

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年1月24日(24.01.2019)



(10) 国際公開番号
WO 2019/017389 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 35/74 (2015.01) *C12N 1/20* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *C12Q 1/02* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C12Q 1/68* (2018.01)
A61P 37/06 (2006.01) *G01N 33/50* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/026922
- (22) 国際出願日: 2018年7月18日(18.07.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
62/533844 2017年7月18日(18.07.2017) US
- (71) 出願人: 学校法人慶應義塾(KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 本田 賢也(HONDA Kenya); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 新 幸二(ATARASHI Koji); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 成島 聖子(NARUSHIMA Seiko); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 須田 互(SUDA Wataru); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 服部 正平(HATTORI Masahira); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内

(54) Title: ANTI-BACTERIAL COMPOSITION AGAINST TH1 CELL-INDUCING BACTERIA

(54) 発明の名称: Th1細胞誘導性細菌に対する抗菌組成物

[図8]

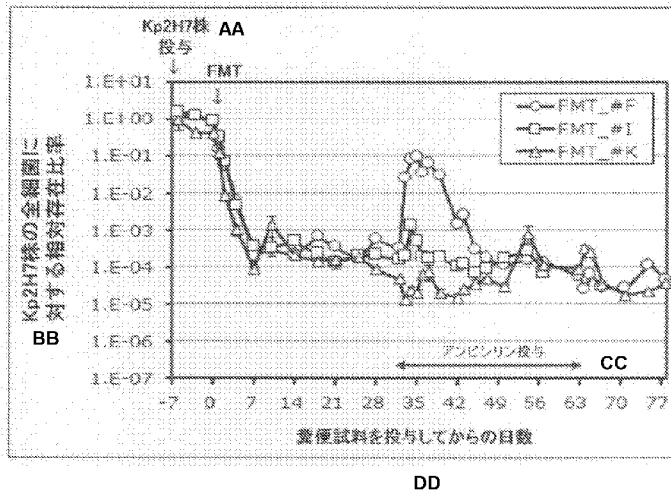


FIG. 8:
AA Kp2H7 strain administration
BB Relative survival ratio relative to total Kp2H&7-strain bacteria
CC Ampicillin administration
DD Number of days since administration of feces sample

(57) Abstract: With the aim of providing an anti-bacterial composition against oral bacteria, and the like, that induce proliferation or activation of Th1 cells in the intestinal tract, it was discovered that bacteria that restrict colonisation of the intestinal tract, and the like, by said oral bacteria, and the like, are among the intestinal flora. Moreover, the intestinal bacteria that restrict intestinal colonisation, and the like, by the oral bacteria, and the like, were successfully isolated.

(57) 要約: 腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する口腔細菌等に対する抗菌組成物を提供することを目的として、当該口腔細菌等の腸管への定着等を抑制する細菌が、腸内細菌叢の中にいることを見出した。さらに、口腔細菌等の腸内定着等を抑制する腸内細菌を、単離することに成功した。

Tokyo (JP). 古市 宗弘(FURUICHI Munehiro);
〒1608582 東京都新宿区信濃町 3 5 番地 慶
應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 河口 貴昭
(KAWAGUCHI Takaaki); 〒1608582 東京都新
宿区信濃町 3 5 番地 慶應義塾大学 医学部
内 Tokyo (JP). 水戸部 恵子(MITOBE Keiko);
〒1608582 東京都新宿区信濃町 3 5 番地 慶
應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人セントクレスト国際
特許事務所 (CENTCREST IP ATTORNEYS);
〒1040031 東京都中央区京橋 2 - 8 - 2 1
喜久家ビル9階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則5.2(a))

明 細 書

発明の名称： T h 1 細胞誘導性細菌に対する抗菌組成物

技術分野

[0001] 本発明は、平成27年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、革新的先端研究開発支援事業、ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域（研究開発課題名：「腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発」）委託事業に基づく研究成果として得られたものである。

[0002] 本発明は、腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌（以下、「T h 1細胞誘導性細菌」とも称する）に対する抗菌組成物に関する。また、本発明は、T h 1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防等するための、医薬組成物又は方法に関する。さらに、本発明は、T h 1細胞誘導性細菌に対して抗菌活性を有する腸内細菌に関する。また、本発明は、前記腸内細菌を特異的に検出するための物質を含む、T h 1細胞に起因する疾患を検査するための組成物に関する。さらに、本発明は、T h 1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防等するための医薬組成物を製造するための前記腸内細菌の使用に関する。

背景技術

[0003] 消化管や口腔等の粘膜には多様な常在細菌が存在し、全体としてフローラを形成している。常在菌フローラは、宿主の生理や健康維持に対して非常に大きな役割を果たしている。常在菌フローラの構成異常はD y s b i o s i sとよばれ、様々な疾患の原因となっていることが徐々に明らかになってきている。粘膜常在菌フローラの解明が進めば、様々な疾患に対する新たな疾病対策・治療開発に結びつく可能性が高いものの、その複雑さから詳細なメカニズムは十分明らかになっていない。

[0004] ヒトは毎日1.5Lほどの唾液を作り出し、飲み込んでいる。通常、唾液

に含まれる菌は（口腔内細菌）、腸管をただ単に通過するだけで、定着しない。しかし、ある状況では口腔内細菌が腸管に定着することがある。特にクローン病や、肝硬変、大腸がんにおいて、疾患発症の早期から、口腔内細菌の腸管定着が観察されることが報告されている。そして、定着した口腔内細菌が、疾患の病態に影響を与えることが知られている（非特許文献1～6）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開2018/084172

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Y. Chen et al., Scientific reports 6, 34055 (2016)

非特許文献2：D. Gevers et al., Cell host & microbe 15, 382-392 (2014)

非特許文献3：C. A. Lozupone et al., Cell host & microbe 14, 329-339 (2013)

非特許文献4：I. Vujkovic-Cvijin et al., Science translational medicine 5, 193ra191 (2013)

非特許文献5：N. Qin et al., Nature 513, 59-64 (2014)

非特許文献6：C. L. Sears, W. S. Garrett, Cell host & microbe 15, 317-328 (2014)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明において、腸管に定着することによってクローン病等を誘発する口腔内細菌を標的とする、クローン病等の疾患を治療、改善又は予防する組成

物等を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、前記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、先に、クローン病等の患者の口腔内細菌から、腸管に定着し、Th1細胞を誘導することによって、当該疾患の発症に関与する菌を、単離培養し、同定することに成功している（特許文献1）。

[0009] より具体的には、本発明者らは、あるクローン病患者由来唾液を無菌マウスに経口投与した結果、大腸においてインターフェロンガンマ（IFN- γ ）産生性CD4陽性T細胞（Th1細胞）が著増することを、見出している。

[0010] そして、このTh1細胞の増加が見られたマウスの腸内から、*Klebsiella pneumoniae*に属すると考えられるKp2H7株を単離培養することに成功している。さらに、クローン病患者の唾液由来の当該菌が、腸管に定着し、Th1細胞の増殖又は活性化を誘導することによって、腸炎の発症に関与していることも、明らかにしている。

[0011] また、ある潰瘍性大腸炎患者の唾液を無菌マウスに経口投与したところ、前述のクローン病患者同様に、大腸においてTh1細胞が顕著に誘導されることも見出している。さらに、Th1細胞を誘導する細菌を同定した結果、Kp2H7株とは別の株であり、*K. pneumoniae*の近縁種である*Klebsiella aeromobilis*に属するKa11E12株が、大腸でのTh1細胞の誘導に関与していることも、明らかにしている。

[0012] 今回、本発明者らは、Kp2H7株又はKa11E12株を、SPF（specific-pathogen-free）マウスに経口投与した場合、前記無菌マウスの場合と異なり、これら細菌株の腸内定着が認められないということを見出した。さらに、SPFマウスに抗生物質を投与することによって、これら細菌株が、当該マウスの腸管に定着できる場合があることも明らかにした。

[0013] そして、このような結果から、腸管には、Th1細胞誘導性細菌（Kp2

H7株及びKa11E12株等)の腸内定着を阻害する腸内細菌が存在しており、前記抗生物質投与によって、前記腸内細菌が腸管内から排除されることにより、当該細菌の腸内定着が可能となるということを、本発明者らは想定した。

[0014] そこで、ヒト腸内細菌において、Th1細胞誘導性細菌の腸内定着を抑制する細菌の同定を試みた。その結果、3人の健常人(#K、#F及び#I)由来の糞便試料から、各々68株、37株及び42株の腸内細菌株を単離培養し、また各菌株の16SrDNAの配列を決定することに成功した。さらに、これら細菌株投与によって、Th1細胞誘導性細菌の腸内定着が抑制されることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0015] すなわち、本発明は以下を提供するものである。

[1] 腸内細菌を有効成分として含有する、腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対する抗菌組成物。

[2] 前記腸内細菌が、配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、[1]に記載の抗菌組成物。

[3] 前記腸内細菌が、配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、[1]に記載の抗菌組成物。

[4] 前記腸内細菌が、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、[1]に記載の抗菌組成物。

[5] 前記腸内細菌が、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、[1]に記載

載の抗菌組成物。

[6] 医薬組成物である、[1]～[5]のうちのいずれか一項に記載の抗菌組成物。

[7] Th1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防するための医薬組成物である、[1]～[5]のうちのいずれか一項に記載の抗菌組成物。

[8] 腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して、抗菌作用を有する細菌。

[9] 配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[10] 配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[11] 配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[12] 配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[13] 腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌作用を有する細菌である、[9]～[12]のうちのいずれか一項に記載の細菌。

[14] [8]～[13]のうちのいずれか一項に記載の細菌を特異的に認識する抗体を含む、Th1細胞に起因する疾患を検査するための組成物。

[15] [8]～[13]のうちのいずれか一項に記載の細菌に特異的なヌクレオチド配列を検出するためのポリヌクレオチドを含む、Th1細胞に起因する疾患を検査するための組成物。

[16] [8]～[13]のうちのいずれか一項に記載の細菌を、対象に

摂取させ、該対象における T h 1 細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防する方法。

[17] T h 1 細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防するための医薬組成物を製造するための、[8]～[13]のうちのいずれか一項に記載の細菌の使用。

[0016] なお、後述の実施例に示すとおり、配列番号：1～68に記載の塩基配列は、健常人#K由来の糞便から単離された68の細菌株各々の16 rDNAの塩基配列であり、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列は、健常人#F由来の糞便から単離された37の細菌株各々の16 rDNAの塩基配列であり、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列は、健常人#I由来の糞便から単離された42の細菌株各々の16 rDNAの塩基配列である。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、T h 1 細胞誘導性細菌の腸管への定着等を抑制することによって、T h 1 細胞の増殖又は活性化の抑制、腸管内免疫の抑制が可能となり、ひいては、T h 1 細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防することが可能となる。また、本発明によれば、T h 1 細胞に起因する疾患を検査することも可能となる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]各種抗生物質を投与した後、K p 2 H 7 株を摂取させたS P F マウスにおける、当該菌株の腸内定着量の経時的変化についてq P C Rにより解析した結果を示す、グラフである。図中、「A m p」はアンピシリンを投与したS P F マウスを示し、「T y l」はタイロシンを投与したS P F マウスを示す。なお、グラフの横軸に完全に重なっている線は、抗生物質を投与しなかったマウス（コントロール）を示し、K p 2 H 7 株投与7日目以降、グラフの横軸に重なっている折れ線2本は、メトロニダゾールを投与したS P F マウス、スペクチノマイシンを投与したS P F マウスを各々示す。

[図2]各種抗生物質を投与した後、K a 1 1 E 1 2 株を摂取させたS P F マウ

スにおける、当該菌株の腸内定着量の経時的变化についてqPCRにより解析した結果を示す、グラフである。図中、「VCM」はバンコマイシンを投与したSPFマウスを示し、「TyI」はタイロシンを投与したSPFマウスを示す。なお、グラフの横軸に重なっている線は、抗生物質を投与しなかったマウス（コントロール）を示し、Ka11E12株投与7日目以降、グラフの横軸に重なっている折れ線は、メトロニダゾールを投与したSPFマウスを示す。

[図3]Kp2H7株を接種した無菌マウスへの、健常人（#K）由来の糞便試料投与実験の概要を示す、図である。図中、「ABPC」は、アンピシリン投与期間を示し、「MNZ」は、メトロニダゾール投与期間を示す。

[図4]Kp2H7株を接種した後、健常人（#K）由来の糞便試料を摂取させた無菌マウスにおける、Kp2H7株の腸内定着量の経時的变化についてqPCRにより解析した結果を示す、グラフである。図中、「FMT」は、糞便試料の投与日を示し、「ABPC」は、アンピシリン投与期間を示す。

[図5]Kp2H7株を接種した後、健常人（#F）由来の糞便試料を摂取させた無菌マウスにおける、Kp2H7株の腸内定着量の経時的变化についてqPCRにより解析した結果を示す、グラフである。図中、「FMT」は、糞便試料の投与日を示す。

[図6]Kp2H7株を接種した後、健常人（#I）由来の糞便試料を摂取させた無菌マウスにおける、Kp2H7株の腸内定着量の経時的变化についてqPCRにより解析した結果を示す、グラフである。図中、「FMT」は、糞便試料の投与日を示す。

[図7]Kp2H7株を接種した後、健常人（#K）由来の糞便試料を摂取させた無菌マウスにおける、Kp2H7株の腸内定着量の経時的变化についてqPCRにより解析した結果を示す、グラフである。図中、「FMT」は、糞便試料の投与日を示す。

[図8]図5～7に示したグラフを重ね合わせた図である。

[図9]Kp2H7株を接種した後、健常人糞便由来の菌カクテルを摂取させた

無菌マウスにおける、K p 2 H 7 株の腸内定着量の経時的変化を、C F Uにて示したグラフである。図中、「K__4 7 m i x」は、健常人# Kの糞便から単離された細菌株4 7種からなるカクテルを投与した無菌マウスを示し、「F__3 7 m i x」は、健常人# Fの糞便から単離された細菌株3 7種からなるカクテルを投与した無菌マウスを示し、「I__4 2 m i x」は、健常人# Iの糞便から単離された細菌株4 2種からなるカクテルを投与した無菌マウスを示し、「f e c e I」は健常人# I由来の糞便試料を投与した無菌マウスを示す。また、「F M T」は、菌カクテル又は糞便試料の投与日を示す。図中の表記については、図10においても同様である。

[図10] K p 2 H 7 株を接種した後、健常人糞便由来の菌カクテルを摂取させた無菌マウスにおける、K p 2 H 7 株の腸内定着量の経時的変化についてq P C Rにより解析した結果を示す、グラフである。

[図11] K p 2 H 7 株を接種して7日後に、健常人糞便由来の菌カクテルを摂取させた無菌マウスにおける、K p 2 H 7 株の腸内定着量の経時的変化を、C F Uにて示したグラフである。図中、「K__6 8 m i x」は、健常人# Kの糞便から単離された細菌株6 8種からなるカクテルを投与した無菌マウスを示す。図中の表記については、図12においても同様である。

[図12] K p 2 H 7 株を接種して7日後に、健常人糞便由来の菌カクテルを摂取させた無菌マウスにおける、K p 2 H 7 株の腸内定着量の経時的変化についてq P C Rにより解析した結果を示す、グラフである。

発明を実施するための形態

[0019] 後述の実施例において示すとおり、本発明者らによって、腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌の腸管への定着等が、腸内細菌によって抑制されることが明らかになった。

[0020] したがって、本発明は、腸内細菌を有効成分として含有する、腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌（T h 1細胞誘導性細菌）に対する抗菌組成物を提供する。

[0021] 先ず、当該組成物の抗菌作用の対象となる、腸管内でT h 1細胞の増殖又

は活性化を誘導する細菌について説明する。

[0022] (腸管内でTh1細胞を誘導する細菌)

本発明において、「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」は、通常ヒトの口腔内に存在しているが、腸管内に定着することにより、Th1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌である。好ましくは、*Klebsiella*に属し、より好ましくは、*Klebsiella pneumoniae*又は*Klebsiella aeromobilis*に属し、かつ腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌である。「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」は、好ましくは、抗菌剤の投薬により健常状態と比較して多様性が変化した腸内環境において、定着しやすい細菌である。また、大腸炎等により健常状態と比較して多様性が変化した腸内環境において、定着しやすい細菌でもある。

[0023] 「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」の具体例としては、特許文献1に記載のとおり、本発明者らによって、腸管内に定着するとTh1細胞の顕著な誘導が生じることが明らかになっている、*Klebsiella*に属するKp2H7株、Ka11E12株、34E1株、BAA-1705株、700603株又は40B3株が挙げられる。

[0024] なお、Kp2H7株、Ka11E12株、34E1株及び40B3株は、通常ヒトの口腔内に存在する細菌（口腔内細菌）である。また、BAA-1705株及び700603株も、通常ヒトの口腔内に存在する菌であるが、ヒトの尿において検出された細菌（尿中細菌）である。

[0025] また、これら菌株間において、大腸Th1細胞の誘導レベル及びゲノム配列を比較した結果、下記表1～10に示すとおり、本発明者らによって、Th1細胞の増殖又は活性化の誘導の誘導に関連する、機能が既に知られている64の遺伝子が見出されている。

[0026] したがって、本発明の「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」は、好ましくは、前記64の遺伝子が各々コードする下記タンパク質群から選択される少なくとも5のタンパク質をコードする遺伝子を保有し、

より好ましくは、下記タンパク質群から選択される少なくとも10のタンパク質をコードする遺伝子を保有し、さらに好ましくは、下記タンパク質群から選択される少なくとも20のタンパク質をコードする遺伝子を保有し、より好ましくは、下記タンパク質群から選択される少なくとも30のタンパク質をコードする遺伝子を保有し、さらに好ましくは、下記タンパク質群から選択される少なくとも50のタンパク質をコードする遺伝子を保有する。

[0027] タンパク質群：

マンノース-1-リン酸グアニルトランスフェラーゼ1 (Mannose-1-phosphate guanylyltransferase 1)

、

マルチホスホリル転移タンパク質 (Multiphosphoryl transfer protein)、

PTS系フルクトース特異的E11ABC構成タンパク質 (PTS system fructose-specific E11ABC component)、

ホスホマンノムターゼ/ホスホグルコムターゼ (Phosphomannomutase/phosphoglucosmutase)、

マンノシルフルクトース-リン酸合成酵素 (Mannosylfructose-phosphate synthase)、

3-オキソアシル [アシル輸送タンパク質] レダクターゼ FabG (3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase FabG)、

ラムノシル/マンノシルトランスフェラーゼ (rhamnosyl/mannosyltransferase)、

ガラクトール-1-リン酸5-デヒドロゲナーゼ (Galactitol-1-phosphate 5-dehydrogenase)、

ガラクトールパーミアーゼIIC構成タンパク質 (Galactitol permease IIC component)、

ガラクトール特異的ホストランスフェラーゼ酵素 IIB 構成タンパク質 (Galactitol-specific phosphotransferase enzyme IIB component)、
D-タガトース-1, 6-ビスリン酸アルドラーゼサブユニット GatZ (D-tagatose-1, 6-bisphosphate aldolase subunit GatZ)、
タガトース-6-リン酸キナーゼ (Tagatose-6-phosphate kinase)、
D-タガトース-1, 6-ビスリン酸アルドラーゼサブユニット GatY (D-tagatose-1, 6-bisphosphate aldolase subunit GatY)、
ガラクトールパーミアーズ IIC 構成タンパク質 (Galactitol permease IIC component)、
GDP-マンノース-依存性 α -(1-2)-ホスファチジルイノシトール マンノシルトランスフェラーゼ (GDP-mannose-dependent α -(1-2)-phosphatidylinositol mannosyltransferase)、
L-キシルロース/3-ケト-L-グロン酸キナーゼ (L-xylulose/3-keto-L-gulonate kinase)、
2-デヒドロ-3-デオキシグルコノキナーゼ (2-dehydro-3-deoxygluconokinase)、
莢膜グルカン合成酵素 (Capsular glucan synthase)、
3-オクタプレニル-4-ヒドロキシベンゾエートカルボキシリアーゼ パートナータンパク質 (3-octaprenyl-4-hydroxybenzoate carboxylase partner protein)、
2-オクタプレニルフェノールヒドロキシラーゼ (2-octaprenyl

l phenol hydroxylase)、
フェノール酸デカルボキシラーゼ サブユニットC (Phenolic acid decarboxylase subunit C)、
オキサロ酢酸デカルボキシラーゼβ鎖 (Oxaloacetate decarboxylase beta chain)、
アコニット酸ヒドラターゼ2 (Aconitate hydratase 2)、
推定アルドラーゼ LsrF (Putative aldolase LsrF)、
推定アセチルトランスフェラーゼ (Putative acetyltransferase)、
プロパンジオール利用タンパク質 PduA (Propanediol utilization protein PduA)、
推定グリコシルトランスフェラーゼ EpsF (Putative glycosyltransferase EpsF)、
ヘミン結合ペリプラズムタンパク質 HmuT前駆体 (Hemin-binding periplasmic protein HmuT precursor)、
タイコ酸排出ATP結合タンパク質 TagH (Teichoic acids export ATP-binding protein TagH)、
タイコ酸移行透過タンパク質 TagG (Teichoic acid translocation permease protein TagG)、
外膜タンパク質 TolC前駆体 (Outer membrane protein TolC precursor)、
多剤輸送体 EmrE (Multidrug transporter EmrE)、

マグネシウム及びコバルト排出タンパク質 CorC (Magnesium and cobalt efflux protein CorC)、
内膜タンパク質 YibH (Inner membrane protein YibH)、
アスパラギン酸／アラニン交換輸送体 (Aspartate／alanine antiporter)、
鉄エンテロバクチン受容体前駆体 (Ferric enterobactin receptor precursor)、
シグナル伝達ヒスチジーンプロテインキナーゼ BarA (Signal transduction histidine-protein kinase BarA)、
ヘモリシン輸送タンパク質 ShlB前駆体 (Hemolysin transporter protein ShlB precursor)、
オリゴペプチド輸送ATP結合タンパク質 OppD (Oligopeptide transport ATP-binding protein OppD)、
ヒ素ポンプ駆動ATPアーゼ (Arsenical pump-driving ATPase)、
推定抗シグマ因子アンタゴニスト (Putative anti-sigma factor antagonist)、
推定膜タンパク質 YdfK (Putative membrane protein YdfK)、
推定ヘモグロビン及びヘモグロビンヘパトグロビン結合タンパク質2前駆体 (Putative hemoglobin and hemoglobin-haptoglobin-binding protein 2 precursor)、
(2R) - 3 - スルホ乳酸デヒドロゲナーゼ (NADP (+)) ((2R) - 3 - sulfolactate dehydrogenase (NAD

P (+))) 、
ペプチダーゼE (Peptidase E) 、
オリゴペプチダーゼA (Oligopeptidase A) 、
ホスフィノトリシン N-アセチルトランスフェラーゼ (Phosphinothricin N-acetyltransferase) 、
推定2-ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼ YoaD (Putative 2-hydroxyacid dehydrogenase YoaD) 、
mRNAインターフェラーゼ RelE (mRNA interferase RelE) 、
一本鎖DNA特異的エクソヌクレアーゼ RecJ (Single-stranded-DNA-specific exonuclease RecJ) 、
チロシンリコンビナーゼ XerD_6 (Tyrosine recombinase XerD_6) 、
チロシンリコンビナーゼ XerD (Tyrosine recombinase XerD) 、
グルシトールオペロンリプレッサー (Glucitol operon repressor) 、
ギ酸塩ヒドロゲンリアーゼ転写活性因子 (Formate hydrogenlyase transcriptional activator) 、
HTH-タイプ転写制御因子 TdfR (HTH-type transcriptional regulator TdfR) 、
HTH-タイプ転写制御因子 CatM (HTH-type transcriptional regulator CatM) 、
転写制御タンパク質 tctD (Transcriptional regulatory protein tctD) 、
HTH-タイプ転写抑制因子 AseR (HTH-type transcriptional repressor AseR) 、

サイクリックd i -GMPホスホジエステラーゼ Y a h A (C y c l i c
d i -G M P p h o s p h o d i e s t e r a s e Y a h A)、
セリン-プロテインキナーゼ R s b W (S e r i n e - p r o t e i n
k i n a s e R s b W)、
繊維状赤血球凝集素 (F i l a m e n t o u s h e m a g g l u t i n i
n)、
ジヒドロプテロイン酸合成酵素 (D i h y d r o p t e r o a t e s y n
t h a s e)、
δ-アミノレブリン酸デヒドラターゼ (D e l t a - a m i n o l e v u l
i n i c a c i d d e h y d r a t a s e)、
好気呼吸制御タンパク質 A r c A (A e r o b i c r e s p i r a t i
o n c o n t r o l p r o t e i n A r c A)。

[0028]

[表1]

Gene	Organism	遺伝子カテゴリー	777-1111
K00911			Mannose 1-phosphate transferase 1
K11109			Methylphosphonate protein
K02770		フルクトース及び マンノース 代謝	PIS system fructose specific EP48C component
K15174			Phosphomannomutase-phosphoglucuronidase
K13008			Mannose-fructose-phosphate synthase
K00908			3-oxoacyl-CoA acyl-CoA: protein reductase FabG
K12905			thiamin:mannose:transferase
K00094			Galactose 1-phosphate 5-dehydrogenase
K02775			Galactose permease IC component
K02774			Galactose specific phosphotransferase enzyme BII component
K16134			D-tagalose 1,6-bisphosphate aldolase subunit GalZ
K00907		ガラクトース代謝	Tagalose 6-phosphatase kinase
K002507			D-tagalose-1,6-bisphosphate aldolase subunit GalY
K02776			Galactose permease IC component
K002506			GDP-mannose-dependent alpha-(1-2)-phosphatidylinositol mannosyltransferase
K00906			L-xylulose 3-keto 1-phosphate kinase
K00074			2-dehydro-3-deoxyglucosaminidase
K00703			Capnitol glyoxin synthase
A0A152J6515			3-oxo-4-hydroxybutyrate carboxylase partner protein
K12806			2-oxoglutarate hydroxylase
K03302			Phenolic acid decarboxylase subunit C
K03372			Oxaloacetate decarboxylase beta chain
K04603			Acetylaldehyde 2
A0A0260812			Prothionin aldolase 1 scf
K00625			Prothionin acetylase
P0A1C7			Propanoate utilization protein P3uA
A0A01440007			Prothionin glycosyltransferase f.puf

[0029]

[表2]

No.	Uniprot	弱 (Weak)		中間 (Medium)			強 (Strong)					
		2242	2552	KP.1	700721	13882	40B3	34E1	1705	11E12	700R03	ZH7
K00971												
K11189												
K02770												
K15778												
K13058												
K00068												
K12995												
K00094												
K02775												
K02774												
K16371												
K00002												
K06302												
K02775												
K08256												
K00000												
K00874												
K00703												
A0A1B2ACT5												
K16800												
K03182												
K01572												
K01682												
K00625												
A0A086R0I2												
P0A1C7												
A0A0H4WDF2												

[0030]

[表3]

Gene	Gene Symbol	Gene Name
K032016		Hemolysin-like protein Hml1 precursor
K096031		Tetrahic acid export ATP-binding protein Tach1
K096032		Tetrahic acid biosynthesis permease protein Tach3
K113340		Outer membrane protein YnfC precursor
K032031		Molybdenum cofactor biosynthesis protein YnfM
K061189		Magnesium and cobalt efflux protein CmcC
K037737		Inner membrane protein YnfH
K037005		Agarose-binding protein
K032014		Ferrous enterobactin receptor precursor
K030973		Sigma factor transduction histidine protein kinase Sata
	ABC transporter	Hemolysin-like protein Sml1 precursor
K113383		Chaperonin Hemolysin ATP-binding protein CpnC
K031531		Aerobically induced ATPase
K062749		Putative anti-sigma factor protease
K037150		Putative membrane protein YnfK
K160027		Putative hemoglobin and hemoglobin-haptoglobin-binding protein 2 precursor

[0031]

[表4]

No.	Uniprot	弱 (Weak)		中間 (Medium)			強 (Strong)					
		Z542	Z552	KP-1	700721	13882	40E3	34E1	1705	11E12	700603	2H7
K02016												
K03691												
K03692												
K12340												
K03297												
K06189												
K07797												
K07905												
K02014												
K20973												
	A0A0C7K0H.0											
K12583												
K01551												
K04749												
K07150												
K15887												

[0032]

[表5]

Accession	Accession	Accession
K004024	遺伝子カクシ	779-287
K004025		(34) 3-substrate dehydrogenase (NADP+)
K00414		Pyruvate E
K003823	アミノ酸代謝	Citropalmitate A
K006758		Protoporphyrin IX synthetase
		Plumbeo 2-hydroxyethyl ketone Ymo1

[0033]

[表6]

	弱 (Weak)	中間 (Medium)	強 (Strong)
KG56	2242	KP-1 700721	1705 11E12
K05004	2552	13882	4083 34E1
K05995			
K01414			
K03E23			
K00058			

[0034]

[表7]

Accession	Gene Name	Function
K06276		mRNA interference factor
K07463		Single-stranded (Mh)-specific phosphatase Psc1
K04763		Pyruvate carboxylase Xcc1, B
	ABAK TRCA2	Pyruvate carboxylase Xcc1
K07469		Glucocorticoid receptor
K11936		Formate hydroxylase transcription activator
		M14-type transcriptional regulator ToffR
P07774	ABAK TRF05	M14-type transcriptional regulator Caim
K07774		Transcriptional regulatory protein YnfJ
K01063		M14-type transcriptional repressor AzotK
K11244		Cyclic GMP phosphodiesterase YnfA
K04752		Serine protein kinase RsbW

[0035]

[表8]

K006	Umiprot	弱 (Weak)		中弱 (Medium)			強 (Strong)					
		2242	2552	KP-1	700721	13882	4083	34E1	1705	11E12	700603	2H7
K06718												
K07462												
K04763												
	AGAAC7KGA2											
K02462												
K15836												
	AGAAC7KEH5											
P0774												
K0774												
K03092												
K13244												
K04757												

[表9]

Gene	Subject	参照番号	7/17-1/17
K13173			Fumarate hydratase
K13174			Dihydroxyacetone synthase
K13182			Delta-aminolevulinic acid dehydratase
K0A370K51			Acidic respiratory control protein ACP

[0037]

[表10]

	弱 (Weak)	中間 (Medium)	強 (Strong)
6606	2242	KP-1	1705
K15125	2552	700721	11E12
K18974		13882	700803
K01638			247
A0A127MK51			

[0038] なお、これら表において、2242、2552、KP-1、700721

、13882、40B3、34E1、1705、11E12、700603及び2H7は、後述の2242株、BAA-2552株、KP-1株、700721株、13882株、40B3株、34E1株、BAA-1705株、Ka11E12株、700603株及びKp2H7株を各々示す。また、弱、中間及び強は、各菌株の腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する作用の程度を示す。

[0039] 表1は、前記大腸Th1細胞の誘導に関連する遺伝子において、炭水化物代謝に関連する遺伝子のアノテーション及び情報（KEGG又はUniProt）を示し、表2は、Klebsiellaに属する菌株における、大腸Th1細胞の誘導レベルの程度と、前記炭水化物代謝に関連する遺伝子の保有の程度とを示す。

[0040] 表3は、前記大腸Th1細胞の誘導に関連する遺伝子において、膜輸送に関連する遺伝子のアノテーション及び情報（KEGG又はUniProt）を示し、表4は、Klebsiellaに属する菌株における、大腸Th1細胞の誘導レベルの程度と、前記膜輸送に関連する遺伝子の保有の程度とを示す。

[0041] 表5は、前記大腸Th1細胞の誘導に関連する遺伝子において、アミノ酸代謝に関連する遺伝子のアノテーション及び情報（KEGG又はUniProt）を示し、表6は、Klebsiellaに属する菌株における、大腸Th1細胞の誘導レベルの程度と、前記アミノ酸代謝に関連する遺伝子の保有の程度とを示す。

[0042] 表7は、前記大腸Th1細胞の誘導に関連する遺伝子において、遺伝子制御に関連する遺伝子のアノテーション及び情報（KEGG又はUniProt）を示し、表8は、Klebsiellaに属する菌株における、大腸Th1細胞の誘導レベルの程度と、前記遺伝子制御に関連する遺伝子の保有の程度とを示す。

[0043] 表9は、前記大腸Th1細胞の誘導に関連する遺伝子において、表1～8以外のその他の遺伝子のアノテーション及び情報（KEGG又はUniProt）を示す。

ot)を示し、表10は、Klebsiellaに属する菌株における、大腸Th1細胞の誘導レベルの程度と、前記その他の遺伝子の保有の程度とを示す。

[0044] また、表1～10において、これらタンパク質は、特定のアミノ酸配列（KEGG又はUniProtのIDによって規定されるアミノ酸配列）をもって特定しているが、本発明にかかるタンパク質は、これら典型的なアミノ酸配列をもって特定されるタンパク質のみならず、機能的に活性なその誘導体、機能的に活性なそのフラグメント、その相同体、高ストリンジェンシー条件又は低ストリンジェンシー条件下で、このタンパク質をコードする核酸にハイブリダイズする核酸にコードされる変異体も含まれる。また、このような誘導体、フラグメント、相同体又は変異体には、前記特定のアミノ酸配列に対して、少なくとも60%（好ましくは70%、より好ましくは80%、さらに好ましくは90%、より好ましくは95%、特に好ましくは99%）の相同性を有するタンパク質が含まれる。

[0045] なお、配列（アミノ酸配列又はヌクレオチド（塩基）配列）の相同性又は同一性は、BLAST（Basic Local Alignment Search、基本ローカルアラインメント検索）のプログラム（Altschul et al. J. Mol. Biol., 215:403-410, 1990）を利用して決定することができる。該プログラムは、Karlin及びAltschulによるアルゴリズムBLAST（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:2264-2268, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:5873-5877, 1993）に基づいている。BLASTによって、配列間の相同性又は同一性を解析する場合には、例えば、米国国立生物学情報センター（NCBI）のBLAST等を利用して（例えば、デフォルト、すなわち初期設定のパラメータを用いて）決定することができる。

[0046] 表1及び2に示すとおり、本発明にかかるタンパク質には、マンノース、フルクトース又はガラクトースの代謝に関与するタンパク質が含まれる。し

たがって、「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」は、マンノースあるいはフルクトースあるいはガラクトース代謝に関与する遺伝子を発現していることが好ましい。

[0047] また、「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」は、好ましくは、*Klebsiella*に属し、莢膜（capsule）を形成せず、かつ腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌であり、より好ましくは、*Klebsiella pneumoniae*に属し、莢膜を形成せず、外膜小胞（OMV）又はOMV様構造体を産生し、かつ腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌である。

[0048] また、「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」は、好ましくは、*Klebsiella*に属し、鞭毛を有する細菌であり、また好ましくは、*Klebsiella*に属し、TLR5への刺激性を有する細菌である。

[0049] 本発明の「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」として、上記のとおり、典型的には、*Klebsiella*に属するKp2H7株、Ka11E12株、34E1株、BAA-1705株、700603株、40B3株が挙げられる。これらの中で、より好ましくは、Kp2H7株又はKa11E12株であり、特に好ましくは、Kp2H7株である。なお、これら細菌の詳細については、表11を参照のほど。

[0050]

[表11]

徳名	入手先	入手元情報	登録番号
KCTC2242	KCTC	http://kctc.kribb.re.kr/English/SearchView.aspx?sn=2242	NCBI Taxonomy ID: 1049565
BAA-2552	ATCC	https://www.atcc.org/Products/All/BAA-2552.aspx	NCBI Taxonomy ID: 507522
KP-1	---	---	NCBI Taxonomy ID: 1365186
700721	ATCC	https://www.atcc.org/Products/All/700721.aspx	NCBI Taxonomy ID: 272620
13882	JCM	https://www.atcc.org/Products/All/13882.aspx	NCBI Taxonomy ID: 1913574
40E33	---	---	SAMD00083913
34E1	---	---	SAMD00083911
BAA-1705	ATCC	https://www.atcc.org/Products/All/BAA-1705.aspx	NCBI Taxonomy ID: 1276652
Ka11E12	---	---	SAMD00083912
700603	ATCC	https://www.atcc.org/Products/All/700603.aspx	NCBI Taxonomy ID: 1276653
Kp2H7	---	---	SAMD00083910

[0051] *Klebsiella*に属する細菌、*Klebsiella aeromobilis*に属する細菌、*Klebsiella pneumoniae*

に属する細菌、K p 2 H 7 株、K a 1 1 E 1 2 株、3 4 E 1 株、B A A - 1 7 0 5 株、7 0 0 6 0 3 株、4 0 B 3 株は、例えば、1 6 S r R N A をコードするヌクレオチド配列（1 6 S r D N A の塩基配列等）を決定することによって同定することができる。また、これら細菌に特異的なヌクレオチド配列等を指標として同定することもできる。なお、K p 2 H 7 株又はK a 1 1 E 1 2 株に特異的なヌクレオチド配列として、特に制限はないが、好ましくは、K p 2 H 7 株又はK a 1 1 E 1 2 株は有するが、これら株と同じくK l e b s i e l l a に属するB A A - 2 5 5 2 株及び7 0 0 7 2 1 株においては認められないヌクレオチド配列（より好ましくは、B A A - 2 5 5 2 株、K C T C 2 2 4 2 株、K P - 1 株、7 0 0 7 2 1 株及び1 3 8 8 2 株においては認められないヌクレオチド配列）が、挙げられる。

[0052] なお、7 0 0 7 2 1 株、1 3 8 8 2 株、K P - 1 株、B A A - 2 5 5 2 株及びK C T C 2 2 4 2 株は、K . p n e u m o n i a e 株であるが、腸管内でT h 1 細胞の増殖又は活性化を誘導する作用は弱い又は中程度である（これらの菌については、表 1 ~ 1 1 及び特許文献 1 参照）。

[0053] また、本発明の「腸管内でT h 1 細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」としては、K p 2 H 7 株、K a 1 1 E 1 2 株、3 4 E 1 株、B A A - 1 7 0 5 株、7 0 0 6 0 3 株又は4 0 B 3 株の1 6 S r R N A をコードするヌクレオチド配列と9 0 % 以上（9 1 % 以上、9 2 % 以上、9 3 % 以上、9 4 % 以上、9 5 % 以上、9 6 % 以上、9 7 % 以上、9 8 % 以上、9 9 % 以上）の同一性を有するヌクレオチド配列からなるD N A を含有する細菌が挙げられ、また、K p 2 H 7 株、K a 1 1 E 1 2 株、3 4 E 1 株、B A A - 1 7 0 5 株、7 0 0 6 0 3 株又は4 0 B 3 株に特異的なヌクレオチド配列と7 0 % 以上（好ましくは8 0 % 以上、より好ましくは8 5 % 以上、さらに好ましくは9 0 % 以上、より好ましくは9 5 % 以上（9 6 % 以上、9 7 % 以上、9 8 % 以上、9 9 % 以上））の相同性又は同一性を有するヌクレオチド配列からなるD N A を含有する細菌も挙げられる。

[0054] 本発明において、「T h 1 細胞」とは、C D 4 陽性のヘルパーT細胞（T

h細胞)の亜群であり、細胞性免疫を増強させる細胞を意味する。また、「Th1細胞の活性」とは、該細胞によるTh1サイトカイン(IFN- γ 等)の産生、該サイトカインによるマクロファージ、細胞傷害性T細胞(CTL)等の細胞の活性化、該活性化による細胞性免疫の増強を含む意味である。さらに、「Th1細胞の増殖又は活性化の誘導」とは、Th1細胞の増殖又は活性化に至る、ナイーブT細胞からTh1細胞への分化誘導も含む意味である。

[0055] 腸管内におけるTh1細胞を増殖又は活性化を誘導する作用は、Th1細胞特異的なマーカー(例えば、CD4及びIFN- γ)を定量的に検出することによって、評価することができる。かかる定量的な検出は、公知の手法によって行うことができ、例えば、フローサイトメトリー、イメージングサイトメトリー、ELISA法、ラジオイムノアッセイ、免疫組織化学的染色法、免疫沈降法、イムノブロットティング、抗体アレイ解析法等の抗体を用いて検出する方法(免疫学的手法)によって行うことができる。

[0056] 任意の菌等が、腸管内におけるTh1細胞を増殖又は活性化を誘導する作用を有しているか否かは、例えば、フローサイトメトリーによって検出された腸管内におけるCD4+TCR β +T細胞における、IFN- γ +細胞の割合が、10%以上であった場合に、前記菌等が、腸管内におけるTh1細胞を増殖又は活性化を誘導する作用を有していると判定することができる(25%以上であった場合に、前記菌等が、腸管内におけるTh1細胞を増殖又は活性化を誘導する作用を有していると判定することが好ましく、30%以上であった場合に、前記菌、物質等が、腸管内におけるTh1細胞を増殖又は活性化を誘導する作用を有していると判定することがより好ましい)。

[0057] 次に、本発明の抗菌組成物の有効成分として含まれる、腸内細菌について説明する。

[0058] (腸内細菌)

本発明において、抗菌組成物の有効成分として含まれる腸内細菌は、腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌作用を有する

- 。
- [0059] 本発明において、「抗菌活性」とは、細菌の活動を抑制する活性、より具体的には、細菌の増殖若しくは定着を抑制し、又は細菌死滅させる活性を意味する。
- [0060] 「腸内細菌」とは、動物の腸管内に存在する細菌を意味する。また、かかる細菌が存在する動物としては、ヒト、非ヒト動物（マウス、ラット、サル、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、カモ、ダチョウ、アヒル、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター等）が挙げられるが、これら動物の中では、ヒトが好ましい。
- [0061] 本発明において「腸内細菌」は、1株の細菌であってもよく、複数株の細菌から構成される細菌株の混合物であってもよい。なお、複数株の細菌から構成される場合には、そのうちの少なくとも1の細菌株がTh1細胞誘導性細菌に対する抗菌活性を有していることが望ましい。また、そのような場合、前記複数株の細菌には、前記抗菌活性を有していない細菌株であっても、前記抗菌活性を有している細菌株の当該活性を増強する作用を有する細菌株、前記抗菌活性を有している細菌株の増殖を維持する作用を有する細菌株、前記抗菌活性を阻害する細菌に対して当該阻害活性を抑制する作用を有する細菌株が含まれていてもよい。
- [0062] 本発明において「腸内細菌」としては、例えば、配列番号：1～147のうちいずれかに記載の塩基配列若しくは当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌、配列番号：1～68のうちいずれかに記載の塩基配列若しくは当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌、配列番号：69～105のうちいずれかに記載の塩基配列若しくは当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌、又は配列番号：106～147のうちいずれかに記載の塩基配列若しくは当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNA

を有する、少なくとも1の細菌が挙げられる。

[0063] なお、本発明の腸内細菌における「少なくとも70%の同一性」とは、各塩基配列に対する同一性が、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上（例えば、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上）、より好ましくは95%以上（例えば、96%以上、97%以上、98%以上）、特に好ましくは99%以上である。

[0064] 本発明において、配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」として、好ましくは、それら腸内細菌群の内の少なくとも15の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも30の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも75の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも120の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも135の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも140の細菌であり、さらに好ましくは、配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを、各々有する147の腸内細菌であり、特に好ましくは、配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列からなるDNAを各々有する147の細菌である。

[0065] 本発明において、配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」として、好ましくは、それら腸内細菌群の内の少なくとも7の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも15の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも35の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも60の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも65の細菌でありより好ましくは、配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有す

る塩基配列からなるDNAを、各々有する68の腸内細菌であり、特に好ましくは、配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列からなるDNAを各々有する68の細菌である。また、配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」としては、アンピシリンに対して抵抗性を有していることが望ましい。また、後述の実施例に示すとおり、配列番号：1～46のうちのいずれかに記載の塩基配列若しくは当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを、各々有する46の細菌も、本発明において好適に用いられる。

[0066] 本発明において、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」として、好ましくは、それら腸内細菌群の中の少なくとも4の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の中の少なくとも8の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の中の少なくとも19の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の中の少なくとも30の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の中の少なくとも33の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の中の少なくとも35の細菌であり、さらに好ましくは、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを、各々有する37の腸内細菌であり、特に好ましくは、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列からなるDNAを各々有する37の細菌である。また、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」としては、アンピシリンに対して感受性を有していることが望ましい。

[0067] 本発明において、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」として、好ましくは、それら腸内細菌

菌群の内の少なくとも4の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも9の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも22の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも34の細菌であり、さらに好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも39の細菌であり、より好ましくは、前記腸内細菌群の内の少なくとも41の細菌であり、さらに好ましくは、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを、各々有する42の腸内細菌であり、特に好ましくは、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列からなるDNAを各々有する42の細菌である。また、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも70%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する「腸内細菌」としては、アンピシリンに対して感受性を有していることが望ましい。

[0068] また、本発明において、「腸内細菌」の一態様としては、後述の実施例において示すとおり、スペクチノマイシンからなる群から選択される少なくとも一の化合物に対する抵抗性、及び／又は、アンピシリン、タイロシン及びクロロホルムからなる群から選択される少なくとも一の化合物に対する感受性を示す腸内細菌が挙げられる。また、別の態様として、メトロニダゾールに対する抵抗性、及び／又は、バンコマイシン及びタイロシンからなる群から選択される少なくとも一の化合物に対する感受性を示す腸内細菌が挙げられる。

[0069] <抗菌組成物及び医薬組成物>

本発明の組成物は、前述の腸内細菌を含むものであればよく、当該細菌は、生菌であってもよく、死菌体であってもよい。また、組成物を複合して用いることができ、結果として併用して摂取又は吸収される場合（併用組成物の場合）、前述の腸内細菌は2種以上の組成物の中に分けて存在することもできる。

- [0070] 本発明の組成物は、医薬組成物、飲食品（動物用飼料を含む）、あるいは研究目的（例えば、インビトロやインビボの実験）に用いられる試薬の形態であり得る。
- [0071] 本発明の組成物は、腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌の腸管内におけるTh1細胞の誘導及び免疫を抑制するため、Th1細胞に起因する疾患の治療、予防又は改善のための医薬組成物、飲食品として、好適に用いられる。
- [0072] 本発明の組成物は、公知の製剤学的方法により製剤化することができる。例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、液剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、フィルムコーティング剤、ペレット剤、トローチ剤、舌下剤、咀嚼剤、バッカル剤、ペースト剤、シロップ剤、懸濁剤、エリキシル剤、乳剤、塗布剤、軟膏剤、硬膏剤、パップ剤、経皮吸収型製剤、ローション剤、吸引剤、エアゾール剤、注射剤、坐剤等として、経口的、非経口的（例えば、腸管内、筋肉内、静脈内、気管内、鼻内、経皮、皮内、皮下、眼内、腔、腹腔内、直腸若しくは吸入）、又はこれらの複数の組み合わせからなる経路による投与用に使用することができる。
- [0073] これら製剤化においては、薬理学上若しくは飲食品として許容される担体、具体的には、滅菌水、生理食塩水、緩衝液、培地、植物油、溶剤、基剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、芳香剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤、希釈剤、等張化剤、無痛化剤、増量剤、崩壊剤、緩衝剤、コーティング剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤あるいはその他の添加剤等と適宜組み合わせることができる。
- [0074] また、これら製剤化においては、腸管内におけるTh1細胞の増殖又は活性化及び免疫をより効率的に抑制する等の観点から、特に経口投与を目的とする製剤においては、本発明の組成物を腸管内に効率良く送達することを可能にする組成物と組み合わせてもよい。このような腸管内への送達を可能とする組成物については特に制限されることなく、公知の組成物を適宜採用することができる。例えば、pH感受性組成物、腸管までの放出を抑制する組成

物（セルロース系ポリマー、アクリル酸重合体及び共重合体、ビニル酸重合体及び共重合体等）、腸管粘膜特異的に接着する生体接着性組成物（例えば、米国特許第6,368,586号明細書に記載のポリマー）、プロテアーゼ阻害剤含有組成物、腸管内酵素によって特異的に分解される組成物）が挙げられる。

[0075] また、本発明の抗菌組成物を医薬組成物として用いる場合には、T h 1細胞に起因する疾患の治療、予防又は改善に用いられる公知の物質（例えば、抗炎症剤、免疫抑制剤）を更に含んでもよく、またかかる物質と併用してもよい。

[0076] 本発明の組成物を飲食品として用いる場合、当該飲食品は、例えば、健康食品、機能性食品、特定保健用食品、栄養機能食品、機能性表示食品、栄養補助食品、病者用食品、あるいは動物用飼料であり得る。飲食品の具体例としては、発酵飲料、油分を含む製品、スープ類、乳飲料、清涼飲料水、茶飲料、アルコール飲料、ドリンク剤、ゼリー状飲料等の液状食品、炭水化物含有食品、畜産加工食品、水産加工食品；野菜加工食品、半固形状食品、発酵食品、菓子類、レトルト製品、電子レンジ対応食品等が挙げられる。さらには、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、液状、ペースト状又はゼリー状に調製された健康飲食品も挙げられる。なお、本発明における飲食品の製造は、当該技術分野に公知の製造技術により実施することができる。当該飲食品においては、T h 1疾患に起因する疾患の改善又は予防に有効な成分（例えば、栄養素等）を添加してもよい。また、当該改善等以外の機能を発揮する他の成分あるいは他の機能性食品と組み合わせることによって、多機能性の飲食品としてもよい。

[0077] 本発明の組成物の製品（医薬品、飲食品、試薬）又はその説明書は、T h 1細胞の増殖若しくは活性化を抑制する、又はT h 1細胞に起因する疾患を治療、改善若しくは予防するために用いられる旨の表示を付したものであり得る。また、飲食品に関しては、形態及び対象者等において一般食品との区別がつくよう、保健機能食品（特定保健用食品、栄養機能食品、機能性表示

食品)として健康機能の表示を、本発明の組成物の製品等に付したものであり得る。ここで「製品又は説明書に表示を付した」とは、製品の本体、容器、包装等に表示を付したことを、あるいは製品の情報を開示する説明書、添付文書、宣伝物、その他の印刷物等に表示を付したことを意味する。また、本発明の組成物は、キットの態様であってもよい。

[0078] また、上述のとおり、本発明の腸内細菌等を用い、公知の製剤化技術により、医薬組成物を製造することができる。したがって、本発明は、T h 1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防するための医薬組成物を製造するための、本発明の腸内細菌等の使用をも提供する。

[0079] <腸管内でT h 1細胞を誘導する細菌に対して、抗菌活性を有する細菌>
本発明に関しては、図1に示すとおり、K p 2 H 7株をS P Fマウスに経口投与した場合、K p 2 H 7株の腸内定着は認められなかった。しかしながら、アンピシリン又はタイロシンをS P Fマウスに投与することによって、K p 2 H 7株はマウス腸内に定着できるようになることが明らかになった。一方、メトロニダゾール又はスペクチノマイシンをS P Fマウスに投与しても、K p 2 H 7株の腸内定着は生じないことも、本発明者らによって見出された。

[0080] また、無菌マウスにK p 2 H 7株を経口投与し、さらにヒト(健常人)の糞便試料を摂取させた結果、図2及び3に示すとおり、前記S P Fマウス同様に、K p 2 H 7株の腸内定着は認められなかった。しかしながら、ヒトの糞便を終濃度3%のクロロホルムにて処理した試料を摂取させた場合においては、K p 2 H 7株はマウス腸内に定着できるようになることが明らかになった。一方、前記S P Fマウス同様に、メトロニダゾールを無菌マウスに投与しても、K p 2 H 7株の腸内定着は生じないことも、本発明者らによって見出された。すなわち、腸内細菌において、腸管内でT h 1細胞を誘導する細菌の定着等を抑制する細菌が存在することも、本発明者らによって初めて明らかとなった。

[0081] したがって、本発明は、腸管内においてT h 1細胞の増殖又は活性化を誘

導する細菌に対して抗菌活性を有する細菌を提供する。かかる細菌としては、前記抗菌作用を有していればよく、例えば、上述の腸内細菌が挙げられる。

[0082] なお、細菌が前記抗菌作用を有しているかは、例えば、後述の実施例に記載の方法又はスクリーニング方法を用い、評価することができる。

[0083] <Th1細胞に起因する疾患の治療方法等>

本発明は、上述の抗菌組成物若しくは医薬組成物、又はそれらの有効成分となる上述の腸内細菌、前述の抗菌活性を有する細菌（以下、「本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等」とも総称する）を、対象に摂取させることを特徴とする、対象におけるTh1細胞の増殖若しくは活性化を抑制する方法、該対象における免疫を抑制する方法、又は該対象におけるTh1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防する方法をも提供するものである。

[0084] 本発明において、「Th1細胞に起因する疾患」とは、Th1細胞の増殖又は活性化によって誘発された疾患を意味し、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患といった慢性炎症性腸疾患等）、1型糖尿病、関節リウマチ、実験的免疫性脳炎（EAE）、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、慢性炎症性疾患が挙げられる。また、本発明において抑制される「免疫」には、粘膜免疫（腸管免疫等）のみならず、全身免疫も含まれる。さらに、細胞性免疫のみならず、液性免疫も含まれる。

[0085] 本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等は、ヒトを含む動物を対象として使用することができるが、ヒト以外の動物としては特に制限はなく、種々の家畜、家禽、ペット、実験用動物等を対象とすることができる。

[0086] また、本発明の腸内細菌等の摂取対象としては、Th1細胞に起因する疾患の発症の如何を問わず、Th1細胞誘導性細菌を保有する動物が挙げられる。また予防の観点からは、該細菌を保有していない又はその保有の疑いのある動物に、本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等を摂取させてもよい。

[0087] 本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等の摂取方法としては、特に

制限はなく、経口投与であってもよく、また非経口投与（例えば、腸管内への投与）であってもよいが、経口投与である場合には、本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等の効果をより向上させるという観点から、本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等の摂取対象は、プロトンポンプ阻害剤（P P I）等の摂取により胃酸の産生を減少させておくことが好ましい。

[0088] また、本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等を摂取させる場合、その摂取量は、対象の年齢、体重、疾患の症状、健康状態、組成物の種類（医薬品、飲食品等）、摂取方法等に応じて、当業者であれば適宜選択することができる。

[0089] < T h 1 細胞に起因する疾患の検査用組成物 >

上述の通り、本発明において、 T h 1 細胞誘導性細菌が腸管に定着等することを抑制し得る腸内細菌の存在が明らかになった。そのため、当該腸内細菌の存在を検出することにより、 T h 1 細胞に起因する疾患を検査することが可能となる。

[0090] したがって、本発明は、以下の T h 1 細胞に起因する疾患を検査するための組成物を提供する。

[0091] 本発明の腸内細菌等を特異的に認識する抗体を含む、 T h 1 細胞に起因する疾患を検査するための組成物。

[0092] 本発明の腸内細菌等に特異的なヌクレオチド配列を検出するためのポリヌクレオチドを含む、 T h 1 細胞に起因する疾患を検査するための組成物。

[0093] 本発明において、「本発明の腸内細菌等を特異的に認識する抗体」は、該細菌を特異的に認識し得る限り、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよく、また抗体の機能的断片（例えば、 F a b、 F a b'、 F (a b') 2、可変領域断片 (F v)、ジスルフィド結合 F v、一本鎖 F v (s c F v)、 s c (F v) 2、ダイアボディー、多特異性抗体、又はこれらの重合体）であってもよい。本発明の抗体は、ポリクローナル抗体であれば、抗原（本発明の腸内細菌等に由来するポリペプチド、ポリヌクレオチド、糖鎖、脂質等）で免疫動物を免疫し、その抗血清から、従来の手

段（例えば、塩析、遠心分離、透析、カラムクロマトグラフィーなど）によって、精製して取得することができる。また、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法や組換えDNA法によって作製することができる。

[0094] また、本発明の検査に用いる抗体としては、標識物質を結合させた抗体を使用することができる。当該標識物質を検出することにより、本発明の腸内細菌等又は該細菌に由来する物質に結合した抗体量を直接測定することが可能である。標識物質としては、抗体に結合することができ、化学的又は光学的方法に検出できるものであれば特に制限されることはなく、例えば、蛍光色素（GFP等）、酵素（HRP等）、放射性物質が挙げられる。

[0095] 本発明の検査用組成物には、抗体成分の他、組成物として許容される他の成分を含むことができる。このような他の成分としては、例えば、担体、賦形剤、崩壊剤、緩衝剤、乳化剤、懸濁剤、安定剤、保存剤、防腐剤、生理食塩、標識物質、二次抗体が挙げられる。また、上記検査用組成物の他、標識物質の検出に必要な基質、陽性対照や陰性対照、あるいは試料の希釈や洗浄に用いる緩衝液、試料と本発明の抗体との反応に用いるチューブ又はプレート等を組み合わせることができ、Th1細胞に起因する疾患の検査用キットとすることもできる。また、標識されていない抗体を抗体標品とした場合には、当該抗体に結合する物質（例えば、二次抗体、プロテインG、プロテインA等）を標識化したものを組み合わせることができる。また、かかるTh1細胞に起因する疾患の検査用キットには、当該キットの使用説明書を含めることができる。

[0096] さらに、本発明の検査用組成物には、本発明の抗体を検出するための装置を組み合わせることもできる。かかる装置としては、例えば、フローサイトメトリー装置、マイクロプレートリーダーが挙げられる。

[0097] 本発明において、「本発明の腸内細菌等に特異的なヌクレオチド配列を検出するためのポリヌクレオチド」としては、該細菌に特異的な配列を検出する限り、特に制限はなく、例えば、少なくとも15ヌクレオチドの鎖長を有する、下記（a）～（b）に記載のいずれかであるポリヌクレオチドが、挙

げられる。

(a) 前記特異的なヌクレオチド配列を挟み込むように設計された一対のプライマーであるポリヌクレオチド

(b) 前記特異的なヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列にハイブリダイズするプライマー又はプローブであるポリヌクレオチド。

[0098] 本発明のポリヌクレオチドは、本発明の腸内細菌等のヌクレオチド配列に相補的な塩基配列を有する。ここで「相補的」とは、ハイブリダイズする限り、完全に相補的でなくともよい。これらポリヌクレオチドは、前記ヌクレオチド配列に対して、通常、80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、特に好ましくは100%の相同性を有する。

[0099] 本発明のポリヌクレオチドにおける「鎖長」として、プライマーとして用いる場合に、通常15~100ヌクレオチドであり、好ましくは17~30ヌクレオチドであり、より好ましくは20~25ヌクレオチドである。また、プローブとして用いる場合には、通常15~1000ヌクレオチドであり、好ましくは20~100ヌクレオチドである。

[0100] 本発明のポリヌクレオチドは、DNAであってもRNAであってもよく、またその一部又は全部において、LNA（登録商標、架橋化核酸）、ENA（登録商標、2'-O, 4'-C-Ethylene-bridged nucleic acids）、GNA（グリセロール核酸）、TNA（トレオース核酸）、PNA（ペプチド核酸）等の人工核酸によって、ヌクレオチドが置換されているものであってもよい。

[0101] なお、本発明のポリヌクレオチドは、市販のヌクレオチド自動合成機等を用いて化学的に合成することができる。また、本発明の検査に用いるポリヌクレオチドとしては、標識物質を結合させたポリヌクレオチドを使用することができる。標識物質としては、ポリヌクレオチドに結合することができ、化学的又は光学的方法に検出できるものであれば特に制限されることはなく、例えば、蛍光色素（DEAC、FITC、R6G、TexRed、Cy5等）、蛍光色素以外にDAB等の色素（chromogen）、酵素、放射

性物質が挙げられる。

[0102] 本発明の検査用組成物には、前述のポリヌクレオチドの他、薬理学上許容される他の成分を含むことができる。このような他の成分としては、例えば、緩衝剤、乳化剤、懸濁剤、安定剤、防腐剤、生理食塩等が挙げられる。

[0103] また、上記検査用組成物の他、ポリヌクレオチドに付加した標識物質の検出に必要な基質、陽性対照や陰性対照、試料の希釈や洗浄に用いる緩衝液等の標品を組み合わせ、試料と本発明のポリヌクレオチドとの反応に用いるチューブ又はプレート等を組み合わせることができ、T h 1細胞に起因する疾患の検査用キットとすることもできる。さらに、かかるT h 1細胞に起因する疾患の検査用キットには、当該キットの使用説明書を含めることができる。

[0104] また、本発明の検査用組成物には、本発明の腸内細菌等に特異的なヌクレオチド配列を検出するための装置を組み合わせることができ、かかる装置としては、例えば、サーマルサイクラー、シークエンサー、マイクロアレイが挙げられる。

[0105] さらに、本発明においては、前述の抗体、ポリヌクレオチド、又は検査用組成物を用いた、T h 1細胞に起因する疾患の検査方法も提供する。すなわち、

前記抗体、ポリヌクレオチド、又は検査用組成物と、被検体から単離された試料とを接触させる工程、及び、該接触により、腸管内で本発明の腸内細菌等の存在又は非存在を検出する工程、を含む、T h 1細胞に起因する疾患の検査方法を、本発明は提供する。

[0106] 被検体としては特に制限はなく、T h 1細胞に起因する疾患の罹患が疑われるヒト等の動物が挙げられる。また、かかる被検体から単離された試料としても特に制限はないが、被検体の糞便試料、その培養物、又はそれらから抽出されるポリペプチド、ポリヌクレオチド、糖鎖、脂質等が、本発明の方法において好適に用いられる。

[0107] 本発明の抗体又はそれを含む検査用組成物と、前記試料とを接触させるこ

とにより、本発明の腸内細菌等の存在又は非存在を検出する方法としては、例えば、ELISA法、イムノブロットィング、抗体アレイ解析法、免疫組織化学的染色法、フローサイトメトリー、イメージングサイトメトリー、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法等の抗体を用いて検出する方法（免疫学的手法）が挙げられる。

[0108] また、本発明のポリヌクレオチド又はそれを含む検査用組成物と、前記試料とを接触させることにより、本発明の腸内細菌等の存在又は非存在を検出する方法としては、例えば、PCR（RT-PCR、リアルタイムPCR、定量PCR）、DNAマイクロアレイ解析法、ノーザンブロットィング、16s rRNAシーケンシング、次世代シーケンシング法（合成シーケンシング法（sequencing-by-synthesis、例えば、イルミナ社製Solexaゲノムアナライザー又はHiSeq（登録商標）2000によるシーケンシング）、パイロシーケンシング法（例えば、ロッシュ・ダイアグノステックス（454）社製のシーケンサーGS LX又はFLXによるシーケンシング（所謂454シーケンシング））、リガーゼ反応シーケンシング法（例えば、ライフテクノロジー社製のSolid（登録商標）又は5500x1によるシーケンシング）、ビーズアレイ法、in situ ハイブリダイゼーション、ドットプロット、RNAseプロテクションアッセイ法、質量分析法、ゲノムPCR法、サザンブロットィングを用いることができる。

[0109] 本発明において、Th1細胞に起因する疾患の「検査」とは、該疾患の発症の有無のみならず、その発症のリスクを検査することも含まれ、前述の方法により、腸管内で本発明の腸内細菌等の存在が検出されれば、Th1細胞に起因する疾患が発症していない又はその発症リスクが低いと判定することができる。

[0110] 被検体におけるTh1細胞に起因する疾患の診断は、通常、医師（医師の指示を受けた者も含む）によって行われるが、本発明の方法によって得られるデータは、医師による診断に役立つものである。よって、本発明の方法は

、医師による診断に役立つデータを収集し、提示する方法とも表現しうる。

[0111] また、本発明においては、前述の検査方法を利用したコンパニオン診断法、及びその薬剤も提供することができる。すなわち、本発明は以下も提供する。

[0112] 本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等の、T h 1細胞に起因する疾患の治療、改善又は予防における有効性を判定する方法であって、前記抗体、ポリヌクレオチド、又は検査用組成物と、被検体から単離された試料とを接触させる工程、該接触により、前記腸内細菌等の存在又は非存在を検出する工程、前記工程において、該細菌の存在が検出されなかった場合において、前記被検体における本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等の前記疾患の治療、改善又は予防における有効性が高いと判定される方法。

[0113] T h 1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防する方法であって、前記判定方法により、本発明の医薬組成物等又はそれらの有効成分等の有効性が高いと判定された患者に、該医薬組成物等又はそれらの有効成分等を摂取させる工程を含む方法。

[0114] 本発明の腸内細菌等を、有効成分として含む、T h 1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防するための組成物であって、前記判定方法により有効性が高いと判定された被検体に摂取される組成物。

[0115] <腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌活性を有する腸内細菌をスクリーニングする方法>

上述のとおり、腸内細菌において、腸管内でT h 1細胞を誘導する細菌の定着等を抑制する細菌が存在することも、本発明者らによって初めて明らかとなった。したがって、本発明は、以下の工程を含む、腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌活性を有する腸内細菌をスクリーニングする方法を提供する。

[0116] 腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌と、被験腸内細菌とを、非ヒト無菌動物に摂取させる工程、

該非ヒト無菌動物の腸管内において、前記T h 1細胞の増殖又は活性化を

誘導する細菌を検出する工程、

前記工程にて検出された細菌の数が、前記被験腸内細菌を摂取させなかった場合と比較して減少している場合に、該被験腸内細菌を、腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌活性を有する腸内細菌であると判定する工程。

[0117] 「腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌」については上述のとおりである。「非ヒト無菌動物」は、無菌条件下で、出生及び生育している、ヒト以外の動物を意味する。ヒト以外の動物としては、例えば、マウス、ラット、サル、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、カモ、ダチョウ、アヒル、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター等が挙げられるが、これらに制限されない。また、これら動物においては、マウスが好適に用いられる。

[0118] 非ヒト無菌動物に摂取させる被験腸内細菌としては、動物の腸内に存在する細菌であればよく、かかる動物としては、ヒト、非ヒト動物（マウス、ラット、サル、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、カモ、ダチョウ、アヒル、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター等）が挙げられる。また、非ヒト無菌動物に摂取させる被験腸内細菌は、単離された腸内細菌であってもよいが、腸内細菌を含む試料（例えば、前記動物の糞便試料、又はその培養物）が挙げられる。

[0119] また、被験腸内細菌及びT h 1細胞誘導性細菌を、非ヒト動物に「摂取」させる方法としては特に制限はなく、通常、経口投与によって行われるが、非経口投与（例えば、腸管内への投与）であってもよい。また、被験腸内細菌とT h 1細胞誘導性細菌との摂取は、同時であってもよく、被験腸内細菌を非ヒト動物に摂取させた後に前記T h 1細胞誘導性細菌を該動物に摂取させてもよく、前記T h 1細胞誘導性細菌を非ヒト動物に摂取させた後に被験腸内細菌を該動物に摂取させてもよい。

[0120] 腸管内における前記T h 1細胞誘導性細菌の「検出」は、当該T h 1細胞誘導性細菌特異的なヌクレオチド配列を検出することによって行なうことが

できる。かかる検出方法として、例えば、PCR（RT-PCR、リアルタイムPCR、定量PCR）、DNAマイクロアレイ解析法、ノーザンブロットィング、16srRNAシーケンシング、次世代シーケンシング法（合成シーケンシング法（sequencing-by-synthesis、例えば、イルミナ社製Solexaゲノムアナライザー又はHiSeq（登録商標）2000によるシーケンシング）、パイロシーケンシング法（例えば、ロッシュ・ダイアグノステックス（454）社製のシーケンサーGS LX又はFLXによるシーケンシング（所謂454シーケンシング））、リガーゼ反応シーケンシング法（例えば、ライフテクノロジー社製のSolid（登録商標）又は5500xlによるシーケンシング）、ビーズアレイ法、in situ ハイブリダイゼーション、ドットブロット、RNaseプロテクションアッセイ法、質量分析法、ゲノムPCR法、サザンブロットィングが挙げられる。

[0121] また、腸管内におけるTh1細胞誘導性細菌の「検出」は、例えば、当該Th1細胞誘導性細菌特異的なアミノ酸配列を検出することによって行なうことができる。かかる検出方法として、ELISA法、イムノブロットィング、抗体アレイ解析法、免疫組織化学的染色法、フローサイトメトリー、イメージングサイトメトリー、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法等の抗体を用いて検出する方法（免疫学的手法）が挙げられる。

[0122] また、検出のタイミングとしては、特に制限はなく、当業者であれば、用いる動物の種類等に応じ、適宜調整し得る。

[0123] なお、本発明のスクリーニング方法において、1回の実施により、腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌活性を有する腸内細菌を選抜することができなかつた場合には、得られた該細菌を含む腸管内試料を、次なる被験腸内細菌として、新たな非ヒト無菌動物に摂取させ、前述のスクリーニングを複数回行うことにより、前記抗菌活性を有する腸内細菌を単離することができる。

実施例

[0124] 以下、実施例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0125] (実施例1)

＜抗生物質にて処理したマウスにおける、Th1細胞誘導性細菌の定着＞
SPFマウス（野生型 C57BL/6）を、Th1細胞誘導性細菌を強制摂取させる前に、下記抗生物質を飲料水を介して4日間投与した。また、これら抗生物質を投与しないマウスも用意した。

抗生物質：アンピシリン（200mg/L）、タイロシン（500mg/L）、メトロニダゾール（500mg/L）、スペクチノマイシン（200mg/L）、バンコマイシン（200mg/L）。

[0126] Th1細胞誘導性細菌であるKp2H7株又はKa11E12株を、LBブロスにてlogフェーズに至るまで培養し、 $1\sim 2 \times 10^8$ CFUsをマウスへの接種のために用いた。

[0127] Th1細胞誘導性細菌を強制接種させてから、1、3、7、14及び21日後に糞便を回収し、DNAを抽出した。そして、これらDNAを鋳型として、各細菌株に特異的な下記プライマーを用いたqPCRにて行い、各細菌株の腸内定着量を評価した。

Klebsiella (ompK36-3__F: 5' -GCGACCAGACCTACATGCGT-3' [配列番号: 148], ompK36-3__R: 5' -AGTCGAAAGAGCCCGCGTC-3' [配列番号: 149])、

Kp-2H7 (sca4__298__F: 5' -AGCACTAGCGGCTGTGGTAT-3' [配列番号: 150], sca4__298__R: 5' -ACTTACTCGGGCCCTTGATT-3' [配列番号: 151])、

Ka-11E12 (group__4037__F: 5' -CTTCGCCTTCATCAGCTTCA-3' [配列番号: 152], group__4037__R: 5' -TCATCATTAACGCGGGTCAG-3' [配列番

号：153])

得られた結果を、図1及び図2に示す。

- [0128] K p 2 H 7 株は、特許文献1に記載のとおり、無菌マウスに投与した場合には、その腸管に定着し、T h 1 細胞を誘導することが、本発明者らによって明らかになっている。また、当該細菌株は、アンピシリン、タイロシン、メトロニダゾール又はスペクチノマイシンに対して抵抗性を有する細菌株であることは、本発明者らが確認している。
- [0129] しかしながら、図1に示すとおり、無菌マウスに投与した場合と異なり、S P F マウスにK p 2 H 7 株を投与した場合に、当該細菌株の腸管への定着が認められなかった。
- [0130] また興味深いことに、メトロニダゾール又はスペクチノマイシンを投与したS P F マウスにおいて、K p 2 H 7 株はこれら抗生物質に対して抵抗性を有するにも関わらず、当該細菌株の腸内定着は認められなかった。一方、アンピシリン又はタイロシンを投与したS P F マウスにおいて、K p 2 H 7 株の腸内定着は認められた（図中の「A m p」及び「T y l」参照）。
- [0131] また、K a 1 1 E 1 2 株に関しても、特許文献1に記載のとおり、無菌マウスに投与した場合には、その腸管に定着し、T h 1 細胞を誘導することが、本発明者らによって明らかになっている。さらに、当該細菌株は、バンコマイシン、タイロシン又はメトロニダゾールに対して抵抗性を有する細菌株であることは、本発明者らが確認している。
- [0132] しかしながら、図2に示すとおり、無菌マウスに投与した場合と異なり、前記K p 2 H 7 株同様、S P F マウスにK a 1 1 E 1 2 株を投与した場合、当該細菌株の腸管への定着が認められなかった。
- [0133] 一方、バンコマイシン又はタイロシンを投与したS P F マウスにおいて、K a 1 1 E 1 2 株の腸管への定着は認められた（図中の「V C M」及び「T y l」参照）。
- [0134] 以上の結果から、腸内細菌叢における特定の細菌（アンピシリン及びタイロシンに対して抵抗性を有するが、メトロニダゾール及びスペクチノマイシ

ンに対して感受性を有する細菌、メトロニダゾールに対して抵抗性を有するが、バンコマイシン及びタイロシンに対して感受性を有する細菌等)によってもたらされる、口腔由来Th1細胞誘導性細菌の腸内定着に対する抵抗性が、抗生物質の曝露により抑制されたことによって、前記腸内定着は増強されたことが示唆される。

[0135] (実施例2)

<Th1細胞誘導性細菌を接種した無菌マウスへの、ヒト糞便試料の投与1>

図3に示すとおり、実施例1同様に、無菌マウスにKp2H7株を接種した。そして、当該接種1週間後に、健常人(#K)から採取したヒト糞便試料を経口投与した。また当該経口投与から31~94日間は、実施例1同様に、アンピシリンを投与し続けた(以下、このように処理したマウスを「コントロール」とも称する)。

[0136] また、前記ヒト糞便試料の代わりに、当該試料を終濃度3%のクロロホルムにて処理したものを経口投与した以外は、前記コントロール同様に、無菌マウスを処理した(以下、このように処理したマウスを「クロロホルム処理群」とも称する)。

[0137] さらに、ヒト糞便試料の経口投与1日前から、実施例1同様に、メトロニダゾールを投与し続けた以外は、前記コントロール同様に、無菌マウスを処理した(以下、このように処理したマウスを「メトロニダゾール投与群」とも称する)。

[0138] そして、以上のように処理したSPFマウスの糞便を回収し、実施例1同様に、qPCRにより、Kp2H7株の腸内定着量を評価した。得られた結果を、図4に示す。

[0139] 図4に示した結果から明らかなように、無菌マウスにKp2H7株を経口投与し、さらにヒト(健常人)の糞便試料を摂取させた結果、前記SPFマウス同様に、Kp2H7株の腸内定着は認められなかった。しかしながら、ヒトの糞便をクロロホルムにて処理した試料を摂取させた場合においては、

K p 2 H 7 株はマウス腸内に定着できるようになることが明らかになった。一方、前記S P F マウス同様に、メトロニダゾールを無菌マウスに投与しても、K p 2 H 7 株の腸内定着は生じなかった。

[0140] (実施例3)

< T h 1 細胞誘導性細菌を接種した無菌マウスへの、ヒト糞便試料の投与 2 >

糞便試料の調製

各健常者ボランティア（# K、F 及び I）から提供された糞便（# K 便サンプル、# F 便サンプル及び# I 便サンプル）を、グリセロール P B S 溶液（グリセロールの終濃度：20 体積%）で5 倍重量に希釈し、100 μ m 径フィルタで濾過したものを、ストック液として-80 ° C で保存した。なお、当該実施例における健常者ボランティア# K と、実施例2 における健常人# K とは同一人である。

[0141] K p 2 H 7 単菌定着マウスの作製

C 5 7 B L / 6 N J c 1 ノトバイオームマウス（日本クレア株式会社製、4 ~ 8 週齢）を、飼育用ビニールアイソレータ（無菌アイソレータ）（株式会社アイシーエム製；I C M - 1 B）内にて自由飲水給餌条件で1 週間以上飼育し、環境馴化させた。

[0142] K p 2 H 7 株を、37 ° C、10 % C O 2 嫌気環境下で、S c h a e d l e r 血液培地、L B 培地、又はこれらのアガープレートにて培養した。1 x 1 0 1 0 C F U 相当のK p 2 H 7 を含む前記いずれかの培地の懸濁液200 μ L を、8 ~ 11 週齢のマウスの胃内へ経口投与した後、1 週間無菌アイソレータ内で飼育することで、K p 2 H 7 単菌定着マウスを作製した。

[0143] 便移植による菌の定着

上記のとおり調製した各糞便試料のストック液を常温にて融解し、P B S で10 倍容量に希釈した。200 μ L の該希釈液をK p 2 H 7 単菌定着マウスの胃内に経口投与した。さらに1 ヶ月間、無菌アイソレータ内にて自由飲水給餌条件で飼育して、移植便中の菌を該マウスに定着させた。

[0144] 抗生物質アンピシリン投与による定着菌の排除

前記1ヶ月の培養後、自由飲水を200mg/Lアンピシリン水溶液に変更し、更に1ヶ月間飼育して、アンピシリン非耐性菌の排除を行った。

[0145] 腸内Kp2H7定着量の測定

健常人の糞便試料を経口投与し、更にアンピシリンを投与したKp2H7単菌定着マウスの腸内に定着しているKp2H7株の存在比率を、CFU及び腸内細菌ゲノムのqPCR測定により求めた。

[0146] CFUは、アンピシリン及びスペクチノマイシンを各々終濃度が30μg/mLになるよう添加したDHL培地に、PBSに懸濁したマウス糞便を添加することにより、Kp2H7株のみを選択培養した。そして、吸光度(OD600)を指標として算出した。

[0147] qPCR測定法では、マウス糞便から抽出した菌ゲノムDNAを、Kp2H7ゲノム特異的プライマー及びユニバーサル菌プライマーで増幅定量して、マウス糞便試料中の菌におけるKp2H7株の存在比率を算出した。

[0148] 菌ゲノムの抽出は、以下の工程で行った。

[0149] マウス糞便10mgに対してEDTA及びグリセロール含有PBS溶液(EDTAの終濃度:10mM、グリセロールの終濃度:20体積%)を5倍重量加え、激しく振盪攪拌して破碎懸濁した。

100μm径フィルタで濾過したサンプル液100μLに、15mgリゾチーム(Sigma-Aldrich社製、Lysozyme from chicken egg white; L4919)及び5μL RNase(Thermo Fisher Scientific社製、PureLink RNase A(20mg/mL); 12091-021)を溶解した10mM Tris/10mM EDTA緩衝液(pH8.0, 以下「TE10」とも称する)800μLを加え、37℃で1時間振盪した。続いて、アクロモペプチダーゼ(登録商標)(Wako; 015-09951)2,000Uを添加し、37℃で30分間振盪し、溶菌した。

20%SDS TE10溶液 50μLと、終濃度が20mg/mLプロテ

イナーゼK (Roche, Proteinase K, recombinant, PCR Grade; 03115852001) を溶解したTE10 溶液50 μ Lを加え、55°Cで60分間振盪した。

Phenol/Chloroform/Isoamyl alcohol (25:24:1) (Wako; 311-90151) による液-液抽出法によりDNAを抽出し、エタノール沈殿により細菌ゲノムDNAを得た。

[0150] qPCR測定は、以下の手順で行った。

[0151] LightCycler (登録商標) 48011 (Roche; 05015243001) 及びThunderbird (登録商標) SYBR (登録商標) qPCR Mix (TOYOBO; QPS-201X5) を用いて、Kp2H7ゲノム特異的プライマー及びユニバーサル細菌プライマーで増幅定量し、算出したDNA濃度比率をKp2H7の存在比率とした。

各プライマーの配列は以下のとおりである。

Kp2H7プライマー: Forward (5'-AGCACTAGCGGCTGTGGTAT-3' [配列番号: 150]), Reverse (5'-ACTTACTCGGGCCCTTGATT-3' [配列番号: 151])
ユニバーサル細菌プライマー: Forward (5'-GGTGAATACGTTCCCGG-3' [配列番号: 154]), Reverse (5'-TACGGCTACCTTGTTACGACTT-3' [配列番号: 155])

得られた結果 (腸内細菌ゲノムのqPCR測定結果) を、図5~8に示す。

[0152] 上述のとおり、 1.0×10^{10} CFUのKp2H7株を胃内投与後1週間飼育し、Kp2H7単一菌種のみが十分に定着したマウスに対して、健常者ボランティア#F, I及びKの便移植を行った。その結果、図5~8に示すとおり、処置後1ヶ月間の自由飼育の経過に伴い、いずれの便を移植されたマウスも、顕著なKp2H7株の排除が認められた。このことから、#F, I及びKの全てにおいて、Kp2H7株を排除する活性を有する細菌株が含ま

れる事が示唆される。

[0153] 特許文献1において本発明者らが示しているように、K p 2 H 7 株は、少なくともアンピシリン、タイロシン、スペクチノマイシン、メトロニダゾール（ニトロイミダゾール）に耐性を有する、多剤耐性菌である。

[0154] 便移植一ヶ月後から、更に1ヶ月間、抗生物質アンピシリンを投与しつつ飼育を行ったところ、図5に示すとおり、# F 便移植のマウスにおいて、急峻なK p 2 H 7 株の増殖が認められた。一方で、図6及び7に示すとおり、# I, K 便移植マウスでは、有意な変化は認められなかった。このことから、# F 便に含まれ、K p 2 H 7 株の定着の排除に関与する主要な菌は、アンピシリンに非耐性（感受性）の菌株であることが示唆される。また、# I, K 便に含まれ、K p 2 H 7 株の定着の排除に関与する菌は、少なくとも1菌株以上のアンピシリンに耐性（抵抗性）の菌株を含むことも示唆される。

[0155] （実施例4）

健常者ボランティア便からの菌の単離 1

実施例3において調製した、# I 及び# F 由来の各凍結便サンプルを、常温にて融解した後、PBSで希釈し、Schaefer血液培地（Wako社製；517-45805）、Luria Bertani（LB）培地（ナカライテスク社製；20068-75）、DHL培地（日本製薬社製；05040）又はMacConkey培地（Merck社製；1.46461.0010）のアガープレートにて、37℃、10%CO₂嫌気環境下で培養し、形成したコロニーを単離した。

[0156] 単離菌のうち、# I 由来の菌42種、# F 由来菌37種について、サンガー法による16S rDNA解析により、遺伝子配列の解析及び菌種の推定を行った。シーケンサーは、Thermo Fisher Scientific社製3130 DNA Analyzer、及び、以下の配列のプライマーセットを用いて行なった。

27 Forward-mod (5' -AGRGTTTGATYMTGGCTCAG-3' [配列番号：156])

1492 Reverse (5' -GGYTACCTTGTTACGACTT
-3' [配列番号：157])。

[0157] (実施例5)

健常者ボランティア便からの菌の単離 2

Kp2H7株単菌を胃内投与後1週間飼育して当該菌を定着させた、Kp2H7単菌定着マウスに、健常者ボランティア#K由来の糞便試料を、実施例3に準じる方法で胃内投与した。また、下記手順でクロロホルム処理した糞便試料も同様に胃内投与した。

[0158] クロロホルム処理：実施例3にて調製したK由来の糞便試料のストック液を常温にて融解した。それに、クロロホルムを終濃度が3%になるよう加え、37℃1時間振盪攪拌した後、窒素ガスを通じてクロロホルムを除去した。

[0159] 前記のとおり調製した便移植マウスに、水又は下記の抗生物質水溶液のいずれかを2ヶ月間自由飲水させた後、便を採取した。

アンピシリン、スペクチノマイシン、タイロシン、メトロニダゾール：200mg/L

ストレプトマイシン：50mg/L。

[0160] 便採取後は、実施例4に準じる方法にて単離培養を行なった。その結果、47の菌株が単離された。また、異なるKp2H7単菌定着マウス個体に、#K由来の糞便試料を胃内投与し、上記方法にて、便を採取し、単離培養を行なった。その結果、68の菌株が単離された。

[0161] そして、これら単離菌の遺伝子配列解析及び菌種の推定は、実施例4に準じる方法で実施した。

[0162] 実施例4及び5にて得られた結果を、下記表12～15に示す。

[0163]

[表12]

No	種	配列番号:
K01	<i>Ruminococcus</i> sp. ID8	1
K02	<i>Bacteroides</i> sp. S-17	2
K03	<i>Blautia</i> <i>coccoides</i>	3
K04	<i>Blautia</i> <i>producta</i>	4
K05	<i>Bilophia</i> <i>wadsworthia</i>	5
K06	<i>Alistipes</i> <i>onderdonkii</i>	6
K07	[<i>Clostridium</i>] <i>clostridioforme</i>	7
K08	[<i>Clostridium</i>] <i>innocuum</i>	8
K09	<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i>	9
K10	<i>Eggerthella</i> <i>lenta</i>	10
K11	cf. <i>Clostridium</i> sp. MLG055	11
K12	<i>Erysipelatoclostridium</i> <i>ramosum</i>	12
K13	<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i>	13
K14	<i>Bacteroides</i> <i>intestinalis</i>	14
K15	[<i>Clostridium</i>] <i>symbiosum</i>	15
K16	[<i>Clostridium</i>] <i>hylemonae</i>	16
K17	<i>Hungatella</i> <i>hathewayi</i>	17
K18	<i>Bacteroides</i> sp. D8	18
K19	[<i>Clostridium</i>] <i>clostridioforme</i>	19
K20	<i>Flavonifractor</i> <i>plautii</i>	20
K21	<i>Bacteroides</i> sp. Smarlab 3302996	21
K22	<i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i>	22
K23	<i>Parabacteroides</i> <i>merdae</i>	23
K24	<i>Bacteroides</i> <i>vulgatus</i>	24
K25	[<i>Clostridium</i>] <i>aldenense</i>	25
K26	<i>Bacteroides</i> <i>uniformis</i>	26
K27	<i>Gordonibacter</i> <i>pamelaeae</i>	27
K28	<i>Clostridium</i> sp. 14505	28
K29	<i>Anaerostipes</i> <i>caccae</i>	29
K30	[<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i>	30
K31	[<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i>	31
K32	<i>Alistipes</i> <i>shahii</i>	32
K33	<i>Bacteroides</i> sp. DJF_B097	33
K34	<i>Blautia</i> sp. Ser8	34

[0164]

[表13]

No	種	配列番号:
K35	<i>Butyrivibrio pullicaecorum</i>	35
K36	[<i>Clostridium</i>] <i>bolleae</i>	36
K37	<i>Anaerotruncus</i> sp. NML 070203	37
K38	<i>Holdemania massiliensis</i>	38
K39	<i>Escherichia coli</i>	39
K40	<i>Agathobaculum desmolans</i>	40
K41	[<i>Eubacterium</i>] <i>rectale</i>	41
K42	<i>Lactonifactor longoviformis</i>	42
K43	<i>Oscillibacter ruminantium</i>	43
K44	<i>Pseudoflavonifractor capillosus</i>	44
K45	<i>Streptococcus pasteurianus</i>	45
K46	<i>Sutterella wadsworthensis</i>	46
K47	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	47
K48	[<i>Clostridium</i>] <i>clostridioforme</i>	48
K49	<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>	49
K50	<i>Hungatella hathewayi</i>	50
K51	<i>Clostridium</i> sp. TM-40	51
K52	<i>Ruminococcus</i> sp. DJF_VR70k1	52
K53	<i>Ruminococcus</i> sp. 5_1_39BFAA	53
K54	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>	54
K55	<i>Odonibacter splanchnicus</i>	55
K56	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	56
K57	<i>Clostridium</i> sp. 619	57
K58	<i>Eubacterium</i> sp. WAL 17363	58
K59	<i>Alistipes finegoldii</i>	59
K60	<i>Subdoligranulum</i> sp. 4_3_54A2FAA	60
K61	<i>Christensenella minuta</i>	61
K62	<i>Clostridium scindens</i>	62
K63	<i>Enterococcus faecalis</i>	63
K64	<i>Blautia coccoides</i>	64
K65	<i>Alistipes (humii)</i>	65
K66	<i>Intestinimonas butyriciproducens</i>	66
K67	<i>Bacteroides uniformis</i>	67
K68	<i>Akkermansia muciniphila</i>	68

[0165]

[表14]

No.	種	配列番号
F01	<i>Bifidobacterium longum</i>	69
F02	<i>Bacteroides xyloxylovens</i>	70
F03	<i>Bacteroides fragilis</i>	71
F04	<i>Bacteroides uniformis</i>	72
F05	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	73
F06	<i>Bacteroides uniformis</i>	74
F07	<i>Bacteroides</i> sp. Smariab 3302996	75
F08	<i>Bacteroides fragilis</i>	76
F09	<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	77
F10	[<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i>	78
F11	<i>Blautia wexlerae</i>	79
F12	<i>Blautia</i> sp. canine oral taxon 143	80
F13	<i>Clostridium</i> sp. M62/1	81
F14	<i>Tyzzerella nexilis</i>	82
F15	[<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i>	83
F16	<i>Anaerostipes hadrus</i>	84
F17	<i>Blautia</i> sp. YHC-4	85
F18	[<i>Clostridium</i>] <i>boltaee</i>	86
F19	<i>Blautia</i> sp. YHC-4	87
F20	[<i>Clostridium</i>] <i>innocuum</i>	88
F21	<i>Blautia</i> sp. Serß	89
F22	[<i>Clostridium</i>] <i>asparagiforme</i>	90
F23	[<i>Clostridium</i>] <i>glycyrrhiziniyiticum</i>	91
F24	[<i>Clostridium</i>] <i>clostridioforme</i>	92
F25	[<i>Clostridium</i>] <i>glycyrrhiziniyiticum</i>	93
F26	<i>Flavonifractor plautii</i>	94
F27	<i>Blautia wexlerae</i>	95
F28	<i>Intestinibacter bartlettii</i>	96
F29	[<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i>	97
F30	<i>Clostridium</i> sp. TM-40	98
F31	[<i>Clostridium</i>] <i>indolis</i>	99
F32	<i>Blautia producta</i>	100
F33	<i>Erysipelatoclostridium ramosum</i>	101
F34	<i>Veillonella</i> sp. 6_1_27	102
F35	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	103
F36	<i>Fusobacterium ulcerans</i>	104
F37	<i>Escherichia coli</i>	105

[0166]

[表15]

No.	種	配列番号
101	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	106
102	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	107
103	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	108
104	<i>Bifidobacterium longum</i>	109
105	<i>Collinsella aerofaciens</i>	110
106	<i>Collinsella aerofaciens</i>	111
107	<i>Bifidobacterium longum</i>	112
108	<i>Bacteroides stercoris</i>	113
109	<i>Bacteroides massiliensis</i>	114
110	<i>Bacteroides vulgatus</i>	115
111	<i>Bacteroides dorei</i>	116
112	<i>Parabacteroides merdae</i>	117
113	<i>Parabacteroides distasonis</i>	118
114	<i>Alistipes putredinis</i>	119
115	<i>Bacteroides uniformis</i>	120
116	<i>Bacteroides ovatus</i>	121
117	<i>Alistipes shahii</i>	122
118	<i>Odoribacter spianchnicus</i>	123
119	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	124
120	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	125
121	<i>Blautia luti</i>	126
122	<i>Faecalicatena orotica</i>	127
123	<i>Ruminococcus albus</i>	128
124	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	129
125	<i>Dorea longicatena</i>	130
126	<i>Dorea formicigenerans</i>	131
127	<i>Anaerostipes hadrus</i>	132
128	<i>Intestinibacter bartlettii</i>	133
129	<i>Flavonifractor plautii</i>	134
130	<i>Pseudoflavonifractor capillosus</i>	135
131	<i>Clostridium spiroforme</i>	136
132	<i>Megasphaera elsdenii</i>	137
133	<i>Dialister succinatiphilus</i>	138
134	<i>Acidaminococcus intestinalis</i>	139
135	<i>Allisonella histaminiformans</i>	140
136	<i>Megasphaera massiliensis</i>	141
137	<i>Suterella wadsworthensis</i>	142
138	<i>Clostridium baratii</i>	143
139	<i>Anaeromassilibacillus senegalensis</i>	144
140	<i>Firmibacter butyrus</i>	145
141	<i>Flavonifractor plautii</i>	146
142	<i>Phoceae massiliensis</i>	147

[0167] なお、# K由来の糞便試料から単離された前記47菌株は、1の菌株を除き、前記68菌株と重複（表12及び13に記載のK1～K46）していた

。

[0168] (実施例6)

単離菌培養液による菌の定着

実施例4及び5で単離した各菌株を、Schaedler血液培地、LB培地、DHL培地又はMacConkey培地で、それぞれ37℃、10%CO₂嫌気環境下で1～3日間培養した。定常期に至った菌液を等容量ずつ混和し、200μLを、実施例3にて調製したKp2H7単菌定着マウスの胃内に経口投与した。さらに1ヶ月間、無菌アイソレータ内にて自由飲水給餌条件で飼育して、菌を定着させた。そして、実施例3に記載の方法にて、抗生物質アンピシリン投与により定着菌の排除を行なった後、腸内Kp2H7定着量の測定を行なった。得られた結果を、図9～12に示す。

[0169] 上述のとおり、 1.0×10^{10} CFUのKp2H7株を胃内投与後1週間飼育し、Kp2H7単一菌種のみが十分に定着したマウスに対して、健常者ボランティア#F、I及びKから単離した菌カクテルを胃内投与した。その結果、図9及び10に示すとおり、処置後1ヶ月間の自由飼育の経過に伴い、いずれの菌カクテルを投与したマウスも、有意なKp2H7株の排除が認められた。このことは、F_37mix、I_42mix及びK_47mixの全てにおいて、Kp2H7株を排除する活性を有する菌株が含まれている事を示唆している。

[0170] 菌カクテル投与一ヶ月後から、更に1ヶ月間、抗生物質アンピシリンを投与しつつ飼育を行ったところ、図9及び10に示すとおり、F_37mix及びI_42mix投与のマウスにおいて、Kp2H7の増殖が認められた。一方で、K_47mix投与マウスでは、有意な変化は認められなかった。このことから、F_37mix及びI_42mixに含まれ、Kp2H7株の定着を排除する主要な菌は、アンピシリンに非耐性（感受性）の菌株であることが示唆される。一方、K_47mixに含まれ、Kp2H7株の定着を排除する菌は、少なくとも1菌株以上のアンピシリンに耐性（抵抗性）の菌株を含むことも示唆される。

[0171] また、単離菌の投与の場合（実施例6）と、菌単離前の便移植の場合（実施例3）を比較すると、次のことが示唆される。

・ # F 便より単離した37菌及び# K 便より単離した47菌は、単離前の便と同等以上の、K p 2 H 7 株を排除する活性を有していた。特に、F__37 mix がK p 2 H 7 を排除する活性は、単離前の# F 便の移植によるK p 2 H 7 株の排除活性を上回っていた。つまり、F__37 mix には、K p 2 H 7 株の定着を阻害する菌が濃縮されている、または、K p 2 H 7 株の定着に関与しないか定着を支援する菌が除外されていると考えられる。したがって、F__37 mix は、K p 2 H 7 株の排除に有効な菌カクテルである。

・ # I 便より単離した42菌は、十分なK p 2 H 7 を排除する活性を有しているものの、単離前の# I 便の移植によるK p 2 H 7 の排除活性に及ばなかった。また、単離前の# I 便の移植の場合には認められなかったアンピシリンに対する感受性が認められた。つまり、I__42 mix には、単離前の# I 便に含まれる、K p 2 H 7 の定着を排除するアンピシリン抵抗性の菌が含まれないと考えられる。したがって、I__42 mix は、K p 2 H 7 株の排除に有効な菌カクテルである。

[0172] また、 1.0×10^{10} CFU のK p 2 H 7 を胃内投与後1週間飼育し、K p 2 H 7 単一菌種のみが十分に定着したマウスに対して、K__68 mix を胃内投与した。その結果、図11及び12に示すとおり、処置後1ヶ月間の自由飼育の経過に伴い、K p 2 H 7 の排除が認められた。また、K__68 mix において、F__37 mix の場合と同等レベルの顕著なK p 2 H 7 の排除が認められた。

[0173] 特に、K__68 mix がK p 2 H 7 株を排除する活性は、単離前の# K 便の移植によるK p 2 H 7 株の排除活性を上回っていた。つまり、K__68 mix には、K p 2 H 7 株の定着を阻害する菌が濃縮されている、または、K p 2 H 7 の定着に関与しないか定着を支援する菌が除外されていると考えられる。したがって、K__68 mix は、K p 2 H 7 の排除に有効な菌カクテルである。

産業上の利用可能性

[0174] 以上説明したように、本発明によれば、T h 1 細胞誘導性細菌の腸管への定着等を抑制することによって、T h 1 細胞の増殖又は活性化の抑制、腸管内免疫の抑制が可能となり、ひいては、T h 1 細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防することが可能となる。また、本発明によれば、T h 1 細胞に起因する疾患を検査することも可能となる。

[0175] したがって、本発明は、T h 1 細胞に起因する、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患等に関する、医薬品の開発、治療、改善、予防及び診断において、極めて有用である。

配列表フリーテキスト

[0176] 配列番号：148～157

<223> 人工的に合成されたプライマーの配列

請求の範囲

- [請求項1] 腸内細菌を有効成分として含有する、腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対する抗菌組成物。
- [請求項2] 前記腸内細菌が、配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、請求項1に記載の抗菌組成物。
- [請求項3] 前記腸内細菌が、配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、請求項1に記載の抗菌組成物。
- [請求項4] 前記腸内細菌が、配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、請求項1に記載の抗菌組成物。
- [請求項5] 前記腸内細菌が、配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌である、請求項1に記載の抗菌組成物。
- [請求項6] 医薬組成物である、請求項1～5のうちのいずれか一項に記載の抗菌組成物。
- [請求項7] T h 1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防するための医薬組成物である、請求項1～5のうちのいずれか一項に記載の抗菌組成物。
- [請求項8] 腸管内でT h 1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して、抗菌作用を有する細菌。
- [請求項9] 配列番号：1～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からな

るDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[請求項10] 配列番号：1～68のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[請求項11] 配列番号：69～105のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[請求項12] 配列番号：106～147のうちのいずれかに記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する、少なくとも1の細菌。

[請求項13] 腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対して抗菌作用を有する細菌である、請求項9～12のうちのいずれか一項に記載の細菌。

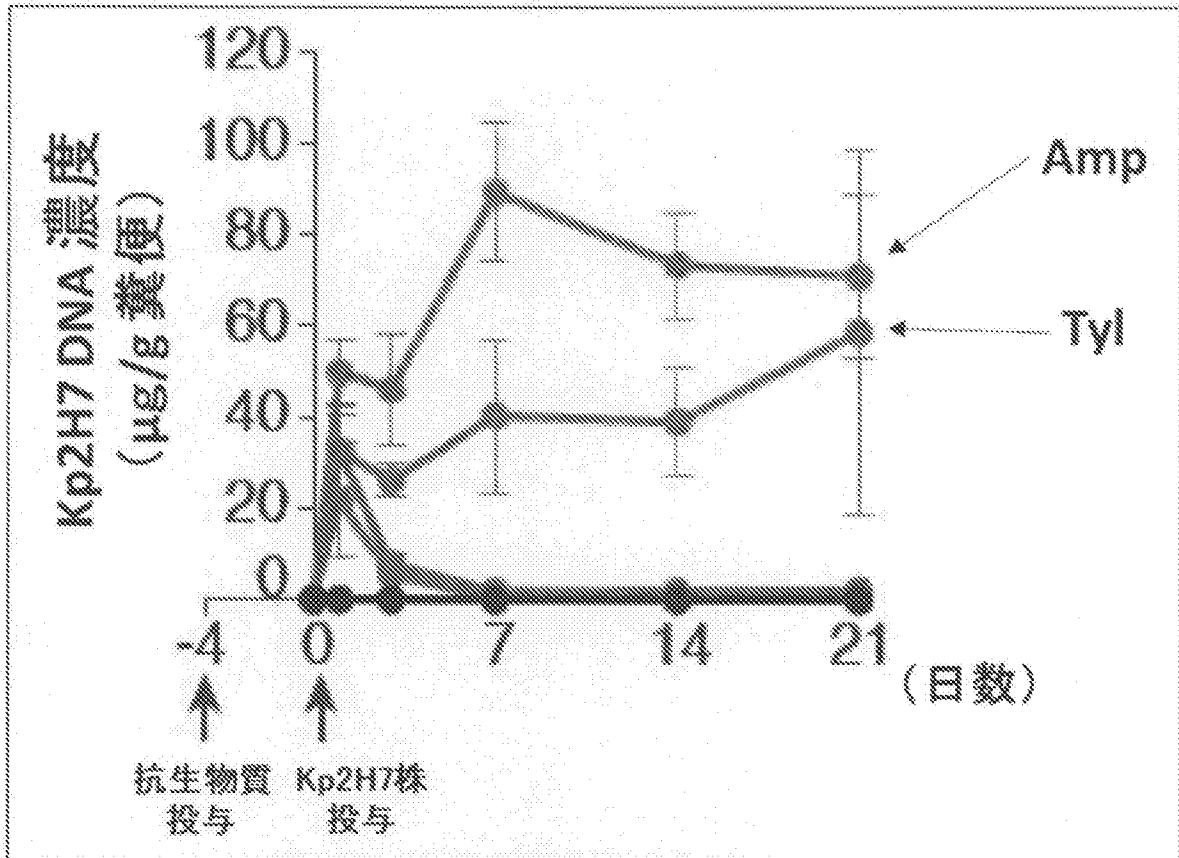
[請求項14] 請求項8～13のうちのいずれか一項に記載の細菌を特異的に認識する抗体を含む、Th1細胞に起因する疾患を検査するための組成物。

[請求項15] 請求項8～13のうちのいずれか一項に記載の細菌に特異的なヌクレオチド配列を検出するためのポリヌクレオチドを含む、Th1細胞に起因する疾患を検査するための組成物。

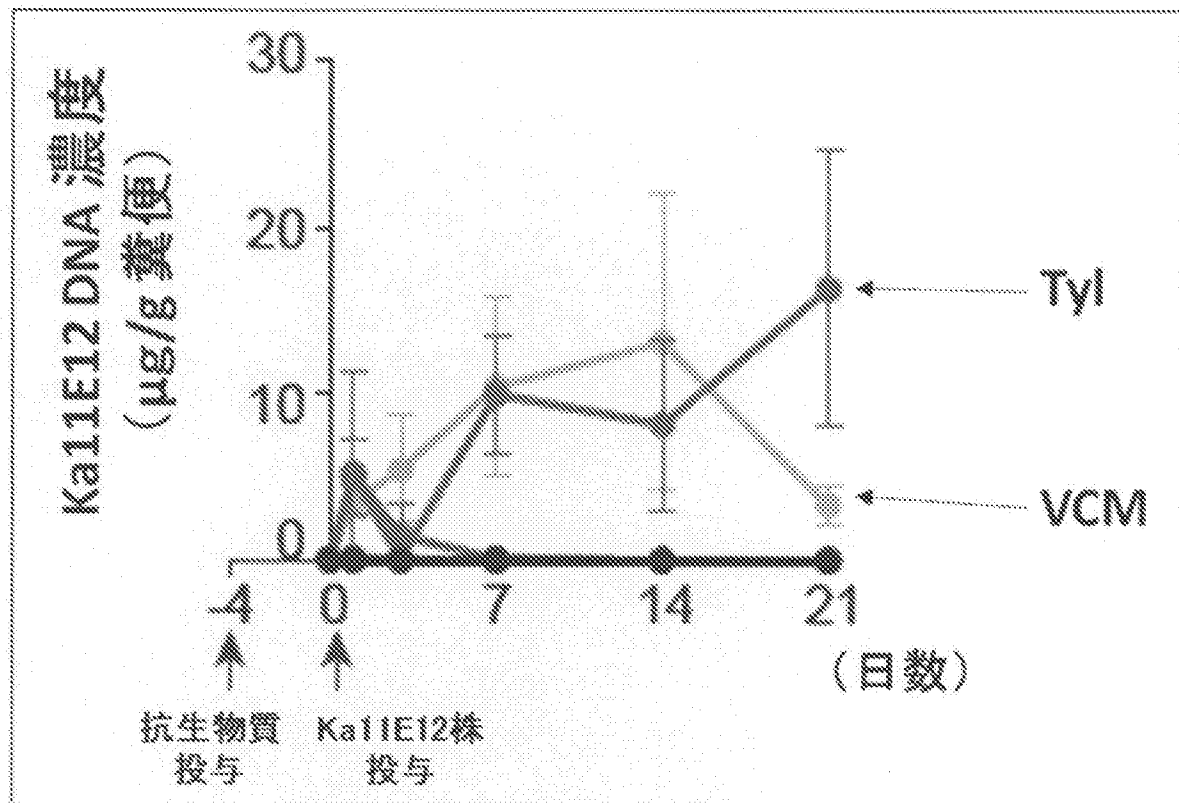
[請求項16] 請求項8～13のうちのいずれか一項に記載の細菌を、対象に摂取させ、該対象におけるTh1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防する方法。

[請求項17] Th1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防するための医薬組成物を製造するための、請求項8～13のうちのいずれか一項に記載の細菌の使用。

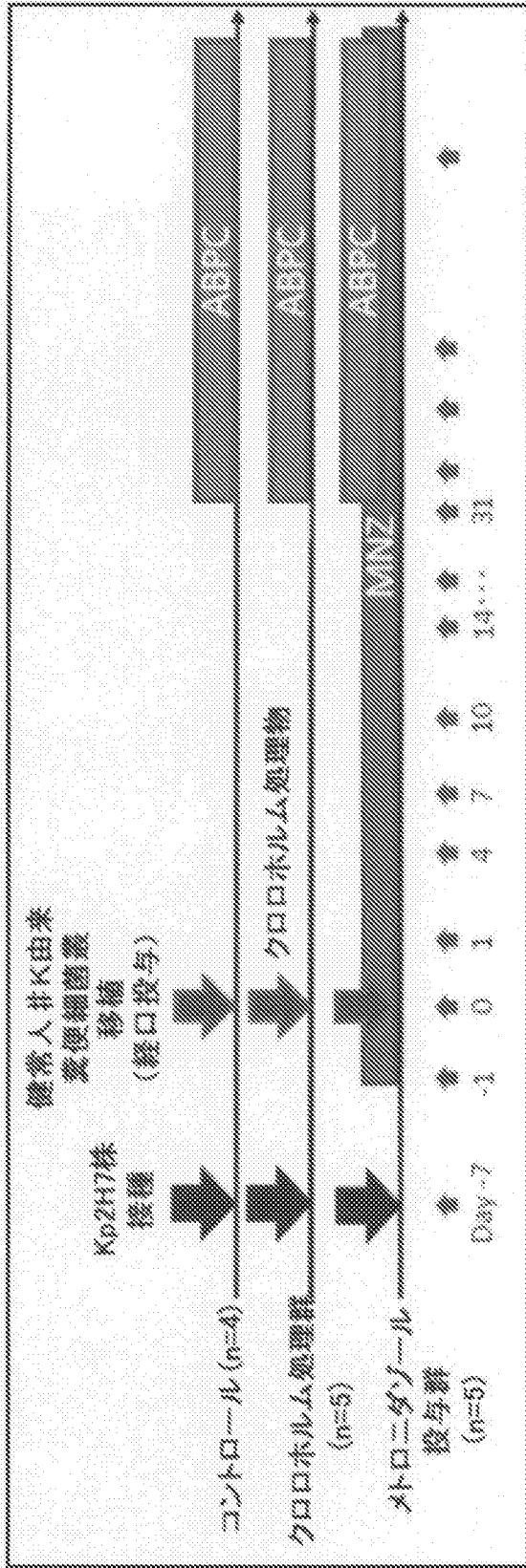
[図1]



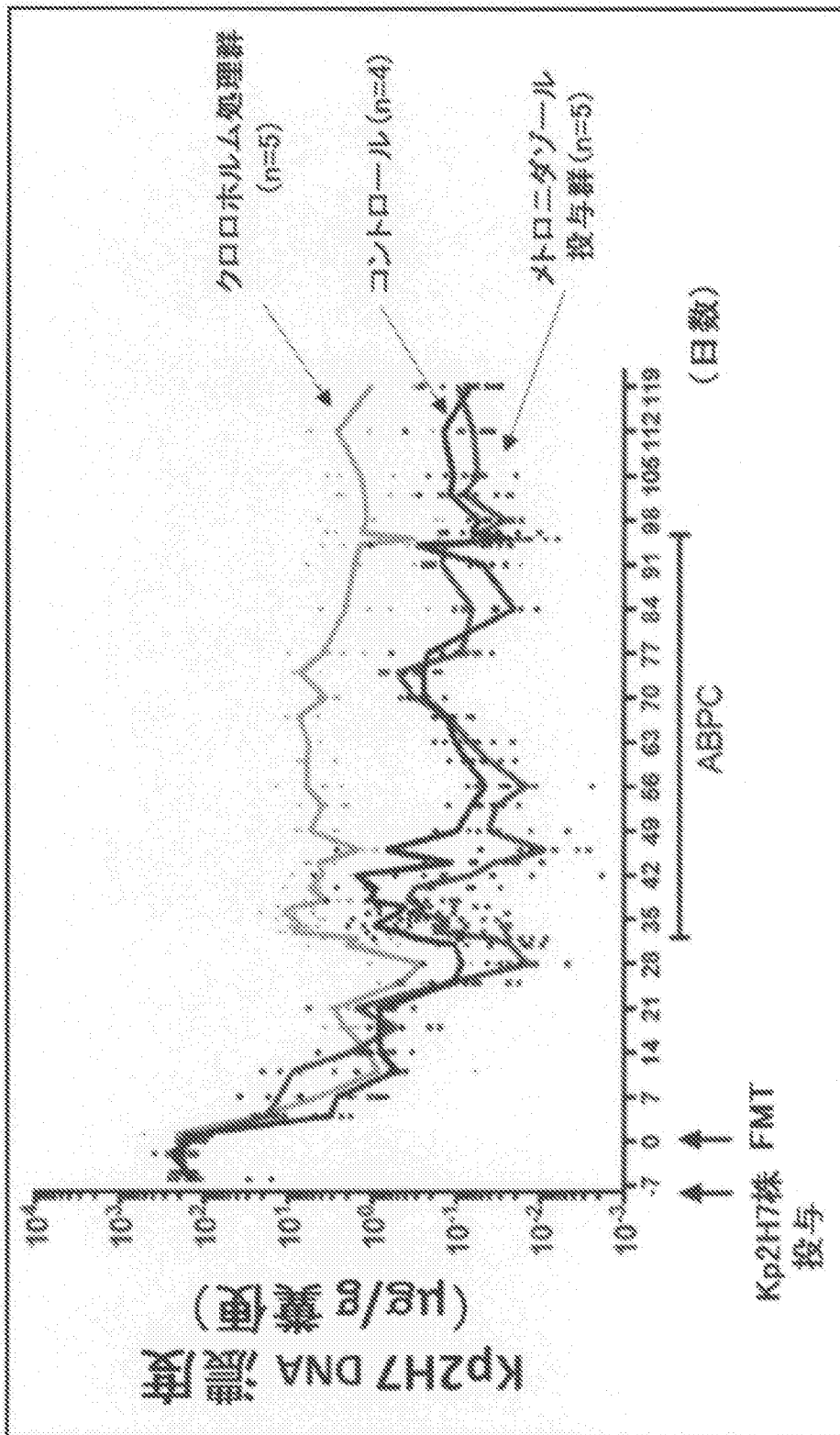
[図2]



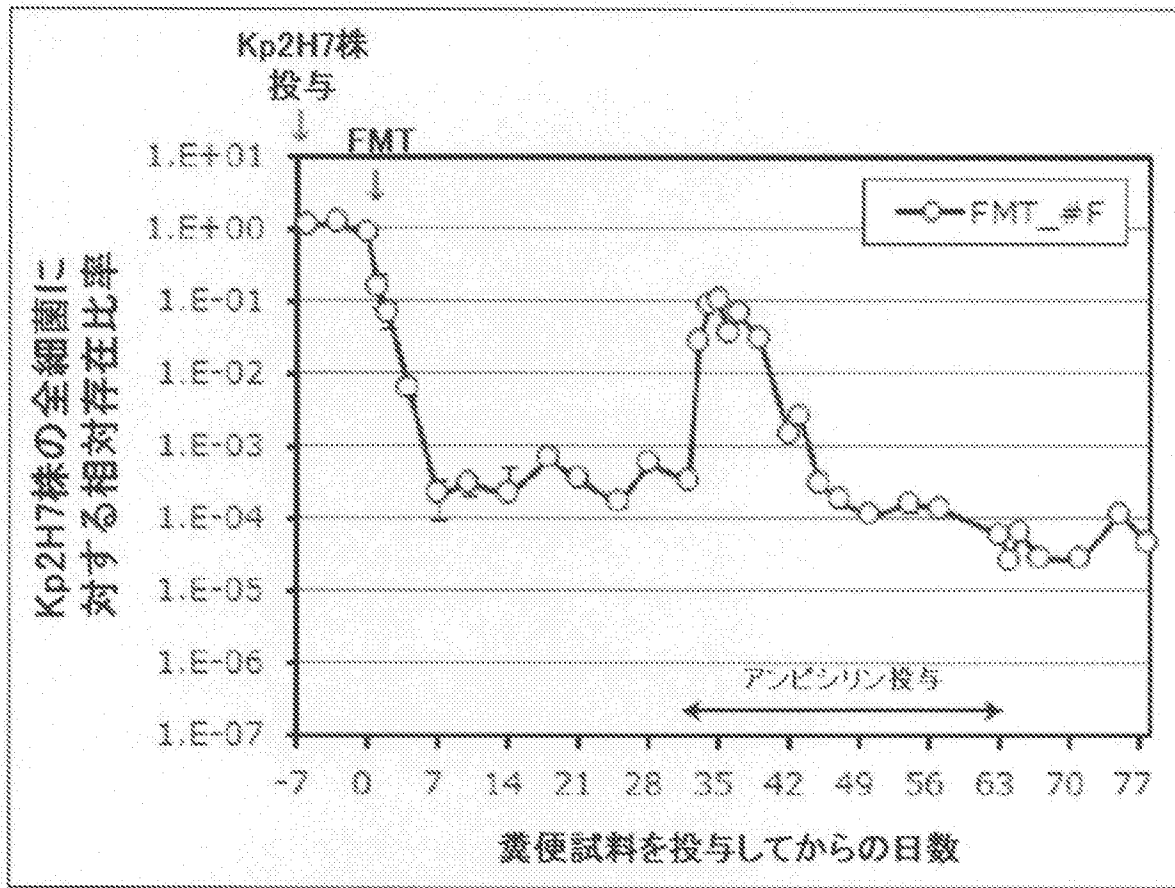
[図3]



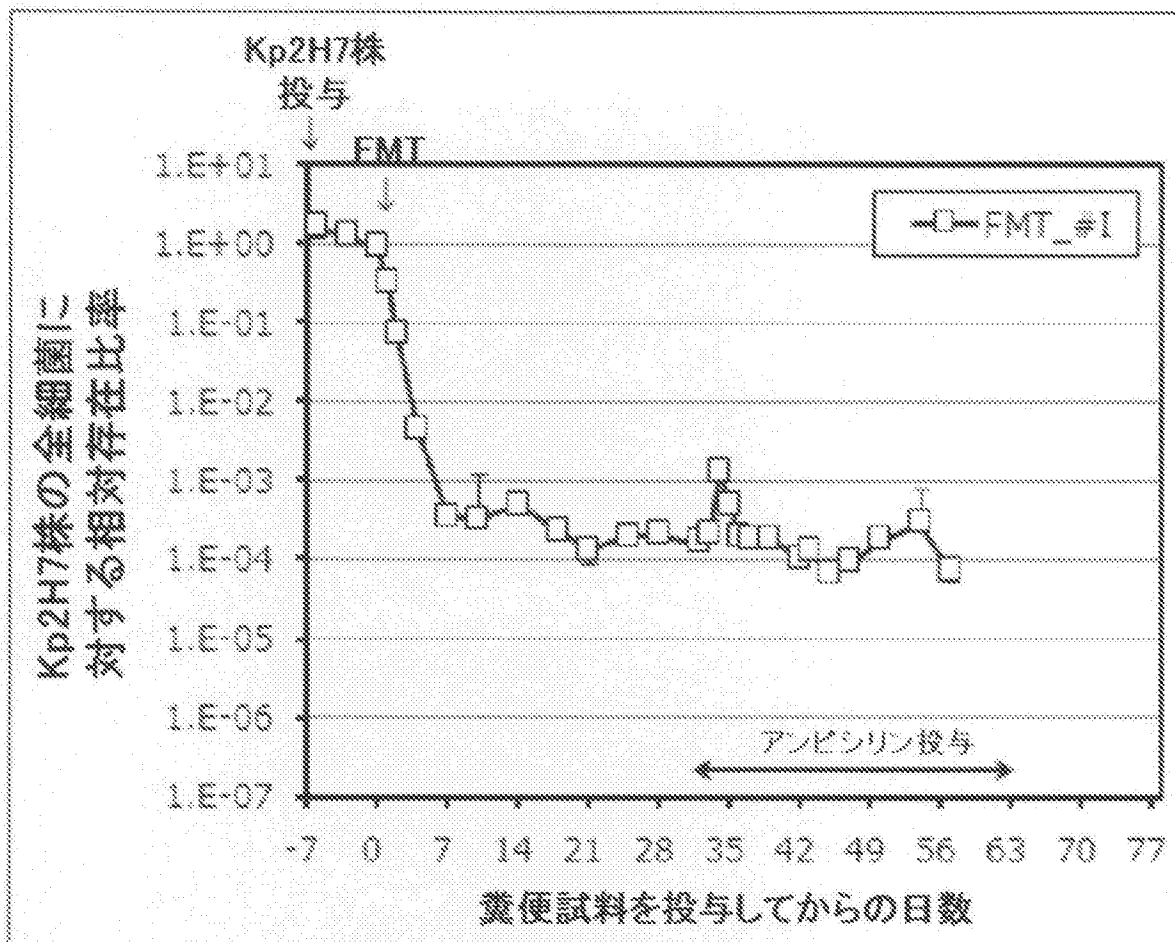
[図4]



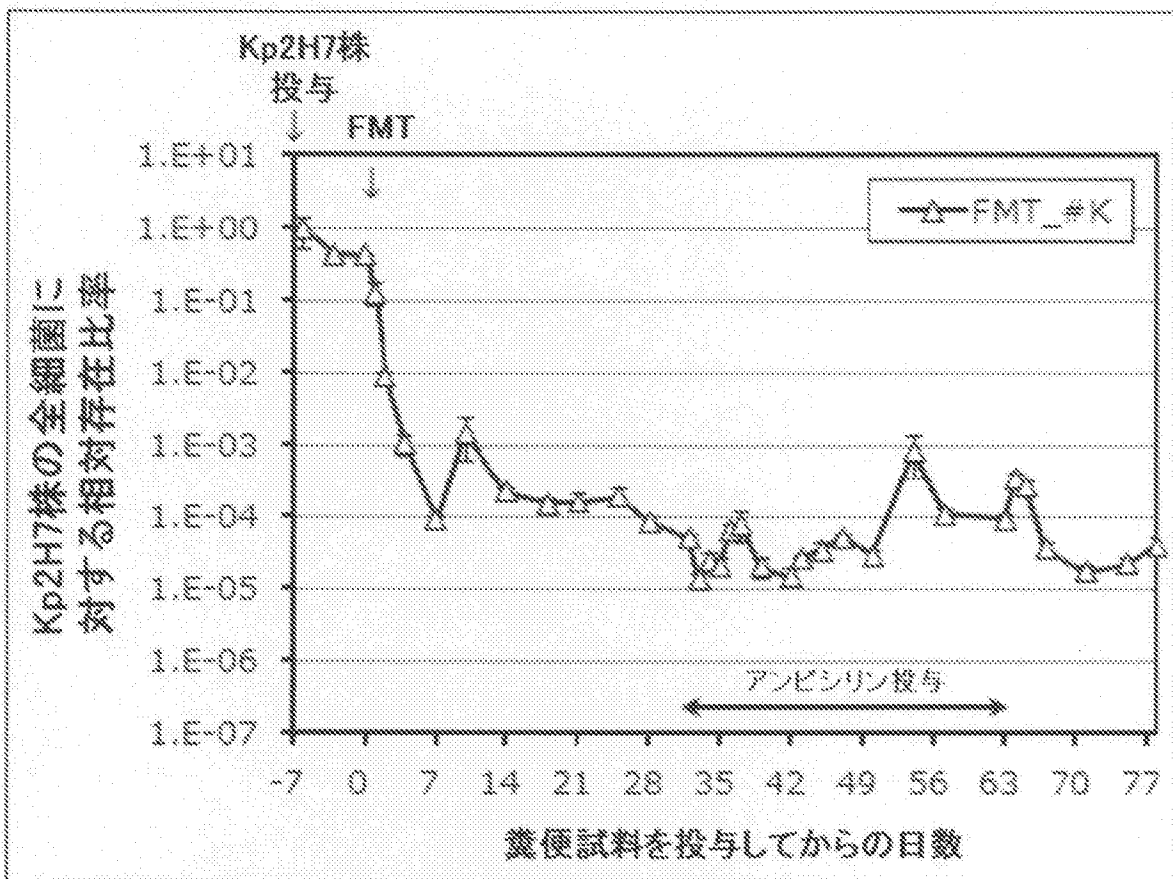
[図5]



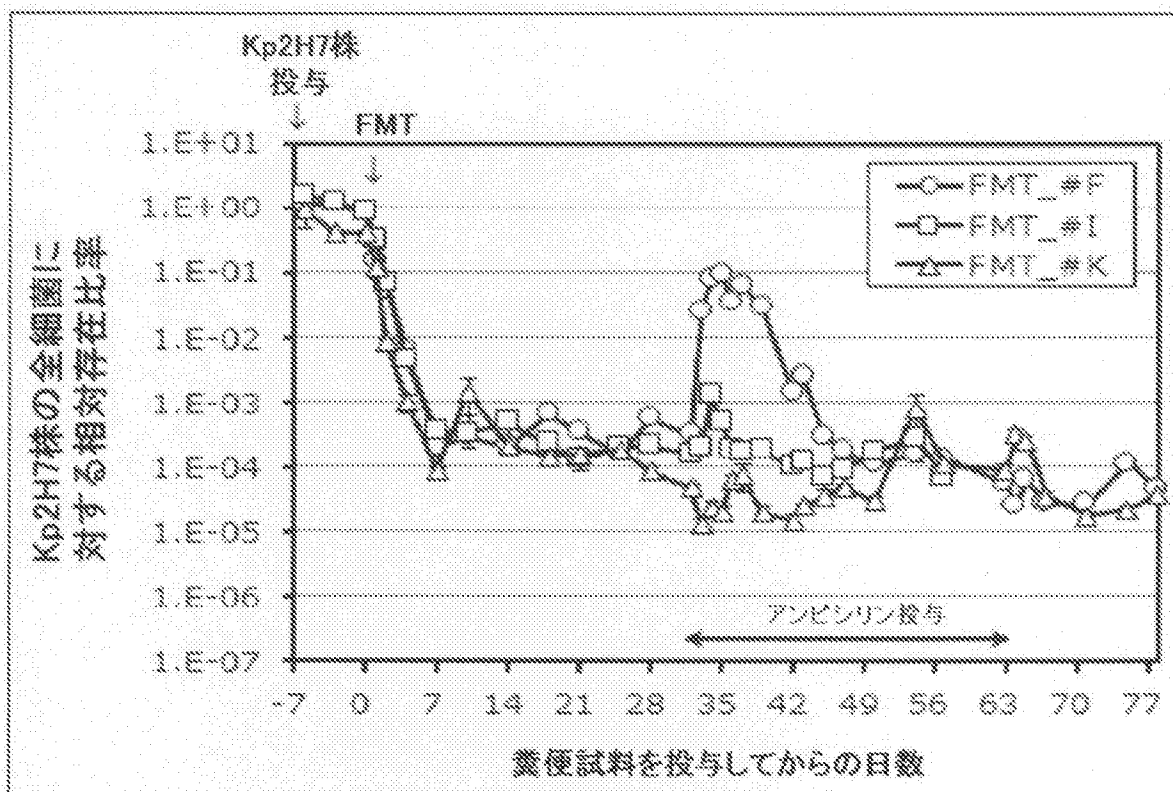
[図6]



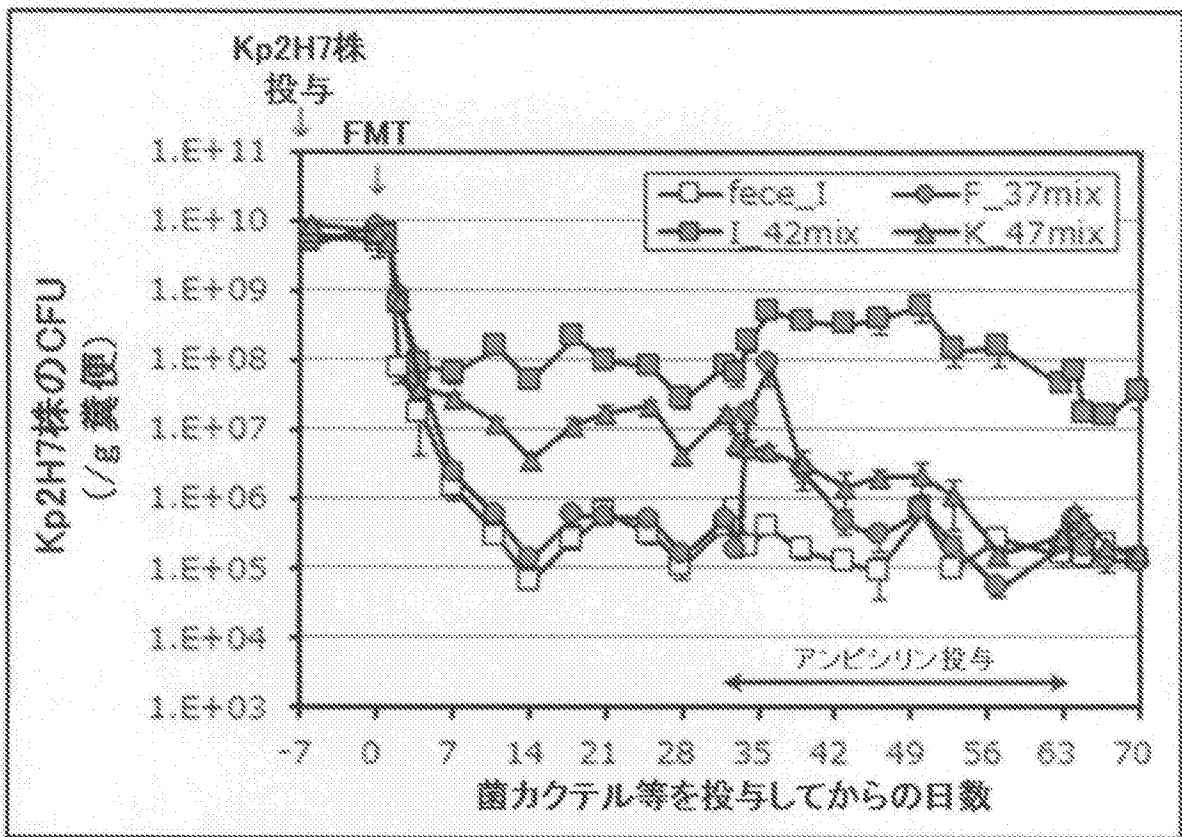
[図7]



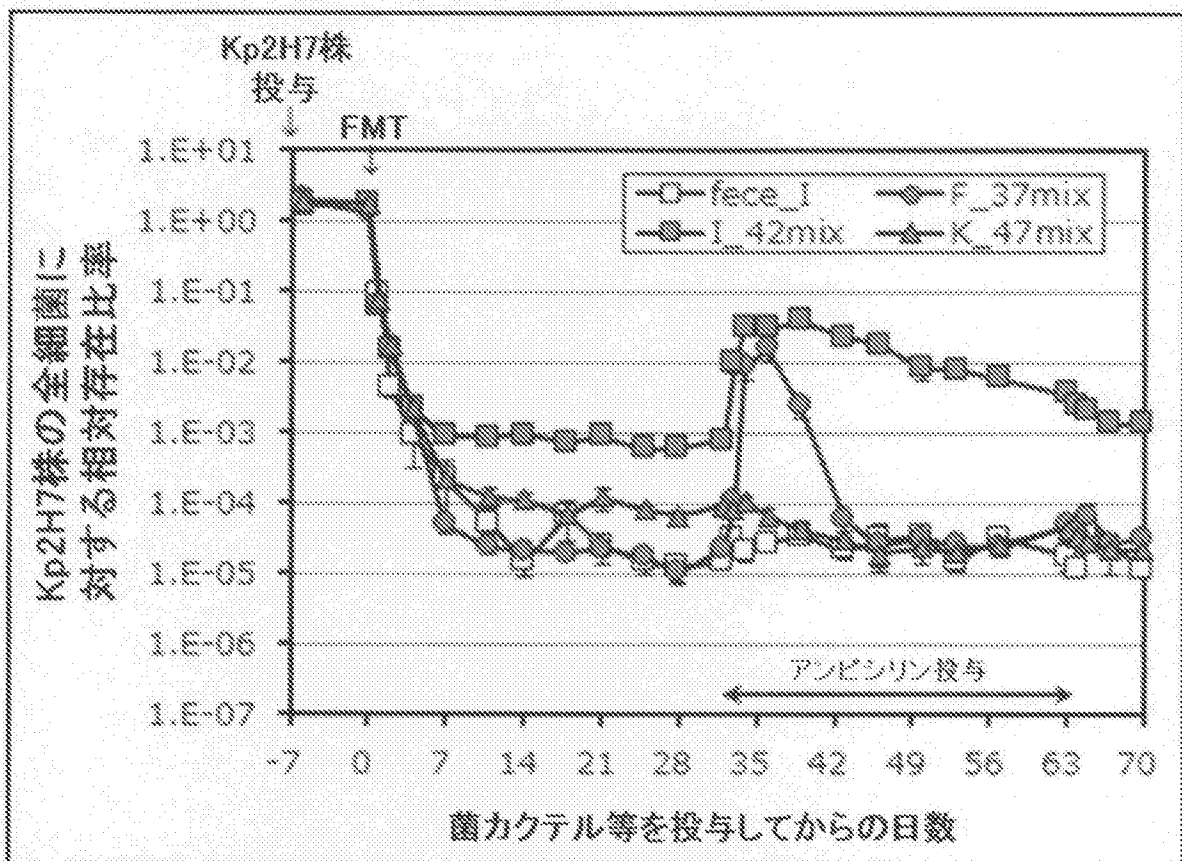
[図8]



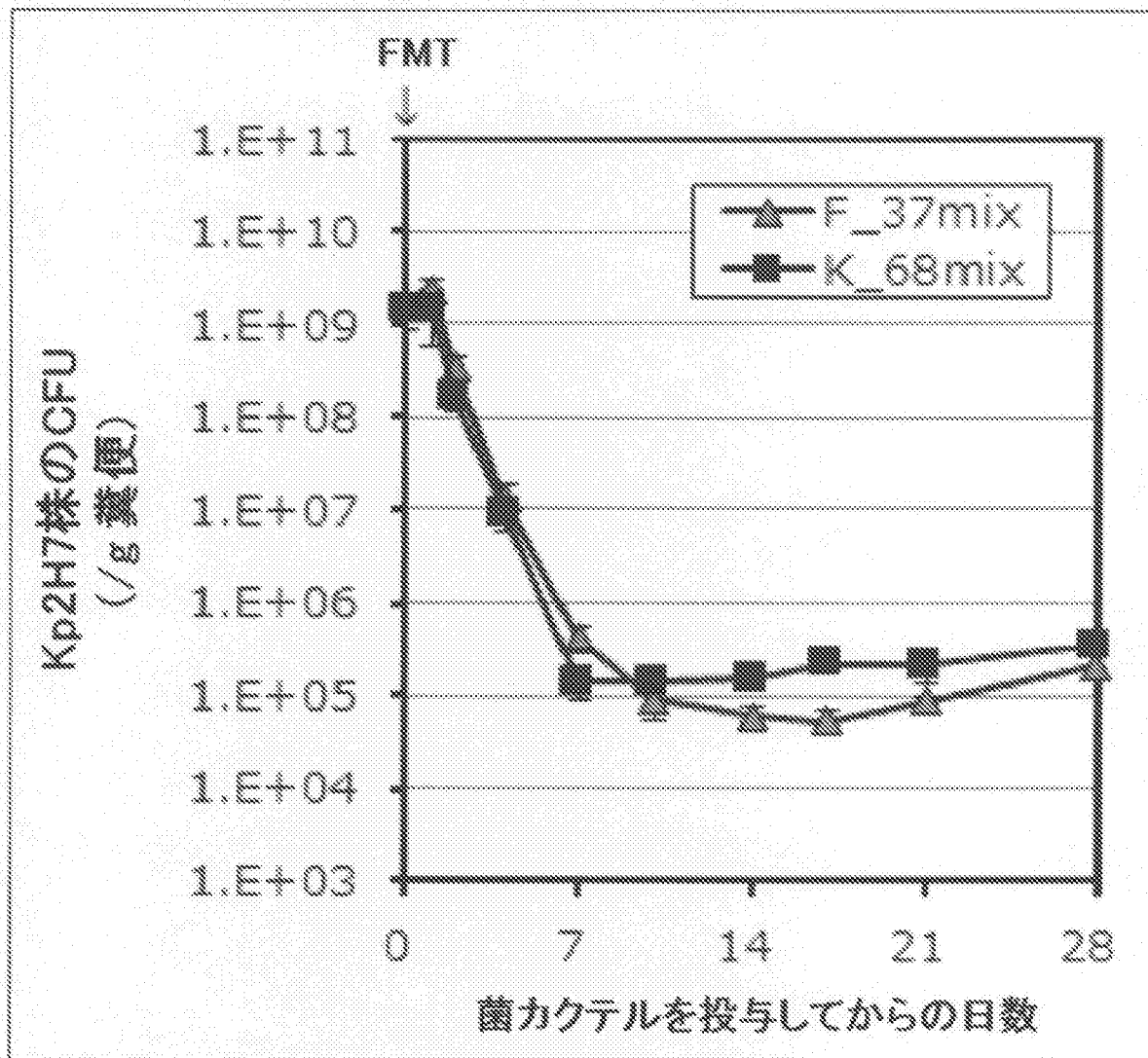
[図9]



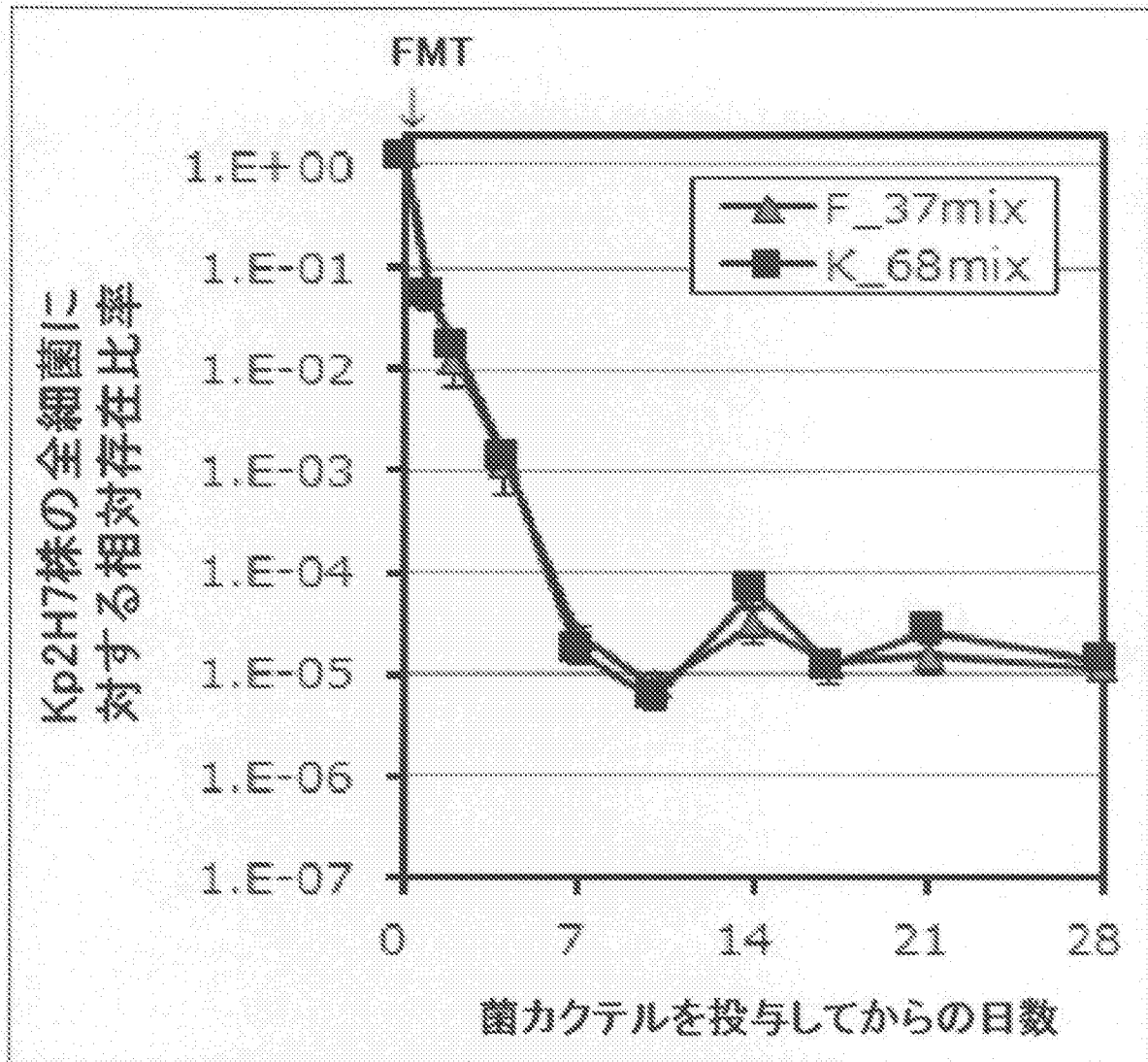
[図10]



[図11]



[図12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl. A61K35/74(2015.01) i, A61P1/00(2006.01) i, A61P31/04(2006.01) i,
 A61P37/06(2006.01) i, C12N1/20(2006.01) i, C12Q1/02(2006.01) i,
 C12Q1/68(2018.01) i, G01N33/50(2006.01) i
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl. A61K35/74, A61P1/00, A61P31/04, A61P37/06, C12N1/20, C12Q1/02, C12Q1/68,
 G01N33/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2011-200211 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 13 October 2011, claims, examples, etc. (Family: none)	1, 6-8, 16, 17 2, 3, 9, 10, 13
X Y	JP 2014-501100 A (COMPAGNIE GERVAIS DANONE) 20 January 2014, claims, paragraphs [0004]-[0023], examples, etc. & US 2013/0336944 A1, claims, paragraphs [0017]-[0032], examples & WO 2012/080789 A1 & EP 2651423 A1	1, 6-8, 16, 17 2, 3, 9, 10, 13

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 04 October 2018 (04.10.2018)	Date of mailing of the international search report 16 October 2018 (16.10.2018)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	小安重夫, 病原性微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発, 免疫難病・感染症などの先端医療技術平成14年度採択研究代表者 [online], 16 April 2009, [retrieved on 07 August 2018]. retrieved from the internet:<URL:https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/hei sei15/pdf/pdf10/10_1/0007.pdf>, 1. Summary of research implementation, figures, etc., non-official translation (KOYASU, Shigeo, Advanced medical technologies such as treatment achieved by exploring symbiotic strategy of pathogenic microorganism with host immune system, development of control method, intractable immune disorder, and infectious disease, Research representative selected in 2002)	1-3, 6-10, 13, 16, 17
X A	GOURGUE-JEANNOT. C. et al, "Dietary fructooligosaccharides alter the cultivable faecal population of rats but do not stimulate the growth of intestinal bifidobacteria", Can J Microbiol, 2006, vol. 52. pp. 924-33, ISSN 0008-4166, table 3, etc.	8-10, 13 1-3, 6, 7, 16, 17
P, A	WO 2018/084172 A1 (KEIO GIJUKU) 11 May 2018, claims, examples, etc. (Family: none)	1-3, 6-10, 13, 16, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Document 1: JP 2011-200211 A (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 13 October 2011, claims, examples, etc. (Family: none)
 Document 2: JP 2014-501100 A (COMPAGNIE GERVAIS DANONE) 20 January 2014, claims, paragraphs [0004]-[0023], examples, etc. & US 2013/0336944 A1, claims, paragraphs [0017]-[0032], examples & WO 2012/080789 A1 & EP 2651423 A1

See extra sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3, 6-10, 13, 16, 17

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Continuation of Box III>

Document 3: 小安重夫, 病原性微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発, 免疫難病・感染症などの先端医療技術平成 14 年度採択研究代表者 [online], 16 April 2009, [retrieved on 07 August 2018]. retrieved from the internet:<URL:https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei15/pdf/pdf10/10_1/0007.pdf>, 1. Summary of research implementation, figures, etc., non-official translation (KOYASU, Shigeo, Advanced medical technologies such as treatment achieved by exploring symbiotic strategy of pathogenic microorganism with host immune system, development of control method, intractable immune disorder, and infectious disease, Research representative selected in 2002)

The claims are classified into the 105 inventions below.

(Invention 1) Invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as (enteric) bacteria

Document 1 indicates that *Lactobacillus gasseri* suppresses the immune reaction of Th1 cells induced by *Helicobacter pylori* and is useful for the prevention or treatment of duodenal ulcer (claims, example, etc.).

Document 2 indicates that specific strains of *Lactococcus lactis* show antimicrobial activity against pathogenic intestinal bacteria which are causative bacteria of intestinal diseases such as intestinal diseases, diarrhea, constipation, irritable bowel disease, irritable bowel disease after infection, inflammatory bowel disease and the like and are useful for the prevention or treatment of these diseases (claims, paragraphs [0004]-[0023], example, etc.). In addition, document 3 (1. research outline, fig. etc.) indicates that the pathogenic enteric bacteria are Th1 cell-induced bacteria.

Accordingly, claim 1 lacks novelty in light of document 1 or 2, and thus does not have a special technical feature. However, the parts of the invention in claims 2 and 3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria have the special technical feature of an "antimicrobial composition against bacteria which induce Th1 cell proliferation or activation in an intestinal tract, the antimicrobial composition containing as an active ingredient the bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence". In addition, the parts of the invention in claims 8-10 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected also have the same special technical feature as the part of the invention in claim 2 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected.

Accordingly, the parts of the invention in claims 1-3 and claims 6 and 7 referring to claims 1-3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected, and the parts of the invention in claims 8-10 and claims 13, 16 and 17 referring to claims 8-10 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected are classified as invention 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 2) Parts of claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 2 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected

The parts of the invention in claims 1-3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 2 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as (enteric) bacteria share with claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 the technical feature of showing antimicrobial activity against bacteria which induce Th1 cell proliferation or activation in an intestinal tract and further treating, improving or preventing disease induced by Th1 cells". However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents 1 and 2, and thus cannot be said to be a special technical feature. In addition, there do not exist other identical or corresponding special technical features between these inventions.

In addition, the parts of the invention in claims 1-3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 2 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected are not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1, because the genus of the bacteria are different.

Thus, the parts of the invention in claims 1-3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 2 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected cannot be classified as invention 1.

In addition, the parts of the invention in claims 1-3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 2 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected, the parts of the invention in claims 6 and 7, and 8-10 referring to claims 1-3 in which the "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 2 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected, and the invention in claims 16 and 17 referring to claims 8-10 have the special technical feature of an "antimicrobial composition against bacteria which induce Th1 cell proliferation or activation in an intestinal tract, the antimicrobial composition containing as an active ingredient the bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence", and are thus classified as invention 2.

Likewise, inventions 3-104 are classified on the basis of the genus of the enteric bacteria.

(Invention 3) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 3 or 64 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 4) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 4 or 100 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 5) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 5 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 6) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 6 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 7) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 7, 19, 48 or 92 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 8) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 8 or 88 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 9) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 9, 71 or 76 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 10) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 10 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 11) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 11 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 12) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 12 or 101 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 13) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 13 or 63 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 14) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 14 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 15) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 15 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 16) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 16 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 17) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 17 or 50 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 18) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 18 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 19) Parts of the invention as in claims 1-13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 20, 94, 134 or 146 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 20) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 21 or 75 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 21) Parts of the invention as in claims 1-4, 6-11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 22 or 73 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 22) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 23 or 117 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 23) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 24 or 115 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 24) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 25 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 25) Parts of the invention as in claims 1-13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 16, 67, 72, 74 or 120 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 26) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 27 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 27) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 28 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 28) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 29 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 29) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 30, 31, 78, 83 or 97 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 30) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 32 or 122 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 31) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 33 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 32) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 34 or 89 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 33) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 35 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 34) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 36 or 86 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 35) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 37 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 36) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 38 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 37) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 39 or 105 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 38) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 40 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 39) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 41 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 40) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 42 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 41) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 43 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 42) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 44 or 135 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 43) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 45 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 44) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 46 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 45) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 47 or 106 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 46) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 49 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 47) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 50 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 48) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 51 or 98 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 49) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 52 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 50) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 53 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 51) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 54 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 52) Parts of the invention as in claims 1-3, 5-10, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 55 or 123 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 53) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 56 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 54) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 57 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 55) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 58 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 56) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 59 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 57) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 60 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 58) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 61 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 59) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 62 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 60) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 65 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 61) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 66 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 62) Parts of the invention as in claims 1-3, 6-10, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 68 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 63) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4-9, 11-13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 69, 109 or 112 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 64) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 70 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 65) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 77 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 66) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 79 or 95 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 67) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 80 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 68) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 81 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 69) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 82 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 70) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4-9, 11-13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 84 or 132 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 71) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 85 or 87 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 72) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 90 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 73) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 91 or 93 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 74) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 96 or 133 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 75) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 99 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 76) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 102 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 77) Parts of the invention as in claims 1, 2, 4, 6-9, 11, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 103 or 104 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 78) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 107 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 79) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 108 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 80) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 110 or 111 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 81) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 113 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 82) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 114 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 83) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 116 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 84) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 118 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 85) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 119 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 86) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 121 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 87) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 124 or 125 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 88) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 126 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 89) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 127 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 90) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 128 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 91) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 129 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 92) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 130 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 93) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 131 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 94) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 136 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 95) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 137 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 96) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 138 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 97) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 139 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 98) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 140 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 99) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 141 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 100) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 142 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 101) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 143 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 102) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 144 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 103) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 145 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

(Invention 104) Parts of the invention as in claims 1, 2, 5-9, 12, 13, 16, and 17 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 147 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/026922

(Invention 105) Invention as in claims 14 and 15

It cannot be said that claims 14 and 15 have an identical or corresponding special technical feature to the parts of the invention in claims 1-3, 6-10, 13, 16 and 17 classified as invention 1 in which "bacteria having a DNA composed of a base sequence represented by SEQ ID No: 1 or a base sequence having at least 90% similarity to said base sequence" are selected as enteric bacteria.

In addition, claims 14 and 15 are dependent on claims 8-10 and 13 classified as invention 1. However, invention 1 addresses the problem of showing antimicrobial activity against bacteria which induce proliferation or activation of Th1 cells and treating, improving or preventing diseases caused by Th1 cells, whereas the invention in claims 14 and 15 addresses the problem of investigating diseases caused by Th1 cells. The relevance between the two inventions is low, and thus it cannot be said that the two inventions are inventively related.

In addition, claims 14 and 15 are not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1.

Thus, claims 14 and 15 cannot be classified as invention 1.

In addition, claims 14 and 15 have the special technical feature of a "composition for investigating diseases caused by Th1 cells", and are thus classified as invention 105.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K35/74(2015.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, C12N1/20(2006.01)i, C12Q1/02(2006.01)i, C12Q1/68(2018.01)i, G01N33/50(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K35/74, A61P1/00, A61P31/04, A61P37/06, C12N1/20, C12Q1/02, C12Q1/68, G01N33/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 2011-200211 A (森永乳業株式会社) 2011. 10. 13, 特許請求の範囲、実施例、等 (ファミリーなし)	1, 6-8, 16, 17 2, 3, 9, 10, 13
X Y	JP 2014-501100 A (コンパニ・ジェルベ・ダノン) 2014. 01. 20, 特許請求の範囲、[0004]-[0023]、実施例、等 & US 2013/0336944 A1, Claims, [0017]-[0032]、Examples & WO 2012/080789 A1 & EP 2651423 A1	1, 6-8, 16, 17 2, 3, 9, 10, 13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 04. 10. 2018	国際調査報告の発送日 16. 10. 2018
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 基章 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	小安 重夫, 病原性微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発, 免疫難病・感染症などの先端医療技術 平成14年度採択研究代表者 [online], 2009.04.16, [retrieved on 2018.08.07], Retrieved from the Internet: <URL: https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei15/pdf/pdf10/10_1/0007.pdf >, 1. 研究実施の概要、図、等	1-3, 6-10, 13, 16, 17
X A	GOURGUE-JEANNOT, C. et al., Dietary fructooligosaccharides alter the cultivable faecal population of rats but do not stimulate the growth of intestinal bifidobacteria, Can J Microbiol, 2006, Vol. 52, p. 924-33, ISSN 0008-4166, Table 3、等	8-10, 13 1-3, 6, 7, 16, 17
P, A	WO 2018/084172 A1 (学校法人慶應義塾) 2018.05.11, 特許請求の範囲、実施例、等 (ファミリーなし)	1-3, 6-10, 13, 16, 17

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

文献1: JP 2011-200211 A (森永乳業株式会社)
2011.10.13, 特許請求の範囲、実施例、等
(ファミリーなし)

文献2: JP 2014-501100 A (コンパニ・ジェルベ・ダノン)
2014.01.20, 特許請求の範囲、[0004]-[0023]、実施例、等
& US 2013/0336944 A1, Claims, [0017]-[0032]、Examples
& WO 2012/080789 A1 & EP 2651423 A1

(特別ページにつづく)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

請求項 1-3, 6-10, 13, 16, 17

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

文献3：小安 重夫，

病原性微生物の宿主免疫系との共生戦略の解明による治療・制御法の開発，
免疫難病・感染症などの先端医療技術 平成14年度採択研究代表者 [online]，
2009.04.16, [retrieved on 2018.08.07], Retrieved from the Internet：
<URL: https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei15/pdf/pdf10/10_1/0007.pdf>，
1. 研究実施の概要、図、等

請求の範囲は、以下の105の発明に区分される。

(発明1) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち(腸内)細菌として「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

文献1には、ラクトバチルス・ガセリがヘリコバクター・ピロリによって誘導されるTh1細胞の免疫反応を抑制し、十二指腸潰瘍の予防又は治療に有用であることが記載されている(特許請求の範囲、実施例、等)。

文献2には、ラクトコッカス・ラクティスの特定株が、腸疾患、下痢、便秘、過敏性腸疾患、感染後過敏性腸疾患、炎症性腸疾患等の腸疾患の原因菌である病原性腸内細菌に対して抗微生物活性を示し、これら疾患の治療または予防に有用であることが記載されている(特許請求の範囲、[0004]-[0023]、実施例、等)。そして、病原性腸内細菌がTh1細胞誘導性細菌であることは、文献3(1. 研究実施の概要、図、等)に記載されているとおりである。

したがって、請求項1は、文献1、2により新規性が欠如しているため、特別な技術的特徴を有しない。しかしながら、請求項1の従属請求項である請求項2、3に係る発明のうち「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を腸内細菌として選択している部分は、「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌を有効成分として含有する、腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対する抗菌組成物」という特別な技術的特徴を有している。また、請求項8-10に係る発明のうち「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択している部分も、請求項2に係る発明のうち「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択している部分と同一の特別な技術的特徴を有している。

よって、請求項1-3とこれら請求項1-3を引用する請求項6、7に係る発明のうち「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明、及び、請求項8-10とこれら請求項8-10を引用する請求項13、16、17に係る発明のうち「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明を、発明1として区分する。

(発明2) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

請求項1-3のうち(腸内)細菌として「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明は、発明1に区分された請求項1-3、6-10、13、16、17と、「腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対する抗菌作用を示し、ひいてはTh1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防する」という共通の技術的特徴を有しているが、当該技術的特徴は、文献1、2に開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これら発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

また、請求項1-3のうち「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても、細菌の属種が異なっているため、実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項1-3のうち「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明は、発明1に区分できない。

そして、請求項1-3のうち「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明、これら請求項1-3を引用する請求項6、7、請求項8-10のうち「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明、これら請求項8-10を引用する請求項16、17に係る発明は、「配列番号：2に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌を有効成分として含有する、腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対する抗菌組成物」という特別な技術的特徴を有しているので、発明2に区分する。(特別ページにつづく)

同様に、発明3～発明104についても、(腸内)細菌の属種に基づいて、発明を区分する。

(発明3) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：3又は64に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明4) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：4又は100に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明5) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：5に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明6) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：6に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明7) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：7、19、48、又は92に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明8) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：8又は88に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明9) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：9、71、又は76に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明10) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：10に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明11) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：11に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明12) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：12又は101基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明13) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：13又は63に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明14) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：14に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明15) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：15に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明16) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：16に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明17) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：17又は50に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明18) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：18に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明19) 請求項1-13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：20、94、134、又は146に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明20) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：21又は75に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明21) 請求項1-4、6-11、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：22又は73に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明22) 請求項1-3、5-10、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：23又は117に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明23) 請求項1-3、5-10、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：24又は115に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明24) 請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：25に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(特別ページにつづく)

(発明91) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：129に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明92) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：130に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明93) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：131に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明94) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：136に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明95) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：137に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明96) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：138に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明97) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：139に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明98) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：140に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明99) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：141に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明100) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：142に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明101) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：143に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明102) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：144に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明103) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：145に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明104) 請求項1、2、5-9、12、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：147に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明

(発明105) 請求項14、15に係る発明請求項14、15は、発明1に区分された請求項1-3、6-10、13、16、17のうち腸内細菌として「配列番号：1に記載の塩基配列又は当該塩基配列に対して少なくとも90%の同一性を有する塩基配列からなるDNAを有する細菌」を選択した発明と、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項14、15は、発明1に区分された請求項8-10、13の従属請求項であるが、発明1は腸管内でTh1細胞の増殖又は活性化を誘導する細菌に対する抗菌作用を示し、ひいてはTh1細胞に起因する疾患を治療、改善又は予防することを発明が解決しようとする課題とするのに対して、請求項14、15は、Th1細胞に起因する疾患を検査することを発明が解決しようとする課題であり、両者の関連性は低く、発明の連関を有しているとはいえない。

さらに、請求項14、15は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。したがって、請求項14、15は、発明1に区分できない。

そして、請求項14、15は、「Th1細胞に起因する疾患を検査するための組成物」という特別な技術的特徴を有しているので、発明105に区分する。