

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-526446

(P2022-526446A)

(43)公表日 令和4年5月24日(2022.5.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	35/74 (2015.01)	A 6 1 K	35/74	A	4 B 0 6 5
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00		4 C 0 8 3
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/04		4 C 0 8 7
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全113頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-560596(P2021-560596)				
(86)(22)出願日	令和2年4月9日(2020.4.9)				
(85)翻訳文提出日	令和3年11月17日(2021.11.17)				
(86)国際出願番号	PCT/US2020/027556				
(87)国際公開番号	WO2020/210553				
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)				
(31)優先権主張番号	62/920,010				
(32)優先日	平成31年4月9日(2019.4.9)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	521444136 ダームビオント インコーポレイテッド アメリカ合衆国 0 2 2 1 0 マサチュー セッツ州 ボストン ディー ストリート 4 5 1 スイート 9 0 8				
(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志				
(74)代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫				
(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝				
(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊				
(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一				
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚の健康を改善するための、ならびに病原微生物に関連する疾患、障害、及び病態の治療及び予防のための、組成物及び方法

(57)【要約】

本願では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* (ヤンシノバクテリウム・リビダム) を使用する組成物及び方法を開示する。組成物は、皮膚の健康を改善する。方法は、宿主または宿主領域、例えば、皮膚または粘膜などに対してヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を適用して、1つ以上の微生物の存在を最小限にすること、治療効果を最大にすること、及び／または健康を改善することを含み得る。病原微生物を最小限にする方法は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* と、許容可能な担体とを含む組成物を表面に適用することを含み得る。組成物及び方法は、増殖及び／または代謝産物を最大にするためのプレバイオティクスを含み得る。組成物及び方法は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 代謝産物、例えば、ピオラセイン、プロジギオシン、インドール-3-カルボキサルデヒド、及びランチバイオティクス、ならびに／またはその他のポストバイオティクスなどを含み得る。

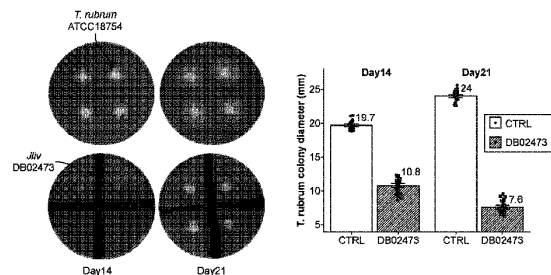


FIG. 4

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* (ヤンシノバクテリウム・リビダム) を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 2】

病原微生物の感染に起因する哺乳動物対象の疾患の症状を予防、治療、または抑制するための局所適用のために製剤された、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と少なくとも 95% 同一である核酸配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と少なくとも 99% 同一である核酸配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

単離されたさらなる微生物をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

第 1 の単離されたさらなる微生物と、第 2 の単離されたさらなる微生物とをさらに含み、前記第 1 及び第 2 の単離されたさらなる微生物が、独立して、細菌、ウイルス、酵母、または真菌から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

前記疾患、障害、または病態が、皮膚糸状菌に関連するがこれに限定されず、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、足白癬、または爪甲真菌症から選択され；あるいは、前記疾患、障害、または病態が、グラム陽性細菌及び *Staphylococcus* (スタフィロコッカス属) に関連するがこれらに限定されず、アトピー性皮膚炎、膿疱疹、皮膚感染症、及び軟部組織感染症から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記単離されたさらなる微生物が、*Lactobacillus* (ラクトバチルス属)、*Lactococcus* (ラクトコッカス属)、または *Propionibacterium* (プロピオニバクテリウム属) を含む、請求項 5 に記載の組成物。

30

【請求項 9】

抗真菌化合物をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗真菌化合物が治療量で前記組成物中に存在する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記抗真菌化合物が治療量未満の量で前記組成物中に存在する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

抗菌化合物をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

40

【請求項 13】

前記抗菌化合物が治療量で前記組成物中に存在する、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記抗菌化合物が治療量未満の量で前記組成物中に存在する、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 15】

プレバイオティクスをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記プレバイオティクスが、アミノ酸、ビオチン、グリセロール、フルクトオリゴ糖、ガ

50

ラクトオリゴ糖、イヌリン、ラクツロース、マンナンオリゴ糖、オリゴフルクトース富化イヌリン、オリゴフルクトース、オリゴデキストロース、タガトース、トランスーガラクトオリゴ糖、及びキシロオリゴ糖の内の1つ以上から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

少なくとも1つのポストバイオティクスをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項18】

前記疾患、障害、または病態が、哺乳動物対象の皮膚の疾患、障害、または病態を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記哺乳動物対象が、ヒト対象である、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

ヒトの皮膚の疾患、障害、または病態の症状を治療、阻害、抑制するのに有効な量で、あるいは、ヒトの皮膚の疾患、障害、または病態を予防するのに有効な量で投与される、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

ヒト対象の組織上または組織内に存在する局所病原微生物の増殖を阻害するのに有効な量で投与される、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記局所病原微生物が、皮膚糸状菌である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記局所病原微生物が、*Trichophyton mentagrophytes*（トリコフィトン・メンタグロフィテス）である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記局所病原微生物が、*Trichophyton rubrum*（紅色白癬菌）である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記局所病原微生物が、細菌である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記細菌が、*Staphylococcus aureus*（黄色ブドウ球菌）である、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記 *Janthinobacterium lividum* が乾燥されている、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、乾燥状態からの再水和により少なくとも20%生存可能である、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記組成物が、室温で、少なくとも30日間にわたって、少なくとも30%生存可能である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記組成物が、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の乾燥製剤を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項31】

ヒトまたは非ヒト対象に対する局所投与のために製剤される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項32】

クリーム、ゲル、泡剤、軟膏、粉末またはローションとして製剤される、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

10

20

30

40

50

液剤、チンキ剤、スプレー剤、ミスト生成器または吸入器として製剤される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物が、ヒトの皮膚に対する局所投与のために製剤される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が、ヒトの粘膜に対する局所投与のために製剤される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と 9 5 % 同一である核酸配列を含むヒト由来の *Janthiobacterium lividum* を含む合成組成物であって、前記組成物が、局所適用のために製剤される、前記合成組成物。

10

【請求項 3 7】

前記ヒト由来の *Janthiobacterium lividum* が、配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と 9 9 % 同一である核酸配列を含む、請求項 3 6 に記載の合成組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物が、ヒトの皮膚、爪、毛髪または粘膜と接触する材料に対する適用のために製剤される、請求項 3 6 に記載の合成組成物。

【請求項 3 9】

前記組成物が、ヒトの皮膚及び／または粘膜に対する適用のために製剤される、請求項 3 6 に記載の合成組成物。

20

【請求項 4 0】

前記組成物が、水性製剤中に製剤される、請求項 3 6 に記載の合成組成物。

【請求項 4 1】

前記組成物が、ヒトと接触する表面に対する局所適用のために製剤される、請求項 3 6 に記載の合成組成物。

【請求項 4 2】

前記組成物が、化粧品組成物を含む、請求項 3 9 に記載の合成組成物。

【請求項 4 3】

練歯磨、含嗽薬、シャンプー、石鹸、またはデンタルフロスを含む、請求項 4 2 に記載の化粧品組成物。

30

【請求項 4 4】

日焼け止め、保湿剤、老化防止剤、プロバイオティクスまたは健康促進組成物を含む、請求項 4 2 に記載の化粧品組成物。

【請求項 4 5】

Janthiobacterium lividum を含む医薬組成物であって、前記 *Janthiobacterium lividum* が、16S rRNA 遺伝子配列において配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と少なくとも 9 8 % 同一である核酸配列を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、前記医薬組成物。

40

【請求項 4 6】

配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 を含む核酸配列を含む *Janthiobacterium* (ヤンシノバクテリウム属) を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 4 7】

賦形剤、及び少なくとも 1 つのヒト由来の *Janthiobacterium lividum* を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項 4 8】

50

病原微生物を阻害または予防する方法であって、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の有効量を、その必要がある対象に対して投与することを含む、前記方法。

【請求項 49】

病原微生物の存在下で少なくとも 1 つの代謝産物を 2 倍に増やす非病原性ヒト皮膚微生物叢から得た非病原性細菌の集団を含む組成物であって、前記代謝産物が、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、またはランチビオティックを含み、前記組成物が、対象に対する局所適用のために製剤される、前記組成物。

【請求項 50】

その必要がある対象において皮膚病態を治療する方法であって、対象に対して、*Janthinobacterium* 属の細菌を含む医薬組成物の治療有効量を局所投与することを含み、前記細菌が、配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 の 16S rRNA 遺伝子配列と少なくとも 95% 同一である核酸配列を含む、前記方法。

10

【請求項 51】

配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と少なくとも 98% 同一である 16S rRNA 核酸配列を含む、単離された *Janthinobacterium*。

【請求項 52】

請求項 51 に記載の *Janthinobacterium* を含む医薬組成物。

【請求項 53】

配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と少なくとも 99% 同一である 16S rRNA 核酸配列を含む単離された *Janthinobacterium*。

20

【請求項 54】

請求項 53 に記載の *Janthinobacterium lividum* を含む医薬組成物。

【請求項 55】

その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害または予防するのに有効な量で存在する、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の少なくとも 1 つの種を含み、局所剤形である、医薬組成物。

【請求項 56】

ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の少なくとも 1 つの種に由来する代謝産物を含み、前記代謝産物が、その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害または病態を治療、阻害または予防するのに十分な量で存在し、前記医薬組成物が、局所剤形である、医薬組成物。

30

【請求項 57】

その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で存在する、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の少なくとも 1 つの種の細胞溶解物を含み、局所剤形である、医薬組成物。

【請求項 58】

その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害または予防するのに有効な量で存在する、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の少なくとも 1 つの種のポストバイオティクスを含み、局所剤形である、医薬組成物。

40

【請求項 59】

病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害または予防するのに有効な量の、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び 1 つ以上のランチビオティクスを過剰産生する、単離されたヒト由来の *Janthinobacterium lividum*。

【請求項 60】

16S rRNA 配列において配列番号 5、配列番号 6、または配列番号 7 と少なくとも

50

95%同一である核酸配列を含む、請求項59に記載の *Janthinobacterium lividum*。

【請求項61】

請求項59に記載の *Janthinobacterium* と、生理学的に許容可能な担体とを含む、組成物。

【請求項62】

その必要がある対象において皮膚障害を治療する方法であって、前記方法が、有効量のプロバイオティクス細菌、プロバイオティクス細菌の代謝産物、プロバイオティクス細菌のポストバイオティクス、及び／またはプロバイオティクス細菌の細胞溶解物を含む製剤を局所投与することを含み、前記プロバイオティクス細菌が、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* であり、前記障害が、局所病原微生物の存在に関連する、前記方法。

10

【請求項63】

前記製剤が、皮膚または毛髪に対する投与のために製剤される、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

前記製剤が、粘膜に対する投与のために製剤される、請求項62に記載の方法。

【請求項65】

前記粘膜が、膣、陰茎、尿道、膀胱、肛門、口、鼻、咽喉、気管支、肺、眼、及び耳の粘膜からなる群から選択される、請求項64に記載の方法。

20

【請求項66】

少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* から産生された代謝産物を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項67】

少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* に由来する細胞溶解物を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

【請求項68】

少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* に由来するポストバイオティクスを、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

30

【請求項69】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である遺伝子配列を含む、請求項66、67、及び68のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項70】

前記組成物が、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチバイオティクスから選択される1つ以上の化合物を含む、請求項66に記載の医薬組成物。

40

【請求項71】

有効量の少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 代謝産物を含み、局所適用のために製剤される、合成組成物。

【請求項72】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である16S rRNA 遺伝子配列を含む、請求項71に記載の合成組成物。

【請求項73】

化粧品組成物である、請求項71に記載の合成組成物。

【請求項74】

50

前記組成物が、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチビオティクスから選択される1つ以上の化合物を含む、請求項71に記載の合成組成物。

【請求項75】

有効量のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 細胞溶解物を含み、局所適用のために製剤される、合成組成物。

【請求項76】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である16S rRNA 遺伝子配列を含む、請求項75に記載の合成組成物。

【請求項77】

化粧品組成物である、請求項75に記載の合成組成物。

【請求項78】

有効量のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* ポストバイオティクスを含み、局所適用のために製剤される、合成組成物。

【請求項79】

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である16S rRNA 遺伝子配列を含む、請求項78に記載の合成組成物。

【請求項80】

化粧品組成物である、請求項78に記載の合成組成物。

【請求項81】

練歯磨、含嗽薬、シャンプー、石鹸、保湿剤、またはデンタルフロスを含む、請求項73、77、及び80に記載の化粧品組成物。

【請求項82】

日焼け止め、保湿剤、老化防止剤、プロバイオティクスまたは健康促進組成物を含む、請求項73、77、及び80に記載の化粧品組成物。

【請求項83】

2-(α -D-マンノシル)-D-グリセリン酸、2-ケトグルコン酸塩、2-O-エチルアスコルビン酸、アントラマイシン、アプロバルピタール、ベンジオカルブ、ビス(2-エチルヘキシル)フタル酸塩、シス-5-テトラデセノイルカルニチン、フタル酸ジブチル、プロピオン酸イミダゾール、インドール-3-カルボキサルデヒド、インドリン-2-オン、N-アセチル-L-アスパラギン酸、リン酸、フタル酸、ピミルプロスト、トリメタジオン、またはベルノレートを過剰産生する、単離されたヒト由来の *Janthinobacterium lividum* であって、前記 *Janthinobacterium lividum* が、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で組成物中に存在する、前記単離されたヒト由来の *Janthinobacterium lividum*。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 関連出願への相互参照

本出願は、2019年4月9日出願した米国仮特許出願第62/920,010号の優先権と利益を主張するものであって、その全内容を、参照により、本明細書で援用する。

【0002】

2. 分野

本発明は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* (ヤンシノバクテリウム・リビダム)、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の代謝産物、細胞溶解物、またはポストバイオティクスを使用して、皮膚の健康を改善するための、及び病原微生物または微生物に関連する疾患、障害及び病態を、阻害、

10

20

30

40

50

治療及び予防するための有用な組成物及び方法、及び *Janthinobacterium lividum* を含有しており、化粧品や民生品に供する組成物、製剤及び産物を提供する。

【背景技術】

【0003】

3. 背景

病原微生物がもたらす皮膚、爪、粘膜腔 (mucosa membrane cavity) 及び粘膜腔 (mucous membrane cavity) の局所感染は、数多くのヒト及び対象での健康問題である。これらの微生物は、様々な細菌、ウイルス、酵母、真菌感染症を引き起こす。これらの病態は、皮膚、爪、粘膜腔 (mucosa membrane cavity) 及び粘膜腔 (mucous membrane cavity) の腸内毒素症に起因して、病原微生物及び／または病原微生物の群集の確立を許容し得る。

10

【0004】

細菌、ウイルス、酵母、及び／または真菌感染症など、比較的数多くのヒト集団に影響を与える様々な感染症がある。潜在的に病原性である真菌として、酵母 (例えば、*Candida albicans* (カンジダ・アルビカンス)) 及び皮膚糸状菌がある。皮膚糸状菌は、ケラチンを栄養源とするカビであり、また、生存するためには、角膜層、毛髪、または爪甲の上に棲息しなければならない。ヒトの感染症は、*Trichophyton* (白癬菌属)、*Microsporum* (ミクロスポルム属)、及び *Epidermophyton* (表皮菌属) 種が引き起こす。*Trichophyton rubrum* (紅色白癬菌) は、世界中で認められている皮膚及び爪での真菌症の約 46% ~ 72% に関与している。調査研究によれば、最も一般的な皮膚糸状菌である *Trichophyton rubrum*、及び *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) が、それぞれ、足白癬とアトピー性皮膚炎の原因微生物であることが確認されている。一般的で、かつ、持続的な真菌感染症である爪真菌症は、世界人口の 2 ~ 8 パーセントで診断されている。この疾患は、爪の変形及び／または疼痛をもたらす。皮膚糸状菌症の治療として、抗真菌外用剤 (例えば、テルビナフィン、イトラコナゾール、ミコナゾールなど) 及び／または全身療法がある。一部の長期治療は効果が無く、そして毒性が認められており、それに、抗真菌薬の薬剤耐性、及び感染の再発があるので、代替治療が待望されている。

20

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を使用して、病原微生物を治療、阻害、または予防するための組成物と方法を記載している。組成物及び方法は、微生物叢を調節して、微生物感染を効果的に阻害、治療または予防する上で有用である。これらの組成物及び方法は、本発明の目的である、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の産物を含む。

【0006】

40

本明細書では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を使用して、皮膚の健康を改善する、日光曝露の影響と老化を抑制する外用剤及び化粧品組成物ならびに方法も記載している。

【0007】

4. 概要

本明細書では、局所病原微生物の阻害、治療、または予防での使用のための有効量の少なくとも 1 つの単離されたヒト *Janthinobacterium lividum* を含む医薬組成物を開示する。本明細書では、局所病原微生物の阻害、治療、または予防での使用のための有効量のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の 1 つ以上の代謝産物を含む医薬組成物も開示する。本明細書では、局所病原微生物の阻

50

害、治療、または予防での使用のための有効量のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の細胞溶解物を含む医薬組成物も開示する。本明細書では、局所病原微生物の阻害、治療、または予防での使用のための有効量の賦形剤と、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、及び／またはヒト由来の *Janthinobacterium lividum* に由来する材料を含む医薬組成物、ならびに、これらの医薬組成物を、病原微生物を阻害、治療または予防するために使用する方法を開示する。これらの医薬組成物は、皮膚、粘膜、毛髪、及び／または爪に適用するために製剤することができる。

【0008】

本明細書では、プロバイオティクスヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、プロバイオティクスヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の代謝産物、プロバイオティクスヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の細胞溶解物、及び／または局所適用のために製剤したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* のポストバイオティクスを含む合成組成物を開示する。これらの合成組成物は、対象（例えば、皮膚、粘膜、毛髪、爪甲）または当該対象と接触する物（例えば、布、床など）に適用するために製剤することができる。一部の実施形態では、これらの合成組成物は、化粧品組成物である。

【0009】

一部の実施形態では、本発明の組成物は、プレバイオティクスをさらに含む。好ましい実施形態では、プレバイオティクスは、アミノ酸、ビオチン、グリセロール、フルクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、イヌリン、ラクツロース、マンナンオリゴ糖、オリゴフルクトースが豊富なイヌリン、オリゴフルクトース、オリゴデキストロース、タガトース、トランスガラクトオリゴ糖、及びキシロオリゴ糖の内の1つ以上から選択される。一部の実施形態では、医薬組成物は、単離された非病原性のさらなる微生物をさらに含む。好ましい実施形態では、単離されたさらなる微生物は、*Lactobacillus*（ラクトバチルス）種、*Lactococcus*（ラクトコッカス）種、ヒトの皮膚に一般的に認められる良性真菌種、または *Propionibacterium*（プロピオニバクテリウム）種から選択される。一部の実施形態では、組成物は、さらなる抗真菌性化合物または抗菌化合物と共に投与するために製剤される。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮膚または粘膜に対して局所投与するために製剤される。一部の実施形態では、組成物は、粘膜腔に向かう送達デバイスの一部である。

【0010】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 核酸配列を、配列番号5、配列番号6、または配列番号7で識別される。一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも90%同一である；または、16S rRNA 遺伝子配列において配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも93%、または少なくとも95%、または少なくとも97%、または少なくとも98%、または少なくとも99%、または100%同一である核酸配列を含む。一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも90%同一である、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも92%同一である；または、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも93%、または少なくとも95%、または少なくとも97%、または少なくとも98%、または少なくとも99%、または100%同一である核酸配列を含む。一部の実施形態では、配列番号5、配列番号6、または配列番号7は、16S rRNA 遺伝子配列においてヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 核酸配列と少なくとも90%同一である；16S rRNA 遺伝子配列においてヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 核酸配列と少なくとも90%同一である；または、少なくとも93%同一である、または少なくとも95%、または少なくとも97%、または少なくとも98%、または少なくとも99%、または100%

10

20

30

40

50

同一である。

【0011】

一部の実施形態では、医薬組成物は、*Candida albicans*、*C. glabrata*（グラブラタ）、*C. parapsilosis*（パラプシロシス）、*C. tropicalis*（トロピカリス）、*C. krusei*（クルセイ）または*C. kefyr*（ケフィール）などの酵母病原微生物を治療するために使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、*Trichophyton*または*Malassezia*（マラセチア）種などの真菌病原微生物を治療するために使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、*T. rubrum*、*T. verrucosum*（ベルコースム）、*T. tonsurans*（トンスランス）、*T. terrestre*（テルエストレ）、*T. interdigitale*（インタージギターレ）などの真菌病原微生物を治療するために使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、*Staphylococcus*（スタフィロコッカス属）、*Pseudomonas*（シュドモナス属）、*Enterococcus*（エンテロコッカス属）及び*S. aureus*などの細菌病原微生物を治療するために使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリオウイルス、単純ヘルペスウイルス、A型肝炎ウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、SARS-CoV-2及びA型インフルエンザウイルスなどのウイルス病原微生物を治療するために使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、*Gardnerella vaginalis*（ガードネラ・バジナリス）、*Candida albicans*、*Atopobium vaginae*（アトポビウム・バジナリス）、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*（大腸菌）、*Pseudomonas*、*Salmonella*（サルモネラ属）からなる群から選択する病原微生物を治療するために使用される。

10

20

【0012】

一部の実施形態では、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*の代謝産物は、局所投与製剤に対して可溶性である。一部の実施形態では、医薬組成物は、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチビオティックから選択する代謝産物を含む。一部の実施形態では、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*は、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチビオティックから選択する抗菌代謝産物を、その他の非ヒト*Janthinobacterium lividum*参照株よりも高レベルで産生する。

30

【0013】

一部の実施形態では、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*を含む医薬組成物は、別個に保存した滅菌液体で再構成する前は、無水であり、-20℃で凍結する、または-80℃で凍結される。一部の実施形態では、再構成のための液体は、眼用潤滑剤、グリセロール、スクロース、マンニトール、2-ヒドロキシエチルスターチ（HES）、Noveon AA-1ポリカルボフィル、Methocel F4M（HPMC）、カルボキシメチルセルロース、及び／またはλ-カラギーナンから選択される。

40

【0014】

一部の実施形態では、本明細書に記載するヒト由来の*Janthinobacterium lividum*組成物は、病原微生物を阻害、治療または予防する方法において使用しており、当該方法は、その必要がある対象に対して、有効量のヒト由来の*Janthinobacterium lividum*、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*の代謝産物及び／または細胞溶解物を投与することを含み、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*の代謝産物及び／または細胞溶解物が、少なくとも1つの病原微生物を阻害、治療または予防するのに有効な量で存在する。一部の実施形

50

態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を、さらなる抗真菌剤または抗菌剤を併用して適用する。一部の実施形態では、組成物は、さらなるプロバイオティクスまたは非病原微生物を有する。

【0015】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物、合成組成物、化粧品組成物及びプロバイオティクス組成物は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* のミリリットルまたはミリグラムのあたりで、少なくとも10、10²、10³、10⁴、10⁵、10¹⁰、10²⁰コロニー形成単位（CFU）を含む。

【0016】

本明細書では、有効量のプロバイオティクスヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、任意の代謝産物、細胞溶解物、及び／またはプレバイオティクス、及び医薬として許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を製造する方法を開示しており、当該方法は、保存性を改善する賦形剤を含有する原薬製剤の存在下で噴霧乾燥または凍結乾燥して、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を保存し、第2の賦形剤製剤で再構成して投与の直前に製剤を生成するための保存したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* をパッケージングすることを含む。一部の実施形態では、賦形剤は、アミノ酸、複合炭水化物、単純炭水化物、DMSO、マンニトール、天然涙液、眼用潤滑剤、トレハロース、及びグリセロールからなる群から選択される。

【0017】

本明細書では、キットを記載しており、当該キットは、安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* のバイアル、及び安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を再構成する液体のための少なくとも1つの任意のバイアル、混合と使用に関する説明書、ならびに混合と使用のための1つ以上の任意の器具を含む。一部の実施形態では、混合と使用のための器具を含んでおり、注射器、空の滅菌容器、及び噴霧器またはミスト生成器から選択する1つ以上の要素を含む。一部の実施形態では、キットは、その必要がある1名以上の対象に対する複数回の適用のために、安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の複数のバイアル、及び安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を再構成する液体のための少なくとも1つのバイアルを含む。一部の実施形態では、キットは、医療従事者用に準備される。一部の実施形態では、キットは、患者用に準備される。

【図面の簡単な説明】

【0018】

5. 図面の簡単な説明

【図1】ヒトの踵、ヒトの前額部、及び大根から単離した *Janthinobacterium lividum* の代表例を示しており、すべてを、ペトリ皿で培養を行った。

【図2】次世代配列決定読み取りを使用して、16S rRNA 遺伝子の一部として推定した、健康な皮膚での *Janthinobacterium lividum* の有病率と存在量を示している。

【図3】ゲノム規模ANI比較を使用して行われた *Janthinobacterium lividum* の複数の分離株の間での遺伝的比較を視覚化した系統樹を示しており、*Janthinobacterium lividum* の複数の異なるグループを単離したことを実証している。

【図4】 *Janthinobacterium lividum* DB02473 が、寒天プレートで、*T. rubrum* の増殖を有意に阻害したことを示している。

【図5】BD BBL Sensi-Discs を使用して、*Janthinobacterium lividum* 株が、10種類の抗生物質に対して感受性があることを示している。

【図6】純度アッセイの画像を示しており、製造の間に汚染がないことを示している。A

10

20

30

40

50

ー F 1 0 7 震盪フラスコ、Bー F 1 0 7 集菌、Cー F 1 0 8 震盪フラスコ、Dー F 1 0 8 集菌。

【図7】集菌して直接に播種した(WPI)、及び、遠心分離して、抗凍結剤ビヒクルに再懸濁した後に直接に播種した(Tufts) F 1 0 7 (A) 及び F 1 0 8 (B) 発酵槽試料での *Janthinobacterium lividum* の生存数を CFU/ml で示す。

【図8】 Ramsey アッセイの代表的な画像を示す(実施例4)。画像は、4つの *T. rubrum* 18754 コロニーだけのもの(A、C)、または 10^7 CFU/ml の F 1 0 7 から得たヒト由来の *Janthinobacterium lividum* DB02473 の中央十字を設けたもの(B、D)を示す。A 及び B は、12 日目に撮像した。C 及び D は、34 日目に撮像した。C 及び D での棒状部は、それぞれの *T. rubrum* コロニーについて測定した半径方向距離の位置を示す。

【図9】製造した *Janthinobacterium lividum* 株の有効性を示しており、この有効性は、モックコントロールの *T. rubrum* の増殖半径と、34 日間増殖させた後の F 1 0 7 及び F 1 0 8 収集試料の希釈物との差異から明らかである。

【図10】 *S. aureus* 抗生物質アッセイの代表的な結果を示す。詳細な方法は、実施例4に記載している。

【発明を実施するための形態】

【0019】

6. 詳細な説明

本発明の様々な実施形態を本明細書に示しており、また、説明をしているが、それら実施形態が例示目的だけで提供されていることは、当業者に自明であろう。当業者であれば、本発明から逸脱せずに、無数の変形、変更、及び置換を想到し得る。本明細書に記載する本発明の実施形態の様々な代替形態を使用し得ることを理解されたい。

【0020】

本明細書では、プロバイオティクス細菌ヒト由来 *Janthinobacterium lividum* を記載している。本明細書では、抗菌性及びその他の有用な特性を有するプロバイオティクス細菌ヒト由来 *Janthinobacterium lividum* を含む組成物を記載している。ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、ヒト宿主に適応しており、ヒトへの適用に関する安全性と、少なくとも治療的に有効であるのに十分に長い期間にわたってヒト宿主で生存する能力を備えていることを確実にする。好ましい組成物は、局所病原微生物を治療、阻害、または予防するのに有効な量の少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を含む医薬組成物である。別の好ましい組成物は、適用対象物の微生物叢を調節する局所適用のために製剤されたプロバイオティクスヒト由来 *Janthinobacterium lividum* を含む合成組成物である。

【0021】

本発明の好ましい実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、代謝産物、ポストバイオティクス及び／または細胞溶解物の組成物は、皮膚に対する投与のために製剤される。本発明の別の好ましい実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、代謝産物、ポストバイオティクス及び／または細胞溶解物の組成物は、粘膜に対する投与のために製剤される。

【0022】

本発明で使用する製剤は、少なくとも1つのプロバイオティクス細菌、プロバイオティクス細菌の少なくとも1つの代謝産物、プロバイオティクス細菌またはポストバイオティクスまたはプロバイオティクス細菌の少なくとも1つの細胞溶解物の1つ以上を含み得る、ことがさらに理解されよう。

【0023】

製剤が、複数の細菌、可溶性代謝産物、細胞溶解物、またはポストバイオティクスを含み得ることがさらに理解されよう。例えば、製剤は、少なくとも2、3、4、5、6、7、

10

20

30

40

50

8、9、10、12、15または20の細菌、培養物、それらの代謝産物、細胞溶解物、またはポストバイオティクスを含み得る。

【0024】

当業者であれば、本明細書で使用する「プロバイオティクス」という用語が、生菌、微生物、生物培養物（例えば、細菌または酵母）のことを指しており、十分な数で提供すると、宿主生物に有用な影響を及ぼす、すなわち、宿主生物に1つ以上の実証可能な健康上の利益を付与する、ことが理解される。「プロバイオティクス細菌」または「プロバイオティクス微生物 (microorganism)」または「プロバイオティクス微生物 (microbe)」または「プロバイオティクス培養物」または「プロバイオティクス細菌」は、十分な数で提供すると、宿主生物に有用な影響を及ぼす、すなわち、宿主生物に1つ以上の実証可能な健康上の利益を付与する細菌 (bacterium)、微生物 (microorganism)、微生物 (microbe)、培養物または細菌 (bacteria) である。

10

【0025】

本明細書で使用する「細胞溶解物」または「溶解物」という用語は、任意の適切な手段で溶解したプロバイオティクス細胞のことを指す。好ましい実施形態では、細胞の破片が使用前に除去される。より好ましい実施形態では、細胞溶解物が使用前に濾過される。例示的な実施形態では、細胞は、例えば、超音波処理、均質化、剪断または化学的溶解によって溶解される。

【0026】

本明細書で使用する「ポストバイオティクス」という用語は、プロバイオティクスによって生成される機能性生物活性化合物のことを指しており、健康を促すために使用され得る。ポストバイオティクスという用語は、これらの微生物成分のすべての同義語及び関連用語の総称と見なすことができる。したがって、ポストバイオティクスは、代謝産物、短鎖脂肪酸 (SCFA、例えば、酢酸、プロピオン酸、及び酪酸など)、微生物細胞画分、機能性タンパク質、細胞外多糖類 (EPS)、細胞溶解物、テイコ酸、フェニル乳酸、揮発性有機化合物 (VOC)、B-ビタミン合成 (ビオチン、コバラミン、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、ピリドキシン、リボフラビン、及びチアミン)、ペプチドグリカン由来のムロペプチド、抗菌ペプチド (AMP) 及びピブタイプ構造などの数多くの様々な成分を含むことができる。

20

30

【0027】

本発明での使用に適したプロバイオティクス細菌として、ヒト由来の *Janthinobacterium* (ヤンシノバクテリウム属)、及び *Bifidobacterium* (ビフィドバクテリウム属)、*Brevibacterium* (ブレビバクテリウム属)、*Propionibacterium* (プロピオニバクテリウム属)、*Lactococcus* (ラクトコッカス属)、*Streptococcus* (ストレプトコッカス属)、*Lactobacillus* (ラクトバチルス属) (例えば、*L. acidophilus* (アシドフィルス))、*Enterococcus*、*Pediococcus* (ペジオコッカス属)、*Leuconostoc* (リュウコノストック属)、及び／または *Oenococcus* (オエノコッカス属) などのあらゆるさらなる非病原微生物があるが、これらに限定されない。

40

【0028】

本発明で使用する可溶性代謝産物として、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、及び *Bifidobacterium*、*Brevibacterium*、*Propionibacterium*、*Lactococcus*、*Streptococcus*、*Lactobacillus* (例えば、*L. acidophilus*)、*Enterococcus*、*Pediococcus*、*Leuconostoc*、及び／または *Oenococcus* などのあらゆるさらなる非病原微生物に由来する可溶性代謝産物があるが、これらに限定されない。

【0029】

50

本発明で使用する細胞溶解物として、ヒト由来の *Janthinobacterium*、及び *Bifidobacterium*、*Brevibacterium*、*Propionibacterium*、*Lactococcus*、*Streptococcus*、*Lactobacillus*（例えば、*L. acidophilus*）、*Enterococcus*、*Pediococcus*、*Leuconostoc*、及び／または *Oenococcus* などのあらゆるさらなる非病原微生物に由来する細胞溶解物があるが、これらに限定されない。

【0030】

本明細書で使用する「可溶性代謝産物」という用語は、細胞を除去して得た細胞培養物の上清に存在する1つ以上の代謝産物のことを指す。好ましい実施形態では、培養物は、少なくとも約0.5のOD₆₀₀細胞密度にまで増殖させる。さらに好ましい実施形態では、細胞を、遠心分離で除去する。より好ましい実施形態では、上清を濾過する。上清を本発明の製剤に直接使用すること、または使用前に任意の適切な手段で、1つ以上の代謝産物を上清から単離できることは自明である。

10

【0031】

本明細書で使用する局所という用語は、身体表面（例えば、皮膚、粘膜（*mucosa*）または粘膜（*mucous membrane*））に対する適用に適合した製剤のことも含む。皮膚として、足指の爪甲や手指などの外表面を含む。この点において言及し得る粘膜（*mucous membrane*）、または粘膜（*mucosa*）として、膣、陰茎、尿道、膀胱、肛門、結腸、口（頬の粘膜、柔軟な口蓋、舌の裏側表面、及び口の底床）、鼻、咽喉（咽頭、喉頭、気管、及び食道の粘膜など）、気管支、肺、目、及び耳の粘膜がある。

20

【0032】

「改善する（*ameliorating*）」という用語は、病状、例えば、その予防、重症度または進行の軽減、寛解、または治癒など、代謝性病状の治療における治療上有益な結果のことを指す。

【0033】

「インサイチュ」という用語は、例えば、組織培養で増殖させるなど、生物とは別に増殖する生細胞で発生するプロセスのことを指す。

【0034】

「インビボ」という用語は、生体内で発生するプロセスのことを指す。

30

【0035】

本明細書で使用する「哺乳動物」という用語は、ヒト及び非ヒトの両方を含み、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ネズミ、ウシ、ウマ、及びブタなどがあるが、これらに限定されない。

【0036】

本明細書で使用する「由来する（*derived from*）」という用語は、環境試料から直ちに得た微生物（*microbe*）、微生物（*microorganism*）またはその他の生物培養物を含み、ならびに環境源から単離し、次いで、純粋な培養物または単離物で増殖させた微生物（*microbe*）、微生物（*microorganism*）またはその他の生物培養物も含む。

40

【0037】

本明細書で使用する「菌株」という用語は、定義した16S rRNA核酸配列と97%以上同一であるあらゆる核酸配列として定義される。より好ましくは、菌株の実施形態は、定義した16S rRNA核酸配列と98%超、99%超同一である核酸配列である。

【0038】

2つ以上の核酸またはポリペプチド配列に関連する「同一パーセント」という用語は、2つ以上の配列またはサブ配列を比較して、最大限の対応関係となるように整列させて、以下に記載した配列比較アルゴリズム（例えば、BLASTP及びBLASTNまたは当業者が利用可能なその他のアルゴリズム）の1つを使用して測定して、または目視検査で認

50

められた同一のヌクレオチドまたはアミノ酸残基に関して特定のパーセンテージを有する当該2つ以上の配列またはサブ配列のことを指す。目的に応じて、パーセント「同一」は、比較する配列の領域、例えば、機能ドメインにおいて存在することができる、あるいは、比較する2つの配列の全長にわたって存在することができる。一部の態様では、同一パーセントは、2つ以上の微生物など、2つ以上の生物の系統発生的類似性を特徴決定する上で有用な領域に関して定義される。これらの状況での同一パーセントは、例えば、プライマー、アダプターなどのクローニングまたは配列決定操作によって導入した配列を含むことができる大きな配列の枠内にある配列を同定し、系統学的類似性を通知しない導入配列を含めない分析でもってして、関心領域での同一パーセントを分析することによって、決定をすることができる。

10

【0039】

配列比較のために、一般的には、1つの配列が、試験配列との比較に供する参照配列として機能する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列と参照配列とをコンピューターに入力し、必要に応じて後続の座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。次いで、配列比較アルゴリズムを、指定したプログラムパラメータに基づいて、参照配列と比較して試験配列（複数可）と同一の配列のパーセントを計算する。

【0040】

配列の比較のための最適なアラインメントは、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)の局所的相同性アルゴリズム、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)の相同性アライメントアルゴリズム、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)同様の方法のための検索、これらアルゴリズム (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis. でのGAP, BESTFIT, FASTA, 及び TFASTA) のコンピューターへの導入、または、目視検査（一般的には、以下のAusubel et al., を参照されたい）によって実施することができる。

20

【0041】

パーセント配列同一性及び配列類似性を決定する上で好適なアルゴリズムの一例は、BLASTアルゴリズムであり、これは、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)で説明がされている。BLAST分析を実行するためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Informationを通じて公的に入手可能である。

30

【0042】

「十分な量」という用語は、所望の効果をもたらすのに十分な量、例えば、対象の微生物叢の微生物含有量を変えるのに十分な量のことを意味する。

【0043】

「治療量」という用語は、処方された抗菌性化合物、例えば、抗真菌性または抗菌性の化合物の量である。一般的に、処方した濃度以下の濃度を、「治療量以下」の量と称する。

40

【0044】

「治療有効量」という用語は、疾患の症状を改善するのに有効な量のことである。予防を治療法と見なすことができるので、治療上有効量を、「予防的有効量」とすることができる。

【0045】

本明細書で使用する「方法」という用語は、所与の課題を解消するための方法、手段、技術、及び手順のことを指し、これらの方法、手段、技術、及び手順は、化学、薬理学、生物学、生化学及び医学分野の関係者が行う公知の方法、手段、手段、技術、及び手順から公知であるもの、または、それらから容易に開発できるもの、のいずれか一方であるが、これらに限定されない。

50

【0046】

本明細書で使用する「阻害する」、「阻害すること」または「阻害」という用語は、病態または増殖の進行を停止すること、病態または増殖を実質的に予防すること、または病態または望ましくない増殖を実質的に治療することを含む。本明細書で使用する用語「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、病態の進行を解消する、実質的に阻害する、遅延させる、または快方に向かわせること、病態の臨床的または審美的症状を実質的に改善することを含む。

【0047】

本明細書で使用する「予防する」、「予防すること」または「予防 (prevention)」という用語は、病態の初期の臨床的または審美的症状の可能性または発症または重症度を完全にまたは実質的に抑制することを含む。

10

【0048】

本明細書で使用する「病原体」という用語は、疾患、障害または病態、ならびに疾患または感染に関連する微生物のことを指す。例えば、白癬性毛瘡は、顎髭領域の皮膚糸状菌感染症であり、大抵は、*Trichophyton mentagrophytes* (トリコフィトン・メンタグロフィテス) または *T. verrucosum* が原因である。頭部白癬は、*Trichophyton tonsurans* (トリコフィトン・トンスランス)、*Microsporum canis* (ミクロスポルム・カニス)、及び *M. audouinii* (オーズアニー)、その他の *Trichophyton* 種 (例えば、*T. schoenleinii* (シェンライニ)、*T. violaceum* (ビオラセウム)) に起因する皮膚糸状菌症である。体部白癬は、顔、体幹、及び四肢の皮膚糸状菌感染症であり、一般的には、*Trichophyton mentagrophytes*、*T. rubrum*、及び *Microsporum canis* が原因である。頑癬は、一般的に、*Trichophyton rubrum* または *T. mentagrophytes* に起因する皮膚糸状菌症である。足白癬は、一般的に、*T. rubrum* が引き起こす足の皮膚糸状菌感染症である。皮膚糸状菌疹 (識別子または id) 反応は多様であり、それらは、真菌の局所的な増殖とは関係がなく、身体の他の箇所での皮膚糸状菌症に対する炎症反応である。アトピー性皮膚炎、膿疱疹、皮膚及び軟部組織感染症に関連するその他の疾患、障害、または病態は、グラム陽性菌及び *Staphylococcus* に起因することがよくあるが、これらに限定されない。

20

30

【0049】

本明細書で使用する「約」という用語は、最大でおよそ $\pm 10\%$ で、産物での機能的同等性を許容する変動を含む。

【0050】

本明細書で使用する「コロニー形成単位」または「CFU」という用語は、同一の細胞のコロニー全体に、それ自体をクローニングすることができる個々の細胞のことである。

【0051】

本明細書で使用する場合、特に断りの無い限り、すべてのパーセンテージは、重量パーセントである。

【0052】

本明細書で使用する「生存可能な生物」とは、成長及び増殖することができる生物のことである。一部の実施形態では、生存能力は、培養することができるコロニー形成単位の数によって評価することができる。一部の実施形態では、生存能力は、定量的ポリメラーゼ連鎖反応などのその他の手段で評価することができる。

40

【0053】

「由来する」という用語は、記載した供給源から単離した材料、及び単離した材料を使用して得た材料 (例えば、記載した供給源から単離した微生物から作製した微生物の培養物) を含む。

【0054】

「微生物叢 (microbiota)」とは、動物対象、一般的には、真核生物、古細菌

50

、細菌、及びウイルス（細菌ウイルス、すなわち、ファージなど）など、ヒトなどの哺乳動物内で、及び当該哺乳動物上で（持続的または一時的に）発生する微生物または微生物の群集のことを指す。

【0055】

「微生物叢」とは、真核生物、古細菌、細菌、及びウイルス（細菌ウイルス（すなわち、ファージ）など）など、ヒトの体内及び体外に持続的及び一時的に生息する微生物（microbe）、微生物（microorganism）、または生物培養物の群集の遺伝的内容のことを指し、「遺伝的内容」は、ゲノムDNA、リボソームRNAなどのRNA、エピゲノム、プラスミド、及びその他のすべてのタイプの遺伝情報を含む。

【0056】

「対象」という用語は、ヒト、実験動物（例えば、霊長類、ラット、マウス）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウ、及びトリ）、及び家庭用ペット（例えば、イヌ、ネコ、及び齧歯類）などのあらゆる動物対象のことを指す。対象は、病原微生物による感染症を含むが、それに限定されない感染症に起因する腸内毒素症に罹患し得る、または病原微生物に起因する感染症を発症または他者に感染させるリスクを持ち合わせ得る。

【0057】

宿主生物の「コロニー形成」は、細菌またはその他の微視的生物の一時的でない滞留を含む。病原性細菌に起因する宿主対象の皮膚（または、その他の微生物的ニッチ）での「コロニー形成の減少」は、本明細書では、皮膚上での病原体の滞留時間の短縮、ならびに皮膚上の病原体または皮膚に付着した病原体の数（または、濃度）の減少を含む。付着病原体の減少の測定は、例えば、生検試料によって、皮膚から拭き取ることにより実証し得る、または減少は、間接的に測定し得る。

【0058】

2つ以上の細菌の「組み合わせ」として、同じ材料または製品、または、物理的に接続した製品のいずれかでの2つの細菌の物理的共存、ならびに2つの細菌の一時的な同時投与または共局在化がある。

【0059】

本明細書で使用する「乾燥」は、一般的には、凍結乾燥（lyophilized）、凍結乾燥（freeze dried）、または噴霧乾燥を行うことで、脱水、または脱水をすることを指す。

【0060】

本出願を通して、本発明の様々な実施形態を、範囲形式で提示することができる。範囲形式での説明は、単に便宜上のため、及び簡潔にするために行うものであり、本発明の範囲に対する厳格な制限として解釈すべきではない、ことを理解されたい。したがって、範囲の説明とは、考え得るすべての部分的範囲と、その範囲内における個々の数値を具体的に開示したものと考慮すべきである。

【0061】

明確にするために、別個の実施形態に関して説明をしている本発明のある特定の特徴を、単一の実施形態を組み合わせ提供することもできる。逆に、簡潔にするために単一の実施形態に関して説明をしている本発明の様々な特徴を、別個に提供することもできる、または任意の適切なサブコンビネーションとして、またはその他に説明をした本発明の実施形態において適切であれば提供することができる。様々な実施形態に関して説明されるある特定の特徴は、実施形態が、それらの要素が無いと動作しない限りは、それらの実施形態の本質的な特徴と考慮すべきではない。

【0062】

本明細書及び添付した特許請求の範囲で使用している単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈において明確に別段の指示をしていない限りは、複数の指示対象を含むことに留意されたい。

【0063】

Janthinobacterium

*Janthinobacterium*は、グラム陰性菌の属であり、人体を含む数多くの環境的ニッチで一般的に認められるベータプロテオ細菌である。*Janthinobacterium lividum*は、両生類を真菌感染から保護する能力があることが確認されている。一部の実施形態では、*Janthinobacterium lividum*の株は、環境源から単離される。好ましい実施形態では、*Janthinobacterium lividum*の株は、元来、ヒト供給源に由来する。ある実施形態では、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*株は、参照株と比較して、ヒトの皮膚において優れた持続性を示す。ある実施形態では、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*株は、参照株と比較して、代謝産物またはポストバイオティクス
10
の良好な生産または過剰産生を示す。そのような実施形態では、*Janthinobacterium lividum*の参照株は、サンショウウオの皮膚、農産物などの異なる環境的ニッチから単離した株であり得る。

【0064】

*Janthinobacterium lividum*は、抗菌効果を示す幾つかの代謝産物、すなわちピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート、及び1つ以上のランチバイオティックが生成される。ピオラセインは、その紫色と、抗菌性で知られているビスインドール化合物である。インドール-3-カルボキサルデヒドは、植物代謝産物、ヒト生体異物代謝産物、細菌代謝産物、及び海洋代謝産物としての役割を果たす。それは、インドールアルカロイドであり、かつ、インドールのメンバーであるヘテロアレーンカルバルデヒドである。プロジギオシンは、アルカロイドであり、赤色に着色した二次代謝産物でもあり、往々にして*Serratia* (セラチア属) 種に関連している。プロジギオシン分子は、それらの一般的なピロリルピロメテン骨格によって識別されており、また、抗菌活性などの様々な生物学的活性を有することが報告されている。

【0065】

バクテリオシンのサブセットであるランチバイオティクスは、分子内環構造を含む遺伝的にコードしたペプチドであり、その多くは、抗菌特性を有することが報告されている。ランチバイオティクスペプチドは、翻訳後に修飾されて、特徴的な環構造を生成する。最もよく知られているランチバイオティクスの1つは、ナイシンである。

【0066】

一部の実施形態では、*Janthinobacterium*株を、参照株と比較する。一部の実施形態では、参照株は、別の環境的ニッチから単離した別の*Janthinobacterium*株である。一部の実施形態では、本出願のヒト由来の*Janthinobacterium lividum*は、両生類種から単離した*Janthinobacterium lividum*株と比較したところ、両生類由来種及び植物由来種よりも有用なものであることが認められた。一部の実施形態では、利点は、ヒトの皮膚での寿命がより長いことである。一部の実施形態では、利点は、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチバイオティクスがより多く産生されることである。一部の実施形態では、利点
40
は、2-(α -D-マンノシル)-D-グリセリン酸、2-ケトグルコネート、2-O-エチルアスコルビン酸、アントラマイシン、アプロバルピタール、ベンジオカルブ、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、シス-5-テトラデセノイルカルニチン、フタル酸ジブチル、プロピオン酸イミダゾール、インドール-3-カルボキシレート、インドリン-2-オン、N-アセチル-L-アスパラギン酸、リン酸、フタル酸、ピミルプロスト、トリメタジオン、及びベルノレートがより多く産生されることである。

【0067】

一部の実施形態では、ヒト由来の*Janthinobacterium lividum*または単離したヒト由来の*Janthinobacterium lividum*は、その他の株(例えば、参照株)と比較して、その化合物(例えば、代謝産物、例えば、ピオ

10

20

30

40

50

ラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチビオティクス)を、過剰産生または過剰発現する。使用される「過剰産生」及び「過剰発現」という用語は、他の株(例えば、参照株)と比較して、(それぞれ)少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍多く、産生またはより多く発現することを指す。そのような実施形態では、参照 *Janthinobacterium lividum* 株は、サンショウウオの皮、農産物などの異なる環境的ニッチから単離した株であり得る。使用される「過剰産生」という用語は、生物による化合物(例えば、代謝産物)の産生を指し、「過剰発現」という用語は、化合物(例えば、代謝産物)を産生する遺伝子の発現を指す。

10

【0068】

プレバイオティクス

本発明の教示に従うプレバイオティクスは、有用な細菌の増殖を促す組成物を含む。プレバイオティクス物質は、関連するプロバイオティクスが消費する、または関連するプロバイオティクスが生存すること、または、その増殖を刺激することを補助する。プレバイオティクスは、効果的な量を適用する、または、効果的な量を消費すると、対象で自然に発生する微生物叢にも有用な影響を与え、それにより、健康上の利点をもたらすことができる。プレバイオティクス食品は結腸に到達し、内因性細菌の基質として機能し、それにより、間接的に、宿主に対して、エネルギー、代謝基質、及び必須微量栄養素を提供する。また、プレバイオティクスを、あらゆるプロバイオティクス組成物に添加して、プロバイオティクス株の有効性を高める、または寿命を延ばすことができる。

20

【0069】

プレバイオティクスは、プロバイオティクスがそれらの環境内で繁殖することを補助し、したがって、それらの健康上の利点の大半は間接的なものである。例えば、短鎖脂肪酸など、腸内細菌叢による結腸発酵によって生成される代謝産物は、宿主の健康において重要な機能的役割を果たすことができる。プレバイオティクスは、ヒトの微生物叢が、それらの宿主に利益を与える能力を高める有用な薬剤であることができる。

【0070】

本発明の実施形態でのプレバイオティクスとして、アミノ酸、グリセロール、ムコ多糖、オリゴ糖、多糖、アミノ酸、ビタミン、栄養前駆体、タンパク質、及びそれらの組み合わせがあるが、これらに限定されない。

30

【0071】

特定の実施形態によると、組成物は、アミノ酸、グリセロール、多糖及びオリゴ糖を含むプレバイオティクスを含むが、これらに限定されない。これらの化合物は、プロバイオティクスの数を増やし、それらに関連する利点を強化することができる。例えば、有用な *Bifidobacterium* が多くなると、腸内 pH が変化して、*Bifidobacterium* の増殖を促し、それにより、病原菌を減少させ得る。

【0072】

特定の実施形態に従ってプレバイオティクスとして分類されるオリゴ糖の非限定例として、ガラクトオリゴ糖、フラクトオリゴ糖、イヌリン、イソマルトオリゴ糖、ラクチロール、ラクトスクロース、ラクツロース、ピロデキストリン、大豆オリゴ糖、トランスガラクトオリゴ糖、及びキシロオリゴ糖があるが、これらに限定されない。

40

【0073】

他の特定の実施形態では、組成物は、アミノ酸を含むプレバイオティクスを含む。

【0074】

ある実施形態では、1つ以上の有用な代謝産物の産生を増やすために、プレバイオティクスを含める。ある実施形態では、ピオラセインの産生を増やすために、トリプトファン及び/またはグリセロールを含める。

【0075】

50

ある実施形態では、抗凍結剤としても機能するプレバイオティクスを加える。

【0076】

本明細書に記載する組成物の投与量は「有効用量」と見なされ、このことは、プロバイオティクスまたはプレバイオティクス組成物を、所望の方法で、対象の生理機能を改変させるのに十分な量で投与することを示す。

【0077】

好ましい実施形態は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の増殖を改善するプレバイオティクス、例えば、D-マンニトール、Tween 20、Tween 40 及びシチジンから選択するプレバイオティクスなどである。

【0078】

好ましい実施形態は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の機能を高めるプレバイオティクス、例えば、表1から選択したプレバイオティクスである。

【0079】

より好ましい実施形態は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の機能を高めるプレバイオティクス、例えば、以下の表で「+」を付与したものから選択されるプレバイオティクスである。

(表1) ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の機能を高める成分

10

20

30

40

50

好ましいプレバイオティクス添加物*	最も好ましいプレバイオティクス	有効性の濃度範囲
N-アセチル-D-グルコサミン		2-20mM
L-プロリン		2-20mM
D-マンノース		2-20mM
ズルシトール		2-20mM
グリセロール		2-20mM
L-フコース		2-20mM
D-グルクロン酸		2-20mM
D-グルコン酸	+	2-20mM
D, L- α -グリセロールフォスフェイト		2-20mM
D-マンニトール	+	2-20mM
L-グルタミン酸		2-20mM
T w e e n 20	+	2-20mM
L-ラムノース	+	2-20mM
D-フルクトース	+	2-20mM
酢酸	+	2-20mM
α -D-グルコース	+	2-20mM
マルトース	+	2-20mM
D-メリビオース	+	2-20mM
チミジン	+	2-20mM
L-アスパラギン	+	0.1-20mM
D-アスパラギン酸		0.1-20mM
D-グルコサミン酸	+	2-20mM
1, 2-プロパンジオール	+	2-20mM
T w e e n 40		2-20mM
α -ケト-グルタル酸		2-20mM
α -ケト-酪酸		2-20mM
α -メチル-D-ガラクトシド	+	2-20mM
α -D-ラクトース	+	2-20mM
スクロース		2-20mM
ウリジン		2-20mM
L-グルタミン		2-20mM
D-グルコース-1-フォスフェイト		2-20mM

10

20

30

40

50

α -ヒドロキシグルタル酸-g-ラクトン		2-20mM
β -メチル-D-グルコシド		2-20mM
アドニトール		2-20mM
マルトトリオース		2-20mM
2-デオキシアデノシン		2-20mM
アデノシン	+	2-20mM
粘液酸		2-20mM
グリオキシル酸		2-20mM
D-セロビオース	+	2-20mM
イノシン		2-20mM
グリシル-L-グルタミン酸		2-20mM
トリカルバリル酸		2-20mM
L-セリン		2-20mM
L-トレオニン		2-20mM
L-アラニン		2-20mM
L-アラニル-グリシン		2-20mM
N-アセチル- β -D-マンノサミン	+	2-20mM
コハク酸モノメチル		2-20mM
チラミン		0.1-20mM
コンドロイチン硫酸C		1-5mM
α -シクロデキストリン		1-5mM
β -シクロデキストリン		1-5mM
g-シクロデキストリン	+	1-5mM
グリコーゲン	+	1-5mM
イヌリン		1-5mM
ラミナリン		1-5mM
マンナン		1-5mM
ペクチン		1-5mM
N-アセチル-D-ガラクトサミン		1-5mM
N-アセチル-ノイラミン酸	+	1-5mM
β -D-アロース	+	1-5mM
アミグダリン	+	1-5mM
D-アラビトール	+	1-5mM
L-アラビトール	+	1-5mM
アルブチン	+	1-5mM
2-デオキシ-Dリボース	+	1-5mM
i-エリトリトール	+	1-5mM
D-フコース	+	1-5mM
3-O- β -D-ガラクトピラノシル-Dアラビノース		1-5mM
ゲンチオビオース	+	1-5mM

10

20

30

40

50

L-グルコース	+	1-5mM
D-メレジトース	+	1-5mM
マルチトール	+	1-5mM
α -メチル-D-グルコシド	+	1-5mM
β -メチル-D-ガラクトシド	+	1-5mM
3-メチルグルコース	+	1-5mM
β -メチル-D-グルクロン酸	+	1-5mM
α -メチル-D-マンノシド	+	1-5mM
β -メチル-D-キシロシド	+	1-5mM
パラチノース	+	1-5mM
セドヘプツロサン	+	1-5mM
L-ソルボース	+	1-5mM
スタキオース	+	1-5mM
D-タガトース	+	1-5mM
ツラノース	+	1-5mM
キシリトール	+	1-5mM
D-リボノ-1, 4-ラクトン		1-5mM
セバシン酸		1-5mM
アセトアミド	+	1-5mM
L-アラニンアミド	+	1-5mM
N-アセチル-L-グルタミン酸	+	1-5mM
L-アルギニン	+	1-5mM
グリシン	+	1-5mM
L-ヒスチジン	+	1-5mM
L-ホモセリン	+	0.1-5mM
ヒドロキシー-L-プロリン	+	1-5mM
L-イソロイシン	+	1-5mM
デキストリン		1-5mM
ラクチトール		1-5mM
D-酒石酸		1-5mM
L-酒石酸		1-5mM
L-アルギニン		1-5mM
L-フェニルアラニン		1-5mM
アンモニア	+	0.1-1mM
亜硝酸塩	+	0.1-1mM
硝酸塩	+	0.1-1mM
尿素	+	0.1-1mM
ビウレット	+	0.1-1mM
L-アラニン	+	0.1-1mM
L-アルギニン	+	0.1-1mM
L-アスパラギン酸	+	0.1-1mM
L-システイン	+	0.1-1mM
L-グルタミン酸	+	0.1-1mM

10

20

30

40

50

L-グルタミン	+	0.1-1mM
グリシン	+	0.1-1mM
L-ヒスチジン	+	0.1-1mM
L-イソロイシン	+	0.1-1mM
L-ロイシン	+	0.1-1mM
L-リシン	+	0.1-1mM
L-メチオニン	+	0.1-1mM
L-フェニルアラニン	+	0.1-1mM
L-プロリン	+	0.1-1mM
L-セリン	+	0.1-1mM
L-トレオニン	+	0.1-1mM
L-トリプトファン	+	0.1-1mM
L-チロシン		0.1-1mM
L-バリン		0.1-1mM
D-アラニン		0.1-1mM
D-アスパラギン		0.1-1mM
D-グルタミン酸		0.1-1mM
D-リシン		0.1-1mM
D-セリン		0.1-1mM
D-バリン		0.1-1mM
L-シトルリン		0.1-1mM
L-オルニチン		0.1-1mM
エチレンジアミン	+	0.1-1mM
プトレッシン	+	0.1-1mM
アグマチン	+	0.1-1mM
ヒスタミン	+	0.1-1mM
β -フェニルエチルアミン		0.1-1mM
アセトアミド	+	0.1-1mM
ホルムアミド	+	0.1-1mM
グルクロン酸アミド	+	0.1-1mM
D, L-ラクタアミド	+	0.1-1mM
D-グルコサミン	+	0.1-1mM
D-ガラクトサミン	+	0.1-1mM
D-マンノサミン	+	0.1-1mM
N-アセチル-D-グルコサミン	+	0.1-1mM
N-アセチル-D-ガラクトサミン	+	0.1-1mM
N-アセチル-D-マンノサミン	+	0.1-1mM
アデニン	+	0.1-1mM
アデノシン	+	0.1-1mM
アラントイン		0.1-1mM
Ala-Glu		0.1-1mM

* 18時間の時点で、ネガティブコントロールよりも0.1 OD単位以上高める
【0080】

製剤

本明細書では、一部の態様では、本明細書で開示するヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の少なくとも1つの株を含む組成物を提供し、当該組成物は、その必要がある対象に対する投与のために製剤される。一般的に、対象は、皮膚及び／または粘膜の局所病原微生物感染症に罹患しているヒトである。一部の実施形態では、組成物は、その必要がある対象に対する局所投与のために製剤される。一部の実施形態では、組成物は、対象の皮膚に対する局所投与のために製剤される。一部の実施形態では、

組成物は、対象の頭皮に対する局所投与のために製剤される。一部の実施形態では、組成物は、粘膜表面に対して適用するために製剤される。一部の実施形態では、組成物は、経口投与のために製剤される。一部の実施形態では、組成物は、経皮投与のために製剤される。一部の実施形態では、組成物は、注射投与のために製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、ゲル、軟膏、ローション、エマルジョン、ペースト、クリーム、泡剤、ムース、液体、灌水、ガレージ、スプレー剤、懸濁液、分散液、鼻スプレー剤及びエアロゾルから選択する製剤である。ある特定の実施形態では、製剤は、皮膚に対する効果的な適用、被覆及び接着のための所望の形態及び所望の粘度、流動性またはその他の物理的または化学的特性を提供するための1つ以上の賦形剤を含む。

【0081】

ある特定の実施形態では、本発明のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、乾燥または脱水される。乾燥は、標準的な実施方法で達成することができ、凍結乾燥 (lyophilization)、噴霧乾燥、または凍結乾燥 (freeze drying) などの方法から選択することができる。乾燥したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を再水和すると、少なくとも20%の生菌、少なくとも30%、少なくとも50%の生菌が生成される。

【0082】

本明細書で開示する組成物は、室温で、少なくとも30日間、少なくとも30%生存可能な組成物である。少なくとも30、60、90、120、150、180、または少なくとも360日間にわたって、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも50%生存可能である組成物も開示する。

【0083】

一部の実施形態では、組成物は、医薬組成物である。一部の実施形態では、組成物は、合成組成物である。一部の実施形態では、組成物は、化粧品組成物である。一部の実施形態では、組成物は、プロバイオティクス組成物である。

【0084】

本明細書で開示する組成物は、保存期間、適用、皮膚浸透性、及び治療効果のいずれか1つ以上を改善するための1つ以上の賦形剤を含む製剤で提示し得る。一部の実施形態では、賦形剤は、保存期間、適用、皮膚浸透、及び治療効果のいずれか1つ以上を改善するために必要である。

【0085】

本明細書で開示する組成物は、局所剤形であり得、当該局所剤形は、皮膚、爪甲、毛髪、及び／または粘膜などの表面に対する適用を容易にし得る。表面は、対象と接触する表面であり得る。

【0086】

特定の実施形態では、本明細書に記載する *Janthinobacterium* プロバイオティクス組成物は、経口摂取のために製剤される。経口摂取形態は、丸剤、錠剤、カプセル、ペースト、液体懸濁剤、コロイド、あるいはキャンディー、チューズ、ヨーグルト、ミルク、コテージチーズまたは非乳製品をベースとした代替物またはラクトース還元代替物などの様々な食品と混合したものであり得る。製剤は、食用組成物の風味、匂い、または食感を改善する、さらなる非活性成分を含み得る。製剤は、結合剤、カプセル化フィルム、または保存期間及び生物学的利用可能性を維持する賦形剤も含み得る。

【0087】

エマルジョンは、第2の液体全体に小さな小球に分布した1つの液体の調製物として説明され得る。一部の実施形態では、分散液は不連続相であり、分散媒体は連続相である。油が分散液であり、水溶液が連続相であれば、それは水中油型エマルジョンとして知られており、水または水溶液が分散相であり、油または油性物質が連続相であるものは、油中水型エマルジョンとして知られている。油相は、少なくとも一部はHFA推進剤などの推進剤からなり得る。油相及び水相の一方または両方は、1つ以上の界面活性剤、乳化剤、乳化安定剤、緩衝剤、及びその他の賦形剤を含み得る。好ましい賦形剤として、界面活性剤

10

20

30

40

50

、特に、非イオン性界面活性剤；乳化剤、特に、乳化ワックス；及び、液体の不揮発性非水性材料、特に、プロピレングリコールなどのグリコール類がある。油相は、医薬承認を受けた他の油性の賦形剤を含み得る。例えば、ヒドロキシ化ヒマシ油またはゴマ油などの材料を、界面活性剤または乳化剤として油相で使用し得る。

【0088】

ローションは、低粘度から中粘度の液体製剤として説明され得る。ローションに、懸濁剤及び分散剤を使用することで、分散媒に溶解することができる微粉末物質を含むことができる。あるいは、ローションは、ビヒクルと非混和性であり、通常は、乳化剤または他の適切な安定剤によって分散される液体物質を分散相として利用することができる。ある実施形態では、ローションは、100～1000センチストークスの粘度を有するエマルジョンの形態である。ローションの流動性により、広範な表面積に向けて迅速かつ均一に適用することが可能となる。ローションは、一般的には、皮膚上で乾燥され、それにより、皮膚の表面に薬用成分の薄い皮膜が残存することが意図される。

10

【0089】

クリームは、「水中油型」または「油中水型」のいずれかの粘性液体または半固体エマルジョンとして説明され得る。クリームは、乳化剤及び／またはその他の安定剤を含み得る。ある実施形態では、製剤は、1000センチストークス超の粘度、一般的には、20,000～50,000センチストークスの範囲の粘度を有するクリームの形態である。クリームは、一般的に広げやすく、除去しやすいので、軟膏よりも好まれることが多い。

20

【0090】

クリームとローションの基本的な違いは粘度であり、粘度は、製剤の調製のために使用する様々な油の量／使用と、水の割合に依存する。クリームは、一般的に、ローションよりも濃厚で、様々な用途があり得、皮膚に対する所望の効果に応じて、より多様な油／バターを使用することがよくある。クリーム製剤では、水性のものの割合は全体の約60～75％であり、油性のものの割合は全体の約20～30％であり、その他の割合は、乳化剤、防腐剤、添加剤であり、合計で100％となる。

【0091】

軟膏は、軟膏基剤と、本開示の任意の1つ以上の活性剤を含む半固体調製物として説明され得る。適切な軟膏基剤の例として、炭化水素基剤（例えば、ワセリン、白色ワセリン、黄色軟膏、及び鉱油）、吸収性基剤（親水性c、無水ラノリン、ラノリン、及びコールドクリーム）、水で除去可能な基剤（例えば、親水性軟膏）、及び水溶性基剤（例えば、ポリエチレングリコール軟膏）がある。ペーストは、一般的には、固形物の割合が高いという点で軟膏とは異なる。ペーストは、一般的には、同じ成分で調製した軟膏よりも吸収性が強く、べたつかない。

30

【0092】

ゲルは、液体ビヒクルにおいて小分子または大分子の分散液を含む半固体系として説明され得、液体ビヒクルに溶解または懸濁した増粘剤またはポリマー材料の作用を受けて半固体になる。液体は、親油性成分、水性成分、またはその両方を含み得る。一部のエマルジョンは、ゲルであるか、さもなければ、ゲル成分を含み得る。しかしながら、一部のゲルは、非混和性成分を均質化した混合物を含んでいないので、エマルジョンではない。適切なゲル化剤として、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースなどの修飾セルロース；カルボポールホモポリマー及びコポリマー；及びそれらの組み合わせがあるが、これらに限定されない。液体ビヒクルでの適切な溶媒として、ジグリコールモノエチルエーテル；プロピレングリコールなどのアルケングリコール類；ジメチルイソソルビド；イソプロピルアルコールやエタノールなどのアルコール類などがあるが、これらに限定されない。溶媒は、一般的に、薬物を溶解する能力に関して選択される。製剤の皮膚感触及び／または皮膚軟化性を改善するその他の添加剤も組み込まれ得る。そのような添加剤の例として、ミリスチン酸イソプロピル、酢酸エチル、C12-C15アルキル安息香酸塩、鉱油、スクアラン、シクロメチコン、カプリ／カプリルトリグリセリド、及びそれらの組み合わせがあるが、これらに限定されない。

40

50

【0093】

泡剤は、ガス状推進剤と組み合わせたエマルジョンとして説明され得る。ガス状推進剤は、主に、ハイドロフルオロアルカン（HFA）からなる。適切な推進剤として、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134a）、及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227）などのHFAがあるが、これらと、医療用途で承認されているか承認され得る他のHFAの混合物及び混和物は適切なものである。推進剤は、好ましくは、噴霧している間に可燃性または爆発性の蒸気を生成し得る炭化水素推進剤ガスではない。さらに、組成物は、好ましくは、使用している間に可燃性または爆発性の蒸気を生成する揮発性アルコールを含まない。

【0094】

皮膚軟化剤は、皮膚を軟化または状態を和らげる外用剤として説明され得、また一般に当該技術分野で公知であり、“Handbook of Pharmaceutical Excipients”, 4th Ed., Pharmaceutical Press, 2003などの概要に記載がされている。ある特定の実施形態では、皮膚軟化剤は、アーモンド油、ヒマシ油、セラトニア抽出物、セトステアロイルアルコール、セチルアルコール、セチルエステルワックス、コレステロール、綿実油、シクロメチコン、ステアリン酸エチレングリコールパルミト、グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラノリン、レシチン、軽質鉱油、中鎖トリグリセリド、鉱油及びラノリンアルコール、ワセリン、ワセリン及びラノリンアルコール、大豆油、デンプン、ステアリンアルコール、ヒマワリ油、キシリトール及びそれらの組み合わせである。ある実施形態では、皮膚軟化剤は、ステアリン酸エチルヘキシル及びパルミチン酸エチルヘキシルである。

【0095】

界面活性物質とは、表面張力を低下させ、それにより、生成物の乳化性、発泡性、分散性、拡散性、及び湿潤性を高める界面活性剤である。ある特定の実施形態では、適切な非イオン性界面活性剤として、乳化ワックス、モノオレイン酸グリセリル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリソルベート、ソルビタンエステル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、シクロデキストリン、モノステアリン酸グリセリン、ポロキサマー、ポビドン及びそれらの組み合わせがある。ある実施形態では、非イオン性界面活性剤は、ステアリンアルコールである。

【0096】

乳化剤は、ある液体が、別の液体において懸濁することを促して、油と水の安定した混合物またはエマルジョンを形成させる界面活性物質である。ある特定の実施形態では、乳化剤は、金属石鹸、ある特定の動物油及び植物油、ならびに様々な極性化合物である。適切な乳化剤として、アカシア、陰イオン乳化ワックス、ステアリン酸カルシウム、カルボマー、セトステアリンアルコール、セチルアルコール、コレステロール、ジエタノールアミン、パルミトステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリル、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、含水ラノリン、ラノリンアルコール、レシチン、中鎖トリグリセリド、メチルセルロース、鉱油およびラノリンアルコール、一塩基性リン酸ナトリウム、モノエタノールアミン、非イオン性乳化ワックス、オレイン酸、ポロキサマー、ポロキサマー類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、アルギン酸プロピレングリコール、自己乳化性モノステアリン酸グリセリル、クエン酸ナトリウム二水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、ステアリン酸、ヒマワリ油、トラガカント、トリエタノールアミン、キサンタンガム及びそれらの組み合わせがある。ある実施形態では、乳化剤は、ステアリン酸グリセロールである。ある実施形態では、乳化剤は、グリセロールである。ある実施形態では、乳化剤は、グリセリンである。

【0097】

一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、対象の頭皮に対する適用に向けて製

10

20

30

40

50

剤される。一部の実施形態では、組成物は、シャンプー、コンディショナー、ムース、ゲル、及びスプレーから選択する製品での使用に向けて製剤される。そのような組成物は、脂漏性皮膚炎の治療に有用である。そのような組成物を用いた脂漏性皮膚炎の治療は、フケ及び乳痂から選択する症状を軽減し得る。しかしながら、本明細書で開示する組成物は、頭皮以外の身体他の領域での脂漏性皮膚炎を治療するために使用し得る。他の領域の例として、胸、胃、皮膚の皺、腕、脚、鼠径部、及び胸の下があるが、これらに限定されない。

【0098】

一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、緩衝剤を含んでおり、当該緩衝剤は、組成物のpHを制御する。好ましくは、緩衝剤は、組成物を、約4のpH～約7.5のpH、約4のpH～約7のpH、及び約5のpH～約7のpHに維持する。

10

【0099】

一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、所望の皮膚pHを提供する、または維持するように製剤される。一部の実施形態では、所望の皮膚pHは、約4.5～約6.5である。一部の実施形態では、所望の皮膚pHは、約5～約6である。一部の実施形態では、所望の皮膚pHは、約5.5である。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、皮膚pH調節剤と一緒に製剤される。pH調節剤の例として、サリチル酸、グリコール酸、トリクロロ酢酸、アゼイル酸、乳酸、アスパラギン酸、塩酸塩、ステアリン酸、ステアリン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、リン酸尿素、及び酢酸トコフェリルがあるが、これらに限定されない。

20

【0100】

一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に提供するように製剤される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に曝露するように製剤される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に拡散するように製剤される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素が皮膚を通して拡散するように製剤される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に提供する医薬と一緒に製剤される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に提供する医薬と一緒に使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に提供する医薬を使用する前に使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、より多くの酸素を皮膚に提供する医薬を使用した後に使用される。皮膚に酸素を供給する医薬の例として、クロロフィルがあるが、これに限定されない。

30

【0101】

防腐剤を真菌や微生物の増殖を防ぐために使用することができる。適切な抗真菌剤及び抗菌剤として、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、及びチメロサルがあるが、これらに限定されない。ある実施形態では、真菌の増殖を予防する上で有効な防腐剤の濃度は、局所適用時に意図した組成物の目的に対する、当該組成物の有効性に影響を与えないように選択される。

40

【0102】

製剤での賦形剤は、意図する製剤のタイプに基づいて選択される。ある特定の実施形態では、賦形剤として、ゼラチン、カゼイン、レシチン、アカシアガム、コレステロール、トラガcant、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、

50

メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、糖類、及びデンプンがある。

【0103】

一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、グリセロールと一緒に製剤される。一部の事例では、組成物での細菌株がグリセロールを発酵させ、それにより、短鎖脂肪酸を生成する。短鎖脂肪酸の例として、酢酸、乳酸、及びプロピオン酸があるが、これらに限定されない。一部の事例では、グリセロールの存在下で増殖したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、ピオラセインまたは1つ以上の抗菌代謝産物の生成を促す。

10

【0104】

浸透促進剤は、皮膚全体、特に角膜層全体への医薬の経皮送達を促すために頻繁に使用されている。一部の浸透促進剤は、皮膚刺激、皮膚毒性、皮膚アレルギーを引き起こす。しかしながら、一般的に広く使用されている浸透促進剤として、尿素、(カルボニルジアミド)、イミド尿素、N、N-ジエチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジン、1-ドデカル-アザシクロフェブタン-2-オン、チオグリニン酸カルシウム、2-ピロリジン、N、N-ジエチル-m-トルアミド、オレイン酸と、オレイン酸メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ビニル及びグリセリルなどのそのエステル誘導体、ソルビタンエステル、例えば、モノラウリン酸ソルビタン、及びモノオレイン酸ソルビタンなど、その他の脂肪酸エステル、例えば、ラウリン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、モノラウリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸プロピレングリコールなど、及び非イオン性洗浄剤、例えば、BRIJ (登録商標) 76 (ステアрилポリ(10)オキシエチレンエーテル)、BRIJ (登録商標) 78 (ステアрилポリ(20)オキシエチレンエーテル)、BRIJ (登録商標) 96 (オレイルポリ(10)オキシエチレンエーテル)、及びBRIJ (登録商標) 721 (ステアрилポリ(21)オキシエチレンエーテル) (ICI Americas Inc. Corp.) などがある。

20

【0105】

組成物は、*Janthinobacterium* プロバイオティクス組成物を特定の濃度で含むように製剤することができる。例えば、組成物は、微生物を有効量で送達し得る量のプロバイオティクスを含むことができる。ある特定の実施形態では、送達するプロバイオティクスの量は、少なくとも 1×10^3 、 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 、 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} CFU/単位用量である。組成物は、組成物の総重量に対して、少なくとも約0.0001重量% (乾燥重量で表している)、約0.0001重量%~約99重量%、約0.001重量%~約90重量%、約0.01重量%~約80重量%、及び約0.1重量%~約70重量%の割合で *Janthinobacterium* プロバイオティクスを使用して製剤され得る。一般的に、局所投与を意図した組成物は、少なくとも 1×10^3 、 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 、 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 個の微生物/担体のグラム数、または不活性微生物または死滅微生物、または細菌画分、または生成した代謝産物について計算した同等の用量で微生物を含む。

30

40

【0106】

本明細書で開示する微生物は、単位用量あたり、少なくとも約 1×10^2 CFU~約 1×10^{20} CFU の有効量で送達し得る。局所投与する必要がある特定の事例の組成物では、それぞれの細菌株の濃度及び/または対応する画分及び/または代謝産物を、約 1×10^5 ~約 1×10^{12} CFU/用量の範囲の用量 (細菌等価物として表している) に対応するように調整することができる。

【0107】

本明細書で開示する局所適用のための組成物は、一般的には、約 1×10^2 ~約 1×1

50

$0 \sim 1.5 \text{ CFU/g}$ 、約 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^{12} \text{ CFU/g}$ 、または約 $1 \times 10^6 \sim 10^{12} \text{ CFU/g}$ の細菌を含む。

【0108】

ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、皮膚の平方 cm あたり少なくとも 10^6 個の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり少なくとも 10^7 個の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり少なくとも 10^8 個の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり少なくとも 10^9 個の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり 10^9 個未満の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり 10^8 個未満の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり約 $10^7 \sim 10^8$ 個の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり約 10^6 個と、皮膚の平方 cm あたり約 10^{10} 個との間の個数の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり約 10^6 個と、皮膚の平方 cm あたり約 10^9 個との間の個数の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり約 10^7 個と、皮膚の平方 cm あたり約 10^{10} 個との間の個数の微生物を送達するように製剤される。ある特定の実施形態では、組成物は、皮膚の平方 cm あたり約 10^7 個と、皮膚の平方 cm あたり約 10^9 個との間の個数の微生物を送達するように製剤される。

10

20

30

40

50

【0109】

ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、約 10^5 個の微生物/ミリリットル $\sim$ 約 10^{12} 個の微生物/ミリリットルの濃度で製剤される。ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、 10^6 個の微生物/ミリリットルの濃度で製剤される。ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、 10^7 個の微生物/ミリリットルの濃度で製剤される。ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、 10^8 個の微生物/ミリリットルの濃度で製剤される。ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、 10^9 個の微生物/ミリリットルの濃度で製剤される。ある特定の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、 10^{10} 個の微生物/ミリリットルの濃度で製剤される。

【0110】

特定の実施形態では、本明細書で開示する局所または経口使用のための組成物は、生物学的安定性化合物を含み、同化合物として、トレハロース、マンノース、フルクトース、グルコース、スクロース、ラクトース、ラフィノース、スタキオース、メレジトース、デキストラン、及び糖アルコールなどの炭水化物；及び/またはグリセロール、ウシ血清不含培地（例えば、トリプシン大豆培養液）、ホエータンパク質、NaCl、リン酸緩衝剤、 $MgCl_2$ 、凍結乾燥細菌、またはその他の不活性/死滅細菌などの凍結保存剤があるが、これらに限定されない。

【0111】

製剤した後に、本明細書で開示する組成物は、利用者が送達及び使用する上で好適な方法でパッケージングされ得る。ある実施形態では、組成物を、適切なディスペンサーに入れ、利用者に向けて出荷する。最終容器の例として、ポンプボトル、スクイズボトル、ジャー、チューブ、カプセル、またはバイアルがある。

【0112】

一部の実施形態では、本明細書で開示する組成物を、パッケージングの前にアプリケーションに加えることができる。アプリケーションの例として、綿パッド、ポリエステルパッド、Q-チップ、スポンジ、及びブラシがあるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、アプリケーションを、パッケージに入れ込む。パッケージの例として、袋及び金属箔ま

たはワックスで裏打ちした紙製パッケージがあるが、これらに限定されない。パッケージの内部を無菌とし得る。一部の実施形態では、パッケージ内の空気を、密封する前に真空で除去する。一部の実施形態では、パッケージを熱融着する。一部の実施形態では、パッケージを接着剤で密封する。

【0113】

別の実施形態では、本明細書で開示する組成物は、皮膚に適用する前に再構成するために、凍結乾燥 (lyophilized)、凍結乾燥 (freeze dried)、または噴霧乾燥して脱水または乾燥される。ある実施形態では、1つ以上の賦形剤、例えば、グリセロールまたはその他の糖アルコールなどを使用して、凍結乾燥 (lyophilization)、凍結乾燥 (freeze drying)、または噴霧乾燥を行って、
10 選択した、形質転換した、または遺伝子操作した細菌の寿命を改善する。ある実施形態では、製剤組成物は、トレハロース (α -D-グルコピラノシル-1, 1- α -D-グルコピラノシド) を含まない。一部の実施形態では、組成物を凍結させる必要はない。

【0114】

本明細書で開示する組成物は、1つ以上の容器にパッケージングされ得る。例えば、単一のボトル、チューブ、容器、またはカプセルを、2つの等しい部分、または、2つの等しくない部分に分割して、一方の部分が、それらのパックされる形態 (乾燥、凍結乾燥 (freeze dried) など) で細菌を含み、他方の部分が、液体またはゲルとすることが可能な活性化材料を含み得る。単一のボトルまたは容器を、利用者が容器に対して単一の力を加えることで、2つの容器部分の内容物の全部または一部を分注でき、選択した
20 形質転換した、または遺伝子操作した細菌、及び活性化材料を、皮膚またはその他の表面に分注するようにデザインすることができる。キットは、2つ以上の容器を含み、一方の容器には、選択した、形質転換した、または遺伝子操作した細菌の集団 (複数可) が入れられており、かつ他方には、選択した、形質転換した、または遺伝子操作した細菌の集団と混合するための製剤を入れておく形態にもし得る。別の事例では、2つ以上の容器は、選択した、形質転換した、または遺伝子操作した細菌の集団が入れられている一方の容器、選択していない、形質転換していない、または遺伝子操作していない天然の非病原性皮膚細菌が入れられている他方の容器、及び、選択した、形質転換した、または遺伝子操作した細菌の集団と混合するための製剤が入れられている第3の容器を含む。別の事例では、単一のボトルを構成する2つ以上の容器は、2つの別個のチューブに接続した1つの
30 ポンプを有しており、それぞれのチューブが、異なるチャンバーの排液を行う。キットは、石鹸、ボディウォッシュ、またはローション、ある特定の pH の保湿ローション、またはクリームなど、1つ以上の補足品も含み得る。別の実施形態では、補足品は、プロバイオティクスである。補足品は、元の産物の活性のために有用であり、かつ持続的効果のためにその活性を高める化合物を含み得る。別に企図されるパッケージングは、選択した、形質転換した、または遺伝子操作した細菌の集団を、細菌の活性化を許容する包帯／フィルム第2の層と組み合わせる包帯またはフィルム上の層として維持し、任意に、繁殖／増殖要因も制限し得るパッケージングである。別の実施形態では、細菌の活性状態を保ったままで、最終産物を冷蔵保存する。別の実施形態では、細菌を、水溶性セルロースの小さなビーズに保存する。ビーズは、日焼け止め、保湿剤、ボディウォッシュ、石鹸など、
40 任意の溶液において混合することができる。

【0115】

本明細書では、水性製剤中にヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を含む、局所適用のための *Janthinobacterium* プロバイオティクス組成物を開示する。一部の実施形態では、プロバイオティクス組成物を、皮膚に適用するために製剤する。一部の実施形態では、プロバイオティクス組成物を、粘膜に適用するために製剤する。

【0116】

一部の実施形態では、*Janthinobacterium* プロバイオティクス組成物は、1つ以上のさらなる活性剤と一緒に製剤される。プロバイオティクス組成物は、組み合

10

20

30

40

50

わせについての記載欄で詳述している通り、1つ以上のさらなる抗菌剤と一緒に製剤することができる。簡潔に説明すると、さらなる抗菌剤は、抗真菌剤、抗菌剤、抗寄生虫剤、またはこれらの薬剤のいずれかの組み合わせであることができる。

【0117】

一部の実施形態では、*Janthinobacterium* プロバイオティクス組成物は、掻痒感、疼痛、変色またはその他の望ましくない効果を抑制する薬剤など、さらなる効能をもたらす1つ以上のさらなる活性薬剤と一緒に製剤される。

【0118】

一部の実施形態では、*Janthinobacterium* プロバイオティクス組成物は、さらなる微生物をさらに含む。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも2つ、3つ、または4つの別個のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を含み、少なくとも1つは、ヒト宿主に由来する。一部の実施形態では、*Janthinobacterium* プロバイオティクスは、*Lactobacillus* 種または *Lactococcus* 種をさらに含む。一部の実施形態では、*Janthinobacterium* プロバイオティクスは、ヒトの皮膚でよく認められる良性または有益である真菌株、または *Propionibacterium* の良性株または有用株をさらに含む。

【0119】

一部の実施形態では、本発明によるエマルジョン組成物の形態の *Janthinobacterium* 化粧品組成物が、特に効果的である。この事例では、エマルジョンは、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、水中油中水型エマルジョン、または油中水中油型エマルジョンの形態とし得る。あるいは、本発明の化粧品組成物は、非水性組成物の形態でも使用し得る。非水性組成物の形態の例は、固体、半固体、圧縮体、ムース、粉末及び棒状の形態である。本発明では、「非水性組成物」は、水を配合していない組成物のことを指す。

【0120】

本発明のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 組成物は、併用療法モードにおいて、抗菌剤、プロバイオティクス、ポストバイオティクス、及びプレバイオティクスなどのその他の医薬と一緒に投与することができる。投与は、数時間または数日の期間にわたって順次に、または同時に行うことができる。

【0121】

ある実施形態では、細菌組成物は、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤及び抗寄生虫剤を含む1つ以上の抗微生物剤とともに併用療法に含められる。

【0122】

抗菌剤として、セファロスポリン系抗生物質（セファレキシン、セフロキシム、セファドロキシム、セファゾリン、セファロチン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、及びセフトピプロール）；フルオロキノロン系抗生物質（シプロ、Levofloxacin、フロキシム、テキン、アベロックス、及びノルフロキサシン）；テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、及びドキシサイクリン）；ペニシリン系抗生物質（アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリンV、ジクロキサシリン、カルペニシリン、バンコマイシン、及びメチシリン）；及びカルバペネム系抗生物質（エルタペネム、ドリペネム、イミペネム／シラスタチン、及びメロペネム）を含むことができる。

【0123】

抗ウイルス剤として、Abacavir、Acyclovir、Adefovir、Amprenavir、Atazanavir、Cidofovir、Darunavir、Delavirdine、Didanosine、Docosanol、Efavirenz、Elvitegravir、Emtricitabine、Enfuvirtide、Etravirine、Famciclovir、Foscarnet、Fomivirsen、Ganciclovir、Indinavir、Idoxuridine、Lamivudine、Lopinavir Maraviroc、MK-2048、N

10

20

30

40

50

el finavir、Nevirapine、Penciclovir、Raltegravir、Rilpivirine、Ritonavir、Saquinavir、Stavudine、Tenofovir Trifluridine、Valaciclovir、Valganciclovir、Vidarabine、Ibacinabin、Amantadine、Osetamivir、Rimantidine、Tipranavir、Zalcitabine、Zanamivir及びZidovudineを含むことができる。

【0124】

抗真菌化合物の例として、ナタマイシン、リモシジン、フィリピン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン、及びハマイシンなどのポリエン系抗真菌剤；ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、及びチオコナゾールなどのイミダゾール系抗真菌剤；フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾール、及びアルバコナゾールなどのトリアゾール系抗真菌剤；アバファンギンなどのチアゾール系抗真菌剤；テルビナフメ、ナフチフメ、ブテナフメなどのアリルアミン系抗真菌剤；及びアニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギンなどのエキノカンジン系抗真菌剤があるが、これらに限定されない。抗真菌特性を有するその他の化合物として、ポリゴジアル、安息香酸、シクロピロックス、トルナフタート、ウンデシレン酸、フルシトシンまたは5-フルオロシトシン、グリセオフルビン、及びハロプロギンがあるが、これらに限定されない。

【0125】

ある実施形態では、細菌組成物は、1つ以上のコルチコステロイド、メサラジン、メサラミン、スルファサラジン、スルファサラジン誘導体、免疫抑制薬、シクロスポリンA、メルカプトプリン、アザチオプリン、プレドニゾン、メトトレキサート、抗ヒスタミン薬、グルココルチコイド、エピネフリン、セオフィリン、クロモリンナトリウム、抗ロイコトリエン薬、鼻炎用抗コリン作動剤、抗コリン作動性充血除去剤、肥満細胞安定剤、モノクローナル抗IgE抗体、ワクチン、及びそれらの組み合わせとともに併用療法に含められる。

【0126】

本明細書に記載する方法及び組成物は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* が産生する代謝産物に感受性を示す寄生微生物の増殖に起因する感染症を治療及び／または予防するために使用することができる。これらの微生物は、細菌、ウイルス、酵母、または真菌であることができる。

【0127】

ある実施形態では、感染症は、爪真菌症である。ある実施形態では、感染症は、足白癬である。ある実施形態では、感染症は、アトピー性皮膚炎である。ある実施形態では、感染症は、膿疱疹である。ある実施形態では、感染症は、皮膚または軟組織のものである。

【0128】

ある実施形態では、感染症は、皮膚糸状菌に起因するものである。ある実施形態では、感染症は、*Malassezia* 種に起因するものである。ある実施形態では、感染症は、*Trichophyton* 種に起因するものである。ある実施形態では、感染症は、*Staphylococcus* 種に起因するものである。ある実施形態では、感染症は、*Trichophyton rubrum* に起因するものである。ある実施形態では、感染症は、*Staphylococcus aureus* に起因するものである。ある実施形態では、感染症は、グラム陽性菌に起因するものである。

【0129】

本発明の組成物を投与する前に、対象または患者が、任意に、細菌組成物の投与を受けるために皮膚を処置するための前処理プロトコルを設け得る。ある特定の実施形態では、非常に強力な病原体による急性感染症に患者が罹患している場合などでは、前処理プロトコ

ルが推奨される。他の実施形態では、感染を引き起こす病原体がさほど強力でない場合、または治療には成功したが、感染が再発し得ると医師が懸念を示す急性感染に患者が罹患している場合などでは、前処理プロトコルは完全に任意である。これらの事例では、前処理プロトコルは、患者の微生物叢に細菌組成物が影響を及ぼす能力を高め得る。

【0130】

微生物生態系の投与に向けて患者の準備を整える方法の1つとして、少なくとも1つの抗生物質または抗真菌剤を投与することができ、これにより、患者の微生物を改変し得る。これは、経口または局所的に適用し得る。

【0131】

感染症の治療のために患者に抗生物質が投与されてる場合、または特定の前処理プロトコルの一部として患者に抗生物質を投与されている場合、ある実施形態では、細菌組成物を投与する前に、皮膚での抗生物質の濃度を実質的に下げるのに十分な時間の間は、抗生物質を停止する。ある実施形態では、抗生物質は、細菌組成物を投与する1、2、または3日前に中止し得る。ある実施形態では、抗生物質は、細菌組成物を投与する3、4、5、6、または7抗生物質半減期前に中止し得る。別の実施形態では、抗生物質として、細菌組成物の成分が、皮膚における抗生物質の濃度よりも高いMIC50を示すものを選択し得る。

【0132】

細菌組成物または組成物の要素のMIC50は、当該技術分野で周知の方法によって決定することができる(Reller et al., Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices, Clinical Infectious Diseases 49(11):1749-1755 (2009))。そのような実施形態では、抗生物質の投与と細菌組成物の投与との間に追加の時間を設ける必要はない。前処理プロトコルが急性感染症の治療の一部である場合、感染症が抗生物質に感受性を示すが、細菌組成物での成分が抗生物質に感受性を示さない抗生物質を選択し得る。

【0133】

一部の実施形態では、Janthinobacteriumプロバイオティクス組成物を適用する前に、対象の皮膚を洗剤物質で前処理して、皮膚病原体の量を減らす。

【0134】

一部の実施形態では、Janthinobacteriumプロバイオティクスは、有用な代謝産物の産生を増加させる物質で前処理する。一部の実施形態では、プロバイオティクスを、プレバイオティクスの存在下でインキュベーションして、グリセロールまたはトリプトファンなどのビオラセインの産生を増加させる。

【0135】

製造方法

医薬組成物、製造物、及び組成物を含む食品または家庭用製品など、本明細書に記載する組成物のいずれもが、任意の形態、例えば、溶液または懸濁液などの水性形態、粉末形態または凍結乾燥形態で半固体形態に埋設させた細菌株を含み得る。一部の実施形態では、組成物または細菌株の組成物が凍結乾燥される。一部の実施形態では、細菌株の組成物の一部が凍結乾燥される。組成物、特に細菌を含む組成物を凍結乾燥する方法は、当該技術分野で周知である。例えば、参照により、それらの全内容を本明細書で援用する、米国特許第3,261,761、4,205,132、PCT公開公報WO2014/029578及びWO2012/098358を参照されたい。細菌は、組み合わせて凍結乾燥し得る、及び／または細菌は、別々に凍結乾燥し、投与前に組み合わせられ得る。細菌株は、その他の細菌株と組み合わせる前に医薬賦形剤と組み合わせ得る、または複数の凍結乾燥細菌を、凍結乾燥形態の間に組み合わせておき、一旦組み合わせ得た細菌の混合物は、続けて、医薬賦形剤と組み合わせられ得る。一部の実施形態では、細菌株を、凍結乾燥固形物とする。一部の実施形態では、1つ以上の細菌株を含む組成物は、凍結乾燥固形物

である。

【0136】

細菌株の組成物は、当該技術分野で周知の発酵技術を使用して製造することができる。一部の実施形態では、有効成分は、嫌気性細菌種の急速な増殖を促すことができる嫌気性発酵槽を使用して製造される。嫌気性発酵槽は、例えば、攪拌槽型反応器またはディスポーザブルウェーブバイオリアクターであり得る。BL培地やEG培地などの培地、または動物成分を含んでいないこれらの培地の同様のバージョンを使用して、細菌種の増殖を促すことができる。細菌産物は、遠心分離及び濾過などの従来技術によって、発酵培地から精製及び濃縮することができ、また、任意に、当該技術分野で周知の技術によって乾燥及び凍結乾燥することができる。

10

【0137】

一部の実施形態では、細菌株の組成物は、医薬組成物として投与するために製剤され得る。本明細書で使用する「医薬組成物」という用語は、少なくとも1つの有効成分、例えば、本明細書に記載する2つ以上のあらゆる精製細菌株などと、1つ以上の医薬として許容可能な賦形剤を含み得る1つ以上の不活性成分とを、混合して、または組み合わせて得る生産物のことを意味する。

【0138】

「許容可能な」賦形剤とは、有効成分に対して適合性を示さなければならず、かつ投与を受ける対象に有害でない賦形剤のことを指す。一部の実施形態では、医薬として許容可能な賦形剤は、組成物の意図した投与経路に基づいて選択され、例えば、経口または経鼻投与のための組成物は、直腸投与のための組成物とは異なる医薬として許容可能な賦形剤を含み得る。賦形剤の例として、滅菌水、生理食塩水、溶媒、基材、乳化剤、懸濁化剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、芳香剤、賦形剤、ビヒクル、防腐剤、結合剤、希釈剤、等張性調整剤、鎮静剤、増量剤、崩壊剤、緩衝剤、コーティング剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、増粘剤、及び可溶化剤がある。

20

【0139】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野で周知であり、かつ日常的に利用される方法に従って調製することができる（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. 20th ed. 2000を参照されたい）。本明細書に記載する医薬組成物は、凍結乾燥製剤または水溶液の形態の任意の担体または安定剤をさらに含み得る。許容可能な賦形剤、担体、または安定剤として、例えば、緩衝剤、抗酸化剤、防腐剤、ポリマー、キレート試薬、及び／または界面活性剤を含み得る。医薬組成物は、好ましくは、GMP条件下で製造される。医薬組成物は、例えば、カプセル、錠剤、丸剤、サシェ、液体、粉末、顆粒、細粒、フィルムコーティング製剤、ペレット、トローチ、舌下製剤、チュアブル、バツカル剤、ペースト、シロップ、懸濁液、エリキシル剤、エマルジョン、塗布剤、軟膏、プラスター、ハップ、経皮吸収システム、ローション、吸入剤、エアロゾル、注射剤、坐剤などの形態で、経口、経鼻または非経口的に使用することができる。

30

【0140】

製造物

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、製造物、例えば、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* またはポストバイオティクス、または溶解物、またはヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の代謝産物を含浸させた物質に製剤される。

40

【0141】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、生地 (cloth) に付随する。一般的に、生地とは、衣服用に適した柔軟な材料であって、例えば、十分な材料強度を有しており、着用者の日常の動作に耐える材料のことを指している。生地は、繊維状、織物、または編み物にすることができる；生地は、天然に存在する材料または合成材料で作ることができる。生地材料の例として、綿、亜麻、羊

50

毛、ラミー、絹、デニム、皮革、ナイロン、ポリエステル、及びスパンデックス、及びそれらを混ぜ合わせたものがある。

【0142】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、紡糸 (yarn) に付随する。一般的に、紡糸は、編み物や織り物に適した、長く、細く紡いだ柔軟な素材のことを指す。例えば、紡糸は、羊毛、綿、ポリエステル、及びそれらを混ぜ合わせたものから作ることができる。

【0143】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、撚糸 (thread) に付随する。一般的に、撚糸は、縫製に適した、長く、細く紡いだ柔軟な素材のことを指す。撚糸の直径は、一般的に、紡糸の直径よりも小さい。例えば、撚糸は、綿、ポリエステル、ナイロン、絹、及びそれらを混ぜ合わせたものから作ることができる。

【0144】

例えば、靴、靴の中敷き、パジャマ、スニーカー、ベルト、帽子、シャツ、下着、運動着、ヘルメット、タオル、手袋、靴下、包帯などの衣類も、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* で処理され得る。シーツ、枕、枕カバー、毛布などの寝具も、*Janthinobacterium* で処理され得る。一部の実施形態では、一定期間は洗浄ができない皮膚の領域も、*Janthinobacterium* と接触させ得る。例えば、治療プロセスの間に負傷した手足を固定する整形外科用ギプスで囲まれた皮膚、及び傷口などを適切に治療するために乾燥状態を保つ必要がある負傷箇所近傍の領域を、*Janthinobacterium* と接触させることは効果的であり得る。

【0145】

一部の態様では、本開示は、本明細書に記載するヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を含むウェアラブル物品を提供する。ウェアラブル物品は、歩行を妨げない方法で、利用者の身体と密接に付随することができる軽量の物品であり得る。ウェアラブル製品の例として、腕時計、リストバンド、ヘッドバンド、ヘアゴム、ヘアネット、シャワーキャップ、帽子、ヘアピース、ジュエリーなどがある。本明細書に記載するヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を含むウェアラブル物品は、例えば、皮膚障害の治療または予防、低濃度の亜硝酸塩に関連する疾患または病態の治療または予防、体臭の治療または予防、一酸化窒素を対象に供給する治療、または微生物の増殖を阻害する治療の1つ以上を提供する濃度で提供され得る。

【0146】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、毛髪への接触を意図した製品、例えば、ブラシ、
、シャンプー、コンディショナー、ヘッドバンド、ヘアゴム、ヘアネット、シャワーキャップ、帽子、及びヘアピースと関係する。おむつなどのヒト対象の表面に接触する物品は、本発明の *Janthinobacterium* が付随し得る。

【0147】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、それがなければヒト皮膚病原体の棲家として機能し得る家庭用品に付随する。一部の実施形態では、シャワーカーテン、バスマット、シャワーマット、または排水タイルに、*Janthinobacterium*、またはヒト由来の *Janthinobacterium lividum* のポストバイオティクス、または溶解物、または代謝産物を含浸させる。

【0148】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* は、家庭用洗剤、または、業務用洗剤、例えば、体育施設のシャワーを洗浄するための洗剤などに付随する。

【0149】

一部の実施形態では、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を含む品物がパッケージングされる。パッケージングは、品物を圧縮する役割を果たし得る、または、損傷、汚損、劣化から品物を保護し得る。パッケージングは、例えば、プラスチック、紙、段ボール、または木材を含み得る。一部の実施形態では、パッケージングは、細菌を通さない。一部の実施形態では、パッケージングは、酸素及び／または二酸化炭素を通す。

配列表

配列番号	説明	配列
1	JL001 16S rRNA 配列	CGGTTAAGCTACCTACTTCTGGTAAAACCCGCTCCCATGGTGT GACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGTATTCACCGCGA CATGCTGATCCGCGATTACTAGCGATTCCAACCTTCATGCAGTCG AGTTGCAGACTACAATCCGGACTACGATACACTTTCTGCGATTA GCTCCCCCTCGCGGGTTGGCGGCGCTCTGTATGTACCATTGTAT GACGTGTGAAGCCCTACCCATAAGGGCCATGAGGACTTGACGT CATCCCCACCTTCCTCCGGTTTGTACCCGGCAGTCTCATTAGAG TGCCCTTTCGTAGCAACTAATGACAAGGGTTGCGCTCGTTGCG GGACTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGACAGCCAT GCAGCACCTGTGTACTGGTTCTCTTTCGAGCACTCCCCAATCT CTCGGTGGATTCCAGCCATGTCAAGGGTAGGTAAGGTTTTTCG CGTTGCATCGAATTAATCCACATCATCCACCGCTTGTGCGGGTC CCCGTCAATTCTTTGAGTTTTAATCTTGCGACCGTACTCCCCA GGCGGTCTACTTCACGCGTTAGCTGCGTTACCAAGTCAATTAA GACCCGACAACCTAGTAGACATCGTTTAGGGCGTGGACTACCAG GGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGTGCATGAGCGT CAATCTTGACCCAGGGGGCTGCCTTCGCCATCGGTGTTCTCTCC ACATATCTACGCATTTCACTGCTACACGTGGAATTCTACCCCCC TCTGCCAGATTCTAGCCTTGCAGTCTCCAATGCAATCCCAGGT TGAGCCCGGGGATTTACATCAGACTTACAAAACCGCCTGCGC ACGCTTTACGCCCAGTAATTCCGATTAACGCTTGACCCCTACGT ATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTGCTTATTCTTC AGGTACCGTCATTAGCAAGAGATATTAGCTCTCACCGTTTCTTC CCTGACAAAAGAGCTTTACAACCCGAAGGCCTTCTTCACTCAC GCGGCATTGCTGGATCAGGCTTTCGCCCATTGTCCAAAATTCC CCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGACCGTGTCTCAGTTCC AGTGTGGCTGGTCTGCTCTCAGACCAGCTACTGATCGATGCC TTGGTAGGCTTTTACCCTACCAACTAGCTAATCAGATATCGGCC GCTCCACGAGCATGAGGTCTTGCGATCCCCACTTTCATCCTTA GATCGTATGCGGTATTAGCGTAACCTTCGCTACGTTATCCCCCA CTCTAGGGTACGTTCCGATATATTACTACCCGTTGCGCACTCG CCACCAGAGCAAGCTCCGTGCTGCCGTTGCACTTGCATGTGTA AGGCATGCCGCCAGCGTTCAATCTGAGCCAGGATCAAACCTCT
2	JL002 16S rRNA 配列	AAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTT ACGACTTCACCCAGTCACGAATCCTACCGTGGTAAGCGCCCT CCTTGCGGTAAAGCTACCTACTTCTGGTAAAACCCGCTCCCATG GTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGTATTCAATC TCTCGAGGATTCCAGCCATGTCAAGGGTAGGTAAGGTTTTTCG CGTTGCATCGAATTAATCCACATCATCCACCGCTTGTGCGGGTC CCCGTCAATTCTTTGAGTTTTAATCTTGCGACCGTACTCCCCA GGCGGTCTACTTCACGCGTTAGCTGCGTTACCAAGTCAATTAA GACCCGACAACCTAGTAGACATCGTTTAGGGCGTGGACTACCAG GGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGTGCATGAGCGT

10

20

30

40

50

		CAATCTTGACCCAGGGGGCTGCCTTCGCCATCGGTGTTCTCTCC ACATATCTACGCATTTCACTGCTACACGTGGAATTCTACCCCCC TCTGCCAGATTCTAGCCTTGCAGTCTCCAATGCAATTTCCAGGT TGAGCCCGGGGATTTACATCAGACTTACAAAACCGCCTGCGC ACGCTTTACGCCCAGTAATTCCGATTACGCTTGACCCCTACGT ATTACGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTGCTTATTCTTC AGGTACCGTCATTAGCAAGAGATATTAGCTCTACCGTTTCTTC CCTGACAAAAGAGCTTTACAACCCGAAGGCCTTCTTCACTCAC GCGGCATTGCTGGATCAGGCTTTCGCCCATTGTCCAAAATTCC CCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGACCGTGTCTCAGTTCC AGTGTGGCTGGTCGTCCTCTCAGACCAGCTACTGATCGATGCC TTGGTAGGCTTTTACCCTACCAACTAGCTAATCAGATATCGGCC GCTCCACGAGCATGAGGTCTTGCATCCCCACTTTTCATCCTTA GATCGTATGCGGTATTAGCGTAACTTTCGCTACGTTATCCCCCA CTCTAGGGTACGTTCCGATATATTACTACCCGTTTCGCCACTCG CCACCAGAGCAAGCTCCGTGCTGCCGTTTCGACTTGCATGTGTA AGGCATGCCGCCAGCGTTCAATCTGAGCCAGGATCAAACCTCT	10
3	JL003 16S rRNA 配列	AAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTT ACGACTTCACCCCAGTCACGAATCCTACCGTGGTAAGCGCCCT CCTTGCGGTTAAGCTACCTACTTCTGGTAAAACCCGCTCCCATG GTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGTATTCAATC TCTCGAGGATTCCAGCCATGTCAAGGGTAGGTAAGGTTTTTCG CGTTGCATCGAATTAATCCACATCATCCACCGCTTGTGCGGGTC CCCGTCAATTCTTTGAGTTTTAATCTTGCAGCCGTACTCCCCA GGCGGTCTACTTCACGCGTTAGCTGCGTTACCAAGTCAATTAA GACCCGACAAGTAGTAGACATCGTTTAGGGCGTGGACTACCAG GGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGTGCATGAGCGT CAATCTTGACCCAGGGGGCTGCCTTCGCCATCGGTGTTCTCTCC ACATATCTACGCATTTCACTGCTACACGTGGAATTCTACCCCCC TCTGCCAGATTCTAGCCTTGCAGTCTCCAATGCAATTTCCAGGT TGAGCCCGGGGATTTACATCAGACTTACAAAACCGCCTGCGC ACGCTTTACGCCCAGTAATTCCGATTACGCTTGACCCCTACGT ATTACGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTGCTTATTCTTC AGGTACCGTCATTAGCAAGAGATATTAGCTCTACCGTTTCTTC CCTGACAAAAGAGCTTTACAACCCGAAGGCCTTCTTCACTCAC GCGGCATTGCTGGATCAGGCTTTCGCCCATTGTCCAAAATTCC CCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGACCGTGTCTCAGTTCC AGTGTGGCTGGTCGTCCTCTCAGACCAGCTACTGATCGATGCC TTGGTAGGCTTTTACCCTACCAACTAGCTAATCAGATATCGGCC GCTCCACGAGCATGAGGTCTTGCATCCCCACTTTTCATCCTTA GATCGTATGCGGTATTAGCGTAACTTTCGCTACGTTATCCCCCA CTCTAGGGTACGTTCCGATATATTACTACCCGTTTCGCCACTCG CCACCAGAGCAAGCTCCGTGCTGCCGTTTCGACTTGCATGTGTA AGGCATGCCGCCAGCGTTCAATCTGAGCCAGGATCAAACCTCT	20
		AAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTT ACGACTTCACCCCAGTCACGAATCCTACCGTGGTAAGCGCCCT CCTTGCGGTTAAGCTACCTACTTCTGGTAAAACCCGCTCCCATG GTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGTATTCAATC TCTCGAGGATTCCAGCCATGTCAAGGGTAGGTAAGGTTTTTCG CGTTGCATCGAATTAATCCACATCATCCACCGCTTGTGCGGGTC CCCGTCAATTCTTTGAGTTTTAATCTTGCAGCCGTACTCCCCA GGCGGTCTACTTCACGCGTTAGCTGCGTTACCAAGTCAATTAA GACCCGACAAGTAGTAGACATCGTTTAGGGCGTGGACTACCAG GGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGTGCATGAGCGT CAATCTTGACCCAGGGGGCTGCCTTCGCCATCGGTGTTCTCTCC ACATATCTACGCATTTCACTGCTACACGTGGAATTCTACCCCCC TCTGCCAGATTCTAGCCTTGCAGTCTCCAATGCAATTTCCAGGT TGAGCCCGGGGATTTACATCAGACTTACAAAACCGCCTGCGC ACGCTTTACGCCCAGTAATTCCGATTACGCTTGACCCCTACGT ATTACGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTGCTTATTCTTC AGGTACCGTCATTAGCAAGAGATATTAGCTCTACCGTTTCTTC CCTGACAAAAGAGCTTTACAACCCGAAGGCCTTCTTCACTCAC GCGGCATTGCTGGATCAGGCTTTCGCCCATTGTCCAAAATTCC CCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGACCGTGTCTCAGTTCC AGTGTGGCTGGTCGTCCTCTCAGACCAGCTACTGATCGATGCC TTGGTAGGCTTTTACCCTACCAACTAGCTAATCAGATATCGGCC GCTCCACGAGCATGAGGTCTTGCATCCCCACTTTTCATCCTTA GATCGTATGCGGTATTAGCGTAACTTTCGCTACGTTATCCCCCA CTCTAGGGTACGTTCCGATATATTACTACCCGTTTCGCCACTCG CCACCAGAGCAAGCTCCGTGCTGCCGTTTCGACTTGCATGTGTA AGGCATGCCGCCAGCGTTCAATCTGAGCCAGGATCAAACCTCT	30
4	JL004 16S rRNA 配列	AAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTT ACGACTTCACCCCAGTCACGAATCCTACCGTGGTAAGCGCCCT CCTTGCGGTTAAGCTACCTACTTCTGGTAAAACCCGCTCCCATG GTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGTATTCAAC	40

		GCGACATGCTGATCCGCGATTACTAGCGATTCCAACCTTCATGCA GTCGAGTTGCAGACTACAATCCGGACTACGATACTTTCTGC GATTAGCTCCCCCTCGCGGGTTGGCGGCGCTCTGTATGTACCAT TGTATGACGTGTGAAGCCCTACCCATAAGGGCCATGAGGACTT GACGTCATCCCCACCTTCTCTCCGTTTGTACACGGCAGTCTCA TTAGAGTGCCCTTTTCGTAGCAACTAATGACAAGGGTTGCGCTC GTTGCGGGACTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGA CAGCCATGCAGCACCTGTGTACTGGTTCTCTTTTCGAGCACTCC TCAATCTCTCGAGGATTCCAGCCATGTCAAGGGTAGGTAAGGT TTTTTCGCGTTGCATCGAATTAATCCACATCATCCACCGCTTGTG CGGGTCCCCGTCAATTCCCTTTGAGTTTTAATCTTGCGACCGTAC TCCCCAGGCGGTCTACTTCACGCGTTAGCTGCGTTACCAAGTC AATTAAGACCCGACAACCTAGTAGACATCGTTTAGGGCGTGGAC TACCAGGGTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGTGCAT GAGCGTCAATCTTGACCCAGGGGGCTGCCTTCGCCATCGGTGT TCCTCCACATATCTACGCATTTCACTGCTACACGTGGAATTCTA CCCCCTCTGCCAGATTCTAGCCTTGCAGTCTCCAATGCAATTC CCAGGTTGAGCCCGGGGATTTACATCAGACTTACAAAACCGC CTGCGCACGCTTTACGCCAGTAATTCCGATTAACGCTTGCAAC CTACGTATTACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGTGCTTA TTCTTCAGGTACCGTCATTAGCAAGAGATATTAGCTCTCACCGT TTCTTCCCTGACAAAAGAGCTTTACAACCCGAAGGCCCTTCTTC ACTCACGCGGCATTGCTGGATCAGGCTTTCGCCATTGTCCAA AATTCCCCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGACCGTGTCTC AGTTCCAGTGTGGCTGGTCGTCCTCTCAGACCAGCTACTGATC GATGCCTTGGTAGGCTTTTACCCTACCAACTAGCTAATCAGATA TCGGCCGCTCCACGAGCATGAGGTCTTGCGATCCCCACTTTC ATCCTTAGATCGTATGCGGTATTAGCGTAACCTTTCGCTACGTTAT CCCCACTCCAGGGTACGTTCCGATATATTACTACCCGTTTCGC CACTCGCCACCAGAGCAAGCTCCGTGCTGCCGTTTCGACTTGCA TGTGTAAGGCATGCCGCCAGCGTTCAATCTGAGCCAGGATCAA ACTCT	10
5	JL005 16S rRNA 配列	AAGGAGGTGATCCAGCCGCACCTTCCGATACGGCTACCTTGTT ACGACTTCACCCACAGTCACGAATCCTACCGTGGAAGCGCCCT CCTTACGGTTAAGCTACCTACTTCTGGTAAAACCCGCTCCCATG GTGTGACGGGCGGTGTGTACAAGACCCGGGAACGTATTCACC GCGACATGCTGATCCGCGATTACTAGCGATTCCAACCTTCATGCA GTCGAGTTGCAGACTACAATCCGGACTACGATACTTTCTGC GATTAGCTCCCCCTCGCGGGTTGGCGGCGCTCTGTATGTACCAT TGTATGACGTGTGAAGCCCTACCCATAAGGGCCATGAGGACTT GACGTCATCCCCACCTTCTCTCCGTTTGTACACGGCAGTCTCA TTAGAGTGCCCTTTTCGTAGCAACTAATGACAAGGGTTGCGCTC GTTGCGGGACTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGACGA CAGCCATGCAGCACCTGTGTACTGGTTCTCTTTTCGAGCACTCC CCAATCTCTCGAGGATTCCAGCCATGTCAAGGGTAGGTAAGGT TTTTTCGCGTTGCATCGAATTAATCCACATCATCCACCGCTTGTG CGGGTCCCCGTCAATTCCCTTTGAGTTTTAATCTTGCGACCGTAC TCCCCAGGCGGTCTACTTCACGCGTTAGCTGCGTTACCAAGTC	30
			40

40

40

50

対象の頭皮、前額部、鼻、肘前窩、手のひら、踵、及び足趾の間隙から収集した。

【0151】

農産物試料を農産物の直売所と農場で入手した。

【0152】

菌株の単離

ヒトの皮膚試料を、直接に処理をする、または、抗凍結剤としてDMSOを使用して-80℃で保存し、処理にあたって室温で解凍する、とのいずれかの処理を行った。皮膚試料は、100~300コロニー／プレートの範囲に希釈した後に、標準的な微生物処理業務に従って、1%グリセロールを補充したBHI及びR2A寒天プレートに播種した。プレートを、周囲温度で、3~5日間インキュベーションし、紫色の色素を含む細菌コロニーを視覚的に確認した。

10

【0153】

農産物試料を、最初にエタノールワイプスで手短に洗浄した一對のはさみを使用して小さな断片に切り刻んだ。細かく刻んだ約50グラムの断片を、20~30個の滅菌5mmガラスビーズを事前に充填した50ml Falconチューブ内で、10mlの滅菌1×PBS緩衝剤と混合し、最高速度で、5分間、ボルテックスした。ボルテックスした後に、植物の残骸が底に沈下するまで、チューブを、5~10分間静置した。この混合物を、40μmの細胞濾過器に通した。濾過した液体の100μlを、100~300コロニー／プレートの範囲に希釈した後に、1%グリセロールを補充したBHI及びR2Aプレートに播種した。プレートを、周囲温度で、3~5日間インキュベーションし、紫色の色素を含む細菌コロニーを視覚的に確認した。

20

【0154】

*Janthinobacterium lividum*株の分子同定

すべての紫色のコロニーを、継代培養によって精製し、16S rRNA配列決定を行って、*Janthinobacterium lividum*株であると確認した。精製した紫色のコロニーからDNAを抽出し、標準の27F/1492Rプライマーペアを使用したサーマルサイクラーを使用して増幅した。Sanger配列決定に供する前に、PCR産物を、E-ゲルで確認した。取得した配列をNCBIデータベースで検索して分類学的情報を決定した。

30

【0155】

結果、解釈、及び結論

35名の対象から約700の皮膚試料を収集した。2名の個別の対象に由来する2つの試料は、それぞれ、1つと50個超の紫色のコロニーを形成した(図1)。1つの紫色のコロニーを踵の試料が入ったR2Aプレートで単離し、*Janthinobacterium lividum*として確認した(図1、パネルA)。別の前額部の試料では、BHI寒天プレート上に50個超の紫色のコロニーを得た(図1、パネルB)。分子同定は、無作為に選択した5つの紫色のコロニーが、すべて*Janthinobacterium lividum*であることを示した。

【0156】

大根、ニンニク、ほうれん草、バジル、ビート、アスパラガス、チャイブ、トマト、スイスチャード、レタス、コショウなど、幾つかの農産物試料の稚苗を処理した。例えば、大根の試料では、3つの紫色のコロニーを分離した(図1、パネルC)。

40

【0157】

7.2. 実施例2：遺伝学的試験

概要

ヒト皮膚上における*Janthinobacterium lividum*の存在率を調査するために、42名の健康な若年成人から収集した約700個の皮膚微生物叢試料を、定量PCR(qPCR)アッセイでスクリーニングした。加えて、9名の健康な若年成人から収集した約156個の皮膚微生物叢試料に関して、ショットガン配列決定を行った。結果は、qPCRでは、対象の19%が、当該対象の皮膚に*Janthinobacte*

50

*Janthinobacterium lividum*が存在していること、ショットガン配列決定によって、9名の対象全員が、当該対象の皮膚に*Janthinobacterium lividum*が存在していることを示した。ショットガン配列決定分析は、*Janthinobacterium lividum*を、複数の解剖学的部位、及び複数の試料収集箇所から検出したことを示しており、このことは、*Janthinobacterium lividum*を、土壌、両生類、及び植物において同定されていることに加えて、ヒトの皮膚に遍在していることも示している。

【0158】

本明細書に開示する*Janthinobacterium lividum*株、ならびに、公開されたゲノム配列を有する株の遺伝子分析及び分子進化試験は、*Janthinobacterium lividum*株が、少なくとも4つの異なるサブグループに分類されており、それぞれのサブグループが、土壌、植物、両生類、及びヒトの皮膚を含む様々な供給源から単離した*Janthinobacterium lividum*株からなることを示した。

【0159】

材料及び方法

ヒト皮膚微生物叢試料由来の*Janthinobacterium lividum*のqPCRスクリーニング

*Janthinobacterium lividum*の分子スクリーニングを、Sensifast SYBR No-ROXキット (BioLine) を使用して、10 µLの反応で、CFXリアルタイムPCR検出システム (BioRad) によって、指示に従って、2回行った。スクリーニングは、*Janthinobacterium*特異的 (*Janthino2F2*、GCACGGGAAGTGACCAAAAAA及び*Janthino2R2*、ACATGGGAGACTTGGGGCTTTG) 及びピオラセイン特異的 (*JlivF*、TACCACGAATTGCTGTGCGCAGTTTG及び*JlivR*、ACACGCTCCAGGTATACGTCTTCA) である2つのセットのプライマーペアを使用して、連続して行った。

【0160】

全ゲノムショットガン配列決定とゲノム配列アセンブリ

それぞれの*Janthinobacterium lividum*株のショットガン配列ライブラリを、Illumina社製のNextera Flexキットを使用して、指示に従って生成した。ショットガンライブラリを、HiSeq Xプラットフォームでプール及び配列決定した。配列決定の読み取りを、自動的に個々のFASTAファイルに逆多重化し、DermBionfのバイオインフォマティクス分析パイプラインを実行して、除去した配列決定の読み取りから構築したゲノムを生成した。

【0161】

*Janthinobacterium lividum*株のヌクレオチドレベルでのゲノム類似性

5つの*Janthinobacterium lividum*株 (*JL001*、*JL002*、*JL004*、*JL005*、及び*JL007*) のゲノム配列を、幾つかの公開された*Janthinobacterium lividum*ゲノムとともに、Average Nucleotide Identify (ANI、<https://img.jgi.doe.gov/docs/docs/ANI.pdf>) 分析に供して、類似性と遺伝的多様性を決定した。

【0162】

*Janthinobacterium lividum*ゲノム配列の系統発生的分析

本明細書に記載する*Janthinobacterium lividum*株、及び公開されたゲノム配列を有する株を含む*Janthinobacterium lividum*株の系統発生的関係を、RAxMLパッケージを使用して、指示に従って、評価した。

【0163】

結果、解釈、及び結論

42名の若い健康な成人の頭皮、前額部、翼状の皺、肘前窩、手のひら、踵、及び足趾の間隙などの様々な解剖学的部位から収集した704個の皮膚微生物叢試料をスクリーニングした。Janthinobacterium特異的なプライマーペアとビオラセイン特異的なプライマーペアをそれぞれ使用してqPCRスクリーニングを行ったところ、それぞれ、116個と30個の陽性試料を認めた(表2)。予想した通り、8名の個々の対象由来の8つの試料が、両方のプローブセットに対して陽性を示しており(表2)、このことは、試験した対象の約19%が、皮膚にJanthinobacterium lividumを有していることを示唆している。

10

(表2) 皮膚微生物叢試料由来のJanthinobacterium lividumのqPCRスクリーニング

	ビオラセインプローブ	Janthinobacterium プローブ
スクリーニングした臨床試料の数	704 (42名の対象)	704 (42名の対象)
J. lividum + ビオラセイン - の数	—	116
J. lividum - ビオラセイン + の数	30	—
J. lividum + ビオラセイン + の数	8	8

20

【0164】

皮膚微生物叢試料でのJanthinobacterium lividumの存在率と存在量をさらに評価するために、9名の若い健康な対象について3度の試料収集訪問を行って、7つの解剖学的部位から合計で127個の皮膚微生物叢試料を得て、これら試料に対して、メタゲノムショットガン配列決定を行った。ショットガン配列決定手法の感度が高いため、qPCRスクリーニングよりも高い割合でJanthinobacterium lividum陽性試料が得られるものと予想した。実際のところ、そして、当然のことながら、9名の全対象については、複数の解剖学的部位または複数回の試料収集訪問で得た皮膚試料に、Janthinobacterium lividumを認めた(図2)。平均して、Janthinobacterium lividum DNAは、皮膚微生物DNA全体の0.4%を占めており、肘前窩と手のひらに豊富に存在しており、また、足の領域ではごくわずかしが存在していない(図2)。

30

【0165】

ANIは、2つのゲノムの間のベストヒットと相互ベストヒットの両方を使用して、平均ヌクレオチド同一性を推定する(enve-omics.ce.gatech.edu/ani/)。8つの公開されているJanthinobacterium lividumゲノムをダウンロードし、ANI分析のために自前で単離したJanthinobacterium lividumゲノム配列と比較した。Janthinobacterium lividum菌株の進化的関係をさらに評価するために、すべてのJanthinobacterium lividum菌株の系統樹を、全ゲノム配列を使用して構築した。Janthinobacterium lividumには、少なくとも4つの異なるサブグループがある(図3)。さらに、それぞれのサブグループは、土壌、植物、両生類、ヒトの皮膚など、様々な入手源から収集したJanthinobacterium lividumから構成されている(図3)。

40

【0166】

7.3. 実施例3: プレバイオティクスの同定

Biolog (Hayward, CA, USA)のPM1-PM5 10 phenotype MicroArrays for Microbial Cellsを使用して、我々は、細菌Janthinobacterium lividum、及びその構成産

50

物のための製剤、凍結乾燥、発酵、及び／または送達のビヒクルに使用すると、増殖速度（表3）を高める、及び／または *Staphylococcus*、*Pseudomonas*、*Enterococcus* など、これらに限定されない細菌感染症の微生物病原体；*Trichophyton*、*Malassezia*（マラセチア属）、*Candida*（カンジダ属）など、これらに限定されない真菌病原体；ポリオウイルス、単純ヘルペスウイルス、A型肝炎、ロタウイルス、アデノウイルス、H1N1、コロナウイルス、及びA型インフルエンザなど、これらに限定されないDNA及びRNAウイルスの阻害に対して、作用の有効性（表4）を高める化合物を同定した。

（表3）DBI001の増殖を促す培地成分において *Janthinobacterium* の増殖を促す成分*

D-マンニトール
Tween 20
Tween 40
シチジン

* 27℃で、10時間及び11時間の時点で、標準培地コントロールと比較して、0.1 OD単位以上も高い

（表4）真菌または細菌病原体に対する機能を高める成分

10

20

30

40

50

DBI001に対する作用の有効性を高める添加物*	
N-アセチル-D-グルコサミン	β -メチル-D-キシロシド
L-プロリン	パラチノース
D-マンノース	セドヘプツロサン
ズルシトール	L-ソルボース
グリセロール	スタキオース
L-フコース	D-タガトース
D-グルクロン酸	ツラノース
D-グルコン酸	キシリトール
D, L- α -グリセロールフォスフェイト	D-リボノー1, 4-ラクトン
D-マンニトール	セバシン酸
L-グルタミン酸	アセトアミド
Twee n 20	L-アラニンアミド
L-ラムノース	N-アセチル-L-グルタミン酸
D-フルクトース	L-アルギニン
酢酸	グリシン
α -D-グルコース	L-ヒスチジン
マルトース	L-ホモセリン
D-メリビオース	ヒドロキシー-L-プロリン
チミジン	L-イソロイシン
L-アスパラギン	デキストリン
D-アスパラギン酸	ラクチトール
D-グルコサミン酸	D-酒石酸
1, 2-プロパンジオール	L-酒石酸
Twee n 40	L-アルギニン
α -ケト-グルタル酸	L-フェニルアラニン
α -ケト-酪酸	アンモニア
α -メチル-D-ガラクトシド	亜硝酸塩
α -D-ラクトース	硝酸塩
スクロース	尿素
ウリジン	ビウレット
L-グルタミン	L-アラニン
D-グルコース-1-フォスフェイト	L-アルギニン
α -ヒドロキシグルタル酸-g-ラクトン	L-アスパラギン
β -メチル-D-グルコシド	L-アスパラギン酸
アドニトール	L-システイン
マルトトリオース	L-グルタミン酸
2-デオキシアデノシン	L-グルタミン

10

20

30

40

50

アデノシン	グリシン
粘液酸	L-ヒスチジン
グリオキシル酸	L-イソロイシン
D-セロビオース	L-ロイシン
イノシン	L-リシン
グリシル-L-グルタミン酸	L-メチオニン
トリカルバリル酸	L-フェニルアラニン
L-セリン	L-プロリン
L-トレオニン	L-セリン
L-アラニン	L-トレオニン
L-アラニル-グリシン	L-トリプトファン
N-アセチル-b-D-マンノサミン	L-チロシン
コハク酸モノメチル	L-バリン
チラミン	D-アラニン
コンドロイチン硫酸C	D-アスパラギン
α -シクロデキストリン	D-アスパラギン酸
β -シクロデキストリン	D-グルタミン酸
γ -シクロデキストリン	D-リシン
グリコーゲン	D-セリン
イヌリン	D-バリン
ラミナリン	L-シトルリン
マンナン	L-ホモセリン
ペクチン	L-オルニチン
N-アセチル-D-ガラクトサミン	エチレンジアミン
N-アセチルノイラミン酸	プトレッシン
β -D-アロース	アグマチン
アミグダリン	ヒスタミン
D-アラビトール	β -フェニルエチルアミン
L-アラビトール	チラミン
アルブチン	アセトアミド
2-デオキシ-Dリボース	ホルムアミド
i-エリトリトール	グルクロン酸アミド
D-フコース	D, L-ラクタアミド
3-O- β -D-ガラクトピラノシル-D-アラビノース	D-グルコサミン
ゲンチオビオース	D-ガラクトサミン
L-グルコース	D-マンノサミン
D-メレジトース	N-アセチル-D-グルコサミン
マルチトール	N-アセチル-D-ガラクトサミン
α -メチル-D-グルコシド	N-アセチル-D-マンノサミン
β -メチル-D-ガラクトシド	アデニン
3-メチルグルコース	アデノシン
b-メチル-D-グルクロン酸	アラントイン
α -メチル-D-マンノシド	Ala-Glu

* 24時間及び7日間、27℃で、概説した標準状態と比較して、抑制域の直径が5%以上増加している。

【0167】

ビオラセイン及びプロジギオシンの抽出及び定量は、当該技術分野で周知であり、標準的な技術を使用して実施することができる。

【0168】

ビオラセインの生成は、分光光度計を使用して、580nm及び764nmでの細菌培養物の吸光度を測定して定量できる。580nmでの数値から764nmでの数値を減じると、吸光度への細菌細胞の寄与部分が除去されるので、残余の数値を、ビオラセインレベ

10

20

30

40

50

ルとして定量する。

【0169】

酸性化エタノールで色素を抽出すると、プロジギオシンのレベルを同様に測定することができる。酸性化エタノールでのプロジギオシンは、535 nmで、特徴的な波長を示す。インキュベーションの終了時に600 nmでの吸光度を測定した後に、プロジギオシンの推定値を、単位／セルで表すことができる。

【0170】

7. 4. 実施例 4：製造

概要

Janthinobacterium lividum DB02473を、発酵槽で、5 L規模で増殖させた。14～15時間経過した震盪フラスコ培養接種物から発酵槽に接種を行い、600 nmでの吸光度を測定して増殖を監視した。発酵槽培養物を無菌的に回収し、細胞ペレットを、抗凍結剤と安定剤を含む製剤緩衝剤に再懸濁して、凍結製剤または凍結乾燥製剤を調製した。最終製剤物を、 10^8 、 10^7 、及び 10^6 CFU/mLに希釈する前後に、病原体*T. rubrum*及び*S. aureus*に対する生存能力、純度、及び作用的活性について試験した。純度は99.99%超であり、生存能力の低下はゼロから最小限であり、また、非希釈試料と希釈試料との間で活性に変化は認められなかった。

10

【0171】

材料及び方法

20

微生物株

Trichophyton rubrum 18754株を、ATCCから購入し、指示に従って維持した。*Janthinobacterium lividum* JL007冷凍ストック2株を、DMSOまたはグリセロールを抗凍結剤として使用して、 -80°C で保存した。*Staphylococcus aureus* 25923株を、ATCCから購入し、指示に従って維持した。

【0172】

純度アッセイ

発酵槽に接種するために使用する震盪フラスコ培養物、及び抗凍結剤ビヒクルに再懸濁した収穫培養物を、 $100\mu\text{L}$ のプレーティングが、推定で $100\sim 300$ 個のコロニー／プレートになるように希釈した。この推定値は、600 nmでの吸光度の読み取り値と、1 OD単位が 5×10^8 CFU/mLであるとの過去の経験とに基づいたものである。0.5%グリセロール寒天を補充したLB50寒天またはBHIの6～10枚のプレートに、 100mL の培養物で拡げて播種した。プレートを、室温で、最大1週間インキュベーションし、*Janthinobacterium lividum*以外の増殖を監視した。

30

【0173】

生存能力アッセイ

収集時に、600 nmでの吸光度を測定し、1 OD単位が 5×10^8 CFU/mLに等しいと仮定してCFU/mLを算出した。1つの試料を、後述するようにして、直ちにプレートに載置し、別の試料を、実験室に氷上で持ち込み、次いで、Ramseyアッセイ（下記参照）と、*Staphylococcus* 抗生物質アッセイとを使用して、*T. rubrum*に関する分析を行い、その後、改めて計数するためにプレートに載置した。加えて、3つの試料を収集物から調製して、 10^8 、 10^7 、及び 10^6 CFU/mLに等しくなるようにした。それぞれの希釈液から得た $100\mu\text{L}$ を、96ウェルプレートの第1のウェルに3度加えた。このウェルから $30\mu\text{L}$ を除去し、96ウェルプレートの第2のウェルの $270\mu\text{L}$ の滅菌PBSに加えた。このものを、 $100\mu\text{L}$ の容量のピペットを使用して混合してからチップを交換し、第2のウェルから $30\mu\text{L}$ を取り出し、次いで、 $270\mu\text{L}$ の滅菌PBSを含む第3のウェルに移した。 $100\mu\text{L}$ の量を使用して、培養物を混合した。このようにして、当初の10倍希釈に対して7回の連続10倍希

40

50

釈を行った。それぞれの希釈液の10 μ l スポットを、3つの複製希釈液のそれぞれが入ったLB50寒天プレートにスポットし、乾燥させた。プレートを、室温で、2日間インキュベーションし、CFUを計数した。CFU/mlは、スポット計数値の希釈係数を使用して算出した。

【0174】

Ramsey インビトロ抗生物質アッセイ

Ramsey et al., (2015) が報告し、DermBiont が最適化した手順に従って、インビトロアッセイを準備した。簡潔に説明すると、50% LB-ベジトン (LB50) で、約 2×10^9 CFU/ml まで増殖させた *Janthinobacterium lividum* の24時間培養物を、綿棒を使用して、33%トリプトン寒天プレートに、2本の直線を、一方を他方に対して直交させてプレート上に十字を描くようにして引いた。T. rubrum の分生子胞子を、Sabouraud Dextrose Agar で培養した約2週齢の培養物から収集し、標準的な顕微鏡下で血球計を使用して計数を行い、 10^6 個の胞子/ml の濃度で、4つの複製スポットに、5 μ l / スポットを流した。*Janthinobacterium lividum* のクロススポットと胞子スポットの位置は、鋳型を使用して、それぞれのプレートに複製した。アッセイプレートを、周囲温度または27°Cで、2~3週間インキュベーションした。画像を、14日目と21日目に撮影した。これらの結果を図4に示す。

10

【0175】

T. rubrum の阻害とは、コントロールと比較して、コロニーサイズがmm単位で抑制したことを指す。T. rubrum コロニーの半径を、まず、ImageJを使用してピクセル (直線) で測定を行い、ペトリ皿のピクセル測定に基づいてmmに変換した。

20

【0176】

S. aureus 抗生物質アッセイ

インビトロアッセイを、標準的な実験手順に従って準備した。簡潔に説明すると、Staphylococcus aureus 25923は、冷凍ストックからBHI寒天培地を取り除いて、37°Cで、一晚インキュベーションしたものであった。寒天プレートを、1週間以内にアッセイで使用した。3mlのBHI培地に、寒天プレートから得たコロニーを接種し、37°Cで、2~3時間増殖させた。1 OD単位が 1×10^9 CFU/ml に等しいと仮定して、600nmでの吸光度を測定し、 1×10^7 CFU/ml に希釈した。200 μ l の 1×10^7 CFU/ml を、LB50寒天プレートに添加し、5~10個の5mmの滅菌ガラスビーズを使用して、寒天上で細菌の菌叢を分散させた。ビーズを取り除き、プレートを乾燥させた。凍結試料、または、20~24時間培養物から得た *Janthinobacterium lividum* JL007 の1~2個の5 μ l スポットを、それぞれのプレートに加え、乾燥させた。モックコントロールプレートは、そのままにした。コントロールJL007培養物を、Ramseyアッセイについて上記したようにして増殖させた。すべてのプレートを、室温で、4~6日間インキュベーションした。

30

【0177】

結果は、定性的である。成功した結果は、モックコントロールの菌叢と比較して、実験区またはJL007コントロールを播種したS. aureusコロニーでは、まばらな集まり具合を示している。モックコントロールと比較して、1~3の定性的スコアが与えられており、1は、50~75%の増殖を示し、2は、15~50%の増殖を示し、3は、15%未満の増殖を示す。

40

【0178】

結果、解釈、及び結論

純度アッセイ

コロニー数/プレートの推定値を、以下の表5に示す。代表的な画像を、図6に示す。F107またはF108震盪フラスコまたは収集培養物のいずれについても、非 *Janthinobacterium lividum* のコロニーは認められず、このことは、振と

50

うフラスコ及び収集培養物では、培養が、99.99%超の単一栽培であることを確認するものである。

(表5)

培養物	プレートに 載置する前 の希釈	CFU/プレート (計 数したプレートの 数)の推定算出値	全プレートでの コロニーの推定 数	純度(%)
F107 震盪フ ラスコ	10 ³	約 2376 (2)	約 2.6x10 ⁴ (4)	>99.99
F107 収集物	10 ⁶ 及び 10 ⁷	23 (17)	432 (17)	>99.99
F108 震盪フ ラスコ				
F108 収集物	10 ⁶	371(3)	3717 (10)	>99.99

10

【0179】

生存能力

F107及びF108収集培養物でのCFU/mlを、10⁸、10⁷、及び10⁶ CFU/mlに希釈する前後で決定した。図7は、これらのプレート試料でのCFU/mlを、収集時の計数値と比較したものである。計数値は、収集試料を氷上に移した後

20

【0180】

Ramseyアッセイ

Janthinobacterium lividum-T. rubrum抗生物質アッセイは、主に、非希釈の収穫培養物と、10⁸、10⁷、及び10⁶に希釈した収集培養物とを使用して実施した。モックコントロール、10⁸ CFU/ml培養物、及びモックコントロールの代表的な画像を図8に示す。図10は、モックコントロールでの近接模様(図8cに示している)の大きさと、実験試料での近接模様の大きさとの差異を、mmで示している。いずれもが、それぞれのプレートから得た4つのT. rubrumコロニーの平均である。試料を希釈しても、T. rubrumの増殖の阻害に有意な効果を及ぼさないと結論することができる。JL007十字に最も近接した位置で、T. rubrumコロニーの増殖は、約5mmの減少として認められる。

30

【0181】

Staphylococcus aureus 抗生物質アッセイ。

S. aureus 抗生物質アッセイの結果は、アッセイに使用した方法によって、収集発酵槽から得たJL007が、散発的な増殖を除いて、すべて停止してしまうので、定性的である。比較のために、従前の発酵発生での代表的なモックと実験室で増殖させたJL007の画像を示す。表6は、F107及びF108の非希釈と、それぞれの希釈度での定性的スコアを示す。F107とF108での希釈と非希釈との間に相違は認められない、と結論することができる。

40

(表6) 定性的な*S. aureus*の抗生物質アッセイスコア

F107	スコア	F108	スコア
非希釈	3	非希釈	3
10 ⁸ 倍希釈	3	10 ⁸ 倍希釈	3
10 ⁷ 倍希釈	3	10 ⁷ 倍希釈	3
10 ⁶ 倍希釈	3	10 ⁶ 倍希釈	3

50

【0182】

まとめると、F107及びF108の非希釈培養物を、発酵槽で直接に分析したところ、 10^9 CFU/mlをわずかに超えていた。F107とF108の両方については、希釈と接種の際に、計数値で約10倍の希釈を続けた。震盪試料及び収集試料の純度は99.99%超であり、このことは、真の単一培養物を示唆しており、この点は、QPCRによって、両方の発酵槽で確認をした。T. rubrum及びS. aureusに対する活性アッセイでは、非希釈培養物と希釈培養物との間に差異は認められず、または震盪フラスコで培養したコントロールと比較しても差異は認められず、これらのことは、発酵槽で培養した培養物は、これらの病原体の増殖を阻害する活性がある、ことを確認するものである。

10

【0183】

7.5. 実施例5：病原性因子

概要

Janthinobacterium lividum株のバイオセーフティを評価するために、Janthinobacterium lividum株の病原性因子を試験し、インシリコ分析と、ウェットラボ実験での確認の両方を行って、抗生物質耐性プロファイル調べた。インシリコゲノム検索では、Janthinobacterium lividumの5つの株のゲノムにおいて、公知の病原性因子や抗生物質耐性遺伝子は認められなかった（表1）。抗生物質試験は、試験したJanthinobacterium lividum株が、24個超の抗生物質に様々な程度で感受性があることを示した。Janthinobacterium lividum株は、セファロスポリン、キノロン、及びテトラサイクリンクラスの抗生物質に対して感受性があり、アミノグリコシド、マクロライド、アズトレオナム、カルバペネム、メロペネム、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、及びアモキシシリン／クラバン酸塩（4：1）に対する感受性は小さく、バシトラシンには耐性を示す。

20

【0184】

材料及び方法

全ゲノムショットガン配列決定及びバイオインフォマティクス分析

それぞれのJanthinobacterium lividum株のショットガン配列ライブラリーを、Nextera Flexキット（Illumina）を使用して生成した。このショットガンライブラリーを、HiSeq Xプラットフォームにプールし、配列決定をした。配列決定の読み取りを、自動的に個々のFASTAファイルに逆多重化し、バイオインフォマティック分析パイプラインを実行して、除去した配列決定の読み取りから構築したゲノムを生成した。

30

【0185】

それぞれのJanthinobacterium lividum株のゲノム配列について、CosmoIDオンラインサービス（cosmosid.com）を実行して、病原性因子遺伝子と公知の抗生物質耐性遺伝子を検索した。

【0186】

内部抗生物質耐性試験

50% BHI 寒天培地で増殖させた3日齢の1つのJanthinobacterium lividumコロニーを、 $10\times$ 及び $100\times$ にそれぞれ希釈した1mlの $1\times$ PBS 緩衝剤で十分に混合した。200µlの希釈したJanthinobacterium lividum細胞を、150mmペトリ皿のR2A/BHI寒天プレートに、3重で、均等に播種した。ディスクディスペンサー（BD BBL Sensi-Disc Designer Dispenser System、12箇所用）を使用して、抗生物質ディスク（BD BBL Sensi-Disc 抗菌感受性試験ディスク）に配置した。プレートを、室温で、2～3日間インキュベーションし、インキュベーションの最後に画像を作成した。

40

【0187】

50

*Janthinobacterium lividum*の抗生物質に対する感受性は、抗生物質ディスクを取り囲む*Janthinobacterium lividum*細胞の明確な阻害ゾーンに反映される。Image Jを使用して阻害ゾーンを測定し、分析のためにcmへと変換した。

【0188】

抗生物質MIC試験

精製した培養物で増殖させ、ベジトンLB培養液で増殖させた*Janthinobacterium lividum*を使用して、抗生物質耐性プロファイルと、MIC試験を行った。

【0189】

結果、解釈、及び結論

*Janthinobacterium lividum*の5つ全部の株について、ゲノムサイズの少なくとも100倍の範囲で配列決定を行った。ゲノム配列を、コンティグに集め、CosmoID (cosmosid.com) を実行して、病原性因子遺伝子と抗生物質耐性遺伝子を検索した。CosmosIDには、細菌の病原性因子遺伝子と、抗生物質耐性遺伝子に関して厳選した参照データベースがある。インシリコ検索では、病原性因子と抗生物質耐性とをコードする公知の遺伝子は認められなかった。

【0190】

抗生物質感受性は、ベジトン及びLB培養液で増殖させた*Janthinobacterium lividum*培養物で増殖した*Janthinobacterium lividum*を使用した実験室アッセイでも確認した。実施した抗生物質アッセイは、5つの*Janthinobacterium lividum*株の全てが、以下の抗生物質／用量に感受性が示すことを明らかにした：ペニシリン 10 IU、アンピシリン 10 µg、ストレプトマイシン 10 µg、バンコマイシン 30 µg、エリスロマイシン 15 µg、ドキシサイクリン 30 µg、テラサイクリン 30 µg、セファロチン 30 µg、シプロフロキサシン 5 µg、及びクロラムフェニコール 5 µg (図5)。

【0191】

*Janthinobacterium lividum*株は、セファロスポリン、キノロン、及びテトラサイクリンクラスの抗生物質に対して感受性があり、アミノグリコシド、マクロライド、アズトレオナム、カルバペネム、メロペネム、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、及びアモキシシリン／クラブラン酸塩 (4:1) に対する感受性は小さく、バシトラシンには耐性を示す (表7及び8)。

(表7) *Janthinobacterium lividum*株のMIC特性

株	MIC (µg/ml)*									
	アミノグリコシド系		ペニシリン系	マクロライド系		モノバクタム系	ポリペプチド	セファロスポリン		その他
	アミカシン	ネオマイシン	アモキシシリン クラブラン酸	アジスロマイシン	エリスロマイシン	アズトレオナム	バシトラシン	セフェピム	セフトリアキソン	クロラムフェニ ニコール
DB00118	2	2	1	8	15	32	>64	0.25	0.5	2
DB00121	1	1	0.5	0.5	8	16	>64	0.125	0.25	2
DB02378	2	2	1	2	8	16	>64	0.125	0.25	2
DB02473	2	2	1	1	15	16	>64	0.125	0.5	2
E. Coli ATCC25922	2	2	8	8	64	0.25	>64	<0.063	<0.063	4
E. Coli ATCC25922 CLSI QC 範囲	0.5-4	-	-	-	-	0.06-0.25	-	0.016- 0.12	0.03- 0.12	2-8

*MIC試験は、Institute for Life Science Entrepreneurshipで行った

(表8) *Janthinobacterium lividum*株のMIC特性

MIC (μg/ml)*						
株 種	キノロン類		リボペプチド	カルバペネム	テトラサイクリン	
	シプロフロキサシン	シボフロキサシン	クリンダマイシン	メロペネム	ミノサイクリン	ドキシサイクリン
DB00118	0.5	0.25	32	2	0.125	0.5
DB00121	0.25	0.125	16	8	<0.063	0.25
DB02378	0.5	0.25	32	2	0.125	0.5
DB02473	0.5	0.25	16	2	0.25	0.5
E. Coli ATCC25922	<0.063	0.063	>64	<0.063	0.25	1
E. Coli ATCC25922 CLSI QC 範囲	0.004-0.016	0.008-0.06	-	0.008-0.06	0.25-1	0.5-2

*MIC試験は、Institute for Life Science Entrepreneurshipで行った

10

【0192】

7. 6. 実施例6：インビトロ有効性

概要

*Janthinobacterium lividum*の5つの固有の菌株が、実験室でのインビトロアッセイにおいて、周囲温度及び27℃で、皮膚糸状菌 *Trichophyton rubrum*の増殖を有意に阻害する、ことを実証された。30℃では、JLO07によって、*T. rubrum*を穏やかに増殖阻害されることが認められた。

20

【0193】

材料及び方法

微生物株

Trichophyton rubrum 18754株をATCCから購入し、指示に従って維持した。*Janthinobacterium lividum*株は、抗凍結剤としてDMSOまたはグリセロールを使用して、-80℃で保存した。

【0194】

Ramsey インビトロ抗生物質アッセイ

Ramsey et al., (2015) が報告した手順に従って、インビトロアッセイを準備した。簡潔に説明すると、50% v/v LB (LB50) で、約 2×10^9 CFU/ml まで増殖させた *Janthinobacterium lividum* の24時間培養物を、滅菌 Q-Tip を使用して、50% トリプトン寒天プレートに、2本の直線を、一方を他方に対して直交させてプレート上に十字を描くようにして引いた。*T. rubrum* の分生子胞子を、Sabouraud Dextrose Agar で培養した約1週齢の培養物から収集し、標準的な顕微鏡下で血球計を使用して計数を行い、 10^6 個の胞子/ml の濃度で、4つの複製スポットに、5 μl/スポットを流した。アッセイプレートを、周囲温度または27℃で、2～3週間インキュベーションした。画像は、7日目、14日目、及び21日目に撮影した。

30

【0195】

抑制域の定量

T. rubrum の阻害とは、コロニーの cm 単位での抑制を指した。*T. rubrum* コロニーの直径を、まず、Image J を使用してピクセル（直線）で測定を行い、ペトリ皿のピクセル測定に基づいて cm に変換した。

40

【0196】

結果、解釈、及び結論

Janthinobacterium lividum - *T. rubrum* 抗生物質アッセイを、DB02473 ヒト単離株 *Janthinobacterium lividu*

50

mを使用して実施した。周囲温度で培養したプレートでは、*T. rubrum*は、4日目から当初の接種スポットを超えて増殖した。7日目に、*Janthinobacterium lividum*と一緒に培養して増殖させた*Janthinobacterium lividum*で処理をした*T. rubrum*コロニーは、モックコントロール(*Janthinobacterium lividum*不含)コロニーよりも著しく小さかった。14日目に、*Janthinobacterium lividum*で処理をしたコロニーは、コントロールコロニーよりも有意に小さく(図10)、このことは、*Janthinobacterium lividum*による、強力な増殖阻害を示している。その他の固有の*Janthinobacterium lividum*株でも、同様の結果が認められた。

10

【0197】

7. 7. 実施例 7. 代謝産物

概要

*Janthinobacterium lividum*の2つの公知の代謝産物であるピオラセインとインドール-3-カルボキアルデヒドは、*Janthinobacterium lividum*が発揮する増殖阻害に関与する活性化合物である。*T. rubrum*または*S. aureus*培養物の存在下及び非存在下での*Janthinobacterium lividum*の代謝プロファイルを、液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)で分析した。*Janthinobacterium lividum*分離株が生成した代謝産物の全範囲と、*T. rubrum*または*S. aureus*培養物の存在下で*Janthinobacterium lividum*がアップレギュレーションした代謝産物の全範囲を解明した(表9)。インドール-3-カルボキアルデヒド及びその他の17の代謝産物は、その他の*Janthinobacterium lividum*分離株と比較して、DB02473で固有に過剰発現を示している(表10)。病原菌(*Staph.* または*T. rubrum*)の接種に応答して、それぞれの*Janthinobacterium lividum*分離株について有意に(コントロールと比較して2倍の差で)発現した代謝産物を比較した(表11)。

20

【0198】

材料及び方法

1. 2mlの試料を、強度40%に設定したプローブ超音波破碎機を使用して、3×40秒間かけて超音波処理を行い、超音波処理粉碎の間は、20秒間、氷上に置いた。この手順は、パイロット実験での知見に基づいたものであり、*Janthinobacterium lividum* DB02473の60~80%を溶解する。超音波処理した材料を、14,000×gで、2分間遠心分離した。700μlの上清を、Metabolon社製のバーコード付きのMicronicチューブに移した。これらのチューブに蓋をし、液体窒素で瞬間冷凍し、-80℃で保存した。溶解物上清の残余を瞬間冷凍した後に、-80℃のフリーザーボックスで保存した。

30

【0199】

急速凍結培養物を、4℃で解凍し、14,000×gで、10分間遠心分離した。このペレットを、1mlのメタノールに再懸濁し、ビーズ破碎用チューブに定量的に移した。当初のチューブを1mlのメタノールでさらに洗浄し、ビーズ破碎用チューブにおいて、先に入れた1mlのメタノールと混合した。0.1mmのガラスビーズを、このチューブの円錐形の底に敷きつめられるように、それぞれのビーズ破碎用チューブに加えた。これらのチューブを、Qiagen Tissue Lysor IIに入れて、30Hzで、10分間、ビーズ破碎に供した。試料を、14,000×gで、10分間遠心分離し、上清を、清潔なチューブに移した。スピードバキュームを使用して、30℃で、メタノールを蒸発させた。このペレットを、200μlのHPLCグレードのメタノールに再懸濁し、オートサンプリングバイアルのインサートに移した。

40

【0200】

結果、解釈、及び結論

50

DB02473と比較して、2倍にまで大幅に増えた、または減った代謝産物を同定する方法。

1. DB02473に照らして、培地コントロールまたは病原体と比較した代謝産物の存在量を、多いものから少ないものへとランク付けした。

2. DB02473対その他の *Janthinobacterium lividum* の比率を計算した。少なくとも4つのその他の株で、2倍に増えた、または減った場合、その代謝産物は、DB02473株とは異なる挙動を示すものと見なした。

3. 培地コントロールまたは病原体と比較して存在量が有意でなかった代謝産物は、除外した。

(表9) すべての *Janthinobacterium lividum* 株の代謝プロファイル

生化学名	生化学名	生化学名
(. + / -.) - 酒石酸	ベンズイソチアゾロン	メトヘキシタール
(+) - a (S) - ブチル-アミド- r - ブチロラクトン	ベンゾエート	メチルジャスモネート
(+) - オイデスミン	ベーターヒドロキシイソバレラート	マロン酸メチル (MMA)
(+) - リボフラビン	ベタイン	メチルフォスフェイト
(+ / -) - 2 - ヒドロキシグルタル酸	ビアセチル	コハク酸メチル
(+ / -) - コニイン	ビオチン 1 - スルフォキシド	メチルキサンチン
(+ / -) - メトプレノ	ビス (2 - エチルヘキシル) フタレート	メチプリロン
(±) - リンゴ酸	B o c - A s n - O h	メバロノラクトン
(-) - トランス-メチルジヒドロジャスモネート	ボトリディアル	ミソプロストール
(17R) - 23 - アミノ-20 - ヒドロキシ-20 - オキシ	ブラシカナル A	MPTP

10

20

30

40

50

ド-14-オキソ-15, 19, 21-トリオキサ-20ラムダ~5~-ホスファトリコサン-17-イル(9Z)-9-ヘキサデセノエート		
(1R, 2S)-1-(7, 8-ジヒドロ-6-プテリジニル)-1, 2-プロパンジオール	ブリバラセタム	myo-イノシトール
(2E, 4Z)-N-イソブチル-2, 4-オクタデカジエンアミド	ブフロメジル	ミリスタミド
(2E)-3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエン-1-イルベータ-D-グルコピラノシド	ブタバルビタール	ミリスチル硫酸塩
(2R, 3S, 4R, 5S, 8R, 10R, 11R, 13S, 14R)-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-3, 5, 8, 10, 12, 14-ヘキサメチル-15-オキソ-7-プロピル-11-{[3, 4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-ベータ-D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ}-1-オキサ-7-アザシクロペンタデカン-13-イル2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボ-ヘキソピラノシド	セミコハク酸ブトクタミド	ミルチリン
(2R)-3-([[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ](ヒドロキシ)ホスフォリル]オキシ)-2-[(9Z)-9-ヘキサデセノイルオキシ]プロピル(9Z)-9-ヘキサデセノエート	ブチルイソチオシアネート	N-(2, 3, 4-トリメトキシベンゾイル)グリシン
(2R)-3-{[(2-アミノエトキシ)(ヒドロキシ)ホスフォリル]オキシ}-2-[(9Z)-9-ヘキサデセノイルオキシ]プロピル(9Z)-9-ヘキサデセノエート	ブチレート/イソブチレート(4:0)	N-アセチル-カダベリン
(2R)-3-([[(2-アミノエトキシ)(ヒドロキシ)ホスフォリル]オキシ]-2-ヒド	カダベリン	N-アセチル-イソブトレアニン

10

20

30

40

50

ロキシプロビル (9 Z) - 9 - ヘキサデセノエート		
(2 R) - 3 - {[(2 - アミノ エトキシ) (ヒドロキシ) ホス フォリル] オキシ} - 2 - ヒド ロキシプロビルラウレート	カプロラクタム	N - アセチル - L - 2 - アミノアジピン酸
(2 R) - 3 - {[(2 - アミノ エトキシ) (ヒドロキシ) ホス フォリル] オキシ} - 2 - ヒド ロキシプロビルペンタデカノエ ート	カプリロイルグリシン	N - アセチル - L - ア スパラギン酸
(2 S) - 3 - (ベーター-D - ガラクトピラノシルオキシ) - 2 - [(7 Z, 10 Z, 13 Z) - 7, 10, 13 - ヘキサ デカトリエノイルオキシ] プロ ビル (9 Z, 12 Z) - 9, 1 2 - オクタデカジェノエート	カプシーアミド	N - アセチル - L - グ ルタミン酸
(2 S) - 5 - カルバミミダミ ド - 2 - (2 - オキソ - 1 - ア ゼチジニル) ペンタン酸	コリン	N - アセチル - L - ヒ スチジン
(2 Z) - 3, 7 - ジメチル - 2, 6 - オクタジェン - 1 - イ ル 3 - オキソブタノエート	コリンフォスフェイト	N - アセチル - L - ロ イシン
(3' - 5') - アデニルイル アデノシン*	シラザプリラート	N - アセチル - L - フ ェニルアラニン
(3' - 5') - アデニルイル ウリジン	桂皮酸	N - アセチルアルギニ ン
(3' - 5') - シチジルイル アデノシン	桂皮アルコール	N - アセチルアスパラ ギン
(3' - 5') - シチジルイル シチジン*	シス - 2 - カルボキシシク ロヘキシル - 酢酸	N - アセチルアスパル テート (NAA)
(3' - 5') - シチジルイル ウリジン*	シス - 5 - テトラデセノイ ルカルニチン	N - アセチルカダベリ ン
(3' - 5') - グアニルイル アデノシン*	シス - ウロカネート	N - アセチルシスタチ オニン
(3' - 5') - グアニルイル シチジン	クエン酸塩	N - アセチルグルタミ ン
(3' - 5') - ウリジルイル アデノシン	クエン酸	N - アセチルヒスチジ ン
(3' - 5') - ウリジルイル シチジン*	シトルリン	N - アセチルイソロイ シン
(3' - 5') - ウリジルイル グアノシン	コプリン	N - アセチルキヌレニ ン (2)
(3 S, 8 a S) - 3 - (4 - ヒドロキシベンジル) ヘキサヒ ドロピロロ [1, 2 - a] ピラ ジン - 1, 4 - ジオン	クマリン	N - アセチルロイシン

10

20

30

40

50

(3 S) - 3 - {(Z) - [(3 S) - 3 - {(Z) - [(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチリデン] アミノ} - 1 - ヒドロキシブチリデン] アミノ} - 5 - メチルヘキサン酸	クマロン	N-アセチルメチオニン
(3 Z) - 3 - [(メチルスルファニル) メチレン] - 2 - ピロリジンチオン	クアウーデモン	N-アセチルメチオニン スルフォキシド
(4 - ヒドロキシ - 1 H - インド 1 - 3 - イル) アセトニトリル	クスコヒグリン	N-アセチルムラメート
(4 S) - 4 - {(9 Z) - 3 - ヒドロキシ - 9 - ヘキサデセノイル] オキシ} - 4 - (トリメチルアモニオ) ブタノエート	シクラゾシン	N-アセチルフェニルアラニン
(8 E) - 2 - アミノ - 8 - オクタデセン - 1, 3, 4 - トリオール	サイクリック (AMP - GMP)	N-アセチルプロリン
(9 Z) - 9 - オクタデセナミド	シクロ (h i s - p h e)	N-アセチルプトレッシン
(E) - p - クマリン酸	シプロデネート	N-アセチルセリン
(ヒドロキシエチル) メタクリルエート	シスタチオン	N-アセチルトレオニン
1 - (14 - メチルヘキサデカノイル) ピロリジン	システイン s - 硫酸塩	N-アセチルトリプトファン
1 - (4 - アミノ - 4 - カルボキシブタノイル) - 2 - ピペリジンカルボン酸	システインスルフィン酸	N-アセチルバリン
1 - (ベータ - D - リボフラノシル) - 1, 2 - ジヒドロピリミジン	シチジン	N - α - アセチルオルニチン
1 - (プロピルジスルファニル) - 1 - (プロピルスルフィニル) プロパン	シチジン 2' または 3' - モノフォスフェイト (2' または 3' - CMP)	N-ブチルイル-フェニルアラニン
1 - [(9 Z) - ヘキサデセノイル] - sn - グリセロ - 3 - ホスフォコリン	シチジン 2', 3' - サイクリックモノフォスフェイト	N-カルバモイルアラニン
1 - [1 - (1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) エチル] 尿素	シチジン 5' - モノフォスフェイト (5' - CMP)	N-カルバモイルアスパルテート
1 - カルボキシエチルイソロイシン	シチジン 5' - モノフォスフェイト	N-カルバモイルプトレシン
1 - カルボキシエチルロイシン	シトシン	N-エチルマレイミド
1 - カルボキシエチルフェニルアラニン	D - (-) - エリトロース	N-フォルミルアントラニル酸

10

20

30

40

50

1-カルボキシエチルチロシン	D-グルコン酸	N-フォルミルフェニルアラニン
1-カルボキシエチルバリン	D-パントテン酸	n-ヘキサンアミド
1-ヘキサデカノイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン	D-キシロン酸	N-ヒドロキシ-8-(メチルスルファニル)オクタンチオアミド
1-ヘキサデカノイルピロリジン	ダネガプチド	N-メチルアラニン
1-イソチオシアナト-10-(メチルスルフィニル)デカン	デフェラシロクス	N-メチルアンハロニン
1-イソチオシアナト-7-(メチルスルファニル)ヘプタン	デヒドロアスコルビン酸	N-メチルエタノールアミンフォスフェイト
1-メチル-5-イミダゾールアセテート	デオキシカルニチン	N-メチルピロリドン
1-オレオイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン	デオキシチミジンジフォスフェイト-1-ラムノース	N-オレオイル-4-アミノ酪酸
1-パルミトレオイル-2-オレオイル-GPE (16:1/18:1)*	デオキシビオラセイン	N-プロピオニルメチオニン
1-パルミトイル-2-オレオイル-GPE (16:0/18:1)	デアミノチロシン	N-スクシニル-フェニルアラニン
1-パルミトイル-2-パルミトレオイル-GPC (16:0/16:1)*	デスチオビオチン	N-トリデカノイルグリシン
1-パルミトイル-2-パルミトレオイル-GPG (16:0/16:1)*	デキサミゾール	N-ウンデカノイルグリシン
1-ペントフラノシル-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン	ジアセチルスペルミジン*	N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)ドデカンアミド
1-ピペリジン	ジブチルフタレート	N(1)-アセチルスペルミジン
1-ビニル-2-ピロリドン	ジエチルアミン	N(1)-アセチルスペルミジン
1, 2-ジヒドロキシ-5-(メチルスルファニル)-1-ペンテン-3-オン	ジエチルピロカルボネート	N(1)-アセチルスペルミン
1, 2-ジパルミトレオイル-GPE (16:1/16:1)*	ジフタロン	N(3)-(4-メトキシフマロイル)-2, 3-ジアミノプロピオン酸
1, 2-ジパルミトイル-GPE (16:0/16:0)*	ジヒドロオロト酸塩	N1, N12-ジアセチルスペルミン
1, 2, 3, 4-テトラヒドロ	ジヒドロキシアセトンフォ	N2-アセチル, N6

10

20

30

40

50

ーベーターカルボリンー3ーカルボン酸	スフェイト (DHAP)	ーメチルリシン
1, 3ージプロピルキサンチン	ジメチルスルフォキシド	N2ーアセチルリシン
1, 3, 7ーオクタントリオール	ジメチルアミノプロピオニルフェノチアジン	N2, N2ージメチルグアノシン
1, 4ーアンヒドロー6ーオーデドカノイルー2, 3ービスーOー (2ーヒドロキシエチル)ーDーグルシトール	ジメチルホルムアミド	N6ーアセチルリシン
1, 4ービス (2ーエチルヘキシル) スルホスクシネート	DLーアルギニン	N6ーカルバモイルトレオニルアデノシン
1, 5ーDAN	DLーセルレニン	N6ーカルボキシメチルリシン
10ーウンデセノエート (1:1n1)	DLーグルタミン酸	N6ージメチルアリアルアデニン
11ーニトロー1ーウンデセン	DLーヒスチジン	N6ーメチルリシン
12, 13ーDiHOME	DLー乳酸	N6ースクシニルアデノシン
13ーHODE+9ーHODE	DLーリシン	N6, N6ージメチルアデノシン
15Sーヒドロキシエイコサトリエン酸	DLーメバロン酸	N6, N6, N6ートリメチルリシン
16ーヘプタデシネー1, 2, 4ートリオール	DLーフェニルアラニン	ネーム
1Hーイミダゾールー2ーオール	DLートリプトファン	ナファゾリン
2ー (ヒドロキシ {2ー [(9Z)ー9ーオクタデセノイルオキシ]ー3ー (パルミトイルオキシ) プロポキシ} ホスフォリル)ーN, N, Nートリメチルエタナミニウム	DOA	ナフタレンー2ーアミン
2ー [(5Z)ー5ーテトラデセンー1ーイル] シクロブタノン	ドーパミン	ナイアシン
2ーアミノアジピン酸塩	ズルチン	ニコチンアミド
2ードデシルベンズスルホン酸	エクトイン	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD+)
2ーフロ酸	エレオカニンC	ニコチンアミドリボシド
2ーヒドロキシー3ーメチルベレレート	エンベリン	ニコチン酸リボヌクレオシド
2ーヒドロキシー4ー (メチルチオ) ブタン酸	エナデニン	ニコチン酸モノヌクレオチド (NaMN)
2ーヒドロキシー6ーケトノナジエンジオン酸	エピリゾール	ニトレンジピン
2ーヒドロキシー6ーメチルー	エプタゾシン	NOP

10

20

30

40

50

12, 13-ジヒドロ-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン		
2-ヒドロキシアジピン酸塩	E P T C	ノルアドレナリン
2-ヒドロキシブチレート/2-ヒドロキシイソブチレート	エリスロネート*	ノルハマン
2-インドリルギ酸	エストラムスチンフォスフェイト	O-アセチルホモセリン
2-イソカプリロイル-3R-ヒドロキシメチル-ガンマーブチロラクトン	エトパペート	o-チロシン
2-イソプロピルリンゴ酸塩	乳酸エチル	オクチルアミン
2-メルカプトベンゾチアゾール	マロン酸エチル	オレオイルエタノールアミド
2-メチル-4-エチル-5-プロピルチアゾール	ファドロゾール	オフタルメート
2-メチルクエン酸塩/ホモクエン酸塩	ファルネシルアセトン	オフタルミン酸
2-メチルクエン酸	ファソラセタム	オルニチン
2-メチルチアゾリジネン	フェクサラミン	オロト酸塩
2-O-エチルアスコルビン酸	フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD)	オリザリン代謝産物
2-オキソアジピン酸塩	フラビンモノヌクレオチド (FMN)	オキサセブロール
2-オキソアルギニン*	ホルムイミノグルタメート	オキサグレレート
2-ピリドン	ホルムイミノグルタミン酸	オキサレート (エタンジオエート)
2, 2-ビス (ヒドロキシメチル) プロピオン酸	フロバトリプタン	シュウ酸
2, 3-ジヒドロキシ-3-メチルベレレート	フルクトシルリシン	オキシベンダゾール
2, 3-ジヒドロキシイソバレラート	フマル酸塩	p-クレゾール
2, 4-ジアセチルフログルシノール	フラネオール	p-シメン
2, 4-ジアミノブチレート	g-グアニジノブチレート	p-ヒドロキシベンズアルデヒド
2, 4-ジヒドロキシブチレート	ガバペンチン	P A L G L Y
2, 4-ジヒドロキシヘプタデク-16-エニルアセテート	ガラクトクトール (ズルシトール)	パルミタミド
2, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1h-イミダゾール	ガンマーアミノ酪酸	パルミトレート (16:1n7)
2, 5-ジヒドロキシ-3, 6-ジ (1H-インドール-3-イル) -1, 4-ベンゾキノン	ガンマーグルタミルアラニン	パンテテイン
2'-デオキシアデノシン	ガンマーグルタミルグリシ	パンテチン

10

20

30

40

50

	ン	
2'-デオキシイノシン	ガンマーグルタミルロイシン	パントエート
2'-O-メチルウリジン	ガンマーグルタミルフェニルアラニン	パントテン酸塩
2H-ピラン	ガンマーグルタミルセリン	パラセタモール
3-(3-スルフォオキシフェニル)プロパン酸	ガンマーグルタミルトレオニン	パラアルデヒド
3-(4-ヒドロキシフェニル)ラクテート	ゲムフィブロジル	PEG-4
3-アミノイソブチレート	ゲニステイン	ペントバルビタール
3-デヒドロシキメート	G l u - G l y	ペルラビン
3-デオキシ-D-マンノ-2-オクタロソソ酸	グルコン酸塩	PG (16 : 1 (9 Z) / 18 : 1 (9 Z))
3-デオキシオクタロソネート	グルコース	p h e - g l n
3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン	グルコース 6-フォスフェイト	フェナセチン
3-ヒドロキシアジピン酸塩	グルタミン酸塩	フェネルジン
3-ヒドロキシデドカノイルカルニチン	グルタミン酸塩、ガンマーメチルエステル	フェネチルアミン
3-ヒドロキシヘキサノエート	グルタル酸塩 (C 5 - D C)	フェニル酢酸
3-インドールグリオキシル酸	グルタル酸	フェニルアラニン
3-メチル-2-オキソブチレート	G l y - A r g	フェニルアラニルアラニン
3-メチル-2-オキソベレレート	G l y - l - P r o	フェニルアラニルグリシン
3-メチルグルタコネート	G l y - L e u	フェニルイソシアネート
3-メチルスルフォレン	グリセリン酸塩	フェニル乳酸 (P L A)
3-オキソバルミチン酸	グリセロール	フォスフェイト
3-ホスフォグリセレート	グリセロール 3-フォスフェイト	ホスフォエタノールアミン
3-ホスフォセリン	グリセロホスフォエタノールアミン	リン酸
3-スルフォーL-アラニン	グリセロホスフォグリセロール	フタル酸
3-ウレイドプロピオネート	グリセロホスフォリルコリン (G P C)	ピミルプロスト
3, 4-ジアミノピリジン	グリセロホスフォセリン*	ピラセタム
3, 4-ジヒドロキシブチレート	グリシン	ピバガビン
3, 4-ジヒドロキシフェニルグリコール	グリコーレート (ヒドロキシアセテート)	ポリホビリノーゲン
4-アセトアミドブタノエート	グリシルアミド	プレフェン酸
4-アミノ安息香酸	グリシルイソロイシン	プリミドン

10

20

30

40

50

4-アミノフェノール	グリシルロイシン	プリノミド
4-ヒドロキシ-4-（インドール-3-イルメチル）グルタミン酸	グリシルバリン	p r o - g l n
4-ヒドロキシベンゾエート	グアニン	プロ-ヒドロキシ-プロ
4-ヒドロキシ桂皮酸塩	グアノシン 2'-モノフォスフェイト（2'-GM P）*	プロフラビン
4-ヒドロキシグルタメート	グアノシン 3'-モノフォスフェイト（3'-GM P）	プロヒドロジャスモン
4-ヒドロキシフェニル酢酸	グアノシン 5'-モノフォスフェイト（5'-GM P）	プロリルグリシン
4-ヒドロキシフェニルピルビン酸塩	グアノシンモノフォスフェイト	プロピルパラベン
4-ヒドロキシプロリルロイシン	グアノシン-2', 3'-サイクリックモノフォスフェイト	プロトポルフィリン I X
4-イミダゾールアセテート	ハルマン	シュードウリジン
4-メチル-2-オキソペンタノエート	ヘプト-2-ウロース	プトレッシン
4-メチレン-2-オキソグルタレート	ヘプタノエート（7：0）	ピランテル
4-モルフォリニル酢酸	ヘキサヒドロ-2-オキソ-1h-チエノ（3，4-d）イミダゾール-4-ペンタン酸	ピリドオキサル
4-ニトロアニリン	ヘキソバルビタール	ピリドキセート
4-ウンデシルベンズスルホン酸	ヘキソース	ピラリン
4-ビニルシクロヘキセン	ヘキシル 2-フロエート	ピロリジン
5-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルチアゾール	ヘキシルレゾルシノール	キノリネート
5-（ガラクトシルヒドロキシ）-L-リシン	馬尿酸塩	リボフラビン（ビタミンB2）
5-アミノバレレート	馬尿酸	リボネート
5-ドデセノエート（12：1n7）	ヒスタミン	リボース
5-メトキシ-3-インドールアセテート	ヒスチジンベタイン（ヘルシニン）*	リボース 1-フォスフェイト
5-メトキシ-L-トリプトファン	ヒスチジノール	S-アデノシルホモシステイン（SAH）
5-メトキシベンズイミダゾール	ヒスチジルアラニン	S-カルボキシメチル-L-システイン
5-メチルチオアデノシン（MTA）	ホモシトルリン	S-メチル D-チオグリセレート

10

20

30

40

50

5-メチルウリジン (リボチミジン)	ホモシステイン	サリチル酸
5-オキソプロリン	ホモバニリン酸	セバシン酸塩 (C 1 0 -D C)
5, 6-ジヒドロウリジン	ヒダントイン-5-プロピオネート	セバシン酸
5'-S-メチル-5'-チオイノシン	ヒドロキノン	セドヘプトウロース-7-フォスフェイト
6-(1-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2, 7-ジオキサb i シクロ [4. 1. 0] ヘプト-3-エン-5-オン	ヒドロキシ (オキソ) ホスフォニウモレート	セリン
6-ヒドロキシシュードオキシニコチン	ヒドロキシシトロネラルジエチルアセタール	シャンジシド
6-メトキシ-3-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-インドール	ヒメキサゾール O-グルコシド	ソルビタン、モノデドカノエート
6-オキソピペリジン-2-カルボキシレート	ヒポキサンチン (H y p o x a n t h i n)	スペルミジン
6-ホスフォグルコン酸塩	ヒポキサンチン (h y p o x a n t h i n e)	スペルミン
7-メチルグアニン	イミダゾールラクテート	スタウロスポリン
7-メチルスルフィニルヘプチルイソチオシアネート	イミダゾールプロピオネート	コハク酸塩
8-[(アミノメチル) スルファニル]-6-スルファニルオクタン酸	インジゴ染料	コハク酸
8-ヒドロキシヘキサデカン二酸	インドール	スクシニルアセトン
9-ペントフラノシル-3, 9-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン	インドール-3-酢酸	スクロース
9, 10-D i H O M E	インドール-3-カルボキシレート	スルファベンズアミド
9H-フルオレン-9-オン	インドールアセテート	スルファセトアミド
アセクリジン	インドールアクリル酸	硫酸
アセグルタミド	インドールラクテート	スプロフェン
アセトアニリド	イノシン	t c m d c - 1 2 5 8 5 9
アセチルアルギニン	イノシン 5'-モノフォスフェイト (I M P)	テトラアセチルエチレンジアミン
アセチルプロリン	イノシトール 1-フォスフェイト (I 1 P)	チアミン (ビタミンB 1)
アセチル-L-メチオニン	インスプラ	チアミンモノフォスフェイト
アセチルフォスフェイト	イオネン	チオプロリン
アジソガ	I p A	トレオースフィンゴシ

10

20

30

40

50

		ン、(－)－
アデニン	イルタピサン	トレオン酸、L－
アデノシン	イソブチルイルグリシン	トレオニン
アデノシン 2'－モノフォスフェイト (2'－AMP)	イソロイシン	トレオニルグルタミン
アデノシン 3'－モノフォスフェイト (3'－AMP)	イソロイシルグリシン	トレオニルフェニルアラニン
アデノシンモノフォスフェイト	イソペンテンイルアデノシン	チミジン
アデノシン－2', 3'－サイクリックモノフォスフェイト	イソブレン	チミジン 5'－モノフォスフェイト
アデニルチオメチルペントース	イソプロピルリンゴ酸	チミン
アジピン酸塩 (C 6－DC)	イソバレラート (i 5 : 0)	トランス－4－ヒドロキシプロリン
アグマチン	イタコン酸	トランス－アゾベンゼン
ALA－PRO	キヌレニン酸塩	トランス－ウロカネート
アラニン	キヌレニン酸	トランス－ゼアチン
アラニル－グルタミル－メソージアミノピメレート	キヌレニン	トレハロース
アラニルロイシン	L－(＋)－ロイシン	トリブチルシトレートアセテート
アラニルトリプトファン	L－(＋)－バリン	トリブチルフォスフェイト
アラントイン酸	L－アセチルトリプトファン	トリデモルフ
アラントイン	L－アラニル－L－グルタミン	トリフルオロ酢酸
アロートレオニン	L－α－アスパラチル－L－フェニルアラニン	トリゴネリン (N'－メチルニコチン酸)
アリキシカルブ	L－α－グリセリルホスフォリルコリン	トリメタジオン
α－ヒドロキシイソカプロエート	L－ガンマーグルタミル－L－ロイシン	トリプタンズリン
α－ヒドロキシイソバレラート	L－プロリン	トリプトリン
α－ケトグルタラメート*	L－ピログルタミン酸	トリプトファン
α－ケトグルタレート	ラクテート	トリプトホール
α－ケトグルタル酸	l e u－g l n	トリプトフィルグリシン
AMAC	L e u－G l y－P r o	チロシン
アミドC 1 8	L e u－L e u	チロシルグリシン
アミノ馬尿酸	L e u－P r o	チロシルチロシン
アミノレブリン酸	L e u－V a l	UDP－N－アセチルムラミネート (UDP－M u r N A c) *
アモナフィド	ロイシン	ウラシル
アムパレックス	ロイコリン	尿酸塩

10

20

30

40

50

アンガスチン	ロイシルアラニン	尿素
アニリン	ロイシルアスパラギン	尿酸
アンセリン	ロイシルグルタミン*	ウリジン
アントラニル酸塩	ロイシルグリシン	ウリジン 3' -モノ フォスフェイト (3' -UMP)
アパジコン	レベチラセタム	ウリジン 5' -モノ フォスフェイト (UMP)
APM	レブリン酸	ウリジンモノフォスフ ェイト
アプロバルビタール	リノラミド	ウリジン-2', 3' -サイクリックモノフ ォスフェイト
アプロナリド	ロガネート	v a l - a r g
アラビノシルヒポキサンチン	ルミクロム	バリリン
アラビトール／キシリトール	L y s - P r o	バリルグルタミン
アラキドン酸	リシン	バリルグリシン
アルギニン	リソホスファチジルコリン 14 : 1 (9 Z) / 0 : 0	バリルロイシン
a s n - p r o	リシルロイシン	バニリン
a s p - g l n	リシルバリリン	バニルアルコール
a s p - l e u	リンゴ酸塩	ベルノレート
アスパラギン	マロン酸	ペロナール
アスパルテート	マンニトール／ソルビトール	ビガバトリン
アスパルチル-L-プロリン	マアリマスタット	ビオラセイン
アスパルビノンE	メブタメート	ビタミンC
アゼライン酸塩 (C9-D C)	メフェネシン	ボリノスタット
ベレンジン	メプロバメート	V S 1 1 5 0 0 0 0
ベンジオカルブ	メチオニン	キササンチン
ベンセラジド	メチオニンスルホン	キサントシン
ベンズアルデヒド	メチオニルロイシン	ジンニオール

10

20

30

(表10) 他の株と比較してDB02473が2倍の発現を示す特有の代謝化合物

40

50

生化学名	PUBCHEM識別子
2- (α -D-マンノシル) -D-グリセリン酸	5 4 6 0 1 9 4
2-ケトグルコン酸塩	3 0 3 5 4 5 6
2-O-エチル アスコルビン酸	5 4 6 9 4 3 6 9
アントラマイシン	5 3 1 1 0 0 5
アプロバルピタール	6 4 6 4
ベンジオカルブ	2 3 1 4
ビス (2-エチルヘキシル) フタレート	8 3 4 3
シス-5-テトラデセノイルカルニチン	2 2 8 3 3 5 7 5
ジブチルフタレート	3 0 2 6
イミダゾールプロピオネート	7 0 6 3 0
インドール-3-カルボキシアльデヒド	1 0 2 5 6
インドリン-2-オン	3 2 1 7 1 0
N-アセチル-L-アスパラギン酸	6 5 0 6 5
リン酸	1 0 0 4
フタル酸	1 0 1 7
ピミルプロスト	5 2 8 2 1 4 0
トリメタジオン	5 5 7 6
ベルノレート	1 6 0 0 3

(表 1 1) 病原体 (Staph. または T. rubrum) の接種に応答して、それぞれの株が、有意に発現した (コントロールと比較して 2 倍の差) 代謝産物

10

20

30

40

50

DB00117	DB00118	DB00121	DB02378	DB02473
生化学名	生化学名	生化学名	生化学名	生化学名
1-カルボキシエチルイソロイシン	(3'-5')-シチジルイルシチジン*	1-カルボキシエチルイソロイシン	(3'-5')-グアニルイルウリジン	1-メチルアデニン
1-リノレイル-GPC (18:2)	(3'-5')-グアニルイルウリジン	1-メチルアデニン	1-カルボキシエチルイソロイシン	2-アミノアジピン酸塩
1-メチルアデニン	1-カルボキシエチルイソロイシン	2-ヒドロキシ-3-メチルベレレート	1-メチル-4-イミダゾールアセテート	2-ヒドロキシ-3-メチルベレレート
1-オレオイル-GPC (18:1)	1-パルミトイル-2-リノレオイル-GPC (16:0/18:2)	2-ヒドロキシ-4-(メチルチオ)ブタン酸	2-ヒドロキシ-3-メチルベレレート	2-ヒドロキシ-4-(メチルチオ)ブタン酸
1-パルミトイル-2-アラキドノイル-GPC (16:0/20:4n6)	1-パルミトイル-2-パルミトレオイル-GPC (16:0/16:1)*	2-ヒドロキシアジピン酸塩	2-ケト-3-デオキシ-グルコン酸塩	2-ヒドロキシグルタレート
1-パルミトイル-2-リノレオイル-GPC (16:0/18:2)	2-アミノアジピン酸塩	2-ヒドロキシグルタレート	2-オキソアジピン酸塩	2-ケトグルコン酸塩
1-パルミトイル-2-オレオイル-GPC (16:0/18:1)	2-ヒドロキシ-3-メチルベレレート	2-メチルクエン酸塩/ホモクエン酸塩	3-ヒドロキシアジピン酸塩	2-オキソアジピン酸塩
1-パルミト	2-ヒドロキシ	2-オキソアジ	3-ヒドロキシ	2, 3-ジヒ

10

20

30

40

50

イルー 2-パ ルミトレオイ ル-GPC (16:0/ 16:1)*	-4-(メチル チオ)ブタン酸	ピン酸塩	イソブチレート	ドロキシ-3 -メチルベレ レート
1-パルミト イル-GPC (16:0)	2-ヒドロキシ フェニル酢酸	2,3-ジヒド ロキシ-3-メ チルベレレート	3-ヒドロキシ オクタノエート	2'-O-メ チルウリジン
1-ステアロ イル-2-ア ラキドノイル -GPC (1 8:0/2 0:4)	2-オキソアジ ピン酸塩	2,4-ジヒド ロキシブチレ ート	3-メチルグル タコネート	3-ヒドロキシ アジピン酸 塩
1-ステアロ イル-2-ド コサヘキサエ ノイル-GP C (18:0 /22:6)	2,3-ジヒド ロキシ-3-メ チルベレレート	2'-デオキシ ウリジン	4-ヒドロキシ ベンゾエート	3-ヒドロキシ シラウレート
1-ステアロ イル-2-リ ノレオイル-G PC (1 8:0/1 8:2)*	2,3-ジヒド ロキシイソバレ レート	3-(4-ヒド ロキシフェニ ル)ラクテート	4-ヒドロキシ グルタメート	3-インドール グリオキシ ル酸
1-ステアロ イル-2-オ レオイル-G PC (18: 0/18: 1)	2,4-ジアミ ノブチレート	3-ヒドロキシ シラウレート	4-ヒドロキシ フェニル酢酸	3-メチルヒ スチジン
1-ステアロ イル-GPC (18:0)	2'-デオキシ アデノシン5' -モノフォスフ ェイト	3-インドール グリオキシル酸	5-オキソプロ リン	3-ウレイド プロピオネ ート
1,2-ジリ ノレオイル-G PC (1 8:2/1 8:2)	2'-デオキシ シチジン5'- モノフォスフェ イト	3-ウレイド プロピオネート	アラントイン	4-ヒドロキシ グルタメ ート
2-ヒドロキシ -3-メチ ルベレレート	2'-デオキシ ウリジン	4-アセトアミ ドブタノエート	α -ヒドロキシ イソカプロエ ート	5-オキソ プロリン
2-ヒドロキシ -4-(メ チルチオ)ブ タン酸	2'-O-メチ ルウリジン	4-ヒドロキシ フェニル酢酸	α -ヒドロキシ イソバレレート	5,6-ジヒ ドロウリジン

10

20

30

40

50

2-ピロリジン	3-(4-ヒドロキシフェニル)ラクテート	4-メチル-2-オキソペンタノエート	α -ケトグルタラメート*	アデニン
2, 3-ジヒドロキシ-3-メチルベレレート	3-デオキシオクツロソネート	5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール	アントラニル酸塩	シス-ウロカネート
3-ヒドロキシヘキサノエート	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタレート	5-メチルチオアデノシン (MTA)	ベーターアラニン	シトラコネート/グルタコネート
3-メチルグルタコネート	3-ヒドロキシアジピン酸塩	5-メチルウリジン (リボチミジン)	シス-ウロカネート	クレアチン
3-フェニルプロピオネート (ヒドロ桂皮酸塩)	3-ヒドロキシヘキサノエート	5-オキソプロリン	シトラコネート/グルタコネート	シアノ-アラニン
4-ヒドロキシグルタメート	3-インドールグリオキシル酸	5, 6-ジヒドロウリジン	クレアチン	シスタチオン
5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール	3-メチルグルタコネート	アセチルアグマチン	クレアチニン	エチル α -グルコピラノシド
5-ドデセノエート (12:1n7)	3-メチルヒスチジン	アセチルフォスフェイト	シクロ (プロ-ヒドロキシプロ) *	エチルベーターグルコピラノシド
5, 6-ジヒドロウリジン	3-スルホ- α -アラニン	アデノシン	マロン酸エチル	マロン酸エチル
7-メチルグアニン	3-ウレイドプロピオネート	アデノシン 5'-モノフォスフェイト (AMP)	フマル酸塩	ホルムイミノグルタメート
アデノシン 3'-モノフォスフェイト (3'-AMP)	4-グアニジノブタノエート	α -ヒドロキシイソカプロエート	グルコン酸塩	グリセロール 3-フォスフェイト
アラントイン酸	4-ヒドロキシベンゾエート	アントラニル酸塩	グルタミン	グリセロホスフォエタノールアミン
ベーターアラニン	4-ヒドロキシ桂皮酸塩	アゼチジン-2-カルボン酸	グリセロール 3-フォスフェイト	グリセロホスフォグリセロール
コリンフォスフェイト	4-ヒドロキシフェニル酢酸	ベーターアラニン	グリセロホスフォグリセロール	グリセロホスフォリルコリン (GPC)

10

20

30

40

50

シスーウロカネート	4-イミダゾールアセテート	コリンフォスフェイト	グリセロホスフォリルコリン (GPC)	馬尿酸塩
シアノーアラニン	5-(ガラクトシルヒドロキシ)-L-リシン	シスーウロカネート	馬尿酸塩	ヒドロキシメチルピリミジン
シスタチオン	5-メチルウリジン (リボチミジン)	シトラコネート / グルタコネート	イソブチルイルグリシン	イミダゾールプロピオネート
システイン s-硫酸塩	5-オキソプロリン	クレアチン	レブリン酸塩 (4-オキソベレレート)	インドール-3-カルボキシレート
ジヒドロキシアセトンフォスフェイト (DHAP)	5, 6-ジヒドロウリジン	クレアチニン	リンゴ酸塩	インドールラクトレート
エタノールアミン	7-メチルグアニン	シアノーアラニン	N-アセチルアスパルテート (NAA)	インドリン-2-オン
エチル α-グルコピラノシド	アコニット酸塩 [シスまたはトランス]	シトシン	N-アセチルグリシン	イソペンテンイルアデノシン
エチルベーターグルコピラノシド	アデノシン 2'-モノフォスフェイト (2'-AMP)	エルゴチオネイン	N-アセチルイソロイシン	コハク酸メチル
マロン酸エチル	アデノシン 5'-モノフォスフェイト (AMP)	エリスロネート *	N-アセチルロイシン	メバロン酸塩
ホルムイミノグルタメート	アラントイン	エチルベーターグルコピラノシド	N-アセチルフェニルアラニン	メバロノラクトン
フマル酸塩	α-ヒドロキシイソカプロエート	マロン酸エチル	N-アセチルセリン	N-アセチル-カダベリン
ガンマーグルタミルグリシン	α-ヒドロキシイソバレラート	ホルムイミノグルタメート	N-アセチルトレオニン	N-アセチルヒスタミン
グリセロール	α-ケトブチレート	ガンマーグルタミルグリシン	N-アセチルチロシン	N-アセチルヒスチジン
グリセロール 3-フォスフェイト	アゼチジン-2-カルボン酸	グルタミン酸塩	N-アセチルバリン	N-アセチルフェニルアラニン
グリセロホスフォエタノールアミン	ベンゾエート	グルタル酸塩 (C5-DC)	N-ブチルイル-フェニルアラニン	N-アセチルセリン

10

20

30

40

50

グリセロホス フォグリセロ ール	ベーターアラニ ン	グリセリン酸塩	N-カルバモイ ルアスパルテ ート	N-アセチル トレオニン
グリセロホス フォリルコリ ン (GPC)	ベーターヒドロ キシイソバレ ート	グリセロール 3 -フォスフェイ ト	N-フォルミル メチオニン	N-アセチル チロシン
ホモシステイ ン	ブチレート／イ ソブチレート (4 : 0)	グリセロホスフ オエタノールア ミン	N-プロピオニ ルメチオニン	N-アセチル バリン
ヒドロキシメ チルピリミジ ン	カダベリン	グリセロホスフ オリルコリン (GPC)	N-スクシニル -フェニルアラ ニン	N-ブチルイ ル-フェニル アラニン
インドールラ クテート	カルニチン	グリセロホスフ オセリン*	ニコチン酸リボ ヌクレオシド	N-スクシニ ル-フェニル アラニン
イソブチルイ ルグリシン	コリンフォスフ ェイト	グリシン	ニコチン酸モノ ヌクレオチド (NaMN)	N1, N12 -ジアセチル スベルミン
イソペンテン イルアデノシ ン	シス-ウロカネ ート	グアノシン 5' -モノフォスフ ェイト (5' - GMP)	オロト酸塩	N2, N2- ジメチルグア ノシン
メバロノラク トン	シトラコネート ／グルタコネ ート	馬尿酸塩	ブレフェン酸	N6-ジメチ ルアリルアデ ニン
N-アセチル -カダベリン	クレアチン	ヒスチジン	プロリン	N6-メチル アデノシン
N-アセチル -イソブトレ アニン	クレアチニン	ヒドロキシメチ ルピリミジン	S-カルボキシ メチル-L-シ ステイン	ニコチンアミ ドリボシド
N-アセチル ヒスタミン	シアノ-アラニ ン	インドール-3 -アセトアミド	S-メチルシス 테인	ニコチン酸
N-アセチル ヒスチジン	シスタチオニン	インドールラク テート	チオプロリン	ニコチン酸リ ボヌクレオシ ド
N-アセチル キヌレニン (2)	シチジン 5' - モノフォスフェ イト (5' -C MP)	イノシン 5' -モノフォスフ ェイト (IMP)	トランス-ウロ カネート	オロト酸塩
N-アセチル ムラメート	シトシン	イソペンテンイ ルアデノシン	トリズマアセテ ート	ホスフォエタ ノールアミン
N-スクシニ ル-フェニル アラニン	ジヒドロキシア セトンフォスフ ェイト (DHA P)	メバロン酸塩	α -アミノアジ ピン酸	プロリン
N1-メチル イノシン	エチルベーター グルコピラノシ ド	メバロノラク トン	(+/-)-2 -ヒドロキシグ ルタル酸	シュードウリ ジン

10

20

30

40

50

N 2, N 2 - ジメチルグアノシン	マロン酸エチル	N - アセチル - 1 - メチルヒスチジン*	(+ / -) - メトブレン	リビトール
N 6 - メチルアデノシン	ホルムイミノグルタメート	N - アセチル - カダベリン	(1 7 R) - 2 3 - アミノ - 2 0 - ヒドロキシ - 2 0 - オキシド - 1 4 - オキソ - 1 5, 1 9, 2 1 - トリオキサ - 2 0 ラムダ ~ 5 ~ - ホスファトリコサン - 1 7 - イル (9 Z) - 9 - ヘキサデセノエート	S - カルボキシメチル - L - システイン
N 6 - メチルリシン	フマル酸塩	N - アセチル - イソプトレアニン	(2 E, 4 Z) - N - イソブチル - 2, 4 - オクタデカジエンアミド	セドヘプトウロース - 7 - フォスフェイト
N 6, N 6 - ジメチルアデノシン	ガラクトン酸塩	N - アセチルアルギニン	(2 R, 3 S, 4 R, 5 S, 8 R, 1 0 R, 1 1 R, 1 3 S, 1 4 R) - 2 - エチル - 3, 4, 1 0 - トリヒドロキシ - 3, 5, 8, 1 0, 1 2, 1 4 - ヘキサメチル - 1 5 - オキソ - 7 - プロピル - 1 1 - {[3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - ベータ - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ} - 1 - オキサ - 7 - アザシクロペンタデカン - 1 3 - イル 2, 6 - ジデオ	コハク酸塩

10

20

30

40

50

			キシ-3-C- メチル-3-O -メチル- α - L-リボ-ヘキ ソピラノシド	
O-アセチル ホモセリン	ガンマーグルタ ミルグリシン	N-アセチルシ トルリン	(2R)-3- ([[(2S)- 2,3-ジヒド ロキシプロポキ シ] (ヒドロキ シ) ホスフォリ ル} オキシ)- 2-[(9Z) -9-ヘキサデ セノイルオキ シ] プロピル (9Z)-9- ヘキサデセノエ ート	チミン
p-ヒドロキ シベンズアル デヒド	グルコース	N-アセチルグ ルタメート	(2R)-3- {[(2-アミノ エトキシ) (ヒ ドロキシ) ホス フォリル} オキ シ}-2- [(9Z)-9- ヘキサデセノ イルオキシ] プ ロピル (9Z) -9-ヘキサデ セノエート	トランス-ウ ロカネート
ホスフォエタ ノールアミン	グルタル酸塩 (C5-D C)	N-アセチルヒ スタミン	(2S)-3- (ベータ-D- ガラクトピラノ シルオキシ)- 2-[(7Z, 10Z, 13 Z)-7, 1 0, 13-ヘキ サデカトリエノ イルオキシ] プ ロピル (9Z, 12Z)-9, 12-オクタデ カジエノエート	トレハロース
プロリン	グリセロール3 -フォスフェイ ト	N-アセチルヒ スチジン	(3Z)-3- [(メチルスル ファニル) メチ	ウリジン3'- モノフォス フェイト

10

20

30

40

50

			レン] - 2 - ピ ロリジンチオン	(3' - UM P)
シュードウリ ジン	グリセロホスフ ォエタノールア ミン	N - アセチルロ イシン	(8 E) - 2 - アミノ - 8 - オ クタデセン - 1, 3, 4 - ト リオール	α - アミノア ジピン酸
リビトール	グリセロホスフ ォグリセロール	N - アセチルフ ェニルアラニン	(9 Z) - 9 - オクタデセナミ ド	(+/-) - 2 - ヒドロキ シグルタル酸
S - 1 - ピロ リン - 5 - カ ルボキシレー ト	グリセロホスフ ォリルコリン (G P C)	N - アセチルプ トレッシン	(E) - p - ク マリン酸	(+/-) - コニイン
S - メチルシ ステイン	グリセロホスフ ォセリン*	N - アセチルセ リン	1 - (14 - メ チルヘキサデカ ノイル) ピロリ ジン	(+/-) - メトプレン
チオプロリン	グアニン	N - アセチルト レオニン	1 - (プロピル ジスルファニ ル) - 1 - (プ ロピルスルフィ ニル) プロパン	(±) - リン ゴ酸
トランス - ウ ロカネート	グアノシン 2' - モノフォスフ ェイト (2' - GMP) *	N - アセチルト リプトファン	1 - [1 - (1 - ベンゾチオフ ェン - 2 - イ ル) エチル] 尿 素	(-) - トラ ンス - メチル ジヒドロジャ スモネート
トレハロース	グアノシン 5' - モノフォスフ ェイト (5' - GMP)	N - アセチルチ ロシン	1 - ヘキサデカ ノイル - sn - グリセロ - 3 - ホスフォエタノ ールアミン	(17 R) - 23 - アミノ - 20 - ヒド ロキシ - 20 - オキシド - 14 - オキソ - 15, 1 9, 21 - ト リオキサ - 2 0 ラムダ ~ 5 ~ - ホスファ トリコサン - 17 - イル (9 Z) - 9 - ヘキサデセ ノエート
トリズマアセ テート	グアノシン - 2', 3' - サ イクリックモノ フォスフェイト	N - アセチルバ リン	2 - ドデシルベ ンズスルホン酸	(2 E) - 3, 7 - ジメ チル - 2, 6 - オクタジェ

10

20

30

40

50

				ン-1-イル ベーター-D- グルコピラノ シド
ウリジン	ヒスチジン	N-ブチルイ ル-フェニルアラ ニン	2-ヒドロキシ -6-ケトノナ ジエン二酸	(2R)-3- - {[(2-ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} -2- [(9Z)-9- -ヘキサデセ ノイルオキ シ] プロピル (9Z)-9- -ヘキサデセ ノエート
α -アミノア ジピン酸	ヒスチジルアラ ニン	N-スクシニル -フェニルアラ ニン	2-イソカプ ロイル-3R- ヒドロキシメチ ル-ガンマーブ チロラクトン	(2R)-3- - {[(2-ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} -2-ヒ ドロキシプロ ピル (9Z)- 9-ヘキサ デセノエート
(+)-リボ フラビン	ヒドロキシメチ ルピリミジン	N1-メチルイ ノシン	2-メルカプト ベンゾチアゾ ール	(2R)-3- - {[(2-ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} -2-ヒ ドロキシプロ ピルラウレ ート
(+/-)- 2-ヒドロキ シグルタル酸	イミダゾールラ クテート	N2, N2-ジ メチルグアノシ ン	2-メチルクエ ン酸	(2R)-3- - {[(2-ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} -2-ヒ ドロキシプロ ピルペンタデ

10

20

30

40

50

				カノエート
(+/-) - コニイン	インドールラク テート	N 6 - ジメチル a 1 リルアデニ ン	2, 4 - ジヒド ロキシヘプタデ ク - 1 6 - エニ ルアセテート	(2 S) - 5 - カルバミミ ダミド - 2 - (2 - オキシ - 1 - アゼチ ジニル) ペン タン酸
(+/-) - メトプレン	イノシン 5' - モノフォスフ ェイト (IM P)	N 6 - メチルア デノシン	2, 5 - ジヒド ロキシ - 3, 6 - ジ (1 H - イ ンドール - 3 - イル) - 1, 4 - ベンゾキノ ン	(2 Z) - 3, 7 - ジメ チル - 2, 6 - オクタジェ ン - 1 - イル 3 - オキソブ タノエート
(±) - リン ゴ酸	イソペンテンイ ルアデノシン	N 6, N 6 - ジ メチルアデノシ ン	3 - (3 - スル フォオキシフェ ニル) プロパン 酸	(3 S, 8 a S) - 3 - (4 - ヒドロ キシベンジ ル) ヘキサヒ ドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 1, 4 - ジ オン
(-) - トラ ンス - メチル ジヒドロジャ スモネート	キヌレニン酸塩	ニコチン酸リボ ヌクレオシド	3 - ヒドロキシ デドカノイルカ ルニチン	(3 S) - 3 - {(Z) - [(3 S) - 3 - {(Z) - [(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチル ペンチリデ ン] アミノ} - 1 - ヒドロ キシブチリデ ン] アミノ} - 5 - メチル ヘキサン酸
(1 R, 2 S) - 1 - (7, 8 - ジ ヒドロ - 6 - プテリジニ ル) - 1, 2 - プロパンジ オール	リンゴ酸塩	O - アセチルホ モセリン	3 - オキソパル ミチン酸	(4 - ヒドロ キシ - 1 H - インドール - 3 - イル) ア セトニトリル

10

20

30

40

50

(2 E, 4 Z) - N - イソブチル - 2, 4 - オクタデカジエンアミド	マロン酸メチル (MMA)	オロト酸塩	3, 4 - ジヒドロキシフェニルグリコール	(E) - p - クマリン酸
(2 R, 3 S, 4 R, 5 S, 8 R, 10 R, 11 R, 13 S, 14 R) - 2 - エチル - 3, 4, 10 - トリヒドロキシ - 3, 5, 8, 10, 12, 14 - ヘキサメチル - 15 - オキソ - 7 - プロピル - 11 - {[3, 4, 6 - トリデオキシ - 3 - (ジメチルアミノ) - ベータ - D - キシロ - ヘキソピラノシル] オキシ} - 1 - オキサ - 7 - アザシクロペンタデカン - 13 - イル 2, 6 - ジデオキシ - 3 - C - メチル - 3 - O - メチル - α - L - リボ - ヘキソピラノシド	コハク酸メチル	フェニル乳酸 (PLA)	4 - ヒドロキシ - 4 - (インドール - 3 - イルメチル) グルタミン酸	(ヒドロキシエチル) メタクリルエート
(2 R) - 3 - ([(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] (ヒドロキシ) ホ	メバロン酸塩	プレフェン酸	4 - メチレン - 2 - オキソグルタレート	1 - (プロピルジスルファニル) - 1 - (プロピルスルフィニル) プロパン

10

20

30

40

50

スフォリル} オキシ) - 2 - [(9 Z) - 9 - ヘキサデ セノイルオキ シ] プロピル (9 Z) - 9 - ヘキサデセ ノエート				
(2 R) - 3 - {[(2 - ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} - 2 - [(9 Z) - 9 - ヘキサデセ ノイルオキ シ] プロピル (9 Z) - 9 - ヘキサデセ ノエート	メバロノラクト ン	プロリン	4 - ニトロアニ リン	1 - [(9 Z) - ヘキサデセ ノイル] - s n - グリセロ - 3 - ホスフ オコリン
(2 R) - 3 - {[(2 - ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} - 2 - ヒ ドロキシプロ ピル (9 Z) - 9 - ヘキサ デセノエート	N - アセチル - 1 - メチルヒス チジン*	シュードウリジ ン	4 - ウンデシル ベンズスルホン 酸	1 - [1 - (1 - ベンゾ チオフェン - 2 - イル) エ チル] 尿素
(2 R) - 3 - {[(2 - ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} - 2 - ヒ ドロキシプロ ピルミリステ ート	N - アセチル - カダベリン	リビトール	6 - メトキシ - 3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール	1 - イソチオ シアナト - 7 - (メチルス ルファニル) ヘプタン
(2 R) - 3 - {[(2 - ア ミノエトキ シ) (ヒドロキ シ) (ヒドロキ シ) ホスフォ リル] オキ シ} - 2 - ヒ ドロキシプロ ピル	N - アセチルア ルギニン	リブローズ / キ シルウロース	9 - ペントフラ ノシル - 3, 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン -	1 - ビニル - 2 - ピロリド ン

10

20

30

40

シ) ホスホ リル] オキ シ} - 2-ヒ ドロキシプロ ピルペンタデ カノエート			2, 6-ジオン	
(2S)-3- -(ベーター D-ガラクト ピラノシルオ キシ)-2- [(7Z, 10 Z, 13Z) -7, 10, 13-ヘキサ デカトリエノ イルオキシ] プロピル (9 Z, 12Z) -9, 12- オクタデカジ エノエート	N-アセチルア スパルテート (NAA)	S-1-ピロリ ン-5-カルボ キシレート	アセクリジン	1, 3, 7- オクタントリ オール
(2S)-5- -カルバミミ ダミド-2- (2-オキシ -1-アゼチ ジニル) ペン タン酸	N-アセチルグ リシン	S-カルボキシ メチル-L-シ ステイン	アデニルチオメ チルペントース	1, 4-ビス (2-エチル ヘキシル) ス ルホスクシネ ート
(2Z)- 3, 7-ジメ チル-2, 6- -オクタジェ ン-1-イル 3-オキソブ タノエート	N-アセチルヒ スタミン	S-メチルシス 테인	α -ケトグルタ ル酸	16-ヘプタ デシネ-1, 2, 4-トリ オール
(3S, 8a S)-3- (4-ヒドロ キシベンジ ル) ヘキサヒ ドロピロロ [1, 2- a] ピラジン -1, 4-ジ オン	N-アセチルヒ スチジン	セドヘプトウロ ース-7-フォ スフェイト	アミドC18	2-(α -D -マンノシ ル)-D-グ リセリン酸
(3S)-3- -{(Z)-	N-アセチルロ イシン	コハク酸塩	アンガスチン	2-(ヒドロ キシ{2-

10

20

30

40

50

[(3 S) - 3 - {(Z) - [(3 R) - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチル ペンチリデ ン] アミノ} - 1 - ヒドロ キシブチリデ ン] アミノ} - 5 - メチル ヘキサン酸				[(9 Z) - 9 - オクタデセ ノイルオキシ シ] - 3 - (パルミトイ ルオキシ) プ ロポキシ} ホ スフォリル) - N, N, N - トリメチル エタナミニウ ム
(3 Z) - 3 - [(メチルス ルファニル) メチレン] - 2 - ピロリジ ンチオン	N - アセチルフ ェニルアラニン	チミジン	アプロナリド	2 - [(5 Z) - 5 - テトラ デセン - 1 - イル] シクロ ブタノン
(8 E) - 2 - アミノ - 8 - オクタデセ ン - 1, 3, 4 - トリオール	N - アセチルプ トレッシン	トランス - ウロ カネート	a s p - l e u	2 - ドデシル ベンズスルホ ン酸
(9 Z) - 9 - オクタデセ ナミド	N - アセチルセ リン	トリズマアセテ ート	ベンズアルデヒ ド	2 - フロ酸
(E) - p - クマリン酸	N - アセチルト レオニン	UDP - N - ア セチルムラミネ ート (UDP - M u r N A c) *	ピアセチル	2 - ヒドロキ シ - 6 - ケト ノナジエン二 酸
(ヒドロキシ エチル) メタ クリルエート	N - アセチルチ ロシン	ウリジン	ビオチン 1 - スルフォキシド	2 - メルカプ トベンゾチア ゾール
1 - (1 4 - メチルヘキサ デカノイル) ピロリジン	N - アセチルバ リン	α - アミノアジ ピン酸	ブラシカナル A	2 - O - エチ ルアスコルビ ン酸
1 - (4 - ア ミノ - 4 - カ ルボキシブタ ノイル) - 2 - ピペリジン カルボン酸	N - ブチルイル - フェニルアラ ニン	(. + / - .) - 酒石酸	カプロラクタム	2, 2 - ビス (ヒドロキシ メチル) プロ ピオン酸
1 - (ベータ - D - リボフ	N 1 - メチルイ ノシン	(+ / -) - 2 - ヒドロキシグ	桂皮酸	2, 4 - ジヒ ドロキシヘプ

10

20

30

40

50

ラノシル) - 1, 2-ジヒ ドロピリミジ ン		ルタル酸		タデク-16 -エニルアセ テート
1- (プロピ ルジスルファ ニル) -1- (プロピルス ルフィニル) プロパン	N1, N12- ジアセチルス ペルミン	(-) -トラン ス-メチルジ ドロジヤスモ ネート	桂皮アルコール	2, 5-ジヒ ドロキシ- 3, 6-ジ (1H-イン ドール-3- イル) -1, 4-ベンゾキ ノン
1- [1- (1-ベンゾ チオフェン- 2-イル) エ チル] 尿素	N2, N2-ジ メチルグアノ シン	(17R) -2 3-アミノ-2 0-ヒドロキシ -20-オキシ ド-14-オキ ソ-15, 1 9, 21-トリ オキサ-20ラ ムダ~5-ホ スファトリコ サン-17-イル (9Z) -9- ヘキサデセノ エート	シス-2-カル ボキシシクロ ヘキシル-酢酸	2H-ピラン
1-ヘキサデ カノイルピロ リジン	N6-メチルア デノシン	(2E, 4Z) -N-イソブチ ル-2, 4-オ クタデカジエ ンアミド	クマリン	3- (3-ス ルフォオキシ フェニル) プ ロパン酸
1-イソチオ シアナト-7 - (メチルス ルファニル) ヘプタン	N6, N6-ジ メチルリシン	(2E) -3, 7-ジメチル- 2, 6-オクタ ジエン-1-イ ルベーターD- グルコピラノ シド	D-キシロン酸	3-メチルス ルフォレン
1-ペントフ ラノシル- 2, 4 (1 H, 3H) - ピリミジンジ オン	ニコチンアミ ドリボシド	(2R) -3- {[(2-アミノ エトキシ) (ヒ ドロキシ) ホス フォリル] オキ シ} -2- [(9Z) -9- ヘキサデセノ イルオキシ] プ ロピル (9Z)	デヒドロアスコ ルビン酸	3-オキソパ ルミチン酸

10

20

30

40

50

		－9－ヘキサデ セノエート		
1, 2－ジデ オキシ－3－ C－メチル－ 1－(2, 5, 5, 8 a －テトラメチ ル－1, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a－オクタ ヒドロ－1－ ナフタレニ ル) ペンチオ ール	ニコチン酸	(2 S)－5－ カルバミダミ ド－2－(2－ オキソ－1－ア ゼチジニル) ペ ンタン酸	デオキシビオラ セイン	3, 4－ジア ミノピリジン
1, 2－ジヒ ドロキシ－5 －(メチルス ルファニル) －1－ペンテ ン－3－オン	オロト酸塩	(2 Z)－3, 7－ジメチル－ 2, 6－オクタ ジエン－1－イ ル3－オキソブ タノエート	デスアミノチロ シン	3, 4－ジヒ ドロキシフェ ニルグリコー ル
1, 4－ビス (2－エチル ヘキシル) ス ルホスクシネ ート	フェニル酢酸	(3 Z)－3－ [(メチルスル ファニル) メチ レン]－2－ピ ロリジンチオン	デキサミソール	4－アミノ安 息香酸
1 5 S－ヒド ロキシエイコ サトリエン酸	フェニル乳酸 (P L A)	(4－ヒドロキ シ－1 H－イン ドール－3－イ ル) アセトニト リル	ジメチルスルフ オキシド	4－アミノフ ェノール
2－(ヒドロ キシ{2－ [(9 Z)－9 －オクタデセ ノイルオキシ シ]－3－ (パルミトイ ルオキシ) プ ロポキシ} ホ スフォリル) －N, N, N －トリメチル エタナミニウ ム	プレフェン酸	(8 E)－2－ アミノ－8－オ クタデセン－ 1, 3, 4－トリ オール	ジフェニルアミ ン	4－ヒドロキ シ－4－(イ ンドール－3 －イルメチ ル) グルタミ ン酸
2－[(5 Z) －5－テトラ	プロリン	(9 Z)－9－ オクタデセナミ	D L－グルタミ ン酸	4－モルフォ リニル酢酸

10

20

30

40

50

デセン-1-イル]シクロブタノン		ド		
2-ドデシルベンズスルホン酸	プロピオニルグリシン	(E)-p-クマリン酸	DL-トリプトファン	4-ニトロアニリン
2-ヒドロキシ-6-ケトンナジエン二酸	リビトール	1-(14-メチルヘキサデカノイル)ピロリジン	エストラムスチンフォスフェイト	4-ウンデシルベンズスルホン酸
2-ヒドロキシ-6-メチル-12,13-ジヒドロ-5H-インドロ[2,3-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5,7-(6H)-ジオン	S-1-ピロリン-5-カルボキシレート	1-(ベーターD-リボフラノシル)-1,2-ジヒドロピリミジン	エテフォン	5-メトキシ-3-インドールアセテート
2-インドリルギ酸	S-アデノシルホモシステイン(SAH)	1-(プロピルジスルファニル)-1-(プロピルスルフィニル)プロパン	エチルラクテート	5-メトキシベンズイミダゾール
2-イソカプリロイル-3R-ヒドロキシメチル-ガンマーブチロラクトン	S-カルボキシメチル-L-システイン	1-[1-(1-ベンゾチオフェン-2-イル)エチル]尿素	フェクサラミン	6-(1-ヒドロキシエチル)-3-(ヒドロキシメチル)-2,7-ジオキサbiシクロ[4.1.0]ヘプト-3-エン-5-オン
2-メルカプトベンゾチアゾール	S-メチルシステイン	1-ヘキサデカノイルピロリジン	フラネオール	6-メトキシ-3-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インドール
2-メチルクエン酸	コハク酸塩	1-ペントフラノシル-2,4-(1H,3H)-ピリミジンジ	ヘキソバルビタール	アセクリジン

10

20

30

40

50

		オン		
2-メチルチ アゾリジネン	酒石酸塩	1-ビペリジン	ヒドロキシ(オ キソ)ホスフォ ニウモレート	アデノシンモ ノフォスフェ イト
2-ピロリド ン	チオプロリン	1-ビニル-2 -ピロリドン	ヒドロキシシト ロネラールジエ チルアセタール	アムパレック ス
2-キノリン カルボン酸	チミジン	1, 3, 7-オ クタントリオール	ヒドロキシピリ ドン	アンガスチン
2, 4-ジヒ ドロキシヘプ タデク-16 -エニルアセ テート	トレハロース	1, 4-アンヒ ドロ-6-O- デドカノイル- 2, 3-ビス- O-(2-ヒド ロキシエチル) -D-グルシト ール	ヒボキサンチン	アントラマイ シン
2, 4-ジメ チルオキサゾ ール	トリズマアセテ ート	10, 16-ジ ヒドロキシヘキ サデカン酸	イマガバリン	アパジコン
2, 5-ジヒ ドロキシ- 3, 6-ジ (1H-イン ドール-3- イル)-1, 4-ベンゾキ ノン	ウラシル	11-ニトロ- 1-ウンデセン	インジゴ染料	アプロバルビ タール
2H-ピラン	尿酸塩	1H-イミダゾ ール-2-オール	インドール-3 -酢酸	アラビノシル ヒボキサンチ ン
3-(3-ス ルフオオキシ フェニル)プ ロパン酸	ウリジン3'- モノフォスフェ イト(3'-UMP)	2-(ヒドロキシ {2-[(9 Z)-9-オク タデセノイルオ キシ]-3- (パルミトイル オキシ)プロポ キシ}ホスフォ リル)-N, N,N-トリメ チルエタナミニ ウム	インスプラ	a s p - l e u
3-ヒドロキ シデドカノイ ルカルニチン	(+/-)-2 -ヒドロキシグ ルタル酸	2-[(5Z) -5-テトラデ セン-1-イ ル]シクロブタ	イソプロピルリ ンゴ酸	アスパルチル -L-プロリ ン

10

20

30

40

50

		ノン		
3-メチルシクロヘキサチオール	(+/-) - コニイン	2-ヒドロキシ-6-ケトノナジエン二酸	キヌレニン酸	ベンジオカルブ
3-メチルスルフォレン	(±) - リンゴ酸	2-インドリルギ酸	L- (+) - バリン	ベンズアルデヒド
3-オキソパルミチン酸	(-) - トランス-メチルジヒドロジャスモネート	2-メルカプトベンゾチアゾール	L- α - アスパルチル-L- フェニルアラニン	ベンズイソチアゾン
3, 4-ジアミノピリジン	(17R) - 23-アミノ-20-ヒドロキシ-20-オキシド-14-オキソ-15, 19, 21-トリオキサ-20ラムダ~5~-ホスファトリコサン-17-イル(9Z) - 9-ヘキサデセノエート	2-メチルクエン酸	L-プロリン	ビアセチル
3, 4-ジヒドロキシフェニルグリコール	(2E) - 3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエン-1-イルベータ-D-グルコピラノシド	2-ピロリドン	L-ピログルタミン酸	ビオチン 1-スルフォキシド
4-アミノ安息香酸	(2R) - 3-([[(2S) - 2, 3-ジヒドロキシプロボキシ] (ヒドロキシ) ホスホリル} オキシ) - 2-[(9Z) - 9-ヘキサデセノイルオキシ] プロピル(9Z) - 9-ヘキサデセノエート	2, 2-ビス(ヒドロキシメチル) プロピオン酸	L e u - p r o	ビス(2-エチルヘキシル) フタレート
4-アミノフェノール	(2R) - 3-([[(2-アミノエトキシ) (ヒ	2, 4-ジヒドロキシヘプタデク-16-エニ	L e u - V a l	ブラシカナル A

10

20

30

40

50

	ドロキシ) ホス フォリル] オキ シ} - 2 - ヒド ロキシプロピル ラウレート	ルアセテート		
4 - ヒドロキシ - 4 - (イン ドール - 3 - イルメチ ル) グルタミ ン酸	(2 S) - 5 - カルバミミダミ ド - 2 - (2 - オキソ - 1 - ア ゼチジニル) ペ ンタン酸	2, 5 - ジヒド ロキシ - 3, 6 - ジ (1 H - イン ドール - 3 - イ ル) - 1, 4 - ベンゾキノ ン	ロイコリン	ブリバラセタ ム
4 - メチレン - 2 - オキソ グルタレート	(2 Z) - 3, 7 - ジメチル 2, 6 - オクタ ジエン - 1 - イ ル 3 - オキソブ タノエート	3 - (3 - スル フォオキシフェ ニル) プロパン 酸	リソホスファチ ジルコリン 1 4 : 1 (9 Z) / 0 : 0	ブタバール ール
4 - ニトロア ニリン	(4 - ヒドロキ シ - 1 H - イン ドール - 3 - イ ル) アセトニト リル	3 - メチルスル フォレン	メプロバメート	ブチルイソチ オシアネート
4 - ウンデシ ルベンズスル ホン酸	(8 E) - 2 - アミノ - 8 - オ クタデセン - 1, 3, 4 - ト リオール	3, 4 - ジヒド ロキシフェニル グリコール	メチルジャスモ ネート	カプロラクタ ム
4 - ビニルシ クロヘキセン	(E) - p - ク マリン酸	4 - (ステアロ イルアミノ) ブ タン酸	メチル DOP A、D -	カプリロイル グリシン
5 - ヒドロキ シデカン酸	1 - (14 - メ チルヘキサデカ ノイル) ピロリ ジン	4 - アミノ安息 香酸	メチルキサンチ ン	カプシーアミ ド
5 - メトキシ - L - トリブ トファン	1 - [(9 Z) - ヘキサデセノ イル] - sn - グリセロ - 3 - ホスフォコリン	4 - ヒドロキシ - 4 - (インド ール - 3 - イル メチル) グルタ ミン酸	ミリスタミド	シス - 5 - テ トラデセノイ ルカルニチン
5' - S - メ チル - 5' - チオイノシン	1 - [1 - (1 - ベンゾチオフ エン - 2 - イ ル) エチル] 尿 素	4 - モルフォリ ニル酢酸	ミルチリン	クエン酸
6 - (1 - ヒ ドロキシエチ ル) - 3 - (ヒドロキシ	1 - ヘキサデカ ノイルピロリジ ン	4 - ニトロアニ リン	N - アセチル L - ロイシン	クアウーデモ ン

10

20

30

40

50

メチル) - 2, 7-ジオ キサ b i シク ロ [4, 1. 0] ヘプト- 3-エン-5 -オン				
6-ヒドロキ シシユードオ キシニコチン e	1-イソチオシ アナト-7- (メチルスル ファニル) ヘプタ ン	5-メトキシ- 3-インドール アセテート	n-ヘキサニア ミド	シクラゾシン
6-メトキシ -3- (1, 3-チアゾー ル-2-イ ル) -1 H- インドール	1-ピペリジン	5-メトキシベ ンズイミダゾー ル	N-ヒドロキシ -8- (メチル スルファニル) オクタンチオア ミド	デヒドロアス コルビン酸
7-メチルス ルフィニルヘ プチルイソチ オシアネート	1-ビニル-2 -ピロリドン	5, 6-ジヒド ロチミジン	N, N-ジメチ ルアデノシン	デスアミノチ ロシン
8- [(アミノ メチル) スル ファニル] - 6-スルファ ニルオクタン 酸	1, 3, 7-オ クタントリオ ール	6-メトキシ- 3- (1, 3- チアゾール-2 -イル) -1 H- インドール	N (1) -アセ チルスベルミジ ン	デキサミソー ル
8-ヒドロキ シヘキサデカ ン二酸	1, 4-アンヒ ドロ-6-O- デドカノイル- 2, 3-ビス- O- (2-ヒド ロキシエチル) -D-グルシト ール	7-メチルスル フィニルヘプ チルイソチオシ アネート	N (3) - (4 -メトキシフマ ロイル) -2, 3-ジアミノ プロピオン酸	ジブチルフラ レート
9-ペントフ ラノシル- 3, 9-ジヒ ドロ-1 H- プリン-2, 6-ジオン	1, 4-ビス (2-エチルヘ キシル) スルホ スクシネート	アデニルチオメ チルペントース	ナフタレン-2 -アミン	ジメチルスル フォキシド
9 H-フルオ レン-9-オ ン	10, 16-ジ ヒドロキシヘキ サデカン酸	ALA-プロ	ナイアシン	ジフェニルア ミン
アセクリジン	16-ヘプタデ シネ-1, 2, 4-トリオール	アミド C 18	ノルアドレナリ ン	D L-グルタ ミン酸

10

20

30

40

50

アセグルタミド	1 H-イミダゾール-2-オール	アミノ馬尿酸	オクチルアミン	D L-ヒスチジン
アセトアニリド	2-ドデシルベンズスルホン酸	アモナフィド	オレオイルエタノールアミド	D L-乳酸
アセチルアルギニン	2-フロ酸	アムパレックス	オキサグレレート	D L-メバロン酸
アデニン	2-インドリルギ酸	アンガスチン	p-クレゾール	D L-フェニルアラニン
A L A-プロ	2-メルカプトベンゾチアゾール	アラビノシルヒポキサンチン	P A L G L Y	D L-トリプトファン
アラニルトリプトファン	2-メチルクエン酸	ビオチン 1-スルフォキシド	パルミタミド	D L-チロシン
アミノ馬尿酸	2-ピロリドン	ブラシカナルA	P E G-4	エレオカニンC
アモナフィド	2, 4-ジアセチルフロログルシノール	ブリバラセタム	ピランテル	エビリゾール
アムパレックス	3-(3-スルフォキシフェニル)プロパン酸	ブタバルビタール	ソルビタン、モノデドカノエート	エストラムスチンフォスフェイト
アンガスチン	3-デオキシ-D-マンノ-2-オクツロソン酸	カプロラクタム	スタウロスボリン	エトパペート
アパジコン	4-アミノ安息香酸	カプリロイルグリシン	トレオースフィンゴシン、(-)-	エチルラクテート
アルテムエーテル	4-ヒドロキシ-4-(インドール-3-イルメチル)グルタミン酸	カプシーアミド	トリデモルフ	ファドロゾール
a s n - p r o	4-モルフォリニル酢酸	桂皮酸	トリフルオロ酢酸	ファルネシルアセトン
a s p - g l n	4-ニトロアニリン	クエン酸	v a l - a r g	ファソラセタム
a s p - l e u	5-メトキシ-3-インドールアセテート	コブリン	バニリン	フェクサラミン
アスパルチル-L-プロリン	5-メトキシベンズイミダゾール	クアウーテモン	ビガバトリン	ホルムイミノグルタミン酸
アスパルビノンE	6-メトキシ-3-(1, 3-チアゾール-2	クスコヒグリ	ポリノスタット	フラネオール

10

20

30

40

50

	－イル) －1 H －インドール			
ベンセラジド	7－メチルスル フィニルヘプチ ルイソチオシア ネート	シクラゾシン	ジンニオール	ガバペンチン
ピアセチル	8－[(アミノ メチル) スルファ ニル] －6－ スルファニルオ クタン酸	シプロデネート	ゾピクロン	ゲムフィプロ ジル
ビオチン 1 －スルフォキシ ド	9 H－フルオレ ン－9－オン	デフェラシロク ス		G l y－L e u
B o c－A s n－O h	アデノシンモノ フォスフェイト	デオキシビオラ セイン		グリシクルア ミド
ブラシカナル A	A L A－P R O	デスアミノチロ シン		グアニン
ブタルビター ル	アラニルトリプ トファン	デスチオビオチ ン		グアノシンモ ノフォスフェ イト
ブチルイソチ オシアネート	α－ケトグルタ ル酸	デキサミソール		ヘキシル2－ フロエート
カプロラクタ ム	アミノレブリン 酸	ジエチルアミン		馬尿酸
カプリロイル グリシン	アムパレックス	ジメチルスルフ オキシド		ホモバニリン 酸
カプシーアミ ド	アングスチン	ジメチルホルム アミド		ヒドロキノ ン
シラザブリラ ート	アルテムエーテ ル	ジフェニルアミ ン		ヒドロキシピ リドン
桂皮酸	ベンズイソチア ゾロン	D L－アルギニ ン		ヒポキサンチ ン
桂皮アルコール	ピアセチル	D L－グルタミ ン酸		インドールア クリル酸
シス－2－カル ボキシシクロ ヘキシル－ 酢酸	ビオチン 1－ スルフォキシド	D L－ヒスチジ ン		イソプレン
クマリン	ボトリディアル	D L－リシン		イソプロピル リンゴ酸
クマロン	ブリバラセタム	D L－メバロン 酸		キヌレニン酸
クアウーテモ ン	セミコハク酸ブ トクタミド	エグルメタド		L－(－)－ メチオニン
シクラゾシン	ブチルイソチオ シアネート	エンベリン		L－(＋)－ ロイシン
シプロデネー	カプロラクタム	エビリゾール		L－(＋)－

10

20

30

40

50

ト				バリリン
D-グルコン酸	カプリロイルグリシン	エプタゾシン		L- α -グリセリルホスフォリルコリン
D-パントテン酸	カプシーアミド	エトパベート		L-プロリン
D-キシロン酸	桂皮酸	エチルラクテート		L-ピログルタミン酸
ダイゼイン	桂皮アルコール	ファルネシルアセトン		L e u-L e u
ダネガブチド	クエン酸	フェクサラミン		L e u-V a l
デカノイルカルニチン	クアウーテモン	ホルムイミノグルタミン酸		リノラミド
デフェラシロクス	シクラゾシン	フラネオール		リシルバリリン
デヒドロアスコルビン酸	ダネガブチド	ガンマーアミノ酪酸		メプロバメート
デオキシビオラセイン	デヒドロアスコルビン酸	ゲムフィブログル		メチオニルロイシン
デスアミノチロシン	デオキシビオラセイン	G l y-A r g		メトヘキシタール
デキサミソール	デスアミノチロシン	G l y-l-P r o		メチルジャスモネート
ジェチルアミン	デキサミソール	G l y-L e u		メチルキサンチン
ジフタロン	ジメチルスルフォキシド	グアニン		ミルチリン
ジヒドロキシインドール	ジメチルアミノプロピオニルフェノチアジン	グアノシンモノフォスフェイト		N-アセチル-L-アスパラギン酸
ジメチルスルフォキシド	ジフェニルアミン	ヘキソバルビタール		N-アセチル-L-グルタミン酸
ジメチルホルムアミド	D L-シトルリン	ヘキシル2-フロエート		N-アセチル-L-ヒスチジン
ジフェニルアミン	D L-グルタミン酸	馬尿酸		N-アセチル-L-ロイシン
D L-アルギニン	D L-ヒスチジン	ホモバニリン酸		N-アセチルカダベリン
D L-セルレニン	D L-メバロン酸	ヒドロキシピリドン		N-アセチルシスタチオニン
D L-グルタミン酸	エンベリン	ヒボキサンチン		n-ヘキサンアミド
D L-グリセ	エピリゾール	インジゴ染料		N-ヒドロキ

10

20

30

40

50

リン酸				シー 8 - (メチルスルファニル) オクタネチオアミド
D L - 乳酸	エプタゾシン	インドール		N - メチルエタノールアミンフォスフェイト
D L - フェニルアラニン	エチルラクテート	インドールアクリル酸		N - オレオイル - 4 - アミノ酪酸
D L - トリプトファン	フェクサラミン	インスプラ		N (3) - (4 - メトキシフマロイル) - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸
D L - チロシン	ホルムイミノグルタミン酸	イオネン		N 1, N 1 2 - ジアセチルスベルミン
エレオカニン C	フラネオール	L - (+) - バリン		ナフタレン - 2 - アミン
エンベリン	ゲムフィブロジル	L - α - グリセリルホスホリルコリン		ナイアシン
エンアデニン	G l y - A r g	L - ガンマーグルタミル - L - ロイシン		ノルアドレナリン
エピリゾール	グリシクルアミド	L - プロリン		オレオイルエタノールアミド
エスリカルバゼピン	グアニン	L - ピログルタミン酸		オリザリン代謝産物
エストラムスチンフォスフェイト	グアノシンモノフォスフェイト	L e u - L e u		オキサグレレート
エチルラクテート	ヘキソバルビタール	L e u - P r o		シュウ酸
ファドロゾール	ヘキシル 2 - フロエート	L e u - V a l		オキシベンダゾール
ファルネシルアセトン	馬尿酸	リナチン		p - クレゾール
ファソラセタム	ホモバニリン酸	リノラミド		P A L G L Y
フェクサラミン	ヒドロキシピリドン	リシルバリン		パルミタミド
ホルムイミノ	ヒポキサンチン	マアリマスタツ		パラセタモ-

10

20

30

40

50

グルタミン酸		ト		ル
フラネオール	イマガバリン	メプロバメート		パラアルデヒド
g-グアニジ ノブチレート	インジゴ染料	メチルジャスモ ネート		ペントバルビ タール
ガバペンチン	インドール	メチプリロン		フェニルイソ シアネート
ゲムフィプロ ジル	インドール-3 -酢酸	ミソプロストー ル		リン酸
G l y - A r g	インドールアク リル酸	ミリスチル硫酸 塩		フタル酸
G l y - l - P r o	インスプラ	N-アセチル- L-ヒスチジン		ピミルプロス ト
G l y - L e u	イソブレン	N-アセチル- L-ロイシン		ピバガビン
グリシクルア ミド	L- (+) -ロ イシン	N-アセチルカ ダベリン		ピランテル
グアニン	L-アセチルト リプトファン	N-アセチルシ スタチオニン		ピロリジン
グアノシンモ ノフォスフェ イト	L-アラニル- L-グルタミン	n-ヘキサンア ミド		S-メチル D-チオグリ セレート
ヘキソバルビ タール	L- α -グリセ リルホスフォリ ルコリン	N-ヒドロキシ -8- (メチル スルファニル) オクタ n e チオ アミド		セバシン酸
ヘキシル2- フロエート	L-プロリン	N-メチルエタ ノールアミンフ ォスフェイト		シャンジシド
馬尿酸	L-ピログルタ ミン酸	N-メチルピロ リドン		スタウロスボ リン
ヒドロキノン	ラウリル硫酸塩	N-オレオイル -4-アミノ酪 酸		コハク酸
ヒドロキシピ リドン	L e u - L e u	N-トリデカノ イルグリシン		スプロフェン
ヒポキサンチ ン	L e u - P r o	N-ウンデカノ イルグリシン		トランス-ゼ アチン
イマザメタベ ンズ	メドロゲストン	N, N-ビス (2-ヒドロキシ エチル) ドデ カンアミド		トリデモルフ
インジゴ染料	メトヘキシター ル	N (1) -アセ チルスベルミジ ン		トリフルオロ 酢酸
インドール	メチルジャスモ ネート	N (3) - (4 -メトキシフマ		トリメタジオ ン

10

20

30

40

50

		ロイル) - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸		
インドール - 3 - 酢酸	メチルキサンチン	N 1, N 1 2 - ジアセチルスぺルミン		トリプトリン
インドール - 3 - ピルベート	ミソプロストール	ナフタレン - 2 - アミン		ウラシル
インドールアクリル酸	ミリスチル硫酸塩	ナイアシン		尿酸
インスブラ	ミルチリン	ノルアドレナリン		ウリジンモノフォスフェイト
イソブレン	N - アセチル - L - ヒスチジン	オクチルアミン		v a l - a r g
イソプロピルリンゴ酸	N - アセチル - L - ロイシン	オレオイルエタノールアミド		バニリン
イタコン酸	N - アセチルカダベリン	オリザリン代謝産物		ベルノレート
キヌレニン酸	N - アセチルシスタチオニン	オキサグレレート		ペロナール
L - (-) - メチオニン	n - ヘキサナムイド	オキシベンダゾール		ポリノスタット
L - (+) - ロイシン	N - ヒドロキシ - 8 - (メチルスルファニル) オクタ n e チオアミド	p - クレゾール		キサンチン
L - (+) - バリン	N - オレオイル - 4 - アミノ酪酸	p - シメン		ゾニスアミド
L - アセチルトリプトファン	N - トリデカノイルグリシン	P A L G L Y		ゾピクロン
L - アラニル - L - グルタミン	N (1) - アセチルスぺルミジン	パルミタミド		
L - α - アスパルチル - L - フェニルアラニン	N (3) - (4 - メトキシフマロイル) - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸	パラセタモール		
L - α - グリセリルホスホリルコリン	N 1, N 1 2 - ジアセチルスぺルミン	パラアルデヒド		
L - ガンマーグルタミル	ナイアシン	P E G - 4		

10

20

30

40

50

L-ロイシン				
L-プロリン	ノルアドレナリン	フェニルイソシアネート		
L-ピログルタミン酸	オクチルアミン	ピバガビン		
L-テアニン	オリザリン代謝産物	ボルホビリノーゲン		
ラウリル硫酸塩	オキサグレレート	ブリノミド		
l e u - g l n	シュウ酸	p r o - g l n		
L e u - G l y - P r o	オキシペンダゾール	S-メチル D-チオグリセレート		
L e u - L e u	p-クレゾール	S-プロピルヘキサンチオエート		
L e u - P r o	P A L G L Y	サリチル酸		
L e u - V a l	パラセタモール	セバシン酸		
ロイコリン	パラアルデヒド	ソルビタン、モノデドカノエート		
レブリン酸	ペントバルビタール	スタウロスポリン		
リノラミド	p h e - g l n	コハク酸		
ロガネート	フェニルイソシアネート	トランス-ゼアチン		
マアリマスタット	ボルホビリノーゲン	トリブチルシレートアセテート		
メブタメート	ピランテル	トリデモルフ		
メフェネシン	ピリドオキサリ	トリフルオロ酢酸		
メプロバメート	ピロリジン	トリプトリン		
メチオニルロイシン	S-メチル D-チオグリセレート	ウリモレリン		
メトヘキシタール	サリチル酸	ウラシル		
メチルジャスモネート	セバシン酸	尿酸		
メチルキサンチン	スタウロスポリン	ウリジンモノフォスフェイト		
ミソプロストール	コハク酸	バニリン		

10

20

30

40

50

ミリスチル硫酸塩	スプロフェン	ベロナール		
N-アセチル-L-グルタミン酸	トランス-ゼアチン	ビガバトリン		
N-アセチル-L-ロイシン	トリブチルクエン酸塩アセテート	ビオラセイン		
N-アセチルカダベリン	トリデモルフ	キササンチン		
N-アセチルバリン	トリプトリン	ジンニオール		
N-エチルマレイミド	チロシルチロシン			
N-ヒドロキシ-8-(メチルスルファニル)オクタノチオアミド	尿酸			
N-メチルエタノールアミンフォスフェイト	ウリジンモノフォスフェイト			
N-メチルピロリドン	バニリン			
N-オレオイル-4-アミノ酪酸	バニリルアルコール			
N-トリデカノイルグリシン	ジンニオール			
N-ウンデカノイルグリシン	ゾニスアミド			
N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)ドデカンアミド	ゾピクロン			
N(1)-アセチルスペルミジン				
N(3)-(4-メトキシフマロイル)-2,3-ジアミノプロピオン酸				

10

20

30

40

50

N～6～ [(2R)－ 3, 4－ジヒ ドロ－2H－ ピロール－2 －イルカルボ ニル]－L－ リシン				
N 1, N 1 2 －ジアセチル スペルミン				
ナファゾリン				
ナフトレン－ 2－アミン				
ナイアシン				
ニコチンアミ ド				
ニトレンジピ ン				
ノルアドレナ リン				
ノルハマン				
オクチルアミ ン				
オレオイルエ タノールアミ ド				
オリザリン代 謝産物				
オキサグレレ ート				
オキシベンダ ゾール				
オザグレル				
p－クレゾー ル				
P A L G L Y				
ペントバルビ タール				
ペルラピン				
フェナセチン				
フェネルジン				
フェニルイソ シアネート				
p r o－g l n				
プロフラビン				
プロピルパラ				

10

20

30

40

50

ベン				
ピリジン				
ピロリジン				
S-メチル D-チオグリ セレート				
サリチル酸				
セバシン酸				
シャンジシド				
スタウロスボ リン				
コハク酸				
スクシニルア セトン				
スルファベン ズアミド				
スルファセト アミド				
テトラアセチ ルエチレンジ アミン				
トレオースフ インゴシン、 (-) -				
トレオニルグ ルタミン				
チミン				
トランスーア ゾベンゼン				
トランスーゼ アチン				
トリブチルフ ォスフェイト				
トリデモルフ				
トリプトリン				
チロシルチロ シン				
ウラシル				
尿酸				
ウリジンモノ フォスフェイ ト				
v a l - a r g				
バニリン				
ビガバトリン				
ビオラセイン				
ビタミンC				

10

20

30

40

ボリノスタッ ト				
キサンチン				
ジンニオール				
ゾピクロン				

50

【0201】

7. 8. 実施例 8. 治験

皮膚病の治療と予防に有用であるヒト由来の *Janthinobacterium lividum*、DB02473。DB02473tは、第Ⅰa相、単回投与、用量漸増臨床試験で、足白癬の治療において有効性を示した（参照 [https://www.dermbiont.com/in-the-news/dermbiont-announces-positive-data-from-phase-2a-clinical-trial-and-start-of-phase-2b-clinical-trial-for-athletes-foot-with-a-topical-live-biotherapeutic]）。これらの臨床試験は、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を近接して増殖させると、*T. rubrum* 及び *S. aureus* の増殖を阻害するとの知見を実証した。

10

【0202】

8. 参照による援用

本出願で引用するすべての刊行物、特許、特許出願及びその他の文献は、個々の刊行物、特許、特許出願またはその他の文献は、すべての目的のために、参照により援用することを個別に明示されるのと同然に、すべての目的のために、参照により、その全内容を本明細書で援用する。

【0203】

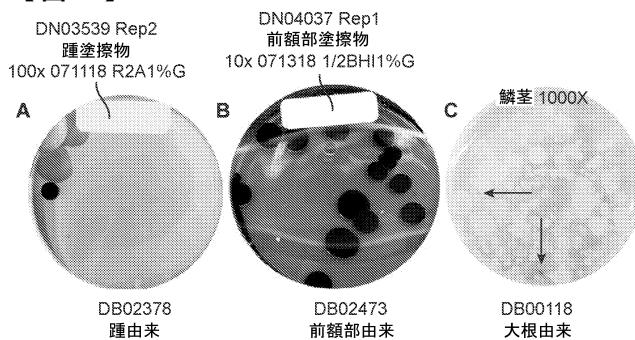
9. 均等物

様々な特定の実施形態を、例示及び説明してきたが、上記明細書は限定を意図するものではない。本開示（複数可）の精神及び範囲から逸脱せずに、様々な変更を加えることができることが理解されるであろう。この明細書を検討すれば、当業者には、数多くの変更が自明となるであろう。

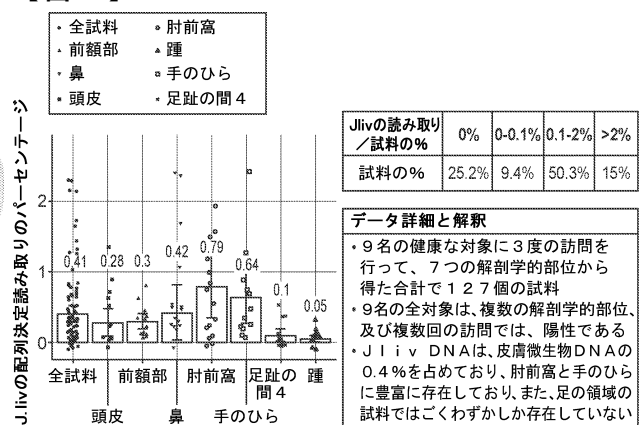
20

【図面】

【図1】



【図2】

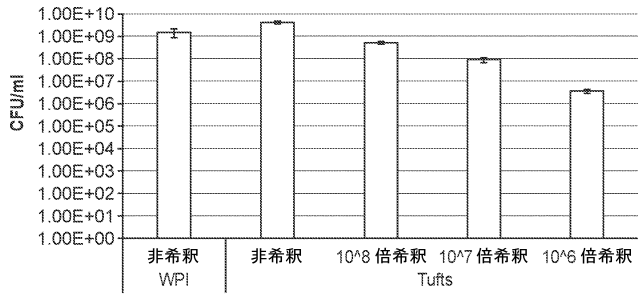


30

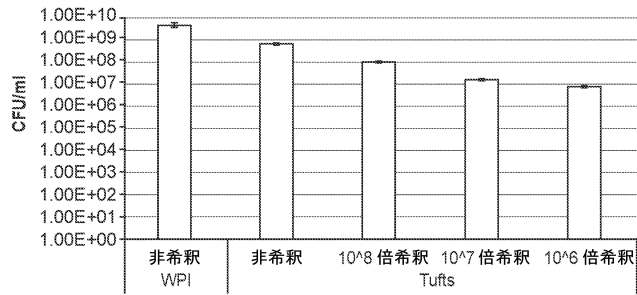
40

50

【図 7】

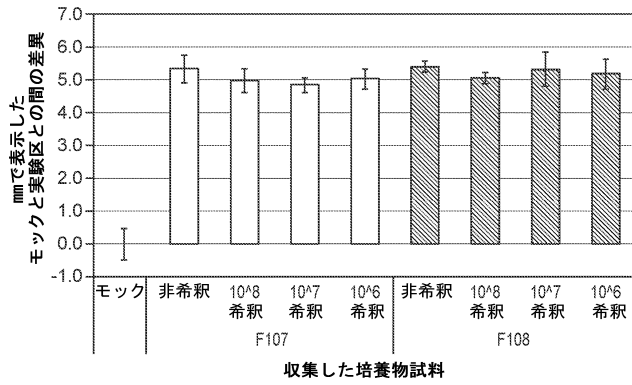


A



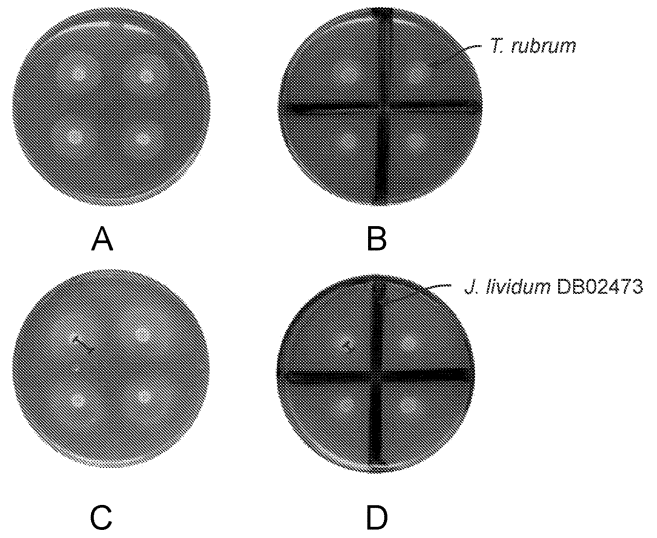
B

【図 9】



収集した培養物試料

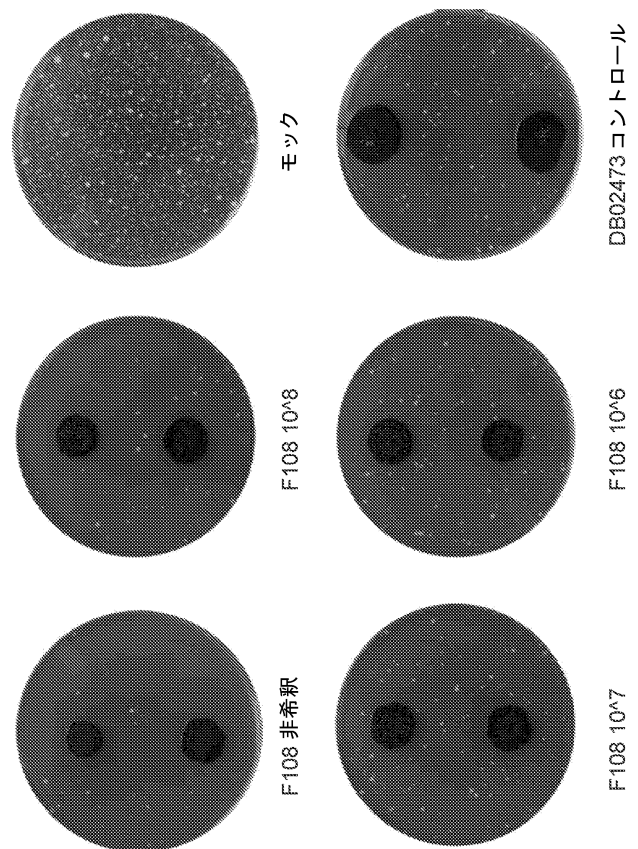
【図 8】



10

20

【図 10】



30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和3年12月21日(2021.12.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

1. 関連出願への相互参照

本出願は、2020年4月9日に出願した国際出願第PCT/US2020/027556号の米国国内移行出願であり、これは2019年4月9日に出願した米国仮特許出願第62/920,010号の優先権と利益を主張するものであって、その全内容を、参照により、本明細書で援用する。 10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本明細書では、キットを記載しており、当該キットは、安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* のバイアル、及び安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を再構成する液体のための少なくとも1つの任意のバイアル、混合と使用に関する説明書、ならびに混合と使用のための1つ以上の任意の器具を含む。一部の実施形態では、混合と使用のための器具を含んでおり、注射器、空の滅菌容器、及び噴霧器またはミスト生成器から選択する1つ以上の要素を含む。一部の実施形態では、キットは、その必要がある1名以上の対象に対する複数回の適用のために、安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の複数のバイアル、及び安定化したヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を再構成する液体のための少なくとも1つのバイアルを含む。一部の実施形態では、キットは、医療従事者用に準備される。一部の実施形態では、キットは、患者用に準備される。 20 30

[本発明1001]

ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* (ヤンシノバクテリウム・リビダム) を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

[本発明1002]

病原微生物の感染に起因する哺乳動物対象の疾患の症状を予防、治療、または抑制するための局所適用のために製剤された、本発明1001の組成物。

[本発明1003]

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である核酸配列を含む、本発明1001の組成物 40

。

[本発明1004]

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも99%同一である核酸配列を含む、本発明1001の組成物

。

[本発明1005]

単離されたさらなる微生物をさらに含む、本発明1001の組成物。

[本発明1006]

第1の単離されたさらなる微生物と、第2の単離されたさらなる微生物とをさらに含み 50

、前記第1及び第2の単離されたさらなる微生物が、独立して、細菌、ウイルス、酵母、または真菌から選択される、本発明1001の組成物。

[本発明1007]

前記疾患、障害、または病態が、皮膚糸状菌に関連するがこれに限定されず、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、足白癬、または爪甲真菌症から選択され;あるいは、前記疾患、障害、または病態が、グラム陽性細菌及び *Staphylococcus* (スタフィロコッカス属) に関連するがこれらに限定されず、アトピー性皮膚炎、膿疱疹、皮膚感染症、及び軟部組織感染症から選択される、本発明1001の組成物。

[本発明1008]

前記単離されたさらなる微生物が、*Lactobacillus* (ラクトバチルス属)、*Lactococcus* (ラクトコッカス属)、または *Propionibacterium* (プロピオニバクテリウム属) を含む、本発明1005の組成物。

10

[本発明1009]

抗真菌化合物をさらに含む、本発明1001の組成物。

[本発明1010]

前記抗真菌化合物が治療量で前記組成物中に存在する、本発明1009の組成物。

[本発明1011]

前記抗真菌化合物が治療量未満の量で前記組成物中に存在する、本発明1009の組成物。

[本発明1012]

抗菌化合物をさらに含む、本発明1001の組成物。

20

[本発明1013]

前記抗菌化合物が治療量で前記組成物中に存在する、本発明1012の組成物。

[本発明1014]

前記抗菌化合物が治療量未満の量で前記組成物中に存在する、本発明1012の組成物。

[本発明1015]

プレバイオティクスをさらに含む、本発明1001の組成物。

[本発明1016]

前記プレバイオティクスが、アミノ酸、ビオチン、グリセロール、フルクトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、イヌリン、ラクツロース、マンナンオリゴ糖、オリゴフルクトース富化イヌリン、オリゴフルクトース、オリゴデキストロース、タガトース、トランスーガラクトオリゴ糖、及びキシロオリゴ糖の内の1つ以上から選択される、本発明1015の組成物。

30

[本発明1017]

少なくとも1つのポストバイオティクスをさらに含む、本発明1001の組成物。

[本発明1018]

前記疾患、障害、または病態が、哺乳動物対象の皮膚の疾患、障害、または病態を含む、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1019]

前記哺乳動物対象が、ヒト対象である、本発明1018の医薬組成物。

[本発明1020]

ヒトの皮膚の疾患、障害、または病態の症状を治療、阻害、抑制するのに有効な量で、あるいは、ヒトの皮膚の疾患、障害、または病態を予防するのに有効な量で投与される、本発明1019の医薬組成物。

40

[本発明1021]

ヒト対象の組織上または組織内に存在する局所病原微生物の増殖を阻害するのに有効な量で投与される、本発明1019の医薬組成物。

[本発明1022]

前記局所病原微生物が、皮膚糸状菌である、本発明1021の医薬組成物。

[本発明1023]

前記局所病原微生物が、*Trichophyton mentagrophytes* (

50

トリコフィトン・メンタグロフィテス)である、本発明1022の医薬組成物。

[本発明1024]

前記局所病原微生物が、Trichophyton rubrum (紅色白癬菌)である、本発明1022の医薬組成物。

[本発明1025]

前記局所病原微生物が、細菌である、本発明1021の医薬組成物。

[本発明1026]

前記細菌が、Staphylococcus aureus (黄色ブドウ球菌)である、本発明1025の医薬組成物。

[本発明1027]

前記Janthinobacterium lividumが乾燥されている、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1028]

前記Janthinobacterium lividumが、乾燥状態からの再水和により少なくとも20%生存可能である、本発明1027の医薬組成物。

[本発明1029]

前記組成物が、室温で、少なくとも30日間にわたって、少なくとも30%生存可能である、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1030]

前記組成物が、ヒト由来のJanthinobacterium lividumの乾燥製剤を含む、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1031]

ヒトまたは非ヒト対象に対する局所投与のために製剤される、本発明1001の医薬組成物。

[本発明1032]

クリーム、ゲル、泡剤、軟膏、粉末またはローションとして製剤される、本発明1031の医薬組成物。

[本発明1033]

液剤、チンキ剤、スプレー剤、ミスト生成器または吸入器として製剤される、本発明1031の医薬組成物。

[本発明1034]

前記組成物が、ヒトの皮膚に対する局所投与のために製剤される、本発明1031の医薬組成物。

[本発明1035]

前記組成物が、ヒトの粘膜に対する局所投与のために製剤される、本発明1031の医薬組成物。

[本発明1036]

配列番号5、配列番号6、または配列番号7と95%同一である核酸配列を含むヒト由来のJanthinobacterium lividumを含む合成組成物であって、前記組成物が、局所適用のために製剤される、前記合成組成物。

[本発明1037]

前記ヒト由来のJanthinobacterium lividumが、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と99%同一である核酸配列を含む、本発明1036の合成組成物。

[本発明1038]

前記組成物が、ヒトの皮膚、爪、毛髪または粘膜と接触する材料に対する適用のために製剤される、本発明1036の合成組成物。

[本発明1039]

前記組成物が、ヒトの皮膚及び／または粘膜に対する適用のために製剤される、本発明1036の合成組成物。

10

20

30

40

50

[本発明1040]

前記組成物が、水性製剤中に製剤される、本発明1036の合成組成物。

[本発明1041]

前記組成物が、ヒトと接触する表面に対する局所適用のために製剤される、本発明1036の合成組成物。

[本発明1042]

前記組成物が、化粧品組成物を含む、本発明1039の合成組成物。

[本発明1043]

練歯磨、含嗽薬、シャンプー、石鹸、またはデンタルフロスを含む、本発明1042の化粧品組成物。

[本発明1044]

日焼け止め、保湿剤、老化防止剤、プロバイオティクスまたは健康促進組成物を含む、本発明1042の化粧品組成物。

[本発明1045]

*Janthinobacterium lividum*を含む医薬組成物であって、前記 *Janthinobacterium lividum* が、16S rRNA 遺伝子配列において配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも98%同一である核酸配列を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、前記医薬組成物。

[本発明1046]

配列番号5、配列番号6、または配列番号7を含む核酸配列を含む *Janthinobacterium* (ヤンシノバクテリウム属) を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

[本発明1047]

賦形剤、及び少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

[本発明1048]

病原微生物を阻害または予防する方法であって、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum* の有効量を、その必要がある対象に対して投与することを含む、前記方法。

[本発明1049]

病原微生物の存在下で少なくとも1つの代謝産物を2倍に増やす非病原性ヒト皮膚微生物叢から得た非病原性細菌の集団を含む組成物であって、前記代謝産物が、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサリド、プロジギオシン、またはランチビオティックを含み、前記組成物が、対象に対する局所適用のために製剤される、前記組成物。

[本発明1050]

その必要がある対象において皮膚病態を治療する方法であって、対象に対して、*Janthinobacterium* 属の細菌を含む医薬組成物の治療有効量を局所投与することを含み、前記細菌が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7の16S rRNA 遺伝子配列と少なくとも95%同一である核酸配列を含む、前記方法。

[本発明1051]

配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも98%同一である16S rRNA 核酸配列を含む、単離された *Janthinobacterium*。

[本発明1052]

本発明1051の *Janthinobacterium* を含む医薬組成物。

[本発明1053]

配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも99%同一である16S rRNA 核酸配列を含む単離された *Janthinobacterium*。

[本発明1054]

本発明1053の *Janthinobacterium lividum*を含む医薬組成物。

[本発明1055]

その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害または予防するのに有効な量で存在する、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*の少なくとも1つの種を含み、局所剤形である、医薬組成物。

[本発明1056]

ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*の少なくとも1つの種に由来する代謝産物を含み、前記代謝産物が、その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害または病態を治療、阻害または予防するのに十分な量で存在し、前記医薬組成物が、局所剤形である、医薬組成物。

[本発明1057]

その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で存在する、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*の少なくとも1つの種の細胞溶解物を含み、局所剤形である、医薬組成物。

[本発明1058]

その必要がある対象において病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害または予防するのに有効な量で存在する、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*の少なくとも1つの種のポストバイオティクスを含み、局所剤形である、医薬組成物。

[本発明1059]

病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害または予防するのに有効な量の、ピオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチバイオティクスを過剰産生する、単離されたヒト由来の *Janthinobacterium lividum*。

[本発明1060]

16S rRNA配列において配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である核酸配列を含む、本発明1059の *Janthinobacterium lividum*。

[本発明1061]

本発明1059の *Janthinobacterium*と、生理学的に許容可能な担体とを含む、組成物。

[本発明1062]

その必要がある対象において皮膚障害を治療する方法であって、前記方法が、有効量のプロバイオティクス細菌、プロバイオティクス細菌の代謝産物、プロバイオティクス細菌のポストバイオティクス、及び／またはプロバイオティクス細菌の細胞溶解物を含む製剤を局所投与することを含み、前記プロバイオティクス細菌が、ヒト由来の *Janthinobacterium lividum*であり、前記障害が、局所病原微生物の存在に関連する、前記方法。

[本発明1063]

前記製剤が、皮膚または毛髪に対する投与のために製剤される、本発明1062の方法。

[本発明1064]

前記製剤が、粘膜に対する投与のために製剤される、本発明1062の方法。

[本発明1065]

前記粘膜が、膣、陰茎、尿道、膀胱、肛門、口、鼻、咽喉、気管支、肺、眼、及び耳の粘膜からなる群から選択される、本発明1064の方法。

[本発明1066]

少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum*から産生された代謝産物を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

[本発明1067]

少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* に由来する細胞溶解物を、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

[本発明1068]

少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* に由来するポストバイオティクスを、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で含む、医薬組成物。

[本発明1069]

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である遺伝子配列を含む、本発明1066、1067、及び1068のいずれかの医薬組成物。

10

[本発明1070]

前記組成物が、ビオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチバイオティクスから選択される1つ以上の化合物を含む、本発明1066の医薬組成物。

[本発明1071]

有効量の少なくとも1つのヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 代謝産物を含み、局所適用のために製剤される、合成組成物。

[本発明1072]

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である16S rRNA 遺伝子配列を含む、本発明1071の合成組成物。

20

[本発明1073]

化粧品組成物である、本発明1071の合成組成物。

[本発明1074]

前記組成物が、ビオラセイン、インドール-3-カルボキサルデヒド、プロジギオシン、サリチル酸塩、2,4-ジアマブチレート及び1つ以上のランチバイオティクスから選択される1つ以上の化合物を含む、本発明1071の合成組成物。

[本発明1075]

有効量のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* 細胞溶解物を含み、局所適用のために製剤される、合成組成物。

30

[本発明1076]

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である16S rRNA 遺伝子配列を含む、本発明1075の合成組成物。

[本発明1077]

化粧品組成物である、本発明1075の合成組成物。

[本発明1078]

有効量のヒト由来の *Janthinobacterium lividum* ポストバイオティクスを含み、局所適用のために製剤される、合成組成物。

40

[本発明1079]

前記 *Janthinobacterium lividum* が、配列番号5、配列番号6、または配列番号7と少なくとも95%同一である16S rRNA 遺伝子配列を含む、本発明1078の合成組成物。

[本発明1080]

化粧品組成物である、本発明1078の合成組成物。

[本発明1081]

練歯磨、含嗽薬、シャンプー、石鹸、保湿剤、またはデンタルフロスを含む、本発明1073、1077、及び1080の化粧品組成物。

50

[本発明1082]

日焼け止め、保湿剤、老化防止剤、プロバイオティクスまたは健康促進組成物を含む、本発明1073、1077、及び1080の化粧品組成物。

[本発明1083]

2-(α -D-マンノシル)-D-グリセリン酸、2-ケトグルコン酸塩、2-O-エチルアスコルビン酸、アントラマイシン、アプロバルピタール、ベンジオカルブ、ビス(2-エチルヘキシル)フタル酸塩、シス-5-テトラデセノイルカルニチン、フタル酸ジブチル、プロピオン酸イミダゾール、インドール-3-カルボキサルデヒド、インドリン-2-オン、N-アセチル-L-アスパラギン酸、リン酸、フタル酸、ピミルプロスト、トリメタジオン、またはベルノレートを過剰産生する、単離されたヒト由来の *Janthinobacterium lividum* であって、前記 *Janthinobacterium lividum* が、病原微生物に関連する疾患、障害、または病態を治療、阻害、または予防するのに有効な量で組成物中に存在する、前記単離されたヒト由来の *Janthinobacterium lividum*。

10

[手続補正3][補正対象書類名] 明細書[補正対象項目名] 0159[補正方法] 変更[補正の内容][0159]

20

材料及び方法

ヒト皮膚微生物叢試料由来の *Janthinobacterium lividum* の qPCR スクリーニング

Janthinobacterium lividum の分子スクリーニングを、Sensifast SYBR No-ROX キット (BioLine) を使用して、10 μ l の反応で、CFXリアルタイムPCR検出システム (BioRad) によって、指示に従って、2回行った。スクリーニングは、*Janthinobacterium* 特異的 (*Janthino2F2*、GCACGGGAAGTGACCAAAAAA (配列番号8) 及び *Janthino2R2*、ACATGGGAGACTTGGGGCTTTTG (配列番号9)) 及びピオラセイン特異的 (*JlivF*、TACCACGAATTGCTGTGCGCAGTTG (配列番号10) 及び *JlivR*、ACACGCTCCAGGTATACGTCCTTCA (配列番号11)) である2つのセットのプライマーペアを使用して、連続して行った。

30

[手続補正4][補正対象書類名] 明細書[補正対象項目名] 配列表[補正方法] 追加[補正の内容][配列表]2022526446000001.app

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/027556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/00 A61K35/74 A61K35/744 A61K35/747 A61P17/00 A61Q19/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, FSTA, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DermBiont: "DermBiont Begins Phase 2 Clinical Trial for Athlete's Foot with a Live Bacterial Topical Probiotic", 13 March 2019 (2019-03-13), XP055718214, Retrieved from the Internet: URL: https://www.dermbiont.com/in-the-news/2019/3/13/dermbiont-begins-phase-2-clinical-trial-for-athletes-foot-with-a-live-bacterial-topical-probiotic [retrieved on 2020-07-27] the whole document ----- -/--	1-83
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2020		Date of mailing of the international search report 04/08/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dolce, Luca

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/027556

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	B Korch ET AL: "Janthinobacterium sp. 1 2014MBL_MicDiv, complete genome", NCBI, 7 July 2016 (2016-07-07), XP055718225, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/C P011319.1 [retrieved on 2020-07-27] nucleotides 5179951 to 5181550 -----	51,53,59
X	WO 2011/003062 A2 (UNIV MADISON [US]; MINIOLE KEVIN P C [US]; HARRIS REID [US]) 6 January 2011 (2011-01-06) pages 8-9, 16, 23 -----	1-83
X	JEREMY P. RAMSEY ET AL: "The cutaneous bacterium Janthinobacterium lividum inhibits the growth of Trichophyton rubrum in vitro", INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 54, no. 2, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 156-159, XP055718179, UK ISSN: 0011-9059, DOI: 10.1111/ijd.12217 results section -----	1-83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/027556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2011003062 A2	06-01-2011	US 2011002891 A1	06-01-2011
		W0 2011003062 A2	06-01-2011

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 K	35/747 (2015.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	35/744 (2015.01)	A 6 1 K	35/747	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	35/744	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	9/107 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 Q	17/04 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00	
A 6 1 Q	19/08 (2006.01)	A 6 1 Q	17/04	
A 6 1 K	8/9728 (2017.01)	A 6 1 Q	19/08	
A 6 1 Q	11/00 (2006.01)	A 6 1 K	8/9728	
A 6 1 Q	5/02 (2006.01)	A 6 1 Q	11/00	
A 6 1 Q	19/10 (2006.01)	A 6 1 Q	5/02	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/10	
A 6 1 K	8/96 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
C 1 2 N	1/20 (2006.01)	A 6 1 K	8/96	
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	1/20	A
C 0 7 G	99/00 (2009.01)	C 1 2 N	1/20	E
		C 1 2 N	15/11	Z
		C 0 7 G	99/00	C

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ブルッカー ロバート エム.
アメリカ合衆国 0 2 1 7 6 マサチューセッツ州 メルローズ フランクリン ストリート 5 8 5
ユニット 3
- (72)発明者 チャン シューチェン
アメリカ合衆国 0 2 4 5 9 マサチューセッツ州 ニュートン ビーチャー テラス 2 6
- (72)発明者 リスター イダ

アメリカ合衆国 0 2 1 1 5 マサチューセッツ州 ボストン マルボロ ストリート 4 0 5 アパートメント 5 2

(72)発明者 ジャイン サンジャイ

アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州 シュールズベリー トブリン ヒル ドライブ 1 8

F ターム (参考) 4B065 AA01X AA01Y AC14 BA22 BB37 BC11 BC26 CA44 CA50
4C076 AA06 AA09 AA11 AA17 AA24 AA25 AA29 BB31 CC18 CC31
CC32
4C083 AA031 AA032 AD601 AD602 BB46 BB51 CC03 CC05 CC19 CC23
CC38 CC41 DD08 DD17 DD22 DD23 DD27 DD31 DD39 DD41 EE11
EE12 EE13 EE21 EE31 FF01
4C084 AA13 AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA28 MA43 MA56 MA57
MA59 MA63 NA05 NA14 ZA891 ZA901 ZA902 ZB131 ZB311 ZB312 ZB321
ZB322 ZB352 ZC751
4C087 AA01 AA02 BC31 BC56 BC74 MA02 MA13 MA16 MA17 MA28
MA43 MA56 MA57 MA59 MA63 NA05 NA14 ZA89 ZA90 ZB13 ZB31
ZB32 ZB35 ZC75

【要約の続き】

【選択図】図 4