配列番号11、12、17、および18、(遺伝子座2について)配列番号13、14、20、および21、(遺伝子座3について)配列番号15、16、23、および24、ならびに(遺伝子座4について)配列番号26および27からなる群から選択され、前記プローブが、(遺伝子座1について)配列番号19、(遺伝子座2について)配列番号22、(遺伝子座3について)配列番号25、および(遺伝子座4について)配列番号28である、項目4～9のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

熱失活させたざ瘡菌の菌株、前記菌株の弱毒化されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、ざ瘡菌に起因するざ瘡の予防および／または治療のためのワクチンであって、前記菌株が、RT4菌株、RT5菌株、RT7菌株、RT8菌株、RT9菌株、またはRT10菌株である、ワクチン。

(項目13)

対象に影響を与えていたざ瘡菌の菌株の16S rDNA配列解析に基づき、前記対象に特異的であることが特定された、熱失活させたざ瘡菌の菌株、前記菌株の弱毒化されたタンパク質、またはそれらの組み合わせを含む、ざ瘡菌に起因するざ瘡の予防および／または治療のためのワクチン。

(項目14)

熱失活させたざ瘡菌の菌株、弱毒化されたタンパク質、またはそれらの組み合わせが、ざ瘡菌の菌株について特定された固有のゲノムの遺伝子座、領域、または配列のうちの少なくとも1個に特異的である、項目12または項目13に記載のワクチン。

(項目15)

熱失活させたざ瘡菌の菌株、弱毒化されたタンパク質、またはそれらの組み合わせが、遺伝子座1(配列番号29および82～97)、遺伝子座2(配列番号30および98～186)、遺伝子座3(31および187～423)、ならびに遺伝子座4(32および424～434)のうちの少なくとも1個に特異的である、項目12または項目13に記載のワクチン。

(項目16)

ざ瘡の個人化された治療のための方法であって、対象に影響を与えていたざ瘡菌の菌株を判定することと、少なくとも1個の検出されたざ瘡菌の菌株を対象とした活性成分を用いて前記対象を治療することとを含み、前記活性成分が、ざ瘡菌の特定の菌株を標的化する薬剤を含み、前記標的化薬剤が、ざ瘡と関連するざ瘡菌の菌株に対して特異的なゲノム要素を標的化する、小分子、アンチセンス分子、siRNA、生物製剤、抗体、およびそれらの組み合わせを含む、方法。

(項目17)

ざ瘡を治療するための方法であって、

ざ瘡菌の菌株の16S rDNAに基づいて健康なまたは正常な皮膚と関連する少なくとも1個のざ瘡菌の菌株を含む有効量のプロバイオティクスを投与することを含む、方法。

(項目18)

前記菌株が、R T 6 菌株である、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも95%の相同性を有する、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも99%の相同性を有する、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と100%の相同性を有する、項目17に記載の方法。

(項目22)

ざ瘡を治療するための方法であって、

健康なまたは正常な皮膚と関連するざ瘡菌の菌株によって生成される有効量の代謝産物を投与することを含み、

前記代謝産物が、細菌培養上清、細胞溶解物、タンパク質、核酸、脂質、および他の細菌分子からなる群から選択される、方法。

(項目23)

前記菌株が、R T 6 菌株である、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも95%の相同性を有する、項目22に記載の方法。

(項目25)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも99%の相同性を有する、項目22に記載の方法。

(項目26)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と100%の相同性を有する、項目22に記載の方法。

(項目27)

対象のざ瘡を治療するための方法であって、

前記対象がそれぞれ、R T 4、R T 5、R T 7、R T 8、R T 9、またはR T 10を有すると判定されたとき、R T 4、R T 5、R T 7、R T 8、R T 9、またはR T 10を特異的に標的化する有効量の薬剤を投与することを含む、方法。

(項目28)

前記薬剤の投与の前に、項目1、項目2、項目4、または項目7に記載の方法を実施することを更に含む、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記薬剤が、小分子、アンチセンス分子、s i R N A、生物製剤、抗体、またはそれらの組み合わせである、項目27または項目28に記載の方法。

(項目30)

健康なまたは正常な皮膚と関連するざ瘡菌のうちの少なくとも1個の菌株を含む、組成物。

(項目31)

前記菌株が、R T 6 菌株である、項目30に記載の組成物。

(項目32)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも95%の相同性を有する、項目30に記載の組成物。

(項目33)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と少なくとも99%の相同性を有する、項目30に記載の組成物。

(項目34)

前記菌株が、配列番号51、配列番号52、配列番号53、または配列番号54と100%の相同性を有する、項目30に記載の組成物。

(項目35)

I B - 3系のざ瘡を診断するための方法であって、  
対象から皮膚試料を取得することと、  
前記試料から細菌DNAを単離することと、  
1個以上のプライマーセットを使用して前記DNAを増幅することと、  
配列番号55～81のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する配列の存在について、前記増幅されたDNAを解析することと、  
配列番号55～81のうちの少なくとも1個と少なくとも95%の相同性を有する配列の存在がある場合、前記対象がI B - 3系のざ瘡を有すると診断される、方法。

(項目36)

ざ瘡の個人化された治療のための方法であって、対象に影響を与えていたるざ瘡の菌株(複数可)を判定することと、前記菌株(複数可)を特異的に対象とした有効量の少なくとも1個のファージを前記対象に投与することと、を含む、方法。

(項目37)

前記対象が、RT4菌株、RT5菌株、RT7菌株、RT8菌株、RT9菌株、および/またはRT10菌株を対象としたファージで治療される、項目36に記載の方法。

(項目38)

個人に有効量のファージを投与することを含む、マイクロバイオームI型のざ瘡を患う前記個人を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL113M01(配列番号36)、PHL111M01(配列番号33)、PHL082M00(配列番号47)、PHL060L00(配列番号34)、PHL067M10(配列番号42)、PHL071N05(配列番号41)、PHL112N00(配列番号35)、PHL037M02(配列番号40)、PHL085N00(配列番号46)、PHL115M02(配列番号43)、PHL085M01(配列番号44)、PHL114L00(配列番号37)、PHL010M04(配列番号38)、およびPHL066M04(配列番号39)からなる群から選択される、方法。

(項目39)

個人に有効量のファージを投与することを含む、IB-3菌株を伴うマイクロバイオームI型のざ瘡を患う前記個人を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL082M00(配列番号47)およびPHL071N05(配列番号41)からなる群から選択される、方法。

(項目40)

個人に有効量のファージを投与することを含む、マイクロバイオームII型のざ瘡を患う前記個人を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL113M01(配列番号36)、PHL060L00(配列番号34)、PHL112N00(配列番号35)、およびPHL085M01(配列番号44)からなる群から選択される、方法。

(項目41)

個人に有効量のファージを投与することを含む、マイクロバイオームIII型または優勢なRT8のざ瘡を患う前記個人を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL113M01(配列番号36)、PHL111M01(配列番号33)、PHL082M00(配列番号47)、PHL060L00(配列番号34)、PHL067M10(配列番号42)、PHL071N05(配列番号41)、PHL112N00(配列番号35)、PHL037M02(配列番号45)、PHL085N00(配列番号46)、PHL115M02(配列番号43)、PHL085M01(配列番号44)、PHL114L00(配列番号37)、PHL073M02(配列番号40)、PHL010M04(配列番号38)、およびPHL066M04(配列番号39)からなる群から選択される、方法。

(項目42)

個人に有効量のファージを投与することを含む、マイクロバイオームIV型のざ瘡を患う前記個人を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL113M01(配列番号36)、PHL111M01(配列番号33)、PHL082M00(配列番号47)、PHL060L00(配列番号34)、PHL067M10(配列番号42)、PHL071N05(配列番号41)、PHL112N00(配列番号35)、PHL037M02(配列番号45)、PHL085N00(配列番号46)、PHL115M02(配列番号43)、PHL085M01(配列番号44)、PHL114L00(配列番号37)、PHL073M02(配列番号40)、PHL010M04(配列番号38)、およびPHL066M04(配列番号39)からなる群から選択される、方法。

(項目43)

個人に有効量のファージを投与することを含む、マイクロバイオームV型のざ瘡を患う前記個人を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL113M01(配列番号36)、PHL111M01(配列番号33)、PHL082M00(配列番号47)、PHL060L00(配列番号34)、PHL067M10(配列番号42)、PHL071N05(配列番号41)、PHL112N00(配列番号35)、PHL037M02(配列番号45)、PHL085N00(配列番号46)、PHL115M02(配列番号43)、PHL085M01(配列番号44)、PHL114L00(配列番号37)、PHL073M02(配列番号40)、PHL010M04(配列番号38)、およびPHL066M04(配列番号39)からなる群から選択される、方法。

(項目44)

個人に有効量のファージを投与することを含む、プロピオニバクテリウムフメルシイと関連する病気を治療するための方法であって、前記ファージが、PHL113M01(配列番号36)、PHL111M01(配列番号33)、PHL082M00(配列番号47)、PHL067M10(配列番号42)、PHL071N05(配列番号41)、PHL085N00(配列番号46)、PHL085M01(配列番号44)、PHL114L00(配列番号37)、PHL073M02(配列番号40)、PHL010M04(配列番号38)からなる群から選択される、方法。

(項目45)

対象のざ瘡を診断するためのキットであって、

配列番号11～18、20、21、23、24、26、および27からなる群から選択される少なくとも1個のプライマーと、

使用説明書と、を含む、キット。

(項目46)

対象のざ瘡を診断するためのキットであって、

配列番号11～18、20、21、23、24、26、および27からなる群から選択される少なくとも1個のプライマーと、

配列番号19、22、25、および28からなる群から選択される少なくとも1個のプローブと、

使用説明書と、を含む、キット。