

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7119005号

(P7119005)

(45)発行日 令和4年8月16日(2022.8.16)

(24)登録日 令和4年8月5日(2022.8.5)

(51)国際特許分類

F I

A 2 3 K 50/90 (2016.01)

A 2 3 K 50/90

A 2 3 L 33/10 (2016.01)

A 2 3 L 33/10

Z N A

A 0 1 C 1/06 (2006.01)

A 0 1 C 1/06

A 2 3 K 10/10 (2016.01)

A 2 3 K 10/10

C 1 2 N 1/20 (2006.01)

C 1 2 N 1/20

E

請求項の数 16 (全180頁)

(21)出願番号 特願2019-560062(P2019-560062)

(86)(22)出願日 平成30年1月24日(2018.1.24)

(65)公表番号 特表2020-505068(P2020-505068
A)

(43)公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/015051

(87)国際公開番号 WO2018/140496

(87)国際公開日 平成30年8月2日(2018.8.2)

審査請求日 令和3年1月22日(2021.1.22)

(31)優先権主張番号 62/450,038

(32)優先日 平成29年1月24日(2017.1.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/584,011

(32)優先日 平成29年11月9日(2017.11.9)

最終頁に続く

(73)特許権者 519263969

フラグシップ パイオニアリング イノベ
ーションズ ブイ, インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチュー
セッツ州, ケンブリッジ, 8 ティーエイ
チ フロア 8 0 0 イー, ケンブリッジ
パークウェイ 5 5

(74)代理人 110002572

特許業務法人平木国際特許事務所

(72)発明者 マルティネス, イグナシオ

アメリカ合衆国 0 2 4 2 1 マサチュー
セッツ州, レキシントン, ムーン ヒル
ロード 3 6

(72)発明者 アーメン, ザチャリー, ガロ

アメリカ合衆国 0 2 1 1 8 マサチュー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 食品及び飼料を製造するための方法並びに関連する組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

昆虫の栄養プロフィールを増加させる方法であって、有効量のメチオニン生産細菌を前記昆虫に送達することを含む方法。

【請求項2】

前記昆虫が、コオロギ、バタ又はイナゴである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記昆虫が、発生段階として胚、幼虫、蛹又は成虫である、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

前記送達、前記昆虫が成長、生活、繁殖又は摂餌する少なくとも1つの生息場所に、前記メチオニン生産細菌を含む組成物を送達することを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

前記メチオニン生産細菌が、前記昆虫による摂取のために昆虫が摂食可能な組成物として送達される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記メチオニン生産細菌が、液体、固体、エアロゾル、ペースト、ゲル又は気体組成物として、農業的に許容可能な担体と共に製剤化される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記メチオニン生産細菌が、種子コーティングに製剤化される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

昆虫に常在する外性メチオニン生産細菌を含む修飾された昆虫。

【請求項 9】

発生段階として胚、幼虫、蛹又は成虫である、請求項 8 に記載の昆虫。

【請求項 10】

前記メチオニン生産細菌が、前記昆虫の腸及び／又は血体腔内の微生物叢を変化させる、請求項 8 又は 9 に記載の昆虫。

【請求項 11】

昆虫の発育速度を増加させる方法であって、前記昆虫の食餌にアミノ酸生産細菌を補充することを含み、ここで前記アミノ酸はメチオニン又はグルタミン酸である方法。

【請求項 12】

前記昆虫の発育速度が、その食餌に前記アミノ酸生産細菌を補充していない対照昆虫と比較して増加する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記発育速度の増加が、成熟するまでの時間の低減、バイオマス増加の増大、又はその両方を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記昆虫が、ドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*)、ブラックソルジャーフライ、ゴミムシダマシ、カイコ、コオロギ、バッタ、シロアリ又はイナゴである、請求項 11～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記昆虫の食餌に、50 mL 容積の食餌当たり約 10^9 コロニー形成単位の前記アミノ酸生産細菌を補充する、請求項 11～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記昆虫の食餌に、成長の幼虫期の間、前記アミノ酸生産細菌を補充する、請求項 11～15 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017 年 1 月 24 日に出願された米国仮特許出願第 62 / 450, 038 号明細書及び 2017 年 11 月 9 日に出願された米国仮特許出願第 62 / 584, 011 号明細書に対する優先権を主張し、これらの仮特許出願の内容は、本明細書によって全体として参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

コオロギ、セミ、バッタ、アリ、昆虫の幼虫、ケムシ及びサソリなどの節足動物 (*Arthropod*) は、ヒト及び動物のそれぞれの食品及び飼料の生産において多くの従来の用途及び有望な新規用途を有する。食品及び飼料としての昆虫は、動物タンパク質のコスト上昇、食品及び飼料の不安定性、環境圧、人口増加並びにヒト及び動物 (例えば、家畜) のための供給可能且つ持続可能な栄養源の需要増加によって特に重要な課題として持ち上がっている。食品及び飼料産業での使用のための有益な節足動物を飼育するために、当該技術分野では、こうした節足動物の成長及び適応度を促進する方法が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本明細書では、食品及び飼料製造のために昆虫の適応度を調節するための組成物及び方

10

20

30

40

50

法が開示される。本組成物は、宿主に常在する1つ以上の微生物のレベル、活動又は代謝を変化させる薬剤であって、この変化は、宿主の適応度の調節をもたらす、薬剤を含む。

【0004】

一態様において、本明細書では、昆虫の栄養プロフィールを増加させる方法であって、有効量のメチオニン生産細菌を昆虫に送達することを含む方法が提供される。

【0005】

一部の実施形態において、昆虫は、コオロギ、バッタ又はイナゴである。

【0006】

一部の実施形態において、昆虫は、発生段階として胚、幼虫、蛹又は成虫であり得る。

【0007】

一部の実施形態において、この送達は、昆虫が成長、生活、繁殖又は摂餌する少なくとも1つの生息場所に組成物を送達することを含み得る。

【0008】

一部の実施形態において、メチオニン生産細菌は、昆虫による摂取のために昆虫が摂食可能な組成物中において送達され得る。

【0009】

一部の実施形態において、メチオニン生産細菌は、液体、固体、エアロゾル、ペースト、ゲル又は気体組成物として、農業的に許容可能な担体と共に製剤化され得る。

【0010】

一部の実施形態において、担体は、種子コーティングであり得る。

【0011】

第2の態様において、本明細書では、昆虫に常在する外性メチオニン生産細菌を含む修飾された昆虫が提供される。

【0012】

第2の態様の一部の実施形態において、昆虫は、発生段階として胚、幼虫、蛹又は成虫である。

【0013】

第2の態様の一部の実施形態において、メチオニン生産細菌は、昆虫の腸及び／又は血体腔内の微生物叢を変化させる。

【0014】

更に別の態様において、本組成物は、昆虫宿主に常在する1つ以上の微生物のレベル、活動又は代謝を変化させる薬剤であって、この変化は、昆虫宿主の適応度の増加をもたらす、薬剤を含む。

【0015】

上記の任意の組成物の一部の実施形態において、1つ以上の微生物は、宿主に常在する細菌又は真菌であり得る。一部の実施形態において、宿主に常在する細菌は、カンディダトウス属種 (*Candidatus spp*)、ブフネラ属種 (*Buchenera spp*)、ブラッタバクテリウム属種 (*Blattabacterium spp*)、バウマンニア属種 (*Baumania spp*)、ウィグルスウォーチア属種 (*Wigglesworthia spp*)、ボルバキア属種 (*Wolbachia spp*)、リケッチア属種 (*Rickettsia spp*)、オリエンティア属種 (*Orientia spp*)、ソーダリス属種 (*Sodalis spp*)、バークホルデルリア属種 (*Burkholderia spp*)、カプリアビダス属種 (*Cupriavidus spp*)、フランキア属種 (*Frankia spp*)、シノリゾビウム属種 (*Snirrhizobium spp*)、ストレプトコッカス属種 (*Streptococcus spp*)、ウォリネラ属種 (*Wolinella spp*)、キシレラ属種 (*Xylella spp*)、エルウィニア属種 (*Erwinia spp*)、アグロバクテリウム属種 (*Agrobacterium spp*)、バチルス属種 (*Bacillus spp*)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus spp*)、ストレプトミセス属種 (*Streptomyces spp*)、マイクロコッカス属種 (*Micrococcus spp*)、コリネバク

10

20

30

40

50

テリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、アセトバクター属種 (*Acetobacter* spp)、シアノバクテリア属種 (*Cyanobacteria* spp)、サルモネラ属種 (*Salmonella* spp)、ロドコッカス属種 (*Rhodococcus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、ラクトバチルス属種 (*Lactobacillus* spp)、エンテロコッカス属種 (*Enterococcus* spp)、アルカリゲネス属種 (*Alcaligenes* spp)、クレブシエラ属種 (*Klebsiella* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、アルスロバクター属種 (*Arthrobacter* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、ブレビバクテリウム属種 (*Brevibacterium* spp)、サーマス属種 (*Thermus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、クロストリジウム属種 (*Clostridium* spp) 及び大腸菌属種 (*Escherichia* spp) からなる群から選択される少なくとも1つである。一部の実施形態において、宿主に常在する真菌は、カンジダ属 (*Candida*)、メチニコウイア属 (*Metschnikowia*)、デバロマイセス属 (*Debaromyces*)、スターメラ属 (*Starmerella*)、ピキア属 (*Pichia*)、クリプトコッカス属 (*Cryptococcus*)、シュードジマ属 (*Pseudozyma*)、シンビオタフリナ・ブフネリ (*Symbiotaphrina buchneri*)、シンビオタフリナ・コッホイ (*Symbiotaphrina kochii*)、シェフェルソマイセス・シェハテ (*Scheffersomyces shehatae*)、シェフェルソマイセス・スティピティス (*Scheffersomyces stipites*)、クリプトコッカス属 (*Cryptococcus*)、トリコスポロン属 (*Trichosporon*)、アミロステレウム・アレオラツム (*Amylostereum areolatum*)、エピクロエ属種 (*Epichloe* spp)、ピキア・ピヌス (*Pichia pinus*)、ハンゼヌラ・カプスラタ (*Hansenula capsulata*)、ダルディニア・デシピエン (*Daldinia decipien*)、セラトシスチス属種 (*Ceratocytis* spp)、オフィオストマ属種 (*Ophiostoma* spp) 及びアッタマイセス・ブロマトフィカス (*Attamyces bromatificus*) からなる群から選択される少なくとも1つである。特定の場合、細菌は、栄養素 (例えば、アミノ酸、例えばメチオニン) を生産することができる天然に存在する細菌である。

【0016】

上記の任意の組成物において、薬剤 (以下では調節薬剤とも称され得る) は、宿主に常在する微生物の成長、分裂、生存能、代謝及び／又は寿命を変化させることができる。任意の上記実施形態において、調節薬剤は、宿主に常在する1つ以上の微生物の生存能を低下させることができる。一部の実施形態において、調節薬剤は、宿主に常在する1つ以上の微生物の成長又は生存能を増加させる。

【0017】

任意の上記実施形態において、調節薬剤は、ファージ、ポリペプチド、小分子、抗生物質、細菌又はこれらの任意の組み合わせである。

【0018】

一部の実施形態において、ファージは、宿主に常在する細菌上の細胞表面タンパク質に結合する。一部の実施形態において、ファージは、宿主に常在する細菌に対してビルレントである。一部の実施形態において、ファージは、マイオウイルス科 (*Myoviridae*)、サイフォウイルス科 (*Siphoviridae*)、ポドウイルス科 (*Podoviridae*)、リポスリクスウイルス科 (*Lipothrixviridae*)、ルディウイルス科 (*Rudiviridae*)、アンピュラウイルス科 (*Ampullaviridae*)、ピカウダウイルス科 (*Bicaudaviridae*)、クラバウイルス科 (*Clavaviridae*)、コルチコウイルス科 (*Corticoviridae*)、シストウイルス科 (*Cystoviridae*)、フセロウイルス科 (*Fuse* l

10

20

30

40

50

loviridae)、グロブロウイルス科 (Globuloviridae)、グッタウイルス科 (Guttaviridae)、イノウイルス科 (Inoviridae)、レビウイルス科 (Leviviridae)、ミクロウイルス科 (Microviridae)、プラズマウイルス科 (Plasmaviridae) 及びテクティウイルス科 (Tectiviridae) からなる群から選択される少なくとも1つである。

【0019】

一部の実施形態において、ポリペプチドは、バクテリオシン、R型バクテリオシン、根粒Cリッチペプチド、抗微生物ペプチド、溶解素又はバクテリオサイト調節性ペプチドの少なくとも1つである。

【0020】

一部の実施形態において、小分子は、代謝産物である。

【0021】

一部の実施形態において、抗生物質は、広域抗生物質である。

【0022】

一部の実施形態において、調節薬剤は、天然に存在する細菌である。一部の実施形態において、細菌は、バルトネラ・アピス (*Bartonella apis*)、パラサッカリバクター・アピウム (*Parasaccharibacter apium*)、フリシエラ・ペララ (*Frischella perrara*)、スノッドグラセラ・アルビ (*Snodgrassella alvi*)、ギリアメラ・アピコラ (*Gilliamella apicola*)、ビフィドバクテリウム属種 (*Bifidobacterium* spp) 及びラクトバチルス属種 (*Lactobacillus* spp) からなる群から選択される少なくとも1つである。一部の実施形態において、細菌は、カンディダトウス属種 (*Candidatus* spp)、ブフネラ属種 (*Buchenera* spp)、ブラッタバクテリウム属種 (*Blattabacterium* spp)、バウマンニア属種 (*Baumania* spp)、ウィグルスウォーチア属種 (*Wigglesworthia* spp)、ボルバキア属種 (*Wolbachia* spp)、リケッチア属種 (*Rickettsia* spp)、オリエンティア属種 (*Orientia* spp)、ソーダリス属種 (*Sodalis* spp)、バークホルデリア属種 (*Burkholderia* spp)、カプリアビダス属種 (*Cupriavidus* spp)、フランキア属種 (*Frankia* spp)、シノリゾビウム属種 (*Snirrhizobium* spp)、ストレプトコッカス属種 (*Streptococcus* spp)、ウォリネラ属種 (*Wolinella* spp)、キシレラ属種 (*Xylella* spp)、エルウィニア属種 (*Erwinia* spp)、アグロバクテリウム属種 (*Agrobacterium* spp)、バチルス属種 (*Bacillus* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、ストレプトミセス属種 (*Streptomyces* spp)、マイクロコッカス属種 (*Micrococcus* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、アセトバクター属種 (*Acetobacter* spp)、シアノバクテリア属種 (*Cyanobacteria* spp)、サルモネラ属種 (*Salmonella* spp)、ロドコッカス属種 (*Rhodococcus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、ラクトバチルス属種 (*Lactobacillus* spp)、エンテロコッカス属種 (*Enterococcus* spp)、アルカリゲネス属種 (*Alcaligenes* spp)、クレブシエラ属種 (*Klebsiella* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、アルスロバクター属種 (*Arthrobacter* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、ブレビバクテリウム属種 (*Brevibacterium* spp)、サーマス属種 (*Thermus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、クロストリジウム属種 (*Clostridium* spp) 及び大腸菌属種 (*Escherichia* spp) からなる群から選択される少なくとも1つである。

【0023】

10

20

30

40

50

上記の任意の組成物において、宿主適応度は、宿主の生存、生殖又は代謝によって測定され得る。一部の実施形態において、調節薬剤は、宿主の農薬感受性（例えば、表 12 に挙げられる農薬に対する感受性）を低下させることにより宿主の適応度を調節する。一部の実施形態において、農薬感受性は、殺菌剤又は殺真菌剤感受性である。一部の実施形態において、農薬感受性は、殺虫剤感受性である。

【0024】

上記の任意の組成物において、本組成物は、複数の異なる調節薬剤を含み得る。一部の実施形態において、本組成物は、調節薬剤と農薬用薬剤（例えば、表 12 に挙げられる農薬）とを含む。一部の実施形態において、農薬用薬剤は、殺菌性又は殺真菌性薬剤である。一部の実施形態において、農薬用薬剤は、殺虫性薬剤である。

10

【0025】

上記の任意の組成物において、調節薬剤は、第 2 の部分に連結され得る。一部の実施形態において、第 2 の部分は、調節薬剤である。

【0026】

上記の任意の組成物において、調節薬剤は、ターゲティングドメインに連結され得る。一部の実施形態において、ターゲティングドメインは、調節薬剤を宿主の標的部位に標的化させる。一部の実施形態において、ターゲティングドメインは、調節薬剤を宿主に常在する 1 つ以上の微生物に標的化させる。

【0027】

上記の任意の組成物において、調節薬剤は、プレ配列又はプロ配列を不活性化し、それにより前駆調節薬剤を形成することを含み得る。一部の実施形態において、前駆調節薬剤は、宿主体内で活性型に変換される。

20

【0028】

上記の任意の組成物において、調節薬剤は、リンカーを含み得る。一部の実施形態において、リンカーは、切断可能リンカーである。

【0029】

上記の任意の組成物において、本組成物は、担体を更に含み得る。一部の例では、担体は、農業的に許容可能な担体であり得る。

【0030】

上記の任意の組成物において、本組成物は、宿主用ベイト、粘着性薬剤又はこれらの組み合わせを更に含み得る。一部の実施形態において、宿主用ベイトは、摂食可能な薬剤及び／又は化学誘引剤である。

30

【0031】

上記の任意の組成物において、本組成物は、宿主適応度を調節するのに有効な用量であり得る。

【0032】

任意の上記実施形態において、組成物の調節薬剤は、参照レベルと比較して宿主内で栄養素の生産を増加させるのに有効であり得る。一部の実施形態において、調節薬剤は、栄養素を生産する微生物である。一部の実施形態において、微生物は、細菌である。一部の実施形態において、栄養素は、ビタミン、炭水化物、アミノ酸又はポリペプチドである。特定の実施形態において、アミノ酸は、メチオニンである。

40

【0033】

上記の任意の組成物において、本組成物は、宿主の腸に生息する微生物への送達のために製剤化され得る。

【0034】

上記の任意の組成物において、本組成物は、宿主のバクテリオサイト及び／又は宿主の腸に生息する微生物への送達のために製剤化され得る。一部の実施形態において、本組成物は、植物への送達のために製剤化され得る。一部の実施形態において、本組成物は、宿主の餌場での使用向けに製剤化され得る。

【0035】

50

上記の任意の組成物において、本組成物は、液体、粉末、顆粒又はナノ粒子として製剤化され得る。一部の実施形態において、本組成物は、リポソーム、ポリマー、細菌分泌ペプチド及び合成ナノカプセルからなる群から選択されるものとして製剤化される。一部の実施形態において、合成ナノカプセルは、宿主の標的部位に本組成物を送達する。一部の実施形態において、標的部位は、宿主の腸である。一部の実施形態において、標的部位は、宿主のバクテリオサイトである。

【0036】

更なる態様において、上記の任意の組成物を含む宿主も提供される。一部の実施形態において、宿主は、昆虫である。一部の実施形態において、昆虫は、シラミ亜目 (Anoplura)、クモ目 (Araneae)、ゴキブリ目 (Blattodea)、甲虫目 (Coleoptera)、ハサミムシ目 (Dermaptera)、網翅目 (Diptera)、シロアリモドキ目 (Embiopoda)、カゲロウ目 (Ephemeroptera)、ガロアムシ目 (Grylloblattodea)、カメムシ目 (Hemiptera)、ヨコバイ亜目 (Homoptera)、ハチ目 (Hymenoptera)、等翅目 (Isopoda)、チョウ目 (Lepidoptera)、カマキリ目 (Mantodea)、シリアゲムシ目 (Mecoptera)、アミカゲロウ目 (Neuroptera)、トンボ目 (Odonata)、バッタ目 (Orthoptera)、ナナフシ目 (Phasmoda)、カワゲラ目 (Plecoptera)、カマアシムシ目 (Protura)、チャタテムシ (Psocoptera)、ノミ目 (Siphonaptera)、シラミ目 (Siphunculata)、シミ目 (Thysanura)、ネジレバネ目 (Strepsiptera)、アザミウマ目 (Thysanoptera)、トビケラ目 (Trichoptera) 又はジュズヒゲムシ目 (Zoraptera) に属する種である。特定の実施形態において、昆虫は、コオロギである。特定の実施形態において、昆虫は、バッタである。特定の実施形態において、昆虫は、イナゴである。

【0037】

更に別の態様において、本明細書では、宿主の適応度に必要な微生物を標的とする調節薬剤を含む宿主の適応度の調節システムも提供され、ここで、このシステムは、宿主の適応度を調節するのに有効であり、宿主は、昆虫である。調節薬剤は、本明細書に記載される組成物のいずれを含むこともできる。一部の実施形態において、調節薬剤は、粉末として製剤化される。一部の実施形態において、調節薬剤は、溶媒として製剤化される。一部の実施形態において、調節薬剤は、濃縮物として製剤化される。一部の実施形態において、調節薬剤は、希釈剤として製剤化される。一部の実施形態において、調節薬剤は、前出の任意の組成物を担体と組み合わせることにより送達のために調製される。

【0038】

別の態様において、本明細書では、本明細書に記載される任意の組成物を使用した昆虫の適応度の調節方法も提供される。1つの例では、昆虫宿主の適応度を調節する方法は、前出の請求項のいずれか1つの組成物を宿主に送達することを含み、ここで、調節薬剤は、宿主に常在する1つ以上の微生物を標的とし、それにより宿主の適応度を調節する。別の例では、昆虫宿主の微生物多様性を調節する方法は、前出の請求項のいずれか1つの組成物を宿主に送達することを含み、ここで、調節薬剤は、宿主に常在する1つ以上の微生物を標的とし、それにより宿主の微生物多様性を調節する。

【0039】

上記の任意の方法の一部の実施形態において、調節薬剤は、宿主に常在する1つ以上の微生物のレベルを変化させることができる。上記の任意の方法の一部の実施形態において、調節薬剤は、宿主に常在する1つ以上の微生物の機能を変化させることができる。一部の実施形態において、1つ以上の微生物は、細菌及び／又は真菌であり得る。一部の実施形態において、1つ以上の微生物は、宿主適応に必要である。一部の実施形態において、1つ以上の微生物は、宿主生存に必要である。

【0040】

上記の任意の方法の一部の実施形態において、送達するステップは、1つ以上の微生物に影響を及ぼし、それにより宿主の微生物多様性を調節するのに十分な用量及び時間で調節薬剤を提供することを含み得る。一部の実施形態において、送達するステップは、植物への前出の任意の組成物の局所施用を含む。一部の実施形態において、送達するステップは、遺伝子操作された植物を介して調節薬剤を提供することを含む。一部の実施形態において、送達するステップは、宿主に調節薬剤を摂食可能物として提供することを含む。一部の実施形態において、送達するステップは、調節薬剤を保有している宿主を提供することを含む。一部の実施形態において、調節薬剤を保有している宿主は、調節薬剤を1つ以上の別の宿主に伝播させることができる。

【0041】

上記の任意の方法の一部の実施形態において、組成物は、宿主の健康及び／又は生存を増加させるのに有効である。一部の実施形態において、本組成物は、宿主適応度の増加、宿主寿命の増加、有効な受粉の増加、宿主生産物の産生の増加、宿主繁殖の増加又はこれらの組み合わせに有効である。一部の実施形態において、本組成物は、農薬用薬剤（例えば、表12に挙げられる農薬）に対する宿主の感度を低下させるのに有効である。一部の実施形態において、農薬用薬剤は、ネオニコチノイドである。一部の実施形態において、本組成物は、植物によって生産されるアレロケミカル薬剤に対する宿主の抵抗性を増加させるのに有効である。一部の実施形態において、本組成物の送達前に、アレロケミカル薬剤は、宿主にとって毒性である。一部の実施形態において、アレロケミカル薬剤は、カフェイン、大豆シスタチンN、モノテルペン類、ジテルペン酸類又はフェノール化合物である。一部の実施形態において、組成物は、宿主内で栄養素生産を増加させ、それにより宿主から送達される産物中の栄養分を増加させるのに有効である。一部の実施形態において、栄養素は、ビタミン、炭水化物、アミノ酸又はポリペプチドである。

【0042】

上記の任意の方法の一部の実施形態において、宿主の少なくとも一部が摂食可能な製品の製造に用いられ得る。上記の任意の方法の一部の実施形態において、宿主は、昆虫である。一部の実施形態において、昆虫は、シラミ亜目（Anoplura）、クモ目（Araneae）、ゴキブリ目（Blattodea）、甲虫目（Coleoptera）、ハサミムシ目（Dermaptera）、網翅目（Diptera）、コムシ目（Diplura）、ハエ目（Diptera）、シロアリモドキ目（Embiopoda）、カゲロウ目（Ephemeroptera）、ガロアムシ目（Grylloblattodea）、カメムシ目（Hemiptera）、ヨコバイ亜目（Homoptera）、ハチ目（Hymenoptera）、等翅目（Isoptera）、チョウ目（Lepidoptera）、カマキリ目（Mantodea）、シリアゲムシ目（Mecoptera）、アミカゲロウ目（Neuroptera）、トンボ目（Odonata）、バッタ目（Orthoptera）、ナナフシ目（Phasmoda）、カワゲラ目（Plecoptera）、カマアシムシ目（Protura）、チャタテムシ（Psocoptera）、ノミ目（Siphonaptera）、シラミ目（Siphunculata）、シミ目（Thysanura）、ネジレバネ目（Strepsiptera）、アザミウマ目（Thysanoptera）、トビケラ目（Trichoptera）又はジュズヒゲムシ目（Zoraptera）に属する種である。特定の実施形態において、昆虫は、コオロギである。特定の実施形態において、昆虫は、バッタである。特定の実施形態において、昆虫は、イナゴである。一部の実施形態において、製品は、ヒトのための食品を含む。一部の実施形態において、製品は、動物用飼料又はヒトのための食品を補う栄養補給剤を含む。一部の実施形態において、製品は、動物のための飼料を含む。一部の実施形態において、動物は、家畜又は農場動物である。

【0043】

別の態様において、本明細書では、ヒト又は動物用食品を製造する方法であって、（a）複数（例えば、2、>2、>5、>10、>100、>1000、>5,000、>10,000、>50,000、>100,000）の宿主昆虫を用意するステップ、（b）

）本明細書に記載の摂取可能な組成物を、複数の宿主昆虫内に常在する1つ以上の微生物を調節するのに有効な量で複数の宿主昆虫に送達するステップ、及び（c）複数の宿主昆虫を食品、食品添加剤又は栄養補助食品に加工する（例えば、粉碎、任意選択で担体又は別の食品成分と混合する）ステップを含む方法が提供される。一部の実施形態において、摂取可能な組成物は、微生物を含む。一部の実施形態において、微生物は、栄養素を生産し、微生物は、参照レベルと比較して宿主内での栄養素生産を増加させるのに有効である。一部の実施形態において、微生物は、細菌である。一部の実施形態において、栄養素は、ビタミン、炭水化物、アミノ酸又はポリペプチドである。一部の実施形態において、アミノ酸は、メチオニンである。

【0044】

上記の任意の方法の一部の実施形態において、送達するステップは、前出の任意の組成物を植物に送達することを含む。一部の実施形態において、植物は、農業作物である。一部の実施形態において、作物は、送達時点で収穫されていない作物である。一部の実施形態において、作物は、送達時点で収穫されている作物である。一部の実施形態、作物は、収穫後の果実又は野菜を含む。一部の実施形態において、本組成物は、作物の成長を増加させるのに有効な量で且つ有効な時間にわたって送達される。一部の実施形態において、作物には、トウモロコシ、ダイズ又はコムギ植物が含まれる。

【0045】

別の態様において、本明細書では、宿主の適応度を調節する調節薬剤を同定するスクリーニングアッセイも提供される。1つの例では、宿主の適応度を調節する調節薬剤を同定するスクリーニングアッセイは、（a）宿主に常在することができる微生物を1つ以上の候補調節薬剤に曝露するステップ、及び（b）宿主の適応度を増加又は減少させる調節薬剤を同定するステップを含む。

【0046】

本スクリーニングアッセイの一部の実施形態において、調節薬剤は、宿主に常在する微生物である。一部の実施形態において、微生物は、細菌である。一部の実施形態において、細菌は、宿主に常在するとき、宿主適応度を増加させる。一部の実施形態において、細菌は、農薬（例えば、表12に挙げられる農薬）を分解する。一部の実施形態において、農薬は、ネオニコチノイドである。一部の実施形態において、細菌は、アミノ酸を分泌する。一部の実施形態において、ここで、アミノ酸は、メチオニンである。

【0047】

本スクリーニングアッセイの一部の実施形態において、調節薬剤は、アレロケミカル分解微生物に影響を及ぼす。一部の実施形態において、調節薬剤は、ファージ、抗生物質又は試験化合物である。一部の実施形態において、抗生物質は、チメンチン又はアジスロマイシンである。

【0048】

本スクリーニングアッセイの一部の実施形態において、宿主は、無脊椎動物であり得る。一部の実施形態において、無脊椎動物は、昆虫である。一部の実施形態において、昆虫は、コオロギである。特定の実施形態において、昆虫は、バッタである。特定の実施形態において、昆虫は、イナゴである。

【0049】

本スクリーニングアッセイの任意の上記実施形態において、宿主適応度は、宿主の微生物叢を調節することにより調節され得る。

【0050】

定義

本明細書で使用されるとき、用語「バクテリオシン」は、抗微生物特性を備えたペプチド又はポリペプチドを指す。天然に存在するバクテリオシンは、ある種の原核生物によって生産されるものであり、その生産株に関連する生物に対抗して作用するが、生産株自体に対抗しない。本明細書で企図されるバクテリオシンとしては、限定はされないが、天然に存在するバクテリオシン、例えば細菌によって生産されるバクテリオシン及びその誘導

10

20

30

40

50

体、例えば改変バクテリオシン、組換え発現バクテリオシン及び化学合成バクテリオシンが挙げられる。一部の例では、バクテリオシンは、本明細書に記載されるバクテリオシンの機能的に活性な変異体である。一部の例では、バクテリオシンの変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるバクテリオシン又は天然に存在するバクテリオシンの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する。

【0051】

本明細書で使用されるとき、用語「バクテリオサイト」は、共生細菌特性を備えた細胞内細菌が常在するある種の昆虫に見られる特殊化した細胞を指す。

10

【0052】

本明細書で使用されるとき、用語「有効量」は、記載される結果を生じさせるのに十分である、例えば宿主生物（例えば、昆虫）の適応度を増加させるか又は促進するのに十分である、標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の調節薬剤濃度に達するのに十分である、標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の調節薬剤濃度に達するのに十分である、標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の調節薬剤濃度に達するのに十分である、標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節するのに十分である調節薬剤（例えば、ファージ、溶解素、バクテリオシン、小分子又は抗生物質）又は前記薬剤を含む組成物の量を指す。

20

【0053】

本明細書で使用されるとき、用語「適応度」は、宿主生物が生存する能力及び／又は生存能力のある子孫を生産する能力を指す。生物の適応度は、限定はされないが、寿命、栄養素生産、繁殖率、移動性、体重及び代謝率を含めた1つ以上のパラメータによって測定され得る。適応度は、加えて、活動又は生産物の産出力の尺度に基づいて測定され得る。

【0054】

本明細書で使用されるとき、用語「腸」は、宿主の前腸、中腸又は後腸を含め、宿主の腸の任意の一部分を指す。

【0055】

本明細書で使用されるとき、用語「宿主」は、常在性微生物（例えば、内因性微生物、内部共生微生物（例えば、一次又は二次内部共生体）、片利共生生物及び／又は病原微生物）を保有している生物（例えば、昆虫）を指す。

30

【0056】

本明細書で使用されるとき、「宿主適応度を増加させる」又は「宿主適応度を促進する」は、限定はされないが、以下の所望の効果：（1）宿主の個体群の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；（2）宿主（例えば、昆虫）の繁殖率の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；（3）宿主（例えば、昆虫）の移動性の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；（4）宿主（例えば、昆虫）の体重の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；（5）宿主（例えば、昆虫）の代謝率又は活動の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；（6）宿主の副産物の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；（7）宿主（例えば、昆虫）の栄養分（例えば、タンパク質、脂肪酸又はアミノ酸）の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加；又は（8）農薬に対する宿主抵抗性の約10%、20%

40

50

、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%又はそれを超える増加のいずれか1つ以上を含め、調節薬剤の投与がもたらす結果としての宿主生理又は前記宿主によって行われる任意の活動の任意の好ましい変化を指す。宿主適応度の増加は、調節薬剤が投与されていない宿主生物と比較して決定することができる。

【0057】

用語「昆虫」には、任意の発育段階にある、即ち幼虫及び成虫の、節足動物門（Arthropoda）及び昆虫綱（Insecta）又は蛛形綱（Arachnida）に属する任意の生物が含まれる。

【0058】

本明細書で使用されるとき、エンドリシン、自己溶解素、ムレイン加水分解酵素、ペプチドグリカン加水分解酵素又は細胞壁加水分解酵素としても知られる「溶解素」は、細菌の細胞壁のペプチドグリカンを切断することにより細菌を溶解させることができる加水分解酵素を指す。本明細書で企図される溶解素としては、限定はされないが、天然に存在する溶解素、例えばファージによって生産される溶解素、細菌によって生産される溶解素及びその誘導体、例えば改変溶解素、組換え発現溶解素及び化学合成溶解素が挙げられる。バクテリオシンの機能的に活性な変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるいずれかを含め、合成、組換え又は天然由来のバクテリオシンの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有し得る。

【0059】

本明細書で使用されるとき、用語「微生物」は、細菌又は真菌を指す。微生物は、調節薬剤としての役割を果たし得るものを含め、宿主生物に常在する微生物（例えば、内因性微生物、内部共生微生物（例えば、一次又は二次内部共生体））又は宿主にとって外因性の微生物を指し得る。本明細書で使用されるとき、用語「標的微生物」は、宿主に常在し、且つ直接又は間接的のいずれかで調節薬剤の影響を受ける微生物を指す。

【0060】

本明細書で使用されるとき、用語「調節薬剤」又は「薬剤」は、宿主生物（例えば、昆虫）に常在する微生物のレベル及び／又は機能を変化させ、それにより宿主生物（例えば、昆虫）の適応度を調節する（例えば、増加させる）能力を有する薬剤を指す。

【0061】

本明細書で使用されるとき、「昆虫の栄養プロフィールを増加させる」は、昆虫のタンパク質分、体重及び／又は昆虫の総栄養価を増加させ得る栄養素の生産増加を指す。

【0062】

本明細書で使用されるとき、用語「農薬」又は「農薬用薬剤」は、農業、環境又は家庭／住居の病害虫、例えば昆虫、真菌、細菌又はウイルスの防除に使用することができる物質を指す。用語「農薬」は、天然に存在する又は合成の殺虫剤（幼虫駆除剤又は成虫駆除剤）、昆虫成長調節物質、殺ダニ剤（ダニ駆除剤）、殺線虫剤、外部寄生生物撲滅薬、殺菌剤、殺真菌剤又は除草剤（農業において植物成長を制御又は変更するために使用することができる物質）を包含するものと理解される。農薬又は農薬用薬剤の更なる例は、表12に挙げられる。一部の例では、農薬は、アレロケミカルである。本明細書で使用されるとき、「アレロケミカル」又は「アレロケミカル薬剤」は、別の生物（例えば、宿主昆虫）の生理学的機能（例えば、発芽、成長、生存又は繁殖）に影響を及ぼすことができる生物によって生産される物質である。

【0063】

本明細書で使用されるとき、用語「ペプチド」、「タンパク質」又は「ポリペプチド」は、長さ（例えば、少なくとも2、3、4、5、6、7、10、12、14、16、18、20、25、30、40、50、100アミノ酸又はそれを超える）、翻訳後修飾（例

10

20

30

40

50

例えば、グリコシル化又はリン酸化)の有無又は例えばペプチドに共有結合的に連結した1つ以上の非アミノアシル基(例えば、糖、脂質等)の存在に関わらず、天然に存在する又は天然に存在しないアミノ酸鎖(D-アミノ酸又はL-アミノ酸のいずれも)を包含し、例えば天然タンパク質、合成若しくは組換えのポリペプチド及びペプチド、ハイブリッド分子、ペプトイド又はペプチドミメティクスが含まれる。

【0064】

本明細書で使用されるとき、2つの配列間の「パーセント同一性」は、Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410に記載されるBLAST 2.0アルゴリズムによって決定される。BLAST解析の実行用ソフトウェアは、国立バイオテクノロジー情報センター(National Center for Biotechnology Information)を通じて公的に利用可能である。

10

【0065】

本明細書で使用されるとき、用語「バクテリオファージ」又は「ファージ」は、細菌に感染して複製するウイルスを指す。バクテリオファージは、細菌内でそのゲノムを細胞質に注入した後に複製し、これは、細菌細胞溶解をもたらす溶菌サイクル又は細菌細胞をインタクトなまま残す溶原(非溶菌)サイクルのいずれかを用いて行われる。ファージは、天然に存在するファージ分離株であるか、又は部分的なファージゲノム(例えば、宿主細菌の内部でファージのライフサイクルを行うのに必要な全ての必須遺伝子を少なくとも含む)若しくは完全なファージゲノムのいずれかをコードするベクター若しくは核酸を含めた改変ファージであり得る。

20

【0066】

本明細書で使用されるとき、用語「植物」は、全植物、植物器官、植物組織、種子、植物細胞、種子又はその子孫を指す。植物細胞には、限定なしに、種子、浮遊培養物、胚、分裂組織領域、カルス組織、葉、根、シュート、配偶体、孢子体、花粉又は小孢子の細胞が含まれる。植物部位には、限定はされないが、以下：根、茎、シュート、葉、花粉、種子、腫瘍組織並びに様々な形態の細胞及び培養物(例えば、単一細胞、プロトプラスト、胚又はカルス組織)を含めた、分化した又は未分化の組織が含まれる。植物組織は、植物のものであるか、又は植物器官、組織若しくは細胞培養物のものであり得る。加えて、植物は、例えば、本明細書に記載される方法又は組成物における任意の調節薬剤の異種タンパク質又はRNAを産生するように遺伝子操作され得る。

30

【0067】

用語「～によって入手可能」、「～によって作製可能」などは、特許請求の範囲又は実施形態が化合物、組成物、製品等自体を指すこと、即ち化合物、組成物、製品等が、その化合物、組成物、製品等の製造について記載されている方法によって入手又は作製できるが、但し、化合物、組成物、製品等が同様に記載されているもの以外の他の方法によって入手又は作製され得ることを指示して使用される。用語「～によって入手可能」、「～によって作製可能」などは、化合物、組成物、製品が、記載される具体的な方法によって入手又は作製されることを指示する。用語「～によって入手可能」、「～によって作製可能」などは、「～によって入手可能」、「～によって作製可能」などの好ましい実施形態として用語「～によって入手される」、「～によって作製される」なども開示することが理解されるべきである。

40

【0068】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【0069】

図は、本発明の1つ以上の特徴、態様又は実施形態の例示を目的とするものであり、限定することを意図されない。

【図面の簡単な説明】

【0070】

50

【図1】ドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) が胚から成虫期に達するまでの時間を示すグラフである。ドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) の胚は、コリネバクテリウム・グルタミカム (*Corynebacterium glutamicum*) (グルタミン酸を生産する株 - C.グルタミカム (*C. glutamicum*) Glu) を播種した食餌又はいかなる細菌も含まない純粋培養のための食餌のいずれかで飼育した。その蛹から羽化した成虫の割合を、最初の成虫が羽化した時点から12時間毎に測定した。細菌を補充した食餌で飼育した生物は、その細菌不含の対応生物と比べて成虫期に達するのが早い。

【図2A】ドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) において雄性が发育速度の違いに及ぼす効果を示すグラフである。図11からの羽化した成虫を雌雄鑑別し、羽化率をプロットした。

10

【図2B】ドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) において雌性が发育速度の違いに及ぼす効果を示すグラフである。図1からの羽化した成虫を雌雄鑑別し、羽化率をプロットした。食餌中に細菌が存在することに起因する雌における发育速度の亢進は、その対応する雄よりも有意に大きい。ハエの食餌中に細菌が存在することの利益は、雄と比較して雌で高い。

【図3】C.グルタミカム (*C. glutamicum*) 株が幼虫の生物量を増進したことを示すグラフである。グルタミン酸又はメチオニンのいずれかを生産するC.グルタミカム (*C. glutamicum*) 株を補充した食餌で飼育した幼虫は、無菌食餌又は大腸菌 (*Escherichia coli*) を補充した食餌で飼育した幼虫よりも大きい。幼虫の表面積は、幼虫の画像のピクセル数として測定する。中央値及び95%信頼区間をグラフ上に線として示す。

20

【図4】細菌の呼吸に関する Seahorse フラックスアッセイの結果を示すグラフのパネルである。方法に記載されるとおり、細菌を対数期まで成長させ、Seahorse XF96 プレートにロードして酸素消費速度 (OCR) 及び細胞外酸性化速度 (ECAR) を経時的に測定した。約20分後にウェルに処理剤を注入し、細菌をモニタして成長の変化を検出した。リファンピシン = $100 \mu\text{g}/\text{mL}$; クロラムフェニコール = $25 \mu\text{g}/\text{mL}$; ファージ (大腸菌 (*E. coli*)) について T7 及びセラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*) について $\Phi\text{SmVL-C1}$ は、SM 緩衝液中 1 : 2 希釈又は 1 : 100 希釈のいずれかのライセートであった。各線上のマーカは、単に各線の対応する条件を表示するものとして提供され、データ点を表しているわけではない。

30

【図5】S.マルセセンス (*S. marcescens*) に対するファージがハエの死亡率を低下させたことを示すグラフである。S.マルセセンス (*S. marcescens*) を穿刺したハエは、全て1日以内に死亡した一方、S.マルセセンス (*S. marcescens*) 及びファージの両方を穿刺したハエは、かなりの割合が処置後5日間生存した。いかなる処置も行わなかった対照ハエのほぼ全てが実験終了まで生存した。統計的有意性について、ログ・ランク検定を用いて曲線を比較した。アスタリスクは、 $p < 0.001$ を表す。

40

【発明を実施するための形態】

【0071】

本明細書では、食品及び飼料用途、例えば宿主昆虫に常在する1つ以上の微生物のレベル、活動又は代謝を変化させるための方法及び組成物であって、この変化は、宿主の適応度の増加をもたらす、方法及び組成物が提供される。本発明は、宿主にとって有益な方法で宿主の微生物叢を変化させることができる調節薬剤 (例えば、ファージ、ペプチド、小分子、抗生物質又はこれらの組み合わせ) を含む組成物を特徴とする。好ましい微生物レベル、微生物活動、微生物代謝及び／又は微生物多様性を促進することにより、本明細書に記載される調節薬剤は、ヒト用食品及び動物用飼料産業で利用される種々の昆虫の適応度を増加させるために使用され得る。

50

【0072】

本明細書に記載される方法及び組成物は、一部には、コオロギ、ハエ、バッタ又はイナゴなどの昆虫宿主において様々な薬剤、例えばメチオニン生産細菌をどのように使用すれば、これらの宿主体内の微生物のレベル、活動又は代謝を変化させて、それによりこれらの宿主の健康を間接的に改善する（例えば、メチオニン含量、体重、発育速度及び／又は生存率を増加させる）ことができるかを説明する例に基づく。メチオニン生産細菌は、アミノ酸生産細菌の代表例であり、より一般的には栄養素生産細菌の代表であり、このタイプの他の微生物も本発明において有用となり得る。これに基づいて、本開示は、宿主に常在する1つ以上の微生物のレベル、活動又は代謝を変化させる薬剤を使用するための様々な異なる手法であって、この変化は、宿主の適応度の調節をもたらす、手法について記載する。

10

【0073】

I. 宿主

i. 昆虫

本明細書に記載される任意の組成物又は方法の宿主は、本明細書に記載の任意の節足動物を含め、節足動物門（Arthropoda）（例えば、昆虫）に属するあらゆる生物であり得る。一部の例では、宿主は、摂食可能な製品（例えば、食品又は飼料）のために飼育することができる昆虫又はクモ形類動物であり得る。例えば、宿主は、ガ、チョウ、ハエ、コオロギ、バッタ、イナゴ、クモ又は甲虫であり得る。一部の例では、宿主は、シラミ亜目（Anoplura）、クモ目（Araneae）、ゴキブリ目（Blattodea）、甲虫目（Coleoptera）、ハサミムシ目（Dermaptera）、網翅目（Dictyoptera）、コムシ目（Diplura）、ハエ目（Diptera）、シロアリモドキ目（Embiopoda）、カゲロウ目（Ephemeroptera）、ガロアムシ目（Grylloblattodea）、カメムシ目（Hemiptera）、ヨコバイ亜目（Homoptera）、ハチ目（Hymenoptera）、等翅目（Isoptera）、チョウ目（Lepidoptera）、カマキリ目（Mantodea）、シリアゲムシ目（Mecoptera）、アミカゲロウ目（Neuroptera）、トンボ目（Odonata）、バッタ目（Orthoptera）、ナナフシ目（Phasmoda）、カワゲラ目（Plecoptera）、カマアシムシ目（Protura）、チャタテムシ（Psocoptera）、ノミ目（Siphonaptera）、シラミ目（Siphunculata）、シミ目（Thysanura）、ネジレバネ目（Strepsiptera）、アザミウマ目（Thysanoptera）、トビケラ目（Trichoptera）又はジュズヒゲムシ目（Zoraptera）に属する。

20

30

【0074】

一部の例では、宿主は、ブラックソルジャーフライ（アメリカミズアブ（Hermetia illucens））、イエバエ、ガイマイゴミムシダマシ、ツムギアリ、カイコ（ボンビックス・モリ（Bombyx mori））、バッタ、ショウリョウバッタ（ショウリョウバッタ（Acrida cinerea））、チャイロメノゴミムシダマシ（クラリアス・ガリエピンズ（Claridas gariepinnis））、ガ（アナフェ・インフラクタ（Anaphe infracta）若しくはボンビックス・モリ（Bombyx mori））、ヨトウガ（Spodoptera littoralis）、イエコオロギ、シロアリ、ヤシオオオサゾウムシ（ヤシオオオサゾウムシ（Rhynchophorus ferrugineus））、タガメ（タイワンタガメ（Lethocerus indicus））、水生甲虫、シロアリ（マクロテルメス・サブヒアリヌス（Macrotermes subhyalinus））、ジンサンシバンムシ（ジンサンシバンムシ（Stegobium paniceum））、モパネワーム（Imbrasia belina）、パームゾウムシ（Rhynchophorus phoenicis）、サイカブト（Oryctes rhinoceros）、オオキノコシロアリ（Macrotermes bellicosus）、ルスポリア・ディフェレンス（Rus

40

50

polia differens)、オリクテス・モノケロス (*Oryctes Monoceros*) 又はツムギアリ (*Oecophylla smaragdina*) である。

【0075】

詳細な例では、本明細書に開示される調節薬剤は、コオロギ、バッタ又はイナゴの適応度を増加させるために使用され得る。

【0076】

宿主は、任意の発生段階であり得る。例えば、宿主は、胚、幼虫、蛹又は成虫であり得る。

【0077】

ii. 宿主適応度

本明細書に提供される方法及び組成物を使用して、本明細書に記載される任意の宿主の適応度を増加させることができる。適応度の増加は、宿主に常在する微生物における任意の変化から生じることができ、ここで、変化は、調節薬剤の投与がもたらす結果であり、宿主に有益又は有利な効果を及ぼし得る。

【0078】

一部の例では、宿主適応度の増加は、調節薬剤の投与がもたらす結果としての宿主の生理の向上（例えば、向上した健康又は生存）として現れ得る。一部の例では、生物の適応度は、限定はされないが、繁殖率、寿命、移動性、生殖能力、体重、代謝率又は活動又は生存を含めた1つ以上のパラメータにより、調節薬剤を投与されていない宿主生物との比較で測定し得る。例えば、本明細書に提供される方法又は組成物は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して宿主の全般的な健康を向上させるか又は宿主の全生存を向上させるのに有効であり得る。一部の例では、宿主の生存の向上は、参照レベル（例えば、調節薬剤の投与を受けない宿主で見られるレベル）と比べて約2%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%又は100%超大きい。一部の例では、本方法及び組成物は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して宿主の繁殖（例えば、繁殖率）を増加させるのに有効である。一部の例では、本方法及び組成物は、移動性、体重、寿命、生殖能力又は代謝率などの他の生理学的パラメータを参照レベル（例えば、調節薬剤の投与を受けない宿主で見られるレベル）と比べて約2%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%又は100%超増加させるのに有効である。

【0079】

一部の例では、宿主適応度の増加は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較した、宿主における1つ以上の栄養素（例えば、ビタミン、炭水化物、アミノ酸又はポリペプチド）の生産の増加として現れ得る。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、宿主における栄養素（例えば、ビタミン、炭水化物、アミノ酸又はポリペプチド）の生産量を参照レベル（例えば、調節薬剤の投与を受けない宿主で見られるレベル）と比べて約2%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%又は100%超増加させるのに有効であり得る。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、調節薬剤が投与されていない宿主生物と比較して、宿主内の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）により栄養素の生産を増加させることによって宿主内の栄養素を増加させ得る。

【0080】

一部の例では、宿主適応度の増加は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較した、農薬用薬剤（例えば、表12に挙げられる農薬）に対する宿主の感度の低下及び／又は農薬用薬剤（例えば、表12に挙げられる農薬）に対する宿主の抵抗性の増加として現れ得る。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、農薬用薬剤（例えば、表12に挙げられる農薬）に対する宿主の感度を参照レベルと比べて約2%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%又は100%超低下させるのに有効であり得る。農薬用薬剤は、殺虫性薬剤を含め、当該技術分野において公知の任意の農薬用薬剤であり得る。一部の例では、農薬用薬剤は、ネオニコ

10

20

30

40

50

チノイドである。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、調節薬剤が投与されていない宿主生物と比較して、宿主が農薬用薬剤を利用可能な基質に代謝又は分解する能力を増加させることにより、農薬用薬剤（例えば、表 12 に挙げられる農薬）に対する宿主の感度を低下させることができる。

【0081】

一部の例では、宿主適応度の増加は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較した、アレロケミカル薬剤に対する宿主の感度の低下及び／又はアレロケミカル薬剤に対する宿主の抵抗性の増加として現れ得る。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、アレロケミカル薬剤に対する宿主の抵抗性を参照レベル（例えば、調節薬剤の投与を受けない宿主で見られるレベル）と比べて約 2 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 % 又は 100 % 超増加させるのに有効であり得る。一部の例では、アレロケミカル薬剤は、調節薬剤が投与されていない宿主生物と比較して、カフェイン、大豆シスタチン N、モノテルペン類、ジテルペン酸又はフェノール化合物である。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、調節薬剤が投与されていない宿主生物と比較して、宿主がアレロケミカル薬剤を利用可能な基質に代謝又は分解する能力を増加させることにより、アレロケミカル薬剤に対する宿主の感度を低下させ得る。

【0082】

一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、寄生虫又は病原体（例えば、真菌性、細菌性又はウイルス性病原体；又は寄生ダニ）に対する宿主の抵抗性を増加させるのに有効であり得る。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、病原体又は寄生虫（例えば、真菌性、細菌性又はウイルス性病原体；又は寄生ダニ）に対する宿主の抵抗性を参照レベル（例えば、調節薬剤の投与を受けない宿主で見られるレベル）と比べて約 2 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 % 又は 100 % 超増加させるのに有効であり得る。

【0083】

一部の例では、宿主適応度の増加は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較した、ある種の環境因子に対する耐性（例えば、高温又は低温耐性）の向上、ある種の生息場所で生き延びる能力の向上又はある種の食餌を持続させる能力の向上（例えば、ダイズ対トウモロコシを代謝する能力の向上）など、他の適応上の利点として現れ得る。一部の例では、本明細書に提供される方法又は組成物は、本明細書に記載される任意の複数の方法で宿主適応度を増加させるのに有効であり得る。更に、調節薬剤は、任意の数の宿主綱、目、科、属又は種（例えば、1つの宿主種、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、200、250、500 又はそれを超える宿主種）における宿主適応度を増加させることができる。一部の例では、調節薬剤は、単一の宿主綱、目、科、属又は種に作用する。

【0084】

宿主適応度は、当該技術分野における任意の標準方法を用いて判定され得る。一部の例では、宿主適応度は、個々の宿主を評価することにより判定され得る。或いは、宿主適応度は、宿主個体群を評価することにより判定され得る。例えば、宿主適応度の増加は、他の昆虫との競合の成功の増加として現れ、それが宿主個体群サイズの増加につながり得る。

【0085】

i i i . 飼料／食品生産における宿主昆虫

所望の生命段階に達したら、宿主を採集し、必要に応じて摂食可能な製品の製造に使用するために加工することができる。一部の例では、採集された昆虫は、摂食可能な製品として、完全な形態（例えば、完全な、未加工の昆虫）で流通され得る。一部の例では、採集された完全な昆虫を摂食可能な製品として加工（例えば、粉碎）して、流通させる。或いは、摂食可能な製品の製造に使用するために昆虫の 1 つ以上の部分（例えば、1 つ以上の虫体部分又は 1 つ以上の物質）を昆虫から抽出し得る。

【0086】

摂食可能な製品は、ヒト又は動物の消費（例えば、摂食）について安全な任意の製品であり得る。一部の例では、宿主は、動物用飼料の製造に使用され得る。一部の例では、動物は、家畜又は農場動物（例えば、ニワトリ、乳牛、ウマ又はブタ）である。一部の例では、動物は、トリ、爬虫類、両生類、哺乳動物又は魚類である。一部の例では、宿主は、通常の動物飼料に代わる製品の製造に使用され得る。或いは、宿主は、通常の動物飼料を補う製品の製造に使用され得る。更に、宿主は、ヒトのための食品、食品添加剤又は食品成分の製造にも使用され得る。一部の例では、ヒトのための栄養補給剤（例えば、タンパク質補給剤）の製造に宿主を使用する。

【0087】

宿主は、野生の昆虫又は飼育された昆虫であり得る。加えて、宿主は、本明細書に記載の組成物を送達又は適用する時点でいずれかの発生段階であり得る。更に、宿主は、摂食可能な製品の製造での使用のために宿主を採集する時点でいずれかの発生段階であり得る。一部の例では、宿主は、採集、使用、加工又は製造の時点で幼虫、蛹又は成虫である。調節薬剤の送達及び採集ステップは、同時又は異なる時点のいずれで行われ得る。

【0088】

一部の例では、昆虫種は、その天然の栄養プロフィールに基づいて選択される。一部の例では、昆虫の栄養プロフィールを改善するために調節薬剤を使用し、その際、調節薬剤は、調節薬剤が投与されていない宿主生物と比較して栄養素の生産増加をもたらす。栄養素の例として、ビタミン、炭水化物、アミノ酸、ポリペプチド又は脂肪酸が挙げられる。一部の例では、生産の増加は、宿主に常在する微生物による栄養素の生産増加に起因し得る。或いは、生産の増加は、宿主昆虫自体による栄養素の生産増加に起因し得、宿主は、調節薬剤の送達又は投与後に適応度を増加させている。

【0089】

一部の例では、最終加工ステップにおいて、その栄養プロフィールが食品又は飼料製品の総栄養価に補足的な利益を賦与する第2の昆虫宿主と、第1の昆虫種とを組み合わせる。例えば、高タンパク質プロフィールを含む種を高オメガ3／6脂肪酸プロフィールを含む種と組み合わせることができる。このようにして、ヒト又は様々な種の動物のニーズに合うように、昆虫タンパク質ミールをカスタムブレンドすることができる。

【0090】

II. 標的微生物

本明細書に記載される調節薬剤の標的となる微生物には、限定はされないが、本明細書に記載される任意の細菌及び／又は真菌を含め、宿主内又は宿主上に常在する任意の微生物が含まれ得る。宿主に常在する微生物には、例えば、共生微生物（例えば、宿主に有益な栄養素又は酵素を提供する内部共生微生物）、片利共生微生物、病原性微生物又は寄生性微生物が含まれ得る。共生微生物（例えば、細菌又は真菌）は、宿主の偏性共生体又は宿主の通性共生体であり得る。宿主に常在する微生物は、垂直伝播、水平伝播又は複数の伝播起源を含め、任意の伝播様式によって獲得され得る。

【0091】

i. 細菌

本明細書に提供される方法及び組成物において標的となり得る例示的細菌としては、限定はされないが、ゼノラブダス属種 (*Xenorhabdus* spp)、フォトラブダス属種 (*Photorhabdus* spp)、カンディダトウス属種 (*Candidatus* spp)、ブフネラ属種 (*Buchnera* spp)、ブラッタバクテリウム属種 (*Blattabacterium* spp)、バウマンニア属種 (*Baumania* spp)、ウィグルスウォーチア属種 (*Wigglesworthia* spp)、ボルバキア属種 (*Wolbachia* spp)、リケッチア属種 (*Rickettsia* spp)、オリエンティア属種 (*Orientia* spp)、ソーダリス属種 (*Sodalis* spp)、バークホルデリア属種 (*Burkholderia* spp)、カプリアビダス属種 (*Cupriavidus* spp)、フランキア属種 (*Frankia* s

10

20

30

40

50

pp)、シノリゾビウム属種 (*Snirrhizobium* spp)、ストレプトコッカス属種 (*Streptococcus* spp)、ウォリネラ属種 (*Wolinella* spp)、キシレラ属種 (*Xylella* spp)、エルウィニア属種 (*Erwinia* spp)、アグロバクテリウム属種 (*Agrobacterium* spp)、バチルス属種 (*Bacillus* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、ストレプトミセス属種 (*Streptomyces* spp)、マイクロコッカス属種 (*Micrococcus* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、アセトバクター属種 (*Acetobacter* spp)、シアノバクテリア属種 (*Cyanobacteria* spp)、サルモネラ属種 (*Salmonella* spp)、ロドコッカス属種 (*Rhodococcus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、ラクトバチルス属種 (*Lactobacillus* spp)、エンテロコッカス属種 (*Enterococcus* spp)、アルカリゲネス属種 (*Alcaligenes* spp)、クレブシエラ属種 (*Klebsiella* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、アルスロバクター属種 (*Arthrobacter* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、ブレヴィバクテリウム属種 (*Brevibacterium* spp)、サーマス属種 (*Thermus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、クロストリジウム属種 (*Clostridium* spp) 及び大腸菌属種 (*Escherichia* spp) が挙げられる。本明細書に提供される方法及び組成物による標的となり得る細菌の非限定的な例を表1に示す。

【0092】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1: 標的細菌及び宿主昆虫の例

一次内部共生体	宿主	部位	16S rRNA
ガンマプロテオバクテリア			
カルソネラ・ルディアイ (<i>Carsonella ruddii</i>)	キジラミ類 (キジラミ上科 (Psylloidea))	バクテリオサイト	TATCCAGCCACAGGTTCCCTA CAGCTACCTTGTTACGACTTCA CCCCAGTTACAAATCATACCGTT GTAATAGTAAAATTACTTATGAT ACAATTTACTTCCATGGTGTGAC GGGCGGTGTGTACAAGGCTCG AGAACGTATTCACCGTAACATTC TGATTTACGATTACTAGCGATTC CAACTTCATGAAATCGAGTTACA GATTTCAATCCGAACTAAGAATA TTTTTTAAGATTAGCATTATGTT GCCATATAGCATATAACTTTTTG TAATACTCATTGTAGCACGTGTG TAGCCCTACTTATAAGGGCCAT GATGACTTGACGTCGTCTCAC CTTCCTCCAATTTATCATTGGCA GTTTCTTATTAGTTCTAATATATT TTTAGTAAAATAAGATAAGGGTT GCGCTCGTTATAGGACTTAACC CAACATTTCAACACGAGCTG ACGACAGCCATGCAGCACCTGT CTCAAAGCTAAAAAAGCTTTATT ATTTCTAATAAATTCTTTGGATG TCAAAAGTAGGTAAGATTTTTCG TGTTGTATCGAATTAACCACAT GCTCCACCGCTTGTGCGAGCCC CCGTCAATTCATTTGAGTTTAA CCTTGCGGTCGTAATCCCCAGG CGGTCAACTTAACGCGTTAGCT TTTTCACTAAAAATATATACTTT TTTTCATAAAACAAAATTACAATT ATAATATTTAATAAATAGTTGAC ATCGTTTACTGCATGGACTACC AGGGTATCTAATCCTGTTTGCTC CCCATGCTTTCGTGTATTAGTGT CAGTATTAATAAGAAATACGCC TTCGCCACTAGTATTCTTTCAGA

10

20

30

40

【 0 0 9 3 】

50

【表 2】

			TATCTAAGCATTTCACTGCTACT CCTGAAATTCTAATTTCTTCTTTT ATACTCAAGTTTATAAGTATTAA TTTCAATATTAAATTACTTTAATA AATTTAAAAATTAATTTTTAAAA CAACCTGCACACCCTTTACGCC CAATAATTCCGATTAACGCTTGC ACCCCTCGTATTACCGCGGCTG CTGGCACGAAGTTAGCCGGTGC TTCTTTTACAAATAACGTCAAAG ATAATATTTTTTTATTATAAAATC TCTTCTTACTTTGTTGAAAGTGT TTTACAACCCTAAGGCCTTCTTC ACACACGCGATATAGCTGGATC AAGCTTTCGCTCATTGTCCAATA TCCCCCACTGCTGCCTTCGTA AAAGTTTGGGCCGTGTCTCAGT CCCAATGTGGTTGTTTCATCCTCT AAGATCAACTACGAATCATAGTC TTGTTAAGCTTTTACTTTAACAA CTAACTAATTCGATATAAGCTCT TCTATTAGCGAACGACATTCTC GTTCTTTATCCATTAGGATACAT ATTGAATTACTATACATTTCTATA TACTTTTCTAATACTAATAGGTA GATTCTTATATATTACTCACCCG TTCGCTGCTAATTATTTTTTAAAT AATTCGCACAACTTGCATGTGTT AAGCTTATCGCTAGCGTTCAAT CTGAGCTATGATCAAACCTCA (配列番号1)	10
				20
				30
ボルティエラ・アレイロディダルム (<i>Portiera aleyrodidarum</i>) BT-B	コナジラミ類 (コナジラミ上科 (<i>Aleyrodoidea</i>))	バクテリオサイト	AAGAGTTTGATCATGGCTCAGA TTGAACGCTAGCGGCAGACATA ACACATGCAAGTCGAGCGGCAT CATACAGGTTGGCAAGCGGCG CACGGGTGAGTAATACATGTAA ATATACCTAAAAGTGGGGAATA ACGTACGGAAACGTACGCTAAT ACCGCATAATTATTACGAGATAA	40

【 0 0 9 4 】

【表 3】

		AGCAGGGGCTTGATAAAAAAA TCAACCTTGCGCTTTTAGAAAAT TACATGCCGGATTAGCTAGTTG GTAGAGTAAAAGCCTACCAAGG TAACGATCCGTAGCTGGTCTGA GAGGATGATCAGCCACACTGGG ACTGAGAAAAGGCCCAGACTCC TACGGGAGGCAGCAGTGGGGA ATATTGGACAATGGGGGGAACC CTGATCCAGTCATGCCGCGTGT GTGAAGAAGGCCTTTGGGTTGT AAAGCACTTTCAGCGAAGAAGA AAAGTTAGAAAATAAAAAGTTAT AACTATGACGGTACTCGCAGAA GAAGCACCGGCTAACTCCGTGC CAGCAGCCGCGGTAAGACGGA GGGTGCAAGCGTTAATCAGAAT TACTGGGCGTAAAGGGCATGTA GGTGGTTTGTAAAGCTTTATGTG AAAGCCCTATGCTTAACATAGG AACGGAATAAAGAACTGACAAA CTAGAGTGCAGAAGAGGAAGGT AGAATTCCCGGTGTAGCGGTGA AATGCGTAGATATCTGGAGGAA TACCAGTTGCGAAGGCGACCTT CTGGGCTGACACTGACACTGAG ATGCGAAAGCGTGGGGAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAG TCCACGCTGTAAACGATATCAA CTAGCCGTTGGATTCTTAAAGA ATTTTGTGGCGTAGCTAACCGG ATAAGTTGATCGCCTGGGGAGT ACGGTCGCAAGGCTAAACTCA AATGAATTGACGGGGGCCGCA CAAGCGGTGGAGCATGTGGTTT AATTCGATGCAACGCGCAAAAC CTTACCTACTCTTGACATCCAAA GTACTTCCAGAGATGGAAGGG TGCCTTAGGGAACCTTGAGACA GGTGCTGCATGGCTGTCGTCAG
--	--	---

10

20

30

40

【 0 0 9 5 】

50

【表 4】

			CTCGTGTTGTGAAATGTTGGGT TAAGTCCCGTAACGAGCGCAAC CCTTGTCTTAGTTGCCAACGC ATAAGGCGGGAACTTAAGGAG ACTGCTGGTGATAAACCGGAGG AAGGTGGGGACGACGTCAAGT CATCATGGCCCTTAAGAGTAGG GCAACACACGTGCTACAATGGC AAAACAAAGGGTCGCAAAATG GTAACATGAAGCTAATCCCAAA AAAATTGTCTTAGTTGGATTGG AGTCTGAAACTCGACTCCATAA AGTCGGAATCGCTAGTAATCGT GAATCAGAATGTCACGGTGAAT ACGTTCTCGGGCCTTGACACA CCGCCCGTCACACCATGGAAGT GAAATGCACCAGAAGTGGCAAG TTAAACCAAAAAACAGGAGAAC AGTCACTACGGTGTGGTTCATG ACTGGGGTGAAGTCGTAACAAG GTAGCTGTAGGGGAACCTGTGG CTGGATCACCTCCTTAA (配列番号2)
ブフネラ・アフィディコラ (<i>Buchnera aphidicola</i>)株 APS (エンドウ ヒゲナガアブラムシ (<i>Acyrtosiphon pisum</i>))	アブラムシ類 (アブラムシ上科 (Aphidoidea))	バクテリオサイト	AGAGTTTGATCATGGCTCAGAT TGAACGCTGGCGGCAAGCCTAA CACATGCAAGTCGAGCGGCAG CGAGAAGAGAGCTTGCTCTCTT TGTCGGCAAGCGGCAACGGG TGAGTAATATCTGGGGATCTAC CCAAAAGAGGGGATAACTACT AGAAATGGTAGCTAATACCGCA TAATGTTGAAAAACCAAGTGG GGGACCTTTTGGCCTCATGCTT TTGGATGAACCCAGACGAGATT AGCTTGTTGGTAGAGTAATAGC CTACCAAGGCAACGATCTCTAG CTGGTCTGAGAGGATAACCAGC CACACTGGAAGTGAACACGGT CCAGACTCCTACGGGAGGCAG CAGTGGGGAATATTGCACAATG

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 5】

		GGCGAAAGCCTGATGCAGCTAT GCCGCGTGTATGAAGAAGGCCT TAGGGTTGTAAAGTACTTTCAG CGGGGAGGAAAAAATAAACT AATAATTTTATTTTCGTGACGTTA CCCGCAGAAGAAGCACCGGCT AACTCCGTGCCAGCAGCCGCG GTAATACGGAGGGTGCAAGCGT TAATCAGAATTACTGGGCGTAA AGAGCGCGTAGGTGGTTTTTA AGTCAGGTGTGAAATCCCTAGG CTCAACCTAGGAACTGCATTTG AAACTGGAAAAGTAGAGTTTCG TAGAGGGAGGTAGAATTCTAGG TGTAGCGGTGAAATGCGTAGAT ATCTGGAGGAATACCCGTGGCG AAAGCGGCCTCCTAAACGAAAA CTGACACTGAGGCGCGAAAGC GTGGGGAGCAAACAGGATTAGA TACCCTGGTAGTCCATGCCGTA AACGATGTCGACTTGGAGGTTG TTTCCAAGAGAAGTGACTTCCG AAGCTAACGCATTAAGTCGACC GCCTGGGGAGTACGGCCGCAA GGCTAAAAGTCAAATGAATTGA CGGGGGCCCGCACAAGCGGTG GAGCATGTGGTTTAATTCGATG CAACGCGAAAAACCTTACCTGG TCTTGACATCCACAGAATTCTT AGAAATAAAGAAGTGCCTTCGG GAGCTGTGAGACAGGTGCTGCA TGGCTGTCGTCAGCTCGTGTTG TGAAATGTTGGGTTAAGTCCCG CAACGAGCGCAACCCTTATCCC CTGTTGCCAGCGGTTCCGGCCG GGAAGTCAGAGGAGACTGCCG GTTATAAACCGGAGGAAGGTGG GGACGACGTCAAGTCATCATGG CCCTTACGACCAGGGCTACACA CGTGCTACAATGGTTTATACAAA
--	--	--

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

【表 6】

			GAGAAGCAAATCTGCAAAGACA AGCAAACCTCATAAAGTAAATC GTAGTCCGGACTGGAGTCTGCA ACTCGACTCCACGAAGTCGGAA TCGCTAGTAATCGTGGATCAGA ATGCCACGGTGAATACGTTCCC GGGCCTTGTACACACCGCCCGT CACACCATGGGAGTGGGTTGCA AAAGAAGCAGGTATCCTAACCC TTTAAAGGAAGGCGCTTACCA CTTTGTGATTGATGACTGGGGT GAAGTCGTAACAAGGTAACCGT AGGGGAACCTGCGGTTGGATCA CCTCCTT (配列番号3)
ブブネラ・アフィディコラ (<i>Buchnera aphidicola</i>)株 Sg(ムギミドリアブラムシ (<i>Schizaphis graminum</i>))	アブラムシ類 (アブラムシ上科 (Aphidoidea))	バクテリオサイト	AAACTGAAGAGTTTGATCATGG CTCAGATTGAACGCTGGCGGCA AGCCTAACACATGCAAGTCGAG CGGCAGCGAAAAGAAAGCTTGC TTTCTTGTGCGCGAGCGGCAAA CGGGTGAGTAATATCTGGGGAT CTGCCCCAAAAGAGGGGGATAAC TACTAGAAATGGTAGCTAATACC GCATAAAGTTGAAAACCAAAG TGGGGGACCTTTTTAAAGGCC TCATGCTTTTGGATGAACCCAG ACGAGATTAGCTTGTGGTAAG GTAAAAGCTTACCAAGGCAACG ATCTCTAGCTGGTCTGAGAGGA TAACCAGCCACACTGGAAGTGA GACACGGTCCAGACTCCTACGG GAGGCAGCAGTGGGGAATATTG CACAATGGGCGAAAGCCTGATG CAGCTATGCCGCGTGTATGAAG AAGGCCCTAGGGTTGTAAAGTA CTTTCAGCGGGGAGGAAAAAAT TAAACTAATAATTTTATTTGTG ACGTTACCCGCAGAAGAAGCAC CGGCTAACTCCGTGCCAGCAGC CGCGGTAATACGGAGGGTGCG

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

50

【表 7】

		AGCGTTAATCAGAATTACTGGG CGTAAAGAGCACGTAGGTGGTT TTTTAAGTCAGATGTGAAATCCC TAGGCTTAACCTAGGAACTGCA TTTGAAACTGAAATGCTAGAGTA TCGTAGAGGGAGGTAGAATTCT AGGTGTAGCGGTGAAATGCGTA GATATCTGGAGGAATACCCGTG GCGAAAGCGGCCTCCTAAACGA ATACTGACACTGAGGTGCGAAA GCGTGGGGAGCAAACAGGATTA GATACCCTGGTAGTCCATGCCG TAAACGATGTGCGACTTGGAGGT TGTTTCCAAGAGAAGTGACTTC CGAAGCTAACGCGTTAAGTCGA CCGCCTGGGGAGTACGGCCGC AAGGCTAAAACTCAAATGAATTG ACGGGGGCCCGCACAAGCGGT GGAGCATGTGGTTTAATTCGAT GCAACGCGAAAAACCTTACCTG GTCTTGACATCCACAGAATTTT TAGAAATAAAAAAGTGCCTTCG GGAAGTGTGAGACAGGTGCTGC ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTT GTGAAATGTTGGGTTAAGTCCC GCAACGAGCGCAACCTTATCC CCTGTTGCCAGCGTTCCGGCC GGGAACTCAGAGGAGACTGCC GGTTATAAACCGGAGGAAGGTG GGGACGACGTCAAGTCATCATG GCCCTTACGACCAGGGCTACAC ACGTGCTACAATGGTTTATACAA AGAGAAGCAAATCTGTAAAGAC AAGCAAACCTCATAAAGTAAATC GTAGTCCGGACTGGAGTCTGCA ACTCGACTCCACGAAGTCGGAA TCGCTAGTAATCGTGGATCAGA ATGCCACGGTGAATACGTTCCC GGGCCTTGTAACACCGCCCGT CACACCATGGGAGTGGGTTGCA
--	--	--

10

20

30

40

【 0 0 9 9 】

【表 8】

			AAAGAAGCAGATTTCTAACCA CGAAAGTGGAAGGCGTCTACCA CTTTGTGATTCATGACTGGGGT GAAGTCGTAACAAGGTAACCGT AGGGGAACCTGCGGTTGGATCA CCTCCTTA (配列番号4)
ブフネラ・アフィディコラ (<i>Buchnera aphidicola</i>)株 Bp (バイゾンギア・ピスタシエ (<i>Baizongia pistaciae</i>))	アブラムシ類 (アブラムシ上科 (Aphidoidea))	バクテリオサイト	ACTTAAAATTGAAGAGTTTGATC ATGGCTCAGATTGAACGCTGGC GGCAAGCTTAACACATGCAAGT CGAGCGGCATCGAAGAAAAGTT TACTTTTCTGGCGGCGAGCGGC AAACGGGTGAGTAACATCTGGG GATCTACCTAAAAGAGGGGGAC AACCATTGGAAACGATGGCTAA TACCGCATAATGTTTTAAATAA ACCAAAGTAGGGGACTAAAATT TTTAGCCTTATGCTTTTAGATGA ACCCAGACGAGATTAGCTTGAT GGTAAGGTAATGGCTTACCAAG GCGACGATCTCTAGCTGGTCTG AGAGGATAACCAGCCCACTGG AACTGAGATACGGTCCAGACTC CTACGGGAGGCAGCAGTGGGG AATATTGCACAATGGGCTAAAG CCTGATGCAGCTATGCCGCGTG TATGAAGAAGGCCTTAGGGTTG TAAAGTACTTTCAGCGGGGAGG AAAGAATTATGTCTAATATACAT ATTTTGTGACGTTACCCGAAGA AGAAGCACCGGCTAACTCCGTG CCAGCAGCCGCGGTAATACGG AGGGTGCGAGCGTTAATCAGAA TACTGGGCGTAAAGAGCACGT AGGCGGTTTATTAAGTCAGATG TGAAATCCCTAGGCTTAAGTTAG GAACTGCATTTGAACTAATAGA CTAGAGTCTCATAGAGGGAGGT AGAATTCTAGGTGTAGCGGTGA AATGCGTAGATATCTAGAGGAA

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

			TACCCGTGGCGAAAGCGACCTG CTAAATGAAAAGTACGCTGAG GTGCGAAAGCGTGGGGAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAG TCCATGCTGTAAACGATGTCGA CTTGGAGGTTGTTTCCTAGAGA AGTGGCTTCCGAAGCTAACGCA TTAAGTCGACCGCCTGGGGAGT ACGGTCGCAAGGCTAAAAGTCA AATGAATTGACGGGGGCCCCGCA CAAGCGGTGGAGCATGTGGTTT AATTCGATGCAACGCGAAGAAC CTTACCTGGTCTTGACATCCATA GAATTTTTAGAGATAAAAGAGT GCCTTAGGGAAGTATGAGACAG GTGCTGCATGGCTGTCGTCAGC TCGTGTTGTGAAATGTTGGGTT AAGTCCCGCAACGAGCGCAACC CCTATCCTTTGTTGCCATCAGGT TATGCTGGGAACTCAGAGGAGA CTGCCGGTTATAAACCGGAGGA AGGTGGGGATGACGTCAAGTCA TCATGGCCCTTACGACCAGGGC TACACACGTGCTACAATGGCAT ATACAAAGAGATGCAACTCTGC GAAGATAAGCAAACCTCATAAA GTATGTCGTAGTCCGGACTGGA GTCTGCAACTCGACTCCACGAA GTAGGAATCGCTAGTAATCGTG GATCAGAATGCCACGGTGAATA CGTTCCCGGGCCTTGACACAC CGCCCGTCACACCATGGGAGT GGGTTGCAAAGAAGCAGGTAG CTTAACCAGATTATTTTATTGGA GGGCGCTTACCACTTTGTGATT CATGACTGGGGTGAAGTCGTAA CAAGGTAACCGTAGGGGAACCT GCGGTTGGATCACCTCCTTA (配列番号5)
--	--	--	--

40

【 0 1 0 1 】

【表 10】

ブフネラ・アフィディコラ <i>(Buchnera aphidicola) BCc</i>	アブラムシ類 (アブラムシ上科 <i>(Aphidoidea)</i>)	バクテリオサイト	ATGAGATCATTAAATATATAAAAA TCATGTTCCAATTAATAAATTAG GACAAAATTTTTACAGAATAAA GAAATTATTAATCAGATAATTAA TTTAATAAATATTAATAAAAAATGA TAATATTATTGAAATAGGATCAG GATTAGGAGCGTTAACTTTTCCT ATTTGTAGAATCATTAAAAAAT GATAGTATTAGAAATTGATGAAG ATCTTGTGTTTTTTTAACTCAAA GTTTATTTATTAATAAATTACAAA TTATAATTGCTGATATTATAAAAT TTGATTTTTGTTGTTTTTTCTT TACAGAAATATAAAAAATATAGG TTTATTGGTAATTTACCATATAAT ATTGCTACTATATTTTTTTAAAA ACAATTAAATTTCTTTATAATATA ATTGATATGCATTTTATGTTTCA AAAAGAAGTAGCAAAGAGATTA TTAGCTACTCCTGGTACTAAAGA ATATGGTAGATTAAGTATTATTG CACAATATTTTTATAAGATAGAA ACTGTTATTAATGTTAATAAATTT AATTTTTTCTACTCCTAAAGT AGATTCTACTTTTTACGATTTA CTCCTAAATATTTAATAGTAAA TATAAAATAGATAAACATTTTTCT GTTTTAGAATTAATTACTAGATT TTCTTTCAACATAGAAGAAAAT TTTTAAATAATAATTTAATATCTT TATTTTCTACAAAAGAATTAATTT CTTTAGATATTGATCCATATTCA AGAGCAGAAAATGTTTCTTTAAT TCAATATTGTAAATTAATGAAAT ATTATTTGAAAAGAAAAATTTTAT GTTTAGATTAA (配列番号6)
ブフネラ・アフィディコラ(<i>Buchnera aphidicola</i>) (コノテガシワオオアブラムシ <i>(Cinara tujafilina)</i>)	アブラムシ類 (アブラムシ上科 <i>(Aphidoidea)</i>)	バクテリオサイト	TTATCTTATTTACATATACGTA ATATTGCGCTGCGTGACGAGG ATTTTTTTGAATTCAGATATATT

【0102】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

			TGGTTTAATACGTTTAATAAAAC GTATTTTTTTTTTATTTTCTTA TTTGCAATTCAGTAATAGGAAGT TTTTAGGTATATTGGATAATT ACTGTAATCTTAATAAAGTTTT TACAATCCTATCTTCAATAGAAT GAAAACTAATAATAGCAATTTT GATCCGGAATGTAATATGTTAAT AATAATTTTAAATATTTTATGTAA TTCATTTATTTCTTGGTTAATATA TATTGAAAAGCTTGAAATGTC TCGTAGCTGGATGTTTAAATTTG TCATATTTTGGGATTGATTTTTT ATGATTTGAACTAACTCTAACGT GCTTGTTATGGTTTTTTTTTTAT TTGTAATATGATGGCTCGGGAT ATTTTTTTGCGTATTTTCTTCG CCAAAATTTTTTATTACCTGTTT TATTGTTTTTGGTTTGTTTTTT TAACCATTGACTAACTGATATTC CAGATTTAGGGTTCATACGCAT ATCTAAAGGTCCATCATTCTATA ATGAAAATCCTCGGATACTAGA ATTTAACTGTATTGAAGAAATAC CTAAATCTAATAATATTCCATCT ATTTTATCTCTATTTTTTCTTTT TTTAATATTTTTCAATATTAGAA AATTTACCTAAAAATTTTAAAT CGCGAATCTTTTATTTTTTTCC GATTTTTATAGATTGTGGGTCTT GATCAATACTATATAACTTTCCA TTAACCCCTAATTCTTGAAGAAT TGCTTTTGAATGACCACCACCT CCAAATGTACAATCAACATATGT ACCGTCTTTTTTATTTTAAAGTA TTGTATGATTTCTTTTGTTAAAA CAGGTTTATGAATCAT (配列番号7)
ブネラ・アフィディコラ(<i>Buchnera aphidicola</i>)株 G002 (モモアカアブラムシ(<i>Myzus persicae</i>))	アブラムシ類(アブラムシ 上科(Aphidoidea))	バクテリオサイト	ATGAAAAGTATAAAAACTTTTAA AAAACACTTTCCTGTGAAAAAAT

10

20

30

40

【0 1 0 3】

50

【表 1 2】

			ATGGACAAAATTTTCTTATTAAT AAAGAGATCATAAAAAATATTGT TAAAAAAATTAATCCAAATATAG AACAAACATTAGTAGAAATCGG ACCAGGATTAGCTGCATTAAC GAGCCCATATCTCAGTTATTA AGAGTTAATAGTTATTGAAATAG ACTGTAATCTATTATATTTTAA AAAAAACAACCATTTTATCAAAA TTAATAGTTTTTGTCAAGATGC TTAAACTTTAATTATACAAATTT ATTTTATAAAAAAATAAATTAAT TCGTATTTTTGGTAATTTACCAT ATAATATCTCTACATCTTTAATTA TTTTTTATTTCAACACATTAGA GTAATTCAGATATGAATTTTAT GCTTCAAAAAGAAGTTGCTGCA AGATTAATTGCATTACCTGGAAA TAAATATTACGGTCGTTTGAGCA TTATATCTCAATATTATTGTGATA TCAAAATTTTATTAATGTTGCT CCTGAAGATTTTGGCCTATTCC GAGAGTTCATTCTATTTGTAA ATTTAACACCTCATCATAATTCT CCTATTTTGTATGATATTAAT ATTTAAGCCTTATTACAAATAA GGCTTTCCAAAATAGAAGAAAA ATATTACGTCATAGTTAAAAAA TTTATTTCTGAAACAACTTTATT AAATTTAGATATTAATCCAGAT TAAGAGCTGAAAAATTTCTGTT TTCAGTATTGTCAATTAGCTAA TTATTTGTATAAAAAAATTATAC TAAAAAAATTAA (配列番号8)
ブフネラ・アフディコラ (<i>Buchnera aphidicola</i>)株 Ak (コンドウヒゲナガアブラムシ (<i>Acyrtosiphon kondoi</i>))	アブラムシ類 (アブラムシ上科 (Aphidoidea))	バクテリオサイト	ATTATAAAAAATTTTAAAAACAT TTTCCTTTAAAAAGGTATGGACA AAATTTTCTTGTCAATACAAAA CTATTCAAAAGATAATTAATATA ATTAATCCAAACACCAAACAAAC

【0 1 0 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

			ATTAGTGGAATTGGACCTCGA TTAGCTGCATTAACAAAACCAAT TTGTCAATTATTAGAAGAATTAA TTGTTATTGAAATAGATCCTAAT TTATTGTTTTTATTAACAAAAACGT TCATTTTATTCAAAATTAACAGTT TTTTATCAAGACGCTTTAAATTT CAATTATACAGATTTGTTTTATA AGAAAAATCAATTAATTCGTGTT TTTGGAACCTTGCCATATAATAT TTCTACATCTTAATTATTCTTT ATTCAATCATATTAAGTTATTC AAGATATGAATTTTATGTTACAG AAAGAGGTTGCTGAAAGATTAA TTTCTATTCCTGGAATAAATCT TATGGCCGTTTAAGCATTATTC TCAGTATTATTGTAATAATAAAA TATTATTAATGTTGTACCTGAA GATTTTCGACCTATACCGAAAGT GCATTCTGTTTTATCAATTTAA CTCCTCATACCAATTCTCCATAT TTGTTTATGATACAAATATCCT CAGTTCTATCACAAGAAATGCTT TTCAAAATAGAAGGAAATTTTG CGTCATAGTTTAAAAAATTTATT TTCTGAAAAAGAACTAATTCAAT TAGAAATTAATCCAAATTTACGA GCTGAAAAATTTCTATCTTTCA GTATTGTCAATTAGCTGATTATT TATATAAAAAATTAATAATCTTG TAAAAATCAATTAA (配列番号9)
ブフネラ・アフィディコラ (<i>Buchnera aphidicola</i>)株 Ua (ウロレウコン・アンブロシエ (<i>Uroleucon ambrosiae</i>))	アブラムシ類 (アブラムシ上科 (Aphidoidea))	バクテリオサイト	ATGATACTAAATAAATATAAAAA ATTTATTCCTTTAAAAAGATACG GACAAAATTTCTTGTAATAGA GAAATAATCAAAAATATTCAA AATAATTAATCCTAAAAAACGC AAACATTATTAGAAATTGGACCG GGTTTAGGTGCGTTAACAAAAC CTATTTGTGAATTTTAAATGAA

10

20

30

40

【 0 1 0 5】

50

【表 1 4】

			CTTATCGTCATTGAAATAGATCC TAATATATTATCTTTTTAAAGAA ATGTATATTTTTGATAAATTAAA AATATATTGTCATAATGCTTTAG ATTTTAATTATAAAAAATATATTCT ATAAAAAAGTCAATTAATTCGT ATTTTGGAAATTTACCATATAA TATTTCTACATCTTTAATAATATA TTTATTTGGAATATTGATATTAT TCAAGATATGAATTTTATGTTAC AACAAGAAGTGGCTAAAAGATT AGTTGCTATTCCTGGTGAAAAA CTTTATGGTCGTTTAAGTATTAT ATCTCAATATTATTGAATATTAA AATATTATTACATATTCGACCTG AAAATTTTCAACCTATTCCTAAA GTTAATTCAATGTTTGTAAATTT AACTCCGCATATTCATTCTCCTT ATTTTGTTTATGATATTAATTTAT TAACTAGTATTACAAAACATGCT TTTCAACATAGAAGAAAAATATT GCGTCATAGTTTAAGAAATTTT TTTCTGAGCAAGATTTAATTCAT TTAGAAATTAATCCAAATTTAAG AGCTGAAAATGTTTCTATTATTC AATATTGTCAATTGGCTAATAAT TTATATAAAAAACATAAACAGTT TATTAATAATTAA (配列番号10)	10
ブフネラ・アフィディコラ (<i>Buchnera aphidicola</i>) (ダイズアブラムシ (<i>Aphis glycines</i>))	アブラムシ類 (アブラムシ上科 (Aphidoidea))	バクテリオサイト	ATGAAAAAGCATATTCCTATAAA AAAATTTAGTCAAAATTTTCTTG TAGATTTGAGTGTGATTAAAAAA ATAATTAAATTTATTAATCCGCA GTTAAATGAAATATTGGTTGAAA TTGGACCGGGATTAGCTGCTAT CACTCGACCTATTTGTGATTTGA TAGATCATTTAATTGTGATTGAA ATTGATAAAATTTTATTAGATAG ATTAACAGTTCTCATTTTATT CAAAATTAACAGTATATCATCAA	20
				30
				40

【0 1 0 6】

【表 1 5】

			GATGCTTTAGCATTTGATTACAT AAAGTTATTTAATAAAAAAATA AATTAGTTCGAATTTTGGTAAT TTACCATATCATGTTTCTACGTC TTTAATATTGCATTTATTTAAAAG AATTAATATTATTAAGATATGA ATTTTATGCTACAAAAAGAAGTT GCTGAACGTTTAATTGCAACTC CAGGTAGTAAATTATATGGTCGT TTAAGTATTATTTCTCAATATTAT TGTAATATAAAAGTTTATTGCA TGTGTCTTCAAATGTTTAAAC CAGTTCCTAAAGTAGAATCAATT TTTCTTAATTTGACACCTTATAC TGATTATTTCCCTTATTTACTTA TAATGTAAACGTTCTTAGTTATA TTACAAATTTAGCTTTTCAAAAA AGAAGAAAAATATTACGTCATAG TTTAGGTAAAATATTTCTGAAA AAGTTTTATAAAATTAAATATTA ATCCCAAATTAAGACCTGAGAAT ATTTCTATATTACAATATTGTCA GTTATCTAATTATATGATAGAAA ATAATATTCATCAGGAACATGTT TGTATTTAA (配列番号11)	10
アンナディア・ピニコラ (<i>Annandia pinicola</i>)	(ネアブラムシ科 (Phylloxeroidea))	バクテリオサイト	AGATTGAACGCTGGCGGCATGC CTTACACATGCAAGTCGAACGG TAACAGGTCTTCGGACGCTGAC GAGTGGCGAACGGGTGAGTAAT ACATCGGAACGTGCCCAGTCGT GGGGGATAACTACTCGAAAGAG TAGCTAATACCGCATACGATCT GAGGATGAAAGCGGGGGACCT TCGGGCCTCGCGCGATTGGAG CGGCCGATGGCAGATTAGGTAG TTGGTGGGATAAAAGCTTACCA AGCCGACGATCTGTAGCTGGTC TGAGAGGACGACCAGCCACACT GGAAGTGGATACGGTCCAGAC	20
				30
				40

【 0 1 0 7 】

【表 1 6】

			TCTTACGGGAGGCAGCAGTGG GGAATATTGCACAATGGGCGCA AGCCTGATGCAGCTATGTCGCG TGTATGAAGAAGACCTTAGGGT TGTAAGTACTTTCGATAGCATA AGAAGATAATGAGACTAATAATT TTATTGTCTGACGTTAGCTATAG AAGAAGCACCGGCTAACTCCGT GCCAGCAGCCGCGGTAATACG GGGGGTGCTAGCGTTAATCGGA ATTACTGGGCGTAAAGAGCATG TAGGTGGTTTATTAAGTCAGATG TGAAATCCCTGGACTTAATCTAG GAACTGCATTTGAACTAATAG GCTAGAGTTTCGTAGAGGGAGG TAGAATTCTAGGTGTAGCGGTG AAATGCATAGATATCTAGAGGA ATATCAGTGGCGAAGGCGACCT TCTGGACGATAACTGACGCTAA AATGCGAAAGCATGGGTAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAG TCCATGCTGTAAACGATGTCGA CTAAGAGGTTGGAGGTATAACT TTTAATCTCTGTAGCTAACGCGT TAAGTCGACCGCCTGGGGAGTA CGGTCGCAAGGCTAAACTCAA ATGAATTGACGGGGGCGCTGCAC AAGCGGTGGAGCATGTGGTTTA ATTCGATGCAACGCGTAAACC TTACCTGGTCTTGACATCCACA GAATTTTACAGAAATGTAGAAGT GCAATTTGAACTGTGAGACAGG TGCTGCATGGCTGTCGTCAGCT CGTGTTGTGAAATGTTGGGTTA AGTCCCGCAACGAGCGCAACC CTTGTCCTTTGTTACCATAAGAT TTAAGGAACTCAAAGGAGACTG CCGGTGATAAACTGGAGGAAGG CGGGGACGACGTCAAGTCATCA TGGCCCTTATGACCAGGGCTAC
--	--	--	--

10

20

30

40

【0 1 0 8】

【 0 1 0 9 】

			ACACGTGCTACAATGGCATATA CAAAGAGATGCAATATTGCGAA ATAAAGCCAATCTTATAAAATAT GTCCTAGTTTCGGACTGGAGTCT GCAACTCGACTCCACGAAGTCG GAATCGCTAGTAATCGTGGATC AGCATGCCACGGTGAATATGTT TCCAGGCCCTTGACACACCGCC CGTCACACCATGGAAGTGGATT GCAAAAGAAGTAAGAAAATTAA CCTTCTTAACAAGGAAATAACTT ACCACTTTGTGACTCATAACTG GGGTGA (配列番号12)
モラネラ (<i>Moranella endobia</i>)	(カイガラムシ上科 (Coccoidea))	バクテリオサイト	TCTTTTGGTAAGGAGGTGATC CAACCGCAGGTTCCCTACGGT TACCTTGTTACGACTTCACCCCA GTCATGAATCACAAAGTGGTAA GCGCCCTCCTAAAAGGTTAGGC TACCTACTTCTTTTGCAACCCAC TTCCATGGTGTGACGGGCGGTG TGTACAAGGCCCGGGAACGTAT TCACCGTGGCATTCTGATCCAC GATTACTAGCGATTCCCTACTTCA TGGAGTCGAGTTGCAGACTCCA ATCCGGACTACGACGCACTTTA TGAGGTCCGCTAACTCTCGCGA GCTTGCTTCTCTTTGTATGCGC CATTGTAGCACGTGTGTAGCCC TACTCGTAAGGGCCATGATGAC TTGACGTCATCCCCACCTTCCT CCGGTTTATCACCGGCAGTCTC CTTTGAGTTCCCGACCGAATCG CTGGCAAAAAGGATAAGGGTT GCGCTCGTTGCGGGACTTAACC CAACATTTACAACACGAGCTG ACGACAGCCATGCAGCACCTGT CTCAGAGTTCCCGAAGGTACCA AAACATCTCTGCTAAGTTCTCTG GATGTCAAGAGTAGGTAAGGTT

40

【表 18】

		CTTCGCGTTGCATCGAATTAAA CCACATGCTCCACCGCTTGTGC GGGCCCCCGTCAATTCATTTGA GTTTTAACCTTGCGGCGTACT CCCCAGGCGGTGATTTAACGC GTAACTACGAAAGCCACAGTT CAAGACCACAGCTTTCAAATCG ACATAGTTTACGGCGTGGAATA CCAGGGTATCTAATCCTGTTTG CTCCCCACGCTTTCGTACCTGA GCGTCAGTATTCGTCCAGGGGG CCGCCTTCGCCACTGGTATTCC TCCAGATATCTACACATTTACC GCTACACCTGGAATTCTACCCC CCTCTACGAGACTCTAGCCTAT CAGTTTCAAATGCAGTTCCTAG GTAAAGCCCAGGGATTTACAT CTGACTTAATAAACCGCCTACG TACTCTTACGCCCAGTAATTCC GATTAACGCTTGACCCCTCCGT ATTACCGCGGCTGCTGGCACG GAGTTAGCCGGTGCTTCTTG TAGGTAACGTCAATCAATAACC GTATTAAGGATATTGCCTTCCTC CCTACTGAAAGTGCTTTACAAC CCGAAGGCCTTCTTCACACAAG CGGCATGGCTGCATCAGGGTTT CCCCATTGTGCAATATTCCC ACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTC TGGACCGTGTCTCAGTTCAGT GTGGCTGGTCATCCTCTCAGAC CAGCTAGGGATCGTCGCCTAGG TAAGCTATTACCTCACCTACTAG CTAATCCCATCTGGGTTCTCT GAAGGTGTGAGGCCAAAAGGTC CCCCACTTTGGTCTTACGACATT ATGCGGTATTAGCTACCGTTTC CAGCAGTTATCCCCCTCCATCA GGCAGATCCCCAGACTTTACTC ACCCGTTGCTGCTCGCCGGCA
--	--	---

10

20

30

40

【0 1 1 0】

【表 19】

			AAAAAGTAACTTTTTCCGTTG CCGCTCAACTTGCATGTGTTAG GCCTGCCGCCAGCGTTCAATCT GAGCCATGATCAAACCTTCAAT TAAA (配列番号13)
イシカワエラ (<i>Ishikawaella capsulata</i>) Mpkobe	(カメムシ亜目 (Heteroptera))	バクテリオサイト	AAATTGAAGAGTTTGATCATGG CTCAGATTGAACGCTAGCGGCA AGCTTAACACATGCAAGTCGAA CGGTAACAGAAAAAGCTTGCT TTTTGCTGACGAGTGGCGGAC GGGTGAGTAATGTCTGGGGATC TACCTAATGGCGGGGATAACT ACTGGAACGGTAGCTAATACC GCATAATGTTGTAAAACCAAAGT GGGGGACCTTATGGCCTCACAC CATTAGATGAACCTAGATGGGA TTAGCTTGTAGGTGGGGTAAAG GCTCACCTAGGCAACGATCCCT AGCTGGTCTGAGAGGATGACCA GCCACACTGGAAGTGAAGACG GTCCAGACTCCTACGGGAGGCA GCAGTGGGGAATCTTGCACAAT GGGCGCAAGCCTGATGCAGCT ATGTCGCGTGTATGAAGAAGGC CTTAGGGTTGTAAAGTACTTTCA TCGGGGAAGAAGGATATGAGCC TAATATTCTCATATATTGACGTT ACCTGCAGAAGAAGCACCGGCT AACTCCGTGCCAGCAGCCGCG GTAACACGGAGGGTGGGAGCG TTAATCGGAATTACTGGGCGTA AAGAGCACGTAGGTGGTTTATT AAGTCATATGTGAAATCCCTGG GCTTAACCTAGGAACTGCATGT GAAACTGATAAACTAGAGTTTC GTAGAGGGAGGTGGAATTCCAG GTGTAGCGGTGAAATGCGTAGA TATCTGGAGGAATATCAGAGGC GAAGGCGACCTTCTGGACGAAA

10

20

30

40

【0111】

50

【表 2 0】

			ACTGACACTCAGGTGCGAAAGC GTGGGGAGCAAACAGGATTAGA TACCCTGGTAGTCCACGCTGTA AACAAATGTCGACTAAAAAACTGT GAGCTTGACTTGTTGGTTTTGTGTA GCTAACGCATTAAGTCGACCGC CTGGGGAGTACGGCCGCAAGG TTAAAACTCAAATGAATTGACGG GGGTCCGCACAAGCGGTGGAG CATGTGGTTTAATTGATGCAAC GCGAAAAACCTTACCTGGTCTT GACATCCAGCGAATTATATAGA AATATATAAGTGCCTTTCGGGG AACTCTGAGACGCTGCATGGCT GTCGTCAGCTCGTGTGTGAAA TGTTGGGTTAAGTCCCGCAACG AGCGCCCTTATCCTCTGTTGCC AGCGGCATGGCCGGGAACCTCA GAGGAGACTGCCAGTATTAAC TGGAGGAAGGTGGGGATGACG TCAAGTCATCATGGCCCTTATG ACCAGGGCTACACACGTGCTAC AATGGTGTATACAAAGAGAAGC AATCTCGCAAGAGTAAGCAAAA CTCAAAAAGTACATCGTAGTTC GGATTAGAGTCTGCAACTCGAC TCTATGAAGTAGGAATCGCTAG TAATCGTGGATCAGAATGCCAC GGTGAATACGTTCTCTGGCCTT GTACACACCGCCCGTCACACCA TGGGAGTAAGTTGCAAAAAGAAG TAGGTAGCTTAACCTTTATAGGA GGGCGCTTACCACTTTGTGATT TATGACTGGGGTGAAGTCGTAA CAAGGTAAGTGTAGGGGAACCT GTGGTTGGATTACCTCCTTA (配列番号14)
バウマンニア・シカデリニコラ (<i>Baumannia cicadellinicola</i>)	ヨコバイ (オオヨコバイ亜科 (Cicadellinae))	バクテリオサイト	TTCAATTGAAGAGTTTGATCATG GCTCAGATTGAACGCTGGCGGT AAGCTTAACACATGCAAGTCGA

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

50

【表 2 1】

			GCGGCATCGGAAAGTAAATTAA TTACTTTGCCGGCAAGCGGCGA ACGGGTGAGTAATATCTGGGGA TCTACCTTATGGAGAGGGATAA CTATTGAAACGATAGCTAACA CCGCATAATGTCGTCAGACCAA AATGGGGGACCTAATTAGGCC TCATGCCATAAGATGAACCCAG ATGAGATTAGCTAGTAGGTGAG ATAATAGCTCACCTAGGCAACG ATCTCTAGTTGGTCTGAGAGGA TGACCAGCCACACTGGAAGTGA GACACGGTCCAGACTCCTACGG GAGGCAGCAGTGGGGAATCTT GCACAATGGGGGAAACCCTGAT GCAGCTATACCGCGTGTGTGAA GAAGGCCTTCGGGTTGTAAAGC ACTTTCAGCGGGGAAGAAAATG AAGTTACTAATAAATTGTCAA TTGACGTTACCCGCAAAAGAAG CACCGGCTAACTCCGTGCCAGC AGCCGCGGTAAGACGGAGGGT GCAAGCGTTAATCGGAATTACT GGGCGTAAAGCGTATGTAGGC GGTTTATTTAGTCAGGTGTGAAA GCCCTAGGCTTAACCTAGGAAT TGCATTTGAAACTGGTAAGCTA GAGTCTCGTAGAGGGGGGAG AATTCCAGGTGTAGCGGTGAAA TGCGTAGAGATCTGGAAGAATA CCAGTGGCGAAGGCGCCCCC TGGACGAAAACGACGCTCAAG TACGAAAGCGTGGGGAGCAAAC AGGATTAGATACCCTGGTAGTC CACGCTGTAAACGATGTCGATT TGAAGGTTGTAGCCTTGAGCTA TAGCTTTCGAAGCTAACGCATTA AATCGACCGCCTGGGGAGTAC GACCGCAAGGTTAAACTCAAA TGAATTGACGGGGGCCGCAC
--	--	--	---

10

20

30

40

【0 1 1 3】

【表 2 2】

			AAGCGGTGGAGCATGTGGTTTA ATTGATACAACGCGAAAAACC TTACCTACTCTTGACATCCAGAG TATAAAGCAGAAAAGCTTTAGTG CCTTCGGGAACCTCTGAGACAGG TGCTGCATGGCTGTCTGTCAGCT CGTGTTGTGAAATGTTGGGTTA AGTCCCGCAACGAGCGCAACC CTTATCCTTTGTTGCCAACGATT AAGTCGGGAACCTCAAAGGAGAC TGCCGGTGATAAACCGGAGGAA GGTGAGGATAACGTCAAGTCAT CATGGCCCTTACGAGTAGGGCT ACACACGTGCTACAATGGTGCA TACAAAGAGAAGCAATCTCGTA AGAGTTAGCAAACCTCATAAAG TGCATCGTAGTCCGGATTAGAG TCTGCAACTCGACTCTATGAAG TCGGAATCGCTAGTAATCGTGG ATCAGAATGCCACGGTGAATAC GTTCCCGGGCCTTGTACACACC GCCCCGCACACCATGGGAGTGT ATTGCAAAAGAAGTTAGTAGCTT AACTCATAATACGAGAGGGCGC TTACCACTTTGTGATTCATAACT GGGGTGAAGTCGTAACAAGGTA ACCGTAGGGGAACCTGCCGTT GGATCACCTCCTTACACTAAA (配列番号15)	10
ソダリス様 (<i>Sodalis like</i>)	ケブカヒメヘリ カメムシ (<i>Rhopalus sapporensis</i>)	広範な 組織向性	ATTGAACGCTGGCGGCAGGCCT AACACATGCAAGTCGAGCGGCA GCGGGAAGAAGCTTGCTTCTTT GCCGGCGAGCGGCGGACGGGT GAGTAATGTCTGGGGATCTGCC CGATGGAGGGGGATAACTACTG GAAACGGTAGCTAATACCGCAT AACGTCGCAAGACCAAAGTGGG GGACCTTCGGGCCTCACACCAT CGGATGAACCCAGGTGGGATTA GCTAGTAGGTGGGGTAATGGCT	20
				30
				40

【0 1 1 4】

【表 2 3】

			CACCTAGGCGACGATCCCTAGC TGGTCTGAGAGGATGACCAGTC ACACTGGAAGTGAACACGGTC CAGACTCCTACGGGAGGCAGC AGTGGGGAATATTGCACAATGG GGGAAACCTGATGCAGCCATG CCGCGTGTGTGAAGAAGGCCTT CGGGTTGTAAAGCACTTTCAGC GGGGAGGAAGGCGATGGCGTT AATAGCGCTATCGATTGACGTT ACCCGCAGAAGAAGCACCGGC TAACTCCGTGCCAGCAGCCGCG GTAATACGGAGGGTGCAGCG TTAATCGGAATTACTGGGCGTA AAGCGTACGCAGGCGGTCTGTT AAGTCAGATGTGAAATCCCGG GCTCAACCTGGGAAGTGCATTT GAAACTGGCAGGCTAGAGTCTC GTAGAGGGGGGTAGAATTCCAG GTGTAGCGGTGAAATGCGTAGA GATCTGGAGGAATACCGGTGGC GAAGGCGGCCCCCTGGACGAA GACTGACGCTCAGGTACGAAAG CGTGGGAGCAAACAGGATTAG ATACCCTGGTAGTCCACGCTGT AAACGATGTCGATTTGAAGGTT GTGGCCTTGAGCCGTGGCTTTC GGAGCTAACGTGTTAAATCGAC CGCCTGGGGAGTACGGCCGCA AGGTAAACTCAAATGAATTGA CGGGGGCCCGCACAAGCGGTG GAGCATGTGGTTTAATTGATG CAACGCGAAGAACCTTACCTAC TCTTGACATCCAGAGAACTTGG CAGAGATGCTTTGGTGCCTTCG GGAAGTCTGAGACAGGTGCTGC ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTT GTGAAATGTTGGGTTAAGTCCC GCAACGAGCGCAACCCTTATCC TTTATTGCCAGCGATTGCGTGC
--	--	--	--

10

20

30

40

【0 1 1 5】

【表 2 4】

			GGAAGCTCAAAGGAGACTGCCG GTGATAAACCGGAGGAAGGTG GGGATGACGTCAAGTCATCATG GCCCTTACGAGTAGGGCTACAC ACGTGCTACAATGGCGCATACA AAGAGAAGCGATCTCGCGAGAG TCAGCGGACCTCATAAAGTGCG TCGTAGTCCGGATTGGAGTCTG CAACTCGACTCCATGAAGTCGG AATCGCTAGTAATCGTGGATCA GAATGCCACGGTGAATACGTTT CCGGGCCCTTGTACACACCGCCC GTCACACCATGGGAGTGGGTTG CAAAAGAAGTAGGTAGCTTAAC CTTCGGGAGGGCGCTTACCACT TTGTGATTCATGACTGGGGTG (配列番号16)
ハルティギア・ピニコラ (<i>Hartigia pinicola</i>)	マツカサアブラムシ	バクテリオサイト	AGATTTAACGCTGGCGGCAGGC CTAACACATGCAAGTCGAGCGG TACCAGAAGAAGCTTGCTTCTT GCTGACGAGCGGCGGACGGGT GAGTAATGTATGGGGATCTGCC CGACAGAGGGGGATAACTATTG GAAACGGTAGCTAATACCGCAT AATCTCTGAGGAGCAAAGCAGG GGAAGTTCGGTCCTTGCGCTAT CGGATGAACCCATATGGGATTA GCTAGTAGGTGAGGTAATGGCT CCCCTAGGCAACGATCCCTAGC TGGTCTGAGAGGATGATCAGCC AACTGGGACTGAGACACGGC CCAGACTCCTACGGGAGGCAG CAGTGGGGAATATTGCACAATG GGCGAAAGCCTGATGCAGCCAT GCCGCGTGTATGAAGAAGGCTT TAGGGTTGTAAAGTACTTTCAGT CGAGAGGAAAACATTGATGCTA ATATCATCAATTATTGACGTTTC CGACAGAAGAAGCACCGGCTAA CTCCGTGCCAGCAGCCGCGGT

10

20

30

40

【0116】

【表 2 5】

			AATACGGAGGGTGCAAGCGTTA ATCGGAATTACTGGGCGTAAAG CGCACGCAGGCGGTAAATTAAG TTAGATGTGAAAGCCCCGGGCT TAACCCAGGAATAGCATATAAAA CTGGTCAACTAGAGTATTGTAG AGGGGGGTAGAATTCCATGTGT AGCGGTGAAATGCGTAGAGATG TGGAGGAATACCAGTGGCGAAG GCGGCCCCCTGGACAAAACTG ACGCTCAAATGCGAAAGCGTGG GGAGCAAACAGGATTAGATACC CTGGTAGTCCATGCTGTAAACG ATGTCGATTTGGAGGTTGTTCC CTTGAGGAGTAGCTTCCGTAGC TAACGCGTTAAATCGACCGCCT GGGGGAGTACGACTGCAAGGT TAAACTCAAATGAATTGACGG GGGCCCCGCACAAGCGGTGGAG CATGTGGTTTAATTGATGCAAC GCGAAAAACCTTACCTACTCTT GACATCCAGATAATTTAGCAGA AATGCTTTAGTACCTTCGGGAA ATCTGAGACAGGTGCTGCATGG CTGTCGTCAGCTCGTGTGTGA AATGTTGGGTAAAGTCCCGCAA CGAGCGCAACCCCTATCCTTTG TTGCCAGCGATTAGGTCGGGAA CTCAAAGGAGACTGCCGGTGAT AAACCGGAGGAAGGTGGGGAT GACGTCAAGTCATCATGGCCCT TACGAGTAGGGCTACACACGTG CTACAATGGCATATACAAAGGG AAGCAACCTCGCGAGAGCAAGC GAAACTCATAAATTATGTCGTAG TTCAGATTGGAGTCTGCAACTC GACTCCATGAAGTCGGAATCGC TAGTAATCGTAGATCAGAATGCT ACGGTGAATACGTTCCCGGGCC TTGTACACACCGCCCGTCACAC
--	--	--	--

10

20

30

40

【0 1 1 7】

【表 2 6】

			CATGGGAGTGGGTTGCAAAAGA AGTAGGTAACCTTAACCTTATGGA AAGCGCTTACCACTTTGTGATTC ATAACTGGGGTG (配列番号17)
ウィグルスウォーチア・ グロッシニディア (<i>Wigglesworthia glossinidia</i>)	ツェツェバエ (双翅目 (Diptera); ツェツェバエ科 (Glossinidae))	バクテリオサイト	
ベータプロテオバクテリア			
トレンブラヤ・フェナコラ (<i>Tremblaya phenacola</i>)	キュウコン コナカイガラムシ (<i>Phenacoccus avenae</i>) (TPPAVE).	バクテリオーム	AGGTAATCCAGCCACACCTTCC AGTACGGCTACCTTGTACGAC TTCACCCAGTCACAACCCTTA CCTTCGGAAGTGCCTCCTCAC AACTCAAACCACGAAACACTTTT AAATCAGGTTGAGAGAGGTTAG GCCTGTTACTTCTGGCAAGAAT TATTTCCATGGTGTGACGGGCG GTGTGTACAAGACCCGAGAACA TATTCACCGTGGCATGCTGATC CACGATTACTAGCAATTCCAAC TCATGCACTCGAGTTTCAGAGT ACAATCCGAAGTGAAGCCGGCT TTGTGAGATTAGCTCCCTTTTGC AAGTTGGCAACTCTTTGGTCCG GCCATTGTATGATGTGTGAAGC CCCACCCATAAAGGCCATGAGG ACTTGACGTCATCCCCACCTTC CTCCAACCTTATCGCTGGCAGTC TCTTTAAGGTAAGTGAATCC AGTAGCAATTAAGACAGGGGT TGCGCTCGTTACAGGACTTAAC CCAACATCTCAGCAGACGAGCT GACGACAGCCATGCAGCACCTG TGCACTAATTCTCTTTCAAGCAC TCCCGCTTCTCAACAGGATCTT AGCCATATCAAAGGTAGGTAAG GTTTTTCGCGTTGCATCGAATTA ATCCACATCATCCACTGCTTGT GCGGGTCCCCGTCAATTCCTTT

10

20

30

40

【 0 1 1 8 】

50

【表 2 7】

		GAGTTTTAACCTTGCGCCGTA CTCCCCAGGCGGTCGACTTGTG CGTTAGCTGCACCACTGAAAAG GAAAAGTGCCAATGGTTAGTC AACATCGTTTAGGGCATGGA ACTGAGGTATCTAATCCTGTTT GCTCCCCATGCTTTAGTGTCTG AGCGTCAGTAACGAACCAGGAG GCTGCCTACGCTTTCGGTATTC CTCCACATCTCTACACATTTAC TGCTACATGCGGAATTCTACCT CCCCCTCTCGTACTCCAGCCTG CCAGTAACTGCCGCATTCTGAG GTTAAGCCTCAGCCTTTCACAG CAATCTTAACAGGCAGCCTGCA CACCCTTTACGCCAATAAATCT GATTAACGCTCGCACCCCTACGT ATTACCGCGGCTGCTGGCACGT AGTTTGCCGGTGCTTATTCTTTC GGTACAGTCACACCACCAAATT GTTAGTTGGGTGGCTTCTTTC CGAACAAAAGTGCTTTACAACC CAAAGGCCTTCTTCACACACGC GGCATTGCTGGATCAGGCTTCC GCCATTGTCCAAGATTCCCTCA CTGCTGCCTTCCTCAGAAGTCT GGGCGGTGTCTCAGTCCCAGTG TGGCTGGCCGTCTCTCAGACC AGCTACCGATCATTGCCTTGGG AAGCCATTACCTTTCCAACAAG CTAATCAGACATCAGCCAATCT CAGAGCGCAAGGCAATTGGTCC CCTGCTTTCATTCTGCTTGGTAG AGAACTTTATGCGGTATTAATTA GGCTTTCACCTAGCTGTCCCCC ACTCTGAGGCATGTTCTGATGC ATTACTCACCCTTTGCCACTTG CCACCAAGCCTAAGCCCGTGTT GCCGTTGACTTGTCATGTGTAA
--	--	--

10

20

30

40

【0 1 1 9】

【表 2 8】

			GGCATGCCGCTAGCGTTCATC TGAGCCAGGATCAAACCTCT (配列番号18)
トレンブラヤ・プリンセプス (<i>Tremblaya princeps</i>)	カンキツ類 コナカイガラムシ、 プラノコッカス・シトリ (<i>Planococcus citri</i>)	バクテリオーム	AGAGTTTGATCCTGGCTCAGAT TGAACGCTAGCGGCATGCATTA CACATGCAAGTCGTACGGCAGC ACGGGCTTAGGCCTGGTGGCG AGTGGCGAACGGGTGAGTAAC GCCTCGGAACGTGCCTTGTAGT GGGGGATAGCCTGGCGAAAGC CAGATTAATACCGCATGAAGCC GCACAGCATGCGCGGTGAAAGT GGGGGATTCTAGCCTCACGCTA CTGGATCGGCCGGGTCTGATT AGCTAGTTGGCGGGGTAATGGC CCACCAAGGCTTAGATCAGTAG CTGGTCTGAGAGGACGATCAGC CACACTGGGACTGAGACACGG CCCAGACTCCTACGGGAGGCA GCAGTGGGGAATCTTGACAAT GGGCGCAAGCCTGATCCAGCA ATGCCGCGTGTGTGAAGAAGGC CTTCGGGTCGTAAAGCACTTTT GTTCCGGGATGAAGGGGGGCGT GCAAACACCATGCCCTCTTGAC GATACCGAAAGAATAAGCACCG GCTAACTACGTGCCAGCAGCCG CGGTAATACGTAGGGTGCGAGC GTTAATCGGAATCACTGGGCGT AAAGGGTGCGCGGTGGTTTG CCAAGACCCCTGTAAAATCCTA CGGCCCAACCGTAGTGCTGCG GAGGTTACTGGTAAGCTTGAGT ATGGCAGAGGGGGGTAGAATTC CAGGTGTAGCGGTGAAATGCGT AGATATCTGGAGGAATACCGAA GGCGAAGGCAACCCCTGGGC CATCACTGACACTGAGGCACGA AAGCGTGGGGAGCAAACAGGA TTAGATACCCTGGTAGTCCACG

10

20

30

40

【 0 1 2 0 】

50

【表 2 9】

			CCCTAAACCATGTCGACTAGTT GTCGGGGGGAGCCCTTTTCCT CGGTGACGAAGCTAACGCATGA AGTCGACCGCCTGGGGAGTAC GACCGCAAGGTTAAACTCAAA GGAATTGACGGGGACCCGCAC AAGCGGTGGATGATGTGGATTA ATTCGATGCAACGCGAAAAACC TTACCTACCCTTGACATGGCGG AGATTCTGCCGAGAGGCGGAA GTGCTCGAAAGAGAATCCGTGC ACAGGTGCTGCATGGCTGTCGT CAGCTCGTGTCTGAGATGTTG GGTTAAGTCCCATAACGAGCGC AACCCCGTCTTTAGTTGCTAC CACTGGGGCACTCTATAGAGAC TGCCGGTGATAAACCGGAGGAA GGTGGGGACGACGTCAAGTCAT CATGGCCTTTATGGGTAGGGCT TCACACGTCATACAATGGCTGG AGCAAAGGGTCGCCAACTCGAG AGAGGGAGCTAATCCCACAAAC CCAGCCCCAGTTCGGATTGCAC TCTGCAACTCGAGTGCATGAAG TCGGAATCGCTAGTAATCGTGG ATCAGCATGCCACGGTGAATAC GTTCTCGGGTCTTGACACACC GCCCCTCACACCATGGGAGTAA GCCGCATCAGAAGCAGCCTCCC TAACCCTATGCTGGGAAGGAGG CTGCGAAGGTGGGCTCTATGAC TGGGGTGAAGTCGTAACAAGGT AGCCGTACCGGAAGGTGCGGC TGGATTACCT (配列番号19)	10
				20
				30
				40
ビダニア(Vidania)		バクテリオーム		
ナスイア・デルトケパリニコラ (<i>Nasuia deltocephalinicola</i>)	伝染性昆虫宿主、 ヨツテンヨコバイ (<i>Macrosteles quadripunctulatus</i>)	バクテリオーム	AGTTTAATCCTGGCTCAGATTTA ACGCTTGCGACATGCCTAACAC ATGCAAGTTGAACGTTGAAAATA	

【0 1 2 1】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

	(半翅目(Hemiptera): オオヨコバイ科 (Cicadellidae))	TTTCAAAGTAGCGTATAGGTGA GTATAACATTTAAACATACCTTA AAGTTCGGAATACCCCGATGAA AATCGGTATAATACCGTATAAAA GTATTTAAGAATTAAGCGGGG AAAACCTCGTGCTATAAGATTGT TAAATGCCTGATTAGTTTGTGG TTTTTAAGGTAAAAGCTTACCAA GACTTTGATCAGTAGCTATTCTG TGAGGATGTATAGCCACATTGG GATTGAAATAATGCCCAAACCT CTACGGAGGGCAGCAGTGGGG AATATTGGACAATGAGCGAAAG CTTGATCCAGCAATGTCGCGTG TGCGATTAAGGGAAACTGTAAA GCACTTTTTTTTAAGAATAAGAA ATTTTAATTAATAATTAATAATTT TGAATGTATTAAGAATAAGTA CCGACTAATCACGTGCCAGCAG TCGCGGTAATACGTGGGGTGC GAGCGTTAATCGGATTATTGG GCGTAAAGTGTATTCAGGCTGC TTAAAAAGATTTATATTAATATT TAAATTAATTTAAAAAATGTATA AATTACTATTAAGCTAGAGTTTA GTATAAGAAAAAAGAATTTTATG TGTAGCAGTGAAATGCGTTGAT ATATAAGGAACGCCGAAAGCG AAAGCATTTTTCTGTAATAGAAC TGACGCTTATATACGAAAGCGT GGGTAGCAAACAGGATTAGATA CCCTGGTAGTCCACGCCCTAAA CTATGTCAATTAAGTATTAGAAT TTTTTTTAGTGGTGTAGCTAACG CGTTAAATTGACCGCCTGGGTA TTACGATCGCAAGATTAAACTC AAAGGAATTGACGGGGACCAGC ACAAGCGGTGGATGATGTGGAT TAATTCGATGATACGCGAAAAA CCTTACCTGCCCTTGACATGGT
--	--	---

10

20

30

40

【0 1 2 2】

【 0 1 2 3 】

			TAGAATTTTATTGAAAAATAAAA GTGCTTGGAAAAGAGCTAACAC ACAGGTGCTGCATGGCTGTCGT CAGCTCGTGTCTGAGATGTTG GGTTAAGTCCCGCAACGAGCGC AACCCCTACTCTTAGTTGCTAAT TAAAGAACTTTAAGAGAACAGCT AACAAATAAGTTTAGAGGAAGGA GGGGATGACTTCAAGTCCTCAT GGCCCTTATGGGCAGGGCTTCA CACGTCATACAATGGTTAATACA AAAAGTTGCAATATCGTAAGATT GAGCTAATCTTTAAATTAATCT TAGTTCGGATTGTACTCTGCAA CTCGAGTACATGAAGTTGGAAT CGCTAGTAATCGCGGATCAGCA TGCCGCGGTGAATAGTTTAACT GGTCTTGACACACCGCCCGTC ACACCATGGAAATAAATCTTGTT TTAAATGAAGTAATATATTTTATC AAAACAGGTTTTGTAAACCGGGG TGAAGTCGTAACA (配列番号20)
ジンデリア・インセクティコラ (<i>Zinderia insecticola</i>) CARI	アワフキムシ、 クラストブテラ・ アリゾナナ (<i>Clastoptera</i> <i>arizonana</i>)	バクテリオサイト	ATATAAATAAGAGTTTGATCCTG GCTCAGATTGAACGCTAGCGGT ATGCTTTACACATGCAAGTCGA ACGACAATATTAAGCTTGCTTT AATATAAAGTGGCGAACGGGTG AGTAATATATCAAAACGTACCTT AAAGTGGGGGATAACTAATTGA AAAATTAGATAATACCGCATATT AATCTTAGGATGAAAATAGGAAT AATATCTTAGCTTTTAGATCGG TTGATATCTGATTAGCTAGTTGG TAGGGTAAATGCTTACCAAGGC AATGATCAGTAGCTGGTTTTAG CGAATGATCAGCCACACTGGAA CTGAGACACGGTCCAGACTTCT ACGGAAGGCAGCAGTGGGGAA TATTGGACAATGGGAGAAATCC

40

【表 3 2】

			TGATCCAGCAATACCGCGTGAG TGATGAAGGCCTTAGGGTCGTA AAACCTCTTTTGTAGGAAAGAAA TAATTTTAAATAATATTTAAAATT GATGACGGTACCTAAAGAATAA GCACCGGCTAACTACGTGCCAG CAGCCGCGGTAATACGTAGGGT GCAAGCGTTAATCGGAATTATT GGGCGTAAAGAGTGCGTAGGC TGTTATATAAGATAGATGTGAAA TACTTAAGCTTAACCTAAGAACT GCATTTATTACTGTTTAACTAGA GTTTATTAGAGAGAAGTGGAATT TTATGTGTAGCAGTGAAATGCG TAGATATATAAAGGAATATCGAT GGCGAAGGCAGCTTCTTGGAAT AATACTGACGCTGAGGCACGAA AGCGTGGGGAGCAAACAGGATT AGATACCCTGGTAGTCCACGCC CTAAACTATGTCTACTAGTTATT AAATTAATAAATAAATTTAGTAA CGTAGCTAACGCATTAAGTAGA CCGCCTGGGGAGTACGATCGC AAGATTAAAACTCAAAGGAATTG ACGGGGACCCGCACAAGCGGT GGATGATGTGGATTAATTCGAT GCAACACGAAAAACCTTACCTA CTCTTGACATGTTTGGAATTTA AAGAAATTTAAAAGTGCTTGAAA AAGAACC AAAACACAGGTGCTG CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGT CGTGAGATGTTGGGTTAAGTCC CGCAACGAGCGCAACCCTTGTT ATTATTTGCTAATAAAAAGAACT TTAATAAGACTGCCAATGACAAA TTGGAGGAAGGTGGGGATGAC GTCAAGTCCTCATGGCCCTTAT GAGTAGGGCTTCACACGTCATA CAATGATATATACAATGGGTAG CAAATTTGTGAAAATGAGCCAAT
--	--	--	--

10

20

30

40

【 0 1 2 4】

【表 3 3】

			CCTTAAAGTATATCTTAGTTCGG ATTGTAGTCTGCAACTCGACTA CATGAAGTTGGAATCGCTAGTA ATCGCGGATCAGCATGCCGCG GTGAATACGTTCTCGGGTCTTG TACACACCGCCCGTCACACCAT GGAAGTGATTTTTACCAGAAATT ATTTGTTTAACCTTTATTGGAAA AAAATAATTAAGGTAGAATTCAT GACTGGGGTGAAGTCGTAACAA GGTAGCAGTATCGGAAGGTGC GGCTGGATTACATTTTAAAT (配列番号21)
プロフテラ・アルマチュラ (<i>Proffella armatura</i>)	ディアフォリナ・キトリ (<i>Diaphorina citri</i>), アジアミカンキジラミ	バクテリオーム	
アルファプロテオバクテリア			
ホジキニア属 (<i>Hodgkinia</i>)	セミ ディケロプロクタ・ セミキンクタ (<i>Diceroprocta semicincta</i>)	バクテリオーム	AATGCTGGCGGCAGGCCTAACA CATGCAAGTCGAGCGGACAACG TTCAAACGTTGTTAGCGCGGAA CGGGTGAGTAATACGTGAGAAT CTACCCATCCCAACGTGATAAC ATAGTCAACACCATGTCAATAAC GTATGATTCCTGCAACAGGTAA AGATTTTATCGGGGATGGATGA GCTCACGCTAGATTAGCTAGTT GGTGAGATAAAAGCCCACCAAG GCCAAGATCTATAGCTGGTCTG GAAGGATGGACAGCCACATTGG GACTGAGACAAGGCCCAACCCCT CTAAGGAGGGCAGCAGTGAGG AATATTGGACAATGGGCGTAAG CCTGATCCAGCCATGCCGCATG AGTGATTGAAGGTCCAACGGAC TGTAACACTCTTTCTCCAGAGA TCATAAATGATAGTATCTGGTGA TATAAGCTCCGGCCAACCTCGT GCCAGCAGCCGCGTAATACG AGGGGAGCGAGTATTGTTCCGGT

10

20

30

40

【 0 1 2 5】

50

【表 3 4】

		TTTATTGGGCGTAAAGGGTGTG CAGGTTGCTAAGTAAGTTAACA AAAAAATCTTGAGATTCAACCTC ATAACGTTCCGGTTAATACTACTA AGCTCGAGCTTGGATAGAGACA AACGGAATTCCGAGTGTAGAGG TGAAATTCGTTGATACTTGGAG GAACACCAGAGGCGAAGGCGG TTTGTCATACCAAGCTGACACT GAAGACACGAAAGCATGGGGA GCAAACAGGATTAGATACCCTG GTAGTCCATGCCCTAAACGTTG AGTGCTAACAGTTCGATCAAGC CACATGCTATGATCCAGGATTG TACAGCTAACGCGTTAAGCACT CCGCCTGGGTATTACGACCGCA AGGTAAAACTCAAAGGAATTG ACGGAGACCCGCACAAGCGGT GGAGCATGTGGTTTAATTCGAA GCTACACGAAGAACCCTTACCAG CCCTTGACATACCATGGCCAAC CATCCTGGAAACAGGATGTTGT TCAAGTTAAACCCTTGAAATGCC AGGAACAGGTGCTGCATGGCTG TTGTCAGTTCGTGTCGTGAGAT GTATGGTTAAGTCCCAAAACGA ACACAACCCTCACCCATAGTTG CCATAAACACAATTGGGTTCTCT ATGGGTA CTGCTAACGTAAGTT AGAGGAAGGTGAGGACCACAA CAAGTCATCATGGCCCTTATGG GCTGGGCCACACACATGCTACA ATGGTGGTTACAAAGAGCCGCA ACGTTGTGAGACCGAGCAAATC TCCAAAGACCATCTCAGTCCGG ATTGTA CTGCTGCAACCCGAGTA CATGAAGTAGGAATCGCTAGTA ATCGTGGATCAGCATGCCACGG TGAATACGTTCTCGGGTCTTGT ACACGCCGCCCGTCACACCATG
--	--	--

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

【表 3 5】

			GGAGCTTCGCTCCGATCGAAGT CAAGTTACCCCTTGACCACATCTT GGCAAGTGACCGA (配列番号22)
ボルバキア属種 (<i>Wolbachia</i> sp.) wPip	カ クレクス・ キンケファシアトウス (<i>Culex</i> <i>quinquefasciatus</i>)	バクテリオーム	AAATTTGAGAGTTTGATCCTGG CTCAGAATGAACGCTGGCGGCA GGCCTAACACATGCAAGTCGAA CGGAGTTATATTGTAGCTTGCTA TGGTATAACTTAGTGCGCAGACG GGTGAGTAATGTATAGGAATCT ACCTAGTAGTACGGAATAATTGT TGGAAACGACAATAATACCGT ATACGCCCTACGGGGGAAAAAT TTATTGCTATTAGATGAGCCTAT ATTAGATTAGCTAGTTGGTGGG GTAATAGCCTACCAAGGTAATG ATCTATAGCTGATCTGAGAGGA TGATCAGCCACACTGGAAGTGA GATACGGTCCAGACTCCTACGG GAGGCAGCAGTGGGGAATATTG GACAATGGGCGAAAGCCTGATC CAGCCATGCCGCATGAGTGAAG AAGGCCCTTGGGTTGTAAAGCT CTTTTAGTGAGGAAGATAATGA CGGTAATCACAGAAGAAGTCCT GGCTAACTCCGTGCCAGCAGCC GCGGTAATACGGAGAGGGCTA GCGTTATTCGGAATTATTGGGC GTAAAGGGCGCGTAGGCTGGTT AATAAGTTAAAAGTGAAATCCCG AGGCTTAACCTTGGAATTGCTTT TAAACTATTAATCTAGAGATTG AAAGAGGATAGAGGAATTCCTG ATGTAGAGGTAAAATTCGTAAAT ATTAGGAGGAACACCAAGTGGCG AAGGCGTCTATCTGGTTCAAAT CTGACGCTGAAGCGCGAAGGC GTGGGGAGCAAACAGGATTAGA TACCCTGGTAGTCCACGCTGTA AACGATGAATGTAAATATGGG

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

【表 3 6】

			GAGTTTACTTTCTGTATTACAGC TAACGCGTTAAACATTCCGCCT GGGGACTACGGTCGCAAGATTA AAACTCAAAGGAATTGACGGGG ACCCGCACAAGCGGTGGAGCA TGTGGTTTAATTGATGCAACG CGAAAAACCTTACCACTTCTTGA CATGAAAATCATACCTATTGAA GGGATAGGGTCGGTTCGGCCG GATTTTACACAAGTGTTCATG GCTGTCGTCAGCTCGTGTCTG AGATGTTGGTTAAGTCCCGCA ACGAGCGCAACCCTCATCCTTA GTTGCCATCAGGTAATGCTGAG TACTTTAAGGAACTGCCAGTG ATAAGCTGGAGGAAGGTGGGG ATGATGTCAAGTCATCATGGCC TTTATGGAGTGGGCTACACACG TGCTACAATGGTGTCTACAATG GGCTGCAAGGTGCGCAAGCCT AAGCTAATCCCTAAAAGACATCT CAGTTCGGATTGTAAGTCTGCAA CTCGAGTACATGAAGTTGGAAT CGCTAGTAATCGTGGATCAGCA TGCCACGGTGAATACGTTCTCG GGTCTTGTACACACTGCCCGTC ACGCCATGGGAATTGGTTTCAC TCGAAGCTAATGGCCTAACCGC AAGGAAGGAGTTATTTAAAGTG GGATCAGTGAAGTGGGGTGAAGT CGTAACAAGGTAGCAGTAGGGG AATCTGCAGCTGGATTACCTCC TTA (配列番号23)
バクテロイデス門(Bacteroidetes)			
ウジヌラ・ディアスピディコラ (<i>Uzinura diaspidicola</i>)	マルカイガラムシ類	バクテリオサイト	AAAGGAGATATTCCAACCACAC CTTCCGGTACGGTTACCTTGTT ACGACTTAGCCCTAGTCATCAA GTTTACCTTAGGCAGACCACTG

10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

50

【表 3 7】

		AAGGATTACTGACTTCAGGTAC CCCCGACTCCCATGGCTTGACG GGCGGTGTGTACAAGGTTGAG AACATATTCACCGCGCCATTGC TGATGCGCGATTACTAGCGATT CCTGCTTCATAGAGTCGAATTG CAGACTCCAATCCGAAGTGA CTGGTTTTAGAGATTAGCTCCT GATCACCAGTGGCTGCCCTTT GTAACCAGCCATTGTAGCACGT GTGTAGCCCAAGGCATAGAGGC CATGATGATTTGACATCATCCCC ACCTTCCTCACAGTTTACACCG GCAGTTTTGTTAGAGTCCCCGG CTTTACCCGATGGCAACTAACA ATAGGGGTTGCGCTCGTTATAG GACTTAACCAAACACTTCACAG CACGAAGTGAAGACAACCATGC AGCACCTTGTAATACGTCGTATA GACTAAGCTGTTTCCAGCTTATT CGTAATACATTTAAGCCTTGGTA AGGTTCTCGCGTATCATCGAA TTAAACCACATGCTCCACCGCT TGTGCGAACCCCGTCAATTCC TTTGAGTTTCAATCTTGCGACTG TACTTCCCAGGTGGATCACTTAT CGCTTTCGCTAAGCCACTGAAT ATCGTTTTTCCAATAGCTAGTGA TCATCGTTTAGGGCGTGGACTA CCAGGGTATCTAATCCTGTTTG CTCCCCACGCTTTCGTGCACTG AGCGTCAGTAAAGATTTAGCAA CCTGCCTTCGCTATCGGTGTTT TGTATGATATCTATGCATTTAC CGCTACACCATACATTCCAGAT GCTCCAATCTTACTCAAGTTTAC CAGTATCAATAGCAATTTTACAG TTAAGCTGTAAGCTTTCCTACT GACTTAATAAACAGCCTACACA CCCTTTAAACCAATAAATCCGA
--	--	---

10

20

30

40

【 0 1 2 9 】

【表 3 8】

			ATAACGCTTGTGTCATCCGTATT GCCGCGGCTGCTGGCACGGAA TTAGCCGACACTTATTCGTATAG TACCTTCAATCTCCTATCACGTA AGATATTTTATTTCTATACAAAA GCAGTTTACAACCTAAAAGACC TTCATCCTGCACGCGACGTAGC TGGTTCAGAGTTTCCTCCATTGA CCAATATTCCTCACTGCTGCCT CCCGTAGGAGTCTGGTCCGTGT CTCAGTACCAGTGTGGAGGTAC ACCCTCTTAGGCCCCCTACTGA TCATAGTCTTGGTAGAGCCATTA CCTCACCAACTAATAATCAAAC GCAGGCTCATCTTTTGCCACCT AAGTTTTAATAAAGGCTCCATGC AGAAACTTTATATTATGGGGGAT TAATCAGAATTTCTTCTGGCTAT ACCCCAGCAAAAGGTAGATTGC ATACGTGTTACTCACCCATTG CCGGTCGCCGACAAATTA TTTTCGATGCCCTCGACTTG CATGTGTTAAGCTCGCCGCTAG CGTTAATTCTGAGCCAGGATCA AACTCTTCGTTGTAG (配列番号24)
スルキア・ミュエレリ (<i>Sulcia muelleri</i>)	緑青 シャープシューター (Blue-Green Sharpshooter) 及び他の幾つかの ヨコバイ種	バクテリオサイト	CTCAGGATAAACGCTAGCGGAG GGCTTAACACATGCAAGTCGAG GGGCAGCAAAAATAATTATTTT GGCGACCGGCAACGGGTGAG TAATACATACGTAACCTTCCTTA TGCTGAGGAATAGCCTGAGGAA ACTTGGATTAATACCTCATAATA CAATTTTTTAGAAAGAAAAATTG TTAAAGTTTTATTATGGCATAAG ATAGGCGTATGTCCAATTAGTTA GTTGGTAAGGTAATGGCTTACC AAGACGATGATTGGTAGGGGCG CTGAGAGGGGCGTTCCCCCAC ATTGGTACTGAGACACGGACCA

【0130】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

		AACTTCTACGGAAGGCTGCAGT GAGGAATATTGGTCAATGGAGG AAACTCTGAACCAGCCACTCCG CGTGCAGGATGAAAGAAAGCCT TATTGGTTGTAAACTGCTTTTGT ATATGAATAAAAAATTCTAATTAT AGAAATAATTGAAGGTAATATAC GAATAAGTATCGACTAACTCTGT GCCAGCAGTCGCGGTAAGACA GAGGATACAAGCGTTATCCGGA TTTATTGGGTTTAAAGGGTGGC TAGGCGGTTTTTAAAGTCAGTA GTGAAATCTTAAAGCTTAACTTT AAAAGTGCTATTGATACTGAAAA ACTAGAGTAAGGTTGGAGTAAC TGAATGTGTGGTGTAGCGGTG AAATGCATAGATATCACACAGAA CACCGATAGCGAAAGCAAGTTA CTAACCTATACTGACGCTGAG TCACGAAAGCATGGGGAGCAAA CAGGATTAGATACCCTGGTAGT CCATGCCGTAAACGATGATCAC TAACTATTGGGTTTTATACGTTG TAATTCAGTGGTGAAGCGAAAG TGTTAAGTGATCCACCTGAGGA GTACGACCGCAAGGTTGAACT CAAAGGAATTGACGGGGGCC GCACAATCGGTGGAGCATGTGG TTTAATTCGATGATACACGAGGA ACCTTACCAAGACTTAAATGTAC TACGAATAAATTGGAACAATTT AGTCAAGCGACGGAGTACAAGG TGCTGCATGGTTGTCGTCAGCT CGTGCCGTGAGGTGTAAGGTTA AGTCCTTTAAACGAGCGCAACC CTTATTATTAGTTGCCATCGAGT AATGTCAGGGGACTCTAATAAG ACTGCCGGCGCAAGCCGAGAG GAAGGTGGGGATGACGTCAAAT CATCACGGCCCTTACGTCTTGG
--	--	---

10

20

30

40

【0 1 3 1】

【表 4 0】

			GCCACACACGTGCTACAATGAT CGGTACAAAAGGGAGCGACTG GGTGACCAGGAGCAAATCCAGA AAGCCGATCTAAGTTCGGATTG GAGTCTGAAACTCGACTCCATG AAGCTGGAATCGCTAGTAATCG TGCATCAGCCATGGCACGGTGA ATATGTTCCCGGGCCTTGTACA CACCGCCCGTCAAGCCATGGAA GTTGGAAGTACCTAAAGTTGGT TCGCTACCTAAGGTAAGTCTAAT AACTGGGGCTAAGTCGTAACAA GGTA (配列番号25)
酵母様			
シンビオタフリナ・ブフネリ (<i>Symbiotaphrina buchneri</i>) 証拠標本JCM9740	シバンムシ ステゴビウム・ パニセウム (<i>Stegobium paniceum</i>)	前腸と中腸 との間の マイセトーム	AGATTAAGCCATGCAAGTCTAA GTATAAGNAATCTATACNGTGAA ACTGCGAATGGCTCATTAATC AGTTATCGTTTTATTTGATAGTAC CTTACTACATGGATAACCGTGG TAATTCTAGAGCTAATACATGCT AAAAAACCCGACTTCGGAAGGG GTGTATTTATTAGATAAAAAACC AATGCCCTTCGGGGCTCCTTGG TGATTCATGATAACTTAACGAAT CGCATGGCCTTGCGCCGGCGA TGGTTCATTCAAATTTCTGCCCT ATCAACTTTCGATGGTAGGATA GTGGCCTACCATGGTTTTAACG GGTAACGGGGAATTAGGGTTCG ATTCCGGAGAGGGAGCCTGAG AAACGGCTACCACATCCAAGGA AGGCAGCAGGCGCGCAAATTAC CCAATCCCGACACGGGGAGGT AGTGACAATAAATACTGATACAG GGCTCTTTTGGGTCTTGTAAATTG GAATGAGTACAATTTAAATCCCT TAACGAGGAACAATTGGAGGGC AAGTCTGGTGCCAGCAGCCGC

10

20

30

40

【 0 1 3 2】

【表 4 1】

		GGTAATTCCAGCTCCAATAGCG TATATTAAGTTGTTGCAGTTAA AAAGCTCGTAGTTGAACCTTGG GCCTGGCTGGCCGGTCCGCCT AACCGCGTGTACTGGTCCGGCC GGGCCTTTCCTTCTGGGGAGCC GCATGCCCTTCACTGGGTGTGT CGGGGAACCAGGACTTTTACTT TGAAAAAATTAGAGTGTTCAAAG CAGGCCTATGCTCGAATACATT AGCATGGAATAATAGAATAGGA CGTGCGGTTCTATTTTGTGGTT TCTAGGACCGCCGTAATGATTA ATAGGGATAGTCGGGGGCATCA GTATTCAATTGTCAGAGGTGAA ATTCTTGGATTTATTGAAGACTA ACTACTGCGAAAGCATTGCCA AGGATGTTTTCTTAATCAGTGA ACGAAAGTTAGGGGATCGAAGA CGATCAGATACCGTCGTAGTCT TAACCATAAACTATGCCGACTA GGGATCGGGCGATGTTATTATT TTGACTCGCTCGGCACCTTACG AGAAATCAAAGTCTTTGGTTCT GGGGGGAGTATGGTCGCAAGG CTGAAACTTAAAGAAATTGACG GAAGGGCACCAACAGGAGTGG AGCCTGCGGCTTAATTGACTC AACACGGGGAACTCACCAGGT CCAGACACATTAAGGATTGACA GATTGAGAGCTCTTCTTGATTA TGTGGGTGGTGGTGCATGGCC GTTCTTAGTTGGTGGAGTGATTT GTCTGCTTAATTGCGATAACGA ACGAGACCTTAACCTGCTAAAT AGCCCGGTCCGCTTTGGCGGG CCGCTGGCTTCTTAGAGGGACT ATCGGCTCAAGCCGATGGAAGT TTGAGGCAATAACAGGTCTGTG ATGCCCTTAGATGTTCTGGGCC
--	--	---

10

20

30

40

【0 1 3 3】

【表 4 2】

			GCACGCGCGCTACACTGACAGA GCCAACGAGTAAATCACCTTGG CCGGAAGGTCTGGGTAATCTTG TTAAACTCTGTCGTGCTGGGGA TAGAGCATTGCAATTATTGCTCT TCAACGAGGAATTCCTAGTAAG CGCAAGTCATCAGCTTGCGCTG ATTACGTCCCTGCCCTTTGTACA CACCGCCCGTCGCTACTACCGA TTGAATGGCTCAGTGAGGCCCT CGGACTGGCACAGGGACGTTG GCAACGACGACCCAGTGCCGG AAAGTTGGTCAAACCTTGGTCATT TAGAGGAAGTAAAAGTCGTAAC AAGGTTTCCGTAGGTGAACCTG CGGAAGGATCATT (配列番号26)
シンビオタフリナ・コッホイ (<i>Symbiotaphrina kochii</i>) 証拠標本CBS 589.63	シバンムシ ラシオデルマ・ セリコルネ (<i>Lasioderma serricorne</i>)	マイセトーム	TACCTGGTTGATTCTGCCAGTA GTCATATGCTTGCTCAAAGATT AAGCCATGCAAGTCTAAGTATA AGCAATCTATACGGTGAAACTG CGAATGGCTCATTAAATCAGTTA TCGTTTATTTGATAGTACCTTAC TACATGGATAACCGTGGTAATT CTAGAGCTAATACATGCTAAAAA CCTCGACTTCGGAAGGGGTGTA TTTATTAGATAAAAAACCAATGC CCTTCGGGGCTCCTTGGTGATT CATGATAACTTAACGAATCGCAT GGCCTTGCGCCGGCGATGGTT CATTCAAATTTCTGCCCTATCAA CTTTCGATGGTAGGATAGTGGC CTACCATGGTTTCAACGGGTAA CGGGGAATTAGGGTTCGATTCC GGAGAGGGAGCCTGAGAAACG GCTACCACATCCAAGGAAGGCA GCAGGCGCGCAAATTACCCAAT CCCGACACGGGGAGGTAGTGA CAATAAATACTGATACAGGGCT CTTTTGGGTCTTGTAAATTGGAAT

10

20

30

40

【0 1 3 4】

50

【表 4 3】

			GAGTACAATTTAAATCCCTTAAC GAGGAACAATTGGAGGGCAAGT CTGGTGCCAGCAGCCGCGGTA ATTCCAGCTCCAATAGCGTATAT TAAAGTTGTTGCAGTTAAAAAGC TCGTAGTTGAACCTTGGGCCTG GCTGGCCGGTCCGCCTAACCG CGTGTACTGGTCCGGCCGGGC CTTTCCTTCTGGGGAGCCGCAT GCCCTTCACTGGGTGTGTGGG GAACCAGGACTTTTACTTTGAAA AAATTAGAGTGTTCAAAGCAGG CCTATGCTCGAATACATTAGCAT GGAATAATAGAATAGGACGTGT GGTTCTATTTTGTGGTTTCTAG GACCGCCGTAATGATTAATAGG GATAGTCGGGGGCATCAGTATT CAATTGTCAGAGGTGAAATTCTT GGATTTATTGAAGACTAACTACT GCGAAAGCATTGCGCAAGGATG TTTTCATTAATCAGTGAACGAAA GTTAGGGGATCGAAGACGATCA GATACCGTCGTAGTCTTAACCA TAAACTATGCCGACTAGGGATC GGGCGATGTTATTATTTGACTC GCTCGGCACCTTACGAGAAATC AAAGTCTTTGGGTTCTGGGGGG AGTATGGTCGCAAGGCTGAAAC TTAAAGAAATTGACGGAAGGGC ACCACCAGGAGTGGAGCCTGC GGCTTAATTTGACTCAACACGG GGAAACTCACCAGGTCCAGACA CATTAAGGATTGACAGATTGAG AGCTCTTTCTTGATTATGTGGGT GGTGGTGCATGGCGTTCTTAG TTGGTGGAGTGATTGTCTGCT TAATTGCGATAACGAACGAGAC CTTAACCTGCTAAATAGCCCGG TCCGCTTTGGCGGGCCGCTGG CTTCTTAGAGGGACTATCGGCT
--	--	--	---

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

【表 4 4】

			CAAGCCGATGGAAGTTTGAGGC AATAACAGGTCTGTGATGCCCT TAGATGTTCTGGGCCGCACGCG CGCTACACTGACAGAGCCAACG AGTACATCACCTTGGCCGGAAG GTCTGGGTAATCTTGTTAACTC TGTCGTGCTGGGGATAGAGCAT TGCAATTATTGCTCTTCAACGAG GAATTCCTAGTAAGCGCAAGTC ATCAGCTTGCGCTGATTACGTC CCTGCCCTTTGTACACACCGCC CGTCGCTACTACCGATTGAATG GCTCAGTGAGGCCCTTCGGAAGT GCACAGGGACGTTGGCAACGA CGACCCAGTGCCGAAAGTTTCG TCAAACCTTGGTCATTTAGAGGAA GNNNAAGTCGTAACAAGGTTTC CGTAGGTGAACCTGCGGAAGG ATCATT (配列番号27)
一次細胞外共生体	宿主	場所	16 rRNA
フェニトロチオン 分解細菌			
バークホルデリア属種 (<i>Burkholderia</i> sp.) SFA1	ホソヘリカメムシ (<i>Riptortus</i> <i>pedestris</i>)	腸	AGTTTGATCCTGGCTCAGATTG AACGCTGGCGGCATGCCTTACA CATGCAAGTCGAACGGCAGCAC GGGGGCAACCCTGGTGGCGAG TGGCGAACGGGTGAGTAATACA TCGGAACGTGTCCTGTAGTGGG GGATAGCCCGGCGAAAGCCCG ATTAATACCGCATACGACCTAA GGGAGAAAGCGGGGGATCTTC GGACCTCGCGCTATAGGGGCG GCCGATGGCAGATTAGCTAGTT GGTGGGGTAAAGGCCTACCAA GGCGACGATCTGTAGCTGGTCT GAGAGGACGACCAGCCACACT GGGACTGAGACACGGCCACGA

【0 1 3 6】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

		CTCCTACGGGAGGCAGCAGTG GGGAAATTTGGACAATGGGGGC AACCCCTGATCCAGCAATGCCGC GTGTGTGAAGAAGGCTTCGGGT TGTAAGCACTTTTGTCCGAA AGAAAACCTTCGTCCCTAATATG GATGGAGGATGACGGTACCGG AAGAATAAGCACCGGCTAACTA CGTGCCAGCAGCCGCGGTAATA CGTAGGGTGCGAGCGTTAATCG GAATTACTGGGCGTAAAGCGTG CGCAGGCGGTCTGTTAAGACCG ATGTGAAATCCCCGGGCTTAAC CTGGGAACTGCATTGGTGACTG GCAGGCTTTGAGTGTGGCAGAG GGGGGTAGAATCCACGTGTAG CAGTGAAATGCGTAGAGATGTG GAGGAATACCGATGGCGAAGG CAGCCCCCTGGGCCAACTACTG ACGCTCATGCACGAAAGCGTGG GGAGCAAACAGGATTAGATACC CTGGTAGTCCACGCCCTAAACG ATGTCAACTAGTTGTTGGGGAT TCATTTCCCTTAGTAACGTAGCTA ACGCGTGAAGTTGACCGCCTGG GGAGTACGGTCGCAAGATTA ACTCAAAGGAATTGACGGGGAC CCGCACAAGCGGTGGATGATGT GGATTAATTCGATGCAACGCGA AAAACCTTACCTACCTTGACAT GGTCCGAACCCCTGCTGAAAGGT GGGGGTGCTCGAAAGAGAACC GGCGCACAGGTGCTGCATGGC TGTCGTGAGCTCGTGTGAG ATGTTGGGTTAAGTCCCGCAAC GAGCGCAACCCCTGTCCTTAGT TGCTACGCAAGAGCACTCTAAG GAGACTGCCGGTGACAAACCG GAGGAAGGTGGGGATGACGTC AAGTCCTCATGGCCCTTATGGG
--	--	--

10

20

30

40

【0 1 3 7】

【 0 1 3 8 】

			TAGGGCTTCACACGTCATACAA TGGTCGGAACAGAGGGTTGCCA AGCCGCGAGGTGGAGCCAATC CCAGAAAACCGATCGTAGTCCG GATCGCAGTCTGCAACTCGACT GCGTGAAGCTGGAATCGCTAGT AATCGCGGATCAGCATGCCGCG GTGAATACGTTCCCGGGTCTTG TACACACCGCCCGTCACACCAT GGGAGTGCGTTTCACCAGAAGT AGGTAGCCTAACCGCAAGGAG GGCGCTTACCACGGTGGGATTC ATGACTGGGGTGAAGTCGTAAC AAGGTAGC (配列番号28)
バークホルデリア属種 (<i>Burkholderia</i> sp.) KM-A	ホソヘリカメムシ (<i>Riptortus pedestris</i>)	腸	GCAACCCTGGTGGCGAGTGGC GAACGGGTGAGTAATACATCGG AACGTGTCTGTAGTGGGGGAT AGCCCGGCGAAAGCCGGATTAA TACCGCATACGATCTACGGAAG AAAGCGGGGGATCCTTCGGGA CCTCGCGCTATAGGGGCGGCC GATGGCAGATTAGCTAGTTGGT GGGGTAAAGGCCTACCAAGGC GACGATCTGTAGCTGGTCTGAG AGGACGACCAGCCACACTGGG ACTGAGACACGGCCCAGACTCC TACGGGAGGCAGCAGTGGGGA ATTTTGGACAATGGGGGCAACC CTGATCCAGCAATGCCGCGTGT GTGAAGAAGGCCTTCGGGTTGT AAAGCACTTTTGTCCGGAAAGA AAACGTCTTGTTAATACCTGA GGCGGATGACGGTACCGGAAG AATAAGCACCGGCTAACTACGT GCCAGCAGCCCGCGTAATACGT AGGGTGCGAGCGTTAATCGGAA TTAAGGCGTAAAGCGTGCGC AGGCGGTCTGTTAAGACCGATG TGAAATCCCCGGGCTTAACCTG

40

【表 4 7】

			GGAAGTGCATTGGTGAAGTGGCA GGCTTTGAGTGTGGCAGAGGG GGGTAGAATTCCACGTGTAGCA GTGAAATGCGTAGAGATGTGGA GGAATACCGATGGCGAAGGCA GCCCCCTGGGCCAACACTGAC GCTCATGCACGAAAGCGTGGG GAGCAAACAGGATTAGATACCC TGGTAGTCCACGCCCTAAACGA TGTCAACTAGTTGTTGGGGATT CATTTCCCTAGTAACGTAGCTAA CGCGTGAAGTTGACCGCCTGG GGAGTACGGTCGCAAGATTA ACTCAAAGGAATTGACGGGGAC CCGCACAAGCGGTGGATGATGT GGATTAATTCGATGCAACGCGA AAAACCTTACCTACCTTACAT GGTCGGAAGTCTGCTGAGAGGT GGACGTGCTCGAAAGAGAACC GGCGCACAGGTGCTGCATGGC TGTCGTCAGCTCGTGTGCTGAG ATGTTGGGTTAAGTCCGGAAC GAGCGCAACCTTGTCTTAGT TGCTACGCAAGAGCACTCTAAG GAGACTGCCGGTGACAAACCG GAGGAAGGTGGGGATGACGTC AAGTCCTCATGGCCCTTATGGG TAGGGCTTCACACGTCATACAA TGGTCGGAACAGAGGGTTGCCA AGCCGCGAGGTGGAGCCAATC CCAGAAAACCGATCGTAGTCCG GATCGCAGTCTGCAACTCGACT GCGTGAAGCTGGAATCGCTAGT AATCGCGGATCAGCATGCCGCG GTGAATACGTTCCCGGGTCTTG TACACACCGCCCGTCACACCAT GGGAGTGGGTTTACCAGAAGT AGGTAGCCTAACCGCAAGGAG GGCGCTTACCACGGTGGGATTC ATGACTGGGGTGAAGT
--	--	--	--

10

20

30

40

【0 1 3 9】

【表 4 8】

			(配列番号29)
パークホルデリア属種 (Burkholderia sp.) KM-G	ホソヘリカメムシ (Riptortus pedestris)	腸	GCAACCCCTGGTGGCGAGTGGC GAACGGGTGAGTAATACATCGG AACGTGTCCTGTAGTGGGGGAT AGCCCGGCGAAAGCCGGATTAA TACCGCATACGACCTAAGGGAG AAAGCGGGGGATCTTCGGACCT CGCGCTATAGGGGCGGCCGAT GGCAGATTAGCTAGTTGGTGGG GTAAAGGCCTACCAAGGCGACG ATCTGTAGCTGGTCTGAGAGGA CGACCAGCCACACTGGGACTGA GACACGGCCCAGACTCCTACG GGAGGCAGCAGTGGGGAATTTT GGACAATGGGGGCAACCCTGAT CCAGCAATGCCGCGTGTGTGAA GAAGGCCTTCGGGTTGTAAAGC ACTTTTGTCCGAAAGAAAATT CGAGGTTAATACCTTGGAGGA TGACGGTACCGGAAGAATAAGC ACCGGCTAACTACGTGCCAGCA GCCGCGTAATACGTAGGGTG CGAGCGTTAATCGGAATTACTG GGCGTAAAGCGTGCGCAGGCG GTCTGTAAAGACCGATGTGAAA TCCCCGGGCTTAACCTGGGAAC TGCATTGGTGA CTGGCAGGCTT TGAGTGTGGCAGAGGGGGGTA GAATTCCACGTGTAGCAGTGAA ATGCGTAGAGATGTGGAGGAAT ACCGATGGCGAAGGCAGCCCC CTGGGCCAACACTGACGCTCAT GCACGAAAGCGTGGGGAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAG TCCACGCCCTAAACGATGTCAA CTAGTTGTTGGGGATTATTTC TTAGTAACGTAGCTAACGCGTG AAGTTGACCGCCTGGGGAGTAC GGTCGCAAGATTAAAACTCAAA GGAATTGACGGGGACCCGCAC

10

20

30

40

【0 1 4 0】

【表 4 9】

			AAGCGGTGGATGATGTGGATTA ATTCGATGCAACGCGAAAAACC TTACCTACCCTTGACATGGTCG GAAGTCTGCTGAGAGGTGGAC GTGCTCGAAAGAGAACCGGCG CACAGGTGCTGCATGGCTGTCTG TCAGCTCGTGCTGTGAGATGTT GGGTAAAGTCCCGCAACGAGC GCAACCCCTTGCTCTTAGTTGCT ACGCAAGAGCACTCTAAGGAGA CTGCCGGTGACAAACCGGAGG AAGGTGGGGATGACGTCAAGTC CTCATGGCCCTTATGGGTAGGG CTTCACACGTCATACAATGGTC GGAACAGAGGGTTGCCAAGCC GCGAGGTGGAGCCAATCCCAG AAAACCGATCGTAGTCCGGATC GCAGTCTGCAACTCGACTGCGT GAAGCTGGAATCGCTAGTAATC GCGGATCAGCATGCCGCGGTG AATACGTTCCCGGGTCTTGTAC ACACCGCCCGTCACACCATGGG AGTGGGTTTCAACAGAAGTAGG TAGCCTAACCTGCAAAGGAGGG CGCTTACCACG (配列番号30)
ハチ			
スノッドグラセラ・アルビ (<i>Snodgrassella alvi</i>)	ミツバチ (<i>アピス・メリフェラ</i>) (<i>Apis mellifera</i>) 及び マルハナバチ属種 (<i>Bombus</i> spp.)	回腸	GAGAGTTTGATCCTGGCTCAGA TTGAACGCTGGCGGCATGCCTT ACACATGCAAGTCGAACGGCAG CACGGAGAGCTTGCTCTCTGGT GGCGAGTGGCGAACGGGTGAG TAATGCATCGGAACGTACCGAG TAATGGGGGATAACTGTCCGAA AGGATGGCTAATACCGCATACG CCCTGAGGGGGAAAGCGGGGG ATCGAAAGACCTCGCGTTATTT GAGCGGCCGATGTTGGATTAGC TAGTTGGTGGGGTAAAGGCCTA

【 0 1 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

		CCAAGGCGACGATCCATAGCG GGTCTGAGAGGATGATCCGCCA CATTGGGACTGAGACACGGCCC AAACTCCTACGGGAGGCAGCAG TGGGGAATTTTGGACAATGGGG GGAACCCTGATCCAGCCATGCC GCGTGTCTGAAGAAGGCCTTCG GGTTGTAAAGGACTTTTGTAG GGAAGAAAAGCCGGGTGTTAAT ACCATCTGGTGCTGACGGTACC TAAAGAATAAGCACCGGCTAAC TACGTGCCAGCAGCCGCGGTAA TACGTAGGGTGCGAGCGTTAAT CGGAATTACTGGGCGTAAAGCG AGCGCAGACGGTTAATTAAGTC AGATGTGAAATCCCCGAGCTCA ACTTGGGACGTGCATTTGAAAC TGGTTAACTAGAGTGTGTCAGA GGGAGGTAGAATTCCACGTGTA GCAGTGAAATGCGTAGAGATGT GGAGGAATACCGATGGCGAAG GCAGCCTCCTGGGATAACACTG ACGTTGATGCTCGAAAGCGTGG GTAGCAAACAGGATTAGATACC CTGGTAGTCCACGCCCTAAACG ATGACAATTAGCTGTTGGGACA CTAGATGTCTTAGTAGCGAAGC TAACGCGTGAAATTGTCCGCCT GGGGAGTACGGTCGCAAGATTA AAACTCAAAGGAATTGACGGGG ACCCGCACAAGCGGTGGATGAT GTGGATTAATTCGATGCAACGC GAAGAACCTTACCTGGTCTTGA CATGTACGGAATCTCTTAGAGA TAGGAGAGTGCCTTCGGGAACC GTAACACAGGTGCTGCATGGCT GTCGTCAGCTCGTGTCTGAGA TGTTGGGTAAAGTCCCGCAACG AGCGCAACCCTTGTATTAGTT GCCATCATTAAAGTTGGGCACTC
--	--	--

10

20

30

40

【 0 1 4 2】

【表 5 1】

			TAATGAGACTGCCGGTGACAAA CCGGAGGAAGGTGGGGATGAC GTCAAGTCCTCATGGCCCTTAT GACCAGGGCTTCACACGTCATA CAATGGTCGGTACAGAGGGTAG CGAAGCCGCGAGGTGAAGCCA ATCTCAGAAAGCCGATCGTAGT CCGGATTGCACTCTGCAACTCG AGTGCATGAAGTCGGAATCGCT AGTAATCGCAGGTCAGCATACT GCGGTGAATACGTTCCCGGGTC TTGTACACACCGCCCGTCACAC CATGGGAGTGGGGGATACCAG AATTGGGTAGACTAACCGCAAG GAGGTCGCTTAACACGGTATGC TTCATGACTGGGGTGAAGTCGT AACAAGGTAGCCGTAG (配列番号33)
ギリアメラ・アピコラ (<i>Gilliamella apicola</i>)	ミツバチ (<i>アビス・メリフェラ</i> (<i>Apis mellifera</i>)) 及び マルハナバチ属種 (<i>Bombus</i> spp.)	回腸	TTAAATTGAAGAGTTTGATCATG GCTCAGATTGAACGCTGGCGGC AGGCTTAACACATGCAAGTCGA ACGGTAACATGAGTGCTTGAC TTGATGACGAGTGGCGGACGG GTGAGTAAAGTATGGGGATCTG CCGAATGGAGGGGGACAACAG TTGGAAACGACTGCTAATACCG CATAAAGTTGAGAGACCAAAGC ATGGGACCTTCGGGCCATGCG CCATTTGATGAACCCATATGGG ATTAGCTAGTTGGTAGGGTAAT GGCTTACCAAGGCGACGATCTC TAGCTGGTCTGAGAGGATGACC AGCCACACTGGAAGTGAACAC GGTCCAGACTCCTACGGGAGG CAGCAGTGGGAATATTGCACA ATGGGGGAAACCCTGATGCAGC CATGCCGCGTGTATGAAGAAGG CCTTCGGGTTGTAAAGTACTTTC GGTGATGAGGAAGGTGGTGTAT CTAATAGGTGCATCAATTGACG

10

20

30

40

【 0 1 4 3 】

【表 5 2】

		TTAATTACAGAAGAAGCACCGG CTAACTCCGTGCCAGCAGCCGC GGTAATACGGAGGGTGCGAGC GTTAATCGGAATGACTGGGCGT AAAGGGCATGTAGCGGATAAT TAAGTTAGGTGTGAAAGCCCTG GGCTCAACCTAGGAATTGCACT TAAACTGGTTAACTAGAGTATT GTAGAGGAAGGTAGAATTCCAC GTGTAGCGGTGAAATGCGTAGA GATGTGGAGGAATACCGGTGG CGAAGGCGGCCCTTCTGGACAG ATACTGACGCTGAGATGCGAAA GCGTGGGAGCAAACAGGATTA GATACCCTGGTAGTCCACGCTG TAAACGATGTGCGATTTGGAGTTT GTTGCCTAGAGTGATGGGCTCC GAAGCTAACGCGATAAATCGAC CGCCTGGGGAGTACGGCCGCA AGGTTAAACTCAAATGAATTGA CGGGGGCCCGCACAAAGCGGTG GAGCATGTGGTTAATTGATG CAACGCGAAGAACCCTTACCTGG TCTTGACATCCACAGAATCTTGC AGAGATGCGGGAGTGCCCTTCG GGAAGTGTGAGACAGGTGCTGC ATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTT GTGAAATGTTGGGTTAAGTCCC GCAACGAGCGCAACCCTTATCC TTTGTGCCATCGGTTAGGCCG GGAAGTCAAAGGAGACTGCCGT TGATAAAGCGGAGGAAGGTGG GGACGACGTCAAGTCATCATGG CCCTTACGACCAGGGCTACACA CGTGCTACAATGGCGTATACAA AGGGAGGCGACCTCGCGAGAG CAAGCGGACCTCATAAAGTACG TCTAAGTCCGGATTGGAGTCTG CAACTCGACTCCATGAAGTCGG AATCGCTAGTAATCGTGAATCA
--	--	--

10

20

30

40

【 0 1 4 4 】

【表 5 3】

			GAATGTCACGGTGAATACGTTCCGGGGCCTTGTACACACCGCCC GTCACACCATGGGAGTGGGTTGCACCAGAAGTAGATAGCTTAAC CTTCGGGAGGGCGTTTACCACG GTGTGGTCCATGACTGGGGTGA AGTCGTAACAAGGTAACCGTAG GGGAACCTGCGGTTGGATCACC TCCTTAC (配列番号34)
バルトネラ・アピス (<i>Bartonella apis</i>)	ミツバチ (アピス・メリフェラ (<i>Apis mellifera</i>))	腸	AAGCCAAAATCAAATTTTCAACT TGAGAGTTTGATCCTGGCTCAG AACGAACGCTGGCGGCAGGCT TAACACATGCAAGTCGAACGCA CTTTTCGGAGTGAGTGGCAGAC GGGTGAGTAACGCGTGCGAAT CTACCTATTTCTACCGAATAACG CAGAGAAATTTGTGCTAATACC GTATACGTCCTTCGGGAGAAAG ATTTATCGGAGATAGATGAGCC CGCGTTGGATTAGCTAGTTGGT GAGGTAATGGCCACCAAGGC GACGATCCATAGCTGGTCTGAG AGGATGACCAGCCACATTGGGA CTGAGACACGGCCAGACTCCT ACGGGAGGCAGCAGTGGGGAA TATTGGACAATGGGCGCAAGCC TGATCCAGCCATGCCGCGTGAG TGATGAAGGCCCTAGGGTTGTA AAGCTCTTTCACCGGTGAAGAT AATGACGGTAACCGGAGAAGAA GCCCCGGCTAACTTCGTGCCAG CAGCCGCGGTAATACGAAGGG GGCTAGCGTTGTTGCGATTTAC TGGGCGTAAAGCGCACGTAGG CGGATATTTAAGTCAGGGGTGA AATCCCGGGGCTCAACCCCGG AACTGCCTTTGATACTGGATATC TTGAGTATGGAAGAGGTAAGTG GAATCCGAGGTAGAGGTGAA

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

50

【表 5 4】

		ATTCGTAGATATTCGGAGGAAC ACCAGTGGCGAAGGCGGCTTA CTGGTCCATTACTGACGCTGAG GTGCGAAAGCGTGGGAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAG TCCACGCTGTAAACGATGAATG TTAGCCGTTGGACAGTTTACTG TTCGGTGGCGCAGCTAACGCAT TAAACATTCCGCCTGGGGAGTA CGGTCGCAAGATTA AAACTCAA AGGAATTGACGGGGGCCCGCA CAAGCGGTGGAGCATGTGGTTT AATTCGAAGCAACGCGCAGAAC CTTACCAGCCCTTGACATCCCG ATCGCGGATGGTGGAGACACC GTCTTTCAGTTCGGCTGGATCG GTGACAGGTGCTGCATGGCTGT CGTCAGCTCGTGCTGAGATG TTGGGTAAAGTCCCGCAACGAG CGCAACCCTCGCCCTTAGTTGC CATCATTTAGTTGGGCACTCTAA GGGGACTGCCGGTGATAAGCC GAGAGGAAGGTGGGGATGACG TCAAGTCCTCATGGCCCTTACG GGCTGGGCTACACACGTGCTAC AATGGTGGTGACAGTGGGCAG CGAGACCGCGAGGTCGAGCTA ATCTCCAAAAGCCATCTCAGTTC GGATTGCACTCTGCAACTCGAG TGCATGAAGTTGGAATCGCTAG TAATCGTGGATCAGCATGCCAC GGTGAATACGTTCCCGGGCCTT GTACACACCGCCCGTCACACCA TGGGAGTTGGTTTTACCGAAG GTGCTGTGCTAACCGCAAGGAG GCAGGCAACCACGGTAGGGTC AGCGACTGGGTGAAGTCGTAA CAAGGTAGCCGTAGGGGAACCT GCGGCTGGATCACCTCCTTCT AAGGAAGATGAAGAATTGGAA
--	--	---

10

20

30

40

【 0 1 4 6 】

【 0 1 4 7 】

			(配列番号35)
パラサッカリバクター・ アビウム (Parasaccharibacter apium)	ミツパチ (アビス・メリフェラ (Apis mellifera))	腸	CTACCATGCAAGTCGCACGAAA CCTTTCGGGGTTAGTGCGGAC GGGTGAGTAACGCGTTAGGAAC CTATCTGGAGGTGGGGGATAAC ATCGGGAAACTGGTGCTAATAC CGCATGATGCCTGAGGGCCAAA GGAGAGATCCGCCATTGGAGG GGCCTGCGTTCGATTAGCTAGT TGGTTGGGTAAAGGCTGACCAA GGCGATGATCGATAGCTGGTTT GAGAGGATGATCAGCCACACTG GGACTGAGACACGGCCCAGAC TCCTACGGGAGGCAGCAGTGG GGAATATTGGACAATGGGGGCA ACCCTGATCCAGCAATGCCGCG TGTGTGAAGAAGGTCTTCGGAT TGTAAGCACTTTCAGTAGGGA AGATGATGACGGTACCTAGAGA AGAAGCCCCGGCTAACTTCGTG CCAGCAGCCGCGTAATACGAA GGGGGCTAGCGTTGCTCGGAA TGA CTGGGCGTAAAGGGCGCG TAGGCTGTTTGTACAGTCAGAT GTGAAATCCCCGGGCTAACCT GGGAACTGCATTTGATACGTGC AGACTAGAGTCCGAGAGAGGGT TGTGGAATTCCCAGTGTAGAGG TGAAATTCGTAGATATTGGGAA GAACACCGGTTGCGAAGGCGG CAACCTGGCTNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGAG CTAACGCGTTAAGCACACCGCC TGGGGAGTACGGCCGCAAGGT TGAAACTCAAAGGAATTGACGG GGGCCCGCACAGCGGTGGAG

40

【表 5 6】

			CATGTGGTTTAATTGGAAGCAA CGCGCAGAACCTTACCAGGGCT TGCATGGGGAGGCTGTATTCAG AGATGGATATTTCTTCGGACCT CCCGCACAGGTGCTGCATGGCT GTCGTCAGCTCGTGTCTGAGA TGTGGGTTAAGTCCCGCAACG AGCGCAACCCTTGTCTTTAGTT GCCATCACGTCTGGGTGGGCA CTCTAGAGAGACTGCCGGTGAC AAGCCGGAGGAAGGTGGGGAT GACGTCAAGTCCTCATGGCCCT TATGTCCTGGGCTACACACGTG CTACAATGGCGGTGACAGAGG GATGCTACATGGTGACATGGTG CTGATCTCAAAAACCGTCTCA GTTCCGATTGTACTCTGCAACT CGAGTGCATGAAGGTGGAATCG CTAGTAATCGCGGATCAGCATG CCGCGGTGAATACGTTCCCGG GCCTTGTACACACCGCCCGTCA CACCATGGGAGTTGGTTTGACC TTAAGCCGGTGAGCGAACCGCA AGGAACGCAGCCGACCACCGG TTCGGGTTGAGCGACTGGGGG A (配列番号36)
ラクトバチルス・クンケイ (<i>Lactobacillus kunkeei</i>)	ミツバチ (アピス・メリフェラ (<i>Apis mellifera</i>))	腸	TTCCTTAGAAAGGAGGTGATCC AGCCGCAGGTTCTCCTACGGCT ACCTTGTTACGACTTCACCTAA TCATCTGTCCCACCTTAGACGA CTAGCTCCTAAAAGGTTACCCC ATCGTCTTTGGGTGTTACAACT CTCATGGTGTGACGGGCGGTGT GTACAAGGCCCGGGAACGTATT CACCGTGGCATGCTGATCCACG ATTACTAGTGATTCCAACCTCAT GCAGGCGAGTTGCAGCCTGCA ATCCGAACTGAGAATGGCTTA AGAGATTAGCTTGACCTCGCGG

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

		TTTCGCGACTCGTTGTACCATC CATTGTAGCACGTGTGTAGCCC AGCTCATAAGGGGCATGATGAT TTGACGTCGTCCCCACCTTCCT CCGGTTTATCACCGGCAGTCTC ACTAGAGTGCCCAACTAAATGC TGGCAACTAATAATAAGGGTTG CGCTCGTTGCGGGACTTAACCC AACATCTCACGACACGAGCTGA CGACAACCATGCACCACCTGTC ATTCTGTCCCCGAAGGGAACGC CCAATCTCTTGGGTTGGCAGAA GATGTCAAGAGCTGGTAAGGTT CTTCGCGTAGCATCGAATTA CCACATGCTCCACCACTTGTGC GGGCCCCCGTCAATTCCTTTGA GTTCAACCTTGCGGTGCTACT CCCAGGCGGAATACTTAATGC GTTAGCTGCGGCACTGAAGGG CGGAAACCTCCAACACCTAGT ATTCATCGTTTACGGCATGGAC TACCAGGGTATCTAATCCTGTT GCTACCCATGCTTCGAGCCTC AGCGTCAGTAACAGACCAGAAA GCCGCCTTCGCCACTGGTGTC TTCCATATATCTACGCATTTAC CGCTACACATGGAGTTCCACTT TCCTCTTCTGTACTCAAGTTTG TAGTTTCCACTGCACTTCCTCAG TTGAGCTGAGGGCTTTCACAGC AGACTTACAAAACCGCCTGCGC TCGCTTACGCCCAATAAATCC GGACAACGCTTGCCACCTACGT ATTACCGCGGCTGCTGGCACGT AGTTAGCCGTGGCTTCTGGTT AAATACCGTCAAAGTGTTAACA GTTACTCTAACACTTGTTCTTCT TTAACAACAGAGTTTACGATCC GAAAACCTTCATCACTCACGCG GCGTTGCTCCATCAGACTTTCG
--	--	--

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

【表 5 8】

			TCCATTGTGGAAGATTCCCTACT GCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGG GCCGTGTCTCAGTCCCAATGTG GCCGATTACCCCTCTCAGGTCGG CTACGTATCATCGTCTTGGTGG GCTTTTATCTCACCAACTAACTA ATACGGCGCGGGTCCATCCCAA AGTGATAGCAAAGCCATCTTTC AAGTTGGAACCATGCGGTTCCA ACTAATTATGCGGTATTAGCACT TGTTTCCAAATGTTATCCCCCGC TTCGGGGCAGGTTACCCACGTG TACTCACCAGTTCGCCACTCG CTCCGAATCCAAAAATCATTTAT GCAAGCATAAAAATCAATTTGGG AGAACTCGTTCGACTTGCATGT ATTAGGCACGCCGCCAGCGTTC GTCCTGAGCCAGGATCAAATC TCATCTTAA (配列番号37)
ラクトバチルス属 (<i>Lactobacillus</i>) Firm-4	ミツバチ (アピス・メリフェラ (<i>Apis mellifera</i>))	腸	ACGAACGCTGGCGGCGTGCCT AATACATGCAAGTCGAGCGCGG GAAGTCAGGGAAGCCTTCGGGT GGAAGTGGTGGAAACGAGCGGC GGATGGGTGAGTAACACGTAGG TAACCTGCCCTAAAGCGGGGGA TACCATCTGGAAACAGGTGCTA ATACCGCATAAACCCAGCAGTC ACATGAGTGCTGGTTGAAAGAC GGCTTCGGCTGTCACTTTAGGA TGGACCTGCGGCGTATTAGCTA GTTGGTGGAGTAACGTTTACC AAGGCAATGATACGTAGCCGAC CTGAGAGGGTAATCGGCCACAT TGGGACTGAGACACGGCCCAAA CTCCTACGGGAGGCAGCAGTA GGGAATCTCCACAATGGACGC AAGTCTGATGGAGCAACGCCGC GTGGATGAAGAAGGTCTTCGGA TCGTAAAATCCTGTTGTTGAAGA

【 0 1 5 0 】

10

20

30

40

【表 5 9】

		AGAACGGTTGTGAGAGTAACTG CTCATAACGTGACGGTAATCAA CCAGAAAGTCACGGCTAACTAC GTGCCAGCAGCCGCGGTAATAC GTAGGTGGCAAGCGTTGTCCG GATTTATTGGGCGTAAAGGGAG CGCAGGCGGTCTTTTAAGTCTG AATGTGAAAGCCCTCAGCTTAA CTGAGGAAGAGCATCGGAAACT GAGAGACTTGAGTGCAGAAGAG GAGAGTGGAAGTCCATGTGTAG CGGTGAAATGCGTAGATATATG GAAGAACACCAAGTGGCGAAGG CGGCTCTCTGGTCTGTACTGA CGCTGAGGCTCGAAAGCATGG GTAGCGAACAGGATTAGATACC CTGGTAGTCCATGCCGTAAACG ATGAGTGCTAAGTGTGGGAGG TTTCCGCCTCTCAGTGCTGCAG CTAACGCATTAAGCACTCCGCC TGGGGAGTACGACCGCAAGGTT GAAACTCAAAGGAATTGACGGG GGCCCGCACAAAGCGGTGGAGC ATGTGGTTTAATTGCAAGCAAC GCGAAGAACCTTACCAGGTCTT GACATCTCCTGCAAGCCTAAGA GATTAGGGGTTCCCTTCGGGGA CAGGAAGACAGGTGGTGCATG GTTGTGTCAGCTCGTGTCTGTG AGATGTTGGGTTAAGTCCCGCA ACGAGCGCAACCCTTGTTACTA GTTGCCAGCATTAAAGTTGGGCA CTCTAGTGAGACTGCCGGTGAC AAACCGGAGGAAGGTGGGGAC GACGTCAAATCATCATGCCCT TATGACCTGGGCTACACACGTG CTACAATGGATGGTACAATGAG AAGCGAACTCGCGAGGGGAAG CTGATCTCTGAAAACATTCTCA GTTCGGATTGCAGGCTGCAACT
--	--	---

10

20

30

40

【 0 1 5 1】

【表 6 0】

			CGCCTGCATGAAGCTGGAATCG CTAGTAATCGCGGATCAGCATG CCGCGGTGAATACGTTCCCGG GCCTTGACACACCGCCC (配列番号38)
カイコ			
エンテロコッカス属 (Enterococcus)	ボンビクス・モリ (Bombyx mori)	腸	AGGTGATCCAGCCGCACCTTCC GATACGGCTACCTTGTTACGAC TTCACCCCAATCATCTATCCAC CTTAGGCGGCTGGCTCCAAAAA GGTTACCTCACCGACTTCGGGT GTTACAACTCTCGTGGTGTGA CGGGCGGTGTGTACAAGGCC GGGAACGTATTCACCGCGCGT GCTGATCCGCGATTACTAGCGA TTCCGGCTTCATGCAGGCGAGT TGCAGCCTGCAATCCGAAGTGA GAGAAGCTTTAAGAGATTTGCA TGACCTCGCGGTCTAGCGACTC GTTGTACTTCCCATTGTAGCAC GTGTGTAGCCCAGGTCATAAGG GGCATGATGATTTGACGTCATC CCCACCTTCCTCCGGTTTGCA CCGGCAGTCTCGCTAGAGTGCC CAACTAAATGATGGCAACTAAC AATAAGGGTTGCGCTCGTTGCG GGACTTAACCCACATCTCACG ACACGAGCTGACGACAACCATG CACCACCTGTCACTTTGTCCCC GAAGGAAAGCTCTATCTCTAG AGTGGTCAAAGGATGTCAAGAC CTGGTAAGGTTCTTCGCGTTGC TTCGAATTAAACCACATGCTCCA CCGCTTGTGCGGGCCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTCAACCTTG CGGTCGTAATCCCCAGGCGGA GTGCTTAATGCGTTTGCTGCAG CACTGAAGGGCGGAAACCCTCC AACACTTAGCACTCATCGTTTAC

10

20

30

40

【 0 1 5 2】

【表 6 1】

		GGCGTGGACTACCAGGGTATCT AATCCTGTTTGCTCCCCACGCT TTCGAGCCTCAGCGTCAGTTAC AGACCAGAGAGCCGCCCTTCGC CACTGGTGTTCTCCATATATCT ACGCATTTCAACGCTACACATG GAATCCACTCTCCTCTTCTGCA CTCAAGTCTCCAGTTTCCAAT GACCCTCCCCGGTTGAGCCGG GGGCTTTCACATCAGACTTAAG AAACCGCCTGCGCTCGCTTTAC GCCCAATAAATCCGGACAACGC TTGCCACCTACGTATTACCGCG GCTGCTGGCACGTAGTTAGCCG TGGCTTCTGGTTAGATACCGT CAGGGGACGTTCACTTAAC GTCCTTGTTCTTCTCTAACAACA GAGTTTTACGATCCGAAAACCTT CTTCACTCAGCGGCGTTGCTC GGTCAGACTTTCGTCCATTGCC GAAGATTCCCTACTGCTGCCTC CCGTAGGAGTCTGGGCCGTGT CTCAGTCCCAGTGTGGCCGATC ACCCTCTCAGGTCGGCTATGCA TCGTGGCCTTGGTGAGCCGTTA CCTCACCAACTAGCTAATGCAC CGCGGGTCCATCCATCAGCGAC ACCCGAAAGCGCCTTCACTCT TATGCCATGCGGCATAAACTGT TATGCGGTATTAGCACCTGTTTC CAAGTGTTATCCCCCTCTGATG GGTAGGTTACCCACGTGTTACT CACCCGTCCGCCACTCCTCTTT CCAATTGAGTGCAAGCACTCGG GAGGAAAGAAGCGTTCGACTTG CATGTATTAGGCACGCCGCCAG CGTTCGTCCTGAGCCAGGATCA AACTCT (配列番号39)
--	--	--

10

20

30

40

【0 1 5 3】

【表 6 2】

デルフチア属 (<i>Delftia</i>)	ボンビックス・モリ (<i>Bombyx mori</i>)	腸	CAGAAAGGAGGTGATCCAGCC GCACCTTCCGATACGGGTACCT TGTTACGACTTCACCCAGTCA CGAACCCCGCGGTGGTAAGCG CCCTCCTTGCGGTTAGGCTACC TACTTCTGGCGAGACCCGCTCC CATGGTGTGACGGGCGGTGTG TACAAGACCCGGGAACGTATTC ACCGCGGCATGCTGATCCGCG ATTACTAGCGATTCCGACTTCAC GCAGTCGAGTTGCAGACTGCGA TCCGGACTACGACTGGTTTTAT GGGATTAGCTCCCCCTCGCGG GTTGGCAACCCTCTGTACCAGC CATTGTATGACGTGTGTAGCCC CACCTATAAGGGCCATGAGGAC TTGACGTCATCCCCACCTTCCT CCGGTTTGTACCGGCAGTCTC ATTAGAGTGCTCAACTGAATGTA GCAACTAATGACAAGGGTTGCG CTCGTTGCGGGACTTAACCCAA CATCTCACGACACGAGCTGACG ACAGCCATGCAGCACCTGTGTG CAGGTTCTCTTCGAGCACGAA TCCATCTCTGGAACTTCCTGC CATGTCAAAGGTGGGTAAGGTT TTTCGCGTTGCATCGAATTAAAC CACATCATCCACCGCTTGTGCG GGTCCCCGTCAATTCCTTTGAG TTTCAACCTTGCGGCCGTA CTC CCCAGGCGGTCAACTTCACGCG TTAGCTTCGTTACTGAGAAACT AATCCCAACAACCAGTTGACAT CGTTTAGGGCGTGGACTACCAG GGTATCTAATCCTGTTTGCTCCC CACGCTTTCGTGCATGAGCGTC AGTACAGGTCCAGGGGATTGCC TTCGCCATCGGTGTTCTCCGC ATATCTACGCATTTCACTGCTAC ACGCGGAATTCATCCCCCTCT
------------------------------	-------------------------------------	---	---

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 6 3】

			ACCGTA CTCTAGCCATGCAGTC ACAAATGCAGTTCCCAGGTTGA GCGCGGGGATTTACATCTGTC TTACATAACCGCCTGCGCACGC TTTACGCCCAGTAATTCCGATTA ACGCTCGCACCCCTACGTATTAC CGCGGCTGCTGGCACGTAGTTA GCCGGTGCTTATTCTTACGGTA CCGTCATGGGCCCCCTGTATTA GAAGGAGCTTTTTCGTTCCGTA CAAAAGCAGTTTACAACCCGAA GGCTTCATCCTGCACGCGGCA TTGCTGGATCAGGCTTTCGCCC ATTGTCCAAAATCCCCACTGCT GCCTCCCGTAGGAGTCTGGGC CGTGTCTCAGTCCCAGTGTGGC TGGTCGTCCTCTCAGACCAGCT ACAGATCGTCGGCTTGGTAAGC TTTTATCCCACCAACTACCTAAT CTGCCATCGGCCGCTCCAATCG CGCGAGGCCCGAAGGGCCCCC GCTTTCATCCTCAGATCGTATG CGGTATTAGCTACTCTTTCGAGT AGTTATCCCCCAGCACTGGGCA CGTTCCGATGTATTACTACCCC GTTCGCCACTCGTCAGCGTCCG AAGACCTGTTACCGTTCGACTT GCATGTGTAAGGCATGCCGCCA GCGTTCAATCTGAGCCAGGATC AAACCTCTACAGTTCGATCT (配列番号40)
ペロモナス属 (<i>Pelomonas</i>)	ボンビックス・モリ (<i>Bombyx mori</i>)	腸	ATCCTGGCTCAGATTGAACGCT GGCGGCATGCCTTACACATGCA AGTCGAACGGTAACAGGTTAAG CTGACGAGTGGCGAACGGGTG AGTAATATATCGGAACGTGCCC AGTCGTGGGGGATAACTGCTCG AAAGAGCAGCTAATACCGCATA CGACCTGAGGGTGAAAGCGGG GGATCGCAAGACCTCGCNGAT

10

20

30

40

【 0 1 5 5 】

【表 6 4】

		TGGAGCGGCCGATATCAGATTA GGTAGTTGGTGGGGTAAAGGC CCACCAAGCCAACGATCTGTAG CTGGTCTGAGAGGACGACCAG CCACACTGGGACTGAGACACG GCCCAGACTCCTACGGGAGGC AGCAGTGGGGAATTTTGACAA TGGGCGCAAGCCTGATCCAGC CATGCCGCGTGCGGGAAGAAG GCCTTCGGGTTGTAAACCGCTT TTGTCAGGGAAGAAAAGTTCT GGTTAATACCTGGGACTCATGA CGGTACCTGAAGAATAAGCACC GGCTAACTACGTGCCAGCAGCC GCGGTAATACGTAGGGTGCAAG CGTTAATCGGAATTACTGGGCG TAAAGCGTGCGCAGGCGGTTAT GCAAGACAGAGGTGAAATCCCC GGGCTCAACCTGGGAAGTGCCT TTGTGACTGCATAGCTAGAGTA CGGTAGAGGGGGATGGAATTC CGCGTGTAGCAGTGAAATGCGT AGATATGCGGAGGAACACCGAT GGCGAAGGCAATCCCCTGGAC CTGTACTGACGCTCATGCACGA AAGCGTGGGGAGCAAACAGGA TTAGATACCCTGGTAGTCCACG CCCTAAACGATGTCAACTGGTT GTTGGGAGGGTTTCTTCTCAGT AACGTANNTAACGCGTGAAGTT GACCGCCTGGGGAGTACGGCC GCAAGGTTGAAACTCAAAGGAA TTGACGGGGACCCGCACAAGC GGTGGATGATGTGGTTTAATTC GATGCAACGCGAAAAACCTTAC CTACCCCTTGACATGCCAGGAAT CCTGAAGAGATTTGGGAGTGCT CGAAAGAGAACCTGGACACAGG TGCTGCATGGCCGTCGTCAGCT CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTA
--	--	--

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

【表 6 5】

		AGTCCCGCAACGAGCGCAACC CTTGTCATTAGTTGCTACGAAAG GGCACTCTAATGAGACTGCCGG TGACAAACCGGAGGAAGGTGG GGATGACGTCAGGTCATCATGG CCCTTATGGGTAGGGCTACACA CGTCATACAATGGCCGGGACAG AGGGCTGCCAACCCGCGAGGG GGAGCTAATCCAGAAACCCGG TCGTAGTCCGGATCGTAGTCTG CAACTCGACTGCGTGAAGTCGG AATCGCTAGTAATCGCGGATCA GCTTGCCGCGGTGAATACGTTT CCGGGTCTTGTACACACCGCCC GTCACACCATGGGAGCGGGTTC TGCCAGAAGTAGTTAGCCTAAC CGCAAGGAGGGCGATTACCAC GGCAGGGTTCGTGACTGGGGT GAAGTCGTAACAAGGTAGCCGT ATCGGAAGGTGCGGCTGGATCA C (配列番号41)
--	--	--

10

20

【0157】

任意の数の細菌種は、本明細書に記載される組成物又は方法の標的となり得る。例えば、一部の例では、調節薬剤は、単一の細菌種を標的とし得る。一部の例では、調節薬剤は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、500又はそれを超えるもののいずれかの異なる細菌種を標的とし得る。一部の例では、調節薬剤は、約1～約5、約5～約10、約10～約20、約20～約50、約50～約100、約100～約200、約200～約500、約10～約50、約5～約20又は約10～約100のいずれか1つの異なる細菌種を標的とし得る。一部の例では、調節薬剤は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100又はそれを超えるもののいずれかの細菌門、綱、目、科又は属を標的とし得る。

30

【0158】

一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における1つ以上の細菌（例えば、共生細菌）の個体群を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ増加させることができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における1つ以上の細菌（例えば、病原性又は寄生性細菌）の個体群を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ低減することができる。一部の例では、調節薬剤は、宿主における細菌（例えば、病原性又は寄生性細菌）の個体群を根絶することができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における1つ以上の共生細菌のレベルを少なくとも約10%、20%、30%

40

50

、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ増加させることができ、及び／又は宿主における1つ以上の病原性細菌のレベルを少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ低下させる。

【0159】

一部の例では、調節薬剤は、宿主の細菌多様性及び／又は細菌組成を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における出発時の多様性と比べた細菌多様性を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ増加させることができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における出発時の多様性と比べた細菌多様性を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ低下させることができる。

【0160】

一部の例では、調節薬剤は、1つ以上の細菌細胞の機能、活動、成長及び／又は分裂を変化させることができる。例えば、調節薬剤は、細菌の1つ又は遺伝子の発現を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は、細菌の1つ以上のタンパク質の機能を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は、細菌の1つ以上の細胞構造（例えば、細胞壁、外膜又は内膜）の機能を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は、細菌を死滅（例えば、溶解）させることができる。

【0161】

標的細菌は、昆虫の1つ以上の部位に常在し得る。更に、標的細菌は細胞内又は、細胞外であり得る。一部の例では、細菌は、例えば、前腸、中腸及び／又は後腸を含め、宿主の腸の1つ以上の部位内又は部位上に常在する。一部の例では、細菌は、宿主昆虫の細胞内に細胞内細菌として常在する。一部の例では、細菌は、宿主昆虫のバクテリオサイトに常在する。

【0162】

宿主における細菌の個体群の変化は、マイクロアレイ、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、リアルタイムPCR、フローサイトメトリー、蛍光顕微鏡法、透過電子顕微鏡法、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（例えば、FISH）、分光測定法、マトリックス支援レーザー脱離イオン化－質量分析法（MALDI-MS）及びDNAシーケンシングなど、当該技術分野において公知の任意の方法によって決定され得る。一部の例では、調節薬剤で処理した宿主のサンプルがシーケンシング（例えば、16S rRNA又はrDNAのメタゲノミクスシーケンシングにより）され、調節薬剤の送達又は投与後の宿主のマイクロバイオームが決定される。一部の例では、調節薬剤の投与を受けなかった宿主のサンプルもシーケンシングされ、参照が提供される。

【0163】

ii. 真菌

本明細書に提供される方法及び組成物において標的となり得る例示的真菌としては、限定はされないが、アミロステレウム・アレオラツム（*Amylostereum areolatum*）、エピクロエ属種（*Epichloe spp*）、ピキア・ピヌス（*Pichia pinus*）、ハンゼヌラ・カプスラタ（*Hansenula capsulata*）、ダルディニア・デシピエン（*Daldinia decipien*）、セラトシスチス属種（*Ceratocytis spp*）、オフィオストマ属種（*Ophiostoma spp*）及びアッタマイセス・ブロマトフィカス（*Attamyces bromatificus*）が挙げられる。昆虫に見られる酵母及び酵母様共生体の非限定的な例としては、カンジダ属（*Candida*）、メチニコウイア属（*Metschnikowia*）、デバロマイセス属（*Debaromyces*）、シェフェルソマイセス・シェハテ（*Scheffersomyces shehatae*）及びシェフェルソマイセス・スティピティス（*Scheffersomyces stipites*）、スターメ

レラ属 (*Starmarella*)、ピキア属 (*Pichia*)、トリコスポロン属 (*Trichosporon*)、クリプトコッカス属 (*Cryptococcus*)、シュードジマ属 (*Pseudozyma*) 及びチャワンタケ亜門 (*Pezizomycotina*) からの酵母様共生者 (例えば、シンビオタフリナ・ブクネリ (*Symbiotaphrina buchneri*) 及びシンビオタフリナ・コッホイ (*Symbiotaphrina kochii*)) が挙げられる。本明細書の方法及び組成物による標的となり得る酵母の非限定的な例を表 2 に挙げる。

【0164】

【表 66】

表 2

昆虫種	目: 科	酵母部位 (種)
ステゴビウム・パニセウム (<i>Stegobium paniceum</i>) (= シトドレパ・パニセア (<i>Sitodrepa panicea</i>))	甲虫目 (Coleoptera): シバンムシ科 (Anobiidae)	マイセトーム (<i>サッカロミセス属</i> (<i>Saccharomyces</i>)) 盲囊 (トルロブシス・ブクネリ (<i>Torulopsis buchnerii</i>)) 前腸と中腸との間のマイセトーム マイセトーム (シンビオタフリナ・ブクネリ (<i>Symbiotaphrina buchnerii</i>)) マイセトーム及び消化管 (トルロブシス・ ブクネリ (<i>Torulopsis buchnerii</i>)) 腸盲囊 (シンビオタフリナ・ブクネリ (<i>Symbiotaphrina buchnerii</i>))
ラシオデルマ・セリコルネ (<i>Lasioderma serricorne</i>)	甲虫目 (Coleoptera): シバンムシ科 (Anobiidae)	前腸と中腸との間のマイセトーム (シンビオタフリナ・コッホイ (<i>Symbiotaphrina kochii</i>))
エルノビウス・アビエティス (<i>Ernobius abietis</i>)	甲虫目 (Coleoptera): シバンムシ科 (Anobiidae)	マイセトーム (トルロブシス・カラワイエウイ (<i>Torulopsis karawaiewii</i>)) (カンジダ・カラワイエウイ (<i>Candida karawaiewii</i>))
エルノビウス・モリス (<i>Ernobius mollis</i>)	甲虫目 (Coleoptera): シバンムシ科 (Anobiidae)	マイセトーム (トルロブシス・エルノビイ (<i>Torulopsis ernobii</i>)) (カンジダ・エルノビイ (<i>Candida ernobii</i>))
ヘミコエルス・ギブビコルリス (<i>Hemicoelus gibbicollis</i>)	甲虫目 (Coleoptera): シバンムシ科 (Anobiidae)	幼虫のマイセトーム
クセストビウム・ブルムベウム (<i>Xestobium plumbeum</i>)	甲虫目 (Coleoptera): シバンムシ科 (Anobiidae)	マイセトーム (トルロブシス・クセストビイ (<i>Torulopsis xestobii</i>)) (カンジダ・クセストビイ (<i>Candida xestobii</i>))
クリオケファルス・ルスディクス (<i>Criocephalus rusticus</i>)	甲虫目 (Coleoptera): カミキリムシ科 (Cerambycidae)	マイセトーム
フォラカンタ・セミプンクタタ (<i>Phoracantha semipunctata</i>)	甲虫目 (Coleoptera): カミキリムシ科 (Cerambycidae)	消化管 (カンジダ・ギリエルモンディ (<i>Candida guilliermondii</i>), <i>C. テヌイス</i> (<i>C. tenuis</i>)) 中腸周囲の盲囊 (カンジダ・ギリエルモンディ (<i>Candida guilliermondii</i>))
ハルピウム・インキシトル (<i>Harpium inquisitor</i>)	甲虫目 (Coleoptera): カミキリムシ科 (Cerambycidae)	マイセトーム (カンジダ・ラギイ (<i>Candida rhagii</i>))
ハルピウム・モルダクス (<i>Harpium mordax</i>) <i>H. シコファンタ</i> (<i>H. sycophanta</i>)	甲虫目 (Coleoptera): カミキリムシ科 (Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ・テヌイス (<i>Candida tenuis</i>))
ガウロテス・ビルギネア (<i>Gaurotes virginea</i>)	甲虫目 (Coleoptera): カミキリムシ科 (Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ・ラギイ (<i>Candida rhagii</i>))

【0165】

【表 6 7】

レプチュラ・ルブラ (<i>Leptura rubra</i>)	甲虫目(Coleoptera): カミキリムシ科(Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ・テヌイス(<i>Candida tenuis</i>))
		中腸周囲の盲囊 (カンジダ・パラプシローシス (<i>Candida parapsilosis</i>))
レプチュラ・マクリコルニス (<i>Leptura maculicornis</i>)	甲虫目(Coleoptera): カミキリムシ科(Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ・パラプシローシス (<i>Candida parapsilosis</i>))
L. ケラムビシフォルミス (<i>L. cerambyciformis</i>)		
レプチュラ・サンギノレンタ (<i>Leptura sanguinolenta</i>)	甲虫目(Coleoptera): カミキリムシ科(Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ属種(<i>Candida sp.</i>))
ラギウム・ビファスキアツム (<i>Rhagium bifasciatum</i>)	甲虫目(Coleoptera): カミキリムシ科(Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ・テヌイス(<i>Candida tenuis</i>))
ラギウム・インキシトル (<i>Rhagium inquisitor</i>)	甲虫目(Coleoptera): カミキリムシ科(Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ・ギリエルモンディ (<i>Candida guilliermondii</i>))
ラギウム・モルダクス (<i>Rhagium mordax</i>)	甲虫目(Coleoptera): カミキリムシ科(Cerambycidae)	中腸周囲の盲囊 (カンジダ属(<i>Candida</i>))
カルポフィルス・ヘミプテルス (<i>Carpophilus hemipterus</i>)	甲虫目(Coleoptera): ケシキスイムシ科(Nitidulidae)	腸管 (10 酵母種)
オドントテニウス・ディスジュン クツス(<i>Odontotaenius</i> <i>disjunctus</i>)	甲虫目(Coleoptera): クロツヤムシ科(Passalidae)	後腸 (エンテロラムス・ディモルフス (<i>Enteroramus dimorphus</i>))
オドントテニウス・ディスジュン クツス(<i>Odontotaenius</i> <i>disjunctus</i>)	甲虫目(Coleoptera): クロツヤムシ科(Passalidae)	腸 (ピキア・ステピチス(<i>Pichia stipitis</i>), <i>P. セゴビエンシス</i> (<i>P. segobiensis</i>), カンジダ・シェハテ(<i>Candida shehatae</i>))
ベレス・ステルンベルギアヌス (<i>Verres sternbergianus</i>)		(<i>C. エルガテンシス</i> (<i>C. ergatensis</i>))
スカラベウス・セミプンクタツス (<i>Scarabaeus semipunctatus</i>)	甲虫目(Coleoptera): コガネムシ科(Scarabaeidae)	消化管 (10 酵母種)
キロニティス・フルキフェル (<i>Chironitis furcifer</i>)		
未知種	甲虫目(Coleoptera): コガネムシ科(Scarabaeidae)	腸 (トリコスボロン・クタネウム (<i>Trichosporon cutaneum</i>))
デンドロクトヌス属 (<i>Dendroctonus</i>) 及び イプス属種(<i>Ips spp.</i>)	甲虫目(Coleoptera): キクイムシ科(Scolytidae)	消化管 (13 酵母種)
デンドロクトヌス・フロンタリス (<i>Dendroctonus frontalis</i>)	甲虫目(Coleoptera): キクイムシ科(Scolytidae)	中腸 (カンジダ属種(<i>Candida sp.</i>))

【0 1 6 6】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

イプス・セクスデントアツス (<i>Ips sexdentatus</i>)	甲虫目(Coleoptera): キクイムシ科(Scolytidae)	消化管 (ピキア・ボビス(<i>Pichia bovis</i>), <i>P. ロダネンシス</i> (<i>P. rhodanensis</i>))
		ハンゼヌラ・ホルステイ (<i>Hansenula holstii</i>) (カンジダ・ラギイ (<i>Candida rhagii</i>))
		消化管
		(カンジダ・プルケリマ (<i>Candida pulcherina</i>))
イプス・チボグラフィス (<i>Ips typographus</i>)	甲虫目(Coleoptera): キクイムシ科(Scolytidae)	消化管
		消化管 (ハンゼヌラ・カプスラタ (<i>Hansenula capsulata</i>), カンジダ・パラプシロシス (<i>Candida parapsilosis</i>))
		腸及びカプトムシホモジネート (ハンゼヌ ラ・ホルステイ(<i>Hansenula holstii</i>), <i>H. カ</i> <i>プスラタ</i> (<i>H. capsulata</i>), <i>カンジダ・ジッデ</i> <i>ンシイ</i> (<i>Candida diddensii</i>), <i>C. モフスクタ</i> <i>ナ</i> (<i>C. mohshtana</i>), <i>C. ニトラトフィラ</i> (<i>C.</i> <i>nitratophila</i>), <i>クリプトコッカス・アルビダ</i> <i>ス</i> (<i>Cryptococcus albidus</i>), <i>C. ローレンテ</i> <i>イ</i> (<i>C. laurentii</i>))
トリポデンドロン・リネアツム (<i>Trypodendron lineatum</i>)	甲虫目(Coleoptera): キクイムシ科(Scolytidae)	不特定
キシロテリヌス・ポリツス (<i>Xyloterinus politus</i>)	甲虫目(Coleoptera): キクイムシ科(Scolytidae)	頭部, 胸部, 腹部 (カンジダ属(<i>Candida</i>), ピキア属(<i>Pichia</i>), サッカロミコプシス属 (<i>Saccharomycopsis</i>))
ペリプラネタ・アメリカナ (<i>Periplaneta americana</i>)	防蟻目(Dictyoptera): ゴキブリ科(Blattidae)	血体腔 (カンジダ属新種 (<i>Candida sp. nov.</i>))
ブラッタ・オリエンタリス (<i>Blatta orientalis</i>)	防蟻目(Dictyoptera): ゴキブリ科(Blattidae)	腸管 (クルイベロミセス・ブラタエ (<i>Kluyveromyces blattae</i>))
ブラデッラ・ゲルマニカ (<i>Blatella germanica</i>)	防蟻目(Dictyoptera): チャバネゴキブリ科(Blattellidae)	血体腔
クリプトケルクス・ プンクツラツス(<i>Cryptocercus</i> <i>punctulatus</i>)	防蟻目(Dictyoptera): クリプトケルクス科 (<i>Cryptocercidae</i>)	後腸 (1 酵母種)

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

フィロフィラ・ヘラクレイ (<i>Philophylla heraclei</i>)	双翅目(Diptera): ミバエ科(Tephritidae)	血体腔
ヤブカ属(<i>Aedes</i>) (4 種)	双翅目(Diptera): カ科(Culicidae)	内部マイクロフローラ (9 酵母属)
ドロソフィラ・シュードオブ スキュラ(<i>Drosophila</i> <i>pseudoobscura</i>)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	消化管 (24 酵母種)
ショウジョウバエ属 (<i>Drosophila</i>) (5 種)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	作物 (42 酵母種)
ドロソフィラ・メラノガスター (<i>Drosophila melanogaster</i>)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	作物 (8 酵母種)
ショウジョウバエ属 (<i>Drosophila</i>) (4 種)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	作物 (7 酵母種)
ショウジョウバエ属 (<i>Drosophila</i>) (6 種)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	幼虫の腸 (17 酵母種)
ショウジョウバエ属 (<i>Drosophila</i>) (20 種)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	作物 (20 酵母種)
ショウジョウバエ属 (<i>Drosophila</i>) (8 種群)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	作物 (クロエケラ属(<i>Kloeckera</i>), カンジダ属(<i>Candida</i>), クレイベロミセス属 (<i>Kluyveromyces</i>))
ドロソフィラ・セリド (<i>Drosophila serido</i>)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	作物 (18 酵母種)
ショウジョウバエ属 (<i>Drosophila</i>) (6 種)	双翅目(Diptera): ショウジョウバエ科(Drosophilidae)	腸上皮 (コクシジアスクス・レゲリ (<i>Coccidiascus legeri</i>))
プロタクシミア・メラノプテラ (<i>Protaxymia melanoptera</i>)	双翅目(Diptera)	不明 (カンジダ属(<i>Candida</i>), クリプトコッカス属(<i>Cryptococcus</i>), スポロボロマイセス属(<i>Sporoblomyces</i>))
アステゴブテリクス・スチラキ (<i>Astegopteryx styraci</i>)	同翅亜目(Hemiptera): アブラムシ科(Aphididae)	血体腔及び脂肪体
ヤドリギアブラムシ属種 (<i>Tuberaphis</i> sp.)	同翅亜目(Hemiptera): アブラムシ科(Aphididae)	組織切片
ハミルトナフィス・スチラキ (<i>Hamiltonaphis styraci</i>)		
グリフィナフィス・バンブセ (<i>Glyphinaphis bambusae</i>)		
ヒラタツノアブラムシ属種 (<i>Cerataphis</i> sp.)		

【0168】

10

20

30

40

50

【表 7 0】

ハミルトナフィス・ステラキ (<i>Hamiltonaphis styraci</i>)	同翅亜目(Hemiptera): アブラムシ科(Aphididae)	腹部血体腔
コファナ・ウニマキュラタ (<i>Cofana unimaculata</i>)	同翅亜目(Hemiptera): オオヨコバイ科(Cicadellidae)	脂肪体
レオファ・ウニコロル (<i>Leofa unicolor</i>)	同翅亜目(Hemiptera): オオヨコバイ科(Cicadellidae)	脂肪体
レカニネス等 (<i>Lecaniines, etc.</i>)	同翅亜目(Hemiptera): カイガラムシ上科(Coccoidea d)	血リンパ、脂肪組織等
レカニウム属種 (<i>Lecanium sp.</i>)	同翅亜目(Hemiptera): カタカイガラムシ科(Coccidae)	血リンパ、脂肪組織
ロウムシ属 (<i>Ceroplastes</i>) (4 種)	同翅亜目(Hemiptera): カタカイガラムシ科(Coccidae)	血液スミア
ラオデルファクス・ ストリアテルス (<i>Laodelphax striatellus</i>)	同翅亜目(Hemiptera): ウンカ科(Delphacidae)	脂肪体
		卵
		卵 (カンジダ属(<i>Candida</i>))
ニラバルバタ・ルゲンス (<i>Nilaparvata lugens</i>)	同翅亜目(Hemiptera): ウンカ科(Delphacidae)	脂肪体
		卵 (2 つの未確認の酵母種)
		卵、若虫 (カンジダ属(<i>Candida</i>))
		卵 (7 つの未確認の酵母種)
		卵 (カンジダ属(<i>Candida</i>))
ニシア・ネルボサ (<i>Nisia nervosa</i>)	同翅亜目(Hemiptera): ウンカ科(Delphacidae)	脂肪体
ニシア・グランディケプス (<i>Nisia grandiceps</i>)		
ペルキンシエラ属種 (<i>Perkinsiella spp.</i>)		
サルディア・ロストラタ (<i>Sardia rostrata</i>)		
ソガテラ・フルキフェラ (<i>Sogatella furcifera</i>)		

【 0 1 6 9】

10

20

30

40

50

【表 7 1】

ソガトデス・オリジコラ (<i>Sogatodes orizicola</i>)	同翅亜目(Hemiptera): ウンカ科(Delphacidae)	脂肪体
アムラスカ・デバスタンス (<i>Amrasca devastans</i>)	同翅亜目(Hemiptera): アオズキンヨコバイ科(Jassidae)	卵, マイセトーム, 血リンパ
タカルディナ・ロバタ (<i>Tachardina lobata</i>)	同翅亜目(Hemiptera): ラックカイガラムシ科(Kerriidae)	血液スミア (トルロブシス属(<i>Torulopsis</i>))
ラッキフェル属種 (<i>Laccifer</i> sp.) (= ラクシャディア属種 (<i>Lakshadia</i> sp.))	同翅亜目(Hemiptera): ラックカイガラムシ科(Kerriidae)	血液スミア (トルラ・バリアピリス(<i>Torula variabilis</i>))
コンペリア・メルケティ (<i>Comperia merceti</i>)	膜翅目(Hymenoptera): トビコバチ科(Encyrtidae)	血リンパ, 腸, 毒腺
ソレノプシス・インビクタ (<i>Solenopsis invicta</i>)	膜翅目(Hymenoptera): アリ科(Formicidae)	血リンパ (ミルメコミセス・アンエリサエ (<i>Myrmecomyces annellisae</i>))
S. キンケクスピス (<i>S. quinquecupis</i>)		
ソレノプシス・インビクタ (<i>Solenopsis invicta</i>)	膜翅目(Hymenoptera): アリ科(Formicidae)	4 齢幼虫 (カンジダ・パラプシローシス (<i>Candida parapsilosis</i>), ヤロウイア・リポリティカ (<i>Yarrowia lipolytica</i>))
		腸及び血リンパ (カンジダ・パラプシローシス (<i>Candida parapsilosis</i>), C. リポリティカ (<i>C. lipolytica</i>), C. ギリエルモンディイ(<i>C. guilliermondii</i>), C. ルゴサ(<i>C. rugosa</i>), デバリオミセス・ハンゼニイ (<i>Debaryomyces hansenii</i>))
アピス・メリフェラ (<i>Apis mellifera</i>)	膜翅目(Hymenoptera): ミツバチ科(Apidae)	消化管 (トルロブシス属種 (<i>Torulopsis</i> sp.))
		腸管 (トルロブシス・アピコラ (<i>Torulopsis apicola</i>))
		消化管 (8 酵母種)
		腸の内容物 (12 酵母種)
		腸の内容物 (7 酵母種)
		腸 (14 酵母種)
		腸管 (ピキア・メリソフィラ (<i>Pichia melissophila</i>))
		腸管 (7 酵母種)
		消化管 (ハンゼヌラ・シルビコラ (<i>Hansenula silvicola</i>))
		作物及び腸 (13 酵母種)
アピス・メリフェラ (<i>Apis mellifera</i>)	膜翅目(Hymenoptera): ミツバチ科(Apidae)	中腸 (9 酵母属)

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

アントフォラ・オクシデンタリス (<i>Anthophora occidentalis</i>)	膜翅目(Hymenoptera): コシブトハナバチ科 (Anthophoridae)	
ノミア・メランデリ (<i>Nomia melanderi</i>)	膜翅目(Hymenoptera): コハナバチ科(Halictidae)	
ハリクツス・ルビクンデウス (<i>Halictus rubicundus</i>)	膜翅目(Hymenoptera): コハナバチ科(Halictidae)	
メガキレ・ロトゥンダタ (<i>Megachile rotundata</i>)	膜翅目(Hymenoptera): ハキリバチ科(Megachilidae)	

10

【0171】

任意の数の真菌種は、本明細書に記載される組成物又は方法の標的となり得る。例えば、一部の例では、調節薬剤は、単一の真菌種を標的とし得る。一部の例では、調節薬剤は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、500又はそれを超えるもののいずれかの異なる真菌種を標的とし得る。一部の例では、調節薬剤は、約1～約5、約5～約10、約10～約20、約20～約50、約50～約100、約100～約200、約200～約500、約10～約50、約5～約20又は約10～約100のいずれか1つの異なる真菌種を標的とし得る。一部の例では、調節薬剤は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100又はそれを超えるもののいずれかの真菌門、綱、目、科又は属を標的とし得る。

20

【0172】

一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における1つ以上の真菌（例えば、共生真菌）の個体群を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ増加させることができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における1つ以上の真菌（例えば、病原性又は寄生性真菌）の個体群を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ低減することができる。一部の例では、調節薬剤は、宿主における真菌（例えば、病原性又は寄生性真菌）の個体群を根絶することができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における1つ以上の共生真菌のレベルを少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ増加させることができ、及び／又は宿主における1つ以上の病原性真菌のレベルを少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ低下させることができる。

30

【0173】

一部の例では、調節薬剤は、宿主の真菌多様性及び／又は真菌組成を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における出発時の多様性と比べた真菌多様性を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ増加させることができる。一部の例では、調節薬剤は、調節薬剤を投与されていない宿主生物と比較して、宿主における出発時の多様性と比べた真菌多様性を少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれを超えるもののいずれかだけ低下させることができる。

40

【0174】

一部の例では、調節薬剤は、1つ以上の真菌の機能、活動、成長及び／又は分裂を変化させることができる。例えば、調節薬剤は、真菌の1つ以上の遺伝子の発現を変化させる

50

ことができる。一部の例では、調節薬剤は、真菌の1つ以上のタンパク質の機能を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は、真菌の1つ以上の細胞成分の機能を変化させることができる。一部の例では、調節薬剤は真菌を死滅させることができる。

【0175】

更に、標的真菌は、昆虫の1つ以上の部位に常在し得る。一部の例では、真菌は、例えば、前腸、中腸及び／又は後腸を含め、昆虫の腸の1つ以上の部位内又は部位上に常在する。一部の例では、真菌は、細胞外で血リンパ、脂肪体において、又は宿主の特殊化した構造において生活する。

【0176】

宿主における真菌の個体群の変化は、マイクロアレイ、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、リアルタイムPCR、フローサイトメトリー、蛍光顕微鏡法、透過電子顕微鏡法、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（例えば、FISH）、分光測定法、マトリックス支援レーザー脱離イオン化－質量分析法（MALDI-MS）及びDNAシーケンシングなど、当該技術分野において公知の任意の方法によって決定され得る。一部の例では、調節薬剤で処理した宿主のサンプルがシーケンシング（例えば、メタゲノミクスシーケンシングにより）され、調節薬剤の送達又は投与後の宿主のマイクロバイームが決定される。一部の例では、調節薬剤の投与を受けなかった宿主のサンプルもシーケンシングされ、参照が提供される。

【0177】

III. 調節薬剤

本明細書に提供される方法及び組成物の調節薬剤には、ファージ、ポリペプチド、小分子、抗生物質、二次代謝産物、細菌、真菌又はこれらの任意の組み合わせが含まれ得る。

【0178】

i. ファージ

本明細書に記載される調節薬剤は、ファージ（例えば、溶菌性ファージ又は非溶菌性ファージ）を含み得る。一部の例では、本明細書に記載される任意のファージの有効濃度は、本明細書に記載される宿主に常在する1つ以上の微生物（本明細書に記載されるとおり）のレベル、活動又は代謝を変化させることができ、この変化が宿主の適応度の増加をもたらし得る。一部の例では、調節薬剤は、テクトウイルス科（*Tectiviridae*）、マイオウイルス科（*Myoviridae*）、サイフォウイルス科（*Siphoviridae*）、ポドウイルス科（*Podoviridae*）、カウドウイルス目（*Caudovirales*）、リボスリクスウイルス科（*Lipothrixviridae*）、ルディウイルス科（*Rudiviridae*）又はリガメンウイルス目（*Ligamenvirales*）の目から選択される少なくとも1つのファージを含む。一部の例では、本組成物は、マイオウイルス科（*Myoviridae*）、サイフォウイルス科（*Siphoviridae*）、ポドウイルス科（*Podoviridae*）、リボスリクスウイルス科（*Lipothrixviridae*）、ルディウイルス科（*Rudiviridae*）、アンピュラウイルス科（*Ampullaviridae*）、ピカウダウイルス科（*Bicaudaviridae*）、クラバウイルス科（*Clavaviridae*）、コルチコウイルス科（*Corticoviridae*）、シストウイルス科（*Cystoviridae*）、フセロウイルス科（*Fuseelloviridae*）、グロブロウイルス科（*Gluboloviridae*）、グッタウイルス科（*Guttaviridae*）、イノウイルス科（*Inoviridae*）、レビウイルス科（*Leviviridae*）、ミクロウイルス科（*Microviridae*）、プラズマウイルス科（*Plasmaviridae*）及びテクトウイルス科（*Tectiviridae*）から選択される少なくとも1つのファージを含む。本方法及び組成物において有用なファージの更なる非限定的な例を表3に挙げる。

【0179】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

表 3: ファージ及び標的細菌の例

ファージ及び受託番号	標的細菌	標的宿主
SA1 (NC_027991), phiP68 (NC_004679)	スタフィロコッカス属種 (<i>Staphylococcus</i> sp.)	ミツバチ科 (<i>Apidae</i>)
WO (AB036666.1)	ボルバキア属種 (<i>Wolbachia</i> sp.)	アエデス・エジプティ (<i>Aedes aegypti</i>); ドロソフィラ・メラノガスター (<i>Drosophila melanogaster</i>); プラスモジウム属種 (<i>Plasmodium</i> sp.); テレオグリルス・タイワンエンマ (<i>Teleogryllus taiwanemma</i>); ボンビックス・モリ (<i>Bombyx mori</i>)
KL1 (NC_018278), BcepNazgul (NC_005091) PhiE125 (NC_003309)	バークホルデリア属種 (<i>Burkholderia</i> sp.)	リプトルトゥス属種 (<i>Riptortus</i> sp.); ピロコリス・アプテルス (<i>Pyrrhocoris apterus</i>).
Fern (NC_028851), Xenia (NC_028837), HB10c2 (NC_028758)	バエニバチルス・ラルバエ (<i>Paenibacillus larvae</i>)	マルハナバチ: マルハナバチ属種 (<i>Bombus</i> sp.); ミツバチ: <i>A. メリフェラ</i> (<i>A. mellifera</i>)
CP2 (NC_020205), XP10 (NC_004902), XP15 (NC_007024), phiL7 (NC_012742)	キサントモナス属種 (<i>Xanthomonas</i> sp.)	ブレベイナ・デノイティ (<i>Plebeina denoiti</i>); ミツバチ科 (<i>Apidae</i>); アピス・メリフェラ (<i>Apis mellifera</i>); ショウジョウバエ科 (<i>Drosophilidae</i>); 及び キモグリバエ科 (<i>Chloropidae</i>)
PP1 (NC_019542), PM1 (NC_023865)	ペクトバクテリウム・カロトボラム亜種カロトボラム (<i>Pectobacterium carotovorum</i> subsp. <i>carotovorum</i>)	ミツバチ科 (<i>Apidae</i>)
ΦRSA1 (NC_009382), ΦRSB1 (NC_011201), ΦRSL1 (NC_010811), RSM1 (NC_008574)	ラルストニア・ソラナセアルム (<i>Ralstonia solanacearum</i>)	ボンビックス・モリ (<i>Bombyx mori</i>)

【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

SF1(NC_028807)	ストレプトミセス・スキャビエス (<i>Streptomyces scabies</i>)	フィランツス属(<i>Philantus sp.</i>); トラキプス属種(<i>Trachypus sp.</i>)
ECML-4 (NC_025446), ECML-117 (NC_025441), ECML-134 (NC_025449)	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>)	ミツバチ科(<i>Apidae</i>); バロア・デストラクター (<i>Varroa destructor</i>)
SSP5(JX274646.1), SSP6 (NC_004831), SFP10 (NC_016073), F18SE (NC_028698)	サルモネラ属種 (<i>Salmonella sp.</i>)	ショウジョウバエ科 (<i>Drosophilidae</i>)
γ (NC_001416), Bcp1 (NC_024137)	バチルス属種 (<i>Bacillus sp.</i>)	マイマイガ; リマントリア・ ディスパル(<i>Lymantria dispar</i>); バロア・デストラクター (<i>Varroa destructor</i>)
Phi1 (NC_009821)	エンテロコッカス属種 (<i>Enterococcus sp.</i>)	スキストケルカ・グレガリア (<i>Schistocerca gregaria</i>)
Φ KMV (NC_005045), Φ EL(AJ697969.1), Φ KZ (NC_004629)	シュドモナス属種 (<i>Pseudomonas sp.</i>)	リマントリア・ディスパル (<i>Lymantria dispar</i>); ミツバチ科(<i>Apidae</i>)
A2 (NC_004112), phig1e (NC_004305)	ラクトバチルス種 (<i>Lactobacilli sp.</i>)	ミツバチ科(<i>Apidae</i>); ドロソフィラ科 (<i>Drosophila</i>); バロア・デストラク ター(<i>Varroa destructor</i>)
KLPN1 (NC_028760)	クレブシエラ属種 (<i>Klebsiella sp.</i>)	C. カピタタ (<i>C. capitata</i>)
vB_AbaM_Acibel004 (NC_025462), vB_AbaP_Acibel007 (NC_025457)	アシネトバクテラ属種 (<i>Acinetobacter sp.</i>)	スキストケルカ・グレガリア (<i>Schistocerca gregaria</i>)

【0181】

一部の例では、調節薬剤は、溶菌性ファージを含む。従って、宿主に常在する細菌細胞への溶菌性ファージの送達後、ファージは、標的細菌細胞に溶解を引き起こす。一部の例では、溶菌性ファージが宿主昆虫に常在する細菌を標的にして死滅させることにより、宿主の適応度が増加する。代わりに又は加えて、調節薬剤のファージは、非溶菌性ファージ（溶原性又はテンプレートファージとも称される）であり得る。従って、宿主に常在する細菌細胞への非溶菌性ファージの送達後、細菌細胞は、生存可能なままであり、ファージゲノムにおいてコードされる遺伝子の発現を安定に維持することが可能である。一部の例では、非溶菌性ファージを使用して宿主昆虫に常在する細菌の遺伝子発現を変化させることにより、宿主の適応度を増加させる。一部の例では、調節薬剤は、溶菌性ファージと非溶菌性ファージとの混合物を含む。

【0182】

本明細書に記載される調節薬剤は、狭域又は広域のいずれかの細菌標的域を有するファージを含み得る。一部の例では、ファージは、狭域の細菌標的域を有する。一部の例では、ファージは、大きい細菌標的域を有する無差別的なファージである。例えば、無差別的なファージは、少なくとも約5、10、20、30、40、50又はそれを超えるもののいずれかの宿主常在細菌を標的とし得る。狭域の細菌標的域を有するファージは、宿主における他の細菌、例えば非標的細菌には影響を与えることなく、宿主の特定の細菌株を標的とし得る。例えば、ファージは、約50、40、30、20、10、8、6、4、2又は1のいずれか以下の宿主常在細菌を標的とし得る。

【0183】

本明細書に記載される組成物は、少なくとも約1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、100又はそれを超えるもののいずれか1つのファージなど、任意

の数のファージを含み得る。一部の例では、本組成物は、1つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれを超えるファージ）の科、1つ以上の目（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれを超えるファージ）又は1つ以上の種（例えば、1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、100又はそれを超えるファージ）からのファージを含む。1つ以上のファージを含む組成物は、本明細書では「ファージカクテル」とも称される。ファージカクテルは、より広域の宿主域の細菌を標的とすることが可能になるために有用である。更に、ファージカクテルによれば、各細菌株（即ち亜種）を複数の直交性のファージによって標的化することが可能であり、それにより抵抗性の発生が防止されるか又は大幅に遅延する。一部の例では、カクテルは、1つの細菌種を標的とする複数のファージを含む。一部の例では、カクテルは、複数の細菌種を標的とする複数のファージを含む。一部の例では、1ファージ「カクテル」は、種内の多くの株を標的とする単一の無差別的なファージ（即ち大きい宿主域のファージ）を含む。

【0184】

本明細書に記載される調節薬剤中のファージの好適な濃度は、ファージの有効性、生存率、感染力、組成物中にある異なるファージの数並びに／又は溶解素の種類、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、ファージは、液体又は固体製剤中にある。一部の例では、本明細書に記載される任意の組成物中の各ファージの濃度は、少なくとも約 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} pfu/ml又はそれを超えるもののいずれかである。一部の例では、本明細書に記載される任意の組成物中の各ファージの濃度は、約 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 pfu/mlのいずれか以下である。一部の例では、本組成物中の各ファージの濃度は、約 10^2 ～約 10^3 、約 10^3 ～約 10^4 、約 10^4 ～約 10^5 、約 10^5 ～約 10^6 、約 10^7 ～約 10^8 、約 10^8 ～約 10^9 、約 10^2 ～約 10^4 、約 10^4 ～約 10^6 、約 10^6 ～約 10^9 又は約 10^3 ～約 10^8 pfu/mlのいずれかである。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類のファージを含み、ファージの各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。例えば、一部の例では、カクテル中の1つのファージの濃度が約 10^8 pfu/mlであり、カクテル中の第2のファージの濃度が約 10^6 pfu/mlである。

【0185】

本明細書に記載されるとおりのファージを含む調節薬剤は、（a）標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のファージ濃度に達する；（b）標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のファージ濃度に達する；（c）標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のファージ濃度に達する；（d）標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び（e）標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0186】

実施例7及び9によって示されるとおり、ファージは、コオロギなどの昆虫宿主からセラチア・マルセセンス（*Serratia marcescens*）、エルウィニア・カロトボラ（*Erwinia carotovora*）及びシュードモナス・エントモフィラ（*Pseudomonas entomophila*）などの細菌性病原体を除去することにより調節薬剤として使用することができる。

【0187】

ii. ポリペプチド

多数のポリペプチド（例えば、バクテリオシン、R型バクテリオシン、根粒Cリッチペプチド、抗微生物ペプチド、溶解素又はバクテリオサイト調節性ペプチド）を、本明細書に記載される組成物及び方法に使用し得る。一部の例では、本明細書に記載される任意のペプチド又はポリペプチドの有効濃度は、宿主に常在する1つ以上の微生物（本明細書に記載されるとおり）のレベル、活動又は代謝を変化させることができ、この変化が宿主の

適応度の増加をもたらし得る。本明細書に含まれるポリペプチドには、天然に存在するポリペプチド又は組換え産生された変異体が含まれ得る。例えば、ポリペプチドは、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるポリペプチド又は天然に存在するポリペプチドの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する本明細書に記載される任意のポリペプチドの機能的に活性な変異体であり得る。

【0188】

本明細書に記載されるとおりのポリペプチドを含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の濃度に達する；(b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の濃度に達する；(c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の濃度に達する；(d) 標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び(e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0189】

(a) バクテリオシン

本明細書に記載される調節薬剤は、バクテリオシンを含み得る。一部の例では、バクテリオシンは、シュドモナス属 (*Pseudomonas*)、ストレプトミセス属 (*Streptomyces*)、バチルス属 (*Bacillus*)、スタフィロコッカス属 (*Staphylococcus*) 又は乳酸菌 (LAB、例えばラクトコッカス・ラクチス (*Lactococcus lactis*)) などのグラム陽性細菌によって天然に生産される。一部の例では、バクテリオシンは、ハフニア・アルベイ (*Hafnia alvei*)、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、セラチア・プリミチウム (*Serratia plymthicum*)、キサントモナス・カンペストリス (*Xanthomonas campestris*)、エルウィニア・カロトボラ (*Erwinia carotovora*)、ラルストニア・ソラナケアルム (*Ralstonia solanacearum*) 又は大腸菌 (*Escherichia coli*) などのグラム陰性細菌によって天然に生産される。例示的バクテリオシンとしては、限定はされないが、クラスI～IV LAB抗生物質（ランチビオティックなど）、コリシン、ミクロシン及びピオシンが挙げられる。バクテリオシンの非限定的な例を表4に挙げる。

【0190】

10

20

30

40

50

【表 7 5】

表 4: バクテリオシンの例

クラス	名称	生産者	標的	配列
クラス I	ナイシン	ラクトコッカス・ラクチス (<i>Lactococcus lactis</i>)	活性の対象となるグラム陽性細菌: エンテロコッカス属 (<i>Enterococcus</i>)- ラクトバチルス属(<i>Lactobacillus</i>)- ラクトコッカス属(<i>Lactococcus</i>)- ロイコノストック属(<i>Leuconostoc</i>)- リステリア属(<i>Listeria</i>)- クロストリジウム属(<i>Clostridium</i>)	ITSISLCTPGCKT GALMGCNMKTA TCHCSIHVSK (配列番号 42)
	エビデルミン	表皮ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus epidermis</i>)	グラム陽性細菌	IASKFICTPGCA KTGSFNSYCC (配列番号 43)
クラス II				
クラス II a	ペディオシン PA-1	ペディオコッカス・アシディラクティシ (<i>Pediococcus acidilactici</i>)	ペディオコッカス(<i>Pediococci</i>)- ラクトバチルス(<i>Lactobacilli</i>)- ロイコノストック属(<i>Leuconostoc</i>)- ブロコトリックス・サーモスファクタ (<i>Brochothrix thermosphacta</i>)- プロピオニバクテリウム (<i>Propionibacteria</i>)- バチルス(<i>Bacilli</i>)- エンテロコッカス (<i>Enterococci</i>)- スタフィロコッカス (<i>Staphylococci</i>)- リステリア・クロストリジア (<i>Listeria clostridia</i>)- リステリア・モノサイトゲネス (<i>Listeria monocytogenes</i>)- リステリア・イノキア (<i>Listeria innocua</i>)	KYYGNGVTCG KHSCSVDWGK ATTCTNNNGAMA WATGGHQGNH KC (配列番号 44)

【0191】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

クラス II b	エンテロシン P	エンテロコッカス・フェシウム (<i>Enterococcus faecium</i>)	ラクトバチルス・サケイ (<i>Lactobacillus sakei</i>)- エンテロコッカス・フェシウム (<i>Enterococcus faecium</i>)	ATRSYGNQVYC NNSKCVWNWG EAKENIAGIVISG WASGLAGMGH (配列番号 45)
クラス II c	ラクトコッシン G	ストレプトコッカス・ラクチス (<i>Streptococcus lactis</i>)	グラム陽性細菌	GTWDDIGQGIG RVAYWVGKAM GNMSDVNQAS RINRKKKH (配列番号 46)
クラス II d	ラクタシン F	ラクトバチルス・ジョンソニイ (<i>Lactobacillus johnsonii</i>)	ラクトバチルス(<i>Lactobacilli</i>)- エンテロコッカス・フェカリス (<i>Enterococcus faecalis</i>)	NRWGDTVLSAA SGAGTGIKACK SFGPWGMAICG VGGAAIGGYFG YTHN (配列番号 47)
クラス III				
クラス III a	エンテロシン AS-48	エンテロコッカス・フェカリス (<i>Enterococcus faecalis</i>)	広域スペクトル: グラム陽性及び グラム陰性細菌	MAKEFGIPAAVA GTVLNVVEAGG WVTIVSILTAV GSGGLSLLAAA GRESIKAYLKKE IKKKGKRAVIAW (配列番号 48)

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 7 7】

クラス III b	オーレオシン A70	黄色ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	広域スペクトル: グラム陽性及び グラム陰性細菌.	MSWLNFLKYIAK YGKKAVSAAWK YKGKVLEWLVN GPTLEWVWQKL KKIAGL (配列番号 49)
クラス IV	ガルピシン A	ラクトコッカス・ガ ルピエアエ (<i>Lactococcus garvieae</i>)	広域スペクトル: グラム陽性及び グラム陰性細菌.	IGGALGNALNGL GTWANMMNGG GFVNQWQVYA NKGKINQYRPY (配列番号 50)
未分類	コリシン V	大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>)	活性対象は大腸菌 (<i>Escherichia coli</i>) (また近縁細菌も)- 腸内細菌科(Enterobacteriaceae)	MRTLTLNELDS VSGGASGRDIA MAIGTLGQFV AGGIGAAAGGV AGGAIYDYAST HKPNPAMSPSG LGGTIKQKPEGI PSEAWNYYAAGR LCNWSPNNLSD VCL (配列番号 51)

10

20

【0193】

一部の例では、バクテリオシンは、グラム陰性細菌によって生産されるコリシン、ピオシン又はミクロシンである。一部の例では、バクテリオシンは、コリシンである。コリシンは、A群コリシン（例えば、T o l系を使用して標的細菌の外膜に侵入する）又はB群コリシン（例えば、T o n系を使用して標的細菌の外膜に侵入する）であり得る。一部の例では、バクテリオシンは、ミクロシンである。ミクロシンは、クラス I ミクロシン（例えば、< 5 k D a、翻訳後修飾を有する）又はクラス II ミクロシン（例えば、5 ~ 1 0 k D a、翻訳後修飾有り又は無し）であり得る。一部の例では、クラス II ミクロシンは、クラス II a ミクロシン（例えば、機能性ペプチドの合成及びアセンブリに2つ以上の遺伝子を必要とする）又はクラス II b ミクロシン（例えば、C末端の翻訳後修飾有り又は無しの線状ペプチド）である。一部の例では、バクテリオシンは、ピオシンである。一部の例では、ピオシンは、R-ピオシン、F-ピオシン又はS-ピオシンである。

30

【0194】

一部の例では、バクテリオシンは、グラム陽性細菌によって生産されるクラス I、クラス II、クラス III 又はクラス IV バクテリオシンである。一部の例では、調節薬剤は、クラス I バクテリオシン（例えば、グラム陽性細菌によって生産されるランチオニン含有抗生物質（ランチビオティック））を含む。クラス I バクテリオシン又はランチビオティックは、低分子量ペプチド（例えば、約 5 k D a 未満）であり得、翻訳後修飾されたアミノ酸残基（例えば、ランチオニン、β-メチルランチオニン又は脱水アミノ酸）を有し得る。

40

【0195】

一部の例では、バクテリオシンは、クラス II バクテリオシン（例えば、グラム陽性細菌によって生産される非ランチビオティック）である。多くは、正電荷の非ランチオニン含有ペプチドであり、これは、ランチビオティックと異なり、大規模な翻訳後修飾を受け

50

ない。クラスⅡⅡバクテリオシンは、以下のサブクラスの1つに属し得る：「ペディオシン様」バクテリオシン（例えば、ペディオシンPA-1及びカルノバクテリオシンX（クラスⅡⅡa））；2ペプチドバクテリオシン（例えば、ラクタシンF及びABP-118（クラスⅡⅡb））；環状バクテリオシン（例えば、カルノシクリンA（*carnocyclin* A）及びエンテロシンAS-48（クラスⅡⅡc））；又は修飾されていない線状の非ペディオシン様バクテリオシン（例えば、エピデルミシンNI01及びラクトコッシンA（クラスⅡⅡd））。

【0196】

一部の例では、バクテリオシンは、クラスⅡⅡⅡバクテリオシン（例えば、グラム陽性細菌によって生産される）である。クラスⅡⅡⅡバクテリオシンは、10kDaより大きい分子量を有し得、熱不安定性タンパク質であり得る。クラスⅡⅡⅡバクテリオシンは、ⅡⅡⅡA群及びⅡⅡⅡB群バクテリオシンに更に細分される。ⅡⅡⅡA群バクテリオシンは、エンテロリシンAなど、敏感な株を細胞の溶解によって十分に死滅させる細菌溶解酵素を含む。ⅡⅡⅡB群バクテリオシンは、カゼイシン80、ヘルベティシンJ及びラクタシンBなど、非溶菌性タンパク質を含む。

【0197】

一部の例では、バクテリオシンは、クラスⅡⅤバクテリオシン（例えば、グラム陽性細菌によって生産されるもの）である。クラスⅡⅤバクテリオシンは、活性に必要と見られる他の脂質又は炭水化物部分と会合した一群の複合タンパク質である。これは、比較的疎水性が高く、熱安定性である。クラスⅡⅤバクテリオシンの例は、ロイコノシンS、ラクトシン27及びラクトシンSである。

【0198】

一部の例では、バクテリオシンは、R型バクテリオシンである。R型バクテリオシンは、収縮性殺菌性タンパク質複合体である。一部のR型バクテリオシンは、収縮性ファージ尾部様構造を有する。ファージ尾繊維タンパク質のC末端領域は、標的結合特異性を決定する。これは、受容体結合タンパク質、例えば尾繊維を介して標的細胞に付着し得る。付着に続いて鞘が収縮し、標的細菌のエンベロープを通してコアが入り込む。コアが侵入すると、細胞膜電位の急速な脱分極が起こり、細胞死が促進される。単一のR型バクテリオシン粒子との接触で細胞死が起こり得る。R型バクテリオシンは、例えば、易熱性、耐弱酸性、トリプシン耐性、遠心によって沈降可能、電子顕微鏡法によって解像可能又はこれらの組み合わせであり得る。他のR型バクテリオシンは、複数のタンパク質、ポリペプチド又はサブユニットを含む複合分子であり得、マイオウイルス科（*Myoviridae*）のバクテリオファージの尾部構造に類似したものであり得る。天然に存在するR型バクテリオシンでは、サブユニット構造は、C.ディフィシル（*C. difficile*）又は緑膿菌（*P. aeruginosa*）などの細菌ゲノムによってコードされ、R型バクテリオシンを形成して他の細菌に対する天然の防御としての役割を果たし得る。一部の例では、R型バクテリオシンは、ピオシンである。一部の例では、ピオシンは、R-ピオシン、F-ピオシン又はS-ピオシンである。

【0199】

一部の例では、バクテリオシンは、本明細書に記載されるバクテリオシンの機能的に活性な変異体である。一部の例では、バクテリオシンの変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるバクテリオシン又は天然に存在するバクテリオシンの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する。

【0200】

一部の例では、バクテリオシンは、標準方法に従って生物工学的に操作され得、その生物活性を調節し、例えば増加若しくは低下させるか、又は調整するか、又はその標的微生物を指定し得る。他の例では、バクテリオシンは、微生物細胞の翻訳機構（例えば、リボ

10

20

30

40

50

ソーム等)によって産生される。一部の例では、バクテリオシンは、化学的に合成される。一部のバクテリオシンは、ポリペプチド前駆体由来であることができる。ポリペプチド前駆体は、切断(例えば、プロテアーゼによるプロセッシング)を受けると、バクテリオシン自体のポリペプチドを生じさせることができる。このように、一部の例では、バクテリオシンは、前駆体ポリペプチドから産生される。他の一部の例では、バクテリオシンは、翻訳後修飾、例えば切断又は1つ以上の官能基の付加を受けたポリペプチドを含む。

【0201】

本明細書に記載されるバクテリオシンは、本明細書に記載される任意の使用のために組成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約1つのバクテリオシン、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、100又はそれを超えるバクテリオシンのいずれか1つなど、任意の数又は種類(例えば、クラス)のバクテリオシンを含み得る。本明細書に記載される組成物中の各バクテリオシンの好適な濃度は、バクテリオシンの有効性、安定性、組成物中にある異なるバクテリオシン種類の数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、液体組成物中の各バクテリオシンは、約0.01 ng/mL〜約100 mg/mLである。一部の例では、固体組成物中の各バクテリオシンは、約0.01 ng/g〜約100 mg/gである。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類のバクテリオシンを含み、各種類のバクテリオシンの濃度は、同じであるか又は異なり得る。一部の例では、バクテリオシンは、バクテリオシンを分泌する細菌細胞を含む組成物で提供される。一部の例では、バクテリオシンは、ポリペプチド(例えば、細菌細胞から単離されたポリペプチド)を含む組成物で提供される。

【0202】

バクテリオシンは、その細菌細胞にクローン的に関連する細胞及び他の微生物細胞を含め、そのポリペプチドを作る個別の細菌細胞以外の少なくとも1つの微生物を中和し得る(例えば、死滅させ得る)。このように、細菌細胞は、バクテリオシンを分泌することにより複数の微生物に細胞傷害効果又は成長阻害効果を及ぼし得る。一部の例では、バクテリオシンは、細胞膜孔形成、細胞壁干渉(例えば、ペプチドグリカナーゼ(peptidoglycanase)活性)又はヌクレアーゼ活性(例えば、DNアーゼ活性、16S rRNAアーゼ活性若しくはtRNAアーゼ活性)によって1つ以上の宿主常在細菌種を標的とし、それを死滅させる。

【0203】

一部の例では、バクテリオシンは、中和活性を有する。バクテリオシンの中和活性としては、限定はされないが、微生物生殖の停止又は細胞傷害性を挙げることができる。一部のバクテリオシンは、細胞傷害活性を有し、従って微生物、例えば細菌、酵母、藻類などを死滅させることができる。一部のバクテリオシンは、微生物、例えば細菌、酵母、藻類などの生殖を例えば細胞周期の停止によって阻害することができる。

【0204】

一部の例では、バクテリオシンは、殺傷活性を有する。バクテリオシンの殺傷機構は、各バクテリオシン群に特異的である。一部の例では、バクテリオシンは、狭域スペクトル生物活性を有する。バクテリオシンは、その標的株に対するその極めて高い効力で知られる。一部のバクテリオシン活性は、バクテリオシン生産株に近縁の株に限定されている(狭域スペクトル生物活性)。一部の例では、バクテリオシンは、幅広い属に対して広域スペクトル生物活性を有する。

【0205】

一部の例では、バクテリオシンは、標的細菌細胞膜上の受容体分子又はドッキング分子と相互作用する。例えば、ナイシンは、その標的細菌株に対して極めて効力が強く、1桁のナノモル濃度でも抗微生物活性を示す。ナイシン分子は、ペプチドグリカンサブユニットを細胞質から細胞壁に運ぶ主要なトランスポーターであるリピドIIに結合することが示されている。

【0206】

一部の例では、バクテリオシンは、抗真菌活性を有する。抗酵母又は抗真菌活性を有する幾つものバクテリオシンが同定されている。例えば、バチルス属 (*Bacillus*) のバクテリオシンは、一部の酵母株に対して中和活性を有することが示されている (例えば、Adetunji and Olaoye, *Malaysian Journal of Microbiology* 9:130-13, 2013を参照されたい)。別の例では、フェカリス菌 (*Enterococcus faecalis*) ペプチドは、カンジダ属 (*Candida*) 種に対して中和活性を有することが示されている (例えば、Shekh and Roy, *BMC Microbiology* 12:132, 2012を参照されたい)。別の例では、シュドモナス属 (*Pseudomonas*) のバクテリオシンは、クルブラリア・ルナータ (*Curvularia lunata*)、フザリウム属 (*Fusarium*) 種、ヘルミントスポリウム属 (*Helminthosporium*) 種及びビポラリス属 (*Biopolaris*) 種などの真菌に対して中和活性を有することが示されている (例えば、Shalani and Srivastava, *The Internet Journal of Microbiology Volume 5 Number 2*, 2008を参照されたい)。別の例では、枯草菌 (*B. subtilis*) のボトリシジン (*botrycidin*) AJ1316及びアリリンB1は、抗真菌活性を有することが示されている。

【0207】

本明細書に記載されるとおりのバクテリオシンを含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル (例えば、所定又は閾値レベル) のバクテリオシン濃度に達する; (b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル (例えば、所定又は閾値レベル) のバクテリオシン濃度に達する; (c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル (例えば、所定又は閾値レベル) のバクテリオシン濃度に達する; (d) 標的宿主における1つ以上の微生物 (例えば、内部共生体) のレベル又は活動を調節する; 又は/及び (e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0208】

(b) 溶解素

本明細書に記載される調節薬剤は、溶解素 (例えば、ムレイン加水分解酵素又はペプチドグリカン自己溶解素としても知られる) を含み得る。宿主に常在する細菌の阻害に好適な任意の溶解素を使用し得る。一部の例では、溶解素は、細菌細胞によって天然に生産され得るものである。一部の例では、溶解素は、バクテリオファージによって天然に生産され得るものである。一部の例では、溶解素は、宿主に常在する細菌を阻害するファージから入手される。一部の例では、溶解素は、天然に存在する溶解素をベースとして改変される。一部の例では、溶解素は、例えば、溶解素にシグナルペプチドを導入することにより、宿主細菌によって分泌されるように改変される。一部の例では、溶解素は、ファージホリンとの組み合わせで使用される。一部の例では、溶解素は、溶解素に敏感でない組換え細菌宿主によって発現される。一部の例では、溶解素を使用して、宿主に常在するグラム陽性又はグラム陰性細菌が阻害される。

【0209】

溶解素は、任意のクラスの溶解素であり得、1つ以上の基質特異性を有し得る。例えば、溶解素は、グリコシダーゼ、エンドペプチダーゼ、カルボキシペプチダーゼ又はこれらの組み合わせであり得る。一部の例では、溶解素は、細胞壁の糖部分の β -1-4グリコシド結合、細菌細胞壁の糖及びペプチド部分をつなぐアミド結合及び/又は細胞壁のペプチド部分間のペプチド結合を切断する。溶解素は、ペプチドグリカン内での切断部位に応じて1つ以上の特定の溶解素群に属し得る。一部の例では、溶解素は、N-アセチル- β -D-ムラミダーゼ (例えば、リゾチーム)、溶解性トランスグリコシラーゼ、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ、N-アセチルムラミル-L-アラニンアミダーゼ、L, D-エンドペプチダーゼ、D, D-エンドペプチダーゼ、D, D-カルボキシペプチダーゼ、L, D-カルボキシペプチダーゼ又はL, D-トランスペプチダーゼである。溶解素及びその活性の非限定的な例を表5に挙げる。

【 0 2 1 0 】

【表 7 8】

表5: 溶解素の例

標的細菌	生産者	溶解素	活性	配列
肺炎レンサ球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	Cp1	Cpl-1	ムラミダーゼ	MVKKNDLFVDVSSHNG YDITGILEQMGTTNTIHKI SESTTYLNPCLSAQVEQ SNPIGFYHFARFGGDVA EAEREAQFFLDNVPMQ VKYLVLDYEDDPGDA QANTNACLRFMQMIAD AGYKPIYYSYKPFTHDN VDYQQILAQFPNSLWIA GYGLNDGTANFEYFPS MDGIRWWQYSSNPFDK NIVLLDDEEDDKPKTAG TWKQDSKGWWFRRNN GSFPYNKWEKIGGVWY YFDSKGYCLTSEWLKD NEKWYYLKDNGAMATG WVLVGSEWYYMDDSG AMVTGWVKYKNNWYY MTNERGNMVSNEFIKS GKGWYFMNTNGELADN PSFTKEPDGLITVA (配列番号52)

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

肺炎レンサ球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	Dp-1	Pal	アミダーゼ	MGVDIEKGVAVMQARK GRVSYSMDFRDGPDSY DCSSSMYYALRSAGAS SAGWAVNTEYMHAWLI ENGYELISENAPWDAKR GDIFIWGRKGASAGAG GHTGMFIDSDNIIHCNYA YDGISVNDHDERWYYA GQPYYYVYRLTNANAQ PAEKKLGWQKDATGFW YARANGTYPKDEFEYIE ENKSWFYFDDQGYMLA EKWLKHTDGNWYWF RDGYMATSWKRIGESW YYFNRDGSMVTGWIKY YDNWYYCDATNGDMKS NAFIRYNDGWYLLLPDG RLADKPQFTVEPDGLIT AKV (配列番号53)
化膿レンサ球菌(<i>S. pyogenes</i>)	C1	C1	アミダーゼ	N/A
炭疽菌 (<i>B. anthracis</i>)	γ	PlyG	アミダーゼ	MEIQKKLVDP SKYGTKC PYTMKPKYITVHNTYND APAENEVSYMISNNNEV SFHIAVDDKKA IQGIPLE RNAWACGDGNGSGNR QSI SVEICYSKSGGDRY YKAEDNAVDVVRQLMS MYNIPIENV RTHQSWSG KYCPHRMLA EGRWGAF IQKVKN GNVATT SPTKQ NIIQSGAFSPYETPDVM GALTSLKMTADFILQSD GLTYFISKPTSDAQLKA MKEYLDRKGWWYEVK (配列番号54)
炭疽菌 (<i>B. anthracis</i>)	Ames プロファージ	PlyPH	アミダーゼ	N/A
フェカリス菌(<i>E. faecalis</i>) 及びフェシウム菌(<i>E. faecium</i>)	Phi1	PlyV12	アミダーゼ	N/A

【 0 2 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 8 0】

黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	ΦMR11	MV-L	エンドペプチダーゼ 及びアミダーゼ	MQAKLTKKEFIEWLKTS EGKQFNVDLWYGFQCF DYANAGWKVLFGLLLK GLGAKDIPFANNFDGLA TVYQNTPDFLAQPGDM VVFGSNYGAGYGHVAW VIEATLDYIIVYEQNWL GGWTDRIEQPGWGWE KVTRRQHAYDFPMWFI RPNFKSETAPRSIQSPT QASKKETAKPQPKAVEL KIIKDVVKG YDLPKRG NPKGIVIHNDAGSKGAT AEAYRNLVNAPLSRLE AGIAHSYVSGNTVWQAL DESQVGWHTANQLGNK YYYGIEVCQSMGADNA TFLKNEQATFQECARLL KKWGLPANRNTIRLHNE FTSTSCPHRSSVLHTGF DPVTRGLLPEDKQLQLK DYFIKQIRVYMDGKIPVA TVSNESSASSNTVKPVA SAWKRNKYGTYYMEEN ARFTNGNQIPITVRKIGP FLSCP VAYQFQPGGYC DYTEVMLQDGHVWVG TWEGQRYLPIRTWNG SAPPNQILGDLWGEIS (配列番号55)
化膿レンサ球菌(<i>S. pyogenes</i>)	C1	PlyC	アミダーゼ	N/A
<i>S. アガラクチア</i> (<i>S. agalactiae</i>)	B30	GBS溶解素	ムラミダーゼ 及び エンドペプチダーゼ	MVINIEQAIAMASRKG KVTYSMDYRNGPSSYD CSSSVYFALRSAGASDN GWAVNTEYEHDLIKN GYVLIAENTNWNQARG DIFIWKGKRGASAGAFGH TGMFVDPDNIHCNNGY NSITVNNHDEIWGYNGQ PYVYAYRYSKGQSNK

【 0 2 1 3 】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

				VDNKSVVSKFEKELDVN TPLSNSNMPYYEATISE DYYVESKPDVNSTDKEL LVAGTRVRVYEKVKGW ARIGAPQSNQWVEDAY LIDATDM (配列番号56)
黄色ブドウ球菌(<i>S. aureus</i>)	P68	Lys16	エンドペプチダーゼ	N/A
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	K	LysK	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	MAKTQAEINKRLDAYAK GTVDSPYRVKKATSYDP SFGVMEAGADADGYY HAQCQDLITDYVLWLT NKVRTWGNADQIKQS YGTGFKIHENKPSTVPK KGWIAVFTSGSYEQWG HIGIVYDGGNTSTFTILE QNWNGYANKKPTKRVD NYYGLTHFIEIPVKAGTT VKKETAKKSASKTPAPK KKATLKVSKNHINYTMD KRGKKPEGMVHNDAG RSSGQQYENSLANAGY ARYANGIAHYGSEGYV WEAIDAKNQIAWHTGD GTGANSNFRFAGIEVC QSMSASDAQFLKNEQA VFQFTAEEKFEWGLTPN RKTVRLHMEFVPTACPH RSMVLHTGFNPVTQGR PSQAIMNKLKDYFIKQIK NYMDKGTSSSTVVKD KTSSASTPATRPVTGS WKKNQYGTWYKPENAT FVNGNQPIVTRIGSPFLN APVGGNLPAGATIVYDE VCIQAGHIWIGYNAYNG NRVYCPVRTCQGVPPN QIPGVAWGVEFK (配列番号57)
リステリア菌 (<i>L. monocytogenes</i>)	A118	Ply118	アミダーゼ	MTSYYYSRSLANVNKLA DNTKAAARKLLDWSES

10

20

30

40

【0 2 1 4】

【表 8 2】

				NGIEVLIYETIRTKEQQA ANVNSGASQTMRSYHL VGQALDFVMAKGKTVD WGAYRSDKGKKFVAKA KSLGFEWGGDWSGFV DNPHLQFNKYGYGTD FGKGASTSNSSKPSADT NTNSLGLVDYMNLNKLD SSFANRKKLATSYGIKN YSGTATQNTTLLAKLKA GKPHTPASKNTYYTENP RKVKTLVQCDLYKSVDF TTKNQTTGGTFPPGTVFT ISGMGKTKGGTPRLKTK SGYYLTANTKFVKKI (配列番号58)
リステリア菌 (<i>L. monocytogenes</i>)	A511	Ply511	アミダーゼ	MVKYTVENKIIAGLPKGG LKGANFVIAHETANSKS TIDNEVSYMTRNWKNAF VTHFVGGGGRVQVAN VNYVSWGAGQYANSYS YAQVELCRTSNATTFKK DYEVCQLLDLAKKAG IPITLDGSKTSDKGIKS HKWVADKLGGTTHQDP YAYLSSWGISKAQFASD LAKVSGGNTGTAPAK PSTPAPKPSTPSTNLDK LGLVDYMNNAKMDSSY SNRDKLAKQYGIANYSG TASQNTTLLSKIKGGAP KPSTPAPKPSTSTAKKIY FPPNKGWNSVYPTNKA PVKANAIGAINPTKFGGL TYTIQKDRGNGVYEIQT DQFGRVQVYGAPSTGA VIKK (配列番号59)
リステリア菌 (<i>L. monocytogenes</i>)	A500	Ply500	エンドペプチダーゼ	MALTEAWLIEKANRKLN AGGMYKITSKTRNVIK KMAKEGIYLCVAQGYRS

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 8 3】

				TAEQNALYAQGRTKPG AIVTNAKGGQSNHNYG VAVDLCLYTNDGKDVIW ESTTSRWKKVVAAMKA EGFKWGGDWKSF KDY PHFELCDAVS GEKIPAA TQNTNTNSNRYEGKVID SAPLLPKMDFKSSPFRM YKVGTEFLVYDHNQYW YKTYIDDKLYMYKSFC DVVAKKDAKGRIK VRIK SAKDLRIPVWNNIKLNS GKIKWYAPNVKLAWYN YRRGYLELWYPNDGWY YTAEYFLK (配列番号60)
肺炎レンサ球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	ΦDp-1	Pai, S	エンドペプチダーゼ 及びアミダーゼ	N/A
<i>S. アガラクチア</i> (<i>S. agalactiae</i>)	LambdaSa1 プロファージ	LambdaSa1	グリコシダーゼ	MVINIEQAIAMASRKG KVTYSMDYRNGPSSYD CSSSVYFALRSAGASDN GWAVNTEYEHDLIKN GYVLIAENTNWNQARG DIFIWKGKRGASAGAFGH TGMFVDPDNIHCNNGY NSITVNNHDEIWGYNGQ PYVYAYRYARKQSNK VDNQSVVSKFEKELDVN TPLSNSNMPYYEATISE DYYVESKPDVNSTDKEL LVAGTRVRVYEKVKGW ARIGAPQSNQWVEDAY LIDATDM (配列番号61)
<i>S. アガラクチア</i> (<i>S. agalactiae</i>)	LambdaSa2 プロファージ	LambdaSa2	グリコシダーゼ 及び エンドペプチダーゼ	MEINTEIAIAMWSARQG KVSYSMDYRDGPNSYD CSSSVYYALRSAGASSA GWAVNTEYMHDLIKN GYELIAENV DWN AVRG DIAIWGMRGHSSGAGG HVV MFIDPENIIHCNWA

【 0 2 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 8 4】

				NNGITVNNYNQTAAASG WMYCYVYRLKSGASTQ GKSLDTLVKETLAGNYG NGEARKAVLGNQYEAV MSVINGKTTTNQKTVDQ LVQEVIAGKHGNGEARK KSLGSQYDAVQKRVTEL LKKQPSEPFFKAQEVNKP TETKTSQTELTGQATAT KEEGDLSFNGTILKKAVL DKILGNCKKHDILPSYAL TILHYEGLWGTSAVGKA DNNWGGMTWTGQGNR PSGVTVTQGSARPSNE GGHYMHYASVDDFLTD WFYLLRAGGSYKVSGA KTFSEAIKGMFKVGGAV YDYAASGFDSYIVGASS RLKAIEAENGSLDKFDK ATDIGDGSKDKIDITIEGI EVTINGITYELTKKPV (配列番号62)
S.ウベリス (<i>S. uberis</i>)	(ATCC7004 07) プロファージ	Ply700	アミダーゼ	MTDSIQEMRKLQSIPVR YDMGDRYGNADRDG RIEMDCSSAVSKALGIS MTNNTETLQQALPAIGY GKIHDVADGTDFDMQAY DVIIWAPRDGSSSLGAF GHVLIATSPPTAIHCNYG SDGITENDYNYIWEING RPREIVFRKGVTTQAT VTSQFERELDVNARLTV SDKPYYEATLSEYVE AGPRIDSQDKELIKAGT RVRVYEKLNWWSRINH PESAQWVEDSYLVDAT EM (配列番号63)
ブタレンサ球菌 (<i>S. suis</i>)	SMP	LySMP	グリコシダーゼ 及び エンドペプチダーゼ	N/A

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 8 5】

炭疽菌(<i>B. anthracis</i>)	Bcp1	PlyB	ムラミダーゼ	N/A
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	Phi11 及び Phi12	Phi11 溶解素	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	MQAKLTKNEFIEWLKTS EGKQFNVDLWYGFQCF DYANAGWKVLFGLLLK GLGAKDIPFANNFDGLA TVYQNTPDFLAQPGDM VVFGSNYGAGYGHVAW VIEATLDYIIVYEQNWLG GGWTDGIEQPGWGWE KVTRRQHAYDFPMWFI RPNFKSETAPRSVQSPT QAPKKETAKPQPKAVEL KIIKDVVKGYDLPKRGs NPKGIVIHNDAGSKGAT AEAYRNLVNAPLSRLE AGIAHSYVSGNTVWQAL DESQVGWHTANQIGNK YYYGIEVCQSMGADNA TFLKNEQATFQECARLL KKWGLPANRNTIRLHNE FTSTSCPHRSSVLHTGF DPVTRGLLPEDKRLQLK DYFIKQIRAYMDGKIPVA TVSNESSASSNTVKPVA SAWKRNKYGTYMEES ARFTNGNQIPITVRKVGP FLSCPVGYYQFQPGGYC DYTEVMLQDGHVWVG TWEGQRYYLPIRTWNG SAPPNQILGDLWGEIS (配列番号64)
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	ΦH5	LysH5	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	MQAKLTKEFIEWLKTS EGKQYNADGWYGFQC FDYANAGWKALFGLLLK GVGAKDIPFANNFDGLA TVYQNTPDFLAQPGDM VVFGSNYGAGYGHVAW VIEATLDYIIVYEQNWLG GGWTDGVQQPGSGWE KVTRRQHAYDFPMWFI

【 0 2 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 8 6】

				RPNFKSETAPRSVQSPT QASKKETAKPOPKAVEL KIIKDVVKG YDLPKRG S NPNFIVIHNDAGSKGAT AEAYRNLV NAPSRL E AGIAHSYVSGNTVWQAL DESQVGWHTANQIGNK YGYGIEVCQSMGADNA TFLKNEQATFQECARLL KKWGLPANRNTIRLHNE FTSTSCPHRSSVLHTGF DPVTRGLLPEDKRLQLK DYFIKQIRAYMDGKIPVA TVSNDSSASSNTVKPVA SAWKRNKYGTYYMEES ARFTNGNQPITVRKVGP FLSCPVG YQFQPGGYC DYTEVMLQDGHVWVG Y TWEGQRY YLPRTWNG SAPPNQILGDLWGEIS (配列番号65)
S.ワルネリ(<i>S. wameri</i>)	ΦWMY	LysWMY	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	MKTKAQAKSWINSKIGK GIDWDGMYGYQCMDE AVDYIHHVTDGKVTMW GNAIDAPKNNFQGLCTV YTNTPEFRPAYGDVIVW SYGTFATYGHIAIVNPD PYGDLQYITVLEQNWN NGGIYKTEFATIRTHDYT GVSHFIRPKFADEVKET AKTVNKL SVQKKIVTPK NSVERIKNYVKTSGYIN GEHYELYNRGHKPKGV VIHNTAGTASATQEGQR LTNMTFQQLANGVAHV YIDKNTIYETLPEDRIAW HVAQQYGNTEFYGIEVC GSRNTDKEQFLANEQV AFQEAAARRL KSWGMRA NRNTVRLHHTFSSTEC P

10

20

30

40

【0 2 1 9】

50

【表 8 7】

				DMSMLLHTGYSMKNGK PTQDITNKCADYFMKQI NAYIDGKQPTSTVVGSS SSNKLKAKNKDKSTGW NTNEYGTLWKKEHATFT CGVRQGIVTRTTGPFTS CPQAGVLYYGQSVNYD TVCKQDGYVWISWTTT DGYDVWMPIRTWDRST DKVSEIWGTIS (配列番号66)
レンサ球菌 (<i>Streptococci</i>) (GBS)	ΦNCTC 11261	PlyGBS	ムラミダーゼ 及び エンドペプチダーゼ	MATYQEYKSRNGNAY DIDGSFGAQCWDGYAD YCKYLGLPYANCTNTGY ARDIWEQRHENGILNYF DEVEVMQAGDVAIFMV VDGVTPYSHVAIFSDA GGGYGWFLGQNQGGA NGAYNIVKIPYSATYPTA FRPKVFKNAVTVTGNIG LNKGDYFIDVSAYQQAD LTTTCQQAGTTKTIKVS ESIAWLSDRHQQQANT SDPIGYHYHGRFGGDSA LAQREADLFLSNLPSKK VSYLVIDYEDSASADKQ ANTNAVIAFMDKIASAG YKPIYYSYKPFTLNNIDY QKIIAKYPNSIWIAGYPD YEV RTEPLWEFFPSMD GVRWWQFTSVGVAGG LDKNIVLLADDSSKMDIP KVDKPQELTFYQKLATN TKLDNSNVPYYEATLST DYYVESKPNASSADKEF IKAGTRVRVYEKVNNGW SRINHPESAQWVEDSYL VNATDM (配列番号67)
ウェルシュ菌(<i>C. perfringens</i>)	Φ3626	Ply3626	アミダーゼ	N/A
C.デフィシル(<i>C. difficile</i>)	ΦCD27	CD27溶解素	アミダーゼ	N/A

【 0 2 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 8 8】

フェカリス菌(<i>E. faecalis</i>)	Φ1	PlyV12	アミダーゼ	N/A
<i>A. ネスルンディ</i> (<i>A. naeslundii</i>)	ΦAv-1-	Av-1溶解素	推定 アミダーゼ/ ムラミダーゼ	N/A
<i>L. ガセリ</i> (<i>L. gasseri</i>)	ΦgaY	LysgaY	ムラミダーゼ	N/A
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	ΦSA4	LysSA4	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	N/A
<i>S. ヘモリチカス</i> (<i>S. haemolyticus</i>)	ΦSH2	SH2	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	N/A
バチルス菌(<i>B. thuringiensis</i>)	ΦBtCS33	PlyBt33	アミダーゼ	N/A
リステリア菌(<i>L. monocytogenes</i>)	ΦP40	PlyP40	アミダーゼ	N/A
リステリア菌 (<i>L. monocytogenes</i>)	ΦFWLLm3	LysZ5	アミダーゼ	MVKYTVENKIIAGLPKGG LKGANFVIAHETANSKS TIDNEVSMTNRNWQNA FVTHFVGGGGRVVQVA NVNYVSWGAGQYANSY SYAQVELCRTSNATTFK KDYEVYCQLLVDLAKKA GIPITLDSGSKTSDKGIK SHKWVADKLGGTTTHQD PYAYLSSWGISKAFAS DLAKVSCGGNTGTAPA KPSTPSTNLDKGLVDY MNAKKMDSSYSNRAKL AKQYGIANYSGTASQNT TLLSKIKGAPKPSTPAP KPSTSTAKIYFPPNKG NWSVYPTNKAPVKANAI GAINPTKFGGLTYTIQKD RGNGVYEIQTDQFGRV QVYGAPSTGAVIKK (配列番号68)
セレウス菌 (<i>B. cereus</i>)	ΦBPS13	LysBPS13	アミダーゼ	MAKREKYIFDVEAEVGK AAKSIKSLEAELSKLQKL NKEIDATGGDRTEKEML ATLKAKEVNAEYQKM QRILKDLKYSKGVSRK EFNDSKVINNAKTSVQG GKVTDSTFGQMLKNMER QINSVKNQFDNHRKAM

【 0 2 2 1】

10

20

30

40

50

【表 8 9】

				VDRGQQYTPHLKTNRK	
				DSQGNSNPSMMGRNK	
				STTQDMEKAVDKFLNG	
				QNEATTGLNQALYQLKE	
				ISKLNRRESLSRRASA	
				SGYMSFQQYSNFTGDR	
				RTVQQTYGGLKTANRE	
				RVLELSGQATGISKELD	
				RLNSKKGLTAREGEERK	10
				KLMRQLEGIDAELTARK	
				KLNSLDETTSNMEKFN	
				QSLVDAQVSVKPERGT	
				MRGMMYERAPAIALAIG	
				GAITATIGKLYSEGGNH	
				SKAMRPDEMYVGQQTG	
				AVGANWRPNRTATMRS	
				GLGNHLGFTGQEMMEF	
				QSNYLSANGYHGAEDM	
				KAATTGQATFARATGLG	20
				SDEVKDFNTAYRSGGI	
				DGNQTKQFQNAFLGAM	
				KQSGAVGREKDQLKAL	
				NGILSSMSQNRTVSNQ	
				DMMRTVGLQSAISSSG	
				VASLQGTKGGALMEQL	
				DNGIREGFNDPQMRVL	
				FGQGTKYQGMGGRAAL	
				RKQMEKGISDPDNLNTL	
				IDASKASAGQDPAEQAE	
				VLATLASKMGVNMSSD	30
				QARGLIDLQPSGKLTK	
				NIDKVMKEGLKEGSIES	
				AKRDKAYSESKASIDNS	
				SEAATAKQATELNDMG	
				SKLRQANAALGGLPAPL	
				YTAIAAVVAFTA AVAGS	
				ALMFKGASWLKGGMAS	
				KYGGKGGKGGKGGGT	
				GGGGGAGGAAATGAG	
				AAAGAGGVGAAAAGEV	40

【 0 2 2 2 】

【表 9 0】

				GAGVAAGGAAAGAAAG GSKLAGVGKGFMKGAG KLMLPLGILMGASEIMQ APPEAKGSAIGSAVGGI GGGIAGGAATGAIAGSF LGPIGTAVGGIAGGIAG GFAGSSLGETIGGWFD SGPKEDASAADKAKAD ASAAALAAAAGTSGAVG SSALQSQMAQGITGAP NMSQVGSMAALGISS GAMASALGISSGQENQI QTMTDKENTNTKKANE AKKGDNLSYERENISMY ERVLTRAEQILAQARAQ NGIMGVGGGGTAGAGG GINGFTGGGKLQFLAAG QKWSSSNLQQHDLGFT DQNLTAEDLDKWIDSKA PQGSMMRGMGATFLKA GQEYGLDPYLIHAAE ESGWGTSKIARDKGNF FGIGAFDDSPYSSAYEF KDGTGSAAERGIMGGA KWISEKYYGKGNTTLDK MKAAGYATNASWAPNI ASIMAGAPTGSGSGNVT ATINNVKGDVKVSDKL KNSSDMKKAGKDIGSLL GFYSREMTIA (配列番号69)	10
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	ΦGH15	LysGH15	アミダーゼ及び エンドペプチダーゼ	MAKTQAEINKRLDAYAK GTVDSPYRIKKATSYDP SFGVMEAGADADGYG HAQCQDLITDYVLWLT NKVRTWGNKDKIKQS YGTGFKIHENKPSTVPK KGWIAVFTSGSYQQWG HIGIVYDGGNTSTFTILE QNWNKYANKKPTKRVD	20
					30
					40

【 0 2 2 3 】

【表 9 1】

				NYYGLTHFIEIPVKAGTT VKKETAKKSASKTPAPK KKATLKVSKNHINYTMD KRGKKPEGMVIHNDAG RSSGQQYENSLANAGY ARYANGIAHYYGSEGYV WEAIDAKNQIAWHTGD GTGANSNFRFAGIEVC QSMSASDAQFLKNEQA VFQFTAEEKFEWGLTPN RKTVRLHMEFVPTACPH RSMVLHTGFNPVTQGR PSQAIMNKLKDYFIKQIK NYMDKGTSSSTVVKDG KTSSASTPATRPVTGS WKKNQYGTWYKPENAT FVNGNQPIVTRIGSPFLN APVGGNLPAGATIVYDE VCIQAGHIWIGYNAYNG DRVYCPVRTCQGVPPN HIPGVAWGVFK (配列番号70)
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	ΦvB SauS- PLA88	HydH5	エンドペプチダーゼ 及び グリコシダーゼ	N/A
フェカリス菌(<i>E. faecalis</i>)	ΦF168/08	Lys168	エンドペプチダーゼ	N/A
フェカリス菌(<i>E. faecalis</i>)	ΦF170/08	Lys170	アミダーゼ	N/A
黄色ブドウ球菌(<i>S. aureus</i>)	ΦP-27/HP	P-27/HP	不特定	N/A
ウェルシュ菌(<i>C. perfringens</i>)	ΦSM101	Psm	ムラミダーゼ	N/A
<i>C. スポロゲネス</i> (<i>C. sporogenes</i>)	Φ8074-B1	CS74L	アミダーゼ	MKIGIDMGHTLSGADYG VVGLRPESVLTREVGTK VIYKLQKLGHVVVNCTV DKASSVSESlyTRYRA NQANVDLFISIHFNATPG GTGTEVYTYAGRQLGE ATRIRQEFKSLGLRDRG TKDGSGLAVIRNTKAKA MLVECCFCNDPNMKL YNSESFSNAIVKGITGKL PNGESGNNNQGGNKVK

【 0 2 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 9 2】

				AVVIYNEGADRRGAEYL ADYLNCPITISNSRTFDY SCVEHVYAVGGKKEQY TKYLKTLISGANRYDTM QQILNFINGGK (配列番号71)
ネズミチフス菌 (<i>S. typhimurium</i>)	ΦSPN1S	SPN1S	グリコンダーゼ	MDINQFRRASGINEQLA ARWFPHITTAMNEFGIT KPDDQAMFIAQVGHE GGFTRLQENFNYSVNG LSGFIRAGRITPDQANAL GRKTYEKSPLERQRAI ANLVYSKRMGNNGPGD GWNRYRGRGLIQTGLNN YRDCGNGLKVDLVAQP ELLAQDEYAARSAWFF SSKGCCKYTGDVLRVT QIINGGQNGIDRRTRY AAARKVLAL (配列番号72)
<i>C. ミシガネンシス</i> (<i>C. michiganensis</i>)	ΦCMP1	CMP1	ペプチダーゼ	N/A
<i>C. ミシガネンシス</i> (<i>C. michiganensis</i>)	ΦCN77	CN77	ペプチダーゼ	MGYWGYPNGQIPNDKM ALYRGCLLRADAAQAY ALQDAYTRATGKPLVILE GYRDLTRQKYLRNLYLS GRGNIAAVPGLSNHGW GLACDFAAPLNSSGSEE HRWMRQNAPLFGFDW ARGKADNEPWHWEYG NVPVSRWASLDVTPIDR NDMADITEGQMQRIV LLDTEIQTPLGPRLVKHA LGDALLGQANANSIAE VPDKTWDLVDHPLAK NEDGTPKVRVLDVAKY EPLEHQNTRDAIAKLGT LQFTDKQLATIGAGVKPI DEASLVKKIVDGVRAIF GRAAA (配列番号73)

10

20

30

40

【 0 2 2 5 】

【表 9 3】

A. バウマンニ (<i>A. baumannii</i>)	ΦAB2	LysAB2	グリコシダーゼ	MILTKDGFISIIRNELFGG KLDQTQVDAINFIVAKAT ESGLTYPEAAYLLATIIYH ETGLPSGYRTMQPIKEA GSDSYLRSKKYYPIGY GYVQLTWKENYERIGKL IGVDLIKNEKALEPLIAI QIAIKGMLNGWFTGVGF RRKRPVSKYNKQQYVA ARNIINGKDKAELIAKYAI IFERALRSL (配列番号74)
セレウス菌 (<i>B. cereus</i>)	ΦB4	LysB4	エンドペプチダーゼ	MAMALQTLIDKANRKLN VSGMRKDVADRTRAVIT QMHAQGIYICVAQGFERS FAEQNALYAQGRTPKG SIVTNARGGQSNHNYG VAVDLCLYTQDGSVDIW TVEGNFRKVIAAMKAQG FKWGGDWVSFKDYPHF ELYDVVGGQKPPADNG GAVDNGGGSGSTGGS GGGSTGGGSTGGGYD SSWFTKETGTFTNTSI KLRTAPFTSADVIATLPA GSPVNYNGFGIEYDGYV WIRQPRSNYGYLATG ESKGGKRQNYWGTFK (配列番号75)
緑膿菌(<i>P. aeruginosa</i>)	ΦKMV	KMV45	不特定	N/A
C. チロブチリカム (<i>C. tyrobutyricum</i>)	ΦCTP1	Ctp1I	グリコシダーゼ	MKKIADISNLNGNVDVK LLFNLGYIGIIAKASEGG TFVDKYYKQNYTNTKAQ GKITGAYHFANFSTIAKA QQEANFFLNCIAGTTPD FVVLDEQQCTGDITDA CLAFLNIVAKKFKCVVYC NSSFIKEHLNSKICAYPL WIANYG VATPAFTLWTK YAMWQFTEKGQVSGIS GYIDFSYITDEFIKYIKGE

【 0 2 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 9 4】

				DEVENLVVYNDGADQR AAEYLADRLACPTINNA RKFDYSNVKNVYAVGG NKEQYTSYLTTLIAGSTR YTTMQAVLDYIKNLK (配列番号76)
緑膿菌(<i>P. aeruginosa</i>)	ΦEL	EL188	トランス グリコシラーゼ	N/A
緑膿菌(<i>P. aeruginosa</i>)	ΦKZ	KZ144	トランス グリコシラーゼ	N/A
黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)		Ply187	細胞壁 ヒドロラーゼ	MALPKTGKPTAKQVVD WAINLIGSGVDVDGYYG RQCWDLPNYIFNRYWN FKTPGNARDMAWYRYP EGFKVFRNTSDFVPKPG DIAVWTGGNYNWNTW GHTGIVVGPSTKSYFYS VDQNWNNNSYVGSPA AKIKHSYFGVTHFVRPA YKAEPKPTPPAQNNPAP KDPEPSKKPESNKPIYK VVTKILFTTAHIEHVKAN RFVHYITKSDNHNNKPN KIVIKNTNTALSTIDVYRY RDELDKDEIPHFFVDRL NVWACRPIEDSINGYHD SVVLSITETRTALSDNFK MNEIECLSLAESILKANN KKMSASNIIVDNKAWRT FKLHTGKDSLKSSSFTS KDYQKAVNELIKLFNDK DKLLNNKPKDVVERIRIR TIVKENTKFVPSELKPRN NIRDKQDSKIDRVINNYT LKQALNIQYKLNPKPQT SNGVSWYNASVNQIKS AMDTTKIFNNNVQVYQF LKLNQYQGIPVDKLNKL LVGKGTLANQGHAFAD GCKKYNNINEIYLIAHRFL

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 9 5】

				ESANGTSFFASGKTGVY NYFGIGAFDNNPNNAM AFARSHGWTSPKAIIG GAEFVGKGYFNVGQNT LYRMRWNPQKPGTHQY ATDISWAKVQAQMISAM YKEIGLTGDYFIYDQYKK (配列番号77)
蛍光菌(<i>P. uorescens</i>)	ΦOBP	OBPgp279	グリコシダーゼ	N/A
リステリア菌 (<i>L. monocytogenes</i>)	ΦP35	PlyP35	アミダーゼ	MARKFTKAELVAKAEKK VGGLKPDVKKAVLSAVK EAYDRYGIGIIVSQGYRS IAEQNGLYAQGRTPGN IVTNAKGGQSNHNFVGA VDFAILDIDGKIDSWQP SATIVNMMKRRGFKWG GDWKSFTDLPHEACD WYRGERKYKVDTSWK KKENINIVIKDVGYFQDK PQFLNSKSVRQWKHGT KVKLTKHNSHWYTGTV KDGNSKSVRGYIYHMA KVTSKNSDGSVNATINA HAFCDWNKKLNGGDFI NLKRGFKGITHPASDGF YPLYFASRKTFYIPRY MFDIKK (配列番号78)
ファーマンタム菌(<i>L. fermentum</i>)	ΦPYB5	Lyb5	ムラミダーゼ	N/A
肺炎レンサ球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	ΦCP-7	Cpl-7	ムラミダーゼ	MVKKNDLFVDVASHQG YDISGILEEAGTTNTIIV SESTSYLNPCLSAQVSQ SNPIGFYHFAWFGGNE EEAEAEARYFLDNVPTQ VKYLVLDYEDHASASVQ RNTTACLRFMQIIAEAG YTPYYSYKPFTLDNVDY QQILAQFPNSLWIAGYG LNDGTANFEYFSPMDGI RWWQYSSNPFDKNIVL LDDEKEDNINNENTLKS

【 0 2 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

				LTTVANEVIQGLWGNG QERYDSLANAGYDPQA VQDKVNEILNAREIADLT TVANEVIQGLWGNGQE RYDSLANAGYDPQAVQ DKVNEILNAREIADLTTV ANEVIQGLWGNGQERY DSLANAGYDPQAVQDK VNELLS (配列番号79)
<i>P.クロロラフィス</i> (<i>P. chlororaphis</i>)201	Φ2-1	201φ2- 1gp229	グリコシダーゼ	N/A
<i>S.エンテリカ</i> (<i>S. enterica</i>)	ΦPVP-SE1)	PVP- SE1gp146	グリコシダーゼ	N/A
コリネバクテリウム属(<i>Corynebacterium</i>)	ΦBFK20	BKF20	アミダーゼ	N/A
フェカリス菌(<i>E. faecalis</i>)	ΦEFAP-1	EFAL-1	アミダーゼ	MKLKGILLSVVTTFGLLF GATNVQAYEVNNEFNL QPWEGSQQLAYPNKIIL HETANPRATGRNEATY MKNNWFNAHTTAIVGD GGIVYKVAPEGNVSWG AGNANPYAPVQIELQHT NDPELFKANYKAYVDYT RDMGKKFGIPMTLDQG GSLWEKGVVSHQWVTD FVWGDHTDPYGYLAKM GISKAQLAHLANGVSG NTATPTPKPKDKPKPTQP SKPSNKKRFNYRVDGL EYVNGMWQIYNEHLGKI DFNWTENGIPVEVVDKV NPATGQPTKDQVLKVG DYFNFQENSTGVVQEQ TPYMGYTLSHVQLPNEF IWLFTDSKQALMYQ (配列番号80)
ラクトバチルス (<i>Lactobacilli</i>)	lamdaSA2	LysA, LysA2, 及び Lysga Y	不特定	N/A
黄色ブドウ球菌(<i>S. aureus</i>)		SAL-1	不特定	N/A

【0229】

一部の例では、溶解素は、本明細書に記載される溶解素の機能的に活性な変異体である。一部の例では、溶解素の変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載される溶解素又は天然に存在する溶解素の配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する。

【0230】

10

20

30

40

50

一部の例では、溶解素は得生物工学的に操作され得、その生物活性を調節し、例えば増加若しくは低下させるか、又は調整するか、又は標的微生物を指定し得る。一部の例では、溶解素は、微生物細胞の翻訳機構（例えば、リボソーム等）によって産生される。一部の例では、溶解素は、化学的に合成される。一部の例では、溶解素は、ポリペプチド前駆体由来する。ポリペプチド前駆体は、切断（例えば、プロテアーゼによるプロセッシング）を受けると、溶解素自体のポリペプチドを生じさせることができる。このように、一部の例では、溶解素は、前駆体ポリペプチドから産生される。一部の例では、溶解素は、翻訳後修飾、例えば切断又は1つ以上の官能基の付加を受けたポリペプチドを含む。

【0231】

本明細書に記載される溶解素は、本明細書に記載される任意の使用のために組成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約1つの溶解素、2、3、4、5、10、15、20又はそれを超える溶解素のいずれか1つなど、任意の数又は種類（例えば、クラス）の溶解素を含み得る。組成物中の各溶解素の好適な濃度は、溶解素の有効性、安定性、異なる溶解素の数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、液体組成物中の各溶解素は、約0.1 ng/mL～約100 mg/mLである。一部の例では、固体組成物中の各溶解素は、約0.1 ng/g～約100 mg/gである。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類の溶解素を含み、溶解素の各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。

【0232】

本明細書に記載されるとおりの溶解素を含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の溶解素濃度に達する；(b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の溶解素濃度に達する；(c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の溶解素濃度に達する；(d) 標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び(e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0233】

(c) 抗微生物ペプチド

本明細書に記載される調節薬剤は、抗微生物ペプチド（AMP）を含み得る。宿主に常在する微生物を阻害するのに好適な任意のAMPを使用し得る。AMPは、多様な分子の群であり、そのアミノ酸組成及び構造に基づいてサブ群に分けられる。AMPは、植物（例えば、コブシン）、昆虫（例えば、ドロソシン、サソリペプチド（例えば、Uy192、UyCT3、D3、D10、Uy17、Uy192）、マストパラン、ポネラトキシン、セクロピン、モリシン、メリチン）、カエル（例えば、マガイニン、ダーマセブチン、オーレイン）及び哺乳類（例えば、カテリシジン類、デフェンシン類及びプロテグリン類）に由来するAMPを含め、天然でAMPを生産する任意の生物に由来するか又はそれから生産され得る。例えば、AMPは、Uy192（5'-FLSTIWNGIKGLL-3'；配列番号221）、UyCT3（5'-LSAIEWSGIKSLF-3'；配列番号222）、D3（5'-LWGKLWEGVKSLI-3'；配列番号223）及びD10（5'-FPFLKLSLKIPKSAIKSAIKRL-3'；配列番号224）、Uy17（5'-ILSAIEWSGIKGLL-3'；配列番号225）など、サソリペプチド又はそれらの組み合わせであり得る。AMPの他の非限定的な例を表6に挙げる。

【0234】

10

20

30

40

50

【表 9 7】

表6: 抗微生物ペプチドの例

種類	特徴	例示的AMP	配列
アニオン性ペプチド	グルタミン酸及びアスパラギン酸リッチ	ダームシジン	SSLLEKGLDGAKKAVGGLGKL GKDAVEDLESVGKGAVHDVKD VLDSVL (配列番号81)
線状カチオン性 α -ヘリックス ペプチド	システイン欠損	セクロピンA	KWKLFKKIEKVGQNIRDGIIKAG PAVAVVGQATQIAK (配列番号82)
		アンドロピン	MKYFSVLVVLTLILAIVDQSDAFI NLLDKVEDALHTGAQAGFKLIR PVERGATPKKSEKPEK (配列番号83)

【 0 2 3 5 】

【表 9 8】

		モリシン	MNILKFFVFIVAMSLVSCSTAA PAKIPIKAIKTVGKAVGKGLRAI NIASTANDVFNFLKPKKRKH (配列番号84)
		セラトキシシ	MANLKAVFLICIVAFIALQCVVA EPAAEDSVVVKRSIGSALKKAL PVAKKIGKIALPIAKAALPVAAG LVG (配列番号85)
特定の アミノ酸が エンリッチされた カチオン性 ペプチド	プロリン, アルギニン, フェニルアラニン, グリシン, トリプトファンリッチ	アバエシン	MKVVFIFALLATICAFAFYVPLP NVPQPGRRPFPTFGQGPFNP KIKWPQGY (配列番号86)
		アビダエシン	KNFALAILVVTFFVAVFGNTNLD PPTRPTRLRREAKEAEPGNN RPVYIPQPRPPHPRLRREAEPE AEPGNNRPVYIPQPRPPHPRL RREAELEAEPGNNRPVYISQP RPPHPRLRREAEPEAEPGNNR PVYIPQPRPPHPRLRREAELEA EPGNNRPVYISQPRPPHPRLR REAEPEAEPGNNRPVYIPQPR PPHPRLRREAEPEAEPGNNRP VYIPQPRPPHPRLRREAEPEAE PGNNRPVYIPQPRPPHPRLRR EAKPEAKPGNNRPVYIPQPRP PHPRI (配列番号87)
		プロフェニン	METQRASLCLGRWSLWLLLLA LVVPSASAQALSYREAVLRAVD RLNEQSSEANLYRLELDQPPK ADEDPGTPKPVSTVKETVCP RPTRRPELCDFKENGVRVKQC VGTVTLDQIKDPLDITCNEGVR RFPWWWPFLLRRPRLRRQAFP PPNVGPRFPPPNVPGPRFPP PNFPGPRFPPPNFPGPRFPP

10

20

30

40

【0 2 3 6】

50

【表 9 9】

			NFPGPPFPPIFPGPWFPPPPP FRPPFPGPPRFPGRR (配列番号88)
		インドリジン	MQTQRASLSLGRWSLWLLLLG LVVPSASAQALSREAVLRAVD QLNELSSEANLYRLELDPPPK DNEDLGTRKPVSTVKETVCP RTIQQPAEQCDFKEKGRVKQC VGTVTLDPSNDQFDLNCNELQ SVILPWKWPWWPWRRG (配列番号89)
システインを 含有し且つ ジスルフィド結合を 形成する アニオン性及び カチオン性 ペプチド	1-3ジスルフィド結合含有	プロテグリン	METQRASLCLGRWSLWLLLLA LVVPSASAQALSREAVLRAVD RLNEQSSEANLYRLELDQPPK ADEDPGTPKPVSTVKETVCP RPTRQPPELCDFKENGVRVKQC VGTVTLDQIKDPLDITCNEVQG VRGGRLCYCRRRFCVCVGRG (配列番号90)
		タキプレシン類	KWCFRVCYRGICYRRCR (配列番号91)
		デフェンシン	MKCATIVCTIAVLAATLLNGSV QAAPQEEAALSGGANLNTLLD ELPEETHHAALENYRAKRATC DLASGFGVGSSLCAAHCIARR YRGGYCNKAVCVCRN (配列番号92)
		ドロソマイシン	MMQIKYLFALFAVLMLVVLGAN EADADCLSGRYKGPCAVWDN ETCRRVCKEEGRSSGHCSPSL KCWCEGC (配列番号93)

【0237】

A M P は、任意の数の標的微生物に対して活性があり得る。一部の例では、A M P は、抗細菌及び／又は抗真菌活性を有し得る。一部の例では、A M P は、狭域スペクトル生物活性又は広域スペクトル生物活性を有し得る。例えば、一部のA M P は、少数の細菌種又は真菌種のみを標的としてそれを死滅させるが、別のA M P は、グラム陰性及びグラム陽性の両方の細菌並びに真菌に対する活性がある。

【0238】

更に、A M P は、幾つもの既知の作用機構で機能し得る。例えば、細胞膜は、A M P の高頻度標的であるが、A M P は、DNA及びタンパク質合成、タンパク質フォールディング

グ及び細胞壁合成にも干渉し得る。一部の例では、正味カチオン荷電の、両親媒性の性質を有するAMPは、細菌膜を破壊して細胞溶解をもたらす。一部の例では、AMPは、細胞に侵入して細胞内標的と相互作用することにより、DNA、RNA、タンパク質又は細胞壁合成に干渉し得る。微生物を死滅させることに加えて、AMPは、宿主遺伝子発現を変化させ、ケモカインとして役割を果たし且つ／又はケモカイン産生を誘導し、リポ多糖誘発性炎症誘発性サイトカイン産生を阻害し、創傷治癒を促進し、及び樹状細胞及び適応免疫応答細胞の応答を調節する能力を含め、感染のクリアランスに関わる幾つもの免疫調節機能を実証している。

【0239】

一部の例では、AMPは、本明細書に記載されるAMPの機能的に活性な変異体である。一部の例では、AMPの変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるAMP又は天然由来のAMPの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する。

【0240】

一部の例では、AMPは、生物工学的に操作され得、その生物活性を調節し、例えば増加若しくは低下させるか、又は調整するか、又は標的微生物を指定し得る。一部の例では、AMPは、細胞の翻訳機構（例えば、リボソーム等）によって産生される。一部の例では、AMPは、化学的に合成される。一部の例では、AMPは、ポリペプチド前駆体由来する。ポリペプチド前駆体は、切断（例えば、プロテアーゼによるプロセッシング）を受けると、AMP自体のポリペプチドを生じさせることができる。このように、一部の例では、AMPは、前駆体ポリペプチドから産生される。一部の例では、AMPは、翻訳後修飾、例えば切断又は1つ以上の官能基の付加を受けたポリペプチドを含む。

【0241】

本明細書に記載されるAMPは、本明細書に記載される任意の使用のために組成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約1つのAMP、2、3、4、5、10、15、20又はそれを超えるAMPのいずれか1つなど、任意の数又は種類（例えば、クラス）のAMPを含み得る。例えば、組成物は、AMPのカクテル（例えば、サソリペプチド、例えばUyCT3、D3、D10及びUy17のカクテル）を含み得る。組成物中の各AMPの好適な濃度は、AMPの有効性、安定性、組成物中にある異なるAMPの数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、液体組成物中の各AMPは、約0.1 ng/mL～約100 mg/mLである。一部の例では、固体組成物中の各AMPは、約0.1 ng/g～約100 mg/gである。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類のAMPを含み、AMPの各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。

【0242】

本明細書に記載されるとおりのAMPを含む調節薬剤は、（a）標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のAMP濃度に達する；（b）標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のAMP濃度に達する；（c）標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のAMP濃度に達する；（d）標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び（e）標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0243】

（d）根粒クリッチペプチド

本明細書に記載される調節薬剤は、根粒クリッチペプチド（NCRペプチド）を含み得る。NCRペプチドは、ある種のマメ科植物で生産され、植物細胞が何千もの細胞内内部共生体を含む根粒の形成をもたらすリゾビウム科（*Rhizobiaceae*）の細

10

20

30

40

50

菌（根粒菌）との植物の相利共生的窒素固定共生において重要な役割を果たす。NCRペプチドは、細菌の不可逆的な最終分化過程を指図する抗微生物特性を備え、それにより例えば細菌膜を透過処理し、細胞分裂を破綻させるか又はタンパク質合成を阻害する。例えば、アルファルファ根粒菌（*Sinorhizobium meliloti*）に感染したメディカゴ・トルンカトゥラ（*Medicago truncatula*）根粒細胞では、高い倍数性の窒素固定バクテロイドへの細菌の不可逆的な分化を指図する何百ものNCRペプチドが生産される）。NCRペプチドの非限定的な例を表7に挙げる。

【0244】

【表100】

表7: NCR ペプチドの例

名称	ペプチド配列	生産者
>gi 152218086 gb ABS31477.1 NCR 340	MTKIVVFYVILLTIFHVS AKKKRYI ECETHEDCSQVFMPPFVMRCVIHE CKIFNGEHLRY (配列番号 94)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218084 gb ABS31476.1 NCR 339	MAKIMKFVYNMIPFLSIFIITLQVNVV VCEIDADCPQICMPPEVRCVNHRC GWVNTDDSLFLTQEFTRSKQYIIS (配列番号 95)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218082 gb ABS31475.1 NCR 338	MYKVVESIFIRYMHRKPNMTKFFKF VYTMFILISLFLVVTNANAHNCTDISD CSSNHCSYEGVSLCMNGQCICIYE (配列番号 96)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218080 gb ABS31474.1 NCR 337	MVETLRLFYIMILFVSLCLVVDGES KLEQTCSEDFECYIKNPHVPFGHLR CFEGFCQQLNGPA (配列番号 97)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218078 gb ABS31473.1 NCR 336	MAKIVNFVYSMIVFLFLFLVATKAAR GYLCVTDSHCPPHMCPGMEPRCV RRMCKCLPIGWRYFVP (配列番号 98)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218076 gb ABS31472.1 NCR 335	MQIGKNMVETPKLDYVHFFFLYFFF RQMILRLNTTFRPLNFKMLRFWGQ NRNIMKHRGQKVHFSLILSDCKTNK DCPKLRRANVRCRKSVCVPI (配列番号 99)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0245】

10

20

30

40

50

【表 101】

>gi 152218074 gb ABS31471.1 NCR 334	MLRLYLVSFYLLKRTLLVSYSYFST YIIECKTDNDPCISQLKIYAWKCVKN GCHLFDVIPMMYE (配列番号 100)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218072 gb ABS31470.1 NCR 333	MAEILKFVYIVILFVSLLLIVVASEREC VTDDDCCKLYPTNEYRMMCDSGYC MNLLNGKIIYLLCLKKKKFLIISVLL (配列番号 101)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218070 gb ABS31469.1 NCR 332	MAEIIKFVYIMILCVSLLIEVAGEECV TDADCDKLYPDIRKPLMCSIGECYSL YKGKFSLSIISKTSFSLMVYNVVTLVI CLRLAYISLLLKFL (配列番号 102)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218068 gb ABS31468.1 NCR 331	MAEILKDFYAMNLFIFLIILPAKIRGET LSLTHPKCHHIMLPSLFITEVFQRV DDGCPKPVNHLRVVKCIEHICEYGY NYRPFASQIPESTKMPKRE (配列番号 103)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218066 gb ABS31467.1 NCR 330	MVEILKNFYAMNLFIFLIILAVKIRGAH FPCVTDDDCPKPVNKLRLVIKIDHIC QYARNLPDFASEISESTKMPCKGE (配列番号 104)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218064 gb ABS31466.1 NCR 329	MFHAQAENMAKVS NFVCIMILFLALF FITMNDAA RFECREDSHCVTIKCV LPRKPEC RNYACGCYDSN KYR (配列番号 105)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218062 gb ABS31465.1 NCR 328	MQMRQNMATILNFV FVIIIFISLLL VV TKGYREPFSSFTGPTCKEDIDCPSI SCVNPQVPK CIMFECHCKYIPTTLK (配列番号 106)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

10

20

30

【0246】

40

50

【表 1 0 2】

>gi 152218060 gb ABS31464. I NCR 327	MATILMYVYITILFISILTVLTEGLYEPL YNFRRDPDCRRNIDCPSYLCVAPKV PRCIMFECHCKDIPSDH (配列番号 107)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218058 gb ABS31463. I NCR 326	MTTSLKFVYVAILFLSLLLVMGGIR RFECRQSDCPSYFCEKLTVPKCF WSKCYCK (配列番号 108)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218056 gb ABS31462. I NCR 325	MTTSLKFVYVAILFLSLLLVMGGIR KKECRQSDCPSYFCEKLTIAKCIHS TCLCK (配列番号 109)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218054 gb ABS31461. I NCR 324	MQIGKNMVETPKLVYFIILFLSIFLCIT VSNSSFSQIFNSACKTDKDCPKFGR VNVRCKRGNCVPI (配列番号 110)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218046 gb ABS31457. I NCR 320	MTAILKKFINAVFLFIVLFLATTNVED FVGGSNDECYVPDVFQCINNICKCV SHHRT (配列番号 111)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218044 gb ABS31456. I NCR 319	MQKRKNMAQIIFYVYALIILFSPFLAA RLVFVNPEKPCVTDADCORYRHES AIYSDFECKDGYCFIDYHHPYP (配列番号 112)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218042 gb ABS31455. I NCR 318	MQMRKNMAQILFYVYALLILFTPFLV ARIMVVNPNNPCVTDADCQRYRHK LATRMICNQGFCLMDFTHDPYAPSL P (配列番号 113)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218040 gb ABS31454. I NCR 317	MNHISKFYVYALIIFLSIYLVVLDGLPIS CKDHFECRRKINILRCIYRQEKPMCI NSICTCVKLL (配列番号 114)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【 0 2 4 7】

10

20

30

40

50

【表 103】

>gi 152218038 gb ABS31453.1 NCR 316	MQREKNMAKIFEFVYAMIIIFILLFLVE KNVVAYLKFECKTDDDCQKSLLKTY VWKCCKNECYFFAKK (配列番号 115)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218036 gb ABS31452.1 NCR 315	MAGIIFVHVLIIFLSLFHVVKNDGGS FCFKDSDCPDEMCPSPLEKEMCYFL QCKCGVDTIA (配列番号 116)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218034 gb ABS31451.1 NCR 314	MANTHKLVSMLFIFLFLASNNVEGY VNCETDADCPPSTRVKRFKCVKGE CRWTRMSYA (配列番号 117)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218032 gb ABS31450.1 NCR 313	MQRRKKKAQVVMFVHDI.IICIYLFIVI TTRKTDIRCFYDCPRLEYHIFCECI EDFCAYIRLN (配列番号 118)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218030 gb ABS31449.1 NCR 312	MAKVYMFVYALIFVSPFLLATFRTRL PCEKDDDCPEAFLPPVMKCVNRFC QYEILE (配列番号 119)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218028 gb ABS31448.1 NCR 310	MIKQFSVCYIQMRRNMTTILKFPYIM VICLLLLHVAAYEDFEKEIFDCKKDG DCDIHMCVTPGIPKCTGYVCFCFENL (配列番号 120)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218026 gb ABS31447.1 NCR 309	MQRSRNMTTIFKFAYIMIICVFLNIA AQEIENGIHPCKKNEDCNHMCVMP GLPWCHENNLCFCYENAYGNTR (配列番号 121)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0248】

10

20

30

40

50

【表 104】

>gi 152218024 gb ABS31446. I NCR 304	MTIIKFVNVI.IIFLSL.FHVAKNDDNKL LLSFIEEGFLCFKDSDCPYNMCPSP LKEMCYFIKCVCGVYGPIRERRLYQ SHNPMIQ (配列番号 122)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218022 gb ABS31445. I NCR 303	MRKNMTKILMIGYALMIFIFLSIAVSIT GNLARASRKKPVDVIPCIYDHDCPR KLYFLERCVGRVCKYL (配列番号 123)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218020 gb ABS31444. I NCR 301	MAHKLVEYAITLFIIFLFIANNIEDDIFI TDNDCPPNTLVQRYRCINGKCNLSF VSYG (配列番号 124)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218018 gb ABS31443. I NCR 300	MDETLLKFVYILILFVSLCLVVADGVK NINRECTQTSDCYKKYPFIPWKGVR CVKGRCRLDM (配列番号 125)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218016 gb ABS31442. I NCR 290	MAKIIKFVYVLAIFFSFLVAKNVNG WTCVEDSDCPANICQPPMQRMCFY GECACVRSKFCT (配列番号 126)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218014 gb ABS31441. I NCR 289	MVKIIFVYFMTLFLSMLLVTTKEDG SVECIANIDCPQIFMLPFVMRCINFR CQIVNSEDT (配列番号 127)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218012 gb ABS31440. I NCR 286	MDEILKFVYTLIIFFSLFFAANNVDANI MNCQSTFDCPRDMCSHIRDVICIFK KCKCAGGRYMPQVP (配列番号 128)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218008 gb ABS31438. I NCR 278	MQRRKNMANNHMLIYAMIICLFPYL VVTFTKTAITCDCNEDCLNFFFTPLDNL KCIDNVCEVFM (配列番号 129)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0249】

10

20

30

40

50

【表 105】

>gi 152218006 gb ABS31437.1 NCR 266	MVNILKFIYVHFFILMFFVLIDVDGHV LVECIENRDCEKGMCKFPFIVRCLM DQCKCVRIHNLI (配列番号 130)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218004 gb ABS31436.1 NCR 265	MIIQFSIYYMQRRKLNLMVEILKFSHA LIIFLFLSALVTNANIFFCSTDEDCTW NLCRQPWWQKCRILHMCSCSEKN (配列番号 131)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218002 gb ABS31435.1 NCR 263	MDEVFKFVYVMHIFPFLILDVATNAEK IRRCFNDAHCPPDMCTLGVIPKCSR FTICIC (配列番号 132)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152218000 gb ABS31434.1 NCR 244	MHRKPNMTKFFKFVYTMFILISLFLV VTNANANNCTDTSDCSSNHCSYEG VSLCMNGQCICITYE (配列番号 133)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217998 gb ABS31433.1 NCR 239	MQMKKMATILKFVYLHLLIYPLLVVTE ESHYMKFSICKDDTDCPTLFCVLPN VPKIGSKCHCKLMVN (配列番号 134)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217996 gb ABS31432.1 NCR 237	MVETLRLFYIMILFVSLYLVVVDGVS KLAQSCSEDFECYIKNPAPFGQLR CFEGYCQRLDKPT (配列番号 135)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217994 gb ABS31431.1 NCR 228	MTTFLKVAYIMIICVFLHLAAQVDS QKRLHGCKEDRDCDNICSVHAVTK CIGNMCRCLANVK (配列番号 136)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217992 gb ABS31430.1 NCR 224	MRINRTPAIFKFVYTIHLYLFLLRVVAK DLPFNICEKDEDCLEFCAHDKVAKC MLNICFCF (配列番号 137)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

10

20

30

40

【0250】

50

【表 106】

>gi 152217990 gb ABS31429. I NCR 221	MAEILKILYVFIIFLSLILAVISQHPFTP CETNADCKCRNHKRPDCLWHKCYC Y (配列番号 138)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217988 gb ABS31428. I NCR 217	MRKSMATILKFVYVIMLFYISLFVIES FGHRFLIYNCKNDTECPNDCGPHE QAKCILYACYCVE (配列番号 139)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217986 gb ABS31427. I NCR 209	MNTILKFIFVFLFLSIFLSAGNSKSY GPCTTLQDCETHNWFVCSCIDFEC KCWSLL (配列番号 140)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217984 gb ABS31426. I NCR 206	MAEIIKFVYIMILCVSLLLIAEASGKEC VTDADCENLYPGNKKPMFCNNTGY CMSLYKEPSRYM (配列番号 141)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217982 gb ABS31425. I NCR 201	MAKIIKFVYIMILCVSLLLIVEAGGKEC VTDVDCEKIYPGNKKPLICSTGYCYS LYEPPRYHK (配列番号 142)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217980 gb ABS31424. I NCR 200	MAKVTKFGYIIHFLSLFFLAMNVAG GRECHANSHCVGKITCVLPQKPEC WNYACVCYDSNKYR (配列番号 143)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217978 gb ABS31423. I NCR 192	MAKIFNYVYALIMFLSLFLMGTSGMK NGCKHTGHCPKMKCGAKTTKCRN NKCQCV (配列番号 144)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217976 gb ABS31422. I NCR 189	MTEILKFVCVMIIFFISFIVSKSLNGG GKDKCFRSDCPKHMCPSSLVAKCI NRLCRRRPELQVQLNP (配列番号 145)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217974 gb ABS31421. I NCR 187	MAHIIIMFVYALIIYALIIFFSLFVRDGIP CLSDDECEPMSHYSFKCNNKICEYD LGEMSDDDYYLEMSRE (配列番号 146)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0251】

10

20

30

40

50

【表 107】

>gi 152217972 gb ABS31420.1 NCR 181	MYREKNMAKTLKFVYVIVLFLSLFLA AKNIDGRVSYNSFIALPVCQTAADC PEGTRGRITYKCINNKCRYPKLLKPI Q (配列番号147)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217970 gb ABS31419.1 NCR 176	MAHIFNYVYALLVFLSLFLMVTNGIHI GCDKDRDCPKQMCHLNQTPKCLKN ICKCV (配列番号148)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217968 gb ABS31418.1 NCR 175	MAEILKCFYTMNLFIFLIILPAKIREHI QCVIDDDCPKSLNKLIIKCIHVCQY VGNLPDFASQIPKSTKMPYKGE (配列番号149)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217966 gb ABS31417.1 NCR 173	MAYISRIFYVLIIFLSLFFVINGVKSL LLIKVRSFIPCQRSDDCPRNLCVDQII PTCVWAKCKCKNYND (配列番号150)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217964 gb ABS31416.1 NCR 172	MANVTKFVYIAIYFLSLFFIAKNDATA TFCHDDSHCVTKIKCVLPRTPOCRN EACGCYHSNKFR (配列番号151)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217962 gb ABS31415.1 NCR 171	MGEIMKFVYVMIYLFMFNVATGSEF IFTKKLTSDDSSKDCRSFLCYSPKFP VCKRGICECI (配列番号152)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217960 gb ABS31414.1 NCR 169	MGEMFKFIYTFILFVHLFLVVFEDIG HIKYCGIVDDCYKSKPLFKIWKCVE NVCVLWYK (配列番号153)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217958 gb ABS31413.1 NCR 165	MARTLKFVYSMILFLSLFLVANGLIKIF CIDVADCPKDLYPLLYKCIYNKCIVFT RIPFPDWI (配列番号154)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217956 gb ABS31412.1 NCR 159	MANITKFVYIAILFLSLFFIGMNDAAIL ECREDSHCVTKIKCVLPKPECRNN ACTCYKGGFSFHH (配列番号155)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0252】

10

20

30

40

50

【表 108】

>gi 152217954 gb ABS31411.1 NCR 147	MQRVKKMSETLKFVYVLILFISIFHVV IVCDSIYFPVSRPCITDKDCPNMKHY KAKCRKGFCISSRVR (配列番号156)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217952 gb ABS31410.1 NCR 146	MQIRKIMSGVLKFVYAIILFLFLFLVA REVGGLTIECETDGDPCRSMIKM WNKNYRHKCIDGKCEWIKKLP (配列番号157)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217950 gb ABS31409.1 NCR 145	MFVYDLILFISLILVVTGINAEADTSC HSFDDCPWVAHHYRECIEGLCAYRI LY (配列番号158)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217948 gb ABS31408.1 NCR 144	MQRRKKSMAKMLKFFFAIILLLSLFL VATEVGGAYIECEVDDDCPKPMKN SHPDTYYKCVKHRCQWAWK (配列番号159)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217946 gb ABS31407.1 NCR 140	MFVYTLIIFLPSHVITNKIAIYCVSDD DCLKTFTPLDLKVDNVCEFNLCK GKCGERDEKVFVLKALKKMDQKLVL EEQGNAREVKIPKLLFDRIQVPTPA TKDQVEEDDYDDDDDEEEEEEDDV DMWFHLPDVVCH (配列番号160)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217944 gb ABS31406.1 NCR 138	MAKFSMFVYALINFLSLFLVETAITNI RCVSDDDCPKVIKPLVMKCIGNYCY FFMIYEGP (配列番号161)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217942 gb ABS31405.1 NCR 136	MAHKFVYAIILFIFLFLVAKNVKGYVV CRTVDDCPPDTRDLRYRCLNGKCK SYRLSYG (配列番号162)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0253】

10

20

30

40

50

【表 109】

>gi 152217940 gb ABS31404.1 NCR 129	MQRKKNMGQILIFVFALINFLSPILVE MTTTTIPCTFIDDCPKMPLVVKCIDN FCNYFEIK (配列番号 163)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217938 gb ABS31403.1 NCR 128	MAQTLMLVYALIIFTSLFLVVISRQTD IPCKSDDACPRVSSHIECVKGFCT YWKLD (配列番号 164)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217936 gb ABS31402.1 NCR 127	MLRRKNTVQILMFVSALLIYIFLFLVIT SSANIPCNSDSDCPWKIYYTYRCND GFCVYKSIDPSTIPQYMTDLIFPR (配列番号 165)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217934 gb ABS31401.1 NCR 122	MAVILKFVYIMIIIFLLYVVGTRCN RDEDCPFICTGPQIPKCVSHICFCLS SGKEAY (配列番号 166)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217932 gb ABS31400.1 NCR 121	MDAILKFIYAMFLFLFLVTTTRNVEAL FECNRDFVCGNDDECVPYAVQCI HRYCKCLKSRN (配列番号 167)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217930 gb ABS31399.1 NCR 119	MQIGRKKMGETPKLVYVILFLSIFLC TNSSFSQMINFRGCKRKDCPQFR GVNIRCRSGFCTPIDS (配列番号 168)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217928 gb ABS31398.1 NCR 118	MQMRKNMAQILFYVYALLILFSPFLV ARIMVVNPNNPCVTDADCQRYRHK LATRMVCNIGFCLMDFTHPYAPSL P (配列番号 169)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217926 gb ABS31397.1 NCR 111	MYVYYIQMGKNMAQRFMFIYALIIFL SQFFVVINTSDIPNNSNRNSPKEDVF CNSNDDCPTILYYVSKCVYNFCEYW (配列番号 170)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0254】

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

>gi 152217924 gb ABS31396.1 NCR 103	MAKIVNFVYSMIIFVSLFLVATKGGSKPFLTRPYPCNTGSDCPQNMCPGYKPGCEDGYCNHCYKRW (配列番号 171)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217922 gb ABS31395.1 NCR 101	MVRTLKFFVYVILILSLFLVAKGGGKKIYCENAASCPRLMYPLVYKCLDNKCVKFMMKSRFV (配列番号 172)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217920 gb ABS31394.1 NCR 96	MARTLKFFVYAVILFLSLFLVAKGDDVKIKCVVAANCPDLMYPLVYKCLNGICVQFTLTFFV (配列番号 173)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217918 gb ABS31393.1 NCR 94	MSNTLMFVITFIVLVTFLGPKNVYAFQPCVTTADCMKTLKTDENIWYECINDFCIPFPIPKGRK (配列番号 174)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217916 gb ABS31392.1 NCR 93	MKRNVNMAKIVKYVYVILFLSLFLVATKIEGYYYKCFKSDCVKLLCRIPLRPKCMYRHICKCKVVLQNNYVLT (配列番号 175)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217914 gb ABS31391.1 NCR 90	MKRGKNMSKILKFIYATLVLYLFLVVTASDDECKIDGDCPISWQKFHTYKCINQKCKWVLRFFEY (配列番号 176)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217912 gb ABS31390.1 NCR 88	MAKTLNFMFALILFISLFLVSKNVAIDIFVCQTDADCPKSELSMYTWKCIDNECNLFKVMQMV (配列番号 177)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 1】

>gi 152217910 gb ABS31389.1 NCR 86	MANTHKLVSMLFIFLFLVANNVEGY VNCETDADCPPSTRVKRFKCVKGE CRWTRMSYA (配列番号178)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217908 gb ABS31388.1 NCR 77	MAHFLMFVYALITCLSLFLVEMGHLS IHCVSVDDCPKVEKPITMKCINNYCK YFVDHKL (配列番号179)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217906 gb ABS31387.1 NCR 76	MNQIPMFGYTLIIFFSLFPVITNGDRI PCVTNGDCPVMRLPLYMRCITYSCE LFFDGPNLCAVERI (配列番号180)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217904 gb ABS31386.1 NCR 74	MRKDMARISLFVYALIIFFSLFFVLTN GELEIRCVSDADCPLFPLPHNRCID DVCHLFTS (配列番号181)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217902 gb ABS31385.1 NCR 68	MAQILMFVYFLIIFLSLFLVESIKIFTE HRCRTDADCPARELPEYLKQCQGM CRLLIKD (配列番号182)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217900 gb ABS31384.1 NCR 65	MARVISLFYALIIFLFLVATNGDLS PCLRSGDCSKDECPSHLVPKICGLT CYCI (配列番号183)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217898 gb ABS31383.1 NCR 62	MQRRKNMAQILLFAYVFIISISLFLVV TNGVKIPCVKDTDCPTLPCPLYSKC VDGFCKMLSI (配列番号184)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217896 gb ABS31382.1 NCR 57	MNHISKFVYALIIFLSVYLVVLDGRPV SCKDHYDCRRKVIVGCIFPQEKPM CINSMCTCIREIVP (配列番号185)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0 2 5 6】

10

20

30

40

50

【表 1 1 2】

>gi 52217894 gb ABS31381.1 NCR 56	MKSQNHAKFISFYKNDLFKIFQNNDSHFKVFFALIIFLYTYLHVTNGVVFVSCNSHIHCRVNNHKIGCNIPQYLLCVNLFCLWLDY (配列番号186)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217892 gb ABS31380.1 NCR 54	MTYISKVVYALIIFLSIYVGVNDCMLVTCEDHFDRCRQNVQQVGCSFREIPQCINSICKCMKG (配列番号187)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217890 gb ABS31379.1 NCR 53	MTHISKVFVALIIFLSIYVGVNDCRIPCKDNNDCNNWQLLACRFEREVPRCINSICKCPM (配列番号188)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217888 gb ABS31378.1 NCR 43	MVQTPKLVYVIVLLLSIFLGMTICNSSFSHFEGACKSDKDCPKLHRSNVR CRKGQCVQI (配列番号189)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217886 gb ABS31377.1 NCR 28	MTKILMLFYAMIVFHSIFLVASYTDECSTDADCEYILCLFPIIKRCIHNHCKCVPMGSIEPMSTIPNGVHKFHIINN (配列番号190)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217884 gb ABS31376.1 NCR 26	MAKTLNFVCAMILFISLFLVSKNVALYIECKTDADCPISKLNMYNWRICKS SCHLYKVIQFMV (配列番号191)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217882 gb ABS31375.1 NCR 24	MQKEKNMAKTFEFVYAMIIIFILLFLVENNFAAYIIECQTDDDCPKSQLEMFAWKCCKNGCHLFGMYEDDDDP (配列番号192)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217880 gb ABS31374.1 NCR 21	MAATTRKFIYVLSHFLFLVTKITDARVCKSDKDCKDIIYRYILKCRNGECVKIKI (配列番号193)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 52217878 gb ABS31373.1 NCR 20	MQRLDNMAKNVKFIYVILLFLFIVIIVCDSAFVPNSGPCTTDKCKQVKG YIARCRKGYCMQSVKRTWSSYSR (配列番号194)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

【0 2 5 7】

10

20

30

40

50

【表 1 1 3】

>gi 152217876 gb ABS31372.1 NCR 19	MKFIYIMILFLSLFLVQFLTCKGLTVP CENPTTCPEDFCTPPMITRCINFICL CDGPEYAEPEYDGPEPEYDHKGDF LSVKPKIINENMMMRRERHMMKEIEV (配列番号 195)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217874 gb ABS31371.1 NCR 12	MAQFLMFIYVLIIFLYLFYVEAAMFEL TKSTIRCVTADCPNVVKPLKPKCV DGFCEYT (配列番号 196)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)
>gi 152217872 gb ABS31370.1 NCR 10	MKMRIHMAQIIMFFYALIIFLSPFLVD RRSFPSSFVSPKSYTSEIPCKATRD CPYELYYETKCVDSLCTY (配列番号 197)	メディカゴ・トルンカトゥラ (<i>Medicago truncatula</i>)

10

【0 2 5 8】

当該技術分野において公知の任意の N C R ペプチドは、本明細書に記載される方法又は組成物における使用に好適である。N C R ペプチド生産植物としては、限定はされないが、ピスム・サティBUM (P i s u m s a t i v u m) (エンドウマメ)、アストラガルス・シニクス (A s t r a g a l u s s i n i c u s) (IRLCマメ科植物)、ファセオルス・ブルガリス (P h a s e o l u s v u l g a r i s) (インゲンマメ)、ビグナ・ウンギクラタ (V i g n a u n g u i c u l a t a) (ササゲ)、メディカゴ・トルンカトゥラ (M e d i c a g o t r u n c a t u l a) (タルウマゴヤシ) 及びロトウス・ジャボニクス (L o t u s j a p o n i c u s) が挙げられる。例えば、M. トルンカトゥラ (M. t r u n c a t u l a) のゲノム配列から600を超える候補 N C R ペプチドが予測され、根粒から分離された細胞において約150の異なる N C R ペプチドが質量分析法によって検出されている。

20

【0 2 5 9】

本明細書に記載される N C R ペプチドは、成熟又は未成熟 N C R ペプチドであり得る。未成熟 N C R ペプチドは、小胞体への移行に必要であり且つ移行後に切断される C 末端シグナルペプチドを有する。N C R ペプチドの N 末端は、分泌経路への標的化のためのシグナルペプチドを含み、これは、切断可能であり得る。N C R ペプチドは、概して、その構造を安定化させるジスルフィド架橋を有する小さいペプチドである。成熟 N C R ペプチドは、約20～約60アミノ酸、約25～約55アミノ酸、約30～約50アミノ酸、約35～約45アミノ酸の範囲又はその間にある任意の範囲の長さを有する。N C R ペプチドは、システイン残基の保存配列を含み、残りのペプチド配列は、極め可変的であり得る。N C R ペプチドは、概して約4つ又は8つのシステインを有する。

30

【0 2 6 0】

N C R ペプチドは、アニオン性、中性又はカチオン性であり得る。一部の例では、約8より高い p I を有する合成カチオン性 N C R ペプチドが抗微生物活性を有する。例えば、N C R 2 4 7 (p I = 10.15、R N G C I V D P R C P Y Q Q C R R P L Y C R R R ; 配列番号 198) 及び N C R 3 3 5 (p I = 11.22) (M A Q F L L F V Y S L I I F L S L F F G E A A F E R T E T R M L T I P C T S D D N C P K V I S P C H T K C F D G F C G W Y I E G S Y E G P ; 配列番号 199) は、両方ともグラム陰性及びグラム陽性細菌並びに真菌に対して有効である。一部の例では、N C R 0 0 1 などの中性及び／又はアニオン性 N C R ペプチドは、約8より高い p I で抗微生物活性を有しない。

40

【0 2 6 1】

50

一部の例では、NCRペプチドは細菌を死滅させるのに有効である。一部の例では、NCRペプチドは、アルファルファ根粒菌 (*S. meliloti*)、ゼノラブダス属種 (*Xenorhabdus* spp)、フォトラブダス属種 (*Photorhabdus* spp)、カンディダトウス属種 (*Candidatus* spp)、ブフネラ属種 (*Buchnera* spp)、ブラッタバクテリウム属種 (*Blattabacterium* spp)、バウマンニア属種 (*Baumania* spp)、ウィグルスウォーチア属種 (*Wigglesworthia* spp)、ボルバキア属種 (*Wolbachia* spp)、リケッチア属種 (*Rickettsia* spp)、オリエンティア属種 (*Orientia* spp)、ソーダリス属種 (*Sodalis* spp)、バークホルデリア属種 (*Burkholderia* spp)、カプリアビダス属種 (*Cupriavidus* spp)、フランキア属種 (*Frankia* spp)、シノリゾビウム属種 (*Sinorhizobium* spp)、ストレプトコッカス属種 (*Streptococcus* spp)、ウォリネラ属種 (*Wolinella* spp)、キシレラ属種 (*Xylella* spp)、エルウィニア属種 (*Erwinia* spp)、アグロバクテリウム属種 (*Agrobacterium* spp)、バチルス属種 (*Bacillus* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、ストレプトミセス属種 (*Streptomyces* spp)、ミクロコッカス属種 (*Micrococcus* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、アセトバクター属種 (*Acetobacter* spp)、シアノバクテリア属種 (*Cyanobacteria* spp)、サルモネラ属種 (*Salmonella* spp)、ロドコッカス属種 (*Rhodococcus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、ラクトバチルス属種 (*Lactobacillus* spp)、エンテロコッカス属種 (*Enterococcus* spp)、アルカリゲネス属種 (*Alcaligenes* spp)、クレブシエラ属種 (*Klebsiella* spp)、パエニバチルス属種 (*Paenibacillus* spp)、アルスロバクター属種 (*Arthrobacter* spp)、コリネバクテリウム属種 (*Corynebacterium* spp)、ブレビバクテリウム属種 (*Brevibacterium* spp)、サーマス属種 (*Thermus* spp)、シュードモナス属種 (*Pseudomonas* spp)、クロストリジウム属種 (*Clostridium* spp) 又は大腸菌属種 (*Escherichia* spp) を死滅させるのに有効である。

【0262】

一部の例では、NCRペプチドは、本明細書に記載されるNCRペプチドの機能的に活性な変異体である。一部の例では、NCRペプチドの変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるNCRペプチド又は天然由来のNCRペプチドの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する。

【0263】

一部の例では、NCRペプチドは、生物工学的に操作され得、その生物活性を調節し、例えば増加若しくは低下させるか、又は調整するか、又は標的微生物を指定し得る。一部の例では、NCRペプチドは、細胞の翻訳機構 (例えば、リボソーム等) によって産生される。一部の例では、NCRペプチドは、化学的に合成される。一部の例では、NCRペプチドは、ポリペプチド前駆体由来する。ポリペプチド前駆体は、切断 (例えば、プロテアーゼによるプロセッシング) を受けると、NCRペプチド自体を生じさせることができる。このように、一部の例では、NCRペプチドは、前駆体ポリペプチドから産生される。一部の例では、NCRペプチドは、翻訳後修飾、例えば切断又は1つ以上の官能基の付加を受けたポリペプチドを含む。

【0264】

本明細書に記載されるNCRペプチドは、本明細書に記載される任意の使用のために組

成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約1つのNCRペプチド、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、100又はそれを超えるNCRペプチドのいずれか1つなど、任意の数又は種類のNCRペプチドを含み得る。組成物中の各NCRペプチドの好適な濃度は、NCRペプチドの有効性、安定性、異なるNCRペプチドの数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、液体組成物中の各NCRペプチドは、約0.1 ng/mL～約100 mg/mLである。一部の例では、固体組成物中の各NCRペプチドは、約0.1 ng/g～約100 mg/gである。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類のNCRペプチドを含み、NCRペプチドの各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。

【0265】

本明細書に記載されるとおりのNCRペプチドを含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のNCRペプチド濃度に達する；(b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のNCRペプチド濃度に達する；(c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のNCRペプチド濃度に達する；(d) 標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び(e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0266】

(e) バクテリオサイト調節性ペプチド

本明細書に記載される調節薬剤は、バクテリオサイト調節性ペプチド(BRP)を含み得る。BRPは、昆虫のバクテリオサイトに発現するペプチドである。この遺伝子は、初めに発育時点で共生体の取り込みと同時に発現し、そのバクテリオサイト特異的発現が昆虫の生涯にわたって維持される。一部の例では、BRPは、疎水性アミノ末端ドメインを有し、これは、シグナルペプチドであると予想されている。加えて、一部のBRPは、システインリッチドメインを有する。一部の例では、バクテリオサイト調節性ペプチドは、バクテリオサイト特異的システインリッチ(BCR)タンパク質である。バクテリオサイト調節性ペプチドは、長さが約40～150アミノ酸である。一部の例では、バクテリオサイト調節性ペプチドは、長さが約45～約145、約50～約140、約55～約135、約60～約130、約65～約125、約70～約120、約75～約115、約80～約110、約85～約105の範囲又はその間にある任意の範囲である。BRP及びその活性の非限定的な例を表8に挙げる。

【0267】

10

20

30

40

50

【表 1 1 4】

表 8: バクテリオサイト調節性ペプチドの例

名称	ペプチド配列
バクテリオサイト特異的システインリッチ タンパク質 BCR ファミリー、ペプチド BCR1	MKLLHGFLIIMLTMHLSIQYAYGGPFLTKYLCDRVC HKLCGDEFVCSCIQYKSLKGLWFPHCPTGKASVV LHNFLTSP (配列番号 200)
バクテリオサイト特異的システインリッチ タンパク質 BCR ファミリー、ペプチド BCR2	MKLLYGFLIIMLTIHLSVQYFESPFETKYNCDDTHCN KLCGKIDHCSCIQYHSMEGLWFPHCRTGSAQML HDFLSNP (配列番号 201)
バクテリオサイト特異的システインリッチ タンパク質 BCR ファミリー、ペプチド BCR3	MSVRKNVLPTMFVVLIMSPVTPTSVFISAVCYSG CGSLALVCFVSNGITNGLDYFKSSAPLSTSETSCG EAFDTCTDHCLANFKF (配列番号 202)
バクテリオサイト特異的システインリッチ タンパク質 BCR ファミリー、ペプチド BCR4	MRLLYGFLIIMLTIYLSVQDFDPTEFKGPFPTIEICS KYCAVVCNYTSRPCYCVEAAKERDQWFPYCYD (配列番号 203)
バクテリオサイト特異的システインリッチ タンパク質 BCR ファミリー、ペプチド BCR5	MRLLYGFLIIMLTIHLSVQDIDPNTLRGPYPTKEICS KYCEYNVVCASLPCICVQDARQLDHWFAACCYD GGPEMLM (配列番号 204)
分泌タンパク質 SP ファミリー、ペプチド SP1	MKLFVVVVLVAVGIMFVFASDTAAAPTDYEDTND MISLSSLVGDNSPYVRVSSADSGGSSKTSSKNPIL GLLKSVIKLLTKIFGTYSDAAPAMPPIPPALRKNRG MLA (配列番号 205)
分泌タンパク質 SP ファミリー、ペプチド SP2	MVACKVILAVAVVFVAAVQGRPGGEPEWAAPIFA ELKSVSDNITNLVGLDNAGEYATAAKNNLNAFAES LKTEAAVFSKSFEGKASASDVFKESTKNFQAVVD TYIKNLPKDLTLKDFTEKSEQALKYMVEHGTEITKK AQGNTETEKEIKEFFKKQIENLIGQGKALQAKIAEA KKA (配列番号 206)
分泌タンパク質 SP ファミリー、ペプチド SP3	MKTSSSKVFASCVAIIVCLASVANALPVQKSVAATT ENPIVEKHGCRAHKNLVRQNVVDLKYDSMLITNE VVQKQSNEVQSSEQSNEGQNSEQSNEGQNSEQ SNEVQSSEHSNEGQNSKQSNEGQNSEQSNEVQ SSEHSNEGQNSEQSNEVQSSEHSNEGQNSKQS NEGQNSKQSNEVQSSEHWNNEGQNSKQSNEDQN SEQSNEGQNSKQSNEGQNSKQSNEDQNSEQSN EGQNSKQSNEVQSSEQSNEGQNSKQSNEGQSS EQSNEGQNSKQSNEVQSPPEHYDLPDPESYES EETKGSHEGDDSEHR (配列番号 207)

【0 2 6 8】

10

20

30

40

50

【表 1 1 5】

分泌タンパク質 SP ファミリー、ペプチド SP4	MKTIILGLCLFGALFWSTQSMPVGEVAPAVPAVPS EAVPQKQVEAKPETNAASPVSDAKPESDSKPVDA EVKPTVSEVKAESEQKPSGEPKPESDAKPVVASE SKPESDPKPAAVVESKPENDAVAPETNNDKAPEN AAPVSENKPATDAKAETELIAQAKPESKPASDLK AEPEAAKPNSEVPVALPLNPTETKATQQSVETNQ VEQAAPAAAQADPAAAPAADPAPAPAAAPVAAEE AKLSESAPSTENKAAEESKPAEQQSAKPVEDAV PAASEISETKVSPAVPAVPEVPASPSAPAVADPVS APEAEKNAEPAKAANSAEPAVQSEAKPAEDIQKS GAVVSAENPKPVVEEQKPAEVAKPAEQSKSEAPAE APKPTEQSAAEPPKKPESANDEKKEQHSVNKRDA TKEKKPTDSIMKKQKQKAN (配列番号 208)	10
分泌タンパク質 SP ファミリー、ペプチド SP5a	MNGKIVLCFAVVFQAMSAATGTTPEVEDIKKVA EQMSQTFMSVANHLVGITPNSADAQKSIEKIRTIM NKGFTDMETEANKMKDIVRKNADPKLVEKYDELE KELKKHLSTAKDMFEDKVVKPIGEKVELKKITENVI KTTKDMEATMNKAIDGFKKQ (配列番号 209)	20
分泌タンパク質 SP ファミリー、ペプチド SP6	MHLFLALGLFIVCGMVDATFYNPRSQTFNQLMER RQRSIPIYSYGYHYNPIEPSINVLDLSLSEGLDSRI NTFKPIYQNVKMSTQDVNSVPRTQYQPKNSLYDS EYISAKDIPSLFPEEDSYDYKYLGSPLNKYLTRPST QESGIAINLVAIKETSVFDYGFPTYKSPYSSDSVW NFGSKIPNTVFEDPQSVESDPNTFKVSSPTIKIVKL LPETPEQESIHTTTKNYELNYKTTQETPTEAELYPIT SEEFQTEDEWHMPVPMKENTTKDESSFITTEEPLTE DKSNSITIEKTQTEDESNSIEFNSIRTEEKSNITTE ENQKEDDESMSTTSQETTTAFNLNDTFDTRNYSS SHESLMLRIRELMKNIADQONKSQFRTVDNIPAKS QSNLSSDESTNQFEPQLVNGADTYK (配列番号 210)	30
コレオプテリシン A (Colepotericin A), ColA ペプチド	MTRTMLFLACVAALYVCISATAGKPEEFAKLSDEA PSNDQAMYESIQRYRRFVDGNRYNGGQQQQQQ PKQWEVRPDLSDRQRGNTKAQVEINKKGDNDHI NAGWGKNINGPDSHKDTWHVGGSVRW (配列番号 211)	40
RlpA タイプ I	MKETTIVVWAKLFLILILAKPLGLKAVNECKRLGN NSCRSHGECCSGFCFIEPGWALGVCKRLGTPKKS DDSNNGKNIEKNNGVHERIDDVFERGVCSYKGP SITANGDVFDENEMTAAHRTLPFNTMVKVEGMGT SVVVKINDRKTAADGKVMLLSRAAAESLNIDENTG PVQCQLKFVLDGSGCTPDYGDTCVLHHECCSQN CFREMFSDKGFCLPK (配列番号 212)	50

【0 2 6 9】

一部の例では、BRPは、宿主のバクテリオサイトに常在する1つ以上の細菌の成長及び／又は活動を変化させる。一部の例では、BRPは、生物工学的に操作され得、その生物活性を調節するか（例えば、増加させるか、低下させるか、若しくは調整し）、又は標的微生物を指定し得る。一部の例では、BRPは、細胞の翻訳機構（例えば、リボソーム等）によって産生される。一部の例では、BRPは、化学的に合成される。一部の例では、BRPは、ポリペプチド前駆体由来する。ポリペプチド前駆体は、切断（例えば、プロテアーゼによるプロセッシング）を受けると、BRP自体のポリペプチドを生じさせることができる。このように、一部の例では、BRPは、前駆体ポリペプチドから産生される

。一部の例では、BRPは、翻訳後修飾、例えば切断又は1つ以上の官能基の付加を受けたポリペプチドを含む。

【0270】

本明細書に記載されるとおりのBRPの機能的に活性な変異体も、本明細書に記載される組成物及び方法において有用である。一部の例では、BRPの変異体は、例えば、特定の領域にわたり又は配列全体にわたり、本明細書に記載されるBRP又は天然由来のBRPの配列と少なくとも70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を有する。

10

【0271】

本明細書に記載されるBRPは、本明細書に記載される任意の使用のために組成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約1つのBRP、2、3、4、5、10、15、20又はそれを超えるBRPのいずれか1つなど、任意の数又は種類（例えば、クラス）のBRPを含み得る。組成物中の各BRPの好適な濃度は、BRPの有効性、安定性、異なるBRPの数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、液体組成物中の各BRPは、約0.1 ng/mL～約100 mg/mLである。一部の例では、固体組成物中の各BRPは、約0.1 ng/g～約100 mg/gである。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類のBRPを含み、BRPの各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。

20

【0272】

本明細書に記載されるとおりのBRPを含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のBRP濃度に達する；(b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のBRP濃度に達する；(c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）のBRP濃度に達する；(d) 標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び(e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0273】

iii. 小分子

多くの小分子（例えば、抗生物質又は代謝産物）を、本明細書に記載される組成物及び方法において使用し得る。一部の例では、本明細書に記載される小分子の有効濃度は、宿主に常在する1つ以上の微生物（本明細書に記載されるとおり）のレベル、活動又は代謝を変化させることができ、この変化が宿主の適応度の増加をもたらし得る。

30

【0274】

本明細書に記載されるとおりの小分子を含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の小分子濃度に達する；(b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の小分子濃度に達する；(c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の小分子濃度に達する；(d) 標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び(e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

40

【0275】

(a) 抗生物質

本明細書に記載される調節薬剤は、抗生物質を含み得る。当該技術分野において公知の任意の抗生物質を使用し得る。抗生物質は、通常、その作用機構、化学構造又は活性スペクトルに基づいて分類される。

【0276】

本明細書に記載される抗生物質は、任意の細菌機能又は成長過程を標的とし得、静菌性（例えば、細菌成長を遅らせ又は妨げる）又は殺菌性（例えば、細菌を死滅させる）のい

50

ずれであり得る。一部の例では、抗生物質は、殺菌性抗生物質である。一部の例では、殺菌性抗生物質は、細菌細胞壁を標的とするもの（例えば、ペニシリン系及びセファロスポリン系）；細胞膜を標的とするもの（例えば、ポリミキシン系）；又は必須細菌酵素を阻害するもの（例えば、リファマイシン系、リピアルマイシン系、キノロン系及びスルホンアミド系）である。一部の例では、殺菌性抗生物質は、アミノグリコシドである。一部の例では、抗生物質は、静菌性抗生物質である。一部の例では、静菌性抗生物質は、タンパク質合成を標的とする（例えば、マクロライド系、リンコサミド系及びテトラサイクリン系）。本明細書で使用し得る更なる抗生物質クラスとしては、環状リポペプチド系（ダブトマイシンなど）、グリシルサイクリン系（チゲサイクリンなど）、オキサゾリジノン系（リネゾリドなど）又はリピアルマイシン系（フィダキソマイシンなど）が挙げられる。抗生物質の例としては、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リファンピシン、シプロフロキサシン、アンピシリン及びポリミキシン B が挙げられる。抗生物質の他の非限定的な例を表 9 に掲載する。

【0277】

【表 116】

表 9: 抗生物質の例

抗生物質	作用
ペニシリン系、セファロスポリン系、バンコマイシン	細胞壁合成
ポリミキシン、グラミジシン	膜活性剤、細胞膜破壊
テトラサイクリン系、マクロライド系、クロラムフェニコール、 克林ダマイシン、スペクチノマイシン	タンパク質合成の阻害
スルホンアミド系	葉酸依存経路の阻害
シプロフロキサシン	DNA ジャイレースの阻害
イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトール、 (ミヤンブトール)l((myambutol)l)、ストレプトマイシン	抗マイコバクテリア剤

【0278】

本明細書に記載される抗生物質は、任意のレベルの標的特異性を有し得る（例えば、狭域又は広域スペクトル）。一部の例では、抗生物質は、狭域スペクトル抗生物質であり、従ってグラム陰性又はグラム陽性細菌などの特異的なタイプの細菌を標的とする。或いは、抗生物質は、広範囲の細菌を標的とする広域スペクトル抗生物質であり得る。

【0279】

本明細書に記載される抗生物質は、本明細書に記載される任意の使用のために組成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約 1 つの抗生物質、2、3、4、5、10、15、20 又はそれを超える抗生物質（例えば、リファンピシンとドキシサイクリンとの併用又はアンピシリンとリファンピシンとの併用）のいずれか 1 つなど、任意の数又は種類（例えば、クラス）の抗生物質を含み得る。組成物中の各抗生物質の好適な濃度は、抗生物質の有効性、安定性、異なる抗生物質の数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも 2 種類の抗生物質を含み、抗生物質の各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。

【0280】

本明細書に記載されるとおりの抗生物質を含む調節薬剤は、（a）標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の抗生物質濃度に達する；（b）標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の抗生物質濃度に達する；（c）標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の抗生物

質濃度に達する；（d）標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び（e）標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0281】

（b）二次代謝産物

一部の例では、本明細書に記載される組成物及び方法の調節薬剤は、二次代謝産物を含む。二次代謝産物は、生物によって生産される有機分子に由来する。二次代謝産物は、（i）細菌、真菌、アメーバ、植物、昆虫及び大型動物に対して使用される競合薬剤；（ii）金属運搬薬剤；（iii）微生物と植物、昆虫及び高等動物との間の共生薬剤；（iv）性ホルモン；及び（v）分化エフェクターとして作用し得る。二次代謝産物の非限定的な例を表10に掲載する。

【0282】

【表117】

表 10: 二次代謝産物の例

フェニル プロパノイド	アルカロイド	テルペノイド	キノ	ステロイド	ポリケチド
アントシアニン類	アクリジン類	カロテン類	アントロ キノ類	強心	エリスロマイシン
クマリン類	ベタレイン類	モノテルペン類	ベンゾ キノ類	グリコシド類	ロバスタチン及び 他のスタチン
フラボノイド類	キノリジジン類	セスキテルペン類	ナフト キノ類	プレグネノロン	ディスコデルモリド
ヒドロキシシナ モイル	フロノキノ類	ジテルペン類		誘導体	アフラトキシン B1
誘導体	ハリング トニン類	トリテルペン類			アベルメクチン類
イソフラボノイド 類	イソキノリン類				ナイスタチン
リグナン類	インドール類				リファマイシン
フェナレノン類	プリン類				
プロアントシアニ ジン類	ピリジン類				
スチルベン類	トロパン				
タンニン類	アルカロイド類				

【0283】

本明細書で使用される二次代謝産物には、任意の公知の二次代謝産物群からの代謝産物が含まれ得る。例えば、二次代謝産物は、以下の群に分類することができる：アルカロイド類、テルペノイド類、フラボノイド類、グリコシド類、天然フェノール類、例えばゴシポール酢酸）、エナール類（例えば、trans-シナナムアルデヒド）、フェナジン類、ビフェノール類及びジベンゾフラン類、ポリケチド類、脂肪酸シントラーゼペプチド、非リボソーム性ペプチド、リボソーム合成ペプチド及び翻訳後修飾ペプチド、ポリフェノール類、多糖類（例えば、キトサン）及びバイオポリマー類。二次代謝産物の詳細なレビューについては、例えば、Vining, Annu. Rev. Microbiol. 44: 395-427, 1990を参照されたい。本明細書に記載される組成物及び方法に有用な二次代謝産物としては、内部共生体（例えば、一次又は二次内部共生体）、バクテリオサイト又は細胞外共生体の天然の機能を変化させるものが挙げられる。一部の例では、本明細書に記載される1つ以上の二次代謝産物は、抗微生物化合物に関するハイスループットスクリーニング（HTS）から分離される。例えば、HTSスクリーニングにより、1

つの特定領域の多様な生態系で成長する生物からの39,000を超える粗抽出物からグラム陽性及びグラム陰性細菌に対する特異性を有する49の抗細菌性抽出物が同定された。一部の例では、二次代謝産物は、バクテリオサイト内で輸送される。

【0284】

一部の例では、小分子は、ビタミン合成の阻害薬である。一部の例では、ビタミン合成阻害薬は、ビタミン前駆類似体である。特定の例では、ビタミン前駆類似体は、パントテノールである。

【0285】

一部の例では、小分子は、アミノ酸類似体である。特定の例では、アミノ酸類似体は、L-カナバニン、D-アルギニン、D-バリン、D-メチオニン、D-フェニルアラニン、D-ヒスチジン、D-トリプトファン、D-スレオニン、D-ロイシン、L-NG-ニトロアルギニン又はこれらの組み合わせである。

【0286】

一部の例では、小分子は、プロピオン酸、レブリン酸、trans-シンナムアルデヒド、ナイシン又は低分子量キトサンなどの天然抗微生物化合物である。

【0287】

本明細書に記載される二次代謝産物は、本明細書に記載される任意の使用のために組成物に製剤化され得る。本明細書に開示される組成物は、少なくとも約1つの二次代謝産物、2、3、4、5、10、15、20又はそれを超える二次代謝産物のいずれか1つなど、任意の数又は種類（例えば、クラス）の二次代謝産物を含み得る。組成物中の各二次代謝産物の好適な濃度は、二次代謝産物の有効性、安定性、異なる二次代謝産物の数、製剤及び組成物の施用方法などの要因に依存する。一部の例では、ここで、本組成物は、少なくとも2種類の二次代謝産物を含み、二次代謝産物の各種類の濃度は、同じであるか又は異なり得る。

【0288】

本明細書に記載されるとおりの二次代謝産物を含む調節薬剤は、(a) 標的宿主の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の二次代謝産物濃度に達する；(b) 標的宿主の腸の内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の二次代謝産物濃度に達する；(c) 標的宿主のバクテリオサイトの内部で目標レベル（例えば、所定又は閾値レベル）の二次代謝産物濃度に達する；(d) 標的宿主の1つ以上の微生物（例えば、内部共生体）のレベル又は活動を調節する；又は／及び(e) 標的宿主の適応度を調節するのに十分な量で且つ十分な時間にわたって標的宿主と接触させることができる。

【0289】

iv. 調節薬剤としての細菌

一部の例では、本明細書に記載される調節薬剤は、1つ以上の細菌を含む。多くの細菌は、本明細書に記載される組成物及び方法に有用である。一部の例では、薬剤は、宿主に内因的に見られる細菌種である。一部の例では、細菌性調節薬剤は、内部共生細菌種である。調節薬剤として使用し得る細菌の非限定的な例としては、本明細書で詳細な説明の第II節に記載されるあらゆる細菌種及び表1に挙げられるものが含まれる。例えば、調節薬剤は、ガンマプロテオバクテリア綱 (Gammaproteobacteria)、アルファプロテオバクテリア (Alphaproteobacteria)、ベータプロテオバクテリア (Betaproteobacteria)、バクテロイデス門 (Bacteroidetes)、フィルミクテス門 (Firmicutes)（例えば、ラクトバチルス属 (Lactobacillus) 及びバチルス属種 (Bacillus spp.)）、クロストリジウム綱 (Clostridia)、放線菌類 (Actinomycetes)、スピロヘータ門 (Spirochetes)、ウェルコミクロビウム門 (Verrucomicrobia) 及び放線菌門 (Actinobacteria) を含め、昆虫の腸及び／又は血体腔内に存在する任意の細菌門からの細菌種であり得る。

【0290】

一部の例では、調節薬剤は、微生物多様性を促進するか又は別様に宿主の微生物叢を好

ましい方式で変化させる細菌である。1つの例では、細菌を提供して昆虫のマイクロバイオームの発育が促進され得る。

【0291】

コオロギ、バッタ又はイナゴなどの昆虫の適応度を増加するために、本明細書で考察される細菌性調節薬剤を用いて、節に示されるとおりの標的微生物のレベル、活動又は代謝を変化させることができる。

【0292】

一部の例では、かかる細菌性調節薬剤は、アミノ酸（例えば、メチオニン）を含めた栄養素の生産能を有する細菌である。栄養素生産細菌は、天然に存在する細菌、例えば昆虫宿主にとって外因性の天然に存在する細菌であり得る。かかる細菌は、環境サンプルに見られるものなど、細菌の個体群から分離し得る。アミノ酸生産細菌を投与されていない宿主と比べて宿主におけるアミノ酸の生産量が増加するように1つ以上のアミノ酸を生産する細菌を分離することができる。宿主中の細菌が生産し得るアミノ酸としては、メチオニン、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン又はバリンが挙げられる。特定の例では、アミノ酸生産細菌は、メチオニン生産細菌である。

【0293】

一部の例では、栄養素生産細菌（例えば、アミノ酸生産細菌、例えばメチオニン生産細菌）は、少なくとも100,000細胞/mL（例えば、少なくとも約100,000細胞/mL、少なくとも約150,000細胞/mL、少なくとも約200,000細胞/mL、少なくとも約250,000細胞/mL、少なくとも約300,000細胞/mL、少なくとも約350,000細胞/mL、少なくとも約400,000細胞/mL、少なくとも約450,000細胞/mL又は少なくとも約500,000細胞/mL）の濃度である。

【0294】

実施例1～4及び8は、どのようにメチオニン生産微生物を同定することができ、次にそれをコオロギなどの昆虫宿主又はモデル生物ショウジョウバエ属（*Drosophila*）における調節薬剤として使用して宿主の適応度を増加させる（例えば、アミノ酸含有量（例えば、メチオニン含有量を増加させる））ことができるかについて記載する。例えば、特定の例では、食品又は飼料の製造時に宿主を使用する前に宿主の栄養分を増加させる。

【0295】

一部の例では、かかる細菌性調節薬剤は、殺虫剤を含めた表12に提示されるとおりの農薬の分解能を有する細菌である。かかる殺虫剤としては、イミダクロプリドなどのネオニコチノイド系又はフェントロチオンなどの有機リン系殺虫剤が挙げられる。一部の例では、農薬代謝細菌は、少なくとも100,000細胞/mL（例えば、少なくとも約100,000細胞/mL、少なくとも約150,000細胞/mL、少なくとも約200,000細胞/mL、少なくとも約250,000細胞/mL、少なくとも約300,000細胞/mL、少なくとも約350,000細胞/mL、少なくとも約400,000細胞/mL、少なくとも約450,000細胞/mL又は少なくとも約500,000細胞/mL）の濃度である。

【0296】

実施例5及び6は、どのようにイミダクロプリド及びフェントロチオン分解微生物を同定することができ、次にそれをコオロギなどの昆虫宿主における調節薬剤として使用して、処理を受けた昆虫宿主に競争上の優位性を与えることができるかについて記載する。かかる農薬分解微生物、例えばイミダクロプリド分解又はフェントロチオン分解微生物をミツバチなどの昆虫宿主に投与することは、宿主に常在する1つ以上の微生物のレベル、活動又は代謝の変化に包含されるものと理解される。

【0297】

v. 調節薬剤に対する修飾

(a) 融合

本明細書に記載される調節薬剤のいずれも追加的な部分に融合又は連結し得る。一部の例では、調節薬剤には、1つ以上の追加的な部分（例えば、1つの追加的な部分、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれを超える追加的な部分）の融合物が含まれる。一部の例では、追加的な部分は、本明細書に記載される調節薬剤（例えば、ペプチド、ポリペプチド、小分子又は抗生物質）のいずれか1つである。或いは、追加的な部分は、調節薬剤自体として作用しなくてもよく、代わりに二次的機能を果たし得る。例えば、追加的な部分は、宿主の標的部位（例えば、宿主の腸又は宿主のバクテリオサイト）において又は宿主（例えば、コオロギ、バッタ又はイナゴ）に常在する標的微生物において調節薬剤の到達、結合又は活性化を促進し得る。

10

【0298】

一部の例では、追加的な部分は、調節薬剤が標的宿主細胞又は宿主に常在する標的微生物に侵入することを促進し得る。例えば、追加的な部分には、細胞透過性ペプチドが含まれ得る。細胞透過性ペプチド（CPP）は、タンパク質に由来する天然配列；2つの天然配列の融合によって形成されるキメラペプチド；又は構造－活性研究に基づいて合成的に設計された配列である合成CPPであり得る。一部の例では、CPPは、限られた毒性で細胞膜（例えば、原核及び真核細胞膜）を遍在的に通過する能力を有する。更に、CPPは、特定の受容体によるキラル認識の必要なしに、エネルギー依存性及び／又は非依存性機構によって細胞膜を通過する能力を有し得る。CPPは、本明細書に記載される任意の調節薬剤に結合させることができる。例えば、CPPは、細胞透過性ペプチドに融合した抗微生物ペプチド（AMP）、例えばサソリペプチド、例えばUY192（例えば、YGRKKRRQRRRFLSTIWNGIKGLLFAM；配列番号226）に結合させることができる。CPPの非限定的な例を表11に挙げる。

20

【0299】

30

40

50

【表 1 1 8】

表 11: 細胞透過性ペプチド(CPP)の例

ペプチド	由来	配列
<u>タンパク質由来</u>		
ペネトラチン	アンテナペディア	RQIKIWFQNRRMKWKK (配列番号 213)
Tat ペプチド	Tat	GRKKRRQRRPPQ (配列番号 214)
pVEC	カドヘリン	LLIILRRRIRKQAHASK (配列番号 215)
<u>キメラ</u>		
トランスポータン	ガラニン/マストパラン	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL (配列番号 216)
MPG	HIV-gp41/SV40 T 抗原	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV (配列番号 217)
Pep-1	HIV 逆転写酵素/ SV40 T 抗原	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV (配列番号 218)
<u>合成</u>		
ポリアルギニン	Tat ペプチドベース	(R) _n ; 6 < n < 12
MAP	デノボ	KLALKLALKALKAAALKLA (配列番号 219)
R ₆ W ₃	ペネトラチンベース	RRWRRRWRR (配列番号 220)

【0 3 0 0】

他の例では、追加的な部分は、調節薬剤が宿主に常在する標的微生物（例えば、真菌又は細菌）に結合することを促進する。追加的な部分は、1つ以上のターゲティングドメインを含み得る。一部の例では、ターゲティングドメインは、調節薬剤を宿主の腸に常在する1つ以上の微生物（例えば、細菌又は真菌）に標的化し得る。一部の例では、ターゲティングドメインは、調節薬剤を宿主の特定の領域（例えば、宿主の腸又はバクテリオサイト）に標的化することにより、概して宿主の前記領域に存在する微生物に到達し得る。例えば、ターゲティングドメインは、調節薬剤を宿主の前腸、中腸又は後腸に標的化し得る。他の例では、ターゲティングドメインは、調節薬剤を宿主のバクテリオサイト及び／又は宿主バクテリオサイトに常在する1つ以上の特定の細菌に標的化し得る。

【0 3 0 1】

(b) プレ又はプロドメイン

一部の例では、調節薬剤は、プレ又はプロアミノ酸配列を含み得る。例えば、調節薬剤は、プレ配列又はプロ配列の切断又は翻訳後修飾によって活性化され得る不活性なタンパク質又はペプチドであり得る。一部の例では、調節薬剤は、不活性化プレ配列又はプロ配列によって操作される。例えば、プレ配列又はプロ配列は、調節薬剤上の活性化部位、例えば受容体結合部位を隠し得るか又は調節薬剤のコンホメーション変化を誘導し得る。従って、プレ配列又はプロ配列の切断を受けると、調節薬剤が活性化される。

【0 3 0 2】

或いは、調節薬剤は、プレ又はプロ小分子、例えば抗生物質を含み得る。調節薬剤は、宿主内部の標的環境で活性化され得る不活性な本明細書に記載される小分子であり得る。

例えば、小分子は、宿主腸内が特定の pH に達したときに活性化され得る。例えば、ターゲティングドメインは、本明細書に記載の調節薬剤、例えば AMP、例えばサソリペプチド、例えば Uy 192 に結合するスノードロップ (*Galanthus nivalis*) レクチン又はアグルチニン (GNA) であり得る。

【0303】

(c) リンカー

調節薬剤が追加的な部分に結び付いている例では、調節薬剤は、リンカーを更に含み得る。例えば、リンカーは、化学結合、例えば 1 つ以上の共有結合又は非共有結合であり得る。一部の例では、リンカーは、ペプチドリリンカー (例えば、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、20、25、30、35、40 アミノ酸又はそれを超えて長い) であり得る。リンカーには、本明細書に記載される任意のフレキシブルリンカー、リジッドリンカー又は切断可能リンカーが含まれ得る。

【0304】

フレキシブルペプチドリリンカーには、主に Gly 及び Ser 残基を有する配列を有するリンカー (「GS」リンカー) を含め、当該技術分野で一般的に使用されるもののいずれが含まれ得る。フレキシブルリンカーは、ある程度の動き又は相互作用を必要とするドメインをつなぎ合わせるのに有用となることもあり、小型の非極性 (例えば、Gly) 又は極性 (例えば、Ser 又は Thr) アミノ酸を含み得る。

【0305】

或いは、ペプチドリリンカーは、リジッドリンカーであり得る。リジッドリンカーは、部分間を固定的な距離に保ってその独立した機能を維持するのに有用である。リジッドリンカーは、融合物中の 1 つ以上の構成成分の安定性又は生物活性を確保するためにドメインの空間的隔離が決定的に重要な場合にも有用であり得る。リジッドリンカーは、例えば、 α ヘリックス構造又は Pro リッチ配列 (XP)_n (ここで、X は、任意のアミノ酸、好ましくは Ala、Lys 又は Glu を意味する) を有し得る。

【0306】

更に他の例では、ペプチドリリンカーは、切断可能リンカーであり得る。一部の例では、リンカーは、還元試薬又はプロテアーゼの存在下など、特定の条件下で切断され得る。インビボ切断可能リンカーは、ジスルフィド結合の可逆的な性質を利用し得る。一例としては、2 つの Cys 残基間におけるトロンビン感受性配列 (例えば、PRS) が挙げられる。インビトロで CPRSC をトロンビン処理すると、トロンビン感受性配列の切断が起こる一方、可逆的ジスルフィド結合がインタクトなまま残る。かかるリンカーは、公知であり、例えば Chen et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (10): 1357-1369, 2013 に記載されている。融合物中のリンカーの切断は、宿主の特定の細胞若しくは組織又は宿主に常在する微生物における条件下においてインビボで発現するプロテアーゼでも行われ得る。一部の例では、標的部位又は細胞への到達時、リンカーが切断されると、遊離した機能性の調節薬剤が放出され得る。

【0307】

本明細書に記載される融合物は、或いは、疎水性リンカー、例えば負電荷スルホン酸基；脂質、例えばポリ (-CH₂-) 炭化水素鎖、例えばポリエチレングリコール (PEG) 基、その不飽和変種、そのアミド化された又は他に N を含有する変種、非炭素リンカー；炭水化物リンカー；リン酸ジエステルリンカー又はその他、2 つ以上の分子、例えば 2 つの調節薬剤を共有結合的に連結する能力を有する分子を含めた連結分子によって連結され得る。ロイシン、イソロイシン、バリン又は場合によりアラニン、フェニルアラニン又は更にはチロシン、メチオニン、グリシン又は他の疎水性残基がリッチな一連の残基など、調節薬剤の疎水性領域又は調節薬剤の疎水性伸長部を例えば介して調節薬剤が連結される疎水性脂質小球など、非共有結合リンカーも使用し得る。調節薬剤は、調節薬剤の正電荷部分が別の調節薬剤又は追加的な部分の負電荷に連結されるなど、電荷に基づいた化学を用いて連結され得る。

【0308】

10

20

30

40

50

Ⅴ．製剤及び組成物

本明細書に記載される組成物は、純粋な形態で製剤化されるか（例えば、組成物は調節薬剤のみを含む）、又は組成物の施用若しくは送達を促進するため1つ以上の追加的な薬剤（賦形剤、送達媒体、担体、希釈剤、安定剤など）と共に製剤化され得る。好適な賦形剤及び希釈剤の例としては、限定はされないが、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、生理食塩水、シロップ、メチルセルロース、ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油が挙げられる。

【0309】

一部の例では、本組成物は、送達媒体又は担体を含む。一部の例では、送達媒体は、賦形剤を含む。例示的賦形剤としては、限定はされないが、固体又は液体担体材料、溶媒、安定剤、徐放賦形剤、着色料及び界面活性物質（サーファクタント）が挙げられる。一部の例では、送達媒体は、安定化媒体である。一部の例では、安定化媒体は、安定化賦形剤を含む。例示的安定化賦形剤としては、限定はされないが、エポキシ化植物油、消泡剤、例えばシリコン油、保存剤、粘性調節剤、結合剤及び粘着付与剤が挙げられる。一部の例では、安定化媒体は、調節薬剤に好適な緩衝液である。一部の例では、本組成物は、ポリマービーズ送達媒体にマイクロカプセル化される。一部の例では、安定化媒体は、調節薬剤をUV及び／又は酸性条件から保護する。一部の例では、送達媒体は、pH緩衝液を含有する。一部の例では、本組成物は、例えば、5.0～約8.0、約6.5～約7.5又は約6.5～約7.0のいずれか1つのpH範囲を含め、約4.5～約9.0の範囲のpHを有するように製剤化される。

【0310】

意図される目的及び優勢な状況に応じて、本組成物は、乳化性濃縮物、懸濁濃縮物、直接噴霧可能又は希釈可能な溶液、塗布可能なペースト、希釈エマルジョン、噴霧粉末、可溶性粉末、分散性粉末、水和性粉末、ダスト、顆粒、ポリマー物質にカプセル化されたもの、マイクロカプセル、泡、エアロゾル、二酸化炭素ガス調製物、錠剤、樹脂調製物、紙調製物、不織布調製物又は編物若しくは織物調製物に製剤化され得る。一部の例では、本組成物は、液体である。一部の例では、本組成物は、固体である。一部の例では、本組成物は、加圧エアロゾル缶などに入ったエアロゾルである。一部の例では、本組成物は、病虫害の廃棄物（糞便など）に存在する。一部の例では、本組成物は、生きている病虫害の体内又は体上に存在する。

【0311】

一部の例では、送達媒体は、宿主の飼料又は水である。他の例では、送達媒体は、宿主の飼料供給源である。一部の例では、送達媒体は、宿主のベイト飼料である。一部の例では、本組成物は、宿主によって摂取される摂食可能な薬剤である。一部の例では、本組成物は、宿主によって第2の宿主に送達され、第2の宿主によって摂取される。一部の例では、本組成物は、宿主又は第2の宿主によって摂取され、本組成物は、宿主又は第2の宿主の廃棄物（糞便など）を介して宿主又は第2の宿主の周囲に放出される。一部の例では、調節薬剤は、宿主が摂取するか、又はそのコロニーに持ち帰ることが意図されるベイト飼料中に含まれる。

【0312】

一部の例では、調節薬剤は、約0.01%～約100%、約1%～約99.9%、約0.1%～約10%、約1%～約25%、約10%～約50%、約50%～約99%又は約0.1%～約90%のいずれか1つの活性成分（ファージ、溶解素又はバクテリオシンなど）など、組成物の約0.1%～約100%を占め得る。一部の例では、本組成物は、少なくとも0.1%、0.5%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%又はそれを超えるもののいずれかの活性成分（ファージ、溶解素又はバクテリオシンなど）を含む。一部の例では、市販品として濃縮薬剤が好ましく、最終使用者は、通常、活性成分の濃度が実質的に低い希釈した薬剤を使用

10

20

30

40

50

する。

【0313】

本明細書に記載される製剤のいずれも、ペイト、コイル、電気マット、燻煙製剤、燻蒸剤又はシートの形態で使用され得る。

【0314】

i. 液体製剤

本明細書に提供される組成物は、液体製剤であり得る。液体製剤は、概して水と混合されるが、一部の例では、担体としての作物油、ディーゼル燃料、灯油又は他の軽油と共に使用され得る。活性成分の量は、多くの場合に約0.5～約80重量パーセントの範囲である。

【0315】

乳化性濃縮製剤は、液体活性成分と、1つ以上の石油系溶媒と、製剤を水と混合してエマルションを形成することを可能にする薬剤とを含有し得る。かかる濃縮物は、農業、観賞植物及び芝生、林業、構造物、食品加工、家畜及び公衆衛生のための農薬製剤中に使用され得る。これは、小型の可搬式散布器から油圧散布器、少量地上散布器、ミストブロワ及び少量空中散布器に至る施用機器と適合性があり得る。一部の活性成分は、液体担体に易溶解性である。活性成分は、担体と混合すると、沈降又は分離しない溶液、例えば均一溶液を形成する。この種の製剤は、活性成分と、担体と、1つ以上の他の成分とを含み得る。溶液は、屋内及び屋外においていかなる種類の散布器でも使用され得る。

【0316】

一部の例では、本組成物は、逆エマルションとして製剤化され得る。逆エマルションは、水溶性活性成分が油担体中に分散したものである。逆エマルションは、活性成分を多量の石油系担体、通常、燃料油と混合可能にする乳化剤が必要である。逆エマルションは、ドリフトの低減に役立つ。他の製剤では、水滴が目標表面に達する前に蒸発し始めると、結果として極めて小さく軽い液滴となり、何らかの散布ドリフトが起こる。油は、水よりも蒸発が遅いため、逆エマルションの液滴は、縮小が小さく、より多くの活性成分が標的に到達する。油は、更に流亡を低減し、耐降雨性を向上させることを促進する。油は、更に表面被覆及び吸収の向上により粘着剤－展着剤としての役割を果たす。液滴は、比較的大きく重いため、葉の裏面への被覆を通じて染み込ませることは難しい。逆エマルションは、影響を受け易い標的外の場所へのドリフトが問題となり得る沿道で最も一般的に用いられる。

【0317】

流動性体又は液体製剤は、乳化性濃縮物及び水和性粉末の特徴の多くを合わせ持つ。製造者は、活性成分が水にも油にも溶解しない固体である場合にこれらの製剤を使用する。粘土などの物質に含浸させた活性成分を粉碎して微細粉末にする。次に、この粉末を少量の液体に懸濁する。得られる液体産物は、かなり濃厚である。流動性体及び液体は、乳化性濃縮物の特徴の多くを共有し、これらは、同様の欠点を有する。これらは、懸濁液中に保つのに適度の攪拌が必要であり、水和性粉末と同様に目に見える残渣が残る。

【0318】

流動性体／液体は、取り扱い及び散布が容易である。これらは、液体であるため、こぼれたり、跳ね返ったりしがちである。これらは、固体粒子を含有し、そのため、ノズル及びポンプの摩損の一因となる。流動性体及び液体懸濁物は、その容器内で沈降する。流動性体及び液体製剤は、沈降する傾向があるため、5ガロン以下の容器に詰めると混合し直し易くなる。

【0319】

エアロゾル製剤は、1つ以上の活性成分と溶媒とを含有する。ほとんどのエアロゾルが低率の活性成分を含有する。2つのタイプのエアロゾル製剤－加圧密閉容器に入って市販されている即時使用型と、製剤を煙又は霧として放出する電動式又はガソリン動力式エアロゾル発生器で使用される製品とがある。

【0320】

即時使用型エアロゾル製剤は、通常、ノズル弁の作動時に製剤を放出する小さい内蔵型ユニットである。圧力下の不活性ガスによって製剤が微細な開口部に押し通され、微細液滴を作り出す。こうした製品は、温室、建物内の狭い場所又は局所的な屋外場所に使用される。5～5ポンドの活性成分を保持する市販のモデルは、通常、詰め替え可能である。

【0321】

煙又は霧エアロゾル製剤は、圧力下でない。これは、急激に回転するディスク又は加熱された表面を使用して液体製剤を微細なミスト又は霧（エアロゾル）に細かくする機械で使用する。

【0322】

i i . 乾燥又は固体製剤

乾燥製剤は、2つのタイプ：即時使用型及び散布剤として施用するために水と混合しなければならない濃縮物に分けることができる。ほとんどのダスト製剤は、即時使用型であり、低率の活性成分（約10重量パーセント未満）と、加えてタルク、チョーク、粘土、堅果の殻又は火山灰で作られた超微細な乾燥不活性担体とを含有する。個々のダスト粒子のサイズは、様々である。少数のダスト製剤は、濃縮物であり、高率の活性成分を含有する。これらを施用前に乾燥不活性担体と混合する。ダストは、常に乾燥して使用され、標的外の部位にドリフトし易い。

【0323】

i i i . 顆粒又はペレット製剤

一部の例では、本組成物は、顆粒として製剤化される。顆粒状製剤は、ダスト製剤と同様であり、但し顆粒状粒子の方が大きくて重い。粗粒子は、粘土、トウモロコシの穂軸又はクルミ殻などの材料から作られ得る。活性成分は、顆粒の外面を被覆するか、又はその中に吸収されるかのいずれかである。活性成分の量は、比較的少ないことができ、通常、約0.5～約15重量パーセントの範囲である。顆粒状製剤は、ほとんどの場合、土壌、土壌中で生活する昆虫への施用に使用されるか、又は根から植物中に吸収される。顆粒状製剤は、時に、ドリフトを最小限に抑えるか、又は高密度の植生に浸透させるため、飛行機又はヘリコプターによって施用される。施用後、顆粒は、活性成分を徐々に放出し得る。一部の顆粒は、活性成分の放出に土壌水分を必要とする。顆粒状製剤は、幼虫の力及び他の水生病害虫の防除にも使用される。顆粒は、農業、構造物、鑑賞植物、芝生、水生、道路用地及び公衆衛生（刺咬昆虫）のための病害虫防除活動において使用される。

【0324】

一部の例では、本組成物は、ペレットとして製剤化される。ほとんどのペレット製剤が顆粒状製剤と極めて良く類似しており、これらの用語は、同義的に使用される。しかしながら、ペレット製剤では、全ての粒子が同じ重量及び形状である。粒子が均一であるため、精密な施用機器で使うことが可能である。

【0325】

i v . 粉末

一部の例では、本組成物は、粉末として製剤化される。一部の例では、本組成物は、水和性粉末として製剤化される。水和性粉末は、ダストに類似した微粉碎された乾燥製剤である。これは、通常、散布剤として施用するため、水と混合しなければならない。しかしながら、少数の製品は、ダストとしても、又は水和性粉末としても施用し得る。その選択は、施用者次第である。水和性粉末は、活性成分を約1～約95重量パーセント；場合により約50パーセント超有する。粒子は、水に溶解しない。粒子は、絶えず攪拌して懸濁しない限り直ちに沈降する。粒子は、ほとんどの病害虫問題及び攪拌が可能なほとんどのタイプの散布機器で使うことができる。水和性粉末は、優れた残効性を有する。その物理的特性を理由として、大部分の製剤は、加工された多孔質材料、例えばコンクリート、石膏及び未加工木材などの表面上に留まる。そのような場合、水のみが材料に浸透する。

【0326】

一部の例では、本組成物は、可溶性粉末として製剤化される。可溶性粉末製剤は、水和

10

20

30

40

50

性粉末と類似している。しかしながら、可溶性粉末は、水と混合すると容易に溶解し、真溶液を形成する。完全に混合した後に更なる攪拌は必要ない。可溶性粉末中の活性成分の量は、約15～約95重量パーセントの範囲であり；場合により約50パーセント超である。可溶性粉末は、水和性粉末のあらゆる利点を有し、且つ混合中に吸入の危険性があることを除き、不利な点が1つもない。

【0327】

一部の例では、本組成物は、水分散性顆粒として製剤化される。乾燥流動性体としても知られる水分散性顆粒は、代わりにダスト様であることを除いて水和性粉末に類似しており、計量が容易な小さい顆粒として製剤化される。水分散性顆粒は、施用するには水と混合しなければならない。水中に入ると、顆粒は、水和性粉末と同様に粉々に崩れて微細粒子になる。製剤を水中に懸濁しておくには絶えず攪拌する必要がある。活性成分の割合は、高く、往々にして90重量パーセントにも上る。水分散性顆粒は、計量及び混合がより容易であることを除き、水和性粉末と同じ利点及び不利点の多くを共有する。粉立ちが少ないため、これは、取り扱い時に施用者に吸入危害を引き起こしにくい。

【0328】

v. バイト

一部の例では、本組成物は、バイトを含む。バイトは、固体、ペースト、ペレット又は粉末状形態など、任意の好適な形態であり得る。バイトは、宿主によって運び去られ、前記宿主の個体群（例えば、コロニー又は巣箱）に持ち帰られることもある。バイトは、次にコロニーの他のメンバーの飼料供給源としての役割を果たすことができ、従って多数の宿主、潜在的に宿主のコロニー全体に有効な調節薬剤を付与し得る。

【0329】

バイトは、好適な「ハウジング」又は「トラップ」に提供することができる。かかるハウジング及びトラップは、市販されており、本明細書に記載される組成物を含むように既存のトラップを適合させることができる。ハウジング又はトラップは、例えば、箱形であり得るか、予め形成された状態で提供され得るか、又は例えば折り畳み可能なボール紙で形成され得る。ハウジング又はトラップに好適な材料としては、プラスチック及びボール紙、特に段ボール紙が挙げられる。トラップの内表面は、トラップ内に入った後の宿主の移動を制限するため粘着性物質で裏打ちされ得る。ハウジング又はトラップは、バイトをその内部に入れて適所に保つことができる好適な陥凹部を含むことができる。宿主は、侵入後にトラップを容易に離れることができない一方、ハウジングは、「餌場」として役割を果たし、そこで宿主が摂餌し、捕食者の恐れなしに安心できる好ましい環境を宿主に提供するため、トラップは、ハウジングと区別される。

【0330】

vi. 誘引剤

一部の例では、本組成物は、誘引剤（例えば、化学誘引剤）を含む。誘引剤は、組成物の近傍に成虫宿主又は幼若宿主（例えば、幼虫）を誘引し得る。誘引剤としては、動物、特に昆虫によって分泌される、同じ種の他の動物の行動又は発育に影響を及ぼす化学物質であるフェロモン類が挙げられる。他の誘引剤としては、糖及びタンパク質加水分解物のシロップ、酵母及び腐りかけの肉が挙げられる。誘引剤は、活性成分と組み合わせられ、莖葉又は処理範囲にある他の物品にも噴霧され得る。

【0331】

宿主の行動、例えば宿主の餌探し、産卵又は交配場所又は交配相手に影響を及ぼす様々な誘引剤が公知である。本明細書に記載される方法及び組成物において有用な誘引剤としては、例えば、オイゲノール、プロピオン酸フェネチル、ジメチルイソブチルシクロロパンカルボン酸エチル、ベンゾジオキサンカルボン酸プロピル、cis-7, 8-エポキシ-2-メチルオクタデカン、trans-8, trans-10-ドデカジエノール、cis-9-テトラデセナール（加えてcis-11-ヘキサデセナール）、trans-11-テトラデセナール、cis-11-ヘキサデセナール、(Z)-11, 12-ヘキサデカジエナール、酢酸cis-7-ドデセニル、酢酸cis-8-ドデセニル、酢酸c

10

20

30

40

50

i s - 9 - ドデセニル、酢酸 c i s - 9 - テトラデセニル、酢酸 c i s - 11 - テトラデセニル、酢酸 t r a n s - 11 - テトラデセニル（加えて c i s - 11）、酢酸 c i s - 9, t r a n s - 11 - テトラデカジエニル（加えて c i s - 9, t r a n s - 12）、酢酸 c i s - 9, t r a n s - 12 - テトラデカジエニル、酢酸 c i s - 7, c i s - 11 - ヘキサデカジエニル（加えて c i s - 7, t r a n s - 11）、酢酸 c i s - 3, c i s - 13 - オクタデカジエニル、酢酸 t r a n s - 3, c i s - 13 - オクタデカジエニル、アネトール及びサリチル酸イソアミルが挙げられる。

【0332】

様々な波長又は色の光を含め、化学誘引剤以外の手段も昆虫の誘引に使用され得る。

【0333】

v i i . ナノカプセル／マイクロカプセル化／リポソーム

一部の例では、本組成物は、マイクロカプセル化製剤で提供される。マイクロカプセル化製剤は、水と混合され、他の噴霧可能製剤と同じように噴霧される。噴霧後、プラスチックコーティングが破れ、活性成分が徐々に放出される。

【0334】

v i i i . 担体

本明細書に記載される組成物のいずれも、本明細書に記載される調節薬剤と不活性担体とを含むように製剤化され得る。かかる担体は、固体担体、液体担体、ゲル担体及び／又はガス担体であり得る。特定の例では、担体は、種子コーティングであり得る。種子コーティングは、種子の表面に全面的に又は部分的に付着する任意の天然に存在しない製剤である。製剤は、アジュバント又は界面活性剤を更に含み得る。製剤は、作用域を拡大するために1つ以上の調節薬剤も含み得る。

【0335】

製剤に使用される固体担体としては、粘土（例えば、カオリン粘土、珪藻土、ベントナイト、フバサミ（F u b a s a m i）粘土、酸性粘土等）、合成酸化ケイ素水和物、タルク、セラミック、他の無機ミネラル（例えば、セリサイト、石英、硫黄、活性炭、炭酸カルシウム、水和シリカ等）、昇華させることができる室温で固形の物質（例えば、2, 4, 6 - トリイソプロピル - 1, 3, 5 - トリオキサン、ナフタレン、p - ジクロロベンゼン、樟腦、アダマンタン等）；羊毛；絹；綿；麻；パルプ；合成樹脂（例えば、低密度ポリエチレン、直鎖低密度ポリエチレン及び高密度ポリエチレンなどのポリエチレン樹脂；エチレン - 酢酸ビニル共重合体などのエチレン - ビニルエステル共重合体；エチレン - メタクリル酸メチル共重合体及びエチレン - メタクリル酸エチル共重合体などのエチレン - メタクリル酸エステル共重合体；エチレン - アクリル酸メチル共重合体及びエチレン - アクリル酸エチル共重合体などのエチレン - アクリル酸エステル共重合体；エチレン - アクリル酸共重合体などのエチレン - ビニルカルボン酸共重合体；エチレン - テトラシクロドデセン共重合体；プロピレンホモポリマー及びプロピレン - エチレン共重合体などのポリプロピレン樹脂；ポリ - 4 - メチルペンテン - 1、ポリブテン - 1、ポリブタジエン、ポリスチレン；アクリロニトリル - スチレン樹脂；アクリロニトリル - ブタジエン - スチレン樹脂、スチレン - 共役ジエンブロック共重合体及びスチレン - 共役ジエンブロック共重合体水素化物などのスチレン系エラストマー；フッ素樹脂；ポリ（メタクリル酸メチル）などのアクリル樹脂；ナイロン6及びナイロン66などのポリアミド樹脂；ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリシクロヘキシレンジメチレンテレフタレートなどのポリエステル樹脂；ポリカーボネート類、ポリアセタール類、ポリアリールスルホン類、ポリアリレート類、ヒドロキシ安息香酸ポリエステル類、ポリエーテルイミド類、炭酸ポリエステル類、ポリフェニレンエーテル樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン及び多孔質樹脂、例えば発泡ポリウレタン、発泡ポリプロピレン又は発泡エチレン等）、ガラス、金属、セラミック、繊維、布、編物、シート、紙、糸、泡、多孔性物質及びマルチフィラメントの微細粉末又は顆粒が挙げられる。

【0336】

液体担体としては、例えば、芳香族又は脂肪族炭化水素（例えば、キシレン、トルエン、アルキルナフタレン、フェニルキシリルエタン、ケロシン、ガス油、ヘキサン、シクロヘキサン等）、ハロゲン化炭化水素（例えば、クロロベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン等）、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ヘキサノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール等）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、エステル類（例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、イソブチロニトリル等）、スルホキシド類（例えば、ジメチルスルホキシド等）、アミド類（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、環状イミド類（例えば、N－メチルピロリドン）、炭酸アルキリデン類（例えば、炭酸プロピレン等）、植物油（例えば、ダイズ油、綿実油等）、植物性揮発油（例えば、オレンジ油、ヒソップ油、レモン油等）又は水を挙げることができる。

【0337】

ガス担体としては、例えば、ブタンガス、フロンガス、液化石油ガス（LPG）、ジメチルエーテル及び炭酸ガスを挙げることができる。

【0338】

i x . アジュバント

一部の例では、本明細書に提供される組成物は、アジュバントを含み得る。アジュバントは、活性を有しない化学物質である。アジュバントは、混合又は施用の向上のため、又はパフォーマンスの増強のため、製剤中に予め混合されるか又は噴霧タンクに加えられるかのいずれかである。アジュバントは、葉面施用向けに設計された製品に広く使用されている。アジュバントを使用すると、製剤を具体的な必要性に合わせてカスタマイズし、局所的条件を補うことができる。アジュバントは、濡れ、展着、粘着、蒸発の低減、揮発の低減、緩衝、乳化、分散、散布ドリフトの低減及び起泡の低減を含め、特定の機能を果たすように設計され得る。単一のアジュバントがこれらの全ての機能を果たすことはできず、多くの場合、適合性のあるアジュバントが組み合わされて複数の機能を同時に果たし得る。

【0339】

製剤中に含まれるアジュバントの非限定的な例の中には、結合剤、分散剤及び安定剤、具体的には例えばカゼイン、ゼラチン、多糖類（例えば、デンプン、アラビアゴム、セルロース誘導体、アルギン酸等）、リグニン誘導体、ベントナイト、糖類、合成水溶性ポリマー（例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸等）、PAP（酸性リン酸イソプロピル）、BHT（2，6－ジ－tert－ブチル－4－メチルフェノール）、BHA（2－tert－ブチル－4－メトキシフェノールと3－tert－ブチル－4－メトキシフェノールとの混合物）、植物油、鉱油、脂肪酸及び脂肪酸エステルがある。

【0340】

x . 界面活性剤

一部の例では、本明細書に提供される組成物は、界面活性剤を含む。界面活性剤は、濡れ剤及び展着剤とも称され、噴霧液滴の表面張力を物理的に変化させる。製剤がその機能を正しく果たすには、噴霧液滴が茎葉を濡らし、葉の全面にわたって均一に広がるのが可能でなければならない。界面活性剤は、製剤被覆面積を拡大し、それにより病害虫の化学物質への曝露を増加させる。界面活性剤は、製剤を蠟質の葉又は有毛の葉に施用するときに特に重要である。適切な濡れ性及び展着性がないと、往々にして噴霧液滴が流亡するか、又は葉の表面を十分に被覆することができない。しかしながら、界面活性剤が多過ぎると過剰な流亡が引き起こされ、有効性が低下し得る。

【0341】

界面活性剤は、イオンと呼ばれる電荷を帯びた原子又は分子へのそのイオン化の方法又

10

20

30

40

50

は分離の方法によって分類される。負電荷の界面活性剤は、アニオン性である。正電荷のものは、カチオン性であり、及び電荷を帯びていないものは、非イオン性である。非イオン性界面活性剤の存在下における製剤活性は、カチオン性又はアニオン性界面活性剤の存在下における活性と全く異なり得る。誤った界面活性剤を選択すると、農薬製品の有効性が低下し、標的植物が傷害を受け得る。アニオン性界面活性剤は、接触性農薬（吸収されて全体に行き渡るのでなく、直接的な接触によって病害虫を防除する農薬）との使用時に最も有効である。カチオン性界面活性剤は、通常、植物毒性であるため、決して単独の界面活性剤として使用してはならない。

【0342】

非イオン性界面活性剤は、浸透性農薬と使用されることが多く、噴霧農薬が植物クチクラに浸透することを促進する。非イオン性界面活性剤は、ほとんどの農薬と適合性があり、界面活性剤が必要なEPA登録農薬のほとんどが非イオン性タイプを推奨している。アジュバントとしては、限定はされないが、粘着剤、増量剤、植物浸透剤、適合性薬剤、緩衝液又はpH調整剤、ドリフト制御添加剤、消泡剤及び増粘剤が挙げられる。

【0343】

本明細書に記載される組成物に含まれる界面活性剤の非限定的な例の中には、アルキル硫酸エステル塩、スルホン酸アルキル類、スルホン酸アルキルアリール、アルキルアリエーテル類及びそのポリオキシエチレン化生成物、ポリエチレングリコールエーテル類、多価アルコールエステル類及び糖アルコール誘導体がある。

【0344】

xi. 併用

製剤において及びこれらの製剤から調製される使用形態において、調節薬剤は、農薬用薬剤（例えば、殺虫剤、滅菌剤、殺ダニ剤、殺線虫剤、殺軟体動物剤又は殺真菌剤；例えば、表12に挙げる農薬を参照されたい）、誘引剤、成長調整物質又は除草剤など、他の活性化合物との混合物であり得る。本明細書で使用されるとき、用語「農薬用薬剤」は、任意の病害虫を予防、駆逐、忌避又は軽減することを意図した任意の物質又は物質の混合物を指す。農薬は、食物に関してヒトと競合するか、所有物を破壊するか、疾患を蔓延させるか、又は不快害虫である昆虫、病原体、雑草及び微生物を含め、病害虫に対して使用される化学的物質又は生物学的薬剤であり得る。用語「農薬用薬剤」は、抗生物質、抗ウイルス薬、農薬、抗真菌薬、駆虫薬、栄養素、花粉、シヨ糖及び／又は昆虫の動きを止める又は遅くする薬剤など、他の生物活性分子を更に包含し得る。

【0345】

調節薬剤が植物に施用される例では、除草剤、肥料、成長調節物質、毒性緩和剤、情報化学物質などの他の公知の化合物との、或いは植物特性を改善するための薬剤との混合物も可能である。

【0346】

V. 送達

本明細書に記載される宿主は、昆虫への組成物の送達又は投与を可能にする任意の好適な方法において、本明細書に記載される組成物のいずれかに曝露され得る。調節薬剤は、単独で送達され得るか、或いは他の活性又は不活性物質と組み合わせて送達され得、有効濃度の調節薬剤を送達するように製剤化された濃縮液、ゲル、溶液、懸濁液、散布液、粉末、ペレット、ブリケット、ブリックなどの形態で例えば噴霧、マイクロインジェクション、植物経由、注入、浸漬によって施用され得る。本明細書に記載される組成物の施用量及び施用部位は、概して、宿主の習性、宿主の微生物が調節薬剤の標的となり得るのがいずれの生活環ステージであるか、施用が行われる部位並びに調節薬剤の物理的及び機能的特性によって決まる。本明細書に記載される調節薬剤は、昆虫に経口摂取によって投与され得るが、クチクラを通じた浸透又は昆虫の呼吸器系への浸透を可能にする手段によっても投与され得る。

【0347】

一部の例では、昆虫は、単純に調節薬剤を含む溶液に「浸漬」されるか、又はそれが「

噴霧」され得る。或いは、調節薬剤を昆虫の飼料成分（例えば、摂食可能物）に連結して送達を容易にし、及び／又は昆虫による調節薬剤の取込みを増加させ得る。経口導入方法には、例えば、調節薬剤を昆虫の飼料と直接混合すること、昆虫の生息場所又は活動場所に調節薬剤を噴霧すること、並びに飼料として使用される種が調節薬剤を発現するように改変され、次に影響を与えようとする昆虫に給餌されるエンジニアリング手法が含まれる。一部の例では、例えば、調節薬剤組成物は、昆虫の食餌中に配合するか又は食餌の上にかけることができる。例えば、調節薬剤組成物は、昆虫が生息する作物畑の上に噴霧することができる。

【0348】

一部の例では、本組成物は、例えば、背負式散布、空中散布、作物散布／散粉等により、植物、例えば作物の上に直接噴霧される。調節薬剤が植物に送達される例では、調節薬剤を受け取る植物は、いずれの植物成長段階にもあり得る。例えば、製剤化された調節薬剤は、植物成長初期に種子コーティング又は経根処理として、又は作物サイクル後期に植物全体の処理として施用することができる。一部の例では、調節薬剤は、局所薬剤として植物に施用され得、宿主昆虫がその植物を食べるか、又は他にその植物との相互作用時に植物と接触することになる。

【0349】

更に、調節薬剤は、植物又は動物宿主の組織（例えば、茎又は葉）を通じて吸収され、分布する浸透性薬剤として（例えば、植物が成長する土壤中又は植物の水やりに使用される水中に）施用され得、それを餌にする昆虫が有効用量の調節薬剤を得ることになる。一部の例では、植物又は飼料生物は、調節薬剤を発現するように遺伝的に形質転換され得、その植物又は飼料生物を餌にする宿主が調節薬剤を食べることになる。

【0350】

遅延放出又は継続的放出も、調節薬剤又は1つ以上の調節薬剤を含有する組成物をゼラチンなどの溶解性又は生体内分解性コーティング層で被覆することにより、このコーティングが使用環境内で溶解又は分解し、次に調節薬剤が利用可能になることで達成でき、又は薬剤を溶解性又は分解性マトリックス中に分散させることにより達成できる。このような継続的放出及び／又は分注手段装置が有利に用いられることにより、本明細書に記載される調節薬剤の1つ以上の有効濃度が特定の宿主生息場所において常に維持され得る。

【0351】

調節薬剤は、昆虫が成長、生活、繁殖、摂餌又は寄生する媒体に配合することもできる。例えば、調節薬剤は、飼料容器、餌場、保護用ラッピング材又は巣箱に配合することができる。一部の適用について、調節薬剤は、粉末形態での又は「トラップ」若しくは「餌場」における施用のための固体支持体に結合され得る。例として、組成物が特定の宿主昆虫のためのトラップにおいて又はベイトとして使用される適用について、組成物はまた、固体支持体に結合されるか、又は時限放出材料に封入され得る。例えば、本明細書に記載される組成物は、昆虫が成長、生活、繁殖又は摂餌する少なくとも1つの生息場所に組成物を送達することによって投与され得る。

【0352】

VI. スクリーニング

本明細書では、調節薬剤を同定するためのスクリーニングアッセイが含まれ、ここで、調節薬剤は、宿主の微生物叢を変化させ、それにより宿主適応度（例えば、昆虫適応度）を増加させるのに有効である。例えば、スクリーニングアッセイを使用して、特定の微生物及び／又は特定の宿主を標的とする1つ以上の調節薬剤を同定し得る。更に、スクリーニングアッセイを使用して、機能が増進した1つ以上の微生物を同定し得る。例えば、スクリーニングアッセイは、農薬（例えば、殺虫剤、例えばネオニコチノイド）又は植物アレロケミカル（例えば、カフェイン、大豆シスタチンN、モノテルペン類、ジテルペン酸類又はフェノール化合物）を代謝（例えば、分解）する能力が増進した1つ以上の微生物を分離するのに有効であり得る。宿主に分離微生物を送達し、コロニーが形成されることにより、農薬又は植物アレロケミカルに対する宿主の抵抗性が増加し、それにより宿主適

10

20

30

40

50

応度が増加し得る。本方法は、本明細書に記載される宿主のいずれかに定着する能力が増進した微生物の分離にも有用であり得る。

【0353】

例えば、農薬に対する宿主の抵抗性を増加させる微生物をスクリーニングするには、微生物（例えば、細菌）と高濃度の農薬（例えば、表12に挙げられる農薬又は当該技術分野において公知の農薬、例えばネオニコチノイド）とを含む出発培養物を使用し得る。一部の例では、農薬は、農薬が集積した環境サンプル（例えば、土壌サンプル）の形態で提供され得る。或いは、農薬（例えば、表12に挙げられる農薬）は、純粋な形態で又は他の担体との組み合わせで提供され得る。更に、1つ以上の微生物分離株は、培地中に（例えば、実験室株から）直接接種され得るか、又は1つ以上の微生物種を含む環境サンプルであり得る。成長培地は、液体又は固体のいずれでもあり得る。一部の例では、培地中の微生物にとって目的の農薬が単一炭素源又は窒素源である。培養物を任意の回数だけ継代培養することにより（例えば、高レベルの農薬の新鮮培地に接種することにより）、農薬の代謝能を有する微生物株（例えば、細菌株）を集積し、及び／又は分離し得る。当該技術分野において公知の任意の方法を用いてサンプル中の農薬レベルの変化（例えば、低下）を（例えば、HPLCを用いて）試験して、元の培養物又は継代培養物を評価し得る。農薬（例えば、表12に挙げられる農薬又は当該技術分野において公知の農薬、例えばネオニコチノイドの濃度を低下させる分離株は、本明細書に記載される任意の方法又は組成物における調節薬剤として使用するために分離され得る。

【0354】

本方法を使用することにより、宿主（例えば、昆虫）における定着及び生存能力が増進した本明細書に記載される微生物を、スクリーニングアッセイから分離されたものを含めて更に選択し得る。例えば、宿主に細菌分離株（例えば、農薬を分解する能力を有するもの）を接種し得る。次に、宿主を一定の間隔で細菌分離株の存在に関して（例えば、培養によるか、又は宿主から単離された腸の16S RNAによって）試験し得る。宿主（例えば、昆虫の中腸）で生き延びた細菌分離株は、本明細書に記載される任意の方法又は組成物における調節薬剤として使用するため分離され得る。

【0355】

【表 1 1 9】

表 12. 農薬

アクロニフェン	フェンクロラゾールエチル	ベンディメタリン
アセタミプリド	フェノチオカルブ	ベンフルフェン
アラニカルブ	フェニトロチオン	ベンフルフェン
アミドスルフロ	フェンプロピジン	ペンタクロロベンゼン
アミノシクロピラクロル	フルアゾラート	ペンチオピラド
アミスルフロム	フルフェノクスロン	ペンチオピラド
アントラキノン	フルメトラリン	ピリミホスメチル
アスラム、ナトリウム塩	フルキサピロキサド	プラレトリン
ベンフラカルブ	フベリダゾール	プロフェノホス
ベンスリド	グルホシネートアンモニウム	プロキナジド
β -HCH; β -BCH	グリホサート	プロチオホス
ビオレスメトリン	群: ホウ砂, ホウ酸塩 (参照)	ピラクロホス
プラストサイジン-S	群: パラフィン油, ミネラル	ピラザクロル(Pyrazachlor)
ホウ砂; 四ホウ酸二ナトリウム	ハルフェンプロックス	ピラゾホス
ホウ酸	イミプロスリン	ピリダベン
ヘプタン酸プロモキシニル	イミダクロプリド	ピリダリル
オクタン酸プロモキシニル	イプコナゾール	ピリダフェンチオン
カルボスルファン	イソピラザム	ピリフェノックス
クロラントラニリプロール	イソピラザム	キンメラック
クロルジメホルム	レナシル	ロテノン
クロルフルアズロン	リン化マグネシウム	セダキサン
クロルプロファム	メタフルミゾン	セダキサン
クリンバゾール	メタザクロール	シラフルオフェン
クロピラリド	メタザクロール	シントフェン

【0 3 5 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 0】

水酸化銅(II)	メトブロムロン	スピネトラム
シフルフェナミド	メトクスロン	スルホキサフロル
シハロトリン	メトスルフロンメチル	テメホス
シハロトリン, γ	ミルベメクチン	チアクロプリド
十水和物	ナレド	チアメトキサム
ジアフェンチウロン	ナプロパミド	トルフェンピラド
ジメフロ	ニコスルフロン	トラロメトリン
ジモキシストロビン	ニテンピラム	トリブチルスズ化合物
ジノテフラン	ニトロベンゼン	トリジファン
ジクワット二塩化物	o-フェニルフェノール	トリフルミゾール
ジチアノン	油	バリダマイシン
E-ホスファミドン	オキサジアルギル	リン化亜鉛
EPTC	オキシカルボキシ	
エタボキサム	パラフィン油	
エチリモール	ペンコナゾール	

【実施例】

【0357】

以下は、本発明の方法の例である。上記に提供される概要を所与として、様々な他の実施形態を実施し得ることが理解される。

【0358】

実施例1：天然微生物のライブラリの作製

本実施例は、アミノ酸のメチオニンを天然で生産する細菌の土壌からの分離を実証する。

【0359】

微生物の分離に使用される培地は、デンプン-カゼイン-硝酸塩寒天（デンプン、10.0g；カゼイン、0.003g；KNO₃、0.02g；NaCl、0.02g；MgSO₄、0.5mg；CaCO₃、0.2mg；FeSO₄、0.1mg；寒天、12.0g；H₂O、1L；pH7.0）（Kuster and Williams, 1964）である。各環境土壌サンプル（1.0g）を9mlの滅菌水に懸濁させた後、1mlの懸濁液を滅菌蒸留水中に10倍で段階希釈する。1ミリリットルの10⁻⁵希釈物を寒天培地上に接種し、30℃で7日間インキュベートする。この期間の終了時、成長についてプレートを観察する。白色の独立した皮革様のコロニーをピッキングし、新しいデンプン-カゼイン-硝酸塩寒天プレート上で成長させて、分離株のライブラリを作製する。30℃で7日間成長させた後、プレートを4℃に維持する。

【0360】

実施例2：メチオニンを生産する分離株のスクリーニング

本実施例は、アミノ酸のメチオニンを天然で生産する実施例1からの分離株のスクリーニングアッセイを実証する。

【0361】

メチオニン生産に関するスクリーニング

ショ糖（20.0g）及びNH₄Cl（10.0g）を含有する変法基礎培地（K₂HPO₄、0.3g；KH₂PO₄、0.7g；Na₂CO₃、1.0g；CaCl₂、5.0mg；MgSO₄、0.3g；FeSO₄、1.0mg；H₂O、1L）を発酵に使用する（Chay, B. P., Galvez, F. C. F., and Padolina

, W. G. P. U. L. B. P. (1992). Methionine production by batch fermentation from various carbohydrates. ASEAN Food Journal (Malaysia)). 培地のpHは、7.2である。

【0362】

培養条件：30mlの発酵培地が入った250ml三角フラスコに実施例1の7日間分離株培養物を2白金耳分接種する。フラスコを30℃で回転式振盪機（160rpm）において5日間インキュベートした後、メチオニン生産をアッセイする。全ての実験においてデュプリケートフラスコを調製し、接種していないフラスコを対照として供する。

【0363】

分離株の培養ブロス中のメチオニンの存在について、Khanna及びNag (Khanna et al., "Production of amino acids in vitro tissue culture," Indian Journal of Experimental Biology (1973)) の変法に従い、ペーパークロマトグラフィーによって調べる。ブロス培養物を5000×gで20分間遠心し、18cm×22cmの寸法のワットマン1番ろ紙の一縁部から1.5cm上まで2μLの上清を適用する。上清と一緒に1μLの容積の標準メチオニン溶液（0.1mg/mL）を適用し、n-ブタノール、酢酸及び水（4:1:1）の溶媒混合物中でクロマトグラムを18時間発色させる。クロマトグラムを室温で風乾し、ブタノール中0.15%ニンヒドリン溶液を噴霧し、再び乾燥させた後、60℃のオーブンで5分間加熱する。標準メチオニン溶液の値と一致する上清のニンヒドリン陽性スポット（青紫色）の値がブロス培養物中におけるメチオニンの存在を示す。分離株のブロス培養物中で生産されたメチオニンの濃度は、以下のとおり推定される。クロマトグラム上の分離株の上清のニンヒドリン陽性スポットを10%エタノールに溶出させて、520nmでの溶出物の分光光度読取りを記録する。標準曲線から上清中のメチオニン濃度を決定する。メチオニン溶液の種々の濃度（0.1~0.9mg/mL）に対する光学濃度値のプロットは、標準メチオニン曲線として役立つ。

【0364】

メチオニンを生産する分離株を新鮮な寒天プレートに保ち、50%グリセロール溶液のアリコートに2白金耳量の微生物を懸濁することにより、ストック溶液を作製する。

【0365】

実施例3：コオロギのアミノ酸分を増加するためのメチオニン生産分離株の投与

本実施例は、メチオニン生産細菌を用いてコオロギを処理することにより、栄養分を改善する能力を実証する。

【0366】

食肉に対する世界中の食欲は、ますます増加しており、動物飼料の生産は、土地及び水への負荷を増大している。昆虫は、はるかに低い環境コストにおいて、動物が必要とするタンパク質の大部分を供給することができ、多くの昆虫種は、Grant's maggotsのような肥料又は他のタイプの有機廃棄物、例えば食べ残し、臓物及び醸造所から廃棄された穀類などを餌にすることができる。昆虫は、驚くほどの速度で体重を生成し、これは、一部には、冷血動物と同様に、昆虫がその体温を調節するのにエネルギーを費やさないためである。コオロギ、例えばヨーロッパイコオロギ（Acheta domesticus）は、1キログラムの体重を増加させるのに1.7キログラムの飼料のみを必要とし；典型的な米国のニワトリは、2.5キログラム、ブタは、5キログラム、及び畜牛は、10キログラムの飼料を必要とする。別の利点は、ほとんどの昆虫が全部を摂食できる点である。ニワトリ又はブタは、約半分であり、ウシの場合、割合が更に少ない。その結果、1キログラムの昆虫タンパク質の取得は、ブタ又は畜牛の飼育よりもCO₂の発生が少なく、且つ土地の10分の1のみを必要とする。

【0367】

昆虫ミールは、有害作用なしに動物食餌における大豆ミール又はフィッシュミールの25%~100%を代替し得るが、ほとんどの昆虫ミールは、アミノ酸のメチオニン及びリ

シンが不足している。メチオニンの合成生産は、危険な化学物質を必要とし、また、その使用は、有機農業において禁止されている。メチオニン生産細菌をコオロギの微生物叢に導入することにより、コオロギは、その栄養分を自然に増加させることが予想される。

【0368】

治療計画：コオロギのための飼料基質、例えば家禽用スタータ飼料及び米ぬか（家禽用飼料 - PF）と混合した 10^7 細胞/mLの溶液を用いて、実施例2からメチオニン生産細菌として同定された分離菌を製剤化した。

【0369】

実験計画：

コオロギを飼育する実験ユニットは、改変ゲイロード出荷用ケースであり、これは、標準国際出荷用パレット（ $1.2\text{ m (L)} \times 1.0\text{ m (W)} \times 0.61\text{ m (H)}$ ）の設置痕（foot print）を有する。各ケースの内部は、4 mmの透明なプラスチック製ライナーで裏打ちされ、侵入又は排出の物理的バリアの役割を果たす $122\text{ cm} \times 137\text{ cm}$ のナイロン製蚊帳で覆われている。共食い及びストレス関連死を予防するために、各ケース周縁付近の端にサイズ $30\text{ cm} \times 30\text{ cm}$ の96個の鶏卵箱を配置する。これは、約 172800 cm^2 の可動表面積を賦与する。給水は、新たに孵化した幼虫の溺死を防ぐため、給水鉢に綿と砂利を詰めた2クォートサイズの家禽用給水器により提供される。給水器の側面には、コオロギが垂直に這うことができるように砂を撒く。各ケース内部の上部に、滴下を防ぐチェックバルブ付きの噴霧チップを取り付ける。許容可能な湿度を維持すると共に、コオロギの大きい集団への分散した代替水源を提供するために、これらのチップは、自動間隔でケースの中心に向けた水の瞬間噴霧をもたらした。温室内の温度（T）及び相対湿度（RH）は、実験期間にわたり、それぞれ 29.0 ± 2.1 標準偏差（SD）℃及び 67.2 ± 14.7 SD%に維持する。照明は、24時間/日提供する。

【0370】

孵化率70%の約50,000個のヨーロッパエコオロギ（*Acheta domesticus*）卵から構成されるTimberline Fisheries（<http://timberlinefresh.com>）からの卵基質をケースの各々に配置する。卵基質は、それらが孵化するまで、80~90%の湿度に維持する。孵化が観察されたら、幼虫が完全に羽化するまで、基質に毎日2回噴霧する。各実験ユニットから70の個体のランダムサンプルをカウント及び計量することにより、集団成長を3日~4日毎にモニタする。

【0371】

孵化後14日から、それらが採集されるか又は完全に死ぬまで、ヨーロッパエコオロギ（*Acheta domesticus*）集団に次の2種の飼料処理を自由投与する：1）対照として、5：1比の非薬剤添加家禽用スタータ飼料及び米ぬか（家禽用飼料 - PF）；2）本明細書に記載の増殖培地で希釈した実施例2に記載の単離菌の 10^9 細胞/mLの溶液100 mLを噴霧した5：1比の非薬剤添加家禽用スタータ飼料及び米ぬか（家禽用飼料 - PF）。

【0372】

5週間の培養中、毎週1回昆虫を採集する。昆虫を -50°C の冷凍庫内で30分間保存する。次に、凍結した昆虫を液体窒素に浸漬した後、ブレンダーを用いて15分間粉碎する（Braun Multiquick 5, 600W, Kronberg, Germany）。Yi, L. et al. (2013)の技法に従い、国際標準ISO 13903：2005を順守し、イオン交換クロマトグラフィーを用いて、凍結乾燥した昆虫粉末のアミノ酸組成を分析する。

【0373】

実施例2で同定されたメチオニン生産細菌を給餌したコオロギは、対照飼料を給餌したコオロギよりも多量のメチオニン分を含むことが予想される。

【0374】

実施例4：メチオニンが不足する飼料で飼育したドロソフィラ・メラノガスター（*Drosophila melanogaster*）

10

20

30

40

50

sophila melanogaster) に対する、その体重、発育速度及び生存を増加させるためのメチオニン生産細菌株の投与

本実施例は、メチオニンが乏しい餌で飼育したドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) をメチオニン生産細菌で処理することにより、その体重、発育速度及び生存を増加させる能力を実証する。この実験計画は、メチオニンが豊富な動物飼料を生産するために使用することができるコオロギなどの他の昆虫の栄養分を増加する目的でも適用可能である。

【0375】

実験計画：

メチオニンを生産する実施例2で単離された菌株並びにメチオニンを生産しない菌株を栄養ブロスにおいて30℃で成長させる。

【0376】

Nature, Vol. 11, No. 1, 100-105, 2014に記載されているとおり、既知組成(CD)ハエ飼料を調製する。メチオニンが不足したCD試料を調製し、これをCD-Mと呼ぶ。ハエ飼料製剤は、本実施例に記載する全ての実験に使用する。

【0377】

発育速度及び体重アッセイ

1日目、実施例1に記載する10⁹のメチオニン生産細菌又はメチオニンを生産しない細菌(対照)を100μLのリン酸緩衝食塩水に再懸濁させてから、CD-Mハエ飼料に添加する。これらの2つのコホートを25℃で24時間放置して乾燥させる。

【0378】

2日目、ハエから採取した受精胚を2%次亜塩素酸塩溶液で5分間処理した後、滅菌水で洗浄することにより、胚からあらゆる細胞外微生物を除去する。細菌を播種したサンプル及び対照サンプルの両方に10μLの水中胚懸濁液(1:3胚:水懸濁液)を添加する。胚を含むハエ飼料コホートは実験の残りにわたって25℃、12時間の明期及び12時間の暗期サイクルで維持する。

【0379】

各コホートで蛹殻形成までの時間及び形成された蛹の数を測定する。各サンプルで成虫羽化までの時間及び羽化率を測定する。蛹から最初の成虫が羽化した時点から、12時間毎に羽化した成虫ハエの数をカウントし、羽化率を計算する。

【0380】

体重アッセイのために、10匹の幼虫を両方のコホートから収集し、その体重、面積及び総タンパク質分を測定する。

【0381】

実施例2で同定されたメチオニン生産細菌を播種したCD-Mハエ飼料の胚は、メチオニン生産細菌を含まないCD-Mハエ飼料の胚よりも速く発育し、且つより高いタンパク質分を有することが予想される。

【0382】

生存アッセイ

1日目の12日前に、既述したように滅菌胚を作製し、滅菌CDハエ飼料で飼育する。滅菌成虫は、25℃、12時間の明期及び12時間の暗期サイクルで飼育すると、胚を収集した時点から11日でその蛹から羽化を開始する。

【0383】

1日目、10⁹のメチオニン生産細菌又はメチオニンを生産しない細菌(対照)を100μLのリン酸緩衝食塩水に再懸濁させてから、CD-Mハエ飼料に添加する。これらの2つのコホートを25℃で24時間放置して乾燥させる。

【0384】

実験の2日目に、10匹の新たに羽化した滅菌雄及び雌成虫を、メチオニン生産細菌を含むCD-Mハエ飼料又は対照に導入する。ハエを含むハエ飼料は、実験の残りにわたって25℃、12時間の明期及び12時間の暗期サイクルで維持する。生存する雄及び雌ハ

10

20

30

40

50

エの数を、全てのハエが死ぬまで毎日カウントする。生存分析を実施して、ハエ生存に対するメチオニン生産細菌の適応度利益を評価する。

【0385】

実施例2で同定されたメチオニン生産細菌を播種したCD-Mハエ飼料で飼育したハエは、対照よりも長く生存することが予想される。

【0386】

実施例5：有機リン系殺虫剤のフェントロチオンを分解する微生物の分離

本例は、有機リン系殺虫剤のフェントロチオンを分解可能な微生物のライブラリの取得を実証する。

【0387】

実験計画

過去に昆虫防除のためフェントロチオンが利用された様々な地域から土壌サンプルを入手する。フェントロチオン分解細菌は、(Microbes Environ. Vol. 21, No. 1, 58-64, 2006)に記載されるとおり土壌サンプルから分離されることになる。簡潔に言えば、1gの土壌サンプルを9mlの滅菌蒸留水と徹底的に混合する。次に、土壌粒子を1000rcfで5分間遠心し、次に無機塩培地によるフェントロチオン(0.4g/lの酵母エキス、0.4g/lフェントロチオン、15g/l細菌学用寒天)上に100μlの上清をプレーティングする。フェントロチオンをエマルジョンとして調製したとき、プレートは濁っている。

【0388】

周囲にクリアな一帯を生じ且つフェントロチオンを分解又は代謝するように思われるコロニー及びこれらのコロニーを分離し、LB寒天、栄養寒天、酵母グルコース寒天、TSA寒天、BHI寒天又はMRS寒天上で再び成長させる。ユニークな細菌コロニーが同定されたところで、ゲノムDNA抽出キット(Qiagen、DNeasy Blood and Tissue Kit)を製造者のプロトコルに従って使用してそれらのゲノムを抽出する。

【0389】

ユニバーサル細菌プライマー27F(5'-AGAGTTTGTATCMTGGCTCAG-3';配列番号227)及び1492R(5'-TACCTTGTTACGACTT-3';配列番号228)を使用し、94℃で2分と、94℃で1分、56℃で1分及び72℃で2分を30サイクルと、72℃で5分の最終延長とのPCR条件を用いて16S rRNA遺伝子を増幅する。ゲル電気泳動を用いてアンプリコンが正しいサイズ(約1500bp)であることを確認し、ゲル抽出キット(Qiagen、QIAquick)を製造者のプロトコルに従って使用して産物をゲルから切り出し、精製する。正しいサイズのアンプリコンをサンガー法でシーケンシングし、BLASTを用いて配列を16S rRNA遺伝子配列の様々なリポジトリに対してマッチさせることにより細菌を同定する。

【0390】

分離された細菌がフェントロチオン分解性であるかどうかを決定するため、PNAS, Vol. 109, No. 22, 8618-8622, 2012に記載されるとおり、1mMフェントロチオンを含有する1mlの20mMリン酸ナトリウム-カリウム緩衝液(pH7)中で約10⁷個の細菌細胞をインキュベートする。30℃で30分間インキュベートした後、等容積のメタノールを加えることにより反応を停止させる。次に、フェントロチオン及びその代謝産物、3-メチル-4-ニトロフェノールをHPLCによって分析する。HPLCプロファイルの保持時間及びピーク面積を公知の標準と比較する。

【0391】

次に、フェントロチオン分解能を有するユニークな細菌分離株を-80℃で凍結グリセロールとして保存する。

【0392】

実施例6：フェントロチオン分解細菌の投与によるドロソフィラ・メラノガスター(Drosophila melanogaster)のフェントロチオン抵抗性の増加

10

20

30

40

50

本実施例は、より頑健な昆虫を生産するために、その食餌中の殺虫剤、より具体的にはフェニトロチオンの1つ以上の負の効果に対して耐性である昆虫モデル、ドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) を生産する能力を実証する。以下の手法は、本明細書に開示されるコオロギ又は他の昆虫、例えばタンパク質が豊富な動物飼料を生産するのに有用な昆虫源など、他の昆虫の代わりとなるものである。フェニトロチオンを含む殺虫剤の多くは、コオロギにとって有毒であることが示されている。

【0393】

実験計画：

治療計画：実施例5で選択された細菌分離株をフェニトロチオン含有及び不含の100 μ l のハエ飼料培地中10⁹匹の生物で製剤化する。

【0394】

ハエの飼育に使用する培地は、コーンミール、糖蜜及び酵母培地（11 g / l 酵母、54 g / l イエローコーンミール、5 g / l 寒天、66 ml / l 糖蜜及び4.8 ml / l プロピオン酸）である。実験手順のため、0、10及び100 p. p. m. のフェニトロチオン又は陰性対照としてのリン酸緩衝生理食塩水を滅菌ハエ飼料培地に注入する。

【0395】

発育速度アッセイ

1日目、実施例5に記載される10⁹個のフェニトロチオン分解細菌を100 μ l リン酸緩衝生理食塩水又は等容積の生理食塩水（陰性対照）に懸濁し、フェニトロチオン含有又は不含の滅菌ハエ飼料培地に加える。Appl. Environ. Microbiol. Vol. 82, No. 20, 6204-6213, 2016に記載されるとおり、全て25℃で1日放置して乾燥させる。

【0396】

2日目、ハエから採取した受精胚を2%次亜塩素酸塩溶液で5分間処理し、次に滅菌水で洗浄して胚からあらゆる細胞外微生物を除去する。フェニトロチオン含有又は不含の細菌を播種した又は陰性対照のハエ飼料に水中10 μ l の胚懸濁液（1：3胚：水懸濁液）を加える。胚を含むハエ飼料コホートは、実験の残りにわたって12時間明期及び12時間暗期サイクル下25℃に維持する。

【0397】

各コホートにおいて囲蛹殻形成までの時間及び形成された蛹の数を測定する。各サンプルにおいて成虫羽化までの時間及び羽化率を測定する。蛹から最初の成虫が羽化した時点から12時間毎に羽化した成虫ハエの数をカウントし、羽化率を計算する。

【0398】

フェニトロチオン分解細菌を播種したフェニトロチオン注入ハエ飼料における胚は、フェニトロチオン分解細菌を含まないフェニトロチオン注入飼料上の胚と比べて速く発育するものと予想される。

【0399】

生存アッセイ

1日目の約12日前、先述のとおり滅菌胚を作成し、滅菌ハエ飼料で育てる。フェニトロチオンを含まない滅菌ハエ飼料において12時間明期及び12時間暗期サイクル下25℃で育てたとき、成虫は、胚採取から11日でその蛹から羽化し始める。1日目、リン酸緩衝生理食塩水中の10⁹個のフェニトロチオン分解細菌を前の実施例に記載されるとおりの滅菌ハエ飼料培地に加える。

【0400】

2日目、細菌を播種した又は陰性対照のフェニトロチオン含有又は不含ハエ飼料に10匹の新たに羽化した無菌雄及び雌成虫を導入する。ハエを含むハエ飼料は、実験の残りにわたって12時間明期及び12時間暗期サイクル下25℃に維持する。全てのハエが死亡するまで、生存している雄及び雌ハエの数を毎日カウントする。生存分析を行い、ハエの生存に対するフェニトロチオン分解細菌の適応度利益を評価する。

10

20

30

40

50

【0401】

フェニトロチオン分解細菌を播種したフェニトロチオン注入ハエ飼料で育てたハエは、フェニトロチオン分解細菌を含まないフェニトロチオン注入飼料で育てたハエよりも長く生きると予想される。

【0402】

実施例7：天然に存在するファージを使用したドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) からの昆虫病原性細菌の除去

本例は、天然に存在するファージを使用してドロソフィラ・メラノガスター (*Drosophila melanogaster*) から昆虫細菌病原体 (セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、エルウィニア・カロトボラ (*Erwinia carotovora*) 及びシュードモナス・エントモフィラ (*Pseudomonas entomophila*) など) を除去する能力を実証する。この手順は、ハチなどの他の昆虫種における細菌の除去に関する代用アッセイとして有用であり得る。

【0403】

実験計画：

治療計画：以下のファージ科を有するファージライブラリコレクションを使用する：マイオウイルス科 (*Myoviridae*)、サイフォウイルス科 (*Siphoviridae*)、ポドウイルス科 (*Podoviridae*)、リボスリクスウイルス科 (*Lipothrixviridae*)、ルディウイルス科 (*Rudiviridae*)、アンピュラウイルス科 (*Ampullaviridae*)、ピカウダウイルス科 (*Bicaudaviridae*)、クラバウイルス科 (*Clavaviridae*)、コルチコウイルス科 (*Corticoviridae*)、シストウイルス科 (*Cystoviridae*)、フセロウイルス科 (*Fuseelloviridae*)、グロブロウイルス科 (*Globuloviridae*)、グッタウイルス科 (*Guttaviridae*)、イノウイルス科 (*Inoviridae*)、レビウイルス科 (*Leviviridae*)、ミクロウイルス科 (*Microviridae*)、プラズマウイルス科 (*Plasmaviridae*)、テクティウイルス科 (*Tectiviridae*)。

【0404】

2週間にわたって複数の環境サンプル (土壌、池底質及び下水) を滅菌1Lフラスコに採取し、採取後直ちに処理し、その後、4℃で保存する。固体サンプルは、最終容積が100mLとなるように2mM CaCl₂を補充した滅菌2倍濃度ディフコリアブロス (LB) 又はトリプトソイブロス (TSB) 中でホモジナイズする。リン酸塩試験ストリップを使用してpH及びリン酸塩レベルを測定する。精製のため、全てのサンプルを4℃において3000～6000gで10～15分間遠心し、0.2µm低タンパク質フィルタでろ過することにより、全ての残留細菌細胞を除去する。次に、ファージライブラリを含む上清をガラスボトルに入れてクロロホルムの存在下4℃で保存する。

【0405】

20～30mLのファージライブラリをLBブロスで30～40mLの容積に希釈する。標的細菌株 (例えば、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、エルウィニア・カロトボラ (*Erwinia carotovora*) 及びシュードモナス・エントモフィラ (*Pseudomonas entomophila*)) を加えて (LBブロスで成長させた50～200µL一晩培養物)、培養物中におけるこの特異的細菌株を標的とするファージを集積する。230rpmで振盪されるこの培養物を37℃で一晩インキュベートする。この集積培養物から細菌を遠心 (3000～6000g 15～20分、4℃) によって除去し、ろ過する (0.2又は0.45µmフィルタ)。2.5mLの細菌不含培養物を2.5mLのLBブロスに加え、50～100µLの標的細菌を培養物に加え戻すことにより、ファージを更に集積する。集積培養物を上記のとおり一晩成長させる。この集積培養物からのサンプルを室温において13,000gで15分間遠心し、10µLの上清を100～300µLの標的細菌及び3mLの融解した0.7%軟寒天と共にLB寒天ペトリ皿にプレーティングする。プレートを37℃で一晩

10

20

30

40

50

インキュベートする。

【0406】

菌叢に観察されるプラークの各々をピッキングし、500 μ l のLBブロスに移す。このプラークストックからのサンプルを標的細菌上に更にプレーティングする。見出される全てのファージについてプラーク精製を3回実施し、それにより不均質なファージ混合物から単一の均質なファージを分離する。

【0407】

コンフルエントな溶解を呈する宿主細菌株のオーバーレイプレート回収することにより、高力価ファージ ($> 1 \times 10^{10}$ PFU/ml) のプレートからのライセートを調製する。5mlの緩衝液をあふれさせた後、軟寒天オーバーレイを浸軟させ、遠心によって清澄化し、ろ過滅菌する。得られたライセートは、4℃で保存する。高力価ファージライセートは、Summer et al., J. Bacteriol. 192:179-190, 2010に記載されるとおり等密度CsCl遠心によって更に精製する。

【0408】

Summer, Methods Mol. Biol. 502:27-46, 2009に記載されるとおり、CsCl精製ファージ懸濁液からDNAを単離する。454パイロシーケンシング法を用いることにより2プールのファージゲノムの一部として個々の分離したファージをシーケンシングする。簡潔に言えば、ファージゲノムDNAを約100 ng/Lの最終濃度となるように等モル量で混合する。プールDNAを剪断し、プールの各々に特異的な多重識別 (MID) タグとライゲートし、製造者のプロトコルに従ってシーケンサー (Roche) での全プレート反応を用いたパイロシーケンシングにより配列決定する。プールファージDNAは2つのシーケンシング反応に存在する。ソフトウェア (454 Life Sciences) を使用することにより、1アセンブリ当たり単一のMIDを有するリードのみを含むように設定を調整することによってプールの各々に対応する出力を個別にアセンブルする。コンティグ配列に対して生成されるプライマー及び鋳型としての個々のファージゲノムDNA調製物を使用したPCRにより、個々のコンティグのアイデンティティを決定する。配列ソフトウェア (Gene Codes Corporation) を使用して配列アセンブリ及び編集を行う。

【0409】

ファージ染色体末端構造を実験的に決定する。ファージの付着 (cos) 末端は、Summer, Methods Mol. Biol. 502:27-46, 2009に記載されるとおり、ファージゲノムの末端をシーケンシングにより取り除き、環状化したゲノムDNAのライゲート接合部を介した増幅によって得られるPCR産物をシーケンシングすることにより決定される。遺伝子予測ソフトウェアを使用して初めにタンパク質コード領域を予測し (Lukashin et al. Nucleic Acids Res. 26:1107-1115, 1998)、Artemisにおける手動分析で精緻化し (Rutherford et al., Bioinformatics 16:944-945, 2000)、BLAST (0.005のE値カットオフ) を用いて分析する (Camacho et al., BMC Bioinformatics 10:421, 2009)。特に興味深いタンパク質は、配列検索ソフトウェアによって更に分析する (Hunter et al., Nucleic Acids Res. 40:D306-D312, 2012)。

【0410】

ファージストックをトリプトソイブロス緩衝液で希釈することにより、ショウジョウバエ属 (Drosophila) の病原性細菌種を溶解したCsCl精製ファージ ($> 1 \times 10^{11}$ PFU/ml) の電子顕微鏡法を行う。薄い400メッシュ炭素被覆グリッドにファージを適用し、2% (wt/vol) 酢酸ウラニルで染色し、風乾する。100 kVの加速電圧で動作する透過型電子顕微鏡で標本を観察する。各ファージにつき5個のビリオンを測定し、適宜、カプシド及び尾部の寸法の平均値及び標準偏差を計算する。

【0411】

ミール中へのファージの配合

ハエを育てるために使用される培地は、コーンミール、糖蜜及び酵母培地（11 g／l 酵母、54 g／l イエローコーンミール、5 g／l 寒天、66 ml／l 糖蜜及び4.8 ml／l プロピオン酸）である。ファージの最終濃度が0～10⁸ p f u／ml に達するようにハエ飼料にファージ溶液を注入する。

【0412】

S. マルセセンス（*S. Marcescens*）、エルウィニア・カロトボラ（*Erwinia carotovora*）及びシュードモナス・エントモフィラ（*Pseudomonas entomophila*）細菌を栄養ブロス又はLBブロス中30℃で成長させる。

【0413】

ハエから採取した受精胚を2%次亜塩素酸塩溶液で5分間処理し、次に滅菌水で洗浄してあらゆる細胞外微生物を除去することにより、滅菌ハエ胚を作成する。滅菌ハエ飼料中に10⁹ CFUの細菌を播種し、この飼料に滅菌ハエ胚を加えることにより、標的細菌を有するハエ幼虫を作成する。2日後、10匹のS. マルセセンス（*S. marcescens*）感染初齢ハエ幼虫を様々な（0～10⁸ p f u／ml）ファージ濃度でハエ飼料に加える。幼虫をそのまま3齢になるまでファージ含有飼料で3日間成長させる。次に、幼虫を回収し、栄養ブロス又はLBブロス中に個別にホモジナイズし、栄養寒天又はLB寒天プレートにプレーティングし、30℃でインキュベートする。種々のファージ濃度のハエ飼料中における幼虫から得られたS. マルセセンス（*S. marcescens*）のCFU数を記録する。これは、ハエに存在した生細菌数を示す。

【0414】

生細菌数は、その細菌に対するファージを含有するハエ飼料で成長した幼虫において減少すると予想される。

【0415】

実施例8：ドロソフィラ・メラノガスター（*Drosophila melanogaster*）に対するその発育速度を増加させるための食餌によるアミノ酸生産細菌株の投与

本実施例は、アミノ酸生産細菌を用いて昆虫ドロソフィラ・メラノガスター（*Drosophila melanogaster*）を処理することにより、その栄養分を改善する能力を実証する。この実験計画は、タンパク質が豊富な動物飼料を生産するために使用することができる、コオロギなどの他の昆虫の成長時間の短縮と共に、それらのバイオマスの生産増加に拡張することができる。

【0416】

食肉に対する世界中の食欲は、ますます増加しており、動物飼料の生産は、土地及び水への負荷を増大している。昆虫は、はるかに低い環境コストにおいて、ヒト及び動物が必要とするタンパク質の大部分を供給することができ、多くの昆虫種は、Grant's maggotsのような肥料又は他のタイプの有機廃棄物、例えば食べ残し、臓物及び醸造所から廃棄された穀類などを餌にすることができる。昆虫は、驚くほどの速度で体重を生成し、これは、一部には、冷血動物と同様に、昆虫がその体温を調節するのにエネルギーを費やさないためである。コオロギ、例えばヨーロッパイエコオロギ（*Achetadomesticus*）は、1キログラムの体重を増加するのに1.7キログラムの飼料のみを必要とし、典型的な米国のニワトリは、2.5キログラム、ブタは、5キログラム、及び畜牛は、10キログラムの飼料を必要とする。別の利点は、ほとんどの昆虫が全部を摂食できる点である。ニワトリ又はブタは、約半分であり、ウシの場合、割合が更に少ない。その結果、1キログラムの昆虫タンパク質の取得は、ブタ又は畜牛の飼育よりもCO₂の発生が少なく、且つ土地の10分の1のみを必要とする。

【0417】

昆虫ミールは、有害作用なしに動物食餌における大豆ミール又はフィッシュミールの25%～100%を代替することができる。しかし、ほとんどの昆虫ミールは、アミノ酸のメチオニン及びリシンが不足している。メチオニンの合成生産は、危険な化学物質を必要

10

20

30

40

50

とし、また、その使用は、有機農業において禁止されている。本実施例では、メチオニン生産細菌を昆虫の微生物叢に導入することにより、その栄養分を自然に増加した。

【0418】

治療計画：

ショウジョウバエ属 (*Drosophila*) のハエのための餌基質に混合した 10^9 コロニー形成単位 (CFU) の溶液を用いて、グルタミン酸又はメチオニン生産株である分離した細菌 *Corynebacterium glutamicum* を製剤化する。

【0419】

実験計画：

グルタミン酸又はメチオニンを生産する *Corynebacterium glutamicum* 株を栄養ブロス中 30°C で成長させた。

【0420】

ハエを育てるために使用される培地は、コーンミール、糖蜜及び酵母培地 (11 g/l 酵母、 54 g/l イエローコーンミール、 5 g/l 寒天、 66 ml/l 糖蜜及び 4.8 ml/l プロピオン酸) である。プロピオン酸を除く食餌の全ての成分と一緒に脱イオン水中で絶えず混合しながら 30 分間 80°C に加熱し、 60°C に放冷する。次に、プロピオン酸を入れて混合し、 50 ml の食餌をアリコートに分けて個別のボトルに入れ、放冷して固化させる。ハエは、 26°C 、 $16:8$ 時間の明期：暗期サイクル、約 60% の湿度で飼育する。

【0421】

幼虫の成長速度を測定する実験セットアップには、規定食を使用した (Piper et al., 2014, Nature Methods)。規定食は、コーンミールベースの食餌に使用される原料のバッチ間変動の効果を取り除く。加えて、規定食は、個別の成分を除外して、それがハエの発育に及ぼす効果を試験することが可能である。

【0422】

発育速度アッセイ

1日目、 10^9 コロニー形成単位 (CFU) からなる栄養ブロス中 100 ul の *Corynebacterium glutamicum* 懸濁液を5つのハエ飼料レプリケートに加えた。対照として、細菌を含まない栄養ブロスを5つの更なるハエ飼料ボトルに加えた。ショウジョウバエから採取した受精胚を 2% 次亜塩素酸塩溶液で5分間処理し、次に滅菌水で洗浄して、胚からあらゆる細胞外微生物を除去した。細菌を播種した及び対照のハエ飼料ボトルの全てに 10 ul の水中胚懸濁液 ($1:3$ 胚：水懸濁液) を加えた。胚を含むハエ飼料は、実験の残りにわたって 26°C 、 $16:8$ 時間の明期：暗期サイクル、約 60% 湿度で維持した。全てのレプリケートで成虫羽化までの時間及び羽化率を測定した。蛹から最初の成虫が羽化した時点から、 12 時間毎に成虫ハエの羽化数をカウントし、羽化率を計算した。

【0423】

幼虫体重アッセイ

アミノ酸を生産する細菌の存在が、規定食で育てたときに発育中の幼虫の体重を増加させ得るかどうかを試験するため、本発明者らは、純粋培養の、単一の細菌株が単独定着した幼虫を作製した。これらのアッセイには、3つの異なる細菌、*Corynebacterium glutamicum* - グルタミン酸を生産する株、*Corynebacterium glutamicum* - メチオニンを生産する株及び大腸菌 (*E. coli*) を使用した。

【0424】

初めに、純粋培養胚を作成した。酵母を含有するグレープジュース寒天プレート上で6時間にわたってショウジョウバエから受精胚を採取した。いかなる細菌汚染も除去するため、胚を 2% 次亜塩素酸塩溶液で5分間処理し、次に滅菌水で3回洗浄した。次に、1容

10

20

30

40

50

積の胚を3容積の水に懸濁した。

【0425】

規定食をアリコートに分けてバイアルに入れ、試験する各条件につき9つのレプリケートを使用した。条件は、以下であった：

1. 飼料への細菌の添加なし
2. グルタミン酸を生産する株であるC. グルタミカム (C. g l u t a m i c u m) を含有する飼料 (C. g l u - G l u)
3. メチオニンを生産する株であるC. グルタミカム (C. g l u t a m i c u m) を含有する飼料 (C. g l u - M e t)
4. 大腸菌 (E. c o l i) を含有する飼料

【0426】

条件2、3及び4の飼料の各バイアルに100ulの一晩定常期培養物を加えた。

【0427】

条件毎の9つのレプリケートの各々に10ulの滅菌胚+水懸濁液を加えた。次に、バイアルを26℃、60%湿度、16：8明期：暗期サイクルでインキュベートした。

【0428】

13日後、各レプリケートから無作為に選択した10～15匹の幼虫をサンプリングし、その生物量及び体重の代用としてその表面積を測定した。滅菌へらで飼料から幼虫を掬い出し、流水洗でその体から飼料を洗い落とし、各条件における全てのレプリケートについて、サンプリングした各幼虫の画像を個別に取得した。Image Jスクリプトを使用して画像毎に幼虫を同定し、輪郭を描き、その面積を測定した。

【0429】

アミノ酸生産細菌処理は、昆虫の発育速度を増加させる。

アミノ酸生産細菌株を播種した食餌で発育させた胚は、無菌食餌で育てた胚と比べて有意に速く成虫期に達した(図1)。更に、この効果は、雄ハエと比べて雌ハエでやや強かった(図2A及び図2B)。

【0430】

アミノ酸生産細菌処理は、幼虫の体重を増加させる。

C. g l u - M e tを補充した食餌からの幼虫は、平均して体のサイズが最も大きく、その後C. g l u - G l u含有、大腸菌 (E. c o l i) 含有及び細菌なしの食餌が続いた(図3)。これは、アミノ酸を生産する細菌で昆虫の食餌を増強すると、補充していない食餌よりも速く昆虫生物量が生じたことを示す。

【0431】

まとめると、このデータは、アミノ酸の生産能を有する細菌で昆虫の食餌を増強すると、補充していない食餌よりも速く昆虫生物量が生じたことを実証している。これをコオロギなどの他の昆虫に拡張すると、メチオニンの生産能を有する細菌をその食餌に補給することにより、そのバイオマス及びタンパク質含有量を増加させることができる。

【0432】

実施例9：精製ファージ溶液で処理した昆虫

本実施例は、特定の昆虫細菌を標的とした環境サンプルからのファージの分離及び精製を実証する。本実施例は、プラークアッセイにより、その酸素消費速度及び細胞外酸性化速度を測定することにより、分離されたファージのインビトロでの標的細菌に対する有効性も実証する。最後に、本実施例は、細菌に対して分離されたファージでハエを処理することによるハエからの標的細菌に対するファージの能力を測定することにより、インビボでのファージの有効性を実証する。本実施例は、昆虫の適応度を低下させた病原性細菌の標的化にファージを使用してその細菌を除去し得ることを実証する。具体的には、園芸コンポストから分離されたファージを使用して、ハエの病原性細菌であるセラチア・マルセセンス (S e r r a t i a m a r c e s c e n s) を除去することができる。

【0433】

天然に存在する細菌性病原体に冒される有益且つ商業的に有用な昆虫が幾つかある。

10

20

30

40

50

【0434】

実験計画

天然サンプルからの特異的バクテリオファージの分離：

標的細菌に対するバクテリオファージを環境由来材料から分離した。簡潔に言えば、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*) の飽和培養物を新鮮な2倍濃度トリプトソイブロス (TSB) に希釈して24~26℃で対数期初期まで約120分間成長させるか、又は2倍濃度ルリアーベルターニ (LB) ブロスに希釈して37℃で約90分間成長させた。園芸コンポストをPBS中にホモジナイズすることにより調製し、0.2µmろ過によって滅菌した。未処理の下水を0.2µmろ過によって滅菌した。1容積のろ過した原材料を対数期細菌培養物に加え、インキュベーションを24時間継続した。培養物をペレット化し、上清液を0.45µmメンブレンでろ過することにより、集積原材料を調製した。

10

【0435】

サンプルを2重寒天菌叢にプレーティングすることによりファージを分離した。定常期細菌培養物を融解0.6%寒天LB又はTSBと合わせ、1.5%寒天LB又はTSBプレートに注入した。固化後、2.5µLのファージサンプル希釈液を2重寒天プレートにスポッティングし、吸収させた。次に、プレートを包み、25℃(TSA)又は37℃(LB)で一晩インキュベートし、次に目に見えるプラークの形成に関して評価した。プラークをSM緩衝液(50mMトリス-HCl[pH7.4]、10mM MgSO₄、100mM NaCl)中にピッキングして55℃で15分間インキュベートし、次にプラーク懸濁液を使用して上記からの2重寒天スポッティング法を繰り返すことにより、新規に分離したプラークを標的株上の個々のプラークの連続継代によって精製した。

20

【0436】

下水及びコンポストの両方から上記に詳述したとおりバクテリオファージを分離することに成功した。集積に使用した*S. marcescens* 細菌の菌叢上へのサンプルのスポッティング後、プラーク形成が明白に認められた。

【0437】

バクテリオファージの継代、定量化及び増殖：

上記のとおり分離及び精製したバクテリオファージを使用して、後続の実験に用いるファージライセートの増殖及び生成を実施した。簡潔に言えば、飽和細菌培養物を新鮮培地に100倍希釈し、60~120分間成長させて、有効なファージ感染のための初期対数増殖状態を実現した。対数期初期培養物にファージ懸濁液又はライセートを加え、ファージ増殖及び溶菌の指標である澄明なブロスが観察されるまで又は感染後最長24時間までインキュベーションを継続した。細胞を7,197×gで20分間ペレット化し、次に0.45又は0.2µmメンブレンで上清液をろ過することによりライセートを回収した。ろ過したライセートを4℃で保存した。

30

【0438】

2重寒天スポッティング法を用いて感染性ファージ粒子の計数を実施した。簡潔に言えば、PBSでサンプルの1:10系列希釈を実施し、上記のとおり宿主細菌で調製した固化2重寒天プレートに希釈液をスポッティングした。一晩インキュベートした後にプラーク形成単位(PFU)をカウントし、サンプルの近似的力価を決定した。

40

【0439】

細菌の呼吸を測定する分離したファージのインビトロ分析：

Seahorse XFe96アナライザー (Agilent) を使用して、感染中に酸素消費速度(OCR)及び細胞外酸性化速度(ECAR)をモニタすることによりファージが細菌に及ぼす効果を測定した。実験前日に、1ウェル当たり15µLの1mg/mLポリマー-ラージinstockでXFe96プレートをコーティングし、28℃で一晩乾燥させ、及び200µLのXF Calibrantが入ったウェルに入れて暗所下室温でインキュベートすることによりXFe96プローブを平衡化した。翌日、ポリマー-ラージinstockでコートしたプレートをddH₂Oで2回洗浄した。大腸菌(*E. coli*) BL2

50

1 (LB、37℃) 又は *S. marcescens* (*S. marcescens*) (TSB、25℃) の飽和一晩培養物を同じ培地に 1:100 で継代培養し、曝気しながら 30℃ で約 2.5 時間成長させた。次に、同じ培地を使用して培養物を O.D. 600nm 約 0.02 に希釈した。処理液は、ストックを SM 緩衝液に 10× 最終濃度で希釈し、20 µL の 10× 溶液をプローブプレートの適切な注入ポートにロードすることにより調製した。XFe96 フラックスアナライザーでプローブを平衡化している間、90 µL の細菌懸濁液又は培地対照を加えることにより細菌プレートを調製し、3,000 rpm で 10 分間スピンのした。遠心後、ウェルに更なる 90 µL の適切な培地を、細菌付着を妨げないように静かに加え、1 ウェル当たりの総容積を 180 µL にした。

【0440】

XFe96 フラックスアナライザーを 1:00、0:30、3:00 の混合、待機、読取りサイクルに従って約 30℃ で実行した。4 サイクルを完了すると細菌の平衡化／標準化が可能となり、次に 20 µL 処理を注入して上記のとりのサイクル処理を約 6 時間の総時間にわたって継続した。データは、Seahorse XFe96 Wave ソフトウェアパッケージを使用して分析した。

【0441】

Seahorse XFe96 アナライザーで細菌の酸素消費速度 (OCR) 及び細胞外酸性化速度 (ECAR) を測定することにより、分離したバクテリオファージの効果をアッセイした。大腸菌 (*E. coli*) がファージ T7 に感染し、及び *S. marcescens* (*S. marcescens*) が新規に分離された ϕ SmVL-C1 に感染すると、OCR の劇的な低下がこの速度の短時間のバースト後に観察された (図 4)。両方の宿主生物での両方のファージについて、ブランクアッセイの必要なしに、Seahorse アッセイによりファージ感染の成功を検出することが可能であった。従って、この方法は、従来のファージ検出方法に適さない宿主生物のファージ感染の検出に適用可能である。

【0442】

感染同定のための SYBR Gold 形質導入アッセイ：

ヌクレアーゼで前処理して、蛍光シグナル解釈を妨げ得るウイルス外核酸を取り除くことにより、バクテリオファージ調製物を染色のため調製した。簡潔に言えば、10 mL のファージライセートに 10 mM の最終濃度で MgCl₂ を加え、RNase A (Qiagen) 及び DNase I (Sigma) を両方とも 10 µg/mL の最終濃度となるように加えた。サンプルを室温で 1 時間インキュベートした。ヌクレアーゼ処理後、5 mL のライセートを 1 µL の SYBR Gold (Thermo、10,000×) と合わせ、室温で約 1.5 時間インキュベートした。続いて、Amicon 限外ろ過カラムを使用してサンプルから過剰な色素を取り除いた。簡潔に言えば、10 mL の SM 緩衝液を加え、5,000×g、4℃ で 5 分間スピンすることにより、Amicon カラム (15 mL、10 k MWCO) を洗浄した。次に、標識したファージサンプルを、カラムを通じて 5,000×g、4℃ でスピンして、最終的に容積を約 10 倍低下させた (15~30 分)。サンプルを洗浄するため、各リザーバに 5 mL SM 緩衝液を加えてスピンを繰り返し、続いて更に 2 回洗浄した。3 回目の洗浄後、Amicon リザーバから保持サンプルをピペティングにより取り除き、SM 緩衝液を使用して約 1 mL にした。より大きい夾雑物を取り除くため、洗浄及び標識したファージサンプルを 10,000×g で 2 分間スピンし、続いて上清を 0.2 µm メンブレンでろ過して黒色マイクロチューブに入れ、4℃ で保存した。

【0443】

1 mL アリコートのスピンダウンし、1 mL PBS で 1 回洗浄した後、1 mL PBS を使用して最終的に再懸濁することにより、飽和細菌培養物 (LB 中 37℃ で成長させた大腸菌 (*E. coli*) MG1655、TSB 中 26℃ で成長させた *S. marcescens* (*S. marcescens*) 及び *S. シンビオティカ* (*S. symbiotica*)) を調製した。500 µL の洗浄した細菌を 1 µL の SYBR Gold と合わせ、暗所下室温で 1 時間インキュベートすることにより、陽性対照で標識した細菌を染色した。8, 0

10

20

30

40

50

00×gで5分間スピンすることにより細菌をペレット化し、等容積のPBSで2回洗浄した後、続いて500μL PBSの最終容積に再懸濁した。25μLの容積の染色した細菌を25μLのSM緩衝液と黒色マイクロチューブに合わせ、そこに50μLの10%ホルマリン（5%最終容積、約2%ホルムアルデヒド）を加え、軽く叩くことにより混合した。サンプルを室温で約3時間固定し、次にAmicon限外ろ過カラムを使用して洗浄した。簡潔に言えば、500μLのピコピュア（picopure）水をAmiconカラム（0.5mL、100k MWCO）に加え、14,000×gで5分間スピンしてメンブレンを洗浄した。400μLのPBSを加えることにより、固定されたサンプルを希釈して、次に予め洗浄したスピncラムに移し、14,000×gで10分間スピンした。カラムを新鮮な収集チューブに移し、500μLのPBSを加えて、保持液中に残る固定液を希釈して除いた。続いて、2つの更なるPBS希釈を実施して、合計3回洗浄した。最終的な保持液を約100μLに希釈し、次にカラムを逆さにして新鮮な収集チューブに入れ、1,000×gで2分間スピンしてサンプルを回収した。洗浄したサンプルを黒色マイクロチューブに移し、4℃で保存した。

【0444】

形質導入実験及び対照のため、25μLの細菌（又はPBS）と25μLのSYBR Gold標識ファージ（又はSM緩衝液）とを黒色マイクロチューブに合わせ、静的に室温で15～20分インキュベートすることにより、レシピエント細菌へのファージの吸着及び注入を可能にした。インキュベーション後直ちにサンプルに50μLの10%ホルマリンを加え、固定を室温で約4時間実施した。上記のとおりAmiconカラムを使用してサンプルをPBSで洗浄した。

【0445】

ファージによる宿主細菌細胞の感染の成功には、バクテリオファージ核酸の注入が必要であった。大腸菌ファージP1kcをSYBR Goldで標識し、S. マルセセンス（S. marcescens）とコインキュベートすると、顕微鏡法によって蛍光細菌の存在が明らかとなり、ファージ分離パイプラインにおけるこのアッセイの使用がバリデートされた。Seahorseアッセイと同様に、この手法は、従来のファージ方法に代わる手段を提供し、プラークアッセイに適しない生物への拡張が可能になった。加えて、SYBR Gold形質導入アッセイは、細菌を成長させる必要がなかったため、ブフネラ属（Buchnera）などの内部共生体を含め、培養困難又は更には培養不可能な生物を標的とするファージの分析に適用可能である。

【0446】

ドロソフィラ・メラノガスター（Drosophila melanogaster）ハエにおけるS. マルセセンス（S. marcescens）に対するファージのインビボ有効性の試験

S. マルセセンス（S. marcescens）培養物をトリプトソイブロス（TSB）中30℃において200rpmで絶えず振盪しながら成長させた。

【0447】

ハエストックを育てるために使用される培地は、コーンミール、糖蜜及び酵母培地（11g/l酵母、54g/lイエローコーンミール、5g/l寒天、66ml/l糖蜜及び4.8ml/lプロピオン酸）であった。プロピオン酸を除く食餌の全ての成分と一緒に脱イオン水中で絶えず混合しながら30分間80℃に加熱し、60℃に放冷した。次に、プロピオン酸を入れて混合し、50mlの食餌をアリコートに分けて個別のボトルに入れ、放冷して固化させた。ハエは、26℃、16：8時間の明期：暗期サイクル、約60%湿度で飼育した。

【0448】

ハエをS. マルセセンス（S. marcescens）に感染させるため、細針（約10μm幅先端）を高密度一晩定常期培養物に浸漬し、ハエの胸部を穿刺した。この実験のため、ハエ死亡率の陽性対照として、針穿刺法を使用して各10匹の雄及び10匹の雌の4つのレプリケートをS. マルセセンス（S. marcescens）に感染させた。処

10

20

30

40

50

理群について、各10匹の雄及び10匹の雌の4つのレプリケートを*S. marcescens* (*S. marcescens*) 及び約108個のファージ粒子/mlを含有するファージ溶液で穿刺した。最後に、いずれでも穿刺又は処理しなかった各10匹の雄及び10匹の雌の2つのレプリケートを死亡率の陰性対照として使用した。

【0449】

全ての条件のハエを飼料ボトルに入れ、26℃、16:8明期:暗期サイクル、60%湿度でインキュベートした。ハエの生死の数を穿刺後4日間にわたって毎日カウントした。*S. marcescens* (*S. marcescens*) 単独で穿刺したハエは、全て処理から24時間以内に全て死亡した。比較すると、ファージ処理群のハエの60%超及び未処理対照群の全てのハエがその時点で生きていた(図5)。更に、ファージ処理群及び陰性対照群のハエの大部分は、実験が終了しても更に4日間生存し続けた。

【0450】

ハエの死亡理由を確かめるため、*S. marcescens* (*S. marcescens*) を穿刺したハエ及び*S. marcescens* (*S. marcescens*) +ファージを穿刺したハエの両方からの死亡したハエをホモジナイズし、プレートアウトした。*S. marcescens* (*S. marcescens*) 処理及び*S. marcescens* (*S. marcescens*) +ファージ処理の両方の4つのレプリケートの各々からの4匹の死亡したハエを100ulのTSB中にホモジナイズした。ホモジネートをTSBに希釈することにより1:100希釈液も作成した。10ulの濃縮ホモジネート並びに1:100希釈液をTSAプレートにプレートアウトし、30℃で一晩インキュベートした。細菌成長に関してプレートを調べると、死んだ*S. marcescens* (*S. marcescens*) 穿刺ハエからの全てのプレートは、その上に成長する細菌の菌叢を有する一方、死亡した*S. marcescens* (*S. marcescens*) +ファージ穿刺ハエからのプレートは、その上に細菌を有しなかった。これは、ファージが存在しないとき、*S. marcescens* (*S. marcescens*) がハエに敗血症性ショックを引き起こし、その致死につながった可能性があることを示す。しかしながら、ファージの存在下では、死亡は、針による穿刺によって引き起こされた外傷が原因であった可能性もある。

【0451】

他の実施形態

前述の本発明は、理解を明確にするために説明及び例として幾らか詳細に記載されているが、そうした記載及び例が本発明の範囲を限定するものと解釈されてはならない。本明細書に引用される全ての特許及び科学文献の開示は、全体として参照により明示的に援用される。

本発明の実施形態として例えば以下を挙げることができる。

【実施形態1】

昆虫の栄養プロフィールを増加させる方法であって、有効量のメチオニン生産細菌を前記昆虫に送達することを含む方法。

【実施形態2】

前記昆虫は、コオロギ、バッタ又はイナゴである、実施形態1に記載の方法。

【実施形態3】

前記昆虫は、発生段階として胚、幼虫、蛹又は成虫である、実施形態1又は2に記載の方法。

【実施形態4】

前記送達は、前記昆虫が成長、生活、繁殖又は摂餌する少なくとも1つの生息場所に組成物を送達することを含む、実施形態1～3のいずれかに記載の方法。

【実施形態5】

前記メチオニン生産細菌は、前記昆虫による摂取のために昆虫が摂食可能な組成物中において送達される、実施形態1～4のいずれかに記載の方法。

【実施形態6】

前記メチオニン生産細菌は、液体、固体、エアロゾル、ペースト、ゲル又は気体組成物

10

20

30

40

50

として、農業的に許容可能な担体と共に製剤化される、実施形態 1～5 のいずれかに記載の方法。

〔実施形態 7〕

前記担体は、種子コーティングである、実施形態 6 に記載の方法。

〔実施形態 8〕

前記昆虫に常在する外性メチオニン生産細菌を含む修飾された昆虫。

〔実施形態 9〕

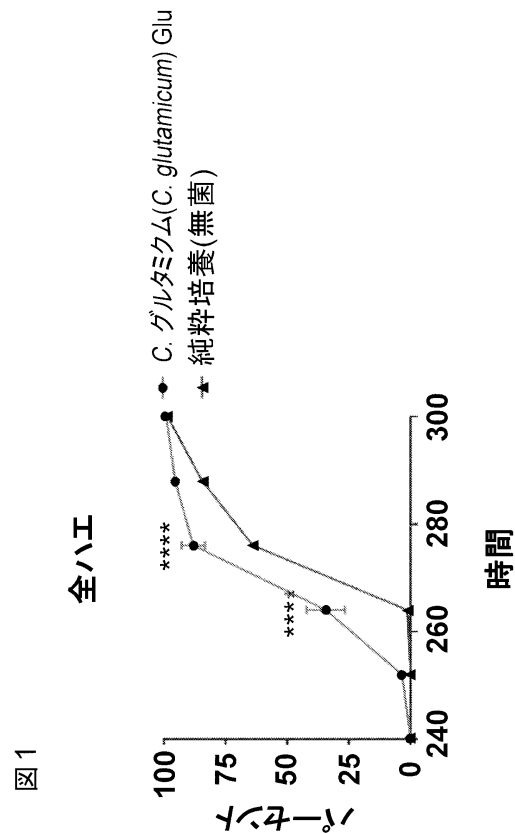
発生段階として胚、幼虫、蛹又は成虫である、実施形態 8 に記載の昆虫。

〔実施形態 10〕

前記メチオニン生産細菌は、前記昆虫の腸及び／又は血体腔内の微生物叢を変化させる、実施形態 8 又は 9 に記載の昆虫。

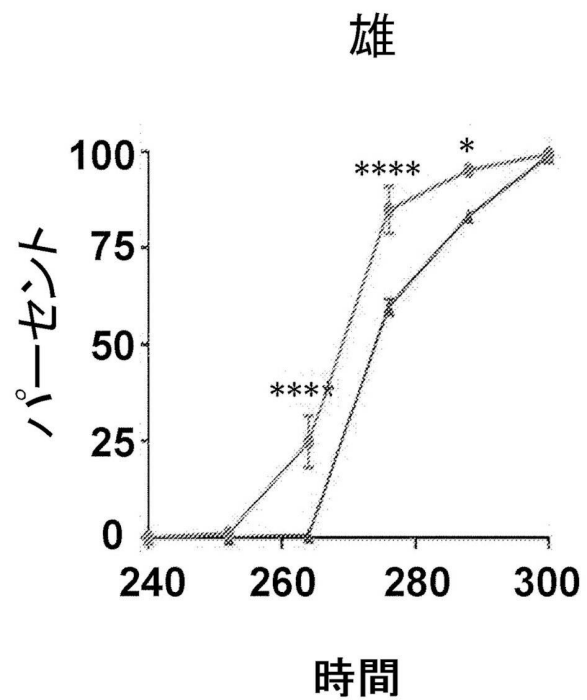
【図面】

【図 1】



【図 2 A】

図 2A



10

20

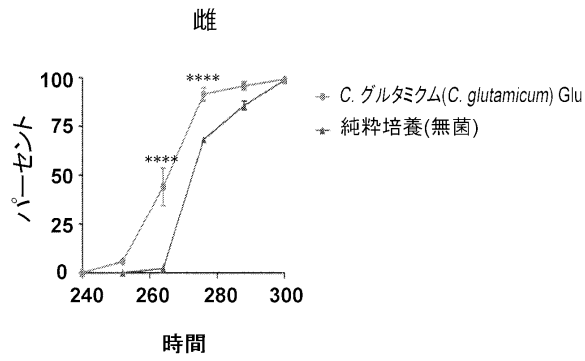
30

40

50

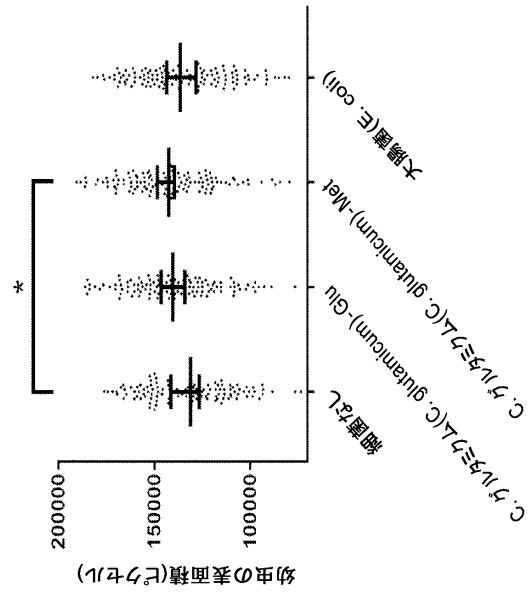
【図 2 B】

図 2B



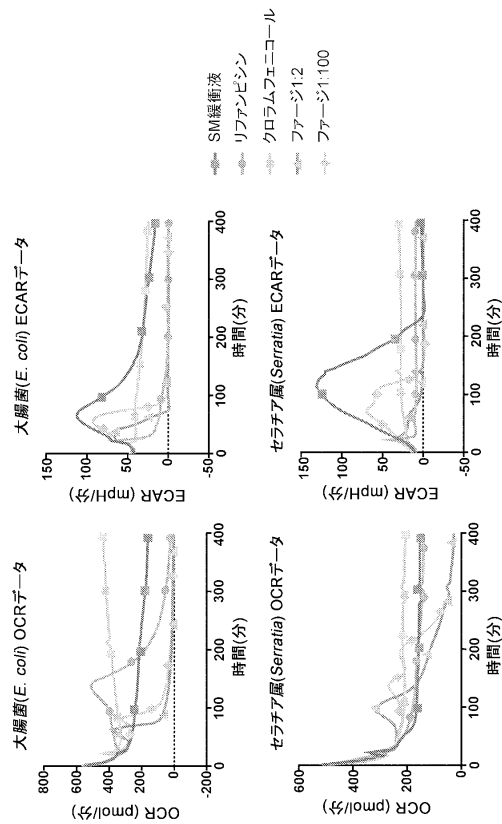
【図 3】

図 3



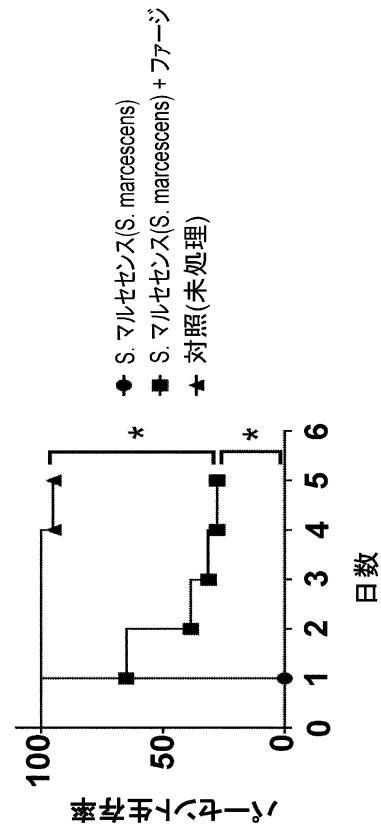
【図 4】

図 4



【図 5】

図 5



【配列表】

0007119005000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

セッツ州, ボストン, ワシントン ストリート 1200, ユニット 412

(72)発明者 セザー, クリスティン

アメリカ合衆国 98075 ワシントン州, サマミッシュ, 215 アベニュー エスイー 2454

(72)発明者 マーティン, バリー, アンドリュー

アメリカ合衆国 02108 マサチューセッツ州, ボストン, マウント ヴァーノン ストリート 150

(72)発明者 アベンダノ アマド, マイヤー, スティーヴ

アメリカ合衆国 02141 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, グラスワークス アベニュー 10, アpartment 411

審査官 坂田 誠

(56)参考文献

特開平2-222654 (JP, A)

特開昭51-129783 (JP, A)

特開平9-117233 (JP, A)

米国特許出願公開第2009/0285937 (US, A1)

米国特許出願公開第2011/0229937 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A23K 10/00 - 50/90

C12N 1/20