

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-544960
(P2024-544960A)

(43)公表日 令和6年12月5日(2024.12.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	35/74 (2015.01)	A 6 1 K	35/74	A	2 G 0 4 3
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10		4 B 0 6 5
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107		4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 C 0 8 3
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06		4 C 0 8 4
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全98頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-527754(P2024-527754)			(71)出願人	524176834
(86)(22)出願日	令和4年11月10日(2022.11.10)				コンチェルト バイオサイエンシーズ、
(85)翻訳文提出日	令和6年7月9日(2024.7.9)				インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/079637				アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2023/086883				1 3 9, ケンブリッジ, メイン スト
(87)国際公開日	令和5年5月19日(2023.5.19)				リート 7 5 0
(31)優先権主張番号	63/278,134			(74)代理人	100078282
(32)優先日	令和3年11月11日(2021.11.11)				弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100113413
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				弁理士 森下 夏樹
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			(74)代理人	100181674
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A				弁理士 飯田 貴敏
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			(74)代理人	100181641
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,				弁理士 石川 大輔
	最終頁に続く			(74)代理人	230113332
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚疾患の処置のための微生物組成物

(57)【要約】
皮膚疾患の処置のための組成物、方法、キット、およびデバイスを、本明細書中に提供する。分離および精製された細菌、賦形剤、担体、剤形、ならびにかかる細菌のための投与経路も本明細書中に提供する。さらに、分離および精製された細菌の混合物、賦形剤、担体、剤形、およびかかる混合物のための投与経路を本明細書中に提供する。細菌および細菌混合物を用いた処置のための条件もまた、本明細書中に提供する。組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されて得る。

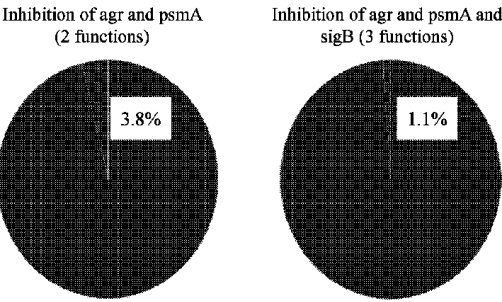


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組成物であって、前記組成物が、

精製された細菌株を含み、前記細菌株が、

配列番号 4 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 1 の株；

配列番号 1 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 2 の株；および

配列番号 2 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 3 の株；

を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 2】

前記第 1 の株が、配列番号 4 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する前記 16S rRNA 配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記第 2 の株が、配列番号 1 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する前記 16S rRNA 配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第 3 の株が、配列番号 2 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する前記 16S rRNA 配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第 1 の株が、配列番号 11、配列番号 12、またはこれらの両方に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記第 1 の株が、配列番号 11、配列番号 12、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記第 2 の株が、配列番号 15 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記第 2 の株が、配列番号 15 の配列を有するをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記第 3 の株が、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記第 3 の株が、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

第 4 の細菌株をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

組成物であって、前記組成物が、

精製された細菌株を含み、前記細菌株が、

配列番号 5 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を

10

20

30

40

50

含む第1の株；

配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第2の株；および

配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第3の株；

を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項14】

前記第1の株が、配列番号5に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する前記16S rRNA配列を含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記第2の株が、配列番号1に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する前記16S rRNA配列を含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項16】

前記第3の株が、配列番号2に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する前記16S rRNA配列を含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項17】

前記第1の株が、配列番号13に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項18】

前記第1の株が、配列番号13の配列を有するをさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項19】

前記第2の株が、配列番号15に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項20】

前記第2の株が、配列番号15の配列を有するをさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項21】

前記第3の株が、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項22】

前記第3の株が、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項23】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項13に記載の組成物。

【請求項24】

第4の細菌株をさらに含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項25】

組成物であって、前記組成物が、

精製された細菌株を含み、前記細菌株が、

配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第1の株；

配列番号3に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第2の株；および

配列番号6に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第3の株；

10

20

30

40

50

を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 26】

前記第 1 の株が、配列番号 5 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する前記 16S rRNA 配列を含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記第 2 の株が、配列番号 3 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する前記 16S rRNA 配列を含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記第 3 の株が、配列番号 6 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する前記 16S rRNA 配列を含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記第 1 の株が、配列番号 13 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記第 1 の株が、配列番号 13 の配列を有するをさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記第 2 の株が、配列番号 9、配列番号 10、またはこれらの両方に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記第 2 の株が、配列番号 9、配列番号 10、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記第 3 の株が、配列番号 14 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記第 3 の株が、配列番号 14 の配列を有するをさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 36】

第 4 の細菌株をさらに含む、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 37】

組成物であって、前記組成物が精製された細菌株を含み、前記細菌株が、以下の細菌株

：
配列番号 4 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 1 の株；

配列番号 1 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 2 の株；

配列番号 2 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 3 の株；

配列番号 5 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 4 の株；

配列番号 6 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 5 の株；および

配列番号 3 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を

10

20

30

40

50

含む第 6 の株；

のうちの少なくとも 2 つを含み、

(a) 前記少なくとも 2 つの細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 3 8】

前記第 1 の株が、配列番号 1 1、配列番号 1 2、またはこれらの両方に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記第 1 の株が、配列番号 1 1、配列番号 1 2、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記第 2 の株が、配列番号 1 5 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記第 2 の株が、配列番号 1 5 の配列をさらに有する、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記第 3 の株が、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記第 3 の株が、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記第 4 の株が、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記第 4 の株が、配列番号 1 3 の配列を有するをさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記第 5 の株が、配列番号 1 4 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記第 5 の株が、配列番号 1 4 の配列を有するをさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記第 6 の株が、配列番号 9、配列番号 1 0、またはこれらの両方に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記第 6 の株が、配列番号 9、配列番号 1 0、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記第 1 の株が、配列番号 4 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記第 2 の株が、配列番号 1 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記第 3 の株が、配列番号 2 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記第 4 の株が、配列番号 5 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記第 5 の株が、配列番号 6 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記第 6 の株が、配列番号 3 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記細菌株が、細菌株前記第 1 の株および前記第 2 の株を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記細菌株が、前記第 4 の株および前記第 2 の株を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記細菌株が、前記第 4 の株および前記第 6 の株を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記細菌株が、前記第 1 の株および前記第 3 の株を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記細菌株が、前記第 2 の株および前記第 3 の株を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記細菌株が、前記第 5 の株および前記第 6 の株を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

組成物であって、前記組成物が、
精製された細菌株を含み、前記細菌株が、
配列番号 4 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する 1 6 s r R N A 配列；
を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 6 4】

前記細菌株が、配列番号 4 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記細菌株が、配列番号 1 1、配列番号 1 2、またはこれらの両方に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

前記細菌株が、配列番号 1 1、配列番号 1 2、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 8】

第 2 の細菌株をさらに含む、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

組成物であって、前記組成物が、
精製された細菌株を含み、前記細菌株が、

配列番号 1 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する 1 6 s r R N A 配列；

10

20

30

40

50

を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 7 0】

前記細菌株が、配列番号 1 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 1】

前記細菌株が、配列番号 1 5 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 2】

前記細菌株が、配列番号 1 5 の配列を有するをさらに含む、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 3】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

第 2 の細菌株をさらに含む、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

組成物であって、前記組成物が、

精製された細菌株を含み、前記細菌株が、

配列番号 2 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する 1 6 s r R N A 配列；
を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 7 6】

前記細菌株が、配列番号 2 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 7 5 に記載の組成物。

【請求項 7 7】

前記細菌株が、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 7 5 に記載の組成物。

【請求項 7 8】

前記細菌株が、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 7 5 に記載の組成物。

【請求項 7 9】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 7 5 に記載の組成物。

【請求項 8 0】

第 2 の細菌株をさらに含む、請求項 7 5 に記載の組成物。

【請求項 8 1】

組成物であって、前記組成物が、

精製された細菌株を含み、前記細菌株が、

配列番号 5 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する 1 6 s r R N A 配列；
を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 8 2】

前記細菌株が、配列番号 5 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 8 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 8 3】

前記細菌株が、配列番号 1 3 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 4】

前記細菌株が、配列番号 1 3 の配列を有するをさらに含む、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 5】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 6】

第 2 の細菌株をさらに含む、請求項 8 1 に記載の組成物。

【請求項 8 7】

組成物であって、前記組成物が、
精製された細菌株を含み、前記細菌株が、
配列番号 6 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する 1 6 s r R N A 配列；
を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 8 8】

前記細菌株が、配列番号 6 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 8 9】

前記細菌株が、配列番号 1 4 に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 9 0】

前記細菌株が、配列番号 1 4 の配列を有するをさらに含む、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 9 1】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 9 2】

第 2 の細菌株をさらに含む、請求項 8 7 に記載の組成物。

【請求項 9 3】

組成物であって、前記組成物が、
精製された細菌株を含み、前記細菌株が、
配列番号 3 に対して少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する 1 6 s r R N A 配列；
を含み、

(a) 前記細菌株が凍結乾燥されている；あるいは

(b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【請求項 9 4】

前記細菌株が、配列番号 3 に対して少なくとも 1 0 0 0 塩基にわたって少なくとも 9 7 % の配列同一性を有する前記 1 6 s r R N A 配列を含む、請求項 9 3 に記載の組成物。

【請求項 9 5】

前記細菌株が、配列番号 9、配列番号 1 0、またはこれらの両方に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する配列をさらに含む、請求項 9 3 に記載の組成物。

【請求項 9 6】

前記細菌株が、配列番号 9、配列番号 1 0、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む、請求項 9 3 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 97】

前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、請求項 93 に記載の組成物。

【請求項 98】

第 2 の細菌株をさらに含む、請求項 93 に記載の組成物。

【請求項 99】

前記組成物が、少なくとも 10^3 コロニー形成単位 (c f u) / グラムの細菌を含む、請求項 1 ~ 98 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 100】

前記組成物が、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位 (c f u) / グラムの細菌を含む、請求項 1 ~ 99 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 101】

前記細菌株を、好氣的条件下で成長させる、請求項 1 ~ 100 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 102】

前記細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる、請求項 1 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 103】

前記細菌株を、トリブシン大豆ブロス (T S B) 中で成長させる、請求項 1 ~ 102 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 104】

前記組成物が、密封容器に入れ 20°C に置いて保存した場合、c f u カウントによる測定で、6 ヶ月後に少なくとも約 10^4 c f u を保持する、請求項 1 ~ 103 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 105】

賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 106】

凍結乾燥保護剤をさらに含む、請求項 1 ~ 105 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 107】

皮膚軟化薬をさらに含む、請求項 1 ~ 106 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 108】

チアミンまたはその塩をさらに含む、請求項 1 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 109】

前記細菌株が、*S. aureus* と接触した場合に、*S. aureus* における以下の遺伝子：g m k、a g r、p s m a、s a e R、c c p A、および S i g B のうちの少なくとも 1 つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する、請求項 1 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 110】

前記細菌株が、*S. aureus* における以下の遺伝子：g m k、a g r、p s m a、s a e R、c c p A、および S i g B のうちの少なくとも 1 つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus* のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する、請求項 1 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 111】

アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与

10

20

30

40

50

することを含む、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 2】

アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 3】

前記投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイームを有する被験体に前記組成物を投与することを含む、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 4】

乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 5】

炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する前記状態が、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 6】

S. aureus における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および *SigB* のうちの少なくとも 1 つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus* のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含み、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 7】

前記投与する方法が局所投与である、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 1 1 8】

皮膚の状態の処置で用いるための請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 1 9】

炎症の処置で用いるための請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 2 0】

炎症を処置するための方法であって、

配列番号 1 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む細菌株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、前記細菌株が精製されており、前記細菌株が、炎症の処置のために十分な量で存在する、方法。

【請求項 1 2 1】

皮膚における *Staphylococcus aureus* の成長を低下させることを必要とする被験体の皮膚における *Staphylococcus aureus* の成長を低下させるための方法であって、

配列番号 5 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 1 の細菌株；

配列番号 1 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 2 の細菌株；および

配列番号 2 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 3 の細菌株

を含む医薬組成物を前記被験体の皮膚に局所投与することを含み、

前記細菌株が精製されており、前記細菌株が、生存可能であり、皮膚における *S. aureus* の低減を必要とする前記被験体の皮膚における *S. aureus* の低減のために十分な量で存在する、方法。

【請求項 1 2 2】

アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するための方法であって、

配列番号 5 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む細菌株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、前記細菌株が精製されており、前記細菌株が、アトピー性皮膚炎に関連する症状の軽減のために十分な量で存在する、方法。

【請求項 123】

炎症に関連する状態の発生率を低下させるための方法であって、

配列番号 1 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 1 の細菌株；および

配列番号 6 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 2 の細菌株

を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、

前記細菌株が精製されており、前記細菌株が炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量で存在し、炎症に関連する前記状態が、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水泡形成、または落屑を含む、方法。

【請求項 124】

そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む、請求項 1 ～ 110 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与する方法。

【請求項 125】

前記審美的状態が、皺または老化の外見を含む、請求項 124 に記載の方法。

【請求項 126】

被験体の皮膚における *Staphylococcus aureus* の成長を低下させるための方法であって、

配列番号 5 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 1 の細菌株；

配列番号 1 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 2 の細菌株；および

配列番号 2 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む第 3 の細菌株

を含む組成物を前記被験体の皮膚に局所投与することを含み、

前記細菌株が精製されており、前記細菌株が、生存可能であり、前記被験体の皮膚の外見を向上させるために十分な量で存在する、方法。

【請求項 127】

前記被験体の皮膚の外見を向上させることが、皺の減少、病変サイズの減少、毛穴サイズの減少、毛穴密度の減少、皺の発生の減少、皺の深さの減少、シミの減少、または皮膚の弾力性の増加を含む、請求項 126 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2021 年 11 月 11 日出願の米国仮特許出願 63 / 278, 134 号（その開示全体が本明細書中で参考として援用される）の利益を主張する。

【0002】

配列表

本出願は、配列表を含んでおり、この配列表は、XML 形式で電子的に提出され、その全体が本明細書中で参考として援用される。前記 XML コピーは、2022 年 11 月 8 日に作成され、名称は ST26__202421-701601 であり、サイズは 43, 284 バイトである。

【発明の概要】

【0003】

発明の概要

本明細書に開示されるのは、組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号4に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第1の株；配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第2の株；および配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第3の株；を含み、(a)細菌株が凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、第1の株は、配列番号4に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第2の株は、配列番号1に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号2に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第1の株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第1の株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の株は、配列番号15に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の株は、配列番号15の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第4の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好気的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saer、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saer、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

【0004】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第1の株；配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第2の株；および配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第3の株；を含み、(a)細菌株が凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、第1の

株は、配列番号 5 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、第 2 の株は、配列番号 1 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、第 3 の株は、配列番号 2 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の株は、配列番号 13 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第 1 の株は、配列番号 13 の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第 2 の株は、配列番号 15 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第 2 の株は、配列番号 15 の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第 3 の株は、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第 3 の株は、配列番号 7、配列番号 8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第 4 の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位 (cfu) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位 (cfu) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好氣的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス (TSB) 中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ 20 °C に置いて保存した場合、cfu カウントによる測定で、6 ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfu を保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus* と接触した場合に、*S. aureus* における以下の遺伝子：gmK、agr、psma、saeR、ccpA、および SigB のうちの少なくとも 1 つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus* における以下の遺伝子：gmK、agr、psma、saeR、ccpA、および SigB のうちの少なくとも 1 つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus* のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

【0005】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号 5 に対して少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む第 1 の株；配列番号 3 に対して少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む第 2 の株；および配列番号 6 に対して少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む第 3 の株；を含み、(a) 細菌株が凍結乾燥されている；あるいは (b) 組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、第 1 の株は、配列番号 5 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、第 2 の株は、配列番号 3 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、第 3 の株は、配列番号 6 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97 % の配列同一性を有する 16 s rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の株は、配列番号 13 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第 1 の株は、配列番号 13 の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第 2 の株は、配列番号 9、配列番号 10、またはこれらの両方に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第 2 の株は、配列番号 9、配列

番号10、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号14に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号14の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第4の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好氣的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

10

20

30

40

50

【0006】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、以下の細菌株：配列番号4に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第1の株；配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第2の株；配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第3の株；配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第4の株；配列番号6に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第5の株；および配列番号3に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第6の株；のうちの少なくとも2つを含み、(a)少なくとも2つの細菌株は凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、第1の株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第1の株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の株は、配列番号15に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の株は、配列番号15の配列をさらに有する。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第4の株は、配列番号13に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第4の株は、配列番号13の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第5の株は、配列番号14に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第5の株は、配列番号14の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、第6の株は、配列番号9、配列番号10、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、第6の株は、配列番号9、配列番号10、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつ

かの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、第1の株は、配列番号4に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第2の株は、配列番号1に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第3の株は、配列番号2に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第4の株は、配列番号4に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第5の株は、配列番号1に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、第6の株は、配列番号2に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、細菌株第1の株および第2の株を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、第4の株および第2の株を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、第4の株および第6の株を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、第1の株および第3の株を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、第2の株および第3の株を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、第5の株および第6の株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好気的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saer、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saer、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

10

20

30

40

50

【0007】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号4に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列；を含み、(a)細菌株は凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では細菌株は、配列番号4に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)

）／グラム細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好氣的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いず成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス（TSB）中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

10

【0008】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列；を含み、（a）細菌株は凍結乾燥されている；あるいは（b）組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号1に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号15に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号15の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位（cfu）／グラム細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位（cfu）／グラム細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好氣的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いず成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス（TSB）中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

20

30

40

【0009】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列；を含み、（a）細菌株は凍結乾燥されている；あるいは（b）組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号2に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方に対し

50

て少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラム細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好气的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

10

20

【0010】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列；を含み、(a)細菌株は凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号5に対して少なくとも1000塩基にわたって少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号13に対して少なくとも95%の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号13の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好气的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfuを保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

30

40

50

【0011】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号 6 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列；を含み、(a) 細菌株は凍結乾燥されている；あるいは (b) 組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号 6 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号 14 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号 14 の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第 2 の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位 (cfu) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位 (cfu) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好気的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス (TSB) 中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ 20°C に置いて保存した場合、cfu カウントによる測定で、6 ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfu を保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、S. aureus と接触した場合に、S. aureus における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saer、ccpA、および SigB のうちの少なくとも 1 つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌株は、S. aureus における以下の遺伝子：gmK、agr、psmA、saer、ccpA、および SigB のうちの少なくとも 1 つの発現の低下によって測定した場合に、S. aureus のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。

【0012】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌株を含み、細菌株は、配列番号 3 に対して少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列；を含み、(a) 細菌株は凍結乾燥されている；あるいは (b) 組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号 3 に対して少なくとも 1000 塩基にわたって少なくとも 97% の配列同一性を有する 16S rRNA 配列を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号 9、配列番号 10、またはこれらの両方に対して少なくとも 95% の配列同一性を有する配列をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、配列番号 9、配列番号 10、またはこれらの両方の配列を有するをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第 2 の細菌株をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位 (cfu) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位 (cfu) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌株を、好気的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌株を、トリプシン大豆ブロス (TSB) 中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ 20°C に置いて保存した場合、cfu カウントによる測定で、6 ヶ月後に少なくとも約 10^4 cfu を保持する。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、またはその塩をさらに含む。いくつかの実施形態では、細菌

10

20

30

40

50

株は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saeR*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現を低下させ、発現の低下は、蛍光レポーターアッセイによって測定される。いくつかの実施形態では、細菌株は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saeR*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、発現の低下は、蛍光レポーターアッセイによって測定される。

【0013】

本明細書でまた開示されるのは、上記の組成物を投与する方法である。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオーームを有する被験体に組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。

【0014】

本明細書でまた開示されるのは、上記の組成物を投与する方法である。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saeR*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含み、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、投与する方法は局所投与である。

【0015】

本明細書でまた開示されるのは、皮膚の状態の処置で用いるための組成物（例えば、上記で開示された組成物）である。本明細書に開示されるのは、炎症の処置で用いるための組成物である。

【0016】

本明細書でまた開示されるのは、炎症を処置するための方法であって、配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む細菌株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、細菌株が精製されており、細菌株が、炎症の処置のために十分な量で存在する、方法である。

【0017】

本明細書でまた開示されるのは、被験体の皮膚における*Staphylococcus aureus*の成長を低下させるための方法であって、配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第1の細菌株；配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第2の細菌株；および配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA配列を含む第3の細菌株を含む医薬組成物を被験体の皮膚に局所投与することを含み、細菌株が精製されており、細菌株が、生存可能であり、皮膚における*S. aureus*の低減を必要とする被験体の皮膚における*S. aureus*の低減のために十分な量で存在する、方法である。

【0018】

本明細書でまた開示されるのは、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するための方法であって、配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16S rRNA

10

20

30

40

50

A配列を含む細菌株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、細菌株が精製されており、細菌株が、アトピー性皮膚炎に関連する症状の軽減のために十分な量で存在する、方法である。

【0019】

本明細書でまた開示されるのは、炎症に関連する状態の発生率を低下させるための方法であって、配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第1の細菌株；および配列番号6に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第2の細菌株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、細菌株が精製されており、細菌株が炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量で存在し、炎症に関連する状態が、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む、方法である。

10

【0020】

本明細書でまた開示されるのは、上記の組成物を投与する方法である。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。

【0021】

本明細書でまた開示されるのは、被験体の皮膚における*Staphylococcus aureus*の成長を低下させるための方法であって、配列番号5に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第1の細菌株；配列番号1に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第2の細菌株；および配列番号2に対して少なくとも97%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む第3の細菌株を含む組成物を被験体の皮膚に局所投与することを含み、細菌株が精製されており、細菌株が、生存可能であり、被験体の皮膚の外見を向上させるために十分な量で存在する、方法である。いくつかの実施形態では、被験体の皮膚の外見を向上させることは、皺の減少、病変サイズの減少、毛穴サイズの減少、毛穴密度の減少、皺の発生の減少、皺の深さの減少、シミの減少、または皮膚の弾力性の増加を含む。

20

【0022】

参照による組み込み

本明細書中で言及した全ての刊行物、特許、および特許出願は、各々の個別の刊行物、特許、または特許出願が、参考として援用されることを具体的かつ個別に示すことと同程度に、本明細書中で参考として援用される。

30

【図面の簡単な説明】

【0023】

本発明の特徴を、添付の特許請求の範囲に具体的に記載する。本発明の特徴および利点のよりよい理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明および添付の図面を参照することによって得られ、添付の図面は以下である：

【0024】

【図1】図1は、異なる*S. aureus*遺伝子を阻害した、試験した株の組み合わせの数をまとめている円グラフである。図1は、*Staphylococcus aureus*のagrおよびpsmAの発現を阻害し（左）、あるいは、agr、psmA、およびsigBの発現を阻害する（右）2つの株の組み合わせの百分率を示す。*S. aureus*の複数の機能を阻害する株の組み合わせは珍しい。

40

【0025】

【図2】図2は、蛍光レポーターによる*S. aureus*遺伝子発現の活性の百分率をプロットした棒グラフである。X軸は、コンビナトリアルスクリーニングアッセイにおける株を示す。Y軸は、*S. aureus*単独培養と比較した活性の百分率（0～100%）を示す。図2は、*S. aureus*のレポーター株をj1.83株、j1.27株、およびj1.77株の単一の株、2つの株、または3つの株と混合した場合の、異なる*S. aureus*プロモーターレポーター構築物の阻害を示す。

50

【0026】

【図3】図3は、蛍光レポーターによる*S. aureus* 遺伝子発現の活性の百分率をプロットした棒グラフである。X軸は、コンビナトリアルスクリーニングアッセイにおける株を示す。Y軸は、*S. aureus* 単独培養と比較した活性の百分率（0～100%）を示す。図3は、*S. aureus* のレポーター株を j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の単一の株、2つの株、または3つの株と混合した場合の、異なる *S. aureus* プロモーター-レポーター構築物の阻害を示す。

【0027】

【図4】図4は、蛍光レポーターによる*S. aureus* 遺伝子発現の活性の百分率をプロットした棒グラフである。X軸は、コンビナトリアルスクリーニングアッセイにおける株を示す。Y軸は、*S. aureus* 単独培養と比較した活性の百分率（0～100%）を示す。図4は、*S. aureus* のレポーター株を j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の単一の株、2つの株、または3つの株と混合した場合の、異なる *S. aureus* プロモーター-レポーター構築物の阻害を示す。

10

【0028】

【図5】図5は、異なる環境条件での*S. aureus* の単独培養と比較した j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株の3株混合物における蛍光レポーターによる*S. aureus* 遺伝子発現の百分率変化をプロットした棒グラフである。Y軸は、*S. aureus* の単独培養と比較した百分率変化を示す。X軸は、試験した環境条件を示す。図5は、*S. aureus* のレポーター株をさらなる環境条件（例えば、異なる栄養素）の存在下で j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株の3株混合物と混合した場合の異なる *S. aureus* プロモーター-レポーター構築物（agr、psmA、GMK）の阻害を示す。このデータは、株の組み合わせが異なる栄養素にわたって *S. aureus* の阻害機能を保持したことを示す。

20

【0029】

【図6】図6は、異なる環境条件での*S. aureus* の単独培養と比較した j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の3株混合物における蛍光レポーターによる*S. aureus* 遺伝子発現の百分率変化をプロットした棒グラフである。Y軸は、*S. aureus* の単独培養と比較した百分率変化を示す。X軸は、試験した環境条件を示す。図6は、*S. aureus* のレポーター株をさらなる環境条件（例えば、異なる栄養素）の存在下で j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の3株混合物と混合した場合の異なる *S. aureus* プロモーター-レポーター構築物（agr、psmA、GMK）の阻害を示す。このデータは、株の組み合わせが異なる栄養素にわたって *S. aureus* の阻害機能を保持したことを示す。

30

【0030】

【図7】図7は、異なる環境条件での*S. aureus* の単独培養と比較した j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の3株混合物における蛍光レポーターによる*S. aureus* 遺伝子発現の百分率変化をプロットした棒グラフである。Y軸は、*S. aureus* の単独培養と比較した百分率変化を示す。X軸は、試験した環境条件を示す。図7は、*S. aureus* のレポーター株をさらなる環境条件（例えば、異なる栄養素）の存在下で j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の3株混合物と混合した場合の異なる *S. aureus* プロモーター-レポーター構築物（agr、psmA、GMK）の阻害を示す。このデータは、株の組み合わせが異なる栄養素にわたって *S. aureus* の阻害機能を保持したことを示す。

40

【0031】

【図8】図8は、異なる成長条件での蛍光レポーターによる*S. aureus* の遺伝子発現の活性の百分率をプロットした棒グラフである。Y軸は、*S. aureus* の単独培養と比較した活性の百分率を示す。X軸は、*S. aureus* の agr（クオラムセンシング）、psmA（毒素産生）、および GMK（代謝機能）の発現を示す。図8は、*S. aureus* のレポーター株をチアミンの存在下で j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j

50

し、77株の3株混合物と混合した場合の異なる*S. aureus*プロモーターレポーター構築物 (*agr*、*psmA*、*GMK*) の阻害を示す。チアミンの存在は、3株混合物による*S. aureus*の阻害を増強する。

【0032】

【図9】図9は、異なる培地中の分離株の最大コロニー形成単位 (c f u) / m l をプロットした棒グラフである。Y 軸は、試験培地にわたって観察された c f u / m l を示す。X 軸は、試験した株および試験した株のために使用した動物由来物質を含まない培地配合物 (animal-free medium formulation) を示す。図9は、動物由来物質ベースの培地 (animal-based medium) と比較した動物由来物質を含まない培地中の異なる皮膚分離菌の成長を示す。この図は、動物由来物質を含まない培地中でほとんどの分離株についての成長が増加したことを示す。

10

【0033】

【図10】図10は、*S. aureus*の単独培養と比較した混合培養の成長の百分率をプロットした棒グラフである。Y 軸は、株の組み合わせによる成長阻害の効果 (%) を示す。X 軸は、アンサンプル (例えば、3つの株の組み合わせ) または *S. aureus* 株のみの存在下での異なる *S. aureus* 株の成長を示す。図10は、j l . 83株、j l . 27株、および j l . 77株と共に成長させた場合の異なる *S. aureus* 株の阻害を示す。この図は、分離菌を組み合わせると多数の *S. aureus* 分離菌の成長を阻害することができることを示す。

【0034】

20

【図11】図11は、*S. aureus*の単独培養と比較した混合培養の成長の百分率をプロットした棒グラフである。Y 軸は、株の組み合わせによる成長阻害の効果 (%) を示す。X 軸は、アンサンプル (例えば、3つの株の組み合わせ) または *S. aureus* 株のみの存在下での異なる *S. aureus* 株の成長を示す。図11は、j l . 21株、j l . 68株、および j l . 121株と共に成長させた場合の異なる *S. aureus* 株の阻害を示す。この図は、分離菌を組み合わせると多数の *S. aureus* 分離菌の成長を阻害することができることを示す。

【0035】

【図12】図12は、*S. aureus*の単独培養と比較した混合培養の成長の百分率をプロットした棒グラフである。Y 軸は、株の組み合わせによる成長阻害の効果 (%) を示す。X 軸は、アンサンプル (例えば、3つの株の組み合わせ) または *S. aureus* 株のみの存在下での異なる *S. aureus* 株の成長を示す。図12は、j l . 27株、j l . 68株、および j l . 121株と共に成長させた場合の異なる *S. aureus* 株の阻害を示す。この図は、分離菌を組み合わせると多数の *S. aureus* 分離菌の成長を阻害することができることを示す。

30

【0036】

【図13】図13は、j l . 27株との異なる混合物における蛍光レポーターによる *S. aureus* の遺伝子発現の $\log_2$ (共培養 / 単独培養) の変化をプロットしたデータプロットである。Y 軸は、共培養 / *S. aureus* プロモーターレポーター単独培養の $\log_2$ 発現変化を示す。X 軸は、試験した遺伝子プロモーターを示す。図13は、*S. aureus* のレポーター株を j l . 27株の株の組み合わせと混合した場合の異なる *S. aureus* プロモーターレポーター構築物の阻害を示す。

40

【0037】

【図14】図14は、*agr*、*psmA*、および *GMK* の蛍光レポーターによる *S. aureus* 遺伝子の *S. aureus* の挙動 (すなわち、発現) の百分率をプロットした棒グラフである。レポーターの *S. aureus* の単独培養の発現と比較した場合の発現をプロットしている。j l . 121株、j l . 21株、および j l . 68株の異なる株の組み合わせを、最大7つの微生物コミュニティの存在下で、これらが *S. aureus* の遺伝子発現を低下させる能力について試験した。Y 軸は、*S. aureus* の単独培養と比較したレポーターの発現百分率を示す。X 軸は、試験した株の組み合わせを示す。データ

50

は、j l . 1 2 1 株、j l . 2 1 株、および j l . 6 8 株の3種の組み合わせが、典型的には、そのサブセット（例えば、単一の株または2つの株の組み合わせ）より遺伝子発現を頑強に低下させ、さらなる微生物の存在下で S . a u r e u s の遺伝子発現を低下させることができたことを示す。

【0038】

【図15】図15は、a g r、p s m A、および G M K の蛍光レポーターによる S . a u r e u s 遺伝子の S . a u r e u s の挙動（すなわち、発現）の百分率をプロットした棒グラフである。レポーターの S . a u r e u s の単独培養の発現と比較した場合の発現をプロットしている。j l . 1 2 1 株、j l . 2 7 株、および j l . 6 8 株の異なる株の組み合わせを、最大7つの微生物コミュニティの存在下で、これらが S . a u r e u s の遺伝子発現を低下させる能力について試験した。Y 軸は、S . a u r e u s の単独培養と比較したレポーターの発現百分率を示す。X 軸は、試験した株の組み合わせを示す。データは、j l . 1 2 1 株、j l . 2 7 株、および j l . 6 8 株の3種の組み合わせが、典型的には、そのサブセット（例えば、単一の株または2つの株の組み合わせ）より遺伝子発現を頑強に低下させ、さらなる微生物の存在下で S . a u r e u s の遺伝子発現を低下させることができたことを示す。

10

【0039】

【図16】図16は、a g r、p s m A、および G M K の蛍光レポーターによる S . a u r e u s 遺伝子の S . a u r e u s の挙動（すなわち、発現）の百分率をプロットした棒グラフである。レポーターの S . a u r e u s の単独培養の発現と比較した場合の発現をプロットしている。j l . 2 7 株、j l . 7 7 株、および j l . 8 3 株の異なる株の組み合わせを、最大7つの微生物コミュニティの存在下で、これらが S . a u r e u s の遺伝子発現を低下させる能力について試験した。Y 軸は、S . a u r e u s の単独培養と比較したレポーターの発現百分率を示す。X 軸は、試験した株の組み合わせを示す。データは、j l . 2 7 株、j l . 7 7 株、および j l . 8 3 株の3種の組み合わせが、典型的には、そのサブセット（例えば、単一の株または2つの株の組み合わせ）より遺伝子発現を頑強に低下させ、さらなる微生物の存在下で S . a u r e u s の遺伝子発現を低下させることができたことを示す。

20

【0040】

【図17A】図17A～17Bは、S . a u r e u s 細胞の菌叢上にプレーティングした j l . 6 8 株のホールセルを含む寒天プレートの画像を示す。S . a u r e u s 細胞は、a g r（クオラムセンシング）および G M K（代謝）の発現についてのレポーターを含んでいた。a g r および G M K の発現は、j l . 6 8 株の添加の影響を受けた。図17Aは、プレートのズームアウト写真を示す。図17Bは、プレートのズームイン写真を示す。

30

【図17B】図17A～17Bは、S . a u r e u s 細胞の菌叢上にプレーティングした j l . 6 8 株のホールセルを含む寒天プレートの画像を示す。S . a u r e u s 細胞は、a g r（クオラムセンシング）および G M K（代謝）の発現についてのレポーターを含んでいた。a g r および G M K の発現は、j l . 6 8 株の添加の影響を受けた。図17Aは、プレートのズームアウト写真を示す。図17Bは、プレートのズームイン写真を示す。

【0041】

40

【図18A～B】図18A～18Fは、単独培養または異なる細菌株との混合後における S . a u r e u s 細胞中の S . a u r e u s の a g r レポーターおよび G M K レポーターの発現ならびに S . a u r e u s 細胞の C F U を示す棒グラフを示す。図18Aは、S . a u r e u s の単独培養における S . a u r e u s の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図18Bは、S . a u r e u s の W T 株（a g r / G M K レポーターを持たない）との1：1共培養における S . a u r e u s の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図18Cは、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 7 7 株の3株ミックスとの1：1共培養における S . a u r e u s の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図18Dは、単一の j l . 6 8 株との1：1共培養における S . a u r e u s の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図18Eは、j l . 2 7 株、

50

j l . 6 8 株、および j l . 7 7 株の 3 株ミックスからの上清を用いた培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 F は、j l . 6 8 株からの上清を用いた培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。

【図 1 8 C - D】図 1 8 A ~ 1 8 F は、単独培養または異なる細菌株との混合後における S . aureus 細胞中の S . aureus の a g r レポーターおよび G M K レポーターの発現ならびに S . aureus 細胞の C F U を示す棒グラフを示す。図 1 8 A は、S . aureus の単独培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 B は、S . aureus の W T 株 (a g r / G M K レポーターを持たない) との 1 : 1 共培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 C は、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 7 7 株の 3 株ミックスとの 1 : 1 共培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 D は、単一の j l . 6 8 株との 1 : 1 共培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 E は、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 7 7 株の 3 株ミックスからの上清を用いた培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 F は、j l . 6 8 株からの上清を用いた培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。

【図 1 8 E - F】図 1 8 A ~ 1 8 F は、単独培養または異なる細菌株との混合後における S . aureus 細胞中の S . aureus の a g r レポーターおよび G M K レポーターの発現ならびに S . aureus 細胞の C F U を示す棒グラフを示す。図 1 8 A は、S . aureus の単独培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 B は、S . aureus の W T 株 (a g r / G M K レポーターを持たない) との 1 : 1 共培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 C は、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 7 7 株の 3 株ミックスとの 1 : 1 共培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 D は、単一の j l . 6 8 株との 1 : 1 共培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 E は、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 7 7 株の 3 株ミックスからの上清を用いた培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。図 1 8 F は、j l . 6 8 株からの上清を用いた培養における S . aureus の C F U ならびに G M K および a g r の発現を示す。

【0 0 4 2】

【図 1 9 A】図 1 9 A ~ 1 9 B は、異なる密度の S . aureus 培養物中の代謝活性およびクオラムセンシング活性を示す棒グラフを示す。j l . 6 8 株からの上清 (1 0 %) または P B S (対照) を、異なる濃度の S . aureus に添加した。図 1 9 A は、上清添加後の G M K の発現を示す。図 1 9 B は、上清添加後の a g r の発現を示す。

【図 1 9 B】図 1 9 A ~ 1 9 B は、異なる密度の S . aureus 培養物中の代謝活性およびクオラムセンシング活性を示す棒グラフを示す。j l . 6 8 株からの上清 (1 0 %) または P B S (対照) を、異なる濃度の S . aureus に添加した。図 1 9 A は、上清添加後の G M K の発現を示す。図 1 9 B は、上清添加後の a g r の発現を示す。

【0 0 4 3】

【図 2 0】図 2 0 は、T S B 寒天プレート中に異なる濃度 (0 % 、 5 % 、および 1 0 %) の j l . 6 8 株からの上清を包埋し、寒天上に S . aureus の 1 0 倍希釈系列をプレーティングした寒天プレートの画像を示す。C F U / m l は、インキュベーション後のプレート上の S . aureus の存在量である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 4 4】

発明の詳細な説明

皮膚疾患の処置のための組成物、方法、キット、およびデバイスを本明細書中に提供す

10

20

30

40

50

る。さらに、(1)細菌の混合物(2)賦形剤、剤形、およびかかる混合物のための投与経路、(3)ならびにかかる細菌混合物を用いた処置の条件を本明細書中に提供する。

【0045】

本開示を通して、種々の実施形態を範囲の形式で表している。範囲の形式での記載は便宜および簡潔さのみを目的とし、いかなる実施形態の範囲も不変の制限を受けると解釈されないと理解されるべきである。したがって、文脈上他の意味を明確に示さない限り、範囲の記載は、全ての可能な下位範囲ならびにその範囲内の個別の数値が、下限の単位の10分の1まで具体的に開示されていると見なすべきである。例えば、1から6までなどの範囲の記載は、1から3まで、1から4まで、1から5まで、2から4まで、2から6まで、3から6までなどの下位範囲、ならびにその範囲内の個別の値(例えば、1.1、2.3、5.9)を具体的に開示していることと見なすべきである。これらの介在する範囲の上限または下限は、より小さな範囲に独立して含まれてよく、記載の範囲の任意の具体的に除外される制限を条件として、本発明の範囲内に包含される。文脈上別段の明確な指示がない限り、記載の範囲が限度の一方または両方を含む場合、含まれる限度のいずれかまたは両方を除外する範囲も含まれる。

10

【0046】

本明細書中で使用した用語が特定の例を説明することのみを目的とし、いかなる実施形態の制限も意図しない。本明細書中で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上明確に別段の指示がない限り、複数形も含まれることを意図する。本明細書中で使用する場合、用語「および／または」には、1つまたは複数の列挙した関連項目のありとあらゆる組み合わせが含まれる。

20

【0047】

具体的に記載されていないか、文脈から明らかでない限り、本明細書中で使用される場合、数値または数値の範囲に関する用語「約」は、記載の数値およびその数値+/-10%、または、範囲について列挙した値については、列挙した下限の10%未満および列挙した上限の10%超を意味すると理解される。

【0048】

本明細書中で使用される用語「被験体」は、ヒトおよび非ヒト哺乳動物(例えば、他の生物がコロニー形成することができる霊長類、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、またはげっ歯類を含む)を含む。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、参照株との16S rRNA細菌遺伝子配列、16S rRNAの超可変領域、または全ゲノムの比較に基づいてある同一性パーセントを有する細菌を含む組成物を本明細書中に提供する。典型的には、16S rRNA細菌遺伝子配列の比較は、NCBI BLAST検索を使用して配列を既知の細菌DNA配列と比較することによって、株が同一の種内にあるのか、別の株であるのかを同定することが可能である。ヌクレオチド配列に関する同一性のレベルを、少なくとも20の連続するヌクレオチドについて、少なくとも30の連続するヌクレオチドについて、少なくとも少なくとも40の連続するヌクレオチドについて、少なくとも50の連続するヌクレオチドについて、少なくとも60の連続するヌクレオチドについて、少なくとも100の連続するヌクレオチドについて、少なくとも200の連続するヌクレオチドについて、少なくとも300の連続するヌクレオチドについて、少なくとも400の連続するヌクレオチドについて、少なくとも500の連続するヌクレオチドについて、少なくとも600の連続するヌクレオチドについて、少なくとも700の連続するヌクレオチドについて、少なくとも800の連続するヌクレオチドについて、少なくとも900の連続するヌクレオチドについて、少なくとも1000の連続するヌクレオチドについて、少なくとも1100の連続するヌクレオチドについて、少なくとも1200の連続するヌクレオチドについて、少なくとも1300の連続するヌクレオチドについて、少なくとも1400の連続するヌクレオチドについて、または少なくとも1500の連続するヌクレオチドについて決定し得る。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド配列に関する同一性のレベルを、検索された配列全体につ

40

50

いて決定する。同一性パーセントは、参照細菌の16S rRNA配列、16S rRNA V4領域配列、または全ゲノム配列に対して少なくとも70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%であり得る。同一性パーセントは、参照細菌の16S rRNA: V1領域、V2領域、V3領域、V5領域、V6領域、V7領域、V8領域、またはV9領域の配列に対して少なくとも70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%であり得る。同一性パーセントは、参照細菌の配列に対して少なくとも70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%であり得る。

10

【0050】

本明細書中で使用される場合、物質が得られる試料供給源の他の成分を実質的に含まない場合、物質は、「純粋」または「実質的に純粋」である。用語「精製する」、「精製すること」、および「精製された」は、細菌（単数または複数）に適用される場合、細菌が最初に産生または生成されたとき、あるいはその最初の産生後の任意の期間中に会合していた少なくともいくつかの成分から分離されている細菌を指すことができる。細菌または細菌集団は、産生時または産生後に細菌または細菌集団を含む材料もしくは環境などから分離されているか、培養によって継代されている場合、精製されていると見なされ得る。精製された細菌または細菌集団は、少なくとも最大約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約90%超の他の材料を含んでよく、依然として精製されたと見なされ得る。精製された細菌または細菌集団は、単一の株型が組成物中に存在する細菌の少なくとも約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50%、またはそれを超えて存在してよく、依然として精製されたと見なされ得る。

20

【0051】

細菌混合物

ヒトの皮膚は、マイクロバイームに多数の環境を提供する。健常人では、皮膚のマイクロバイームおよび皮膚の宿主環境の両方は、皮膚健康の維持に重要である。しかしながら、皮膚マイクロバイームのディスバイオシスおよび共生細菌種の病原性細菌種での置き換えは、疾患を引き起こし得る。この目的のために、損傷を受けた皮膚マイクロバイームを健常人からの細菌の分離菌で攪乱することにより、皮膚マイクロバイームの機能および多様性を修復することができる。例えば、損傷を受けたマイクロバイームの修復および／または改変を使用して、疾患を処置することができる。本明細書中に記載の組成物を、損傷を受けた皮膚マイクロバイームの処置のために使用し、この組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、以下の細菌種のうちの少なくとも1つ、2つ、または3つを含む: *Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、*Lysinibacillus macrolides*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Staphylococcus caprae*、および*Bacillus tropicus*。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌種のうちの少なくとも1つ、2つ、または3つを含む: *Bacillus cereus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Bacillus nakamurai*、*Bacillus vallismortis*、*Lysinibacillus boronitolerans*、*Bacillus paranthracis*、*Bacillus thuringiensis*、*Psychrobacillus* sp. INOP01、*Lysinibacillus* sp. FN11、*Bacillus* sp. Lzh-5、または*Staphylococcus capitis*。細菌種は、凍結乾燥されており、そして／あるいは皮膚への送達のために製剤化されている。組成物を、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化することができる。細菌種の投与を使用して、皮膚の炎症、皮膚障害（アトピー性皮膚

30

40

50

炎など)、または皮膚の炎症もしくは皮膚障害に関連する症状を処置する。

【0052】

さらに、本明細書中に記載の組成物を、損傷を受けた皮膚マイクロバイオームの処置のために使用し、この組成物は、精製された細菌株を含む。いくつかの実施形態では、細菌株は、以下の細菌株のうちの少なくとも1つ、2つ、または3つを含む：j l. 121株、j l. 21株、j l. 27株、j l. 68株、j l. 83株、またはj l. 77株。細菌株は、凍結乾燥されており、そして／あるいは皮膚への送達のために製剤化されている。組成物を、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化することができる。細菌株の投与を使用して、皮膚の炎症、皮膚障害（アトピー性皮膚炎など）、または皮膚の炎症もしくは皮膚障害に関連する症状を処置する。

10

【0053】

本明細書中に記載の細菌および本明細書中に記載の細菌の混合物を使用して、病原性細菌のコロニー形成または皮膚の炎症の誘発を処置もしくは阻害、軽減、および／または排除する。本明細書中に記載の細菌および本明細書中に記載の細菌の混合物を使用して、病原性細菌の成長を抑制する。本明細書中に記載の細菌を使用して、病原性微生物中の遺伝子発現をモジュレートする。本明細書中に記載の細菌を使用して、病原性微生物中のタンパク質発現をモジュレートする。本明細書中に記載の細菌を、健常人の皮膚から分離する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の細菌を精製する。例えば、本明細書中に記載の細菌の分離菌を、寒天培地上での1またはそれを超える回数の継代によって精製することができる。一部の場合において、健常人は、1またはそれを超える皮膚疾患を持たない被験体である。一部の場合において、細菌を、皮膚の表皮から分離する。一部の場合において、細菌を、足、脚、腕、胴体、手、鼠径部、腋窩、背中、頸部、頭部、耳、鼻、顔、または皮膚で覆われた身体の任意の領域の皮膚から分離する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の細菌は、組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の細菌を、疾患の処置のために投与する。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は凍結乾燥されている。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、組成物は、生きている細菌を含む。一部の場合において、生きている細菌は、膜安定性を保持する細菌を含む。一部の場合において、生きている細菌は、転写および翻訳することができる細菌を含む。一部の場合において、生きている細菌は、細胞分裂することができる細菌を含む。一部の場合において、生きている細菌は、培養依存性技術または培養非依存性技術によって判定される。一部の場合において、生きている細菌は、安定な成長培地上にプレーティングした場合にコロニー形成単位(c f u)を得ることができる個別の細菌または細菌群を含む。いくつかの実施形態では、生きているおよび／または死んだ細菌を、例えば、生／死染色を用いた画像化によって判定する。一部の場合において、生存率PCRベースの方法(a v i a b i l i t y P C R b a s e d m e t h o d)を使用して、生きている細菌を判定することができる。一部の場合において、メタボロミックアッセイを使用して、生きている細菌を判定する。

30

40

【0055】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の細菌を、好气的条件で成長させる。一部の場合において、本明細書中に記載の細菌を、嫌气的条件で成長させる。一部の場合において、本明細書中に記載の細菌は、偏性好気性菌、偏性嫌気性菌、通性嫌気性菌、微好気性菌、または耐気性微生物であることが可能であり、成長のために適用可能な任意の条件(例えば、0~40%のO₂、および／または0~40%のCO₂)で成長させることができる。本明細書中に記載の細菌を、室温またはインキュベーター中で成長させる。例えば、本明細書中に記載の細菌を、成長の助けとなる任意の温度で成長させることができる。一部の例において、本明細書中に記載の細菌を、約1℃~50℃で成長させる。一部の例において、本明細書中に記載の細菌を、30℃で成長させる。一部の例において、本明

50

細書中に記載の細菌を、37℃で成長させる。本明細書中に記載の細菌を、液体培養または固体培地（栄養素を補足した寒天など）上で成長させる。一部の場合において、細菌を、動物性生成物を含むか含まない培地中で成長させる。一部の場合において、細菌を、動物性生成物を含むか含まない培地中で成長させる。一部の例において、細菌を、トリプシン大豆ブロス（TSB）中で成長させる。

【0056】

一部の場合において、本明細書中に記載の細菌および／または組成物を、容器中で保存する。一部の場合において、容器は、ガラス、プラスチック、金属、または任意の固体材料である。一部の場合において、容器は、キットに含まれる。一部の例において、本明細書中に記載の細菌または組成物を含む密封容器を約：-80℃、-79℃、-78℃、-77℃、-76℃、-75℃、-74℃、-73℃、-72℃、-71℃、-70℃、-69℃、-68℃、-67℃、-66℃、-65℃、-64℃、-63℃、-62℃、-61℃、-60℃、-59℃、-58℃、-57℃、-56℃、-55℃、-54℃、-53℃、-52℃、-51℃、-50℃、-49℃、-48℃、-47℃、-46℃、-45℃、-44℃、-43℃、-42℃、-41℃、-40℃、-39℃、-38℃、-37℃、-36℃、-35℃、-34℃、-33℃、-32℃、-31℃、-30℃、-29℃、-28℃、-27℃、-26℃、-25℃、-24℃、-23℃、-22℃、-21℃、-20℃、-19℃、-18℃、-17℃、-16℃、-15℃、-14℃、-13℃、-12℃、-11℃、-10℃、-9℃、-8℃、-7℃、-6℃、-5℃、-4℃、-3℃、-2℃、-1℃、0℃、1℃、2℃、3℃、4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃、10℃、11℃、12℃、13℃、14℃、15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、または38℃においた場合、細菌は、cfuカウントによって測定した場合に、3ヶ月後、6ヶ月後、または12ヶ月後に約：0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または99%を超える培養生存率を保持することができる。一部の例において、本明細書中に記載の細菌または組成物を含む密封容器を約：-80℃、-79℃、-78℃、-77℃、-76℃、-75℃、-74℃、-73℃、-72℃、-71℃、-70℃、-69℃、-68℃、-67℃、-66℃、-65℃、-64℃、-63℃、-62℃、-61℃、-60℃、-59℃、-58℃、-57℃、-56℃、-55℃、-54℃、-53℃、-52℃、-51℃、-50℃、-49℃、-48℃、-47℃、-46℃、-45℃、-44℃、-43℃、-42℃、-41℃、-40℃、-39℃、-38℃、-37℃、-36℃、-35℃、-34℃、-33℃、-32℃、-31℃、-30℃、-29℃、-28℃、-27℃、-26℃、-25℃、-24℃、-23℃、-22℃、-21℃、-20℃、-19℃、-18℃、-17℃、-16℃、-15℃、-14℃、-13℃、-12℃、-11℃、-10℃、-9℃、-8℃、-7℃、-6℃、-5℃、-4℃、-3℃、-2℃、-1℃、0℃、1℃、2℃、3℃、4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃、10℃、11℃、12℃、13℃、14℃、15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、または38℃においた場合、細菌は、cfuカウントによって測定した場合に、3ヶ月後、6ヶ月後、または12ヶ月後に、約：約 10^3 cfu、約 10^4 cfu、約 10^5 cfu、約 10^6 cfu、約 10^7 cfu、約 10^8 cfu、約 10^9 cfu、約 10^{10} cfu、約 10^{11} cfu、約 10^{12} cfuを超えて保持することができる。一部の場合において、本明細書中に開示の組成物は、冷凍庫（例えば、-80℃～約-20℃）、冷蔵庫（例えば、4℃）、または室温で安定である。

【0057】

いくつかの実施形態では、細菌種の組成物を本明細書中に提供する。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、1またはそれを超える細菌種を含む。例えば、本明細書中に記載の組成物は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える細菌種を含む。

10

20

30

40

50

菌種を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、1つの細菌種を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、2つの細菌種を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、3つの細菌種を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、4つの細菌種を含む。1またはそれを超える表1の細菌種を含む細菌の混合物を本明細書中に提供する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える表1中の細菌種を含む。

【0058】

【表1】

表1: 細菌種

種の名称
<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus caprae</i>
<i>Staphylococcus cohnii</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus intermedius</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Staphylococcus pasteurii</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Bacillus velezensis</i>
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>
<i>Bacillus cecembensis</i>
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Bacillus</i> sp. Lzh-5
<i>Bacillus</i> sp. KbaL1
<i>Bacillus</i> sp. SJ-10
<i>Bacillus mediterraneensis</i>
<i>Bacillus mycoides</i>
<i>Bacillus nakamurai</i>
<i>Bacillus thuringiensis</i>
<i>Bacillus tropicus</i>
<i>Bacillus paranthracis</i>
<i>Bacillus vallismortis</i>
<i>Micrococcus aloeverae</i>
<i>Psychrobacillus</i> sp. INOP01
<i>Paenibacillus lentimorbus</i>
<i>Paenibacillus elgii</i>
<i>Bacillus wiedmannii</i>
<i>Brevibacillus parabrevis</i>
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>
<i>Kocuria marina</i>
<i>Lysinibacillus boronitolerans</i>
<i>Lysinibacillus macroides</i>
<i>Lysinibacillus</i> sp. FN11
<i>Lysinibacillus</i> sp. UBA5994
<i>Lysinibacillus</i> sp. PB300
<i>Lysinibacillus</i> sp. YS11
<i>Lysinibacillus boronitolerans</i>
<i>Lysinibacillus fusiformis</i>
<i>Macrococcus goetzii</i>

【0059】

一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、1またはそれを超える細菌株を含む。例えば、本明細書中に記載の組成物は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える細菌株を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、1つの細菌株を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、2つの細菌株を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、3つの細菌株を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、4つの細菌株を含む。1またはそれを超える表2の細菌株を含む細菌の混合物を本明細書中に提供する。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれを超える表2中の細菌株を含む。

【0060】

【表2】

表2:細菌株

株番号	株の名称
株1	j1.19株
株2	j1.39株
株3	j1.121株
株4	j1.21株
株5	j1.26株
株6	j1.27株
株7	<i>Bacillus mediterraneensis</i> j1.44
株8	j1.68株
株9	j1.83株
株10	j1.116株
株11	j1.119株
株12	j1.45株
株13	j1.77株

【0061】

一部の場合において、細菌株は、j1.83株、j1.27株、j1.77株、j1.68株、j1.121株、またはj1.21株を含む。一部の例において、本明細書中の細菌株を、16s rRNA配列によって同定する。一部の場合において、j1.83株は、配列番号4の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.83株は、配列番号4に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.27株は、配列番号1の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.27株は、配列番号1に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.77株は、配列番号2の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.77株は、配列番号2に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.68株は、配列番号5の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.68株は、配列番号5に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.121株は、配列番号6の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j1.121株は、配列番号6に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s

rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 21株は、配列番号3の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 21株は、配列番号3に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。

【0062】

一部の場合において、細菌株は、j l. 19株、j l. 39株、j l. 26株、j l. 116株、j l. 119株、またはj l. 45株を含む。一部の場合において、j l. 19株は、配列番号16の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 19株は、配列番号16に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 39株は、配列番号17の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 39株は、配列番号17に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 26株は、配列番号18の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 26株は、配列番号18に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 116株は、配列番号19の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 116株は、配列番号19に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 119株は、配列番号20の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 119株は、配列番号20に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 45株は、配列番号21の16s rRNA配列を含む。一部の場合において、j l. 45株は、配列番号21に対して少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、本明細書中の細菌株は、配列番号1～6または16～21のうちのいずれか1つに対して少なくとも500塩基、600塩基、700塩基、800塩基、900塩基、1000塩基、または1100塩基にわたって少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。一部の場合において、本明細書中の細菌株は、配列番号1～6または16～21のうちのいずれか1つに対して少なくとも500塩基、600塩基、700塩基、800塩基、900塩基、1000塩基、または1100塩基にわたって100%の配列同一性を有する16s rRNA配列を含む。

【0063】

一部の例において、本明細書中の細菌株は、識別子配列によって同定される。例えば、識別子配列は、細菌株を同定するために使用されるゲノムおよび／またはアクセサリーゲノム（プラスミドなど）において見出される配列である。一部の場合において、j l. 83株は、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方の識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 83株は、配列番号11に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 83株は、配列番号12に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 27株は、配列番号15の識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 27株は、配列番号15に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 77株は、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方の識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 77株は、配列番号7に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 77株は、配列番号8に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 68株は、配列番号13の識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 68株は、配列番号13に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 121株は、配列番号14の識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 121株は、配列番号14に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 21株は、配列番号9、配列番号10、またはこれらの両方の識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 21株は、配列番号9に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、j l. 21株は、配列番号10に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、本明細書中の細菌株は、配列番号7～15のうちのいずれか1つに対して少なくとも500塩基、600塩基、700塩基、800塩基、900塩基、1000塩基、1100塩基、または1200塩基にわたって少なくとも：95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する識別子配列を含む。一部の場合において、本明細書中の細菌株は、配列番号7～15のうちのいずれか1つに対して少なくとも500塩基、600塩基、700塩基、800塩基、900塩基、1000塩基、1100塩基、または1200塩基にわたって100%の配列同一性を有する識別子配列を含む。

10

20

【0064】

いくつかの実施形態では、配列番号11、配列番号12、またはこれらの両方の配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号11に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号12に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号15の配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号15に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号7、配列番号8、またはこれらの両方の配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号7に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号8に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号13の配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号13に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号14の配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号14に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号9、配列番号10、またはこれらの両方の配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号9に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列を含む細菌を本明細書中に提供する。一部の場合において、配列番号10に対して少なくとも：90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する配列

30

40

50

を含む細菌を本明細書中に提供する。

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書中の組成物は、無細胞成分（表2に列挙した株のうちの任意の1つからの上清など）を含むことができる。一部の場合において、本明細書中の組成物は、表2に列挙した株の任意の組み合わせからの無細胞成分を含むことができる。一部の場合において、本明細書中の組成物は、配列番号1～6または16～21のうちの任意の1つに対して少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する1またはそれを超える細菌株からの無細胞成分を含むことができる。一部の場合において、本明細書中の組成物は、配列番号1～6または16～21のうちの任意の1つを含む1またはそれを超える細菌株からの無細胞成分を含むことができる。一部の場合において、本明細書中の組成物は、配列番号5に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する細菌株からの無細胞成分を含むことができる。一部の場合において、本明細書中の組成物は、配列番号5を含む細菌株からの無細胞成分を含むことができる。

10

【0066】

一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、1またはそれを超える細菌株および1またはそれを超える細菌種を含む。例えば、本明細書中に記載の組成物は、2つの細菌種および1つの細菌株を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、組成物は、2またはそれを超える細菌種または細菌株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌種のうちの少なくとも2つを含む：*Staphylococcus cohnii*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus caprae*、*Bacillus tropicus*、*Bacillus mycoides*、*Bacillus wiedmanni*、*Bacillus mediterraneensis*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus velezensis*、*Bacillus cereus*、*Bacillus cecembensis*、*Kocuria marina*、および*Lysinibacillus macroides*。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌種のうちの少なくとも2つを含む：*Bacillus cereus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Bacillus nakamurai*、*Bacillus vallismortis*、*Lysinibacillus boronitolerans*、*Bacillus paranthracis*、*Bacillus thuringiensis*、*Psychrobacillus* sp. INOP01、*Lysinibacillus* sp. FN11、*Bacillus* sp. Lzh-5、または*Staphylococcus capitis*。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌種のうちの少なくとも2つを含む：*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmanni*、*Lysinibacillus macrolides*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Staphylococcus caprae*、および*Bacillus tropicus*。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌株のうちの少なくとも2つを含む：*j l. 83*株、*j l. 27*株、*j l. 77*株、*j l. 68*株、*j l. 121*株、および*j l. 21*株。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 83*株および*j l. 27*株を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 68*株および*j l. 27*株を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 68*株および*j l. 21*株を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 83*株および*j l. 77*株を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 27*株および*j l. 121*株を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 21*株および*j l. 121*株を含む。

20

30

40

【0068】

いくつかの実施形態では、組成物は、3またはそれを超える細菌種または細菌株を含む

50

。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌種のうちの少なくとも3つを含む：*Staphylococcus cohnii*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus caprae*、*Bacillus tropicus*、*Bacillus mycoides*、*Bacillus wiedmannii*、*Bacillus mediterraneensis*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus velezensis*、*Bacillus cereus*、*Bacillus cecembensis*、*Kocuria marina*、および*Lysinibacillus macroides*。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌種のうちの少なくとも3つを含む：*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、*Lysinibacillus macrolides*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Staphylococcus caprae*、および*Bacillus tropicus*。いくつかの実施形態では、組成物は、以下の細菌株のうちの少なくとも3つを含む：*j l. 83*株、*j l. 27*株、*j l. 77*株、*j l. 68*株、*j l. 121*株、および*j l. 21*株。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、3つの細菌種または細菌株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、細菌種*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macrolides*を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 83*株、*j l. 27*株、および*j l. 77*株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、細菌種*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus wiedmannii*、および*Staphylococcus caprae*を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 68*株、*j l. 27*株、および*j l. 121*株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、細菌種*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus tropicus*、および*Staphylococcus caprae*を含む。一部の場合において、組成物は、細菌株*j l. 68*株、*j l. 21*株、および*j l. 121*株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、表3からの細菌種の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、表3からの細菌種の組み合わせである。いくつかの実施形態では、組成物は、表4からの細菌株の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、表4からの細菌株の組み合わせである。

20

30

【0070】

40

50

【表 3】

表3: 3つの細菌種の組み合わせ

組み合わせ番号	細菌種名
組み合わせ 1	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Bacillus cereus</i>
組み合わせ 2	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Bacillus tropicus</i> <i>Staphylococcus caprae</i>
組み合わせ 3	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Bacillus wiedmannii</i> <i>Bacillus cecembensis</i>
組み合わせ 4	<i>Bacillus velezensis</i> <i>Bacillus mycoides</i> <i>Kocuria marina</i>
組み合わせ 5	<i>Bacillus velezensis</i> <i>Bacillus mycoides</i> <i>Lysinibacillus macroides</i>
組み合わせ 6	<i>Bacillus velezensis</i> <i>Bacillus wiedmannii</i> <i>Bacillus mediterraneensis</i>
組み合わせ 7	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Bacillus wiedmannii</i> <i>Staphylococcus caprae</i>
組み合わせ 8	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Bacillus cecembensis</i>
組み合わせ 9	<i>Bacillus velezensis</i> <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Bacillus mediterraneensis</i>
組み合わせ 10	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Staphylococcus caprae</i>
組み合わせ 11	<i>Bacillus velezensis</i> <i>Bacillus wiedmannii</i> <i>Lysinibacillus macroides</i>

10

20

30

【0071】

【表 4 - 1】

表4: 3つの細菌株の組み合わせ

組み合わせ番号	細菌株名
組み合わせ 1	j1.68 株 j1.19 株 j1.116 株

40

50

【表 4 - 2】

組み合わせ 2	jl.68株 jl.21株 jl.121株
組み合わせ 3	jl.68株 jl.27株 jl.119株
組み合わせ 4	jl.83株 jl.26株 jl.45株
組み合わせ 5	jl.83株 jl.26株 jl.77株
組み合わせ 6	jl.83株 jl.27株 <i>Bacillus mediterraneensis</i> jl.44
組み合わせ 7	jl.68株 jl.27株 jl.121株
組み合わせ 8	jl.68株 jl.39株 jl.119株
組み合わせ 9	jl.83株 jl.39株 <i>Bacillus mediterraneensis</i> jl.44
組み合わせ 10	jl.68株 jl.39株 jl.121株
組み合わせ 11	jl.83株 jl.27株 jl.77株

10

20

30

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、1つの細菌種または細菌株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌種または細菌株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus velezensis*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.83株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus wiedmannii*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.27株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Lysinibacillus macroides*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.77株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus tropicus*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.21株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus amyloliquefaciens*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.68株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Staphylococcus caprae*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.121株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Staphylococcus cohnii*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.19株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Staphylococcus capitis*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.39株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus mycooides*を含む。一部の場
 合において、組成物は、jl.26株を含む。いくつ

40

50

かの実施形態では、組成物は、*Bacillus mediterraneensis*を含む。一部の場合において、組成物は、*Bacillus mediterraneensis* j l. 44を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus cereus*を含む。一部の場合において、組成物は、j l. 116株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Bacillus cecembensis*を含む。一部の場合において、組成物は、j l. 119株を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、*Kocuria marina*を含む。一部の場合において、組成物は、j l. 45株を含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、*Bacillus velezensis*は*Bacillus velezensis* DSM23117であり、DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures 寄託機関から入手することができる。いくつかの実施形態では、*Bacillus wiedmannii*は*Bacillus wiedmannii* DSM102050であり、DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures 寄託機関から入手することができる。いくつかの実施形態では、*Lysinibacillus macroides*は*Lysinibacillus macroides* DSM54であり、DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures 寄託機関から入手することができる。いくつかの実施形態では、*Bacillus amyloliquefaciens*は*Bacillus amyloliquefaciens* DSM7であり、DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures 寄託機関から入手することができる。いくつかの実施形態では、*Staphylococcus caprae*は*Staphylococcus caprae* DSM20608であり、DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures 寄託機関から入手することができる。いくつかの実施形態では、*Bacillus amyloliquefaciens*は*Bacillus amyloliquefaciens* ATCC23350 (*Bacillus amyloliquefaciens* F IFO15535)であり、ATCC (American Type Culture Collection) 寄託機関から入手することができる。いくつかの実施形態では、*Bacillus tropicus*は*Bacillus tropicus* ATCC4342 (*Bacillus tropicus* NRS731)であり、ATCC (American Type Culture Collection) 寄託機関から入手することができる。

【0074】

いくつかの実施形態では、被験体に投与したとき、本明細書中に記載の細菌種または細菌株は、病原性の細菌、真菌、またはウイルスの皮膚でのコロニー形成を軽減または排除することができる。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物を使用して、病原性の細菌、真菌、またはウイルスを死滅させる。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物を使用して、病原性の細菌、真菌、またはウイルスの成長を抑制する。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物を使用して、病原性の細菌、真菌、またはウイルスの成長を制御する。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物を使用して、病原性の細菌、真菌、またはウイルスのビルレンスを制御する。一部の場合において、1またはそれを超える細菌種または細菌株を含む組成物は、投与したとき、病原性の細菌、真菌、またはウイルスの皮膚でのコロニー形成を軽減または排除することができる。皮膚病原性細菌は、*Staphylococcus* sp.、*Micrococcus* sp.、*Corynebacterium* sp.、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pasteurella multocida*、*Capnocytoph*

10

20

30

40

50

aga canimorsus、*Bartonella* sp.、*Klebsiella* *rhinoscleromatis*、および *Vibrio vulnificus* を含むが、これらに限定されない。一部の場合において、病原性細菌は、*Gardnerella vaginalis* を含む。病原性皮膚真菌は、*Aspergillus* 属、*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、および *Epidermophyton* 属を含む子嚢菌類皮膚糸状菌、および *Malassezia* 属における担子菌類の真菌を含むが、これらに限定されない。一部の場合において、皮膚病原性真菌は、*Malassezia pachydermatis*、*Candida albicans*、*Microsporum canis*、および *Trichophyton mentagrophytes* を含む。例示的な皮膚病原性ウイルスは、*Herpes* sp.、*Herpes zoster*、*Herpes simplex*、*Molluscum contagiosum*、およびヒトパピローマウイルスを含むが、これらに限定されない。病原性の細菌、真菌、またはウイルスのかかる減少は、皮膚の任意の位置（例えば、被験体の前腕、脚、または胃）においてであり得る。一部の場合において、本明細書中の組成物は、*S. aureus* の毒素産生を減少させることができ、真菌（例えば、*Candida*）の菌糸形成を減少させることができ、*Malassezia* の皮脂代謝を減少させることができ、あるいは *Gardnerella* のバイオフィルム形成を減少させることができる。

10

【0075】

病原性微生物中の遺伝子発現のモジュレーションまたは病原性微生物中のタンパク質発現のモジュレーションのために十分な量で本明細書中に記載の細菌種および／または細菌株を含む組成物を本明細書中に提供する。一部の場合において、モジュレーションは、遺伝子発現またはタンパク質発現の増加である。一部の場合において、モジュレーションは、遺伝子発現またはタンパク質発現の減少である。一部の場合において、組成物は、*S. aureus* または *S. pyogenes* からの遺伝子またはタンパク質の発現を低下させる。モジュレーションおよび抑制のための遺伝子の例は、ビルレンス遺伝子、代謝遺伝子、転写遺伝子、翻訳遺伝子、タンパク質プロセッシング遺伝子、タンパク質折りたたみ遺伝子、分泌遺伝子、細胞分裂遺伝子、生合成遺伝子、細胞壁遺伝子、細胞膜遺伝子、抗生物質耐性遺伝子、およびこれらの遺伝子のうちの1つによってコードされるタンパク質を含むが、これらに限定されない。一部の場合において、遺伝子またはタンパク質は、成長、調節（例えば、ビルレンス調節、代謝調節、または成長調節）、直接的なビルレンス（毒素、ストレス、または代謝状態など）に関連する。一部の場合において、遺伝子は、*gmk*、*agr*、*psmA*、*sigB*、*saeR*、および／または *ccpA* である。一部の場合において、タンパク質は、*gmk*、*agr*、*psmA*、*sigB*、*saeR*、および／または *ccpA* によってコードされる。一部の場合において、遺伝子の発現を、プロモーターレポーター株によって測定する。例えば、*gmk*、*agr*、*psmA*、*sigB*、*saeR*、または *ccpA* などの目的の遺伝子のプロモーターを、蛍光レポーター（GFP など）またはルシフェラーゼに融合して遺伝子発現量を測定することができる。プロモーターレポーター *S. aureus* 株の例示的な遺伝子を、表5に示す。一部の場合において、遺伝子発現を使用して、構成性代謝機能、クオラムセンシング、宿主の組織に損傷を与える毒素、ストレス応答シグマ因子、ビルレンス調節、および／または炭素異化代謝産物抑制を評価する。一部の場合において、遺伝子発現を、ノーザンブロット、ウェスタンブロット、プロモーターレポーター遺伝子、マイクロアレイ、PCR アッセイ（逆転写ポリメラーゼ連鎖反応など）、遺伝子発現連続解析法（SAGE）、次世代配列決定技術（RNA Seq など）、またはこれらの方法の組み合わせによって測定する。一部の場合において、タンパク質の発現を測定する。一部の場合において、タンパク質発現を、ウェスタンブロット、酵素結合免疫アッセイ（ELISA）、SDS-PAGE ゲル、ビシンコニン酸（BCA）アッセイ、またはタンパク質の発現および／または量を定量する任意のアッセイによって測定する。

20

30

40

【0076】

50

【表 5】

表5:プロモーターレポーター株

プロモーター	タンパク質機能	関連事項	遺伝子についてのタンパク質 Genbank 参照番号	ゲノム Genbank 参照番号
<i>gmk</i>	構成性代謝機能	成長	WP_000368227.1	GenBank: CP000253.1 レンジ: 1126551 ~ 1126850
<i>agr</i>	クオラムセンシングの誘導	ビルレンス (調節性)	ADF28639.1	GenBank ID: CP000253.1 レンジ: 2093636 ~ 2093876
<i>psmA</i>	宿主組織を損傷する毒素	ビルレンス (直接)	WP_014373781.1	GenBank ID: CP000253.1 レンジ: 412992 ~ 413258
<i>sigB</i>	ストレス応答シグマ因子	ストレス (調節性)	CAC6986262.1	GenBank ID: CP000253.1 レンジ: 2133482 ~ 2133781
<i>saeR</i>	広範なビルレンス調節	ビルレンス (調節性)	WP_000149344.1	GenBank ID: CP000253.1 レンジ: 700936 ~ 701683
<i>ccpA</i>	炭素異化代謝産物抑制	代謝状態	WP_000219066.1	GenBank ID: CP000253.1 レンジ: 1757336 ~ 1757835

【0077】

いくつかの実施形態では、細菌種および／または細菌株を含む組成物は、1またはそれを超える化合物をさらに含むことができる。一部の場合において、化合物は、環境成分であり得る。一部の場合において、化合物は、炭素源、窒素源、リン源、硫黄源、または金属イオン源を含む。一部の場合において、化合物は、細菌組成物と相乗効果を得ることができる。例えば、化合物は、*S. aureus* 発現の阻害を増強することができる。一部の場合において、化合物は、細菌組成物の効力を増加させる。一部の場合において、化合物は、チアミン（ビタミンB-1）またはその塩を含む。一部の場合において、化合物は、アセテート、ベーターアラニン、ピカルボネート、ビオチン、ブチレート、カフェイン、シトレート、クレアチン、D-セロビオース、D-フルクトース、D-グルコサミン、D-グルコース、D-マンニトール、D-ラフィノース、D-ソルビトール、D-スクロース、D-トレハロース、D-キシロース、ホルメート、GlcNAc、グリセロール、グリシン、L-アラニン、L-アラビノース、L-アルギニン、L-シトルリン、L-グルタミン、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-メチオニン

、Ｌ－オルニチン、Ｌ－プロリン、Ｌ－セリン、Ｌ－タウリン、Ｌ－トレオニン、Ｌ－バリン、Ｌ－アスコルベート、Ｌ－ラクテート、ニコチンアミン、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、プロピオネート、ピルベート、スクシネート、チアミン、トリエタノールアミン、または尿素を含む。

【００７８】

投与経路、賦形剤、投薬、および剤形

いくつかの実施形態では、用語「投与する」、「投与すること」、および「投与」などは、本明細書中で使用される場合、本明細書中に記載の組成物を所望の生物学的作用部位に送達できるように使用することができる方法を指すことができる。一部の場合において、送達は、局所投与を含む。一部の場合において、送達は、注射、吸入、カテーテル法、胃瘻管投与、静脈内投与、骨内投与、眼への投与、耳への投与、局所投与、経皮投与、経口投与、直腸投与、経鼻投与、腔内投与、海綿体内投与、脳内投与、経尿道投与、頬側投与、舌下投与、またはこれらの組み合わせを含むことができる。送達は、身体の罹患組織または罹患領域への直接適用を含むことができる。送達は、実質注射、髄腔内注射、室内注射、または槽内注射を含むことができる。本明細書中に提供した組成物を、任意の方法によって投与することができる。投与する方法は、動脈内注射、脳室内注射、槽内注射、筋肉内注射、眼窩内注射、実質内注射、腹腔内注射、脊髄内注射、髄腔内注射、静脈内注射、室内注射、定位注射、皮下注射、硬膜外、またはこれらの組み合わせによる方法であり得る。送達は、非経口投与（例えば、静脈内、皮下、髄腔内、腹腔内、筋肉内、血管内、または注入による投与）を含む。いくつかの実施形態では、送達は、ナノ粒子、微粒子、ウイルス様粒子、リポソーム、エキソソーム、細胞外小胞、マイクロニードル、インプラント、またはこれらの組み合わせを含む。一部の場合において、送達は、デバイスからの送達である。一部の場合において、送達は、浣腸器、点眼薬、鼻噴霧剤、噴霧剤、点耳薬、またはこれら任意の組み合わせによる送達である。一部の場合において、送達は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸薬、ペレット剤、カプセル剤、液体を含むカプセル剤、散剤、徐放製剤、指向性放出製剤（*directed release formulation*）、凍結乾燥物（フリーズドライ／凍結乾燥）、エアロゾル、噴霧剤、顆粒剤、散剤、またはシロップ剤の形態である。一部の場合において、送達は、吸入器、ディフューザー、ネブライザー、またはこれらの組み合わせを含む。送達は、皮膚などの表面の外面への局所投与（ローション剤、クリーム剤、貼付剤、フィルム剤、ゲル剤、噴霧剤、点滴剤、液体製剤、軟膏剤、懸濁剤、乳剤、チンキ剤、フォーム剤、散剤、パスタ剤、または油剤など）を含むことができる。一部の例において、被験体は、監督されことなく組成物を投与することができる。一部の例において、被験体は、医療専門家（例えば、医師、看護師、医師のアシスタント、オーダーリー、ホスピス職員など）の監督下で組成物を投与することができる。一部の場合において、医療専門家が組成物を投与することができる。一部の場合において、被験体が組成物を投与することができる。

【００７９】

投与を容易にするために、本明細書中に記載の医薬組成物は、１またはそれを超える薬学的に許容され得る賦形剤を含み得る。例示的な薬学的に許容され得る賦形剤は、希釈剤、補助剤、賦形剤、水、油（石油、動物油、植物油、天然油、合成油が挙げられる）を含むが、これらに限定されない。さらなる例は、食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、および尿素を含む。かかる賦形剤は、結合剤（エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロース、またはゼラチンなど）；賦形剤（デンプン、ラクトース、またはデキストリンなど）；崩壊剤（アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、*Primogel*、およびトウモロコシデンプンなど）；滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムまたは*Sterotex*など）；流動促進剤（コロイド状二酸化ケイ素など）；甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）、香味料（ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香味など）、または着色剤を含み得る。賦形剤のさらなる例は、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、油、またはカプセル剤に製剤化され得る任意の他の類似の液体担体を含む。賦形剤のなおさらなる例

は、滅菌希釈剤、例えば、水、食塩液、生理食塩水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、リン酸緩衝食塩水、固定油（合成のモノグリセリドもしくはジグリセリド）、ポリエチレングリコール、グリセリン、シクロデキストリン、プロピレングリコール、または他の溶媒など；抗菌剤（ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど）；抗酸化剤（アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなど）；キレート剤（エチレンジアミン四酢酸など）；緩衝液（酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、またはリン酸緩衝液など）および張度を調整するための剤（塩化ナトリウムまたはデキストロースなど）、増粘剤、滑沢剤、ならびに着色剤を含む。本発明のいくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体は、被験体への医薬組成物の投与前に医薬組成物の文脈で有利な本明細書中に記載の細菌の成長および／または静的存在を補助することができる成長培地を含む。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物は、凍結乾燥保護剤を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、抗凍結剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物は、フリーズドライまたは凍結乾燥されている。一部の場合において、凍結乾燥保護剤は、ミルク、糖、スクロース、ラクトース、グルコース、トレハロース、グリセロール、マンニトール、ソルビトール、グリシン、アラニン、リジン、ポリエチレングリコール、デキストラン、またはポリビニルピロリドン（PVP）を含むことができる。

【0081】

種々の他の添加物を、組成物に含めることができる。

20

【0082】

添加物の非限定的な例は、抗酸化剤、収斂薬、香料、防腐剤、皮膚軟化薬、顔料、染料、湿潤剤、噴射剤、および日焼け防止剤、ならびにその存在が薬学的またはその他で望ましい場合がある他の材料クラスを含む。一部の場合において、皮膚軟化薬は、保湿剤を含むことができる。

【0083】

必要に応じた添加物の非限定的な例は、防腐剤（ソルベートなど）；溶媒（イソプロパノールおよびプロピレングリコールなど）；収斂薬（メントールおよびエタノールなど）；皮膚軟化薬（ポリアルキレンメチルグルコシドなど）；湿潤剤（グリセリンなど）；乳化剤（ステアリン酸グリセロール、PEG-100ステアラート、ポリグリセリル-3ヒドロキシウルルエーテル、およびポリソルベート60など）；ソルビトールおよび他のポリヒドロキシアルコール（ポリエチレングリコールなど）；日焼け防止剤（メトキシオクチルシンナマート（Parsol MCX）およびブチルメトキシベンゾイルメタン（Parsol 1789）など）；抗酸化剤（アスコルビン酸（ビタミンC）、 α -トコフェロール（ビタミンE）、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 ϵ -トコフェロール、 ζ 1-トコフェロール、 ζ 2-トコフェロール、 η -トコフェロール、およびレチノール（ビタミンTHE）など）；精油、セラミド、必須脂肪酸、鉱油、植物油（例えば、ダイズ油、パーム油、シアバター液体画分、ヒマワリ油）、動物油（例えば、ペルヒドロスクアレン）、合成油、シリコン油またはワックス（例えば、シクロメチコンおよびジメチコン）、フッ素化油（通常は、ペルフルオロポリエーテル）、脂肪アルコール（例えば、セチルアルコール）、およびワックス（例えば、蜜蝋、カルナウバ蝋、およびパラフィン蝋）；皮膚感触調整剤（modifier of skin feel）；ならびに増粘剤および構造化剤（膨張性クレイおよび架橋カルボキシポリアルキレンなど）を含む。

30

40

【0084】

一部の場合において、組成物は治療剤を含む。一部の例において、治療剤は、薬物または化合物である。一部の場合において、治療剤は、治療剤の塩を含むことができる。本明細書中で使用される場合、治療剤は、治療剤の遊離塩基、酸、塩、エステル、および混合物を指すこともできる。一部の場合において、塩は、薬学的に許容され得る塩を含むこと

50

ができる。一部の場合において、塩は、HCl塩、アスコルビン酸塩、マンデル酸塩、アスパラギン酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、マレイン酸塩、パルミチン酸塩、またはリン酸塩を含む。

【0085】

いくつかの実施形態では、投与は、1またはそれを超えるさらなる治療薬の投与を含む。一部の場合において、第2の治療薬を投与する。一部の例において、第2の治療を、第1の治療と併せてまたは連続して投与する。一部の例において、第2の治療を、第1の治療と並行して投与する。一部の例において、第2の治療は、第1の治療の有効性を増強することができる。一部の例において、第2の治療は、第1の治療と単回投与で構成される。例えば、さらなる治療薬を、本明細書中に記載の細菌混合物に添加することができる。一部の例において、第2の治療は、第1の治療とは別個の投与で構成される。一部の場合において、第2の治療は、クリーム剤、湿性包帯、光治療（例えば、光線療法）、または行動変容を含む。一部の場合において、第2の治療は、抗体（ヒトモノクローナル抗体など）を含む。一部の場合において、第2の治療は、抗生物質を含む。一部の場合において、第2の治療は、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、ピメクロリムス、タクロリムス、クリサボロール、ドキシペリン、狭帯域紫外線B（NB UVB）光線療法、紫外線A1（UVA1）光線療法、抗ヒスタミン、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、シプロヘプタジン、フェキソフェナジン、セチリジン、ロラタジン、シクロスポリン、デュピルマブ、トラロキヌマブ、ネモリズマブ、抗OX40抗体、JAK1/JAK2阻害剤、PDE4阻害剤、ウパダシチニブ、アブロシチニブ、アザチオプリン、皮膚軟化薬、保湿剤、インターロイキン阻害剤、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、またはインターフェロンガンマを含む。一部の場合において、第2の治療は、セファロスポリン（cephalosporin）（例えば、セファゾリン、セファロチン、およびセファレキシン）、クリンダマイシン、リンコマイシン、エリスロマイシン、フルクロキサシリン、ジクロキサシリン、リファンピシン、リンコサミド（例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン）、コトリモキサゾール、リネゾリド、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、フシジン酸、ペニシリン、メチシリン、バンコマイシン、またはこれらのうちのいずれかの塩を含む。一部の例において、第2の治療薬または第1の治療を、経側に、経腸的に、吸入投与によって、注入投与によって、筋肉内に、髄腔内に、静脈内に、鼻に、眼に、経口で、耳に、直腸投与によって、皮下に、舌下に、局所に、経皮に、または任意の投与方法によって投与することができる。

【0086】

投薬は、本明細書中に記載の医薬組成物の単回投与または複数回投与を含み得る。例は、1日複数回、毎日、1日おき、1週間に1、2、3、5、6、または7回、毎週、もしくはそれ未満の頻度、単回投与、規則的もしくは不規則な数回の処置を含む一連の処置、または疾患もしくは状態が処置される一定期間にわたる複数回の投与を含む。一部の場合において、毎日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、1年間、2年間、または必要に応じて投薬することができる。投薬レジメン（投与の規則性および様式を含む）は、処置される被験体；状態の重症度；投与様式、コロニー形成のステージ、病原性生物の存在量、1またはそれを超える他の状態（妊娠、乳児期など）の存在、または1またはそれを超えるさらなる疾患の存在を含むが、これらに限定されない要因に依存し得る。一部の場合において、被験体は乳児である。乳児は、最長6ヶ月齢、最長12ヶ月齢、または最長24ヶ月齢であり得る。一部の場合において、被験体は未成年者である。未成年者は、2歳～21歳であり得る。一部の場合において、未成年者は、最長5、7、12、18、または21歳であり得る。一部の場合において、被験体は成人である。成人は、21歳またはそれを超え得る。いくつかの実施形態では、成人は、高齢の成人である（例えば、65歳またはそれを超える）。

【0087】

本明細書中に開示の組成物の投与または適用を、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも1ヶ月間、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも5ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも7ヶ月間、少なくとも8ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも10ヶ月間、少なくとも11ヶ月間、少なくとも12ヶ月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、少なくとも3年間、少なくとも4年間、約5年間、少なくとも6年間、少なくとも7年間、少なくとも8年間、少なくとも9年間、少なくとも10年間、少なくとも15年間、少なくとも20年間、または一生涯の処置期間にわたって行うことができる。被験体の一生涯にわたって繰り返し投与することができる（被験体の一生涯にわたって1ヶ月に1回または1年に1回など）。被験体の生涯のかなりの部分にわたって繰り返し投与することができる（少なくとも約1年間、5年間、10年間、15年間、20年間、25年間、30年間、またはそれを超える期間にわたって1ヶ月に1回または1年に1回など）。

10

【0088】

本明細書中に記載の組成物（医薬組成物を含む）は、単回（単位）用量の細菌を含み得る。本明細書中に記載の組成物は、約 10^2 ～約 10^{15} コロニー形成単位（cfu）の本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含み得る。本明細書中に記載の組成物は、以下を含み得る：約 10^2 ～ 10^{12} cfu、 10^3 ～ 10^{12} cfu、 10^3 ～ 10^{11} cfu、 10^3 ～ 10^{10} cfu、 10^3 ～ 10^9 cfu、 10^3 ～ 10^8 cfu、 10^3 ～ 10^7 cfu、 10^3 ～ 10^6 cfu、 10^3 ～約 10^5 cfu、 10^3 ～ 10^4 cfu、 10^4 ～ 10^{12} cfu、 10^4 ～ 10^{11} cfu、 10^4 ～ 10^{10} cfu、 10^4 ～ 10^9 cfu、 10^4 ～ 10^8 cfu、 10^4 ～ 10^7 cfu、 10^4 ～ 10^6 cfu、 10^5 ～ 10^{12} cfu、 10^5 ～ 10^{11} cfu、約 10^5 ～約 10^{10} cfu、 10^6 ～ 10^{12} cfu、 10^7 ～ 10^{12} cfu、 10^8 ～ 10^{12} cfu、 10^9 ～ 10^{12} cfu、 10^{10} ～ 10^{12} cfu、 10^{11} ～ 10^{12} cfu、または 10^6 ～ 10^{10} cfuの本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株。いくつかの実施形態では、組成物は、約 10^3 cfu、約 10^4 cfu、約 10^5 cfu、約 10^6 cfu、約 10^7 cfu、約 10^8 cfu、約 10^9 cfu、約 10^{10} cfu、約 10^{11} cfu、約 10^{12} cfu、または約 10^{13} cfuの本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含む。

20

【0089】

本明細書中に記載の組成物（医薬組成物など）は、mLあたり 10^2 ～ 10^{15} コロニー形成単位（cfu）の本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含み得る。本明細書中に記載の組成物は、mLあたり約 10^2 ～ 10^{12} cfu、 10^3 ～ 10^{12} cfu、 10^3 ～ 10^{11} cfu、 10^3 ～ 10^{10} cfu、 10^3 ～ 10^9 cfu、 10^3 ～ 10^8 cfu、 10^3 ～ 10^7 cfu、 10^3 ～ 10^6 cfu、 10^3 ～約 10^5 cfu、 10^3 ～ 10^4 cfu、 10^4 ～ 10^{12} cfu、 10^4 ～ 10^{11} cfu、 10^4 ～ 10^{10} cfu、 10^4 ～ 10^9 cfu、 10^4 ～ 10^8 cfu、 10^4 ～ 10^7 cfu、 10^4 ～ 10^6 cfu、 10^5 ～ 10^{12} cfu、 10^5 ～ 10^{11} cfu、 10^5 ～ 10^{10} cfu、 10^6 ～ 10^{12} cfu、 10^7 ～ 10^{12} cfu、 10^8 ～ 10^{12} cfu、 10^9 ～ 10^{12} cfu、 10^{10} ～ 10^{12} cfu、 10^{11} ～ 10^{12} cfu、または 10^6 ～ 10^{10} cfuの本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含み得る。

30

40

【0090】

本明細書中に記載の組成物（医薬組成物など）は、グラムあたり 10^2 ～ 10^{15} コロニー形成単位（cfu）の本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含み得る。本明細書中に記載の組成物は、グラムあたり約 10^2 ～ 10^{12} cfu、 10^3 ～ 10^{12} cfu、 10^3 ～ 10^{11} cfu、 10^3 ～ 10^{10} cfu、 10^3 ～ 10^9 cfu、 10^3 ～ 10^8 cfu、 10^3 ～ 10^7 cfu、 10^3 ～ 10^6 cfu、 10^3 ～約 10^5 cfu、 10^3 ～ 10^4 cfu、 10^4 ～ 10^{12} cfu、 10^4 ～ 10^{11} cfu、 10^4 ～ 10^{10} cfu、 10^4 ～ 10^9 cfu、 10^4 ～ 10^8 cfu、 10^4 ～ 10^7 cfu

50

、 $10^4 \sim 10^6$ cfu、 $10^5 \sim 10^{12}$ cfu、 $10^5 \sim 10^{11}$ cfu、 $10^5 \sim 10^{10}$ cfu、 $10^6 \sim 10^{12}$ cfu、 $10^7 \sim 10^{12}$ cfu、 $10^8 \sim 10^{12}$ cfu、 $10^9 \sim 10^{12}$ cfu、 $10^{10} \sim 10^{12}$ cfu、 $10^{11} \sim 10^{12}$ cfu、または $10^6 \sim 10^{10}$ cfuの本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含み得る。

【0091】

本明細書中に記載の組成物は、少なくとも約0.01重量%、少なくとも約0.05重量%、少なくとも約0.1重量%、少なくとも約0.2重量%、少なくとも約0.3重量%、少なくとも約0.4重量%、少なくとも約0.5重量%、少なくとも約0.6重量%、少なくとも約0.7重量%、少なくとも約0.8重量%、少なくとも約0.9重量%、少なくとも約1.0重量%、少なくとも約1.5重量%、少なくとも約2.0重量%、少なくとも約3.0重量%、少なくとも約4.0重量%、少なくとも約5.0重量%、少なくとも約6.0重量%、少なくとも約7.0重量%、少なくとも約8.0重量%、少なくとも約9.0重量%、少なくとも約10.0重量%、少なくとも約11.0重量%、少なくとも約12.0重量%、少なくとも約13.0重量%、少なくとも約14.0重量%、少なくとも約15.0重量%、少なくとも約16.0重量%、少なくとも約17.0重量%、少なくとも約18.0重量%、少なくとも約19.0重量%、少なくとも約20.0重量%、少なくとも約25.0重量%、少なくとも約30.0重量%、少なくとも約35.0重量%、少なくとも約40.0重量%、少なくとも約45.0重量%、または少なくとも約50.0重量%の本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含み得る (may comprise may)。いくつかの実施形態では、組成物は、0.01重量%から30重量%まで、約0.01重量%から20重量%まで、0.01重量%から5重量%まで、0.1重量%から30重量%まで、0.1重量%から20重量%まで、0.1重量%から約15重量%まで、0.1重量%から10重量%まで、0.1重量%から5重量%まで、0.2重量%から5重量%まで、0.3重量%から5重量%まで、0.4重量%から5重量%まで、0.5重量%から5重量%まで、または1重量%から5重量%までの本明細書中に記載の細菌、細菌種、または細菌株を含むことができる。

10

20

【0092】

本明細書中に記載の組成物（医薬組成物を含む）は、約：1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：20、1：30、1：40、1：50、1：60、1：70、1：80、1：90、1：100、1：200、1：300、1：400、1：500、1：600、1：700、1：800、1：900、または約1：1000の表1中の種の表1中の別の種に対する比、表2中の株の表2中の別の株に対する比、または表1中の種の表2中の株に対する比（cfu対cfu）を含み得る。本明細書中に記載の組成物（医薬組成物を含む）は、約：1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：20、1：30、1：40、1：50、1：60、1：70、1：80、1：90、1：100、1：200、1：300、1：400、1：500、1：600、1：700、1：800、1：900、または約1：1000の*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、*Lysinibacillus macrolides*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Staphylococcus caprae*、および／または*Bacillus tropicus*の複数の株の比（cfu対cfu）を含み得る。

30

40

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書中の組成物は、製剤を含む。一部の場合において、製剤は、フリーズドライまたは凍結乾燥された細菌を含む。一部の場合において、製剤は、再構成された細菌を含む。一部の場合において、個別の種または株は、バイアルなどの容器中で保存されている。一部の例において、本明細書中の製剤は、2、3、4、5、またはそれを超える再構成されたバイアルからの細菌の混合物を含む。

【0094】

50

状態

いくつかの実施形態では、皮膚の状態または疾患の処置のための組成物を本明細書中に提供する。本明細書中により詳細に記載するように、かかる状態または疾患は、表皮、真皮、または皮下組織（例えば、皮下の組織）の状態または疾患である。一部の場合において、状態または疾患は、角質層、胚芽層、有棘層（*stratum spinosum*）、基底層、皮膚乳頭、皮脂腺、毛包、神経線維、立毛筋、皮膚乳頭、汗腺、またはこれらのいずれかの組み合わせの状態または疾患である。皮膚は、身体の任意の表面の皮膚を含むことができる。例えば、頭部、腕、脚、胴体、胃、足、趾、手の指、母指、前腕、背中、鼠径部、または身体上の任意の領域からの皮膚。一部の場合において、記載の組成物は、病原性の細菌、真菌、またはウイルスのコロニー形成の発生率の低減のために十分な量で存在する分離細菌を含む。一部の場合において、記載の組成物は、病原性の細菌、真菌、またはウイルスの遺伝子発現の低減のために十分な量で存在する分離細菌を含む。一部の場合において、記載の組成物は、病原性の細菌、真菌、またはウイルスの代謝の低減のために十分な量で存在する分離細菌を含む。一部の場合において、記載の組成物は、病原性の細菌、真菌、またはウイルスのビルレンスの低減のために十分な量で存在する分離細菌を含む。一部の場合において、疾患または状態は、細菌感染に関し得る。本明細書中に記載の医薬組成物での処置のための細菌感染の供給源は、*S. aureus*（メチシリン耐性 *S. aureus*（MRSA）およびメチシリン感受性 *S. aureus*（MSSA））、*Gardnerella vaginalis*、および *Streptococcus pyogenes* を含むが、これらに限定されない。

10

20

【0095】

いくつかの実施形態では、皮膚の状態または疾患を、本明細書中に記載の組成物の投与によって処置する。一部の場合において、処置を、レシピエントにおいて有利または所望の結果を得るための医薬レジメンまたは他の介入レジメンを参照して使用することができる。有利または所望の結果は、治療上の利点および／または予防上の利点を含むが、これらに限定されない。治療上の利点は、処置される基礎となる障害の症状の根絶または改善を指し得る。一部の場合において、予防効果は、疾患または状態の出現の遅延、予防、または排除、疾患または状態の症状の発症の遅延もしくは排除、疾患または状態の進行の遅延、停止、または逆行を含むことができる。一部の場合において、炎症を、本明細書中に記載の組成物の投与によって処置する。本明細書中に記載の組成物の投与に従った処置のための皮膚の状態および疾患は、真菌症、乾燥皮膚、皮膚の痒み、皮膚糸状菌症（白癬菌属）、細菌性毛包炎、細菌感染、炎症の状態、または遺伝性の特徴を含むが、これらに限定されない。本明細書中に記載の組成物の投与に従った処置のための皮膚の状態および疾患は、皮膚および軟部組織の感染を含む。一部の場合において、本明細書中に記載の組成物の投与は、湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオームの修復を含む。例えば、湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオームを、健康であるか湿疹を発症する傾向のないマイクロバイオームに修復することができる。一部の例において、真菌症は、マラセチア毛包炎、癬、皮膚カンジダ症、カンジダ性爪囲炎を含む。一部の例において、皮膚糸状菌症（白癬菌属）は、頭部白癬（頭皮白癬）、白癬性毛瘡（ひげ白癬）、体幹白癬（体部白癬）、股部白癬（「いんきんたむし」）、足白癬（「足白癬」）、頭部白癬（頭皮白癬）、白癬性毛瘡（ひげ白癬）、体幹白癬（体部白癬）、爪白癬（爪真菌症）、手白癬（手）、顔面白癬（顔）を含む。一部の例において、細菌感染は、*S. aureus* の毛包炎、毛包炎、尋常性毛瘡（「床屋かゆみ症」）、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿疱瘡、膿瘡、蜂巣炎、せつ、膿瘍、フルンケル、乳腺炎、膿瘡、丹毒、壊死性筋膜炎、二次皮膚感染（例えば、創傷、皮膚炎、疥癬、糖尿病性潰瘍の二次皮膚感染など）、熱帯性潰瘍、水疱性指端炎、レンサ球菌性の肛門周囲および／または外陰性の皮膚炎を含む。一部の場合において、疾患または状態は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿疱瘡、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍を含む。一部の例において、遺伝

30

40

50

性の状態は、ネザートン症候群を含む。一部の例において、炎症の状態は、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、掻痒症、脂漏性皮膚炎、ざ瘡（尋常性ざ瘡）、乾癬（尋常性乾癬、尋常性の乾癬）、酒さ、汗腺膿瘍を含む。一部の場合において、皮膚の状態は、加齢状態（皺など）を含む。一部の場合において、皮膚の状態は、フケ症、または日光皮膚炎を含む。一部の場合において、皮膚の疾患または状態は、湿疹、おむつ負け、脂漏性皮膚炎、水疱、麻疹、疣贅、ざ瘡、第五病、じんま疹、白癬、細菌もしくは真菌感染症からの発疹（例えば、皮膚カンジダ症）、またはアレルギー反応からの発疹を含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物を、腫の状態を処置するために投与する。本明細書中に記載の組成物の投与に従った処置のための腫の状態および疾患は、外陰腫カンジダ症、再発性外陰腫カンジダ症、および細菌性腫症を含むことができる。

10

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の組成物を被験体に局所投与することを含む、被験体における皮膚の状態を予防または軽減する方法を本明細書中に提供する。一部の例において、本明細書中に記載の組成物および方法は、美容上の不整（cosmetic irregularity）を改善するために使用される組成物である。一部の例において、本明細書中に記載の組成物および方法は、そう痒症（pruritis）、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するために使用される組成物である。一部の例において、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。一部の例において、審美的状態は、美容上の不整である。美容上の不整が改善されると、小皺の発生、小皺の深さ、皺の発生、皺の深さ、鱗状の斑、粗さ、ざ瘡、瘢痕、不規則な色素沈着、黒点、肝斑、日光黒子、黒皮症、多形皮膚萎縮症、光線性角化症、悪性黒子、眼窩周囲の色素沈着過剰、てかり、ぎらつき、脂性の外見、水疱形成、剥離、痂皮形成、かさつき、または毛穴サイズが軽減され得る；皮膚の色合い、皮膚の硬さ、触覚的滑らかさ、柔軟性、艶、視覚的滑らかさ、または輝きが改善され得る。さらに、本明細書中に記載の組成物または方法を用いて美容上の不整が改善されると、皮膚上および／または皮膚内の病原性の細菌、ウイルス、または真菌を低減することを必要とする被験体の皮膚上および／または皮膚内の病原性の細菌、ウイルス、または真菌が低減し得る。一部の例において、本明細書中に記載の組成物および方法により、経表皮性の水分喪失によって測定した場合の皮膚のバリア機能が向上する。本明細書中に記載の投与（例えば、局所、経口、または直腸）は再発を低減し得るので、皮膚の美容上の不整のさらなる出来事が、数、強度、または頻度に関して減少する。投与により、緩和の期間（出来事間の時間の長さなど）が増加し得る。いくつかの実施形態では、美容上の不整のさらなる出来事は、適用後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12週間生じない。いくつかの実施形態では、美容上の不整のさらなる出来事は、局所適用後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月間生じない。例えば、本明細書中の組成物を、皺を減少させるか、病変サイズを減少させるか、毛穴サイズを減少させるか、毛穴密度を減少させるために投与する。被験体における皮膚の状態を予防または軽減する方法であって、皮膚の状態が、小皺の発生、小皺の深さ、皺の発生、皺の深さ、鼻唇ヒダ、鱗状の斑、粗さ、ざ瘡、瘢痕、発赤、不規則な色素沈着、張りの低下、皮膚バリアの低下、シミ、黒点、肝斑、光による損傷、日光曝露、日光曝露からの損傷、環境による損傷、日光黒子、黒皮症、多形皮膚萎縮症、光線性角化症、悪性黒子、眼窩周囲の色素沈着過剰、てかり、ぎらつき、脂性の外見、皮膚の保湿能力の減少、表皮の厚さの異常、真皮・上皮接合部の低下、水疱形成、剥離、痂皮形成、かさつき、毛穴サイズ、皮膚の色合い、皮膚の硬さ、肌のきめ、皮膚の弾力性、触覚的滑らかさ、柔軟性、艶、視覚的滑らかさ、輝き、またはこれらの組み合わせを含む、方法を本明細書中にさらに提供する。一部の例において、処置に対する皮膚の状態および／または美容上の不整の有効性の評価を、10点満点制を使用して、被験体の処置領域（例えば、被験体の顔）に対して臨床的に格付けすることができる（0＝なし、0.5～3.5＝軽度、4～6.5＝中等度、および7～10＝重症）。一部の例において、有効性評価を、一定期間（例えば、各々の処置後、または毎週、または毎月）実施する

20

30

40

50

ことができる。全ての格付け評価を、格付けの一貫性を保証するために、各々の来院において同一の研究責任医師によるか、コンピュータによるアルゴリズムの実装によって実施することができる。一部の場合において、皺の数または皺の深さなどを測定し、これらは、臨床スコアの因子である。

【0098】

いくつかの実施形態では、炎症の症状を、本明細書中に記載の組成物の投与によって処置する。いくつかの実施形態では、皮膚の状態または疾患の症状を、本明細書中に記載の組成物の投与によって処置する。例えば、組成物を、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量で投与することができる。一部の場合において、症状は、瘤の隆起、瘤の変色、発疹、疼痛、そう痒、鱗状の皮膚、肌荒れ、皮膚の剥離、潰瘍、開放性のただれ、病変、乾燥皮膚、皮膚のひび割れ、皮膚のシミの変色、肉様隆起、疣贅、皮膚の成長、母斑、母斑のサイズもしくは色の変化、皮膚色素の喪失、または過剰な潮紅を含む。一部の場合において、症状は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、組成物を、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量で投与する。一部の場合において、組成物を、炎症に関連する状態（例えば、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑）の発生率の低減のために十分な量で投与する。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、炎症の処置のための方法は、*Bacillus wiedmannii*を含む組成物を局所投与することを必要とする被験体に該組成物を局所投与することを含む。一部の場合において、*Bacillus wiedmannii*は精製されており、*Bacillus wiedmannii*は、炎症の処置のために十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、方法は、皮膚における*S. aureus*の成長を減少させることを必要とする被験体の皮膚における*S. aureus*の成長を減少させることを含む。一部の場合において、方法は、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*を含む医薬組成物を、該組成物を皮膚に局所投与することを必要とする被験体の皮膚に局所投与することを含む。一部の場合において、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*は精製されており、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*は生存可能であり、皮膚における*S. aureus*の低減を必要とする被験体の皮膚における*S. aureus*の低減のために十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するための方法は、*Bacillus amyloliquefaciens*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む。一部の場合において、*Bacillus amyloliquefaciens*は精製されており、*Bacillus amyloliquefaciens*は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、炎症に関連する状態の発生率を低下させるための方法は、*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む。一部の場合において、*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*は精製されている。一部の場合において、*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量で存在する。一部の例において、炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。

20

30

40

【0100】

いくつかの実施形態では、炎症を処置するための方法は、細菌株 *j* し. 27を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む。一部

50

の場合において、j l . 2 7 株は精製されており、j l . 2 7 株は、炎症の処置のために十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、方法は、皮膚における *S . a u r e u s* の成長を減少させることを必要とする被験体の皮膚における *S . a u r e u s* の成長を減少させることを含む。一部の場合において、方法は、j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株を含む医薬組成物を、該組成物を皮膚に局所投与することを必要とする被験体の皮膚に局所投与することを含む。一部の場合において、j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株は精製されており、j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株は生存可能であり、皮膚における *S . a u r e u s* の低減を必要とする被験体の皮膚における *S . a u r e u s* の低減のために十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するための方法は、j l . 6 8 株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む。一部の場合において、j l . 6 8 株は精製されており、j l . 6 8 株は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、炎症に関連する状態の発生率を低下させるための方法は、j l . 2 7 株および j l . 1 2 1 株を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む。一部の場合において、j l . 2 7 株および j l . 1 2 1 株は精製されている。一部の場合において、j l . 2 7 株および j l . 1 2 1 株は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量で存在する。一部の例において、炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。

10

20

【 0 1 0 1 】

キット

本明細書中に記載の医薬組成物は、本明細書中に記載の細菌（例えば、凍結乾燥された細胞）が第 1 の容器に含まれ、1 またはそれを超える薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、水または緩衝液）が第 2 の容器に含まれるキットを含み得る。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第 1 の容器であって、*Staphylococcus cohnii*、*Staphylococcus capitis*、*Staphylococcus caprae*、*Bacillus tropicus*、*Bacillus mycoides*、*Bacillus wiedmannii*、*Bacillus mediterraneensis*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus velezensis*、*Bacillus cereus*、*Bacillus cecembensis*、*Kocuria marina*、*Lysinibacillus macrolides*、またはこれらの混合物を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第 1 の容器と；第 2 の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、第 2 の容器とを含む。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第 1 の容器であって、j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、j l . 7 7 株、j l . 6 8 株、j l . 1 2 1 株、j l . 2 1 株、またはこれらの混合物を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第 1 の容器と；第 2 の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む第 2 の容器とを含む。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第 1 の容器であって、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および *Lysinibacillus macrolides* を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第 1 の容器と；第 2 の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む第 2 の容器とを含む。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第 1 の容器であって、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus wiedmannii*、および *Staphylococcus caprae* を含む、第 1 の容器と；第 2 の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、第 2 の容器とを含む。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第 1 の容器であって、*Bacillus amyloliquefaciens*；*Bacillus tropicus*；および *Staphylococcus caprae* を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第 1 の容器と；第 2 の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む

30

40

50

、第2の容器とを含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第1の容器であって、j l. 83株、j l. 27株、およびj l. 77株を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第1の容器と；第2の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、第2の容器とを含む。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第1の容器であって、j l. 68株、j l. 27株、およびj l. 121株を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第1の容器と；第2の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、第2の容器とを含む。いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第1の容器であって、j l. 68株；j l. 21株；およびj l. 121株を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第1の容器と；第2の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、第2の容器とを含む。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、キットを本明細書中に提供し、前記キットは、第1の容器であって、少なくとも 10^3 c f uの総量で存在する、表1からの1またはそれを超える種および／または表2からの1またはそれを超える株を含む精製され凍結乾燥された細菌を含む、第1の容器と；第2の容器であって、薬学的に許容され得る賦形剤を含む、第2の容器とを含む。一部の例において、キットは、1、2、3、4、5、またはそれを超える容器を、各々の容器が細菌の個別の株または種を含むために含む。キットを本明細書中にさら提供し、精製され凍結乾燥された細菌は、 10^{15} c f uまでの総量で存在する。キットを本明細書中にさら提供し、精製され凍結乾燥された細菌は、 $10^3 \sim 10^{12}$ c f uの総量で存在する。

20

【0104】

番号を付けた実施形態

いくつかの組成物および方法を本明細書中に開示する。これらの組成物および方法を具体的に例示した実施形態を、以下に開示する。以下の実施形態は、本明細書中に開示の特徴の組み合わせの非限定的な並び替えを列挙している。特徴の組み合わせの他の並び替えも意図される。特に、これらの番号を付けた実施形態の各々は、その列挙した順序と無関係に、あらゆる前または後の番号を付けた実施形態に依存するか関連することが意図される。

30

【0105】

実施形態1．組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmanni*、および*Lysinibacillus macroides*を含み；(a)前記細菌種が凍結乾燥されており；あるいは(b)前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【0106】

実施形態2．前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態1に記載の組成物。

40

【0107】

実施形態3．第4の細菌種をさらに含む、実施形態1に記載の組成物。

【0108】

実施形態4．組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Bacillus amyloliquefaciens*；*Bacillus wiedmanni*；および*Staphylococcus caprae*を含み；(a)前記細菌種が凍結乾燥されており；あるいは(b)前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【0109】

実施形態5．前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲ

50

ル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態 4 に記載の組成物。

【0110】

実施形態 6 . 第 4 の細菌種をさらに含む、実施形態 4 に記載の組成物。

【0111】

実施形態 7 . 組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Bacillus amyloliquefaciens* ; *Bacillus tropicus* ; および *Staphylococcus caprae* を含み ; (a) 前記細菌種が凍結乾燥されており ; あるいは (b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

10

【0112】

実施形態 8 . 前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態 7 に記載の組成物。

【0113】

実施形態 9 . 第 4 の細菌種をさらに含む、実施形態 7 に記載の組成物。

【0114】

実施形態 10 . 組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、以下の細菌種 : *Bacillus velezensis* , *Bacillus wiedmannii* , *Lysinibacillus macrolides* , *Bacillus amyloliquefaciens* , *Staphylococcus caprae* , および *Bacillus tropicus* のうちの少なくとも 2 つを含み、 (a) 前記少なくとも 2 つの細菌種は、凍結乾燥されている ; あるいは、 (b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

20

【0115】

実施形態 11 . 前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態 10 に記載の組成物。

【0116】

実施形態 12 . 組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Bacillus velezensis* を含み ; (a) 前記細菌種が凍結乾燥されており ; あるいは、 (b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

30

【0117】

実施形態 13 . 前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態 12 に記載の組成物。

【0118】

実施形態 14 . 第 2 の細菌種をさらに含む、実施形態 12 に記載の組成物。

【0119】

実施形態 15 . 組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Bacillus wiedmannii* を含み ; (a) 前記細菌種が凍結乾燥されており ; あるいは、 (b) 前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

40

【0120】

実施形態 16 . 前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態 15 に記載の組成物。

【0121】

実施形態 17 . 第 2 の細菌種をさらに含む、実施形態 15 に記載の組成物。

50

【0122】

実施形態18．組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Lysinibacillus macroides*を含み；（a）前記細菌種が凍結乾燥されており；あるいは、（b）前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【0123】

実施形態19．前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態18に記載の組成物。

【0124】

実施形態20．第2の細菌種をさらに含む、実施形態18に記載の組成物。

【0125】

実施形態21．組成物であって、前記組成物が、精製された細菌種を含み、前記細菌種が、*Bacillus tropicus*を含み；（a）前記細菌種が凍結乾燥されており；あるいは、（b）前記組成物が、皮膚への送達のために製剤化されている、組成物。

【0126】

実施形態22．前記組成物が、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている、実施形態21に記載の組成物。

【0127】

実施形態23．第2の細菌種をさらに含む、実施形態21に記載の組成物。

【0128】

実施形態24．前記組成物が、少なくとも 10^3 コロニー形成単位（cfu）／グラム
の細菌を含む、実施形態1～23のいずれか1つに記載の組成物。

【0129】

実施形態25．前記組成物が、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位（cfu）／グラム
の細菌を含む、実施形態1～24のいずれか1つに記載の組成物。

【0130】

実施形態26．前記細菌種を、好氣的条件で成長させる、実施形態1～25のいずれか
1つに記載の組成物。

【0131】

実施形態27．前記細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる、実施形態1～26
のいずれか1つに記載の組成物。

【0132】

実施形態28．前記細菌種を、トリプシン大豆ブロス（TSB）中で成長させる、実施
形態1～27のいずれか1つに記載の組成物。

【0133】

実施形態29．前記組成物が、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカ
ウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持する、実施形態1～28のい
ずれか1つに記載の組成物。

【0134】

実施形態30．賦形剤をさらに含む、実施形態1～29のいずれか1つに記載の組成物
。

【0135】

実施形態31．凍結乾燥保護剤をさらに含む、実施形態1～30のいずれか1つに記載
の組成物。

【0136】

実施形態32．皮膚軟化薬をさらに含む、実施形態1～31のいずれか1つに記載の組
成物。

【0137】

10

20

30

40

50

実施形態 33. チアミンまたはその塩をさらに含む、実施形態 1～32 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0138】

実施形態 34. 前記細菌種が、*S. aureus* と接触した場合に、*S. aureus* における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および *SigB* のうちの少なくとも 1 つの発現を低下させ、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0139】

実施形態 35. 前記細菌種が、*S. aureus* における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および *SigB* のうちの少なくとも 1 つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus* のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在し、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0140】

実施形態 36. アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する方法。

【0141】

実施形態 37. アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する方法。

【0142】

実施形態 38. 前記投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオーンを有する被験体に前記組成物を投与することを含む、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する方法。

【0143】

実施形態 39. 乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する方法。

【0144】

実施形態 40. 炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する前記状態が、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する方法。

【0145】

実施形態 41. *S. aureus* における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および *SigB* のうちの少なくとも 1 つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus* のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含み、前記発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物を投与する方法。

【0146】

実施形態 42. 皮膚の状態の処置で用いるための実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0147】

実施形態 43. 炎症の処置で用いるための実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0148】

実施形態 44. 炎症を処置するための方法であって、*Bacillus wiedmannii* を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、前記 *Bacillus wiedmannii* が精製されており、前記 B

10

20

30

40

50

*Bacillus wiedmannii*が炎症の処置のために十分な量で存在する、方法。
【0149】

実施形態45．皮膚における*Staphylococcus aureus*の成長を低下させることを必要とする被験体の皮膚における*Staphylococcus aureus*の成長を低下させるための方法であって、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*を含む医薬組成物を、該組成物を皮膚に局所投与することを必要とする被験体の皮膚に局所投与することを含み、前記*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*が精製されており、前記*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*は生存可能であり、皮膚における*S. aureus*の低減を必要とする被験体の皮膚における*S. aureus*の低減のために十分な量で存在する、方法。

【0150】

実施形態46．アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するための方法であって、*Bacillus amyloliquefaciens*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、前記*Bacillus amyloliquefaciens*が精製されており、前記*Bacillus amyloliquefaciens*が、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量で存在する、方法。

【0151】

実施形態47．炎症に関連する状態の発生率を低下させるための方法であって、*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含み、前記*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*が精製されており、前記*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*が、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量で存在し、前記炎症に関連する状態が、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む、方法。

【0152】

実施形態48．そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む、実施形態1～35のいずれか1つに記載の組成物を投与する方法。

【0153】

実施形態49．前記審美的状態が、皺または老化の外見を含む、実施形態48に記載の方法。

【0154】

実施形態の概要

【0155】

組成物を本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、*Bacillus velezensis*；*Bacillus wiedmannii*；および*Lysinibacillus macroides*を含む。いくつかの実施形態では、（a）細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは（b）組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第4の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位（cfu）／グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位（cfu）／グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いく

つかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス（TSB）中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、sae R、ccp A、およびSig Bのうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、sae R、ccp A、およびSig Bのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオーームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、sae R、ccp A、およびSig Bのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0156】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*を含む。いくつかの実施形態では、（a）細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは（b）組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第4の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位（cfu）／グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位（cfu）／グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス（TSB）中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容

器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオーームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：gm k、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0157】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Bacillus tropicus*および*Staphylococcus caprae*を含む。いくつかの実施形態では、(a)細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第4の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)／グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)／グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含

むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saeR*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saeR*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオーンを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saeR*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0158】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、以下の細菌種のうちの少なくとも2つを含む：*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、*Lysinibacillus macrolides*、*Bacillus amyloliquefaciens*、*Staphylococcus caprae*および*Bacillus tropicus*。いくつかの実施形態では、(a) 少なくとも2つの細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは(b) 組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラム of 細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラム of 細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は

、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

【0159】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、*Bacillus velezensis*を含む。いくつかの実施形態では、(a)細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件下で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の

40

50

遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、S. aureusにおける以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、S. aureusのビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿疱疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、S. aureusにおける以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、S. aureusのビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0160】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、Bacillus wiedmanniiを含む。いくつかの実施形態では、(a)細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、S. aureusと接触した場合に、S. aureusにおける以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、およびSigBのうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、S. aureusにおける以下の遺伝子：gmk、agr、psma、saeR、ccpA、お

よび *S i g B* のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S . a u r e u s* のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイオーームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S . a u r e u s* における以下の遺伝子：*g m k*、*a g r*、*p s m a*、*s a e R*、*c c p A*、および *S i g B* のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S . a u r e u s* のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0161】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、*L y s i n i b a c i l l u s m a c r o i d e s* を含む。いくつかの場合では、(a) 細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは (b) 組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位 (c f u) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位 (c f u) / グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス (T S B) 中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ 20°C に置いて保存した場合、c f u カウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 c f u 超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S . a u r e u s* と接触した場合に、*S . a u r e u s* における以下の遺伝子：*g m k*、*a g r*、*p s m a*、*s a e R*、*c c p A*、および *S i g B* のうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S . a u r e u s* における以下の遺伝子：*g m k*、*a g r*、*p s m a*、*s a e R*、*c c p A*、および *S i g B* のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S . a u r e u s* のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚

炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0162】

いくつかの実施形態では、組成物は、精製された細菌種を含む。いくつかの実施形態では、細菌種は、*Bacillus tropicus*を含む。いくつかの実施形態では、(a)細菌種は、凍結乾燥されている；あるいは(b)組成物は、皮膚への送達のために製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、チンキ剤、ゲル剤、フォーム剤、散剤、軟膏剤、パスタ剤、または油剤として製剤化されている。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の細菌種をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 10^3 コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、 $10^3 \sim 10^{12}$ コロニー形成単位(cfu)/グラムの細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌種を、好氣的条件で成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、動物性生成物を用いずに成長させる。いくつかの実施形態では、細菌種を、トリプシン大豆ブロス(TSB)中で成長させる。いくつかの実施形態では、組成物は、密封容器に入れ20℃に置いて保存した場合、cfuカウントによる測定で、6ヶ月後に約 10^4 cfu超を保持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥保護剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚軟化薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、チアミンまたはその塩をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*と接触した場合に、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現を低下させることができる。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、細菌種は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*saer*、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに有効な量で存在する。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。組成物を投与する方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、炎症、湿疹、乾癬、酒さ、真菌症、皮膚糸状菌症、毛包炎、ざ瘡、脱毛症、白斑、フケ症、慢性創傷、皮膚潰瘍、ネザートン症候群、汗腺膿瘍、尋常性毛瘡、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、膿痂疹、膿瘡、蜂巣炎、カルブンケル、フルンケル、および膿瘍からなる群から選択される疾患を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、

方法は、そう痒症、審美的状態、および体臭からなる群から選択される状態を処置するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、審美的状態は、皺または老化の外見を含む。いくつかの実施形態では、方法は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、組成物を、その投与前に湿疹を発症する傾向のあるマイクロバイームを有する被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、乾燥皮膚に関連する症状を軽減するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量を投与することを含み、前記炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、水疱形成、または落屑を含む。いくつかの実施形態では、方法は、*S. aureus*における以下の遺伝子：*gmk*、*agr*、*psma*、*sa* 10
eR、*ccpA*、および*SigB*のうちの少なくとも1つの発現の低下によって測定した場合に、*S. aureus*のビルレンスを抑制するのに十分な量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、発現の低下を、蛍光レポーターアッセイによって測定する。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚の状態の処置で用いるためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、炎症の処置で用いるためのものである。

10

20

30

40

50

【0163】

炎症を処置するための方法であって、*Bacillus wiedmannii*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む、方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、*Bacillus wiedmannii*は精製されている。いくつかの実施形態では、*Bacillus wiedmannii*は、炎症の処置のために十分な量で存在する。

【0164】

皮膚における*Staphylococcus aureus*の成長を低下させることを必要とする被験体の皮膚における*Staphylococcus aureus*の成長を低下させるための方法であって、*Bacillus velezensis*、*Bacillus* 30
wiedmannii、および*Lysinibacillus macroides*を含む医薬組成物を、該組成物を皮膚に局所投与することを必要とする被験体の皮膚に局所投与することを含む、方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、*Bacillus velezensis*、*Bacillus wiedmannii*、および*Lysinibacillus macroides*は精製されている。いくつかの実施形態では、*Bacillus velezensis*、*Bacillus* 30
wiedmannii、および*Lysinibacillus macroides*は生存可能であり、皮膚における*S. aureus*の低減を必要とする被験体の皮膚における*S. aureus*の低減のために十分な量で存在する。

【0165】

アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するための方法であって、*Bacillus amyloliquefaciens*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む、方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、*Bacillus amyloliquefaciens*は精製されている。いくつかの実施形態では、*Bacillus amyloliquefaciens*は、アトピー性皮膚炎に関連する症状を軽減するのに十分な量で存在する。

【0166】

炎症に関連する状態の発生率を低下させるための方法であって、*Bacillus* 40
*wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*を含む組成物を、該組成物を局所投与することを必要とする被験体に局所投与することを含む、方法も本明細書中に開示する。いくつかの実施形態では、*Bacillus wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*は精製されている。いくつかの実施形態では、*Bacillus* 40
*wiedmannii*および*Staphylococcus caprae*は、炎症に関連する状態の発生率の低減のために十分な量で存在する。いくつかの実施形態では、炎症に関連する状態は、そう痒、発疹、発赤、疼痛、腫脹、

水疱形成、または落屑を含む。

【実施例】

【0167】

実施例1：細菌株およびスクリーニング

【0168】

1750の細菌の分離菌を、20人の健常なドナーの皮膚の異なる部位から選別した。1750株のうち、609株を凍結し、180株を最初のスクリーニングのために選択した。180株を、Sanger配列決定を使用した16S全長配列決定によって同定した。リードをトリミングし、連結した。16S配列を、BLASTアルゴリズムによってNCBI16Sデータベースと比較し、種を、データベースからの上位ヒットとして同定した。品質管理のために最小閾値を配列に適用した。最初のスクリーニングにおける180株からの上位28株を、いくつかの実験のためにさらに選択した。表1は、選択された上位28株からの種を示す。

10

【0169】

S. aureusの株との分離菌（複数可）の相互作用を決定するための包括的アプローチとしてのアレイアッセイにおいて株をスクリーニングした。簡潔に述べれば、分離菌およびS. aureus株を、数千のマイクロウェルを含むアレイアッセイに添加した。株を同定用の異なる波長の分子と混合し、混合したときに固有の波長コードが生成され、このコードを画像化デバイスによって読み取ってインプットを決定した。S. aureus株は、遺伝子発現の阻害についてスクリーニングするために使用されたプロモーター／レポーター株であった。皮膚分離菌（複数可）と共に成長させたときのプロモーター／レポーター株の発現の減少を、単独で成長させたプロモーター／レポーター株と比較した蛍光の減少として示した。

20

【0170】

S. aureusプロモーター／レポーター株は、目的の遺伝子のプロモーターの制御下で蛍光レポーターを含んでいた。生成されたプロモーター／レポーター株は、以下の通りであった：株1－クオラムセンシング誘導のためのagrプロモーター、株2－宿主組織に損傷を与える毒素のためのpsmAプロモーター、株3－ビルレンス調節のためのsaerプロモーター、株4－ストレス応答シグマ因子のためのsigBプロモーター、株5－代謝（例えば、炭素異化代謝産物抑制）のためのccpAプロモーター、および株6－構成性代謝機能のためのGMKプロモーター。

30

【0171】

アレイアッセイのほかに、株を、多種多様のアッセイ（マイクロタイタープレート成長アッセイ、または別の液体培養成長アッセイなど）において遺伝子発現阻害について試験することができる。別の例では、株を、寒天プレート上で遺伝子阻害についてスクリーニングすることができる。

【0172】

実施例2：S. aureusの遺伝子発現阻害についての細菌の分離菌のペアワイズアッセイ

【0173】

健常人の皮膚からの180の多様な細菌の分離菌を、4つのS. aureusの挙動レポーターに対するペアワイズコンビナトリアルスクリーニングアッセイでスクリーニングした。S. aureusの挙動を、一連のプラスミド媒介「プロモーター－レポーター」株（その蛍光が1つの特異的な活性を報告する）を介して測定した。株の組み合わせを、アレイアッセイにおいて10日間スクリーニングした。対照は、1）分離菌なし（S. aureusの単独培養であった）、2）野生型S. aureus、および3）S. aureusの根絶についての負の対照としてのストレプトマイシンであった。スクリーニングでは、構成性代謝機能のためのレポーターGMK、クオラムセンシング誘導のためのレポーターagr、宿主組織に損傷を与える毒素のためのレポーターpsmA、およびストレス応答シグマ因子のためのレポーターsigBを分析した。図1を参照して、図1の左側

40

50

は、スクリーニングした180の細菌の分離菌のうちで、ペアワイズ組み合わせのわずか3.8%が、単独培養レベルの3倍または12.5%までagrおよびpsmAを阻害したことを示す。同様に、図1の右側は、スクリーニングした180の細菌の分離菌のうちで、ペアワイズ組み合わせのわずか1.1%が、単独培養レベルの3倍または12.5%までagr、psmA、およびsigBを阻害したことを示す。これらのデータは、複数の機能を保有する組み合わせが稀であることを示す。

【0174】

実施例3：S. aureusの遺伝子発現阻害についての細菌の分離菌の3つずつのアッセイ

【0175】

健康人の皮膚からの細菌の分離菌を、6つのS. aureusの挙動レポーターに対する3つずつのコンビナトリアルスクリーニングアッセイ(three-wise combinatorial screening assay)においてスクリーニングした。S. aureusの挙動を、一連のプラスミド媒介「プロモーターレポーター」株(その蛍光が1つの特異的な活性を報告する)を介して測定した。株の組み合わせを、アレイアッセイにおいて4日間スクリーニングした。株混合物の条件は、1)分離菌なし(S. aureusの単独培養であった)、2)分離株を含む野生型S. aureus、および3)、S. aureusの根絶についての負の対照としてのストレプトマイシンであった。スクリーニングでは、クオラムセンシング誘導のためのレポーターagr、宿主組織に損傷を与える毒素のためのレポーターpsmA、ビルレンス調節のためのレポーターsaeR、ストレス応答シグマ因子のためのレポーターsigB、代謝(例えば、炭素異化代謝産物抑制)のためのレポーターccpA、および構成性代謝機能のためのレポーターGMKの発現を分析した。

【0176】

図2を参照して、Y軸は、S. aureusの単独培養と比較した活性の百分率を示す。X軸は、コンビナトリアルスクリーニングアッセイにおける株を示す。1またはそれを超える株に伴う「X」は、上位28の分離菌からの全ての個別の株を混合物に添加したことを示し、混合物からの平均を示す。例えば、jl27+jl77+Xデータは、26の異なる3つずつの組成物の平均である。別の例では、jl27+X+Xは、351の異なる組成物の平均である。ランダムコミュニティは、上位28の分離菌から無作為に選択された3分離菌のコミュニティである。レポーターを以下の通り左から右に示す：agr、psmA、saeR、sigB、ccpA、およびGMK。jl.83株、jl.27株、およびjl.77株を含む3つずつの組み合わせは、S. aureusのagr(クオラムセンシング)およびpsmA(毒素産生)の抑制に有効であった；これらの対は依然としてより強力であった；3つ全てを合わせると最大の効果が得られた。いくつかの条件では、jl.83株、jl.27株、およびjl.77株を含む3つずつの組み合わせは、S. aureusのsaeR、sigB、ccpA、およびGMKの抑制に有効であった。3つ全てを合わせると、単独培養と比較して全てのレポーターの活性を10%未満の活性に減少させた。前記減少は、単独培養と比較してsaeR、sigB、ccpA、およびGMKの発現レベルを約20%~40%にしか減少させなかったランダムコミュニティと比較して予想外であった。データは、株の組み合わせがS. aureusの遺伝子発現の阻害に有効であり得ることを示す。

【0177】

図3を参照して、Y軸は、S. aureusの単独培養と比較した活性の百分率を示す。X軸は、コンビナトリアルスクリーニングアッセイにおける株を示す。1またはそれを超える株に伴う「X」は、上位28の分離菌からの全ての個別の株を混合物に添加したことを示し、混合物からの平均を示す。例えば、jl21+jl68+Xデータは、26の異なる3つずつの組成物の平均である。別の例では、jl21+X+Xは、351の異なる組成物の平均である。ランダムコミュニティは、上位28の分離菌から無作為に選択された3分離菌のコミュニティである。レポーターを以下の通り左から右に示す：agr、psmA、saeR、sigB、ccpA、およびGMK。jl.21株、jl.68株

、および j l . 1 2 1 株を含む 3 つずつの組み合わせは、S . a u r e u s の a g r (クオラムセンシング) および p s m A (毒素産生) の抑制に有効であった；これらの対は依然としてより強力であった；3 つ全てを合わせると最大の効果が得られた。いくつかの条件では、j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株を含む 3 つずつの組み合わせは、S . a u r e u s の s a e R、s i g B、c c p A、および G M K の抑制に有効であった。3 つ全てを合わせると、単独培養と比較して全てのレポーターの活性を 1 0 % 未満の活性に減少させた。前記減少は、単独培養と比較して s a e R、s i g B、c c p A、および G M K の発現レベルを約 2 0 % ~ 4 0 % にしか減少させなかったランダムコミュニティと比較して予想外であった。データは、株の組み合わせが S . a u r e u s の遺伝子発現の阻害に有効であり得ることを示す。

10

【0178】

図 4 を参照して、Y 軸は、S . a u r e u s の単独培養と比較した活性の百分率を示す。X 軸は、コンビナトリアルスクリーニングアッセイにおける株を示す。1 またはそれを超える株に伴う「X」は、上位 2 8 の分離菌からの全ての個別の株を混合物に添加したことを示し、混合物からの平均を示す。例えば、j l 2 7 + j l 6 8 + X データは、2 6 の異なる 3 つずつの組成物の平均である。別の例では、j l 2 7 + X + X は、3 5 1 の異なる組成物の平均である。ランダムコミュニティは、上位 2 8 の分離菌から無作為に選択された 3 分離菌のコミュニティである。レポーターを以下の通り左から右に示す：a g r、p s m A、s a e R、s i g B、c c p A、および G M K。j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株を含む 3 つずつの組み合わせは、S . a u r e u s の a g r (クオラムセンシング) および p s m A (毒素産生) の抑制に有効であった；これらの対は依然としてより強力であった；3 つ全てを合わせると最大の効果が得られた。いくつかの条件では、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株を含む 3 つずつの組み合わせは、S . a u r e u s の s a e R、s i g B、c c p A、および G M K の抑制に有効であった。3 つ全てを合わせると、単独培養と比較して全てのレポーターの活性を 1 0 % 未満の活性に減少させた。前記減少は、単独培養と比較して s a e R、s i g B、c c p A、および G M K の発現レベルを約 2 0 % ~ 4 0 % にしか減少させなかったランダムコミュニティと比較して予想外であった。データは、株の組み合わせが S . a u r e u s の遺伝子発現の阻害に有効であり得ることを示す。

20

【0179】

実施例 4：異なる環境条件での S . a u r e u s の遺伝子発現阻害のアッセイ

30

【0180】

j l . 8 3 株、j l . 2 7 株 j l . 7 7 株 j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株の 3 つずつの組み合わせを、栄養素などのさらなる環境成分を混合物に添加した場合の S . a u r e u s の挙動の評価でスクリーニングした。S . a u r e u s の挙動を、一連のプラスミド媒介「プロモーター-レポーター」株（その蛍光が 1 つの特異的な活性を報告する）を介して測定した。株および環境条件の組み合わせを、アレイにおいて 1 日間スクリーニングした。株混合物の条件は、1) S . a u r e u s の単独培養、および 2) 3 つの皮膚分離菌と混合した S . a u r e u s であった。スクリーニングでは、クオラムセンシング誘導のためのレポーター a g r、宿主組織に損傷を与える毒素のためのレポーター p s m A、および構成性代謝機能のためのレポーター G M K の発現を分析した。

40

【0181】

図 5 を参照して、Y 軸は、S . a u r e u s の単独培養と比較した百分率変化を示す。単独培養条件を、灰色のバーを用いて示し、黒色のバーは、j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株を培養物に添加した条件を示す。X 軸は、試験した環境条件を示す。条件を左から右に示す：(1) 基礎培地、次いで、以下のうちの 1 つを補足した基礎培地：(2) アセテート、(3) ベーターアラニン、(4) ピカルボネート、(5) ピオチン、(6) ブチレート、(7) カフェイン、(8) シトレート、(9) クレアチン、(10) D-セロビオース、(11) D-フルクトース、(12) D-グルコサミン、(13

50

）D－グルコース、（１４）D－マンニトール、（１５）D－ラフィノース、（１６）D－ソルビトール、（１７）D－スクロース、（１８）D－トレハロース、（１９）D－キシロース、（２０）ホルメート、（２１）G l c N A c、（２２）グリセロール、（２３）グリシン、（２４）L－アラニン、（２５）L－アラビノース、（２６）L－アルギニン、（２７）L－シトルリン、（２８）L－グルタミン、（２９）L－ヒドロキシプロリン、（３０）L－イソロイシン、（３１）L－ロイシン、（３２）L－メチオニン、（３３）L－オルニチン、（３４）L－プロリン、（３５）L－セリン、（３６）L－タウリン、（３７）L－トレオニン、（３８）L－バリン、（３９）L－アスコルベート、（４０）L－ラクテート、（４１）ニコチンアミン、（４２）ポリソルベート２０、（４３）ポリソルベート８０、（４４）プロピオネート、（４５）ピルベート、（４６）スクシネート、（４７）チアミン、（４８）トリエタノールアミン、または（４９）尿素。データは、j l . 8 3 株、j l . 2 7 株、および j l . 7 7 株を含む株組み合わせが、全ての試験環境条件（S . a u r e u s の成長を補助した条件を含む）で、S . a u r e u s の a g r（クオラムセンシング）、p s m A（毒素産生）、および G M K（代謝機能）の抑制に有効であったことを示す。

10

20

30

40

50

【0182】

図6を参照して、Y軸は、S . a u r e u s の単独培養と比較した百分率変化を示す。単独培養条件を、灰色のバーを用いて示し、黒色のバーは、j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株を培養物に添加した条件を示す。X軸は、試験した環境条件を示す。条件を左から右に示す：（１）基礎培地、次いで、以下のうちの１つを補足した基礎培地：（２）アセテート、（３）ベーターアラニン、（４）ピカルボネート、（５）ピオチン、（６）ブチレート、（７）カフェイン、（８）シトレート、（９）クレアチン、（１０）D－セロビオース、（１１）D－フルクトース、（１２）D－グルコサミン、（１３）D－グルコース、（１４）D－マンニトール、（１５）D－ラフィノース、（１６）D－ソルビトール、（１７）D－スクロース、（１８）D－トレハロース、（１９）D－キシロース、（２０）ホルメート、（２１）G l c N A c、（２２）グリセロール、（２３）グリシン、（２４）L－アラニン、（２５）L－アラビノース、（２６）L－アルギニン、（２７）L－シトルリン、（２８）L－グルタミン、（２９）L－ヒドロキシプロリン、（３０）L－イソロイシン、（３１）L－ロイシン、（３２）L－メチオニン、（３３）L－オルニチン、（３４）L－プロリン、（３５）L－セリン、（３６）L－タウリン、（３７）L－トレオニン、（３８）L－バリン、（３９）L－アスコルベート、（４０）L－ラクテート、（４１）ニコチンアミン、（４２）ポリソルベート２０、（４３）ポリソルベート８０、（４４）プロピオネート、（４５）ピルベート、（４６）スクシネート、（４７）チアミン、（４８）トリエタノールアミン、または（４９）尿素。全ての場合において、株組み合わせは、３つ全てのレポーターの発現を単独培養レベルの１０％未満に減少させることができた。データは、j l . 2 1 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株を含む株組み合わせが、全ての試験環境条件（S . a u r e u s の成長を補助した条件を含む）で、S . a u r e u s の a g r（クオラムセンシング）、p s m A（毒素産生）、および G M K（代謝機能）の抑制に有効であったことを示す。全ての場合において、株組み合わせは、３つ全てのレポーターの発現を単独培養レベルの１０％未満に減少させることができた。

【0183】

図7を参照して、Y軸は、S . a u r e u s の単独培養と比較した百分率変化を示す。単独培養条件を、灰色のバーを用いて示し、黒色のバーは、j l . 2 7 株、j l . 6 8 株、および j l . 1 2 1 株を培養物に添加した条件を示す。X軸は、試験した環境条件を示す。条件を左から右に示す：（１）基礎培地、次いで、以下のうちの１つを補足した基礎培地：（２）アセテート、（３）ベーターアラニン、（４）ピカルボネート、（５）ピオチン、（６）ブチレート、（７）カフェイン、（８）シトレート、（９）クレアチン、（１０）D－セロビオース、（１１）D－フルクトース、（１２）D－グルコサミン、（１３）D－グルコース、（１４）D－マンニトール、（１５）D－ラフィノース、（１６）

D-ソルビトール、(17) D-スクロース、(18) D-トレハロース、(19) D-キシロース、(20) ホルメート、(21) GlcNAc、(22) グリセロール、(23) グリシン、(24) L-アラニン、(25) L-アラビノース、(26) L-アルギニン、(27) L-シトルリン、(28) L-グルタミン、(29) L-ヒドロキシプロリン、(30) L-イソロイシン、(31) L-ロイシン、(32) L-メチオニン、(33) L-オルニチン、(34) L-プロリン、(35) L-セリン、(36) L-タウリン、(37) L-トレオニン、(38) L-バリン、(39) L-アスコルベート、(40) L-ラクテート、(41) ニコチンアミン、(42) ポリソルベート20、(43) ポリソルベート80、(44) プロピオネート、(45) ピルベート、(46) スクシネート、(47) チアミン、(48) トリエタノールアミン、または(49) 尿素。全ての
10
の場合において、株組み合わせは、3つ全てのレポーターの発現を単独培養レベルの約50%未満に減少させることができた。データは、j l. 27株、j l. 68株、およびj l. 121株を含む株組み合わせが、全ての試験環境条件(S. aureusの成長を補助した条件を含む)で、S. aureusのagr(クオラムセンシング)、psmA(毒素産生)、およびGMK(代謝機能)の抑制に有効であったことを示す。

【0184】

実施例5：チアミンによるS. aureusの遺伝子発現阻害の増強のアッセイ

【0185】

j l. 83株、j l. 27株、およびj l. 77株を、チアミンを混合物に添加した場合のS. aureusの挙動の評価でスクリーニングした。S. aureusの挙動を、
20
一連のプラスミド媒介「プロモーター-レポーター」株(その蛍光が1つの特異的な活性を報告する)を介して測定した。株および環境条件の組み合わせを、アレイアッセイにおいて1日間スクリーニングした。株混合物の条件は、(1) S. aureusの単独培養、(2) 過剰なチアミンを有する培地におけるS. aureusの単独培養、(3) j l. 83株、j l. 27株、およびj l. 77株と混合したS. aureus、ならびに(4) 過剰なチアミンを有する培地におけるj l. 83株、j l. 27株、およびj l. 77株と混合したS. aureusであった。アレイアッセイでは、クオラムセンシング誘導のためのレポーターagr、宿主組織に損傷を与える毒素のためのレポーターpsmA、および構成性代謝機能のためのレポーターGMKの発現を分析した。図8を参照して、
30
Y軸は、S. aureusの単独培養と比較した活性の百分率を示す。X軸は、S. aureusのagr(クオラムセンシング)、psmA(毒素産生)、およびGMK(代謝機能)の発現を示す。各々の遺伝子について、3つの株混合物の条件を左から右に示し、前記条件は、条件(4)、条件(3)、および条件(2)である。チミンの添加は、驚いたことに、j l. 83株、j l. 27株、およびj l. 77株と共に添加した場合に、S. aureusのagr(クオラムセンシング)およびpsmA(毒素産生)の発現抑制において、相乗効果を示した。例えば、agr発現およびpsmA発現は、両方の場合において1/2未満に減少した。このデータは、チミンが細菌の混合物との相乗効果を示してS. aureusの遺伝子阻害を増加させたことを示す。

【0186】

実施例6：動物由来物質を含まない培地で成長させた分離株

【0187】

細菌の分離菌j l. 27株、j l. 77株、j l. 83株、j l. 21株、j l. 68株、およびj l. 121株を、動物由来物質ベースの培地トリプシン大豆ブロス(TSB)および種々の動物由来物質を含まない培地(AFM)において類似の条件で成長させた。株を、同数の細菌の接種後48時間成長させた。図9を参照して、Y軸は、試験した培地にわたって観察されたコロニー形成単位(cfu)/mLを示す。X軸は、試験した株および試験した株のために使用した動物由来物質を含まない培地配合物(例えば、動物由来物質を含まない培地配合物6についてはAFM-6)を示す。試験した株は、j l. 27株(j l 27)、j l. 77株(j l 77)、j l. 83株(j l 83)、j l. 21株(j l 21)、j l. 68株(j l 68)、およびj l. 121株(j l 121)であ
50

った。動物由来物質を含まない培地で成長したほとんどの株について、48時間後の培養 $c f u / m l$ が10～100倍改善された。データは、株を、様々な培地で培養することができ、医薬組成物などの組成物の生産のために動物由来物質を含まない培地で製造することができることを示す。

【0188】

実施例7：細菌の分離菌の組み合わせを用いた *S. aureus* の成長阻害のアッセイ
【0189】

健康人の皮膚からの細菌の分離菌を、いくつかの *S. aureus* 株の成長を阻害する能力について試験した。株を、同数の細菌の接種後48時間成長させた。図10、図11、および図12を参照して、Y軸は、株組み合わせによる成長阻害の効果を示す。X軸は、アンサンブル（例えば、3つの株の組み合わせ）または *S. aureus* 株のみの存在下での異なる *S. aureus* 株の成長を示す。試験した *S. aureus* 株について、アンサンブルは棒グラフの左側であり、*S. aureus* 株のみは棒グラフの右側である。図10は、アンサンブル $j l 27 / j l 77 / j l 83$ ($j l . 27$ 株、 $j l . 77$ 株、および $j l . 83$ 株) を試験し、図11は、アンサンブル $j l 21 / j l 68 / j l 121$ ($j l . 21$ 株、 $j l . 68$ 株、および $j l . 121$ 株) を試験し、図12は、アンサンブル $j l 27 / j l 68 / j l 121$ ($j l . 27$ 株、 $j l . 68$ 株、および $j l . 121$ 株) を試験した。3つ全ての試験した株組み合わせは、異なる *S. aureus* 株の成長を阻害することができた。これは、株組み合わせが多種多様の *S. aureus* 株に対して有効であることを示唆している。

【0190】

実施例8：*Bacillus wiedmannii* のみおよびさらなる株との組み合わせを用いた *S. aureus* の遺伝子発現阻害のアッセイ

【0191】

$j l . 27$ 株を、健康人の皮膚から分離し、4つの *S. aureus* の挙動レポーターに対するペアワイズコンビナトリアルスクリーニングアッセイでスクリーニングした。*S. aureus* の挙動を、一連のプラスミド媒介「プロモーターレポーター」*S. aureus* 株（その蛍光が1つの特異的な活性を報告する）を介して測定した。株の組み合わせを、アレイアッセイにおいてスクリーニングした。株混合物の条件は、1) $j l . 27$ 株の自家交雑、2) 無作為な皮膚分離菌を伴う $j l . 27$ 株、および3) *S. aureus* の遺伝子発現の阻害を示した別の分離菌を伴う $j l . 27$ 株であった。スクリーニングでは、クオラムセンシング誘導のためのレポーター $a g r$ 、ストレス応答シグマ因子のためのレポーター $s i g B$ 、宿主組織に損傷を与える毒素のためのレポーター $p s m A$ 、および構成性代謝機能のためのレポーター $G M K$ の発現を分析した。図13を参照して、Y軸は、共培養/*S. aureus* プロモーターレポーター単独培養の $\log_2$ 発現変化を示す。X軸は、試験した遺伝子プロモーターを示す。大きな丸は、自家交雑 ($j l . 27$ 株および $j l . 27$ 株) についてのデータポイントを示す。小さな黒丸は、*S. aureus* の遺伝子発現の阻害を示した別の分離菌と交雑させた $j l . 27$ 株を示す。小さな淡灰色の丸は、無作為な皮膚分離菌を伴う $j l . 27$ 株を示す。データは、 $j l . 27$ 株が *S. aureus* の成長、ストレス、および毒素産生に対して強力な抑制効果を有していたことを示す。また、*S. aureus* においてクオラムセンシングが強力に抑制される組み合わせが多く生じた。このデータは、 $j l . 27$ 株が *S. aureus* の遺伝子発現阻害において単独または組み合わせで有効であることを示す。

【0192】

実施例9：さらなる微生物の存在下での *S. aureus* の遺伝子発現の阻害

【0193】

$j l . 83$ 株、 $j l . 27$ 株 $j l . 77$ 株 $j l . 21$ 株、 $j l . 68$ 株、および $j l . 121$ 株の3つずつの組み合わせ、2つずつの組み合わせ、および個別の株を、異なる微生物が存在する場合の *S. aureus* の挙動の評価でスクリーニングした。混合物に添加された細菌株を、最初の609の凍結株のコレクションから選択された92株から

無作為に選択した。S. aureusの挙動を、一連のプラスミド媒介「プロモーターレポーター」株（その蛍光が1つの特異的な活性を報告する）を介して測定した。スクリーニングでは、レポーター：クオラムセンシング誘導のためのagr、宿主組織に損傷を与える毒素のためのpsmA、および構成性代謝機能のためのGMKの発現を分析した。株の組み合わせを、成長の1日後にアレイにおいてスクリーニングした。株混合物の条件は、1)さらなる4株セットを伴う3つずつの組み合わせ、2)さらなる5株セットを伴う2つずつの組み合わせ、および3)さらなる6株セットを伴う1つの個別株であった。例えば、j l 1 2 1 / j l 2 1 / j l 6 8 + 4 Xは、j l . 1 2 1、j l . 2 1、およびj l . 6 8ならびに最大4つのさらなる微生物（89株から選択）が存在する試験コミュニティを示す。別の例では、j l 1 2 1 / j l 2 1 + 5 Xは、j l . 1 2 1およびj l . 2 1ならびに最大5つのさらなる微生物（90株から選択）が存在する試験コミュニティを示す。別の例では、j l 1 2 1 + 6 Xは、j l . 1 2 1および最大6つのさらなる微生物（91株から選択）が存在する試験コミュニティを示す。

10

【0194】

図14を参照して、Y軸は、S. aureusの単独培養（すなわち、単独培養が100%である）と比較したレポーターの発現百分率を示す。X軸は、試験した株の組み合わせを示す。試験した株は、j l . 1 2 1株、j l . 2 1株、およびj l . 6 8株であった。これらの株を、7株コミュニティが形成されるように株を無作為に選択した異なる組み合わせで試験した。データは、j l . 1 2 1株、j l . 2 1株、およびj l . 6 8株を含む株組み合わせが、(1) S. aureusのagr（クオラムセンシング）、psmA（毒素産生）、およびGMK（代謝機能）の抑制に有効であったこと；(2) 株組み合わせ（アンサンブル）が、他の微生物が存在する場合でさえも依然として強力に機能し、組み合わせがネイティブなマイクロバイームでうまく機能すると示唆されること；および(3) 3種の組み合わせの任意のサブセットが存在する場合よりも強力に機能することを示す。例えば、j l . 1 2 1株、j l . 2 1株、およびj l . 6 8株の3種の組み合わせは、agr発現が約5%未満に低下し、psmA発現が約2%未満に低下し、GMK発現が約20%未満に低下したので、より大きなコミュニティに対してロバストであり、そのサブセットよりロバストである。

20

【0195】

図15を参照して、S. aureusの単独培養（すなわち、単独培養が100%である）と比較したレポーターの発現百分率を示す。X軸は、試験した株の組み合わせを示す。試験した株は、j l . 1 2 1株、j l . 2 7株、およびj l . 6 8株であった。これらの株を、7株コミュニティが形成されるように株を無作為に選択した異なる組み合わせで試験した。データは、j l . 1 2 1株、j l . 2 7株、およびj l . 6 8株を含む株組み合わせが、(1) S. aureusのagr（クオラムセンシング）、psmA（毒素産生）、およびGMK（代謝機能）の抑制に有効であったこと；(2) 株組み合わせ（アンサンブル）が、他の微生物が存在する場合でさえも依然として強力に機能し、組み合わせがネイティブなマイクロバイームでうまく機能すると示唆されること；および(3) 3種の組み合わせの任意のサブセットが存在する場合よりも強力に機能することを示す。例えば、j l . 1 2 1株、j l . 2 7株、およびj l . 6 8株の3種の組み合わせは、agr発現が約5%未満に低下し、psmA発現が約2%未満に低下し、GMK発現が約40%未満に低下したので、より大きなコミュニティに対してロバストであり、そのサブセットよりロバストである。

30

40

【0196】

図16を参照して、S. aureusの単独培養（すなわち、単独培養が100%である）と比較したレポーターの発現百分率を示す。X軸は、試験した株の組み合わせを示す。試験株は、j l . 2 7株、j l . 7 7株、およびj l . 8 3株であった。これらの株を、7株コミュニティが形成されるように株を無作為に選択した異なる組み合わせで試験した。データは、j l . 2 7株、j l . 7 7株、およびj l . 8 3株を含む株組み合わせが、(1) S. aureusのagr（クオラムセンシング）、psmA（毒素産生）、お

50

よび G M K（代謝機能）の抑制に有効であったこと；（２）株組み合わせ（アンサンブル）が、他の微生物が存在する場合でさえも依然として強力に機能し、組み合わせがネイティブなマイクロバイームでうまく機能すると示唆されること；および（３）３種の組み合わせの任意のサブセットが存在する場合よりも強力に機能することを示す。例えば、j l . 27 株、j l . 77 株、および j l . 83 株の３種の組み合わせは、a g r 発現が約 2 % 未満に低下し、p s m A 発現が約 2 % 未満に低下し、G M K 発現が約 10 % 未満に低下したので、より大きなコミュニティに対してロバストであり、そのサブセットよりロバストである。

【0197】

実施例 10：皮膚炎症の臨床研究

10

【0198】

皮膚の炎症の診断を受けた女性被験体を、j l . 21 株、j l . 68 株、および j l . 121 株を含む医薬組成物で処置する。医薬組成物を 2 週間投与した後、以下を観察する：疼痛量、発赤量、腫脹量、およびそう痒量。

【0199】

実施例 11：アトピー性皮膚炎の臨床研究

【0200】

アトピー性皮膚炎の診断を受けた男性被験体を、j l . 83 株、j l . 27 株、および j l . 77 株を含む医薬組成物で処置する。医薬組成物を 3 週間投与した後、以下を観察する：かさつきの量、発赤量、乾燥量、および剥離量。

20

【0201】

実施例 12：分離株の配列

【0202】

分離株を、全ゲノム配列決定および生成されたコンティグのアセンブリに供した。さらに、16 s r R N A 遺伝子配列を、S a n g e r 配列決定によって配列決定し、手作業でトリミングした。分離株からの 16 s r R N A 配列を、表 6 に示す。さらに、いくつかの識別子配列を、同定のために各々の分離株のアセンブリから得た。分離株からの識別子配列を表 7 に示す。識別子配列を同定するために、ゲノムアセンブリを、株識別配列について評価した。アセンブリを、エッジ効果を最小にするために各々のアセンブリ配列の各々のサイドから 1000 b p を除去することによって前処理し、収穫後に得られた配列長が 10 k b p 未満であった場合、考慮から排除した。一連の新規の部分配列を、いくつかの長さのスライディングウィンドウを適用すること（ウィンドウ全体にわたって 10 % 重複を有する）によって作出した；500 b p 重複を有する 5000 b p のウィンドウを使用し、120 b p 重複を有する 1200 b p ウィンドウを使用した。配列を、2022 年 9 月 17 日にダウンロードした国立生物工学情報センター（N C B I）提供のヌクレオチドコレクションデータベース（ヌクレオチドコレクション（n t）データベース）からの B L A S T によって検索した。クエリカバレッジが 99 % より大きいまたはそれに等しく、かつ配列同一性パーセントが 98 % 未満である B L A S T 配列検索結果を有していた識別子配列が、表 7 に含まれる。

30

【0203】

40

【表 6 - 1】

表6:分離株の 16s rRNA 配列

株の名称	16s rRNA 配列
j1.27株 配列番号 1	TCTTATGAAGTTAGCGGCGGACGGGTGAGTAACACGTGGGTAACCTGCCCATAAGA CTGGGATAACTCCGGGAAACCGGGGCTAATACCGGATAACATTTTGAACCGCATGG TTCGAAATTGAAAGGCGGCTTCGGCTGTCACTTATGGATGGACCCGCGTCGCATTA GCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCAACGATGCGTAGCCGACCTGAGAG GGTGATCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCA GTAGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTCTGACGGAGCAACGCCGCGTGAGTGAT GAAGGCTTTCGGGTCGTAAACTCTGTTGTTAGGGAAGAACAAGTGCTAGTTGAATA AGCTGGCACCTTGACGGTACCTAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAG CCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGC GCAGGTGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGGAGGGTCAT TGAAACTGGGAGACTTGAGTGCAGAAGAGGAAAGTGGAATTCCATGTGTAGCGGT GAAATGCGTAGAGATATGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGTCTGTA ACTGACACTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGT CCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTAGAGGGTTTCCGCCCTTTAGTGCTGA AGTTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTGAAACTCAAA GGAATTGACGGGGGCGCCGACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAAC GCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTCTGAAAACCCTAGAGATAGGGCTTCTC CTTCGGGAGCAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCTGAGAT GTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGATCTTAGTTGCCATCATTAAAGTT GGGCACTCTAAGGTGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCA AATCATCATGCCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACGGTACAAAG AGCTGCAAGACCGCGAGGTG

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

jl.77株 配列番号 2	CGAGCGAACAGAAAAGGAAGNTGCTCCTTTGACGTTAGCGGCGGACGGGTGAGTA ACACGTGGGCAACCTACCCCTANTAGTTTGGGATAACTCCGGGAANCCGGGGCTAA TACCGAATAATCTCTTTTGTTCATGGTNAAAGACTGAAAGACGGTTTTCGGCTGTCG CTATAGGATGGGCCCCGCGGCGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAG GCGACGATGCGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGGACTGAGACAC CGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCACAATGGGCGAAAG CCTGATGGAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAAGGTTTTTCGGATCGTAAACTCTGTT GTAAGGGAAGAACAAGTACAGTAGTAAGTGGCTGTACCTTGACGGTACCTTATTAGA AAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTT GTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGCAGGCGGTCTTTAAGTCTGATGTGAA AGCCCACGGCTCAACCGTGGAGGGTCAATTGAAACTGGGGGACTTGAGTGCAGAA GAGGAAAGTGGAATTCGAAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATTTGGAGGAACAC CAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGTCTGTAAGTACGCTGAGGCGCGAAAGCGTGG GGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAG TGTTAGGGGGTTTTCCGCCCTTAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTG GGGAGTACGGTCGCAAGACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGGCCCGCACAAGC GGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACAT CCCCTTGACCACTGTAGAGATATAGTTTCCCCTTCGGGGGCAACGGTGACAGGTGG NGGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGNTGGGGTTAAGTCCCGCAACGA GCGCAACCCTTGATCTTAGTTGCCATCATTTAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCG GTGACAAACCGGAGGAGG
jl.21株 配列番号 3	AATACATGCAAGTCGAGCGAATGGATTAAGAGCTTGCTCTTATGAAGTTAGCGGCGG ACGGGTGAGTAACACGTGGGTAACCTGCCATAAGACTGGGATAACTCCGGGAAAC CGGGGCTAATACCGGATAACATTTTGAACCGCATGGTTCGAAATTGAAAGCGGCTT CGGCTGTCACTTATGGATGGACCCGCGCTCGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGC TCACCAAGGCAACGATGCGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGGAC TGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGG ACGAAAGTCTGACGGAGCAACGCCGCGTGAGTGATGAAGGCTTTCGGGTCGTAAAA CTCTGTTGTTAGGGAAGAACAAGTGCTAGTTGAATAAGCTGGCACCTTGACGGTACC TAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGC AAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGCAGGTGGTTTCTTAAGTCTG ATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGGAGGGTCAATTGAAACTGGGAGACTTGAGT GCAGAAGAGGAAAGTGGAATTCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATATGGAG GAACACCAAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGTCTGTAAGTACACTGAGGCGCGAAAG CGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTG CTAAGTGTTAGAGGGTTTTCCGCCCTTTAGTGCTGAAGTTAACGCATTAAGCACTCCG CCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGGCCCGCAC AAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTT GACATCCTCTGACAACCCTAGAGATAGGGCTTCTCCTTCGGGAGCAGAGTGACAGG TGGTGATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGCAACG AGCGCAACCCTTGATCTTAGTTGCCATCATTAAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCC GGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACC TGGGCTACACACGTGCTACAATGGACGGTACAAAGAGCTGCAAGACCGCGAG

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

jl.83株 配列番号 4	GGATGGTTGTTTGAACCGCATGGTTCAGACATAAAAGGTGGCTTCGGCTACCACTTA CAGATGGACCCGCGCGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCAA CGATGCGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCC CAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTCTGAC GGAGCAACGCCGCGTGAGTGATGAAGGTTTTCGGATCGTAAAGCTCTGTTGTTAGG GAAGAACAAGTGCCGTTCAAATAGGGCGGCACCTTGACGGTACCTAACCAGAAAGC CACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCC GGAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCC CCCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGAAACTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGG AGAGTGGAATTCCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACACCACT GGCGAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAACGTACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAG CGAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTA GGGGGTTTTCCGCCCTTAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAG TACGGTCGCAAGACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGG AGCATGTGGTTTAATTGGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTCT GACAATCCTAGAGATAGGACGTCCCCTTCGGGGGCAGAGTGACAGGTGGTGCATG GTTGTGTCGTCAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAAC CTTGATCTTAGTTGCCAGCATTCAAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGGTGACAA ACCGGAGGAAGGGTGGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACCTGGGCT ACACACGTGCTACAATGGACAGAACAAAGGGCAGCGAAACCGCGAGGTTAAGCCAA TCCCACAAATCTGTTCTCAGTTCGGATCGCAGTCTGCAACTCGACTGCGTGAAGCTG GAATCGCTAGTAATCGCGGATCA
jl.68株 配列番号 5	CGTGGGTAACCTGCCTGTAAGACTGGGATAACTCCGGGAAACCGGGGCTAATACCG GATGGTTGTTTGAACCGCATGGTTCAGACATAAAAGGTGGCTTCGGCTACCACTTAC AGATGGACCCGCGCGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCAAC GATGCGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCC AGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTCTGACG GAGCAACGCCGCGTGAGTGATGAAGGTTTTCGGATCGTAAAGCTCTGTTGTTAGGG AAGAACAAGTGCCGTTCAAATAGGGCGGCACCTTGACGGTACCTAACCAGAAAGCC ACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCG GAATTATTGGGCGTAAAGGGCTCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCC CCGGCTCAACCGGGGAGGGTCATTGAAACTGGGGAACCTTGAGTGCAGAAGAGGA GAGTGGAATTCCACGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATGTGGAGGAACACCACTG GCGAAGGCGACTCTCTGGTCTGTAACGTACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGC GAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTA GGGGGTTTTCCGCCCTTAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAG TACGGTCGCAAGACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGG AGCATGTGGTTTAATTGGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTCT GACAATCCTAGAGATAGGACGTCCCCTTCGGGGGCAGAGTGACAGGTGGTGCATG GTTGTGTCGTCAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAAC CTTGATCTTAGTTGCCAGCATTCAAGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGGTGACAA ACCGGAGGAAGGGTGGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGACCTGGG CTACACACGTGCTACAATGGACAGAACAAAGGGCAGCGAAACCGCGAGGTTAAGCC AATCCCACAAATCTGTTCTCAGTTCGGATCGCAGTCTGCAACTCGACTGCGTGAAGC TGGAATCGCTAGTAATCGCGGATCA

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

jl.121株 配列番号 6	TAACCTACCTATAAGACTGGGATAACTTCGGGAAACCGGAGNTAATACCGGATAACA TGTTGAACCGCATGGTTCAACAGTGAAAGACGGTCTTGCTGTCACTTATAGATGGAT CCGCGCCGCATTAGCTAGTTGGTAAGGTAACGGCTTACCAAGGCAACGATGCGTAG CCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGAAGTGAAGACACGGTCCAGACTCCTA CGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGGCGAAAAGCCTGACGGAGCAACG CCGCGTGAGTGAAGAAGGTCTTCGGATCGTAAACTCTGTTATTAGGGAAGAACAAA TGTGTAAGTAACTATGCACGTCTTGACGGTACCTAATCAGAAAGCCACGGCTAACTA CGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGC GTAAAGCGCGCGTAGGCGGTTTTTAAGTGTGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCG TGGAGGGTCATTGGAAGTGGAAACTTGAGTGCAGAAGAGGAAAGTGGAAATTCCA TGTGTAGCGGTGAAATGCGCAGAGATATGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGACTT TCTGGTCTGTAAGTACGCTGATGTGCGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTAGGGGGTTTTCCGCC CTTAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGACCGCAAGGT TGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAAT TCGAAGCAACGCGAAGAACCCTTACCAAATCTTGACATCCTCTGACCCCTCTAGAGAT AGAGTTTTCCCTTCGGGGGACAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTGTCGTCAGCTC GTGTGCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTAAGCTTAGTTG CCATCATTAAGTTGGGCACTCTAAGTTGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTG GGGATGACGTCNAATCATCNTGCCNCTTATGATTNGGGCTACACACGTGCTACAATG GACAATA
jl.19株 配列番号 16	AATACATGCAAGTCGAGCGAACAGATAAGGAGCTTGCTCCTTTGACGTTAGCGGCG GACGGGTGAGTAACACGTGGGTAACTACNTATAAGACTGGAATAACTCCGGGAAA CCGGGGCTAATGCCGATAACATTTAGAACCAGCATGGTTCTAAAGTGAAAGATGGTT TTGCTATCACTTATAGATGGACCCGCGCGCTATTAGCTAGTTGGTAAGGTAACGGCT TACCAAGGCAACGATACGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGAAGTGA AGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGGC GAAAGCCTGACGGAGCAACGCCGCGTGAGTGATGAAGGTCTTCGGATCGTAAACT CTGTTATTAGGGAAGAACAATGTGTAAGTAACTATGCACGTCTTGACGGTACCTAA TCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAG CGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGTAGGCGGTTTTCTAAGTCTGATGT GAAAGCCACGGCTCNCNCCGTGGAGGGTCATTGGAAGTGGGAACTTGAGTGCA GAAGAGGAAAGTGGAATTCCATGTGTAGCGGTGAAATGCGCAGAGATATGGAGGAA CACCAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGTCTGTAAGTACGCTGATGTGCGAAAGCGT GGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTA AGTGTAGGGGGTTTTCCGCCCTTAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCC TGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAA GCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCCTTACCAAATCTTGAC ATCCTTTGACAACTCTAGAGATAGAGCCTTCCCTTCGGGGGACAAAGTGACAGGT GGTGCATGGTTGTGTCAGCTCGTGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGA GCGCAACCCCTTAACTTAGTTGCCAGCATTTAGTTGGGCACTCTAAGTTGACTGCCG GTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTATGATTT GGGCTACACACGTGCTACAATGGACAATACAAA

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

jl.39株 配列番号 17	CGCATTAGCTAGTTGGTAAGGTAACGGCTTACCAAGGCAACGATGCGTAGCCGACC TGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGAAGTACGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAG GCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGGCGAAAGCCTGACGGAGCAACGCCGCGT GAGTGAAGAAGGTCTTCCGGATCGTAAAACTCTGTTATTAGGGAAGAACAATGTGTA AGTAATATGCACGTCTTGACGGTACCTAATCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCC AGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAG CGCGCGTAGGCGGTTTTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGGAGG GTCATTGGAAGTGGAAACTTTGAGTGCAGAAGAGGAAAGTGGAAATCCATGTGTAG CGGTGAAATGCGCAGAGATATGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGTC TGTAACGTACGCTGATGTGCGAAAGCGTGGGGATCAAACAGGATTAGATACCCTGG TAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTAGGGGGTTTTCCGCCCTTAGTG CTGCAGCTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACT CAAAGGAATTGACGGGGACCCGCGACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGC AACGCGAAGAACCTTACCAAATCTTGACATCCTCTGATCCCTCTAGAGATAGAGTTTT CCCCTTGGGGGACAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGCT GAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTAAGCTTAGTTGCCATT AAGTTGGGCACTCTAAGTTGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGA CGTCAAATCATCATGCCCCCTTATGATTTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACAATA CAAAGGGTAGCAAAACCGCGAGGTCAAGCAAATCCCATAAAGTTGTTCTCAGTTCTG GATTGTAGTCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCG
jl.26株 配列番号 18	CTGAGAGGGTGATCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGA GGCAGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTCTGACGGAGCAACGCCGCG TGAGTGATGAAGGCTTTCCGGTCGTAAAACTCTGTTGTTAGGGAAGAACAAGTGCTA GTTGAATAAGCTGGCACCTTGACGGTACCTAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGT GCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTA AAGCGCGCGCAGGTGGTTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGG AGGGTCATTGAAACTGGGAGACTTGAGTGCAGAAGAGGAAAGTGGAAATCCATGT GTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATATGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGACTTTCT GGTCTGTAAGTACACTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACC CTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTAGAGGGTTTTCCGCCCTTTA GTGCTGAAGTTAACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTGAA ACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTC
jl.116株 配列番号 19	CATGTTTCGAAATTGAAAGGCGGCTTCGGCTGTCACCTTATGGATGGACCCGCGTCC CATTAGCTAGTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAGGCAACGATGCGTAGCCGACCTG AGAGGGTGATCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGC AGCAGTAGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTCTGACGGAGCAACGCCGCGTGA GTGATGAAGGCTTTCCGGTCGTAAAACTCTGTTGTTAGGGAAGAACAAGTGCTAGTT GAATAAGCTGGCACCTTGACGGTACCTAACCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCC AGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTATCCGGAATTATTGGGCGTAAAG CGCGCGCAGGTGGTTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGGAGG GTCATTGGAAGTGGGAGACTTGAGTGCAGAAGAGGAAAGTGGAAATCCATGTGTA GCGGTGAAATGCGTAGAGATATGGAGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGT CTGTAAGTACACTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTG GTAGTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTAGAGGGTTTTCCGCCCTTTAGT GCTGAAGTTAAGCATTAAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTGAAAC TCAAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAG CAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTCTGAAAACCTAGAGATAGGGCT TCTCCTTCGGGAGCAGAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGCTG AGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTGATCTTAGTTGCCATCATT AGTTGGGCACTCTAAGGTGACTGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGAC GTCAAATCATCATGCCCCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACGGTAC AAA

10

20

30

40

50

jl.119株 配列番号 20	AACCCGGGGCTAATACCGAATAACACTTTTGACCTCATGGTCGAATGTTAAAAAGACG TTTTCGGCTGTCACTACAGGATGGGCCCGCGGCATTAGCTAGTTGGTGAGGTAAC GGCTCACCAAGGCAACGATGCGTAGCCGACCTGAGAGGGTGATCGGCCCACTGG GACTGAGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAATCTTCCACAAT GGACGAAAGTCTGATGGAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAAGGATTTTCGGTTCGTAA AACTCTGTTGCAAGGGAAGAACAAGTAGCTAGTAAGTGGCGCTACCTTGACGGTA CTTTGTGTAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTG GCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGCAGGTGGTTTTCTTAAGTC TGATGTGAAAGCCCACGGCTCAACCGTGGAGGGTCATTGGAAACTGGGAAACTTGA GTGCAGAAGAGGATAGTGGAATTCGAAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATTTGG AGGAACACCAAGTGGCGAAGGCGACTATCTGGTCTGTAAGTACACTGAGGCGCGAA AGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAG TGCTAAGTGTTGGGGGGTTTTCCGCCCTCAGTGCTGCAGCTAACGCATTAAGCACT CCGCCTGGGGAGTACGGTCGCAAGACTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCG CACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCCTTACCAGGT CTTGACATCCCATTGACCACTGTAGAGATACAGTTTTCCCTTCGGGGACAACGGTGA CAGGTGGTGCATGGTTGCTGCTCAGCTCGTGTGCTGAGATGTTGGGTAAAGTCCCGC AACGAGCGCAACCCTTATTCTTAGTTGCCATCATTTAGTTGGGCACTCTAAGGAGAC TGCCGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTAT GACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGACGGTACAAACGGTTGCCAACCCGCGAG GGGGAGCTAATCCGATAAAACCG
jl.45株 配列番号 21	TGTGGATGGGCTCACGGCCTATCAGCTTGTTGGTGGGGTAATGGCCTACCAAGGCG ACGACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGTGACCGGCCCACTGGGACTGAGACACGG CCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCT GATGCAGCGACGCCGCGTGAGGGATGACGGCCTTCGGGTTGTAACCTCTTTCAGC ACGGAAGAAGCGAAAGTACGGGTACGTGACGAGAAGCAGCCGGCTAACTACGTGC CAGCAGCCGCGTAATACGTAGGGCGCAAGCGTTGTCGGGAATTATTGGGCGTAA GAGCTCGTAGGCGGTTTTGTCGCTCTGCTGTGAAAGCCCGGGGCTTAACCCCGGG TGTGCAGTGGGTACGGGCAGACTTGAGTGCAGTAGGGGAGACTGGAACCTCTGGT GTAGCGGTGAAATGCGCAGATATCAGGAAGAACACCGATGGCGAAGGCAGGTCTCT GGGCTGTTACTGACGCTGAGGAGCGAAAGCATGGGGAGCGAACAGGATTAGATAC CCTGGTAGTCCATGCCGTAAACGTTGGGCACTAGGTGTGGGGGACATTCCACGTTT TCCGCGCCGTAGCTAACGCATTAAGTGCCCCGCCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGC TAAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGGCCCGCACAAAGCGGCGGAGCATGCGGATTAAT TCGATGCAACGCGAAGAACCCTTACCAAGGCTTGACATACACCGGATCGGCTCAGAG ATGAGTTTTCTCTTGTGGGGCTGGTGTACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCT CGTGTCTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTCGTTCTATGTT GCCAGCACGTGATGGTGGGACTCATAGGAGACTGCCGGGGTCAACTCGGAGGAA GGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCTTAT

【表 7 - 1】

	最も高いデータベースマッチに対するクエリカバレッジ	最も高いデータベースマッチに対する同一性パーセント	配列
11.77 株			

【表 7 - 2】

識別子配列 1 (配列番号 7)	99	77.759	TTCTATCACCAAAACAGGTCAATTAACAGTAGGGG ATACACAAGACTTCCAGTTGGTAGAAAACCTGTCGG ATGGGAGCAATCAAGACCAAACAGGAAATACAACAT TTACTGTTAGCGATTCCATTGCCACAATACAAAA CAACAAACTAACAGCGGTTGCTCCAGGGACCGTGA CGGTAACGGCAACCTATGGTAGCTCATCCGACACA GCAACAATTACGGTGAAAAAGCCTACACCAGTTCCG CCATCGGTACCACAGCCTGTAAATCCAGTGGAACC AAAGCCTTCAGGTGCAATAGACATTATTCGTACTGT TGAACAAGGTATCGTGAAGTATCGAGCAGACGTATC ATTGAATCATGTCCAAATGCTAGTACAACAAATGAC TAATCAAGATGCACGAACAATTCGTCTCGTGTACCC AGCAGAAACAGCAACTGCAAAGGCTTATTTGAATCT TTTTAGAAACGCAGGATTGTTTTTATACAATCAAAAT ACGGATCTTTTCATACAAACAGAGTTAGCACAAATG AGGATTCCTTTTAAATCATTTCGATGGCGTGACAGAG GATGTGTACTTCCATCTAGCTCCTGTCAAGGGACCA CAACAGGATATGATTCATACGAATGCCCTAAACAAT GAACAAATCCAGAAAGCAATGCCAGATAGAGCGAT AATTTCACTACTAGGTACACCCGTAAGAATCGAAAC GAATCTACAAAATCGCCCAGTAATGATTACGTTACC GATTCGTCTGAGTTAACAGAAGATCAAATTGCCTC ACTACTTATCTATGTTGAGCATAGTGACGAAACAAC GGAAGTAAACATGGGCGTATAGTGGAGTTTGTTAC CTGGGGTGAAAGGTTTCCAGTTTGAAGTTGATCACT TCTCAACATATAGCTTAGTATATACTTCAGAAGTTCA AGAAGCTGAGGAAGAAGTAGAGCAAATAGCACCAT ATATTCAAGGTTTCCAGATGGCACATTTAAACCAA ATGCTTCGGTTACACGTGCACAAATGGCAACAATGT TAGCACGTTTTTTAACGAATGGTGACATACCAACGG CAAGTGCAACTTTTAAAGATACAAAGAATCATCCTTC TAAAGATGCGATTGAATTAGTGAAAGAAATTGGTTT ATTTAACGGTATAACGGATACAAACATTTAATCCAAAT GGGACGATTACAA
---------------------	----	--------	--

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

識別子配列 2 (配列番号 8)	99	77.188	CGCTACTGGCGTTACCGGGGCTACTGGTGTACTG GCGCTACCGGCGCTACCGGCGCTACCGGCGTTACT GGCGTTACTGGTTCTACGGGTGTAACCGGCGCTAC TGGTTCTACCGGCGCTACCGGCGTTACTGGAGTAA CTGGGGCTACTGGTGTGCTGGTTCTACGGGCGCT ACTGGCGCAATCGGACCTACTGGCGCTACTGGCGT TACTGGCGCTACCGGGGCTACTGGGGTAAGTGGG GCTACCGGCGTTACTGGGGTAACCGGCGCTACTGG CGCTACTGGTGTAAACCGGGGCTACCGGGGCTACTG GCTTGACTGGCGCAATCGGACCTACTGGCACCACT GGGATAACTGGGGCTACCGGCGTTACTGGCGTTAC TGGCGCTACCGGCGTTGCTGGGGCTACGGGTGAG ACTGGCGCTACTGGGGTAAGTGGGGCTACCGGTGT TGCTGGGGCTACGGGCGCTACGGGCGTTACTGGC GCAATCGGACCTACTGGCGCTACTGGTGTAAACGG GGCTACCGGCGTTACTGGCGTTACTGGGGCTACCG GCGTTACTGGGGTAACCGGCGCTACTGGCTTGACT GGTGCAATCGGACCTACTGGCGCTACTGGAGTAAC CGGGGCTACCGGCGTTACTGGGGCTACTGGCGTTA CTGGGGTAAGTGGGGCTACCGGCGTTACTGGCGTT ACTGGCGCTACCGGCGTTGCTGGCGTTACCGGCGT TACTGGCGCTACTGGCGTTACTGGTTCTACGGGAG TGACCGGCGCTACTGGTATTACTGGTTCTACGGGT GTAACCGGGGCTACTGGCGCTACTGGTTCTACTGG GGTAACCGGCGTTACTGGTTCTACGGGTGAGACTG GGGTAAGTGGGGCTACCGGCATTACTGGAGTAACC GGCGCTACTGGCATTACTGGAGTAACCGGCGCTAC TGGCACTACTGGAGTAAGTGGCGCTACCGGCGTTA CTGGCGCTACCGGCGTTGCTGGGGCTACGGGTGA GACCGGCGCTACTGGCACTACTGGAGTAAGTGGGG CTACCGGTGTTGCTGGTTCTACGGGCGCGACTGGC GCAATCGGACCTACTGGCGTTACTGGTGTAACTGG GGCTACCGGCGCAATCGGACCTACTGGCGTTACTG GAGCTACCGGCGTTGCTGGGGTAAGTGGGGCTACT GGCGTTACTGGTGC
jl.21株			

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

識別子配列 1 (配列番号 9)	99	81.925	TATAAATCCAGTAATGCTTTTTCTTTTGTTTCGTTTAC ATTCATAAAATCGTGTAACCTTTTAAGCTTTTTCCCT TTCTGCTCTTCTACATTGCTTTGAAGTTTTAATGTAA CATACTGCCCTTTTTTACGAGTAAATCAATAATAAA TCTACGAAAATCATGATATTGAATAGGTACATGATTT ACACAACCATACTTTCTGCTCTTCTATACTGTGAG CACTTTAAATATTTCCATTCCAGTCCGTTCCACCATTCT TCTTTCGAAGATAGGATTGTACGATAACCATATTTGA ACCACAAATCGCGCATTTTGCTAAATTACGAAATTC ATTCCAAGCTGTGATTTTTGTTTTACTCATAATAATG TCTTTTTGATTTGCTCGATTCCATATCTCTTCATCTA CAATTTTGGGATGGTGATTAGGAAAAACAACCACCT TTTCTCTCGGATTGCGAATTTGTTTTTCTTACCGTT CACCTTGACCGAGGTATATTGATTTAAAATAAACGT CCCTTTGTAAATTGGATTTTGAAGAATACGCTGAAC GGATGTTATTTGCCAATTTTTTTAGTTTTAGATTTTA TCCCCATTTTATTTAACTCATTTGAAATTTTTTTATAT CCCCACCCATTGATATACCAACTATATATCCTTCGA ACAACATTAGATTCCTCTTCATTAATAATCAACTTTT GATTAATACGGTCATACCCATACGGTACTTTACCAA TATGCTCACCTCTTCTTACTTTACCGCCAAAGCAG CAGTAATACTCGAAGATAATGTCCGACTATACTGCG CCGAAAATAAAGACCATAACTCAAATGCCATATCAT TTTTCCCAGCTTTTACAGAATCATAGCCTTCTTCCAC AGAAACAATTCTAACATTATGAGCTAAAAGCACTTCT CTTATCTCTAATGAGTCCTTTAAATCACGCGCTAAAC GAGAAATAGACTTAAAGACAACCATATCAATTTCTTT CGCCTTCGCCTTTTGTAAATAAATTGAATAGCAGG ACGATCCATAAATAAAGTACCACTCATCCCCTCATC TTAAAAACACATTTTTCATTCCACATAAATCCATTA CGCTCCAACCAATTCCTACAAATATCTATTTGGTTTT CAATCGAGGAACTTGTTTCATCAGATCTGTTGATA CGCGAACATAAACAGCATAAGATTCC
---------------------	----	--------	--

10

20

30

40

50

【表 7 - 5】

識別子配列 2 (配列番号10)	99	74.631	CTGTTTTAGTCCTCCTAAGTAATATTTTCATAACTTCA TATTTTGCATGTGTATCATCAGATAGTAGAATGTCAA TTTCATATTCTAAAATCGGCAACTTATGATATATGAA GTCGAAAAAATCTGTTTCGGTTGTGAATTCAAATTGT TTAAAGTATCTTTGAAAAATCTTTCTCGATTGAGTA ATAATTGCAACAAATGATTTTCTAAATGCTTTATTTCT CGCATTTTTTATGTATGGCTTTTTGTTAGCTATTT CTTTTTGCATGTTTTTATTATTTAGATTTACATCTAAA TTCAATTCTTTTAAAAGAAAAGATTCTGCTTGTGT GCGTCCATCCATGCAATATCATCAGACCTGAAAATT GGTCTATTGGTCTTCTATTCCCGCACCCTGCGAAAC AATAACAGTTGTTGTCTGATACGTTTACAACCATGC TATCTTTGTTATCTGCATGGAAGGGACACTTGCACA TGTAAATTTTTCCCGCTTTCTAACAGTTACCCCGCA ATAGCTTTCTAAGAAATTTATAATAGGAAGTTTACTT TTAATTAGATCGCTTTTTTGCATATCATCACACTTCT TTATCTTTGAAAATAATTTTGATATGTTTAGCTTGGTT TTTTCCTCGTTGATAGAAAACATCTGTAAGACCTTTT TCCTCCAAACCTTTGAAGGCTCGTCCAACGCTAGAG CGTGATAAATTGCAATGTTCTATTACATCTTCAATCT TAATTTTTTCGTGTTGTTCTGCACAACCTTGCTGATG TAGATAGAGCAATACAAGTTTTTCAGTAGGTGTTGT TTCTTGGACTTCGAAAATGCTTTTATCGTCAATATT CTGCTCCTCCTGTCAAATTTCTTTATGAATTTAACTT TAACAGATATTTTCTTATGCGTCAATATGACACATAA GAATTATATAACGAAAATAATTAATCCTTTAATATAA ACGATTTCTAGCGAGTAATAAAAACGATTCCTTGATT CATTTTCGGAAACACCTGACGTCTTCCCTACGATTC CTTATATTTTTTGCGGGGATTATTCATGTTTCTTTGT CAATCAGCAAGGACAAACAATCCTCGCTATTTTGAG AGTGTATTTTCATATTCCTTCATGATTTTGTAGAATG ATGTTTTTTTGAGATTTAGCATTTGACTGAATTCTAC ACCTTTGATTTCTTTGCTTT
jl.83 株			

10

20

30

40

50

【表 7 - 6】

識別子配列 1 (配列番号 11)	100	88.353	GTTTCTCCCGTTGCTCCGGTACTCCTGTTGCCCCA GTTGGGCCGGTTGCTCCGATTGAACCTGTTGCTCC GGTTGGACCGGTCTCTCCCGTTGGGCCGATTTCTC CAGTTACACCGGTTGCGCCGGTTTCTCCCGTTGAA CCAATTGAGCCGGTACTCCTGTTGCCCTGTTGCT CCAGTTACACAGTCAAGCCGGTTGGGCCCTGTTATT CCTGTTATTCCTGTTGCTCCGGTTGAACCGGATGCA CCCGTCGCCCCGGTTTCTCCTGTGATCCCGTTGG ACCACTCTCCCCAGTTGACCCGGTTGATCCTGTCTG CGCCTGTTACTCCCGTTGGGCCCTGTTGGGCCCTGTT GAGCCGGTCGTTCCCGTTGCTCCTGTGCGGCCCGGT TATTCCTGTGCGACCGGTTTCTCCGGTTACTCCCGT CGCCCCGGTTACTCCAGTTGAACCCGGTTTCTCCTGT CGATCCTGTTGATCCGGTTACACAGTTGAGCCCG TGACCCAGTCGGGCCAGTCACTCCTGTTGATCCT GTTGCACCAAGTTACTCCGGTTGGGCCTGTTGAACC TGTCGATCCCGTTGCGCCGGTTGGGCCCTGCTGCGC CAGTTGAGCCGGTTGAGCCAGTTGGCCCGATTTCT CCAGTTGAACCGGTGCTCCTGTCTCCCGGTGCGC TCCTGTTGGGCCGATCGGGCCAGTAGCCCCTGTGG CTCCCGTTATCCCGTTGCCCCAGTCACTCCAGTTG GACCCGTTTCTCCCGTTGAGCCAGTTGCTCCTGTTT CTCCTGTTGGACCAAGTCTCCCAAGTTGACCCGGT GATCCGGTTTCTCCTGTGATCCCGTTGCGCCGGT TATTCCTGTTACACCGGTCTCTCTATTGCGCCGGT TGGGCCTGTTACTCCAGTCGCTCCGGTTGGACCGG TTTCTCCGGTTGAACCAAGTTGACCCTGCTGCTCCTG TTGGTCCAGTTACTCCCGTTGAACCAAGTTGATCCCG TTATACCAAGTTACCCAGTCGCTCCTGTGATCCCA TTGCACCCGTTGAGCCGGTGGCTCCTGTTACTCCC GTTGCTCCCGTTGAGCCGGTTGGGCCGGTTGGGC CGGTTACACCGGTGACCCAGTCGGGCCAGTAACT CCTGTTGCCCTGTTACTCCGGTCGATCCCGTTTCT CCTGTTGCACCTGTTACTCCGGTCTCTCCTGTT
----------------------	-----	--------	--

10

20

30

40

50

【表 7 - 7】

識別子配列 2 (配列番号12)	99	93.709	AAAACTGTCAGTGTAATGGATACACCTGATTTCCTCG GAGATTTTTATTCCAACAGCTAAAGGCCAAGGTCGT AACTTGCAAGAACTAAAGGAACTTCTGATATTAAC GGACATTTATCAGTCCTTCAGCGGTATTTGACCCAG ACGGGAAGAACTGGATTTATCAGTCAGGAAAG ATCATCTTCTTGTGAATTCGAAAGGCGAAAGTTATAT CAGCTATGCAGACTATGCAATTGCAGTATTGGATGA AATTGAAAATCCAAAACATATAAATGAACGCTTTACA GTTGTGGAGAAGCTGAATAAGTGATTGAGTAGAAA CAAAGGGTACCATTAGTGTATCGCTAATGGTATCT TCCTTCTAAGAATGTACGGAGACATTGAAAACTTTG CAATCAGAGTAGCTGATTATTAAGGGGATTTAT CACGTTCCAATGAATATTATCGAGCTGATGACAGAG TAGGTGCTTAGTGAGTTGGACCAAAAAAATATGTAT GTGTATAAAAAGCTCTGACTAAGACCTTTTGATT GTTAGAGCTTCTTTATTTGACTGTGTTACCCAGTGTA ATCCTCCGTATTGTTAATACACTTTAGTTTGAAAAT CCGGGAAGCTCTTCTACAGTTCCTATTTCTGTGTTA AAGTGTGAATATTCAGCGGGGAACCTTACTGAAAT GAGGGGTATTTTCGAAAACACACCAGTATGCTCTAT GACCTGCCGTCAATGACATTAAGAAATGATTTGAT GTAAAAAGGAGCGATATTTCGTTAAATTTAGGTAGT AGCCATACATAGCCATATAAACACATGATTAATTCT AAATTCTTTACTGATCGTTCTTAAATTTGATATACTT GAAATACGTTAGATCTAACTGTTTTGCTACTCAAATG AGAATGATCGTTCTTTAATTATTTAAGAATGAGGGA GGGATGAATGCATCAATGATTCTCAGGCCTTTCTCA GAATAAGAGGTAATACATTCTAAGGTGGGATTACA TGGCTAGAAATAAAGAATTTGATGAAAAAAGCAT TAAGAAAAGCAATGGATCTTTCTGGGAACAGGGTT ATGAAAAACATCCATGCAAGACTTGGTGACCATA TGGGCATTACCGCAGAAGTATTTATGATACATTTG GCGACAAACATACTTTATTTATGCGAGCCTTAAGTC AGTA
jl.68 株			

10

20

30

40

50

【表 7 - 8】

識別子配列 1 (配列番号13)	100	88.353	GTTTCTCCCGTTGCTCCGGTTACTCCTGTTGCCCCA GTTGGGCCGGTTGCTCCGATTGAACCTGTTGCTCC GGTTGGACCGGTCTCTCCCGTTGGGCCGATTTCTC CAGTTACACCGGTTGCGCCGGTTTCTCCCGTTGAA CCAATTGAGCCGGTTACTCCTGTTGCCCCCTGTTGCT CCAGTTACACCAGTCAAGCCGGTTGGGCCTGTTATT CCTGTTATTCTGTTGCTCCGGTTGAACCGGATGCA CCCGTCGCCCCCGGTTTCTCCTGTCGATCCCGTTGG ACCACTCTCCCCAGTTGACCCGGTTGATCCTGTCTG CGCCTGTTACTCCCGTTGGGCCTGTTGGGCCTGTT GAGCCGGTCGTTCCCGTTGCTCCTGTGCGCCCGGT TATTCTGTGCGACCGGTTTCTCCGGTTACTCCCGT CGCCCCGGTTACTCCAGTTGAACCCGTTTCTCCTGT CGATCCTGTTGATCCGGTTACACCAGTTGAGCCCG TGACCCAGTCGGGCCAGTCACTCCTGTTGATCCT GTTGCACCAGTTACTCCGGTTGGGCCTGTTGAACC TGTCGATCCCGTTGCGCCGGTTGGGCCTGCTGCGC CAGTTGAGCCGGTTGAGCCAGTTGGCCCGATTTCT CCAGTTGAACCGGTGCTCCTGTCTCCCGGTGCGC TCCTGTTGGGCCGATCGGGCCAGTAGCCCCCTGTGG CTCCCGTTATCCCGTTGCCCCAGTCACTCCAGTTG GACCCGTTTCTCCCGTTGAGCCAGTTGCTCCTGTTT CTCCTGTTGGACCACTCTCCCGAGTTGACCCGGTT GATCCGGTTTCTCCTGTGATCCCGTTGCGCCGGT TATTCTGTTACACCGGTCTCTCCTATTGCGCCGGT TGGGCCTGTTACTCCAGTCGCTCCGGTTGGACCGG TTTCTCCGGTTGAACCAGTTGACCCCTGCTGCTCCTG TTGGTCCAGTTACTCCCGTTGAACCAGTTGATCCCG TTATACCAGTTACCCAGTCGCTCCTGTGATCCCA TTGCACCCGTTGAGCCGGTGGCTCCTGTTACTCCC GTTGCTCCGGTTGAGCCGGTTGGGCCGGTTGGGC CGGTTACACCCGTGACCCAGTCGGGCCAGTAAC CCTGTTGCCCCGTTACTCCGGTCGATCCCGTTTCT CCTGTTGCACCTGTTACTCCGGTCTCTCCTGTT
jl.121株			

10

20

30

40

50

【表 7 - 9】

識別子配列 1 (配列番号14)	100	90.884	AATATAAACAAATTGTGCTAAATCCGCTTTATAGTAT AAGTAACAAAACGATAGATAAACAAACAACACAAGT TCATTCATCGTTTTAAATTAATTAACACGCATTAT CACATTTTACTGAAGGAGTGTGTTGTAATGAAAAAAT ATTCGACGCAATTAGAAAACACAGTCGATGCTGGAAT CAACCAAGATTGGACAAAATTAGGAACTAGCATTGT TGACATCGTTGACAATGGTGTAAGTTATTTCTAAA TTTATTGGTGCATAATTCAGATTATTAATATCGTTTTA ATAATAAAGGAGAGATTATAATGCAAAAATTAGCAG AAGCAATCGCAAAACACAGTAAAAGCAGGACAAGAC CATGATTGGACAAAATTAGGTACAAGCATCGTTGAT ATCGTAGAAAACGGTGTAAGTGCATTAACATAAGTA TTCGGTGGTTAATTTTCGATAAATAAGAACTTAATTA TAAATAAAATAAACTAAAGGAGAGACTATAATGACTA AATTAGCAGAAGCAATCGCAAAACGCAGTAAAAGCA GGACAAGACCAAGATTGGGCAAAAATTAGGTACAAG CATCGTAGGTATCGCAGAAAACGGAATCGGTTTATT AGGTAAAGTATTCGGATTCTAATATATGATTAGATG GACCAGGGCAAGCGCTCTGGTCTTTTTTTATTTGCA GATTATTTGTTATTATTAATAAAGAATAAGAAGTTGT TCATTAATAATTTGAAACGGGGATAAATTGTGACATAT AAACATATCTTATTAGATTTTCGATGATACAATAGTTG ATTTTTACGATGCAGAGGAAAAGGCATTTTATAATAT GGCAAAACATTACGGTCATTTTCCGACTAAACAAGA TTTCCAACATTTTAGAAAAGGTCAATCAAGCACACTG GGAAGCTTTTCAACAAAATGAATTGACGAAAGAACA AGTTTTATCTCATCGATTTATTAATTATTTCAATGATT ATTACATAGAAGTAGATGGTAAAGAAGCGGATGAGA TATTTAGAGATGAATTAGCTAAAGCGCCGCTTAAAT TTTTCGATCAAACGATTGAACTATTAACCAGCTGAA AGATAAACATTCATTATATATTGTTACGAATGGTGTG ACAATCACGCAACAGCGTCGTATTGCTCAGACAAAT TTAATGATATATTTAATGGAATATTTATTTTCTAGA
JL.27 株			

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

識別子配列 1 (配列番号15)	100	97.087	CACTCGTGCCCAAGAGCTAATGATAGCCCAAGCCCT GTAACAATTACTTCAACTAATGATGGAGTTGTCGTA ATTTGCGTAATTGCTTGAATAACGATAGGTGCTCCG AGTGAGATTAACTCGATCCAGTACCTGGTACAGGT ACTCCATTCACTTGGATTGTAAGACCTCCTAATAGA CTTGCAGTTGCAGTGTTAGCGATAACAGTGATTTTA TAGAATCCAGTTTCACTAATTACGAAAGTATCAGCAT CTAATTGAGAAATTGCTGTACCAAAGTATCAGCAA CAGTATTTAAATGGTACTGGATCATTAAATCCTAAATC TAAAGAAATCCCACCGGAGTTAAATGCGTATAGTCC TGCTGGAAGTCCTAGTCCTGATGGTCCAGTCGGTC CAGTCGGTCCAGTAGCCCCAGTCGGTCCAGTAGCT CCAGTAGCTCCAGTGTCACCAAGTCGGCCCCGTAGG TCCAGTAGCTCCAGTGTCACCAAGTCGGCCCCGTAG GTCCAGTAGCCCCAGTGTCACCAAGTCGGCCCCGTAG GGTCCAGTAGCCCCAGTGTCACCAAGTCGGCCCCGT AGGTCCAGTAGTCCAGTGTCACCAAGTCGGTCCAG TCGGCCCCGTAGGTCCAGTCGGCCCCAGTCGGCCCC CGTAGGTCCAGTCGGTCCAGTTGGCCCCGTAGGTA CAGTCGGCCCCGTAGGTCCAGTCGGCCCCAGTCGG CCCGGTCGGCCCCAGTCGGAAGGGTAAACGGTGGT ATCGGTGGTAATGTAGGTCTACAAGATTAGGGTCA AATGCACTAGCTGATAAAGATTCATCGGGATTTAAT CCATTTGAATAATTATTATTTGACATAAATCACCTC CATAAAGCGTTCATTATATAGTAGATGCAAAACCGA AAGAAAATGACACGGACATTTGAATTATTGAAAAGA AATCTTAACTACTTGAACAATTTAAAAAATGGAAA GTTTAGTATATGTATAACATATGATTGATTTGGAAGA GGGTGATTATGTTGAACAAGCAAGGAATTACAATTA GTTTATGTATGATTGTTGAGATGAGGAGGAGACAA TAGCCCGTTGTTTAGACACAGTTGAAAAAATGTGG ATGAAATTATAGTGGTTGATACAGGCTCCGTCGATC GAACGAAAGAAATCGTAGAGAAATACACTTCTAACA TATATGATTTCCAGTGGATTGA
---------------------	-----	--------	---

10

20

30

40

50

【0205】

実施例 13：j l. 68 株と混合した場合の寒天プレート上の *S. aureus* のクオラムセンシングおよび代謝発現

【0206】

GMKプロモーター融合 GFP レポーターまたは agr プロモーター融合 GFP レポーターを含む *S. aureus* レポーター株を、寒天プレート上に播種した。10 マイクロリットルの j l. 68 株を、プレートの中央部にプレーティングした。37℃で24時間のインキュベーション後に、プレートの画像を撮影した。図 17A～図 17B は、*S. aureus* レポーター株の発現および成長を示す。レポーターの発現を、GFP 列中に示す。*S. aureus* の成長を、明視野列中に示す。画像は、j l. 68 株の細胞が寒天プレート上の *S. aureus* の成長を遅延させ、クオラムセンシングに影響を及ぼすことを示唆している。

【0207】

実施例 14：選択された株および選択された株の上清との混合後の *S. aureus* の成長および *S. aureus* 遺伝子の発現

【0208】

GMKプロモーター融合 GFP レポーターまたは agr プロモーター融合 GFP レポーターを含む *S. aureus* レポーター株を、以下の条件にて液体培養で成長させた：単独培養で、*S. aureus* WT と混合して（対照）；j l. 27 株、j l. 68 株、および j l. 77 株と混合して；j l. 68 株のみと混合して；j l. 27 株、j l. 68 株、および j l. 77 株の上清と混合して；または j l. 68 株のみからの上清と混合して成長させた。GMK および agr の発現を、24 時間のインキュベーション後に決定

した。発現およびCFUのレベルを、PBS対照と比較し、(時間24-時間0) / (時間24のPBS-時間0のPBS)によって計算した。図18A~図18Fは、Y軸においてPBSと比較したレベルを示し、X軸において異なる成長条件でのCFU、GMK発現、およびagr発現を示す。ゼロ未満の値を0に設定したので「agr」のエラーバーが見かけ上大きい。図18Aは、S. aureusの単独培養対照におけるS. aureusのCFUならびにGMKおよびagrの発現を示す。図18Bは、ai.15 (S. aureus WT) との1:1共培養を示し、クオラムセンシングが増加したが、細胞の生存率や代謝に対する影響はほとんどないかまったくなかった。図18C~図18Dは、j.l.27株、j.l.68株、およびj.l.77株またはj.l.68株との1:1共培養を示し、細胞生存率が減少した(1%未満(CFU))。同様に、クオラムセンシング(agr-GFP)は、PBS対照と比較して無視できるレベル(ほぼ0%)まで低下し、代謝(GMK-GFP)は、PBS対照と比較して5~10%まで低下した。図18E~図18Fは、j.l.27株、j.l.68株、およびj.l.77株、またはj.l.68株の上清がクオラムセンシング(agr-GFP)を減少させた(ほぼ0%)ことを示す。細胞生存率(CFU)は影響を受けず、代謝(GMK-GFP)は、PBS対照と比較して5~10%まで低下した。高密度S. aureus (10⁹ CFU/mL) との液体共培養では、j.l.27株、j.l.68株、およびj.l.77株の3つの株組み合わせならびに単一のj.l.68株は、クオラムセンシング(agr)を抑制し、生存率を低下させた(1%未満)。同様に、上清は、生存率を低下させることなくクオラムセンシングに対するこの効果を維持した。

10

20

【0209】

実施例15: 選択された株の上清との混合後のS. aureusの代謝およびクオラムセンシングの発現

【0210】

GMKプロモーター融合GFPレポーターまたはagrプロモーター融合GFPレポーターを含むS. aureusレポーター株を、1E4、1E5、1E6、1E7、1E8、または1E9 CFU/mLのように開始密度を漸増させた液体培養で成長させた。液体培養物を、PBSまたは10%(v/v)のj.l.68株の一晚培養物からの上清と混合した。培養物を48時間成長させた。発現レベルを、PBS対照と比較し、(時間48-時間0) / (時間48のPBS-時間0のPBS)によって計算した。図19Aは、GMKの発現をプロットしたグラフを示し、図19Bは、agrの発現を示す。グラフは、PBS対照と比較した48時間にわたるGMKまたはagrの活性をY軸に示す。X軸は、異なる濃度のS. aureusの初期密度を示す。代謝(拡大解釈すると、クオラムセンシング)は、S. aureusの低密度培養物(1E6 CFU/mLでまたはそれ未満から開始)で停止されるようであった。中密度およびより高い密度のS. aureus培養物において代謝が部分的に修復されているようであり(上清なしと比較して20~30%)、一方、クオラムセンシングはわずかしこ増加しなかった(上清なしと比較して1~3%)。この実験からの結果は、上清が代謝を遅延させ、S. aureusを、それがクオラムセンスではないよりゆっくりとした成長状況に至らせ、そして/あるいは上清がクオラムセンシングに作用して代謝活性全体を遅延させることを示し得る。

30

40

【0211】

実施例16: 選択された株の上清との混合後のS. aureusの成長阻害

【0212】

agrプロモーター融合GFPレポーターを含むS. aureusを、0%(PBS対照)、5%、または10%(v/v)のj.l.68株からの上清を含むTSB寒天プレート上に10倍希釈系列でプレーティングした。プレートを37℃で18時間インキュベートし、コロニーをカウントした。図20は、種々のパーセンテージのj.l.68株からの上清を含む寒天プレート上にS. aureusの希釈系列を含むプレートの画像を示す。未変更のTSB培地の存在下では、およそ6~7つの10倍希釈系列の個別のコロニーを飽和培養物としてカウントできた。これらは鮮やかに蛍光を発しており、クオラムセンシ

50

ングが作動していることを示していた。5 %の j l . 6 8 株上清の存在下では、コロニーは、目視によってより小さく、かつ蛍光がはるかに弱く、成長およびクオラムセンシングが影響を受けたことを示唆していた。コロニーカウントは、T S B のみの対照と比較して明らかに変化していなかった。1 8 時間で、コロニーはほとんど目視できなかった。1 0 %の j l . 6 8 株上清の存在下では、カウント可能なコロニーは存在しなかった。プレーティングした培養物の残留物が存在し、蛍光は検出されなかった。時折、上清の阻害効果を克服する希釈度の低いケースではコロニーが出現した。まとめると、データは、寒天表面に包埋した j l . 6 8 株上清が S . a u r e u s のコロニー生育およびクオラムセンシングを実質的に排除したことを示す。

【 0 2 1 3 】

本発明の好ましい実施形態を本明細書中に示し、説明しているが、かかる実施形態をほんの一例として提供していることが当業者に明らかである。当業者であるならば、本発明を逸脱することなく、多数の変形形態、変更形態、および置換形態を直ちに想到する。本発明の実施において、本明細書中に記載の発明の実施形態の種々の代替形態を使用することができる。以下の請求項は、本発明の範囲を定義しており、これらの請求項の範囲内の方法および構造物ならびにその均等物がそれによって包含されることが意図される。

【 図 面 】

【 図 1 】

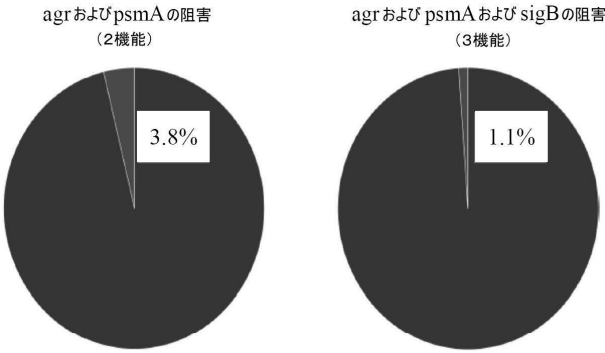


FIG. 1

【 図 2 】

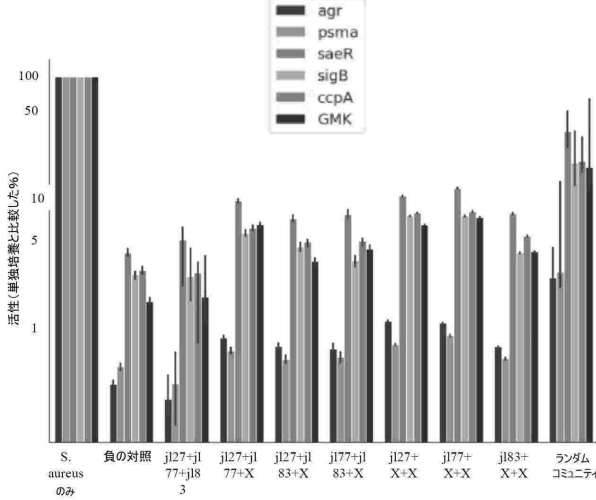


FIG. 2

【図 3】

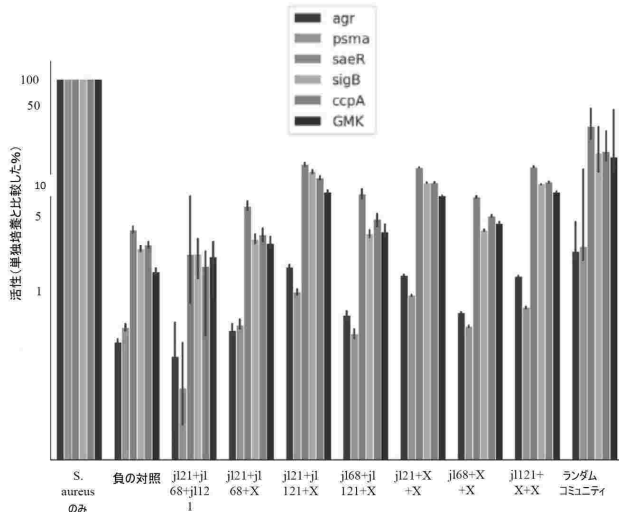


FIG. 3

【図 4】

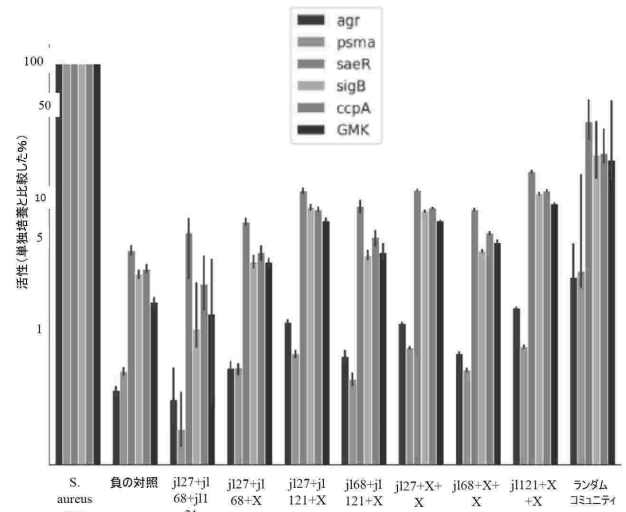


FIG. 4

【図 5】

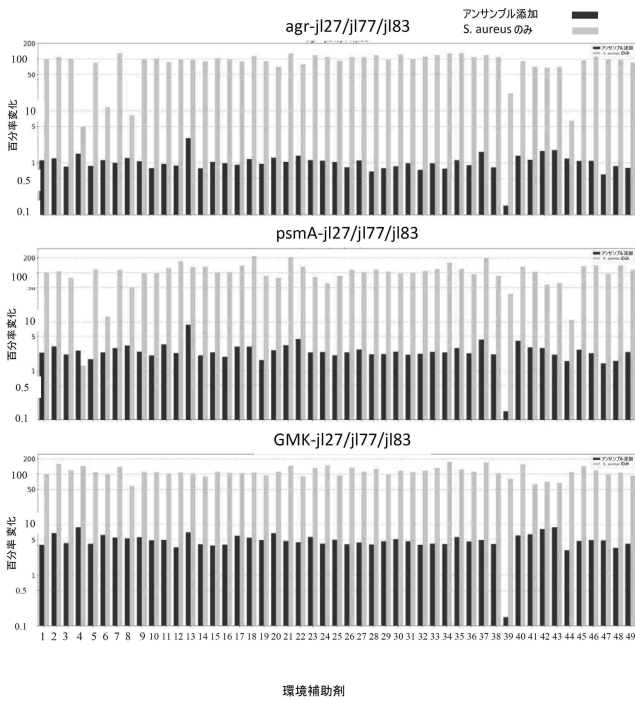


FIG. 5

【図 6】

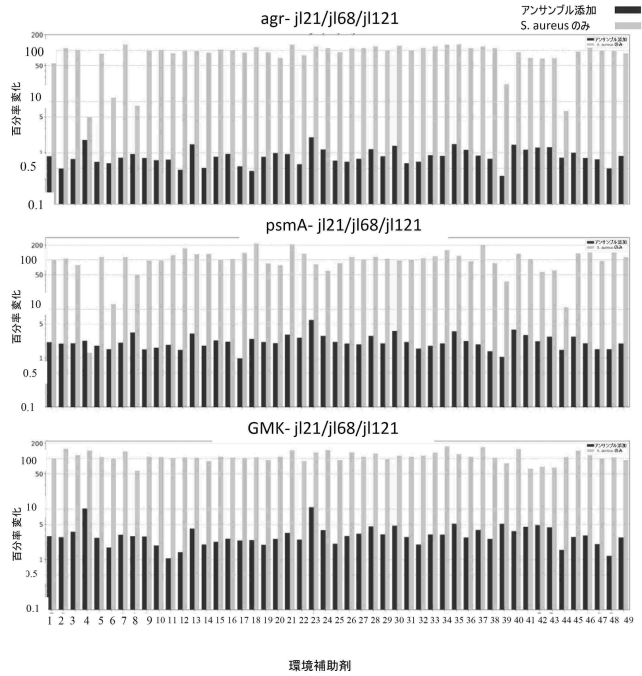


FIG. 6

【図 7】

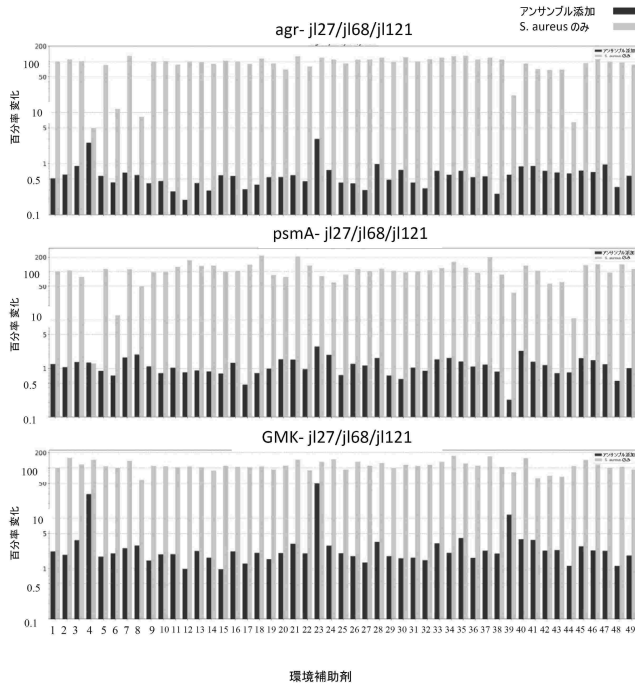


FIG. 7

【図 8】

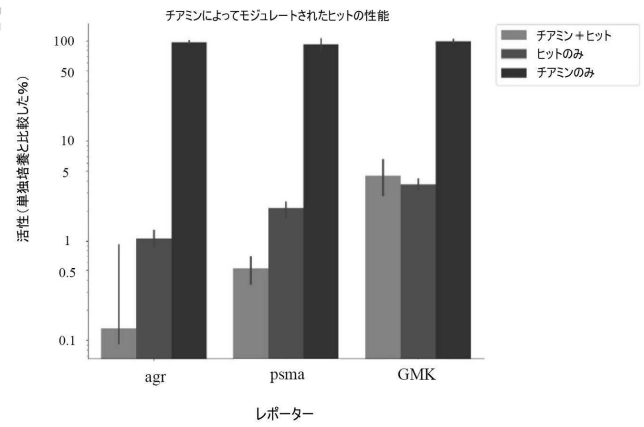


FIG. 8

【図 9】

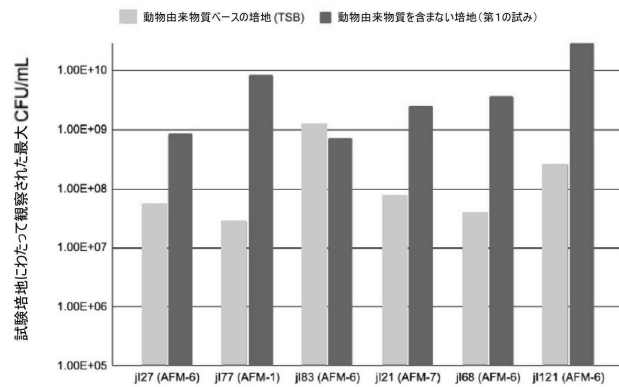


FIG. 9

【図 10】

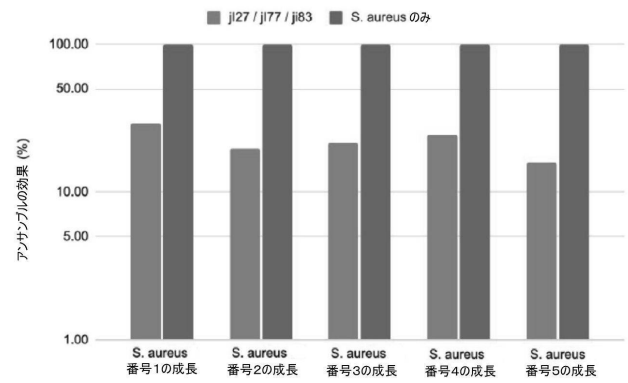


FIG. 10

【図 1 1】

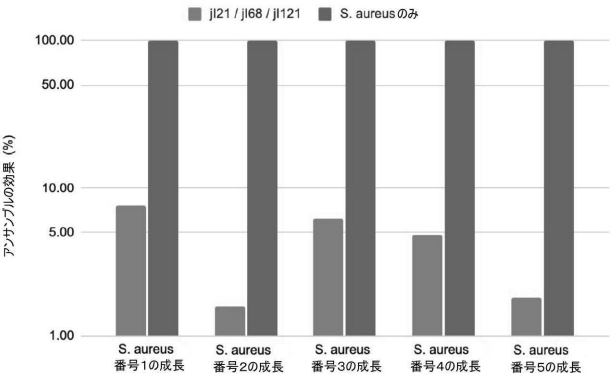


FIG. 11

【図 1 2】

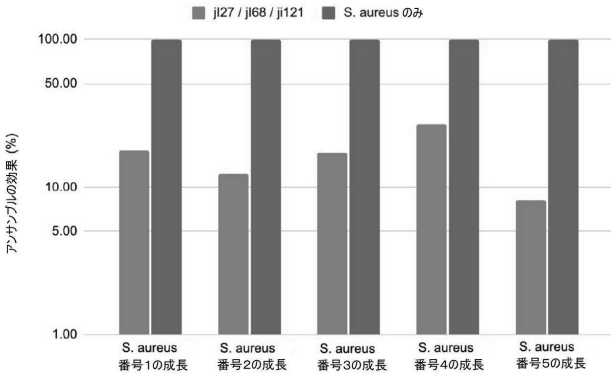


FIG. 12

【図 1 3】

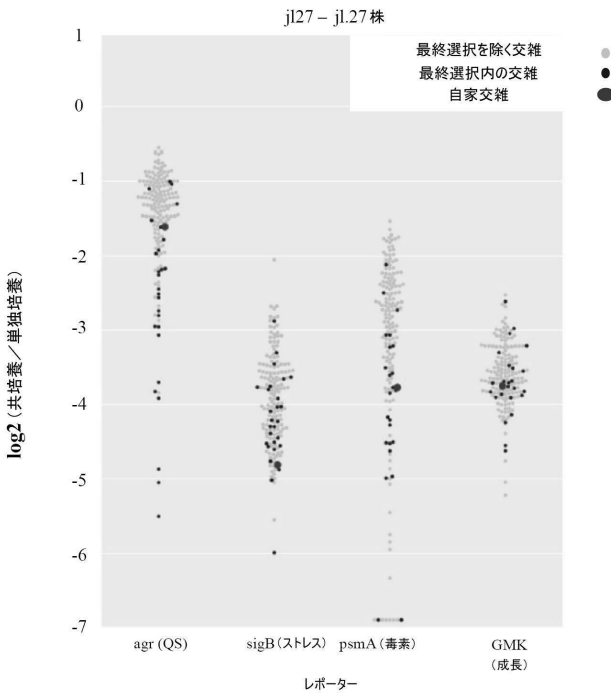


FIG. 13

【図 1 4】

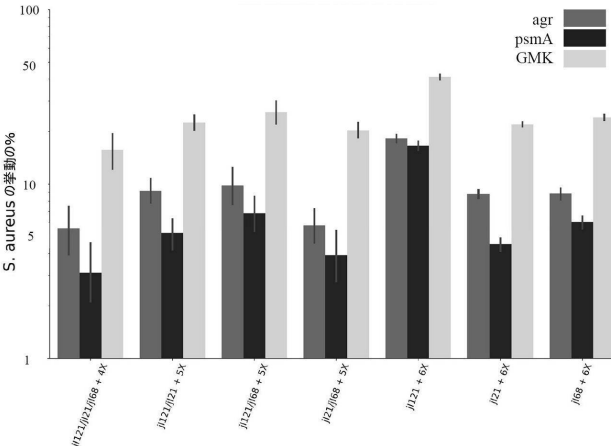


FIG. 14

10

20

30

40

50

【図 15】

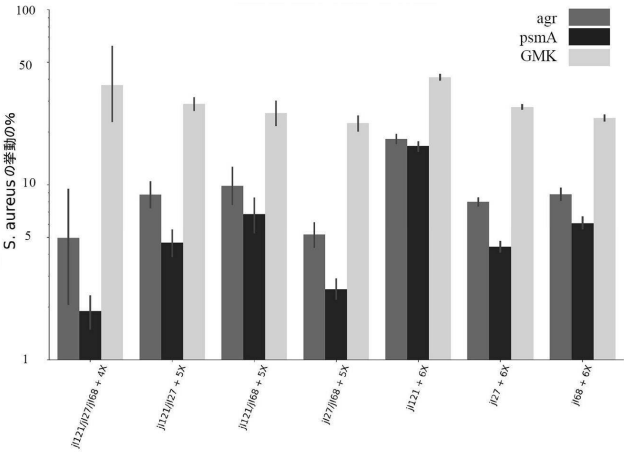


FIG. 15

【図 16】

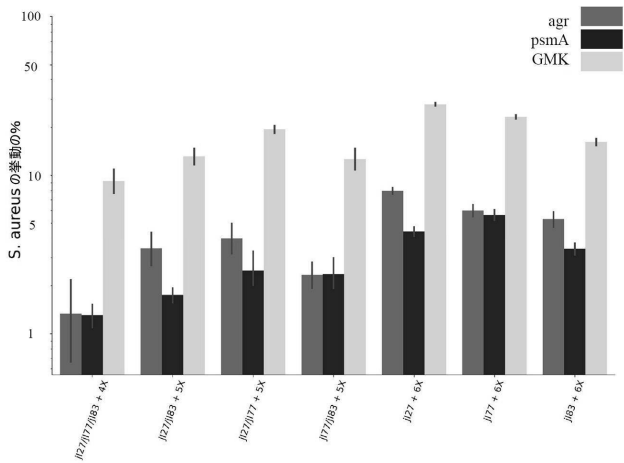


FIG. 16

【図 17 A】

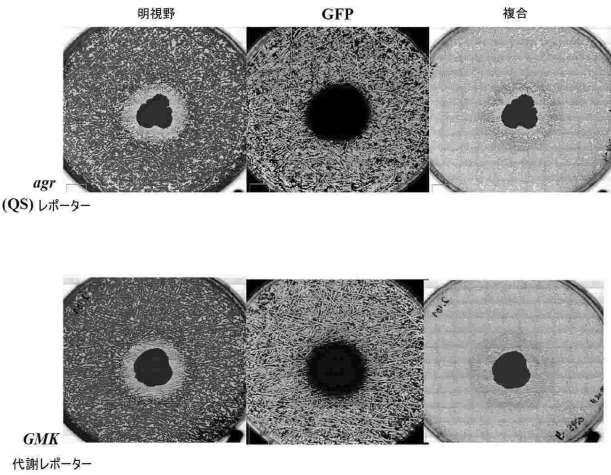


FIG. 17A

【図 17 B】

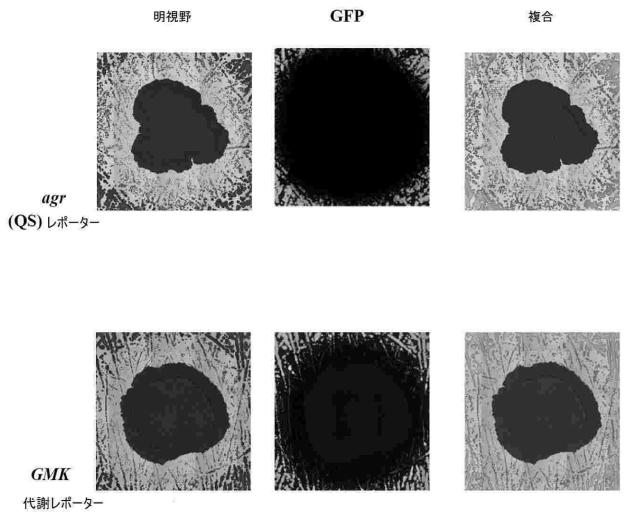


FIG. 17B

10

20

30

40

50

【図 1 8 A - B】

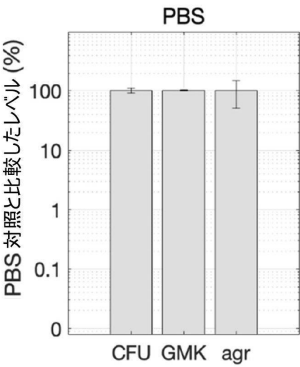


FIG. 18A

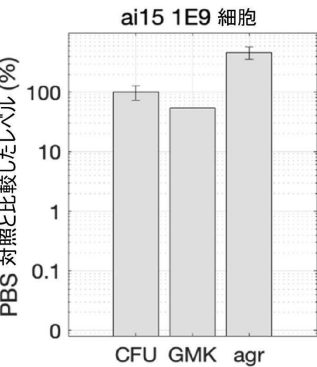


FIG. 18B

【図 1 8 C - D】

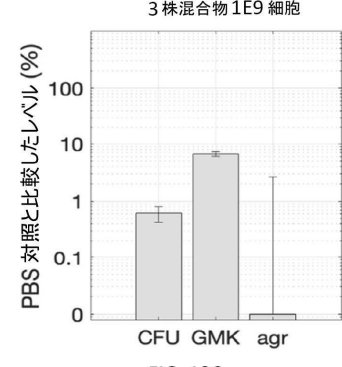


FIG. 18C

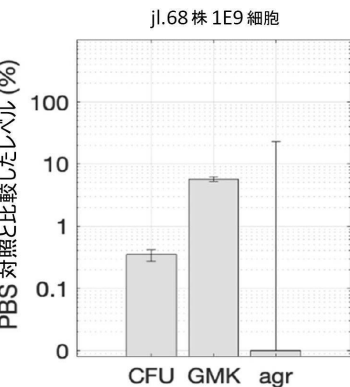


FIG. 18D

【図 1 8 E - F】

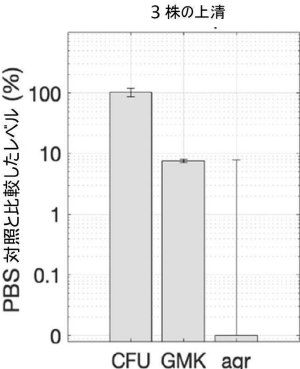


FIG. 18E

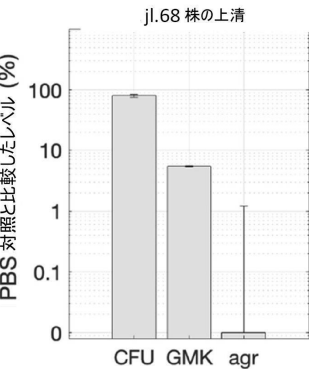


FIG. 18F

【図 1 9 A】

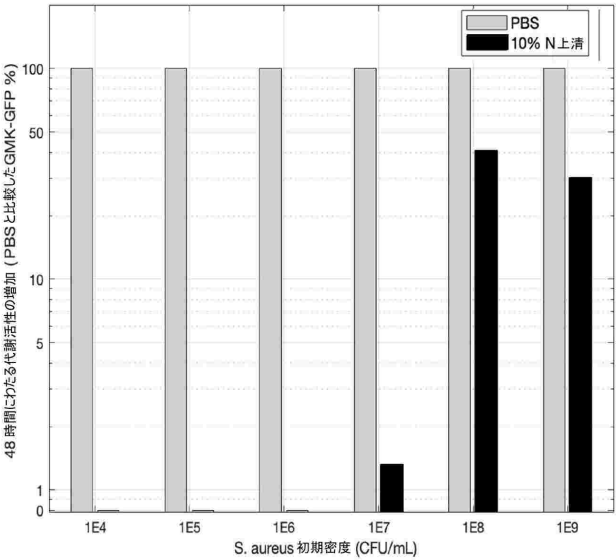


FIG. 19A

10

20

30

40

50

【図 19 B】

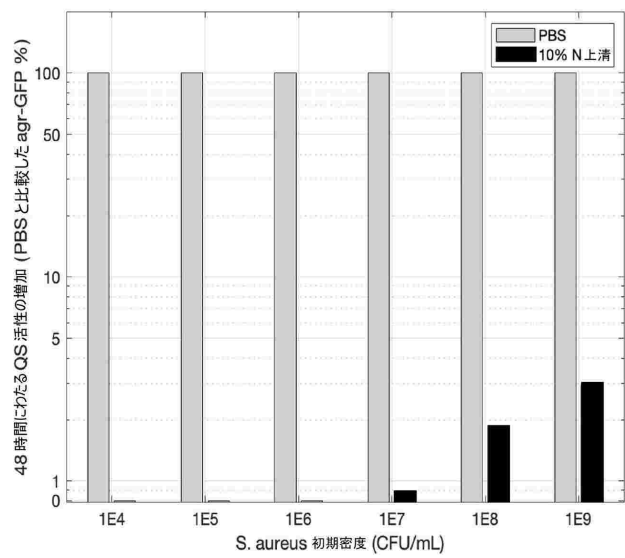


FIG. 19B

【図 20】

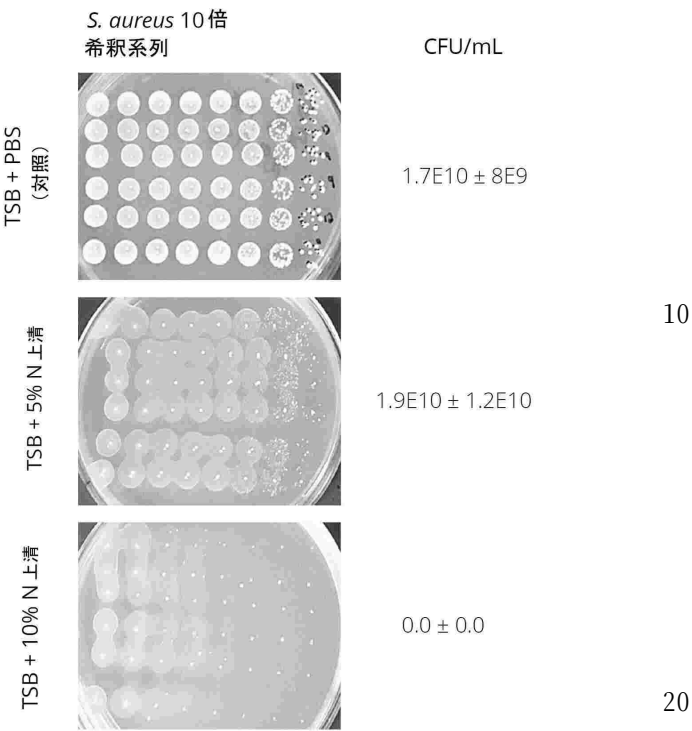


FIG. 20

【配列表】

2024544960000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79637

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 35/74, A61K 35/741, A61K 35/744 (2023.01) ADD. A61K 9/14, A61K 9/00 (2023.01) A61K 35/741, A61K 35/744, A61K 9/0014 CPC - INV. ADD. A61K 2035/115, A61K 2035/11 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 2014/0328803 A1 (SERES HEALTH INC.) 06 November 2014 (06.11.2014) claim 18; para [0123]-[0125]; [0129]-[0131]; [0153]-[0164]; [0204]-[0205]; [0306]; [0509]; Table 1; SEQ ID NO: 203	69, 70, 73, 74, 99/(69,70,73,74) ----- 1-11, 63-68, 71-72, 75-80, 99/(1-11,63-68,71-72,75-80)
A	WO 2020/214843 A1 (ANDES AG, INC.) 22 October 2020 (22.10.2020) abstract; SEQ ID NO: 635	1-11, 63-68, 75-80, 99/(1-11,63-68,75-80)
A	Genbank Accession No MG020358. Bacillus amyloquelacens strain BBC023 16S ribosomal RNA gene, partial sequence. 02 September 2018 [online]. [Retrieved on 09 March 2023]. Retrieved from the internet: <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MG020358 > especially nts 102-1298	1-11, 63-68, 75-80, 99/(1-11,63-68,75-80)
A	Genbank Accession No CP053289. Bacillus cereus strain WPY5W2 chromosome, complete genome. 18 May 2020 [online]. [Retrieved on 09 March 2023]. Retrieved from the internet: <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/CP053289 > especially nts 4136864-4136629	71-72, 99/(71-72)
A	US 2020/0246397 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 06 August 2020 (06.08.2020) full document	1-11, 63-80, 99
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "I" 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) "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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 March 2023		Date of mailing of the international search report APR 06 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79637

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.: 100-119, 124-125
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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

--continued on 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.: 1-11, 63-80, 99(in part), limited to three bacterial strains (SEQ ID NOs: 4, 11, 1, 15, 2, 7)

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79637

--continued from Box III: Unity of invention is lacking--

Group I+, claims 1-99, directed to a composition comprising one or more bacterial strains that are purified. The composition will be searched to the extent that the composition bacterial strains encompass a first strain with 16s RNA sequence SEQ ID NO: 4 and identifier sequence SEQ ID NO: 11; a second strain with 16s RNA sequence SEQ ID NO: 1 and identifier sequence SEQ ID NO: 15, and a third strain with 16s RNA sequence SEQ ID NO: 2 and identifier sequence SEQ ID NO: 7. The first named invention was determined based on this being the first listed set of strains and corresponding 16s RNA sequences (claim 1), and first listed corresponding identifier sequences (claims 5-10). This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-11, 63-80, 99(in part) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the composition bacterial strains encompass first strain (SEQ ID NOs: 4 and 11), second strain (SEQ ID NOs: 1 and 15) and third strain (SEQ ID NO: 2 and 7). Additional strain(s) and corresponding 16s RNA and/or identifier sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected strain(s) and corresponding 16s RNA and/or identifier sequence(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a composition comprising one or more of first strain (SEQ ID NOs: 5 and 13), second strain (SEQ ID NOs: 1 and 15) and third strain (SEQ ID NO: 2 and 7), (claims 13-23, 81-86, 99(in part)).

10

Group II+, claims 120-123, 126-127, directed to a method for treating a subject comprising topically administering a composition comprising one or more bacterial strains. Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to encompass a single strain comprising a 16s rRNA sequence with at least 97% sequence identity to SEQ ID NO: 1 for an additional fee and election as such. It is believed that claim 120 reads on this exemplary invention. Additional strain(s) and corresponding 16s RNA sequence(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected strain(s) and corresponding 16s RNA sequence(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be a single strain comprising a 16s rRNA sequence with at least 97% sequence identity to SEQ ID NO: 5 (claim 122).

The inventions listed as Groups I+ and II+ do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

20

Special technical features

Group I+ has the special technical feature of a composition comprising or consisting of one or more bacterial strains, that is not required by Group II+.

Group II+ has the special technical feature of a method for treating a subject comprising topically administering a composition, that is not required by Group I+.

The inventions of Group I+ and Group II+ each include the special technical feature of one or more unique strains of bacteria (and corresponding unique 16s RNA and/or identifier sequence(s)), and is considered a distinct technical feature.

Common technical features

The inventions of Groups I+ and II+ share the common technical feature of a composition comprising: one to three bacterial strains that are purified, wherein the bacterial strains comprises: a 16s rRNA sequence; and wherein the composition is formulated for delivery to a skin.

No technical features are shared between the bacterial strains, 16s RNA and/or identifier sequences of Group I+ and accordingly these groups lack unity a priori.

30

Additionally, even if the inventions listed as Group I+ were considered to further share the technical feature of including: wherein the bacterial strain is lyophilized, this shared technical feature is previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

No technical features are shared between the bacterial strains, 16s RNA and/or identifier sequences of Group II+ and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if the inventions listed as Group II+ were considered to further share the technical features of including: a treatment method comprising topically administering the comprising the bacterial strain(s), wherein the bacterial strain is present in an amount sufficient for treatment of inflammation; wherein the bacterial strains are viable, and present in an amount sufficient for reduction of *S. aureus* on a skin of the subject in need thereof; wherein the bacterial strain is present in an amount sufficient for the reduction of symptoms associated with atopic dermatitis, these shared technical features are previously disclosed by the prior art, as further discussed below.

The feature shared by Groups I+ and II+ and the feature shared by the inventions listed as Group I+ and II+ are taught by US 2020/0246397 A1 to the Regents of the University of California, (hereinafter "UC").

UC teaches a composition comprising: one to three bacterial strains that are purified, wherein the bacterial strains comprises: a 16s rRNA sequence; wherein (a) the bacterial strain is lyophilized; or wherein the composition is formulated for delivery to a skin (para [0010] "a thickened topical composition comprising one or more probiotic bacterial strains...These strains can be isolated from healthy cutaneous flora...The probiotic strains of the disclosure may be provided in live form, in freeze-dried form...may be formulated for topical administration to the skin"; [0022] "Species of antimicrobial or non-antimicrobial CoNS were identified by DNA sequencing of full length 16S rRNA from randomly isolated colonies").

40

--continued on next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/79637

—continued from previous sheet—

UC teaches a treatment method comprising topically administering the comprising the bacterial strain(s), wherein the bacterial strain is present in an amount sufficient for treatment of inflammation; wherein the bacterial strains are viable, and present in an amount sufficient for reduction of *S. aureus* on a skin of the subject in need thereof; or wherein the bacterial strain is present in an amount sufficient for the reduction of symptoms associated with atopic dermatitis (para [0009] "methods for the treatment of disorders related to dysbiosis of the skin. These disorders, associated with imbalances in the normal skin flora and overgrowth of skin pathogens such as *S. aureus*, result in skin infections, atopic dermatitis, and psoriasis, among other conditions. The disclosure provides compositions and methods for treating these disorders by restoring the healthy cutaneous flora utilizing antimicrobial peptides derived from residents of the healthy cutaneous flora, or by directly administering probiotic compositions containing strains...topical administration to the skin"; [0144] "the number of viable bacteria was measured").

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Groups I+ and II+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

**Continuation of Item 4 above: claims 100-119, 124-125 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)
 A 6 1 K 9/14 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/51 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 8/99 (2017.01)
 A 6 1 Q 19/00 (2006.01)
 A 6 1 Q 19/08 (2006.01)
 G 0 1 N 21/64 (2006.01)
 C 1 2 N 1/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/12
 A 6 1 K 9/14
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/51
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 K 8/99
 A 6 1 Q 19/00
 A 6 1 Q 19/08
 G 0 1 N 21/64
 C 1 2 N 1/20

4 C 0 8 6
 4 C 0 8 7

F
 A Z N A

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
 T,JM,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,ST,SV,
 SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者

ケヒ, ジャレッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, メイン ストリート 7 5 0,
 コンチェルト バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

セルバンテス, ベルナルド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, メイン ストリート 7 5 0,
 コンチェルト バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

アッカーマン, シェリ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, メイン ストリート 7 5 0,
 コンチェルト バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

ハッサバラ, アブドゥルラーマン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, メイン ストリート 7 5 0,
 コンチェルト バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

アーメントラウト, キートン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, メイン ストリート 7 5 0,
 コンチェルト バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考)

2G043 AA03 BA16 CA04 EA01 FA01 FA02

4B065 AA01X AA01Y AC20 CA44

4C076 AA06 AA09 AA12 AA13 AA14 AA17 AA22 BB31 CC04 CC18
 CC19 CC31 CC32

4C083 AA031 AA032 AD661 CC02 DD08 DD17 DD27 DD28 DD30 DD31
 DD39 DD41 EE12 EE13

4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA43 MA44 MA63
 NA05 NA14 ZA89 ZA90 ZA92 ZB11 ZB13 ZB32 ZB35

4C086 AA01 AA02 BC83 MA03 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28
 MA43 MA44 MA63 NA05 NA14 ZA89 ZA90 ZA92 ZB11 ZB13 ZB32
 ZB35

Fターム (参考)	35
4C087	AA01 AA02 BC30 CA09 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA43 MA44 MA63 NA05 NA14 ZA89 ZA90 ZA92 ZB11 ZB13 ZB32 ZB35