(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-550652
(P2023-550652A)
(43)公表日　令和5年12月4日(2023.12.4)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/74*	*(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/74	Ａ	２Ｇ０４５
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		４Ｂ０６５
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*31/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		４Ｃ０８７
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全202頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-531555(P2023-531555)
(86)(22)出願日　令和3年11月24日(2021.11.24)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月20日(2023.7.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/060878
(87)国際公開番号　WO2022/115646
(87)国際公開日　令和4年6月2日(2022.6.2)
(31)優先権主張番号　63/118,639
(32)優先日　令和2年11月25日(2020.11.25)
(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,AT,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　515138816
セレス セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９ ケンブリッジ シドニー ストリート ２００
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　ヘン， マシュー アール．
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州，ケンブリッジ， シドニー ストリート
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　移植片対宿主病を処置するための設計された細菌組成物

(57)【要約】
例えばＨＳＣＴ対象における、感染症及び／またはＧｖＨＤを含む免疫抑制に関連するものなどの、疾患または障害に関連する、合併症及び副作用を処置及び予防するために有用である細菌組成物が、本明細書において提供される。本明細書に開示の細菌組成物は、そのような疾患及び障害を処置するために有用である１つ以上の機能的特徴を示すように設計されている。
【選択図】図２Ａ

FIG. 2A



【特許請求の範囲】
【請求項１】
精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、２種以上の細菌を含み、第１の前記精製細菌集団が、配列番号１９、２１、３１、３５、３６、４２、４４、８０、８５、９９、１０４、１０５、１６２、１６６、１８３、１９３、１９７、２０５、２１５、２２２、２２６、２３１、２３３、２３５、及び２４１～３４１に示される１６Ｓ ｒＤＮＡ配列と少なくとも９７％同一である１６Ｓ ｒＤＮＡ配列を有し、第２の前記精製細菌集団が、
（ｉ）参照（例えば、前記組成物中に前記細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、哺乳動物のＧＩ管におけるＶＲＥ及びＣＲＥ保有を低減し、コロニー形成耐性を回復することができるか、
（ｉｉ）サイトカイン媒介性炎症性損傷から上皮関門を保護することができるか、
（ｉｉｉ）参照（例えば、前記組成物中に前記細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、インビトロでのＩＬ－８分泌及び／または炎症経路遺伝子発現の調節によって測定されるとき、前記上皮関門において、またはマウスの結腸固有層において炎症を低下させることができるか、
あるいは（ｉ）、（ｉｉ）、及び（ｉｉｉ）のいずれかの組み合わせである、前記組成物。
【請求項２】
精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、配列番号１～３５２に示される１６Ｓ ｒＤＮＡ配列と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一である１６Ｓ ｒＤＮＡ配列を有する１種以上の細菌を含む、前記組成物。
【請求項３】
精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｍａｌｔｏｓｉｖｏｒａｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚｉｎｉｌｙｔｉｃｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｈｙｌｅｍｏｎａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｌａｖａｌｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｃｉｎｄｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｐｉｒｏｆｏｒｍｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｙｍｂｉｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｒｅｃｔａｌｅ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｇｎａｖｕｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｔｏｒｑｕｅｓ、Ａｂｓｉｅｌｌａ ｄｏｌｉｃｈｕｍ、Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ ｄｅｓｍｏｌａｎｓ、Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａ ｍｕｃｉｎｉｐｈｉｌａ、Ａｌｉｓｔｉｐｅｓ ｆｉｎｅｇｏｌｄｉｉ、Ａｌｉｓｔｉｐｅｓ ｓｈａｈｉｉ、Ａｎａｅｒｏｆｕｓｔｉｓ ｓｔｅｒｃｏｒｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ａｎａｅｒｏｍａｓｓｉｌｉｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｅｎｅｇａｌｅｎｓｉｓ、Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ ｃａｃｃａｅ、Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｃａｃｃａｅ、Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｃｏｎｔｏｒｔａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、Ｇｅｍｍｉｇｅｒ ｆｏｒｍｉｃｉｌｉｓ、Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ、Ｈｏｌｄｅｍａｎｉａ ｆｉｌｉｆｏｒｍｉｓ、Ｈｏｌｄｅｍａｎｉａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｍｏｎａｓ ｂｕｔｙｒｉｃｉｐｒｏｄｕｃｅｎｓ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａ ｐｅｃｔｉｎｏｓｃｈｉｚａ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ ｂａｃｔｅｒｉｕｍ ５ １ ５７ＦＡＡ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｆｅｒｍｅｎｔｕｍ、Ｌａｃｔｏｎｉｆａｃｔｏｒ ｌｏｎｇｏｖｉｆｏｒｍｉｓ、Ｌｏｎｇｉｂａｃｕｌｕｍ ｍｕｒｉｓ、Ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ ｃａｅｃｉｍｕｒｉｓ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、Ｏｓｃｉｌｌｉｂａｃｔｅｒ ｒｕｍｉｎａｎｔｉｕｍ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆａｅｃｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉ

ｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｋｏｒｅｅｎｓｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｋｒｉｂｂｉ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｓａｌｙｅｒｓｉａｅ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｕｎｉｆｏｒｍｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｖｕｌｇａｔｕｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｘｙｌａｎｉｓｏｌｖｅｎｓ、Ｂａｒｎｅｓｉｅｌｌａ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｅｎｔｉｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｃｏｃｃｏｉｄｅｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｔｒｏｐｈｉｃａ、Ｂｌａｕｔｉａ ｌｕｔｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｂｌａｕｔｉａ ｐｒｏｄｕｃｔａ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｂｕｔｙｒｉｃｉｍｏｎａｓ ｆａｅｃｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｃｅｌｌｕｌｏｓｉｌｙｔｉｃｕｍ ｌｅｎｔｏｃｅｌｌｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ、Ｒｕｔｈｅｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌａｃｔａｔｉｆｏｒｍａｎｓ、Ｓｅｌｌｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｆｌｅｘｎｅｒｉ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｍａｙｏｍｂｅｉ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｐｅｔｒｏｌｅａｒｉｕｓ、Ｔｕｒｉｃｉｂａｃｔｅｒ ｓａｎｇｕｉｎｉｓ、Ｔｙｚｚｅｒｅｌｌａ ｎｅｘｉｌｉｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｓｐｏｒｉｃｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｕｂｔｅｒｍｉｎａｌｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｒｔｉｕｍ、Ｃｏｌｌｉｎｓｅｌｌａ ａｅｒｏｆａｃｉｅｎｓ、Ｃｏｐｒｏｃｏｃｃｕｓ ｃｏｍｅｓ、Ｃｏｐｒｏｃｏｃｃｕｓ ｅｕｔａｃｔｕｓ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｄｒａｎｃｏｕｒｔｅｌｌａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｅｇｇｅｒｔｈｅｌｌａ ｌｅｎｔａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｐａｅｎｉｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｏｒｄｅｌｌｉｉ、Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ、Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｍｅｒｄａｅ、Ｐａｒａｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｉｆｅｒｍｅｎｔａｎｓ、Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｔｏｍａｔｉｓ、Ｒｏｂｉｎｓｏｎｉｅｌｌａ ｐｅｏｒｉｅｎｓｉｓ、Ｒｏｍｂｏｕｔｓｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｉｎｕｌｉｎｉｖｏｒａｎｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ａｌｂｕｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｂｒｏｍｉｉ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔａｒｉｓ、またはそれらの組み合わせを含む、前記組成物。

【請求項４】

精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、図１－１～１－６から選択される種、またはそれらの組み合わせを含む、前記組成物。

【請求項５】

前記精製細菌集団が、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０種、またはそれ以上の細菌を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６】

精製細菌集団を含む組成物であって、図１－１～１－６に列挙されるＤＥ１～ＤＥ５４から選択される前記精製細菌集団を含む、前記組成物。

【請求項７】

前記組成物が、図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３から選択される前記精製細菌集団を含む、請求項６に記載の組成物。

【請求項８】

前記組成物が、ＤＥ１０またはＤＥ８からの前記精製細菌集団を含む、請求項６または７に記載の組成物。

【請求項９】

前記組成物が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない

組成物）と比較して、ＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）によって引き起こされる感染症を含む、感染症を減少させる、請求項１～８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０】

前記組成物が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種を含む、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種によって引き起こされる感染症を含む、感染症を減少させる、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記組成物が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａを含むＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種によって引き起こされる感染症を含む、感染症を減少させる、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記組成物が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、バンコマイシンまたはカルバペネムに耐性である細菌種によって引き起こされる感染症を含む、感染症を減少させる、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１３】

前記組成物が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるバンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種から選択されるカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ菌種、Ｅ．ｃｏｌｉ及びＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ種から選択される拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）、またはそれらの組み合わせを含む、薬剤耐性または多剤耐性（ＭＤＲＯ）細菌によって引き起こされる感染症を含む、感染症を減少させる、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１４】

前記精製細菌集団が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、対象の胃腸管における抗生物質耐性細菌及び／またはＥＳＫＡＰＥ病原体の数及び／または相対的存在量を減少させる、請求項１～１３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１５】

前記抗生物質耐性細菌の数が、前記対象から得られた試料１ｇ当たりのコロニー形成単位として測定される、請求項１～１４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１６】

（ｉ）前記抗生物質耐性細菌が、バンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉもしくはカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、またはそれらの組み合わせを含むか、

（ｉｉ）前記抗生物質耐性細菌が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるバンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種から選択されるカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａ

ｅ菌種、Ｅ．ｃｏｌｉ及びＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ種から選択される拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）、またはそれらの組み合わせを含む、薬剤耐性または多剤耐性（ＭＤＲＯ）細菌を含むか、

（ｉｉｉ）前記ＥＳＫＡＰＥ病原体が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種、またはそれらの組み合わせを含むか、あるいは

（ｉｖ）前記抗生物質耐性細菌及びＥＳＫＡＰＥ病原体が、（ｉ）及び（ｉｉｉ）、（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）、または（ｉ）、（ｉｉ）、及び（ｉｉｉ）から選択される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１７】

前記精製細菌集団のうちの１種以上の細菌が、炭素源について前記抗生物質耐性細菌と競合する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１８】

前記精製細菌集団が、対象の胃腸管において、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、上皮関門完全性を改善する、炎症を低減する、及び／または粘膜炎を低減する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１９】

前記精製細菌集団が、対象における侵襲性感染症に起因する死亡率を、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して減少させる、請求項１～１８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２０】

前記対象における前記侵襲性感染症が、抗生物質耐性感染症である、請求項１９に記載の組成物。

【請求項２１】

前記精製細菌集団が、対象における移植関連合併症を、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して低下させる、請求項１～２０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２２】

前記精製細菌集団が、対象の全生存及び／または無増悪生存を、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して増加させる、請求項１～２１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２３】

前記精製細菌集団が、生物活性を調節し、前記生物活性が、短鎖脂肪酸産生、中鎖脂肪酸産生、トリプトファン代謝産物産生、フコシダーゼ活性、Ｗｎｔ活性化、抗ＩＬ－８活性、炭素源利用、胆汁酸代謝、またはそれらの組み合わせを含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２４】

前記精製細菌集団が、

（ｉ）哺乳動物のＧＩ管におけるＶＲＥ及びＣＲＥ保有を低減することができ、コロニー形成耐性を回復する、

（ｉｉ）サイトカイン媒介性炎症性損傷から前記上皮関門を保護することができる、

（ｉｉｉ）インビトロでのＩＬ－８分泌によって測定したときに前記上皮関門における、及びマウスの結腸固有層における、炎症を低減することができる、
ならびにそれらの組み合わせ、からなる群から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、請求項２～２３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記精製細菌集団が、
（ｉ）対象に投与されたときに生着（長期及び／または一過性）することができる、（ｉｉ）抗炎症活性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（ｉｉｉ）炎症誘発活性を誘導することができない、（ｉｖ）二次胆汁酸（例えば、７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（ｖ）トリプトファン代謝産物（例えば、インドール、３－メチルインドール、インドールプロピオン酸）を産生することができる、（ｖｉ）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（ｖｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤのリスクの低下に関連することができる、（ｖｉｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの臨床的不寛解に関連しないことができる、（ｉｘ）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（ｘ）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（ｘｉ）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（ｘｉｉ）カタラーゼ活性を発現することができる、（ｘｉｉｉ）α－フコシダーゼ活性を有することができる、（ｘｉｖ）Ｗｎｔ活性化を誘導することができる、（ｘｖ）Ｂビタミン（例えば、チアミン（Ｂ１）及び／またはピリドキサミン（Ｂ６））を産生することができる、（ｘｖｉ）糞便カルプロテクチンレベルを低下させることができる、（ｘｖｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ４またはＴＬＲ５）を活性化することができない、（ｘｖｉｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ２）を活性化することができる、（ｘｉｘ）コロニー形成耐性を回復することができる、（ｘｘ）広範囲な炭素源利用ができる、（ｘｘｉ）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｉ）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｉｉ）クローディン－２の発現を低下させることができる、（ｘｘｉｖ）健常なヒトの腸内微生物叢に関連することができる、（ｘｘｖ）クロストリジウム病原体に関連する毒素及び溶血素遺伝子と関連しないことができ、インビトロで有意な細胞障害作用を及ぼさないことができる、（ｘｘｖｉ）複数の臨床的に関連する抗生物質に感受性である、（ｘｘｖｉｉ）観察された抗生物質耐性及び伝播性の両方に関与する可能性が高い遺伝子と関連しないことができる、（ｘｘｖｉｉｉ）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（ｘｘｉｘ）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ１分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（ｘｘｘ）ＣＤ８＋Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（ｘｘｘｉ）ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（ｘｘｘｉｉ）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（ｘｘｘｉｉｉ）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（ｘｘｘｉｖ）ＣＤ８＋Ｔ細胞の腫瘍への動員を促進することができる、（ｘｘｘｖ）マクロファージ中の抗炎症性ＩＬ－１０スキューされたＩＬ－１０／ＩＬ－６サイトカイン比を誘導することができる、（ｘｘｘｖｉ）マクロファージにおける炎症性応答を、類似した病原体防御応答だが、ドナー由

来の芽胞ベースの組成物（すなわち、芽胞ベース組成物）よりも少なく誘導することができる、（ｘｘｘｖｉｉ）抗炎症メディエーター（例えば、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト（ＩＬ－１ＲＡ）、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、ＴＧＦ－β）の量を増加させることができる、（ｘｘｘｖｉｉｉ）結腸炎症を低減することができる、（ｘｘｘｉｘ）胃腸管の腸内菌共生バランス失調に関連するものなどの疾患または障害を処置及び／または予防することができる、（ｘｌ）対象における胃腸微生物叢の多様性を増加させることができる、（ｘｌｉ）対象における粘膜及び／または上皮関門完全性を参照対照（例えば、未処置の患者または処置前の前記対象）と比較して、改善することができる、（ｘｌｉｉ）粘膜治癒を促進することができる、（ｘｌｉｉｉ）感染症の発生率を低下させることができる、（ｘｌｉｖ）対象における抗生物質の必要性を低下させることができる、（ｘｌｖ）対象における生存の確率を増加させることができる、（ｘｌｖｉ）原発がんの再発のリスクを低下させることができる、（ｘｌｖｉｉ）対象の糞便における感染症のバイオマーカーの存在量を低下させることができる、（ｘｌｖｉｉｉ）対象の糞便における投与された種のバイオマーカーの存在量を増加させることができる、（ｘｌｉｘ）対象の腸に投与された（例えば、カプセル化を介して、または剤形の１つ以上の成分を腸溶性ポリマーでコーティングすることを介して）種のほとんど（例えば、投与されたコロニー形成単位の数と比較して、投与された種の７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、または９９．９％）または全てを標的化送達することができる、（ｌ）本明細書に記載される組成物または医薬組成物の対象への単回投与後に治療的利益が可能である、（ｌｉ）投与された種の治療的利益を実質的に減少させることなく、本明細書に記載される追加の薬剤と同時投与することができる、（ｌｉｉ）投与された種の治療的利益を実質的に減少させることなく、本明細書に記載される担体または賦形剤と同時投与することができる、（ｌｉｉｉ）あるいはそれらの任意の組み合わせ、から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、請求項１～２４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２６】

前記生物活性が、インビボで調節される、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２７】

前記生物活性が、インビトロ（例えば、培養または合成胃腸系）で調節される、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２８】

前記精製細菌集団が、

（ｉ）Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種、ならびにＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）などに限定されない病原生物であって、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍを含むがこれらに限定されず、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種が、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、またはバンコマイシンもしくはカルバペネムに耐性であるかかる種、ＶＲＥ、ＣＲＥ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種）を含む薬剤耐性もしくは多剤耐性（ＭＤＲＯ）、拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生細菌（Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ種）、またはメチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）を含むがこれらに限定されない、前記病原生物によって使用される炭素源を利用することができる、（ｉｉ）対象に投与されたときに生着することができる、（ｉｉｉ）短鎖脂肪酸を産生することができる、（ｉｖ）中鎖脂肪酸を産生することができる、（ｖ）トリプトファン代謝産物を産生することができる、（ｖｉ）ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）活性を阻害することができる、（ｖｉｉ）ＴＮＦ－α

で処置された腸上皮細胞（ＩＥＣ）におけるＩＬ－８分泌を減少させることができる、（ｖｉｉｉ）ＴＮＦ－αの不存在下で腸上皮細胞（ＩＥＣ）におけるＩＬ－８分泌の誘導を欠いている、ならびにそれらの組み合わせ、から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、請求項１～２４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２９】

前記精製細菌集団が、

（ｉ）上皮細胞において抗炎症活性を有することができる、（ｉｉ）炎症誘発性活性を誘導することができない、（ｉｉｉ）二次胆汁酸を産生することができる、（ｉｖ）トリプトファン代謝産物を産生することができる、（ｖ）上皮完全性を回復することができる、（ｖｉ）短鎖脂肪酸を産生することができる、（ｖｉｉ）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（ｖｉｉｉ）中鎖脂肪酸を産生することができる、（ｉｘ）コロニー形成耐性を回復することができる、（ｘ）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｉ）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｉｉ）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（ｘｉｉｉ）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導された１つ以上の遺伝子を下方調節することができる、（ｘｉｖ）１つ以上の阻害性受容体の発現を低下させることができる、（ｘｖ）ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質の発現を増加させることができる、（ｘｖｉ）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（ｘｖｉｉ）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（ｘｖｉｉｉ）マクロファージにおける抗炎症性ＩＬ－１０スキューされたＩＬ－１０／ＩＬ－６サイトカイン比を誘導することができる、（ｘｉｘ）マクロファージにおける炎症性応答を、類似した病原体防御応答だが、天然組成物よりも少なく誘導することができる、（ｘｘ）結腸炎症を低減することができる、（ｘｘｉ）胃腸管の腸内菌共生バランス失調に関連するものなどの疾患または障害を処置及び／または予防することができる、（ｘｘｉｉ）マウスの固有層におけるＴｒｅｇ：Ｔｈ１またはＴｒｅｇ：Ｔｈ１７比を増加させることができる、ならびにそれらの組み合わせ、から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、請求項１～２４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３０】

前記精製細菌集団が、

（ｉ）上皮細胞において抗炎症活性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（ｉｉ）炎症誘発活性を誘導することができない、（ｉｉｉ）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（ｉｖ）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（ｖ）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（ｖｉ）ＣＤ８＋Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（ｖｉｉ）ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（ｖｉｉｉ）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（ｉｘ）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（ｘ）マウスの固有層におけるＴｒｅｇ：Ｔｈ１またはＴｒｅｇ：Ｔｈ１７比を増加させることができる、ならびにそれらの組み合わせ、から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、請求項１～２４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３１】
前記組成物が、
（ｉ）対象の結腸において、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、もしくは前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、Ｔｒｅｇの頻度を増加させ、Ｔｈ１もしくはＴｈ１７エフェクターＴ細胞の頻度を増加させないか、
（ｉｉ）対象の結腸において、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、もしくは前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較した、Ｔｈ１エフェクターＴ細胞に対するＴｒｅｇ、もしくはＴｈ１７エフェクターＴ細胞に対するＴｒｅｇの比か、
または（ｉ）及び（ｉｉ）である、請求項１～２４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記精製細菌集団が、対象のマイクロバイオームにおける芽胞形成細菌の数及び／または相対的存在量を増大させる、請求項１～３１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記精製細菌集団が、対象のマイクロバイオームにおける非病原性の共生非芽胞形成細菌の数及び／または相対的存在量を増大させる、請求項１～３２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３４】
前記精製細菌集団のうちの１種以上の細菌が、対象に投与されたときに前記対象のマイクロバイオームに生着することができ、前記生着が、長期または一過性生着である、請求項１～３３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３５】
請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬製剤。
【請求項３６】
前記賦形剤が、グリセロールを含む、請求項３５に記載の医薬製剤。
【請求項３７】
前記組成物が、凍結乾燥されている、請求項３５または３６に記載の医薬製剤。
【請求項３８】
前記組成物が、経口送達用に製剤化されている、請求項３５～３７のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項３９】
前記組成物が、カプセル化されている、請求項３５～３８のいずれか１項に記載の医薬製剤。
【請求項４０】
同種異系免疫応答に関連する疾患または障害の処置を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項４１】
前記同種異系免疫応答が、同種異系造血幹細胞移植（ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ）または同種異系臓器移植によって引き起こされる、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記同種異系免疫応答に関連する疾患または障害が、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、ウイルス感染症もしくは再活性化、侵襲性感染症、血流感染症、炎症、またはそれらの組み合わせを含む、請求項４０または４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記ＧｖＨＤが、急性移植片対宿主病（ａＧｖＨＤ）または慢性移植片対宿主病（ｃＧｖＨＤ）を含む、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】
前記対象が、がんに罹患している、請求項４０～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
自己免疫応答に関連する疾患または障害の処置を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項４７】
前記自己免疫応答が、自己造血幹細胞移植または自己臓器移植によって引き起こされる、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記自己免疫応答に関連する疾患または障害が、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、ウイルス感染症もしくは再活性化、侵襲性感染症、血流感染症、炎症、またはそれらの組み合わせを含む、請求項４６または４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記ＧｖＨＤが、急性移植片対宿主病（ａＧｖＨＤ）または慢性移植片対宿主病（ｃＧｖＨＤ）を含む、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記対象が、がんに罹患している、請求項４６～４９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５１】
前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
化学療法に関連する症状の処置、低減、または緩和を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項５３】
前記化学療法に関連する症状が、体重減少または前記対象の胃腸管内の炎症誘発性メディエーターのレベルの増加を含む、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記体重減少が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記炎症誘発性メディエーターのレベルが、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、請求項５３に記載の方法。
【請求項５６】
前記炎症誘発性メディエーターが、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、ＣＸＣＬ５、ＩＬ－１７、ＣＸＣＬ１、ＶＥＧＦ、ＴＮＦ－α、またはそれらの組み合わせを含む、請求項５３～５５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５７】
炎症誘発性Ｔ細胞のレベルが、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記炎症誘発性Ｔ細胞が、ＣＤ８＋Ｔ細胞を含む、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
抗炎症性Ｔ細胞のレベルが、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、請求項５６に記載の方法。
【請求項６０】
前記抗炎症性Ｔ細胞が、ＦＯＸＰ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞を含む、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記化学療法に関連する症状が、炎症を含む、請求項５２０に記載の方法。
【請求項６２】
前記化学療法に関連する症状を処置、低減、または緩和することが、炎症を処置、低減、または緩和することを含む、請求項５２に記載の方法。
【請求項６３】
前記炎症を処置、低減、または緩和することが、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＦＮγ、ＩＬ－６、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－２、ＭＩＧ、またはＴＮＦαのうちの１つ以上を分析することによって測定される、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
有効量の前記組成物または前記医薬製剤の投与後に、前記対象が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＦＮγ、ＩＬ－６、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－２、ＭＩＧ、またはＴＮＦαのうちの１つ以上の増加したレベルを有しない、請求項６２に記載の方法。
【請求項６５】
移植（例えば、ＨＳＣＴまたは臓器のいずれか）を受けている対象における拒絶反応を予防、低減、または処置する方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項６６】
前記組成物または前記医薬製剤が、前記対象に、前記移植の前、間、及び／または後に投与される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
生物活性の調節を必要とする対象における生物活性を調節する方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含み、前記生物活性が、短鎖脂肪酸産生、中鎖脂肪酸産生、トリプトファン代謝産物産生、フコシダーゼ活性、Ｗｎｔ活性化、抗ＩＬ－８活性、またはそれらの組み合わせを含む、前記方法。
【請求項６８】
前記短鎖脂肪酸産生が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０

％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、請求項６７に記載の方法。

【請求項６９】

前記中鎖脂肪酸産生が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、請求項６７に記載の方法。

【請求項７０】

前記トリプトファン代謝産物産生が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、請求項６７に記載の方法。

【請求項７１】

前記フコシダーゼ活性が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、請求項６７に記載の方法。

【請求項７２】

前記Ｗｎｔ活性が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、請求項６７に記載の方法。

【請求項７３】

前記抗ＩＬ－８活性が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、請求項６７に記載の方法。

【請求項７４】

胃腸管における抗生物質耐性細菌の数及び／または相対的存在量の減少を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項７５】

前記抗生物質耐性細菌の数及び／または相対的存在量が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する数、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する数）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、もしくは少なくとも９０％、または１ｌｏｇ、２ｌｏｇ、３ｌｏｇ、４ｌｏｇ、５ｌｏｇ低下される、請求項７４に記載の方法。

【請求項７６】

前記抗生物質耐性細菌が、バンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉまたはカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅを含む、請求項７４または７５に記載の方法。

【請求項７７】

前記抗生物質耐性細菌が、ＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃ

ｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）を含む、請求項７４または７５に記載の方法。

【請求項７８】

前記抗生物質耐性細菌が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種を含む、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種を含む、請求項７４または７５に記載の方法。

【請求項７９】

前記抗生物質耐性細菌が、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａを含む、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種を含む、請求項７４または７５に記載の方法。

【請求項８０】

前記抗生物質耐性細菌が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるバンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種から選択されるカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ菌種、Ｅ．ｃｏｌｉ及びＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ種から選択される拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）、またはそれらの組み合わせを含む、薬剤耐性または多剤耐性（ＭＤＲＯ）細菌を含む、請求項７４または７５に記載の方法。

【請求項８１】

胃腸管における上皮関門状態の改善、炎症の低減、及び／または粘膜炎の低減を必要とする対象の胃腸管においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項８２】

前記対象の前記胃腸管における前記上皮関門状態が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、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４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％改善される、請求項８１に記載の方法。

【請求項８３】

前記対象の前記胃腸管における前記炎症が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、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４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、請求項８１に記載の方法。

【請求項８４】

前記対象の前記胃腸管における前記粘膜炎が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、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４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、請求項８１に記載の方法。

【請求項８５】

侵襲性感染症に起因する死亡率の減少を必要とする対象における前記侵襲性感染症に起因する死亡率を減少させる方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいず

れか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含み、前記対象が、移植を受けている、前記方法。
【請求項８６】
前記対象における前記侵襲性感染症が、抗生物質耐性感染症である、請求項８５に記載の方法。
【請求項８７】
移植関連合併症の低減を必要とする対象における前記移植関連合併症を低下させる方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含み、前記対象が、移植を受けている、前記方法。
【請求項８８】
全生存及び／または無増悪生存の増加を必要とする対象における前記全生存及び／または前記無増悪生存を増加させる方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含み、前記対象が、移植を受けている、前記方法。
【請求項８９】
前記対象が、移植を受けているか、または受けてきている、請求項４０～８８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９０】
前記移植が、同種異系造血幹細胞移植（ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ）または同種異系臓器移植である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
前記移植が、自己造血幹細胞移植または自己臓器移植である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９２】
前記対象が、がんに罹患している、請求項５２～９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９３】
前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む、請求項９２に記載の方法。
【請求項９４】
感染症の処置及び／または感染症のリスクの低下を必要とする対象おける前記感染症を処置する、及び／または前記感染症のリスクを低下させる方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項９５】
前記感染症が、血流感染症、敗血症、組織感染症、侵襲性感染症、胃腸感染症、ウイルス感染症もしくは再活性化、またはそれらの組み合わせを含む、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
前記感染症が、ウイルス感染症または再活性化である、請求項９５に記載の方法。
【請求項９７】
前記感染症が、ＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）によって引き起こされる、請求項９４または９５に記載の方法。
【請求項９８】
前記感染症が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種を含む、Ｅｎｔｅｒ

ｏｃｏｃｃｕｓ種によって引き起こされる、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
前記感染症が、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａを含む、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種によって引き起こされる、請求項９７に記載の方法。
【請求項１００】
前記感染症が、バンコマイシンまたはカルバペネムに耐性である細菌種によって引き起こされる、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０１】
前記感染症が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍから選択されるバンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種から選択されるカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ菌種、Ｅ．ｃｏｌｉ及びＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ種から選択される拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）、またはそれらの組み合わせを含む、薬剤耐性または多剤耐性（ＭＤＲＯ）細菌によって引き起こされる、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０２】
移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）の処置及び／またはそのリスクの低下を必要とする対象における前記ＧｖＨＤを処置する、及び／またはそのリスクを低下させる方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項１０３】
前記ＧｖＨＤが、急性移植片対宿主病（ａＧｖＨＤ）または慢性移植片対宿主病（ｃＧｖＨＤ）を含む、請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
粘膜炎の処置及び／またはそのリスクの低下を必要とする対象における前記粘膜炎を処置する、及び／またはそのリスクを低下させる方法であって、前記対象に、有効量の、請求項１～３４のいずれか１項に記載の組成物、または請求項３５～３９のいずれか１項に記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【請求項１０５】
前記対象が、がんに罹患している、請求項９４～１０４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０６】
前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
前記組成物または前記医薬製剤の投与後に、前記組成物または前記医薬製剤が、前記対象の結腸において、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、Ｔｒｅｇの頻度を増加させ、Ｔｈ１またはＴｈ１７エフェクターＴ細胞の頻度を増加させない、請求項４０～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０８】
前記組成物または前記医薬製剤の投与後に、前記組成物または前記医薬製剤が、前記対象の結腸において、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、Ｔｈ１エフェクターＴ細胞対するＴｒｅｇ、またはＴｈ１７エフェクターＴ細胞に対するＴｒｅｇの比を増加させる、請求項４０～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０９】
前記組成物または前記医薬製剤が、前記対象において、参照（例えば、本明細書に開示

される組成物または医薬製剤を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物または前記医薬製剤の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、死亡、死亡の即時リスク、入院、既存の入院の延長、正常な生活機能を遂行する前記対象の能力の著しい中断、既存の先天性異常もしくは先天性欠損に関連する事象、または医学的もしくは外科的介入の必要性、のうちの１つ以上のリスクを低下させる、請求項４０～１０８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１０】

前記組成物または前記医薬製剤が、前記組成物または前記医薬製剤を受けなかった対象と比較して、前記対象における侵襲性感染症または血流感染症のリスクを低下させる、請求項１０９に記載の方法。

【請求項１１１】

前記侵襲性感染症または前記血流感染症が、細菌性髄膜炎、真菌性髄膜炎、膿胸、膿心膜、肝膿瘍、脾膿瘍、肺膿瘍、尿路感染症、または無菌部位感染症のうちの１つ以上である、請求項１１０に記載の方法。

【請求項１１２】

前記組成物または前記医薬製剤の投与後に、前記組成物または前記医薬製剤のうちの１つ以上の種が、前記対象の胃腸管に生着する、請求項４０～１１１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１３】

前記組成物または前記医薬製剤が、前記組成物または前記医薬製剤を受けなかった対象と比較して、前記対象における、

血流感染症、

胃腸感染症、

急性ＧｖＨＤ、または

同定された感染病原体の非存在下で、３８．０℃の体温及び細胞５００個／mm^3未満の好中球絶対数を特徴とする発熱性好中球減少症、

のうちの１つ以上のリスクを低下させる、請求項４０～１１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１４】

前記血流感染症が、細菌感染症または真菌感染症である、請求項１１３に記載の方法。

【請求項１１５】

前記細菌感染症が、ＶＲＥまたはＣＲＥである、請求項１１４に記載の方法。

【請求項１１６】

前記胃腸感染症が、細菌感染症、ウイルス感染症、または寄生虫感染症である、請求項１１３に記載の方法。

【請求項１１７】

前記細菌感染症が、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅのものである、請求項１１６に記載の方法。

【請求項１１８】

前記ウイルス感染症が、ノロウイルス、ロタウイルス、またはアデノウイルスのうちの１つ以上のものである、請求項１１６に記載の方法。

【請求項１１９】

前記寄生虫感染症が、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉａ種のものである、請求項１１６に記載の方法。

【請求項１２０】

前記組成物または前記医薬製剤が、１つ以上のＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓもしくはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種、またはそれらの組み合わせによる、急性ＧｖＨＤ及び胃腸支配のリスクを低下させる、請求項１１３～１１９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２１】

前記組成物または前記医薬製剤が、重症度グレードＩＩ、グレードＩＩＩ、またはグレードＩＶの急性ＧｖＨＤのリスクを低下させる、請求項１１３～１１９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２２】

前記組成物または前記医薬製剤の投与後に、１つ以上の投与された種に関連するバイオマーカーの量が、前記対象において増加されるか、または

急性ＧｖＨＤに関連するバイオマーカーが、前記対象において検出可能ではない、請求項４０～１２１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２３】

前記１つ以上の投与された種に関連するバイオマーカーが、３－インドキシルサルフェートの尿中濃度である、請求項１２２に記載の方法。

【請求項１２４】

前記急性ＧｖＨＤに関連するバイオマーカーが、前記対象の血漿に存在せず、腫瘍原性抑制２（ＳＴ２）または再生膵島由来３α（ＲＥＧ３α）のうちの１つ以上である、請求項１２２または１２３に記載の方法。

【請求項１２５】

前記１つ以上の投与された種が、前記組成物または医薬組成物の投与後に、前記対象に生着していることを検出するステップを含む、請求項１１２～１２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２６】

前記組成物または医薬組成物の投与後に、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種またはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上の存在量を検出するステップを含む、請求項４０～１２５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２７】

前記組成物または医薬組成物の投与後に、前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種またはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上の存在量が減少される、請求項１２６に記載の方法。

【請求項１２８】

前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種またはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上が、ＶＲＥ種、ＣＲＥ種、またはＥＳＢＬ種である、請求項１２７に記載の方法。

【請求項１２９】

前記１つ以上の投与された種、または前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種もしくはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上が、前記組成物または医薬組成物の投与の前、後、または前後に、前記対象の糞便中に検出される、請求項１２５～１２８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３０】

前記１つ以上の投与された種、または前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種もしくはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上が、前記対象の糞便における前記１つ以上の投与された種、または前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種もしくはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上の遺伝子またはゲノムの存在を検出することを含む１つ以上のステップによって、前記対象の糞便中に検出される、請求項１２９に記載の方法。

【請求項１３１】

前記１つ以上の投与された種、または前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種もしくはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上が、前記対象の糞便から前記１つ以上の投与された種、または前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種もしくはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上を培養することを含む１つ以上のステップによって、前記対象の糞便中に検出される、請求項１２９または１３０に記載の方法。

【請求項１３２】

前記組成物または医薬組成物の投与が、前記Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種またはＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種のうちの１つ以上によって、前記対象における胃腸支配のリスクを低下させる、請求項１２８～１３１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３３】

前記組成物または医薬組成物の投与が、

前記対象への１つ以上の抗感染症剤の投与の必要性、

前記対象の入院の頻度、

前記対象の入院の長さ、または

前記対象の移植関連死亡率、のうちの１つ以上を低下させる、請求項４０～１３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３４】

前記組成物または医薬組成物の投与が、前記対象の無再発生存及び前記対象の無ＧｖＨＤ生存のうちの１つ以上を増加させる、請求項１１３～１３３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３５】

前記胃腸感染症が、酵素イムノアッセイまたは細胞培養細胞傷害性中和アッセイを用いて決定される、請求項１１３～１３４のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２０年１１月２５日出願の米国仮出願第６３／１１８，６３９号の優先権利益を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

電子的に提出された配列表への言及

本出願とともに提出されたＡＳＣＩＩテキストファイルで電子的に提示された配列表の内容（名称：４２６８＿０２０ＰＣ０２＿Ｓｅｑｌｉｓｔｉｎｇ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ、サイズ：７３１，８６０バイト、作成日：２０２１年１１月２４日）は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００３】

本開示は、感染症（ウイルス感染症または再活性化、侵襲性感染症、血流感染症を含む）、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）（例えば、造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）を受けているか、または同種異系もしくは自己免疫応答を有する対象における）、がん、あるいは化学療法を受けているか、または移植を受けているか、もしくは受けてきている対象におけるなど、免疫抑制に関連する広範な疾患及び障害を処置及び／または予防するために有用である特定の機能的特徴を有するように設計された、細菌組成物に関する。

【背景技術】

【０００４】

同種異系造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）は、白血病及びリンパ腫などの血液悪性腫瘍のための治癒的な目的を有する重要な処置である。ＨＳＣＴの安全性が最近数十年にわたって改善されてきているため、それは重要ながん療法となってきており、世界中で年間２５，０００回以上行われる（Ｇｒａｔｗｏｈｌ Ａ．，ｅｔ ａｌ．，ＪＡＭＡ ２０１０ Ａｐｒ ２８；３０３（１６）：１６１７－２４、Ｇｏｏｌｅｙ Ｔ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１０ Ｎｏｖ ２５；３６３（２２）：２０９１－２１０１）。ＨＳＣＴの目的は、レシピエント骨髄中の病変細胞を健常なドナー幹細胞に置き換えることである。残存病変宿主細胞の認識及び根絶は、移植によって提供される細胞免疫療法を介して行われる（Ｊｕｒｉｃ ２０１６）。

【０００５】

その成功にもかかわらず、ＨＳＣＴはリスクがないわけではない。例えば、化学療法は、移植に対して患者を前処置するために一般的に使用され、それによって患者の免疫系は

、移植を拒否しない。しかしながら、化学療法は、患者の免疫系を抑制し（例えば、顆粒球及び単球の減少した循環）、それによって、感染症に対する患者の感受性を増加させ得る（Junghanss C.,et al.,Biol Blood Marrow Transplant 2002;8(9):512-20、Blijlevens N.M.,et al.,Bone Marrow Transplantation 2005;35:707-711）。加えて、同質遺伝子ドナー（すなわち、ドナーの細胞がレシピエントの免疫系と免疫学的に適合するように、遺伝子的に同一または十分に同一である）を見出すことが困難であるため、多くのＨＳＣＴは、同種異系ドナーを含む。前処置レジメン（例えば、化学療法及び抗生物質）の使用によってさえ、供与された免疫細胞は、宿主細胞を外来として認識し、免疫応答を開始し得、これは移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）に観察されるような、生命を脅かす炎症をもたらし得る。したがって、感染症及びＧｖＨＤは、移植後最初の１００日間の死亡の約４０％を占める（D'Souza,A,Fretham C,Lee SJ,et al.Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States.Biol Blood Marrow Transplant.2020 May 11:S1083-8791(20)30225-1、D'Souza A.,et al.Biol Blood Marrow Transplant 2017 Sep;23(9):1417-1421）。

【０００６】

移植センターで行われた試験は、腸内菌共生バランス失調が、感染性及び急性ＧｖＨＤの転帰の両方に、全生存（ＯＳ）の有意な低下及び増加した死亡率に関与することを示している（Peled NEJM 2020）。前処置レジメン及び抗生物質治療の組み合わせは、ＧＩマイクロバイオームの損傷につながる（Jenq 2015、Baumgartner 2017、Montassier 2016）。いくつかの対象において、潜在的な病原性細菌の拡大及び種多様性の喪失（Peled 2020）を特徴とする、腸内菌共生バランス失調状態が発生し、病原体が糞便で観察される生物の３０％超を構成する種支配の状態が生じる。これらの生物は、損傷したＧＩ管関門を越えて血流に移動し、感染症を引き起し得る。ＧＩ管に見出されるのと同じ生物によって引き起こされる血流感染症は、ＨＳＣＴレシピエントの２５～５０％に認められる（Taur 2012;Tamburini 2018）。更に、病原体の移動は炎症反応を引き起こして、皮膚、上部及び下部ＧＩ管、ならびに肝臓に悪影響を与える合併症である、急性移植片対宿主病（ａＧｖＨＤ）（Peled 2020）の病態生理に影響を及ぼし得る。

【０００７】

免疫抑制、感染症、腸内微生物生態における変化、炎症、臓器損傷、死亡リスク、及びＧｖＨＤに関連するその他のリスクは、ＧｖＨＤのための療法を有するか、または受けている対象に限定されない。免疫抑制及びこれらの追加の疾患及び障害の発現は、がんを有するか、またはがんを発症するリスクがある対象、化学療法を受けている対象、同種異系または自己免疫応答を有する対象、移植を受けているか、または受けてきている対象、細菌、ウイルス、または他の病原体に感染している対象（ウイルス感染症または再活性化、侵襲性感染症、血流感染症を含む）、及び対象における腸内菌共生バランス失調または免疫課題を引き起こす他の状況にもリスクを示す。

【０００８】

したがって、がんを有するか、同種異系または自己免疫応答を有するか、化学療法を受けているか、または移植を受けているか、もしくは受けてきている対象を含む、感染症及びＧｖＨＤ、ならびに免疫抑制に影響を及ぼす他の疾患及び障害などの、ＨＳＣＴ患者に生じ得る異なる疾患及び障害を処置するための新規かつ代替的なアプローチが依然として必要である。

【発明の概要】

【０００９】

免疫抑制、及び例えば、感染症、ＧｖＨＤ、同種異系または自己免疫応答、化学療法、

移植、ならびに関連する状態に関係する広範な疾患及び障害を処置及び／または予防するのに有用である、特定の細菌種及び／または株及び／または機能的特徴を有するように設計された細菌組成物が、本明細書において提供される。また、本明細書に記載のような疾患及び障害を処置する方法も提供される。

【００１０】

本発明に提供される態様では、組成物は、精製細菌集団を含み、精製細菌集団は、配列番号１～３５２に示される１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一である１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列を有する１種以上の細菌を含む。いくつかの態様では、組成物は、精製細菌集団を含み、精製細菌集団は、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｍａｌｔｏｓｉｖｏｒａｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚｉｎｉｌｙｔｉｃｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｈｙｌｅｍｏｎａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｌａｖａｌｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｓｃｉｎｄｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｓｐｉｒｏｆｏｒｍｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｓｙｍｂｉｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｒｅｃｔａｌｅ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｔｏｒｑｕｅｓ、Ａｂｓｉｅｌｌａ　ｄｏｌｉｃｈｕｍ、Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ　ｄｅｓｍｏｌａｎｓ、Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａ　ｍｕｃｉｎｉｐｈｉｌａ、Ａｌｉｓｔｉｐｅｓ　ｆｉｎｅｇｏｌｄｉｉ、Ａｌｉｓｔｉｐｅｓ　ｓｈａｈｉｉ、Ａｎａｅｒｏｆｕｓｔｉｓ　ｓｔｅｒｃｏｒｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ａｎａｅｒｏｍａｓｓｉｌｉｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓｅｎｅｇａｌｅｎｓｉｓ、Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ　ｃａｃｃａｅ、Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ　ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｃａｃｃａｅ、Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ　ｃｏｎｔｏｒｔａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ　ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ　ｐｌａｕｔｉｉ、Ｇｅｍｍｉｇｅｒ　ｆｏｒｍｉｃｉｌｉｓ、Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ、Ｈｏｌｄｅｍａｎｉａ　ｆｉｌｉｆｏｒｍｉｓ、Ｈｏｌｄｅｍａｎｉａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｍｏｎａｓ　ｂｕｔｙｒｉｃｉｐｒｏｄｕｃｅｎｓ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａ　ｐｅｃｔｉｎｏｓｃｈｉｚａ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ　ｂａｃｔｅｒｉｕｍ　５　１　５７ＦＡＡ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｆｅｒｍｅｎｔｕｍ、Ｌａｃｔｏｎｉｆａｃｔｏｒ　ｌｏｎｇｏｖｉｆｏｒｍｉｓ、Ｌｏｎｇｉｂａｃｕｌｕｍ　ｍｕｒｉｓ、Ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ　ｃａｅｃｉｍｕｒｉｓ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、Ｏｓｃｉｌｌｉｂａｃｔｅｒ　ｒｕｍｉｎａｎｔｉｕｍ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｆａｅｃｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｋｏｒｅｅｎｓｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｋｒｉｂｂｉ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｓａｌｙｅｒｓｉａｅ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｕｎｉｆｏｒｍｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｖｕｌｇａｔｕｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｘｙｌａｎｉｓｏｌｖｅｎｓ、Ｂａｒｎｅｓｉｅｌｌａ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｅｎｔｉｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｏｎｇｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｃｏｃｃｏｉｄｅｓ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｔｒｏｐｈｉｃａ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｌｕｔｉ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｏｂｅｕｍ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｐｒｏｄｕｃｔａ、Ｂｌａｕｔｉａ　ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｂｕｔｙｒｉｃｉｍｏｎａｓ　ｆａｅｃｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｃｅｌｌｕｌｏｓｉｌｙｔｉｃｕｍ　ｌｅｎｔｏｃｅｌｌｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ、Ｒｕｔｈｅｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌａｃｔａｔｉｆｏｒｍａｎｓ、Ｓｅｌｌｉｍｏｎａｓ　ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ　ｆｌｅｘｎｅｒｉ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ　ｍａｙｏｍｂｅｉ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ　ｐｅｔｒｏｌｅａｒｉｕｓ、Ｔｕｒｉｃｉｂａｃｔｅｒ　ｓａｎｇｕｉｎｉｓ、Ｔｙｚｚｅ

ｒｅｌｌａ ｎｅｘｉｌｉｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｓｐｏｒｉｃｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｕｂｔｅｒｍｉｎａｌｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｒｔｉｕｍ、Ｃｏｌｌｉｎｓｅｌｌａ ａｅｒｏｆａｃｉｅｎｓ、Ｃｏｐｒｏｃｏｃｃｕｓ ｃｏｍｅｓ、Ｃｏｐｒｏｃｏｃｃｕｓ ｅｕｔａｃｔｕｓ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｄｒａｎｃｏｕｒｔｅｌｌａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｅｇｇｅｒｔｈｅｌｌａ ｌｅｎｔａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｐａｅｎｉｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｏｒｄｅｌｌｉｉ、Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ、Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｍｅｒｄａｅ、Ｐａｒａｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｉｆｅｒｍｅｎｔａｎｓ、Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｔｏｍａｔｉｓ、Ｒｏｂｉｎｓｏｎｉｅｌｌａ ｐｅｏｒｉｅｎｓｉｓ、Ｒｏｍｂｏｕｔｓｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｉｎｕｌｉｎｉｖｏｒａｎｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ａｌｂｕｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｂｒｏｍｉｉ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔａｒｉｓ、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの態様では、組成物は、精製細菌集団を含み、精製細菌集団は、図１－１～１－６から選択される種またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの態様では、組成物は、精製細菌集団を含み、精製細菌集団は、ＤＥ１２２４３５．３（図１－１～１－６のＤＥ１０）、ＤＥ１２２４３５．１（図１－１～１－６のＤＥ８）、もしくはＤＥ１２２４３５．４（図１－１～１－６のＤＥ１１）の種、または列挙される設計された組成物中の細菌の１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列と少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一である１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列を有する細菌を含む。いくつかの態様では、組成物は、精製細菌集団を含み、精製細菌集団は、ＤＥ４８６３７３．１（図１－１～１－６のＤＥ２３）の種、または列挙される設計された組成物中の細菌の１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列と少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一である１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列を有する細菌を含む。

【００１１】

本明細書に記載の態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、感染症の処置及び／またはそのリスクの低下を必要とする対象における感染症を処置及び／またはそのリスクを低下させる方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含み、感染症は、血流感染症、敗血症、組織感染症、侵襲性感染症、胃腸感染症、ウイルス感染症もしくは再活性化、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）の処置及び／またはそのリスクの低下を必要とする対象におけるＧｖＨＤを処置する、及び／またはそのリスクを低下させる方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、粘膜炎の処置及び／またはそのリスクの低下を必要とする対象における粘膜炎を処置する、及び／またはそのリスクを低下させる方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。

【００１２】

本明細書に記載の態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、同種異系または自己免疫応答に関連する疾患または障害の処置を必要とする対象においてそれを行う方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、化学療法に関連する症状の処置、低減、または緩和を必要とする対象においてそれを行う方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、移植（例えば、ＨＳＣＴまたは臓器のいずれか）を受けている対象における拒絶反応を予防、低減、または処置する方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。

【００１３】
本明細書に記載の態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、生物活性の調節を必要とする対象における生物活性を調節する方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含み、かかる生物活性は、短鎖脂肪酸産生、中鎖脂肪酸産生、トリプトファン代謝産物産生、フコシダーゼ活性、Ｗｎｔ活性化、抗ＩＬ－８活性、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、胃腸管における抗生物質耐性細菌の数及び／または相対的存在量の減少を必要とする対象の胃腸管においてそれを行う方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、胃腸管における上皮関門状態の改善、炎症の低減、及び／または粘膜炎の低減を必要とする対象の胃腸管においてそれを行う方法に使用され、対象に有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含む。

【００１４】
本明細書に記載の態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、侵襲性感染症による死亡率の低下を必要とする対象における侵襲性感染症の死亡率を低下させる方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含み、対象は、移植を受けているか、または移植を受けてきている。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、移植関連合併症の低下を必要とする対象における移植関連合併症を低下させる方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含み、対象は、移植を受けているか、または移植を受けてきている。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、全生存及び／または無増悪生存の増加を必要とする対象における全生存及び／または無増悪生存を増加させる方法に使用され、対象に、有効量のかかる細菌組成物またはその医薬製剤を投与することを含み、対象は、移植を受けているか、または移植を受けてきている。

【００１５】
本明細書に記載の態様では、本明細書に記載の方法に従って、細菌組成物またはその医薬製剤で処置または投与される対象は、移植を受けてきているか、または移植を受けている。いくつかの態様では、移植は、同種異系造血幹細胞移植（ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ）または同種異系臓器移植である。いくつかの態様では、移植は、自己造血幹細胞移植（ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ）または自己臓器移植である。いくつかの態様では、移植を受けてきているか、または移植を受けており、細菌組成物またはその医薬製剤を投与されている対象は、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または組成物の投与前の対象における対応する参照）と比べて、ｉ）細菌組成物における１つ以上の株のそれらの糞便における増加した出現率、ｉｉ）Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ菌種、または両方のそれらの糞便における減少した存在量、ｉｉｉ）細菌感染症（ＶＲＥ、ＣＲＥ、またはＥＳＢＬ）、真菌感染症、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない血流感染症の減少した発生率、ｉｖ）Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｏｄｅｓ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、ウイルス感染症（ノロウイルス、アデノウイルス、またはロタウイルスを含むがこれらに限定されない）、寄生虫感染症（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉａを含むがこれに限定されない）、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない胃腸感染症の減少した発生率、ｖ）急性ＧｖＨＤグレードＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶを含むがこれらに限定されない急性ＧｖＨＤの減少した発生率、ｖｉ）発熱性好中球減少症の減少した発生率、ｖｉｉ）入院滞在の低下した頻度、長さ、または頻度及び長さの両方、あるいはｖｉｉ）それらの任意の組み合わせを有する。

【００１６】
本明細書に記載の態様では、本明細書に記載の方法に従って、細菌組成物またはその医薬製剤で処置または投与される対象は、がんに罹患している。いくつかの態様では、がんは、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む。

【図面の簡単な説明】
【００１７】
【図１－１】ＶＲＥ及び／またはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥ及びそれらの株構成を示す。ＶＲＥ及びＣＲＥの対数低下値は、全ての時点及び繰り返した実行にわたって平均化される。
【図１－２】図１－１の続きである。
【図１－３】図１－２の続きである。
【図１－４】図１－３の続きである。
【図１－５】図１－４の続きである。
【図１－６】図１－５の続きである。
【図２Ａ】ＶＲＥ及び／またはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの多様性を示す。Ａは、試験したＤＥのＳＴＲ株構成を示す。
【図２Ｂ】ＶＲＥ及び／またはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの多様性を示す。Ｂは、試験したＤＥにおける株数のヒストグラムを示す。これは、試験したほとんどのＤＥが、１３、１４、１５、１６、または１７種の株を有することを示す。
【図２Ｃ】ＶＲＥ及び／またはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの多様性を示す。Ｃは、試験したＤＥに含まれている株の頻度のヒストグラムを示す。
【図３Ａ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ａは、試験したＤＥの動物モデルにおける全ての時点にわたる平均ＶＲＥまたはＣＲＥ対数力価低下のヒストグラムを示す。
【図３Ｂ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ｂは、試験したＤＥの動物モデルにおける全ての時点にわたる平均ＶＲＥまたはＣＲＥ対数力価低下のヒストグラムを示す。
【図３Ｃ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ｃは、ＤＥ処置した動物における、ＶＲＥ負荷後、７、９、１１、１３、１５、１８、及び２１日でのＶＲＥ力価の平均対数低下を示す。
【図３Ｄ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ｄは、ＤＥ処置した動物における、ＣＲＥ負荷後、７、９、１１、１３、１５、１８、及び２１日でのＣＲＥ力価の平均対数低下を示す。
【図３Ｅ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ｅは、ＤＥにおける株数と、全ての時点にわたる平均対数低下との間の相関関係を実証する。スピアマンの相関係数ｒ＝０．０２８、ｐ値＝０．８４、及びｒ＝－０．０２５、ｐ値＝０．９０は、ＤＥにおける株数が、それぞれＶＲＥ及びＣＲＥ脱コロニー化と相関していないことを示す。
【図３Ｆ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ｆは、ＤＥにおける株数と、全ての時点にわたる平均対数低下との間の相関関係を実証する。スピアマンの相関係数ｒ＝０．０２８、ｐ値＝０．８４、及びｒ＝－０．０２５、ｐ値＝０．９０は、ＤＥにおける株数が、それぞれＶＲＥ及びＣＲＥ脱コロニー化と相関していないことを示す。
【図３Ｇ】ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化動物モデルで試験したＤＥの対数力価低下を要約する。Ｇは、ＤＥによるＶＲＥ力価低下とＣＲＥ力価低下との間の相関関係を示す。スピアマンの相関係数ｒ＝０．１４及びｐ値＝０．４９は、ＤＥによるＶＲＥとＣＲＥとの力価低下が相関していないことを示し、すなわち、動物モデルにおけるＶＲＥ及びＣＲＥの脱コロニー化は、異なる要因によって駆動される。力価における対数低下は、所与の時点でのビヒクルのみの群とＤＥ処置群との中央値間の差から決定した。
【図４Ａ】各株のＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する添加効果を推定する単一株添加モデルによって、他の株の添加効果を考慮した後に推定された、ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化で試験したＤＥからの株及び株の組み合わせの効果を示す。各円は株を示す。完全に共線上にある株は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図４Ｅ－１～４Ｅ－３及び４Ｆ－１～４Ｆ－２における株リストで「＿」によって連結される。Ａ

は、対数ＶＲＥ力価低下における推定された株効果及びその効果の有意性を示すボルケーノプロットを示す。点線は、０．０５のｐ値を示す。点線上の株の推定された効果は、０．０５未満のｐ値で有意である。
【図４Ｂ】各株のＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する添加効果を推定する単一株添加モデルによって、他の株の添加効果を考慮した後に推定された、ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化で試験したＤＥからの株及び株の組み合わせの効果を示す。各円は株を示す。完全に共線上にある株は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図４Ｅ－１～４Ｅ－３及び４Ｆ－１～４Ｆ－２における株リストで「＿」によって連結される。Ｂは、各株の対数ＶＲＥ力価低下に対する推定された効果を示す。垂直線は９０％信頼区間を示し、白抜き円は有意な推定された効果を有する株または株の組み合わせを示す。
【図４Ｃ】各株のＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する添加効果を推定する単一株添加モデルによって、他の株の添加効果を考慮した後に推定された、ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化で試験したＤＥからの株及び株の組み合わせの効果を示す。各円は株を示す。完全に共線上にある株は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図４Ｅ－１～４Ｅ－３及び４Ｆ－１～４Ｆ－２における株リストで「＿」によって連結される。Ｃは、対数ＣＲＥ力価低下における推定された株効果及びその効果の有意性を示すボルケーノプロットを示す。点線は、０．０５のｐ値を示す。点線上の株の推定された効果は、０．０５未満のｐ値で有意である。
【図４Ｄ】各株のＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する添加効果を推定する単一株添加モデルによって、他の株の添加効果を考慮した後に推定された、ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化で試験したＤＥからの株及び株の組み合わせの効果を示す。各円は株を示す。完全に共線上にある株は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図４Ｅ－１～４Ｅ－３及び４Ｆ－１～４Ｆ－２における株リストで「＿」によって連結される。Ｄは、各株の対数ＣＲＥ力価低下に対する推定効果を示す。垂直線は９０％信頼区間を示し、白抜き円は、有意な推定された効果を有する株または株の組み合わせを示す。
【図４Ｅ－１】各株のＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する添加効果を推定する単一株添加モデルによって、他の株の添加効果を考慮した後に推定された、ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化で試験したＤＥからの株及び株の組み合わせの効果を示す。各円は株を示す。完全に共線上にある株は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図４Ｅ－１～４Ｅ－３及び４Ｆ－１～４Ｆ－２における株リストで「＿」によって連結される。Ｅは、ｔ統計量、ｐ値、線形係数、線形係数の信頼区間を含む、ＶＲＥ単一株添加モデルからの各株における全ての結果を記録する。
【図４Ｅ－２】図４Ｅ－１の続きである。
【図４Ｅ－３】図４Ｅ－２の続きである。
【図４Ｆ－１】各株のＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する添加効果を推定する単一株添加モデルによって、他の株の添加効果を考慮した後に推定された、ＶＲＥまたはＣＲＥ脱コロニー化で試験したＤＥからの株及び株の組み合わせの効果を示す。各円は株を示す。完全に共線上にある株は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図４Ｅ－１～４Ｅ－３及び４Ｆ－１～４Ｆ－２における株リストで「＿」によって連結される。Ｆは、ｔ統計量、ｐ値、線形係数、線形係数の信頼区間を含む、ＣＲＥ単一株添加モデルからの各株における全ての結果を記録する。対数ＶＲＥまたはＣＲＥに対する推定された株効果の負の値は、株がＶＲＥまたはＣＲＥコロニー形成を減少させる一方で、正の値は、株がＶＲＥまたはＣＲＥコロニー形成を増加させることを示唆する。
【図４Ｆ－２】図４Ｆ－１の続きである。
【図５Ａ】株相互作用モデルからの分析結果を示し、これによってＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化における株間の対（相乗的及び拮抗的）相互作用を推定し、単一株添加効果に基づいて予想される効果との差異を説明する。各円は、株の対を示す。完全に共線上にある株相互作用は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図５Ｃ－１～５Ｃ－３及び５Ｄにおける株リストで「＿ｏｒ＿」によって連結される。Ａは、各株対の対数ＶＲＥ力価低下における推定された対相互作用効果を示す。単一株添加モデルからｐ＜０

．１の推定された効果を有する株のみが含まれた（ＶＲＥではｎ＝２８）。これらの株間の全ての対相互作用が、図５Ｃ－１～５Ｃ－３に含まれる。縦線は９０％信頼区間を示し、白抜き円は、有意な推定された効果を有する株組み合わせを示す。

【図５Ｂ】株相互作用モデルからの分析結果を示し、これによってＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化における株間の対（相乗的及び拮抗的）相互作用を推定し、単一株添加効果に基づいて予想される効果との差異を説明する。各円は、株の対を示す。完全に共線上にある株相互作用は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図５Ｃ－１～５Ｃ－３及び５Ｄにおける株リストで「＿ｏｒ＿」によって連結される。Ｂは、各株対の対数ＣＲＥ力価低下における推定された対相互作用効果を示す。単一株添加モデルからｐ＜０．１の推定された効果を有する株のみが含まれた（ＣＲＥではｎ＝６）。これらの株間の全ての対相互作用が、図５Ｄに含まれる。縦線は９０％信頼区間を示し、白抜き円は、有意な推定された効果を有する株組み合わせを示す。

【図５Ｃ－１】株相互作用モデルからの分析結果を示し、これによってＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化における株間の対（相乗的及び拮抗的）相互作用を推定し、単一株添加効果に基づいて予想される効果との差異を説明する。各円は、株の対を示す。完全に共線上にある株相互作用は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図５Ｃ－１～５Ｃ－３及び５Ｄにおける株リストで「＿ｏｒ＿」によって連結される。Ｃは、ｔ統計量、ｐ値、線形係数、線形係数の信頼区間を含む、ＶＲＥ株相互作用モデルからの各株相互作用について全ての結果を記録する。

【図５Ｃ－２】図５Ｃ－１の続きである。

【図５Ｃ－３】図５Ｃ－２の続きである。

【図５Ｄ】株相互作用モデルからの分析結果を示し、これによってＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化における株間の対（相乗的及び拮抗的）相互作用を推定し、単一株添加効果に基づいて予想される効果との差異を説明する。各円は、株の対を示す。完全に共線上にある株相互作用は、１つの円に組み合わされ、これらの組み合わされた株は、図５Ｃ－１～５Ｃ－３及び５Ｄにおける株リストで「＿ｏｒ＿」によって連結される。Ｄは、ｔ統計量、ｐ値、線形係数、線形係数の信頼区間を含む、ＣＲＥ株相互作用モデルからの各株について全ての結果を記録する。対数ＶＲＥまたはＣＲＥにおいて推定された対相互作用効果における負の値は、株対が、相乗的にＶＲＥまたはＣＲＥコロニー形成を低下させ、一方、正の値は、株対が、拮抗的にＶＲＥまたはＣＲＥコロニー形成に影響を及ぼすことを示唆する。

【図６Ａ】ＶＲＥコロニー形成をインビボで低下させるＤＥ１２２４３５．３組成物の能力を示す。Ａは、実験計画の概要を提供する。

【図６Ｂ】ＶＲＥコロニー形成をインビボで低下させるＤＥ１２２４３５．３組成物の能力を示す。Ｂは、ＶＲＥ負荷後２１日の経時にわたる、ビヒクル対照（正方形）またはＤＥ１２２４３５．３組成物（円）で処置した動物におけるＶＲＥ力価の比較を提供する。糞便１ｇ当たりのＶＲＥのＣＦＵ中央値を各群について計算し、プロットした（群当たりｎ＝６）。「Ｌ．Ｏ．Ｄ．」は、検出限界を指す。データは、マン・ホイットニーｔ検定を使用して分析し、有意性をｐ＜０．０５＝＊、ｐ＜０．０１＝＊＊のｐ値として決定した。

【図６Ｃ】ＶＲＥコロニー形成をインビボで低下させるＤＥ１２２４３５．３組成物の能力を示す。Ｃは、ＶＲＥ負荷後、１１、１３、１５、１８、及び２１日目に、ビヒクル対照で処置した動物と比較した、ＤＥ１２２４３５．３処置動物におけるＶＲＥ力価の対数低下を示す表を提供する。ＶＲＥ力価の対数低下は、所与の時点でのビヒクルのみの群とＤＥ１２２４３５．３処置群との中央値間の差から決定した。

【図７Ａ】ＣＲＥコロニー形成をインビボで低下させるＤＥ１２２４３５．３組成物の能力を示す。Ａは、実験計画の概要を提供する。

【図７Ｂ】ＣＲＥコロニー形成をインビボで低下させるＤＥ１２２４３５．３組成物の能力を示す。Ｂは、ＣＲＥ負荷後２１日の経時にわたる、ビヒクル対照（正方形）またはＤＥ１２２４３５．３組成物（円）で処置した動物におけるＣＲＥ力価の比較を提供する。

糞便１ｇ当たりのＣＲＥのＣＦＵ中央値を各群について計算し、プロットした（群当たりｎ＝１０）。「Ｌ．Ｏ．Ｄ．」は、検出限界を指す。データは、マン・ホイットニーｔ検定を使用して分析し、有意性をｐ＜０．０５＝＊、ｐ＜０．０１＝＊＊、ｐ＜０．００１＝＊＊＊、及びｐ＜０．０００１＝＊＊＊＊のｐ値として決定した。

【図７Ｃ】ＣＲＥコロニー形成をインビボで低下させるＤＥ１２２４３５．３組成物の能力を示す。Ｃは、ＣＲＥ負荷後、１１、１３、１５、１８、及び２１日目に、ビヒクル対照で処置した動物と比較した、ＤＥ１２２４３５．３処置動物におけるＣＲＥ力価の対数低下を示す表を提供する。ＣＲＥ力価の対数低下は、所与の時点でのビヒクルのみの群とＤＥ１２２４３５．３処置群との中央値間の差から決定した。

【図８Ａ】実施例４に記載される上皮関門完全性アッセイの概略図を提供する。

【図８Ｂ】ＩＦＮ－γ刺激の存在下で関門完全性を促進する、ＤＥ１２２４３５．３、ＳＥＲ－２８７（パイロットロット２０、２１、２２）、及び陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の能力の比較を提供する。「ｒｅｐ」は、各細菌組成物における４つの独立した実験のＨＤＡＣｉ値を示す。点は、実験ごとの生物学的反復を表す。平均偏差及び標準偏差は、各試験品について示される。

【図９Ａ】ＴＮＦ－αによる刺激後にＨＴ２９上皮細胞（ＩＥＣ）によるＩＬ－８分泌を阻害する、（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ１２２４３５．１、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．４、（ｉｖ）ＤＥ６７３６７０．１、（ｖ）パイロットロット２０、及び（ｖｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１組成物培養物からの上清の能力の比較を提供する。

【図９Ｂ】以下の細菌組成物（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ１２２４３５．１、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．４、（ｉｖ）ＤＥ６７３６７０．１、（ｖ）パイロットロット２０、及び（ｖｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の炎症誘発性特質の比較を提供する。特に、組成物の炎症誘発性特質は、ＴＮＦ－α刺激の非存在下でＩＥＣにおけるＩＬ－８分泌を誘導する、異なる細菌組成物培養物からの上清の能力を測定することによって評価される。図９Ａ及び９Ｂの両方で、ＴＮＦ－αで刺激されなかったか、またはＴＮＦ－αのみで刺激されたＩＥＣを対照として使用した（それぞれ陰性及び陽性対照）。

【図１０】インビトロでＨＤＡＣ活性を阻害する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。示される細菌組成物は、以下のとおりである：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．１、（ｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．４、（ｉｖ）ＤＥ６７３６７０．１、（ｖ）パイロットロット２０（芽胞調製組成物）、及び（ｖｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１。ＨＤＡＣ阻害活性を、化学発光アッセイを使用してインビトロで定量した。結果は、未接種の増殖培地に対するＨＤＡＣ阻害％として表される。「ｒｅｐ」は、各細菌組成物における４つの独立した実験のＨＤＡＣｉ値を示す。点は、実験ごとの生物学的反復を表す（８～１２反復）。平均偏差及び標準偏差は、各試験品について示される。各細菌組成物について、

【図１１Ａ】インビトロで測定される、５つの異なるＤＥ（すなわち、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ６７３６７０．１）及び本明細書に開示される３つの芽胞調製物：（ｉ）パイロットロット２０、（ｉｉ）パイロットロット２１、（ｉｉｉ）パイロットロット２２、及び陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の様々な機能的属性の比較を提供する。以下の機能的属性を示す：（ｉ）ブチレートを産生する能力（Ａ）。

【図１１Ｂ】インビトロで測定される、５つの異なるＤＥ（すなわち、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ６７３６７０．１）及び本明細書に開示される３つの芽胞調製物：（ｉ）パイロットロット２０、（ｉｉ）パイロットロット２１、（ｉｉｉ）パイロットロット２２、及び陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の様々な機能的属性の比較を提供する。以下の機能的属性を示す：（ｉｉ）プロピオネートを産生する能力（Ｂ）。

【図１１Ｃ】インビトロで測定される、５つの異なるＤＥ（すなわち、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ６７３６７０．１）及び

本明細書に開示される３つの芽胞調製物：（ｉ）パイロットロット２０、（ｉｉ）パイロットロット２１、（ｉｉｉ）パイロットロット２２、及び陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の様々な機能的属性の比較を提供する。以下の機能的属性を示す：（ｉｉｉ）アセテートを産生する能力（Ｃ）。

【図１１Ｄ】インビトロで測定される、５つの異なるＤＥ（すなわち、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ６７３６７０．１）及び本明細書に開示される３つの芽胞調製物：（ｉ）パイロットロット２０、（ｉｉ）パイロットロット２１、（ｉｉｉ）パイロットロット２２、及び陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の様々な機能的属性の比較を提供する。以下の機能的属性を示す：（ｉｖ）バレレートを産生する能力（Ｄ）。

【図１１Ｅ】インビトロで測定される、５つの異なるＤＥ（すなわち、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ６７３６７０．１）及び本明細書に開示される３つの芽胞調製物：（ｉ）パイロットロット２０、（ｉｉ）パイロットロット２１、（ｉｉｉ）パイロットロット２２、及び陰性対照ＤＥ８２１９５６．１の様々な機能的属性の比較を提供する。以下の機能的属性を示す：（ｖ）インドールを産生する能力（Ｅ）。

【図１２】以下の細菌組成物の胆汁酸代謝活性の比較を示す。（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及びパイロット天然生成物（ＰＮＰ）１６７０２０（すなわち、芽胞調製組成物）。胆汁酸代謝活性は、プロットされた７ａＤ誘導体と同様に示される。

【図１３】一次ヒト結腸オルガノイドにおける特定の遺伝子発現を調節する、本明細書に開示される細菌組成物の能力を測定するために使用された方法の概略図を提供する。更なる説明は、実施例７に見出すことができる。

【図１４Ａ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１）ＮＦ－κＢシグナル伝達（Ａ）。

【図１４Ｂ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（２）ＴＮＦファミリーシグナル伝達（Ｂ）。

【図１４Ｃ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４

３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（３）インフラマソーム（Ｃ）。

【図１４Ｄ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（４）酸化ストレス（Ｄ）。

【図１４Ｅ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（５）アポトーシス（Ｅ）。

【図１４Ｆ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（６）Ｔｈ２分化（Ｆ）。

【図１４Ｇ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（７）Ｔｈ１７媒介性生物学（Ｇ）。

【図１４Ｈ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（８）補体系（Ｈ）。

【図１４Ｉ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（９）Ｉ型インターフェロンシグナル伝達（Ｉ）。

【図１４Ｊ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１０）ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達（Ｊ）。

【図１４Ｋ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１１）リンパ球輸送（Ｋ）。

【図１４Ｌ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａ

ｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１２）Ｔｏｌｌ様受容体シグナル伝達（Ｌ）。

【図１４Ｍ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１３）ＮＬＲシグナル伝達（Ｍ）。

【図１４Ｎ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１４）ｍＴＯＲ（Ｎ）。

【図１４Ｏ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１５）ＭＨＣクラスＩ抗原提示（Ｏ）。

【図１４Ｐ】図１３に記載の一次ヒト結腸オルガノイドアッセイで測定された、選択された遺伝子発現経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止する、異なる細菌組成物の能力の比較を提供する。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）炎症性細菌組成物であるＤＥ８２１９５６．１、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３。培地単独及びＩＦＮ－γ単独を対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。経路スコアは、特定の経路に割り当てられたパネル内の全ての遺伝子における高レベル発現変化を表す。経路スコアは、表示を容易にするためにＺ変換される。以下の遺伝子の発現を示す：（１６）ＭＨＣクラスＩＩ抗原提示（Ｐ）。

【図１５】開示される細菌組成物によって調節されるＧｖＨＤに関連する個々のケモカイ

ン、サイトカイン、及びサイトカイン受容体の遺伝子発現における、培地処置と比較したＩＦＮ－γによる処置、またはＩＦＮ－γ単独での処置と比較したＤＥ１２２４３５．３及びＩＦＮ－γによる処置の効果の分析を提供する。遺伝子は、培地のみと比較したＩＦＮ－γ処置、またはＩＦＮ－γ処置のみと比較したＤＥ１２２４３５．３及びＩＦＮ－γによる処置のいずれかにおける発現の減少、変化なし、または増加として示される。

【図１６Ａ】一次ヒト結腸オルガノイドにおける様々なケモカイン、サイトカイン、及びインターロイキンの転写を下方調節する、異なる細菌組成物の能力の個々の遺伝子レベルでのバープロット比較を提供する。試験した細菌組成物には以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ８２１９５６．１。上記の細菌組成物のうちの１つで処置された結腸オルガノイドは全てＩＦＮ－γで刺激されて、炎症性遺伝子発現を誘導した。培地単独及びＩＦＮ－γ単独で処置した結腸性オルガノイドを対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。個々の遺伝子数は、ＮＳｏｌｖｅｒソフトウェアＡｄｖａｎｃｅｄ分析を使用して、ハウスキーピング遺伝子のセットを使用して正規化される。Ａは、様々なケモカイン及びサイトカインの正規化した遺伝子発現を示す。

【図１６Ｂ】一次ヒト結腸オルガノイドにおける様々なケモカイン、サイトカイン、及びインターロイキンの転写を下方調節する、異なる細菌組成物の能力の個々の遺伝子レベルでのバープロット比較を提供する。試験した細菌組成物には以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ８２１９５６．１。上記の細菌組成物のうちの１つで処置された結腸オルガノイドは全てＩＦＮ－γで刺激されて、炎症性遺伝子発現を誘導した。培地単独及びＩＦＮ－γ単独で処置した結腸性オルガノイドを対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。個々の遺伝子数は、ＮＳｏｌｖｅｒソフトウェアＡｄｖａｎｃｅｄ分析を使用して、ハウスキーピング遺伝子のセットを使用して正規化される。Ｂは、様々なインターロイキンの正規化した遺伝子発現を示す。

【図１７】ＩＦＮ－γを添加して処置した（右側）か、または無添加で処置した（左側）、一次ヒト結腸オルガノイドにおける転写を誘導する、異なる細菌組成物の能力のバープロット比較を提供する。試験した細菌組成物には以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）パイロットロット２０（すなわち、芽胞調製組成物）、（ｉｉｉ）パイロットロット２１（すなわち、芽胞調製組成物）、及び（ｉｖ）ＤＥ８２１９５６．１。上記のように、上記の細菌組成物のうちの１つで処置された結腸オルガノイドは全てＩＦＮ－γで刺激されて、炎症性遺伝子発現を誘導した。培地単独及びＩＦＮ－γ単独で処置した結腸性オルガノイドを対照として使用した。処置後、Ｈｕｍａｎ　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐａｎｅｌ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｓｔｒｉｎｇ）を使用して、大腸オルガノイド溶解物を遺伝子発現経路について評価した。個々の遺伝子数は、ＮＳｏｌｖｅｒソフトウェアＡｄｖａｎｃｅｄ分析を使用して、ハウスキーピング遺伝子のセットを使用して正規化される。

【図１８】Ａ及びＢは、ＰＭＡ刺激後にヒト単球性ＴＨＰ－１細胞から分化したマクロファージの生存能力及び抗炎症表現型（炎症誘発性ＩＬ－６産生と比較した抗炎症性ＩＬ－１０産生の歪み）における異なる細菌組成物の効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌群集（パイロット天然産物、ＰＮＰ）。細菌処置は、１％細菌培養上清、１％上清＋感染多重度（ＭＯＩ）２０の細菌細胞、またはＭＯＩ２０の細菌細胞単独からなる。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロス（ＦＣＭ４増殖培地）で処置したマクロファージを対照と

して使用した。
【図１９Ａ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。Ｔｈ１活性化（Ａ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。
【図１９Ｂ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。Ｔｈ２活性化（Ｂ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。
【図１９Ｃ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。リンパ球活性化（Ｃ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。
【図１９Ｄ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。細胞周期及びアポトーシス（Ｄ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。
【図１９Ｅ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。抗原提示（Ｅ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。
【図１９Ｆ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、Ｐ

ＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。ＴＬＲシグナル伝達（Ｆ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。

【図１９Ｇ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。ケモカインシグナル伝達（Ｇ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。

【図１９Ｈ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。サイトカインシグナル伝達（Ｈ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。

【図１９Ｉ】異なる細菌組成物に由来する１％細菌培養上清が、異なる細菌組成物で処置したマクロファージの転写プロファイルに及ぼす効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）健常なヒトに由来する３つの複合細菌集団（パイロット天然産物、［ＰＮＰ］、ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２）。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロスで処置したマクロファージを対照として使用した。インターフェロンシグナル伝達（Ｉ）におけるスコアは、それぞれの経路内の個々の遺伝子発現値から引き出され、試料にわたってこれらの遺伝子発現値の主成分分析から導き出される（スコアは、ｎＳｏｌｖｅｒソフトウェアで計算される）。

【図１９Ｊ－１】細菌組成物（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、（ｉｉ）ＤＥ８２１９５６．１、及び（ｉｉｉ）ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、ＰＮＰ１６７０２２の１％細菌上清で処置したマクロファージにおけるサイトカイン産生（例えば、ＩＦＮγ、ＩＬ－１３、ＩＬ－４、ＩＬ－２３、ＩＬ－６、ＩＬ－１７、ＴＮＦα、ＩＬ－１β、ＣＣＬ２、及びＣＸＣＬ１０）のドットプロット比較を提供する。ドットプロットは、平均±ＳＤを、テューキーの多重比較補正を用いた一元配置ＡＮＯＶＡを介して分析された統計的有意性とともに表す。有意性は、ｐ＜０．０５＝＊、ｐ＜０．０１＝＊＊、ｐ＜０．００１＝＊＊＊、ｐ＜０．０００１＝＊＊＊＊のｐ値として決定した。

【図１９Ｊ－２】１９Ｊ－１の続きである。

【図２０Ａ】ヒトマクロファージにおける２つの先天性免疫防御経路の転写上方調節における異なる細菌組成物の１％上清の効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、及び（ｉｉ）ＰＮＰ１６７０２０、（ｉｉｉ）ＰＮＰ１６７０２１、及び（ｉｖ）ＰＮＰ１６７０２２。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロス（ＦＣＭ４増殖培地）で処置したマクロファージを対照として使用した。Ａは、異なる処置群からの補体経路におけるＣ３遺伝子の上方調節の比較を提供する。

【図２０Ｂ】ヒトマクロファージにおける２つの先天性免疫防御経路の転写上方調節にお

ける異なる細菌組成物の１％上清の効果を示す。試験した細菌組成物には、以下を含めた：（ｉ）ＤＥ１２２４３５．３、及び（ｉｉ）ＰＮＰ１６７０２０、（ｉｉｉ）ＰＮＰ１６７０２１、及び（ｉｖ）ＰＮＰ１６７０２２。マクロファージ単独（すなわち、細菌組成物の上清で処置していない）及び細菌ブロス（ＦＣＭ４増殖培地）で処置したマクロファージを対照として使用した。Ｂは、タンパク質合成時に抗菌キレート化錯体を形成する、Ｓ１００Ａ８及びＳ１００Ａ９遺伝子の発現の比較を、異なる群について提供する。

【図２１Ａ】ＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４５３．３、ＤＥ９１６０９１．１、または陽性対照組成物のいずれかとともに４週間コロニー形成させた無菌マウス（「ＧＦ」）におけるＣＤ４＋Ｔ細胞免疫応答の比較を提供する。いずれの細菌組成物も受けなかった無菌マウス（「ＧＦ」）を、陰性対照として使用した。リンパ球を結腸固有層から単離し、制御性及びエフェクターＣＤ４＋Ｔ細胞集団の頻度を、フローサイトメトリーによって測定した。Ａは、Ｆｏｘｐ３＋ＲＯＲγＴ＋ＣＤ４＋Ｔｒｅｇ細胞の頻度を示す。棒グラフは平均±ＳＥＭを表し、点は個々のマウスを表す。データは、事後フィッシャーのＬＳＤ検定を用いた一元配置ＡＮＯＶＡを使用して分析した。有意性は、ｐ＜０．０５＝＊、ｐ＜０．０１＝＊＊、ｐ＜０．０００１＝＊＊＊、ｐ＜０．０００１＝＊＊＊＊のｐ値として決定した。

【図２１Ｂ】ＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４５３．３、ＤＥ９１６０９１．１、または陽性対照組成物のいずれかとともに４週間コロニー形成させた無菌マウス（「ＧＦ」）におけるＣＤ４＋Ｔ細胞免疫応答の比較を提供する。いずれの細菌組成物も受けなかった無菌マウス（「ＧＦ」）を、陰性対照として使用した。リンパ球を結腸固有層から単離し、制御性及びエフェクターＣＤ４＋Ｔ細胞集団の頻度を、フローサイトメトリーによって測定した。Ｂは、ＩＦＮγ＋ＣＤ４＋Ｔ細胞パーセントに対するＦｏｘＰ３＋ＲＯＲγＴ＋ＣＤ４＋Ｔ細胞パーセントの頻度の比を示す。

【図２１Ｃ】ＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４５３．３、ＤＥ９１６０９１．１、または陽性対照組成物のいずれかとともに４週間コロニー形成させた無菌マウス（「ＧＦ」）におけるＣＤ４＋Ｔ細胞免疫応答の比較を提供する。いずれの細菌組成物も受けなかった無菌マウス（「ＧＦ」）を、陰性対照として使用した。リンパ球を結腸固有層から単離し、制御性及びエフェクターＣＤ４＋Ｔ細胞集団の頻度を、フローサイトメトリーによって測定した。Ｃは、ＩＬ－１７Ａ＋ＲＯＲγＴ＋ＣＤ４＋Ｔ細胞パーセントに対するＦｏｘＰ３＋ＲＯＲγＴ＋ＣＤ４＋Ｔ細胞パーセントの頻度の比を示す。

【図２１Ｄ】ＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４５３．３、ＤＥ９１６０９１．１、または陽性対照組成物のいずれかとともに４週間コロニー形成させた無菌マウス（「ＧＦ」）におけるＣＤ４＋Ｔ細胞免疫応答の比較を提供する。いずれの細菌組成物も受けなかった無菌マウス（「ＧＦ」）を、陰性対照として使用した。リンパ球を結腸固有層から単離し、制御性及びエフェクターＣＤ４＋Ｔ細胞集団の頻度を、フローサイトメトリーによって測定した。Ｄは、処置計画を示す。

【図２２Ａ】動物モデルにおいてＣＴ２６腫瘍を処置する際の、ＤＥ１２２４３５．３及びコンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）の組み合わせの有効性を示す。Ａは、処置計画を示す。無菌マウスを、ＤＥ１２２４３５．３組成物または陰性対照ＤＥ８２１９５６．１で処置した。動物のうちのいくつかは追加的にコンボＩＣＩ抗体を受けたが、一方、対照動物はアイソタイプ対照抗体を受けた。

【図２２Ｂ】動物モデルにおいてＣＴ２６腫瘍を処置する際の、ＤＥ１２２４３５．３及びコンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）の組み合わせの有効性を示す。Ｂは、腫瘍接種後１０日目（すなわち、抗体投与が開始された日）における異なる処置群からの動物における腫瘍体積の比較を示す。Ｂ及びＣの両方において、示される処置群には以下が含まれる：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。

【図２２Ｃ】動物モデルにおいてＣＴ２６腫瘍を処置する際の、ＤＥ１２２４３５．３及びコンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）の組み合わせの有効性を示す。Ｃは、腫瘍接種後２１日目（すなわち、動物が最終抗体投与を受けたとき）における種々の処置群の動物における腫瘍体積の比較を示す。Ｂ及びＣの両方において、示される処置群には以下が含まれる：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。

【図２３Ａ】以下のうちの１つで処置されたＣＴ２６腫瘍動物における腫瘍増殖動態を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、全ての処置群からの動物における腫瘍接種後２１日の期間にわたる腫瘍増殖を示す。

【図２３Ｂ】以下のうちの１つで処置されたＣＴ２６腫瘍動物における腫瘍増殖動態を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｂは、コンボＩＣＩ抗体またはアイソタイプ対照のいずれかと組み合わせて、陰性対照ＤＥ８２１９５６．１で処置された動物における腫瘍増殖の比較を示す。

【図２３Ｃ】以下のうちの１つで処置されたＣＴ２６腫瘍動物における腫瘍増殖動態を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｃは、コンボＩＣＩ抗体またはアイソタイプ対照のいずれかと組み合わせて、ＤＥ１２２４３５．３で処置された動物における腫瘍増殖の比較を示す。

【図２４Ａ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における、それぞれ、総ＣＤ４５$^{+}$Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａでは、ＣＤ４５$^{+}$Ｔ細胞の集団を、全生存細胞のパーセンテージとして示す。

【図２４Ｂ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における、それぞれ、総ＣＤ４５$^{+}$Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｂにおいて、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の集団を、総ＣＤ４５＋Ｔ細胞のパーセンテージとして示す。

【図２５Ａ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織におけるエフェクターＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、腫瘍組織における、ＣＤ２５＋ＣＤ６９＋である、ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２５Ｂ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織におけるエフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｂは、中間体ＰＤ－１発現を発現する腫瘍組織におけるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２５Ｃ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織におけるエフェクターＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｃは、腫瘍組織においてグランザイムＢ（ＣＤ１０３＋）を発現するＣＤ８＋Ｔ細胞の頻度を示す。

【図２６Ａ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における遊走性ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、腫瘍組織におけるＣＤ１０３＋であるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２６Ｂ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における遊走性ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｂは、腫瘍組織におけるＣＤ１０３＋グランザイムＢ＋である、ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２６Ｃ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における遊走性ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｃは、腫瘍組織におけるＣＤ１０３＋ＣＤ２５＋ＣＤ６９＋である、ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２７Ａ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における消耗したＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、腫瘍組織におけるＰＤ－１＋であるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２７Ｂ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における消耗したＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｂは、腫瘍組織におけるＴＩＭ３＋ＬＡＧ３＋ＰＤ－１＋高である、ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２７Ｃ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における消耗したＣＤ８＋Ｔ細

胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｃは、腫瘍組織における総ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージとして、中間体ＰＤ－１＋発現を有するＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２７Ｄ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における消耗したＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｄは、腫瘍組織における総ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージとして、高いＰＤ－１＋発現を有するＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図２８Ａ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における樹状細胞またはマクロファージ集団の割合を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、腫瘍組織における総ＣＤ４５＋細胞のパーセンテージとして、ＣＤ１１ｃ＋ＣＤ１１ｂ－成熟樹状細胞の頻度を示す。

【図２８Ｂ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における樹状細胞またはマクロファージ集団の割合を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｂは、腫瘍組織における総ＣＤ４５＋細胞のパーセンテージとして、ＣＤ１１ｂ＋未成熟樹状細胞の頻度を示す。

【図２８Ｃ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における樹状細胞またはマクロファージ集団の割合を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｃは、腫瘍組織におけるＣＤ１０３＋である、ＣＤ１１ｂ－ＣＤ１１ｃ＋成熟樹状細胞のパーセンテージを示す。

【図２８Ｄ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における樹状細胞またはマクロファージ集団の割合を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｄは、腫瘍組織におけるＣＤ１０３＋細胞である、ＣＤ１１ｂ＋未成熟樹状細胞のパーセンテージを示す。

【図２８Ｅ】以下のうちの１つで処置した動物の腫瘍組織における樹状細胞またはマクロファージ集団の割合を示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ｅは、腫瘍組織における総ＣＤ４５＋細胞のパーセンテージとして、ＣＤ１１ｂ＋Ｆ４／８０＋マクロファージ細胞の頻度を示す。

【図２９】以下のうちの１つで処置された動物の腫瘍排出リンパ節（「ＴＤＬＮ」）における異なるＴ細胞集団のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋

アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、ＴＤＬＮにおける全生細胞のうちのＣＤ４５＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。Ｂは、ＴＤＬＮにおける総ＣＤ４５＋Ｔ細胞のパーセンテージとして、ＣＤ８＋Ｔ細胞の頻度を示す。Ｃは、ＴＤＬＮにおけるＩＦＮγ＋であるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。Ｄは、ＴＤＬＮにおけるＣＤ６９＋であるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。Ｅは、ＴＤＬＮにおけるＣＤ１０３＋であるＣＤ６９＋ＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。Ｆは、ＴＤＬＮにおけるＰＤ－１＋であるＣＤ８＋Ｔ細胞のパーセンテージを示す。

【図３０】以下のうちの１つで処置された動物の腫瘍排出リンパ節（「ＴＤＬＮ」）における異なる樹状細胞集団のパーセンテージを示す：（ｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋アイソタイプ対照抗体（第１のバー）、（ｉｉ）陰性対照ＤＥ８２１９５６．１＋コンボＩＣＩ抗体（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１及び抗ＣＴＬＡ－４）（第２のバー）、（ｉｉｉ）ＤＥ１２２４３５．３＋アイソタイプ対照抗体（第３のバー）、及び（ｉｖ）ＤＥ１２２４３５．３＋コンボＩＣＩ抗体（第４のバー）。Ａは、ＴＤＬＮにおける総ＣＤ４５＋細胞のパーセンテージとして、ＣＤ１１ｃ＋樹状細胞の頻度を示す。Ｂは、ＴＤＬＮにおけるＭＨＣＩ＋である、ＣＤ１１＋樹状細胞のパーセンテージを示す。

【図３１Ａ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ａは、他の処置群と比較して、ＤＥ１２２４３５．３で処置したＣＤ８　Ｔ細胞におけるＣＤ４５ＲＡ（Ｔ細胞活性化で下方調節される遺伝子）、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＤ６９（２つの活性化マーカー）の発現を示す。

【図３１Ｂ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｂは、他の処置群と比較して、ＤＥ１２２４３５．３で処置したＣＤ８　Ｔ細胞におけるＣＤ４５ＲＡ（Ｔ細胞活性化で下方調節される遺伝子）、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＤ６９（２つの活性化マーカー）の発現を示す。

【図３１Ｃ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｃは、他の処置群と比較して、ＤＥ１２２４３５．３で処置したＣＤ８　Ｔ細胞におけるＣＤ４５ＲＡ（Ｔ細胞活性化で下方調節される遺伝子）、ＣＤ４５ＲＯ及びＣＤ６９（２つの活性化マーカー）の発現を示す。

【図３１Ｄ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｄは、それぞれ、ＩＬ－２４、ＴＮＦ、及びパーフォリンの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。

【図３１Ｅ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成

物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｅは、それぞれ、ＩＬ－２４、ＴＮＦ、及びパーフォリンの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。

【図３１Ｆ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｆは、それぞれ、ＩＬ－２４、ＴＮＦ、及びパーフォリンの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。

【図３１Ｇ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｇは、それぞれ、多重分子バーコード（例えば、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能）によるＩＦＮγ遺伝子発現、多重ビーズベース（例えば、Ｌｕｍｉｎｅｘから入手可能）によるＩＦＮγ分泌タンパク質、及びフローサイトメトリーによる細胞内ＩＦＮγタンパク質の定量を示す。

【図３１Ｈ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｈは、それぞれ、多重分子バーコード（例えば、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能）によるＩＦＮγ遺伝子発現、多重ビーズベース（例えば、Ｌｕｍｉｎｅｘから入手可能）によるＩＦＮγ分泌タンパク質、及びフローサイトメトリーによる細胞内ＩＦＮγタンパク質の定量を示す。

【図３１Ｉ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。このアッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、及びＤＥ８２１９５６．１、ＤＥ９１６０９１．１、ＰＮＰ１６７２０、ＰＮＰ１６７２１、ＰＮＰ１６７２２、または陰性対照細菌培地を含む組成物からの細菌上清で処置した。Ｉは、それぞれ、多重分子バーコード（例えば、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能）によるＩＦＮγ遺伝子発現、多重ビーズベース（例えば、Ｌｕｍｉｎｅｘから入手可能）によるＩＦＮγ分泌タンパク質、及びフローサイトメトリーによる細胞内ＩＦＮγタンパク質の定量を示す。

【図３２Ａ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。Ａは、全ての処置群にわたって、Ｔ細胞阻害性受容体であるＴＩＧＩＴの正規化した遺伝子数を示す。

【図３２Ｂ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。Ｂは、全ての処置群にわたって、Ｔ細胞阻害性受容体であるＴＩＭ－３の正規化した遺伝子数を示す。

【図３２Ｃ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。Ｃは、全ての処置群にわたって、Ｔ細胞阻害性受容体であるＬＡＧ－３の正規化した遺伝子数を示す。

【図３２Ｄ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成

物の効果を示す。Ｄは、全ての処置群にわたって、Ｔ細胞阻害性受容体であるＰＤ－１の正規化した遺伝子数を示す。
【図３２Ｅ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を示す。Ｅは、全ての処置群にわたって、Ｔ細胞阻害性受容体であるＣＴＬＡ－４の正規化した遺伝子数を示す。
【図３３】インビトロＣＤ８細胞傷害性アッセイにおける、腫瘍細胞に対する細菌培地ならびに細菌組成物ＤＥ９１６０９１．１、ＤＥ８２１９５６．１、及びＤＥ１２２４３５．３の効果を示す。
【図３４Ａ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ａは、ＩＦＮγの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。
【図３４Ｂ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ｂは、ＴＮＦαの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。
【図３４Ｃ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ｃは、パーフォリンの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。
【図３４Ｄ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ｄは、ＧｚｍＢの発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。
【図３４Ｅ】インビトロアッセイにおけるヒトＴ細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ｅは、ＣＤ６９の発現の正規化された遺伝子数における全ての処置群の比較を示す。
【図３５Ａ】インビトロＣＤ８細胞傷害性アッセイにおける腫瘍細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ａは、ＣＤ８　Ｔ細胞を単一細菌株からの上清で処置したとき、ＨＴ２９標的細胞の生存率を比較する。
【図３５Ｂ】インビトロＣＤ８細胞傷害性アッセイにおける腫瘍細胞に対する単一細菌株の効果を示す。Ｂは、ＣＤ８　Ｔ細胞を単一細菌株からの上清で処置したとき、ＨＴ２９標的細胞の生存率を比較する。
【図３６】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後の体重変化（％）を示すグラフである。
【図３７Ａ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ａは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｂ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｂは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｃ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｃは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｄ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｄは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｅ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｅは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｆ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｆは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｇ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｇは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｈ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｈは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｉ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｉは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｊ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｊは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｋ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｋは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｌ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｌは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｍ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサ

イトカイン濃度を示すグラフである。Ｍは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｎ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｎは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｏ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｏは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｐ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｐは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３７Ｑ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｑは、二重測定の平均血清濃度を示す。
【図３７Ｒ】５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日目及び８日目における血清中のサイトカイン濃度を示すグラフである。Ｒは、二重測定の血清濃度を示す。
【図３８】サイトカインのパネル全体にわたる５－ＦＵ（フルオロウラシル）処置後５日及び８日における血清中のサイトカイン濃度を示すヒートマップである。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
本出願人は、特定の種の共生菌を含む細菌組成物が特定の機能的特徴（例えば、本明細書に開示されるもの）を示し、そのような組成物を使用して、例えば、ＨＳＣＴを受けているか、またはがんを有している患者において、感染症（血流感染症、敗血症、組織感染症、侵襲性感染症、ウイルス感染症または再活性化、及び胃腸感染症を含むがこれらに限定されない）、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、または粘膜炎のうちの１つ以上を処置する、及び／またはそのリスクを低下させることができることを発見している。したがって、本出願人は、本明細書に開示の細菌組成物を設計するために組み合わせることができる共生菌の種を同定した。細菌種及び目的の機能的特徴の詳細な開示を、本開示において提供する。
【００１９】
Ｉ．細菌（マイクロバイオーム）組成物
特定の機能的特徴（例えば、本明細書に記載されるもの）に関連することが発見された１つ以上のＯＴＵまたは細菌の種を含む細菌を使用して、例えば、対象におけるＨＳＣＴ後に、感染症またはＧｖＨＤなどの広範な疾患及び障害を処置及び／または予防するための治療用組成物または設計された組成物（ＤＥ）を設計することができる。かかる組成物は、健常なヒトの糞便に直接由来する材料を含むことができるか、またはかかる組成物は、生物学的に純粋な培養物を含む、細菌培養物から発酵させた材料を含むことができる。ヒト糞便に直接由来する物質を含む設計された組成物は、いくつかの態様では、組成物中に存在する唯一の種類の細菌として、ヒト糞便に由来する芽胞形成菌（ＳＦＢ）を含有し得る。いくつかの態様では、かかる設計された組成物は、組成物中に存在する唯一の種類の細菌として芽胞を含むことができる（健常なヒトの芽胞生成物、ＨＨＳＰ）。総じて、ＳＦＢ及びＨＨＳＰは本明細書では「芽胞組成物」と称される。
【００２０】
いくつかの態様では、疾患または障害（例えば、ＨＳＣ移植で観察されるものなど、感染症またはＧｖＨＤ）における改善に関連する１種以上の細菌を組み合わせて、本明細書に開示の設計された組成物を生成することができる。ある特定の態様では、目的の特定の機能的特徴（例えば、本明細書に記載されるもの）と関連する１種以上の細菌を、本明細書に開示の細菌組成物において組み合わせることができる。本明細書に開示の異なる細菌種を組み合わせることにより、本明細書に開示の設計された組成物は、種々の生物学的経路を標的とすることができる。いずれの理論にも束縛されることなく、かかる能力は、本明細書に開示の設計された組成物が、広範な疾患及び障害、例えば、ＨＳＣＴを受けている対象における、例えば、感染症、ＧｖＨＤ、または粘膜炎と関連するもの、ならびに本明細書に記載の免疫抑制に関連する他の疾患及び障害の処置に有用であることを可能にする。設計された組成物中の種は、芽胞形成体（場合によっては芽胞形態）、非芽胞形成体、またはそれらの組み合わせであり得る。設計された組成物中の種は、健常ヒトの糞便に

直接由来する材料を含むことができるか、またはそのような組成物は、生物学的に純粋な培養物を含む細菌培養物から発酵させた材料を含むことができる。集合的に、芽胞組成物及び設計された組成物は、本明細書において「マイクロバイオーム組成物」と称される。

【００２１】

胃腸マイクロバイオームの腸内菌共生バランス失調に関連する疾患または障害、例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの１つ以上の徴候または症状を処置及び／または予防するために有用な細菌及び細菌の組み合わせが、本明細書において提供される。一般に、かかる組成物は、本明細書に記載される細菌のうちの１種以上及び／または本明細書に開示の目的の機能的特徴のうちの１つ以上を示すような本明細書に記載される細菌の１種以上を含む（例えば、ＨＳＣＴ患者における低下した罹患率及び死亡率、またはＨＳＣＴ患者における低下した罹患率及び死亡率に関連する１つ以上の特徴を有する）。

【００２２】

いくつかの態様では、対象のマイクロバイオーム（例えば、胃腸マイクロバイオーム）中の細菌の量、レベル、同一性、存在、及び／または比率は、胃腸管マイクロバイオームの腸内菌共生バランス失調に関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）の１つ以上の兆候または症状を処置、予防、遅延、または寛解するように操作される。いくつかの態様では、対象のマイクロバイオーム（例えば、胃腸マイクロバイオーム）中の細菌の量、レベル、同一性、存在、及び／または比率は、本明細書に記載の疾患または障害の１つ以上の兆候または症状を処置、予防、遅延、または寛解するように操作される。

【００２３】

「微生物生着」または「生着」という用語は、処置前には処置対象において存在しないか、または検出不可能である標的ニッチにおける治療用微生物組成物、例えば、細菌組成物を含むＯＴＵ（細菌種または菌株）の樹立を指す。生着生態を構成する微生物は、治療用微生物組成物中に存在し、対象の微生物生態の構成成分として樹立される。生着ＯＴＵは、治療用微生物組成物での処置後に対象に定植する微生物生態において、一時的な期間にわたって樹立され得るか、または長期的な安定性を実証し得る。いずれの理論にも拘束されることなく、医薬品（すなわち、本明細書に開示の細菌組成物）は、医薬品種の生着、患者に存在する非製品の共生微生物の増殖に有利な生態条件の促進（増強）のいずれか、または両方により、腸内菌共生バランス失調の生態から健康な状態で代表的な生態への移行を触媒し得る。

【００２４】

本発明で使用されるとき、生着は、以下のアウトプットのうちの１つ以上によって示される：（ｉ）株レベルの生着、（ｉｉ）種レベルの集団生着、（ｉｉｉ）種レベルの対象生着、及び（ｉｖ）推定生着。「株レベルの生着」は、当該技術分野で知られている任意の関連する方法を使用して判定される。いくつかの態様では、「株レベルの生着」は、医薬品組成物に独特の単一ヌクレオチドバリアント（ＳＮＶ）頻度を使用して、処置対象で検出された種の菌株が、処置前に対象で検出された種の菌株と比較して、組成物中の菌株と有意に類似しているかどうかを決定するために使用するアッセイを使用して判定される。菌株レベルの生着は、対象ごとに、かつ種ごとに測定される。株レベルの生着を判定する他の方法の非限定的な例としては、プローブ、例えば、同じ種の他の既知のゲノム配列と比較して、株ゲノムの固有の領域を標的とすることができる、または、健常対象からのメタゲノミクスデータセットと比較することができるＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　ｎＣｏｕｎｔｅｒプローブ、もしくは目的の特定の種もしくは株のための特定のＰＣＲプローブ、の使用が挙げられる。「種レベルでの集団生着」は、フィッシャーの正確確率検定で測定されるとおり、任意の処置後時点で、非処置対象と比べた処置対象における種の出現率（ｐ≦０．０５）の有意な上昇を指し、その際、その種が処置前に処置対象で検出されなかったが、組成物で検出されたことを必要とする。種レベルでの集団生着は集団レベルでの尺度であり、プラセボと比較して特定のレジメンで処置された集団全体で有意な（ｐ≦０．０５）差を必要とする。「種レベルでの対象生着」は、その対象において処置前に上記種

が検出されなかった場合に、処置後の対象におけるＨＨＳＰに存在する種の検出を指す。「推定生着」は、フィッシャーの正確確率検定で測定されるとおり、任意の処置後の時点での、処置を受けていない対象と比べての処置を受けた対象における種の出現率の有意な増加（ｐ≦０．０５）を指す。推定生着は更に、種が医薬品組成物中で検出され、処置前に処置対象に存在してもしなくてもよいことを必要とする。「推定生着」は、集団レベルの統計値である。推定生着を、生着の菌株レベルでの測定基準を使用して更に評価することができる。

【００２５】

いくつかの実施形態では、生着という用語は、長期生着及び一過性生着に更に区別することができる。「長期生着」は、処置後に対象の胃腸管に永続的に存在し得る本明細書に開示の細菌種または菌株の能力を指す。そのような種または菌株は、本明細書において「長期生着体」（ＬＴＥ）と記載される。いくつかの実施形態では、長期生着体は、本明細書に開示の細菌組成物の投与の開始後、約４週間、約８週間、約１２週間またはそれ以上にわたって対象（例えば、胃腸管内）に存在し続ける。「一過性生着」は、処置後に対象の胃腸管に存在し得るが、限られた期間にわたって対象の糞便サンプルで検出されるにすぎない細菌種または菌株（例えば、本明細書に開示のもの）の能力を指す。いくつかの実施形態では、細菌または細菌の組み合わせが対象の糞便試料において検出される場合、それらの細菌または細菌の組み合わせは、胃腸管内に存在したままであると一般に考えられる。そのような種または菌株は、本明細書では「一過性生着体」（ＴＥ）と記載される。いくつかの実施形態では、一過性生着体は、１つ以上の時点で検出されるが、別の時点で検出されない。いくつかの実施形態では、一過性生着体は、投薬（すなわち、本明細書に開示の細菌組成物の投与）の開始から約１週間、約２週間、または約４週間後には対象においてもはや検出されない（例えば、対象の糞便試料においてもはや検出されない）。

【００２６】

本明細書で提供されるマイクロバイオーム組成物（例えば、設計された組成物）の重要な特徴は、マイクロバイオーム組成物中の細菌のうちの１つ以上の種またはＯＴＵが、その組成物で処置された対象、例えば、処置される疾患の少なくとも１つの兆候または症状の改善により、その処置に応答する対象で生着することである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のマイクロバイオーム組成物は、長期生着体である細菌のうちの１つ以上の種またはＯＴＵを含む。他の実施形態では、マイクロバイオーム組成物は、一過性生着体である細菌のうちの１つ以上の種またはＯＴＵを含む。ある特定の実施形態では、マイクロバイオーム組成物は、長期生着体及び一過性生着体の両方を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種、またはそれ以上の長期生着体を含む。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種、またはそれ以上の一過性生着体を含む。更なる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、３種以上の一過性生着体及び／または３種以上の長期生着体、４種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、５種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、６種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、７種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、８種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、９種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、あるいは１０種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体生着体を含む。任意のかかる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物はまた、長期生着体または一過性生着体として定義されない、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種またはそれ以上の種を含むことができる。更なる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、１０種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体及び／またはいずれかとして定義されない２種以上の種を含む。

【００２７】

本明細書で使用する場合、「増強」とは、（ｉ）投与された治療用微生物組成物には（公知及び／または既定のゲノムまたは微生物学的技法の使用により決定されるとおり）存在しないかまたは検出できない、（ｉｉ）マイクロバイオーム組成物での処置後と比較し

て、マイクロバイオーム組成物での処置前に宿主ニッチ（例として、胃腸管（ＧＩ管）、皮膚、前鼻孔、または膣）には存在しない、検出できない、または低頻度で存在する、ならびに（ｉｉｉ）マイクロバイオーム組成物の投与後に宿主（対象）において見出されるか、または低頻度で存在した場合には、処置後に有意に、例えば、約２倍、約５倍、約１×１０^{2}、約１×１０^{3}、約１×１０^{4}、約１×１０^{5}、約１×１０^{6}、約１×１０^{7}倍、または１×１０^{8}倍を超える倍数で増加する、微生物集団、または選択された種もしくはＯＴＵの樹立または有意な増加を指す。増強される集団を構成する微生物は、食物及び環境などの外性供給源に由来し得るか、またはそれらが低頻度で存在する宿主内のマイクロニッチから増殖し得る。本発明のいくつかの態様では、本明細書で提供するとおりのマイクロバイオーム組成物での処置後に、細菌のうちの１つ以上の種またはＯＴＵが、処置対象、例えば、処置される疾患の少なくとも１つの兆候または症状の改善により、その処置に応答する対象において増強される。

【００２８】

いずれの理論にも拘束されることなく、治療用マイクロバイオーム組成物の投与は、特定の共生微生物が増殖して数を増加させるのに有利な条件を促進する標的ニッチ、例えば、ＧＩ管における移行を誘導し得、すなわち、それらが増強される。治療用マイクロバイオーム組成物での処置が存在しない場合、宿主はこれらの共生微生物に曝露されるか、またはそれらを保持することはあっても、高い存在量ならびにこれらの微生物と関連する機能及び利益が観察されることはないか、またはマイクロバイオーム組成物で処置された集団よりも低い頻度で観察される。

【００２９】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は、哺乳動物ドナー対象（例えば、健常ヒト）から得られた生体物質（例えば、糞便または小腸及び大腸の様々なセグメントから単離された物質などの糞便物質）からの精製細菌集団を含む。いくつかの実施形態では、生体物質（例えば、糞便物質）を、複数のドナー（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、７５、１００、２００、３００、４００、５００、７５０、１０００、または１０００を超えるドナー）から得、その物質を、所望の細菌の精製前または精製後に貯留する。他の実施形態では、生体物質（試料）を単一のドナー対象から複数回得て、単一のドナーからの２つ以上の試料、例えば、単一のドナーからの２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３２、３５、４０、４５、４８、５０、１００個の試料を貯留することができる。そのような調製物を作製する方法は、クロロホルム、アセトン、エタノールなどでの糞便の処理を含み、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０１４７４５及び米国特許第９，０１１，８３４号を参照されたい。

【００３０】

いくつかの実施形態では、細菌培養物に由来するか、または糞便に由来するか、もしくは由来したマイクロバイオーム組成物は、残留生息環境産物が枯渇されている。「残留生息環境産物」とは、細菌叢を除く、ヒトまたは動物の内部またはその上にある細菌叢の生息環境に由来する物質を指す。個体の細菌叢は、例えば、胃腸管の糞便中、皮膚自体の上、唾液、気道の粘液、または泌尿生殖器の分泌物中にあり、これらは全て、微生物群集と関連する生体及び他の物質を含む。「残留生息環境産物を実質的に含まない」とは、細菌組成物が、ヒトまたは動物対象上またはその内部の微生物環境と関連する生体物質を減量した量で含むか、または微生物群集と関連するいずれの汚染体物質も約１００％含まない、約９９％含まない、約９８％含まない、約９７％含まない、約９６％含まない、もしくは約９５％含まないか、または汚染物質が検出レベルを下回ることを意味する。残留生息環境産物には、非生物的物質（未消化の食品を含む）が含まれる場合もあれば、不要な微生物が含まれる場合もある。残留生息環境産物を実質的に含まないということは、細菌組成物がヒトまたは動物からの検出可能な細胞を含まず、微生物細胞のみが検出可能であることも意味し得る。いくつかの実施形態では、残留生息環境産物を実質的に含まないということは、細菌組成物が検出可能なウイルス（細菌ウイルス（すなわち、ファージ）を含

む）、真菌、マイコプラズマ汚染物質を含まないことを意味することができる。他の実施形態では、それは、微生物細胞と比較して、細菌組成物中の生細胞の約１×１０$^{-2}$％、約１×１０$^{-3}$％、約１×１０$^{-4}$％、約１×１０$^{-5}$％、約１×１０$^{-6}$％、約１×１０$^{-7}$％、約１×１０$^{-8}$％がヒトまたは動物由来であることを意味する。残留生息環境産物の存在の減少を達成するための複数の方法が存在するが、どれも限定的ではない。したがって、汚染は、連続した単一コロニーからの複製（例えば、限定ではないが、２つ）のストリークが単一コロニー形態のみを示すまで、固体培地上で単一コロニーをストリークする複数のステップを通じて所望の成分を単離することにより減らすことができる。あるいは、汚染の低減は、複数回の１０倍連続希釈などによる、単一の所望の細胞への複数ラウンドの連続希釈（例えば、約１０$^{-8}$または約１０$^{-9}$の希釈）により実施することができる。これは更に、複数の単離されたコロニーが同様の細胞形状及びグラム染色挙動を有することを示すことにより確認することができる。残留生息環境産物の適切な減少を確認するための他の方法には、遺伝子分析（例えば、ＰＣＲ、ＤＮＡ配列決定）、血清学及び抗原分析、酵素及び代謝分析、ならびに所望の成分を汚染物質から区別する試薬を用いるフローサイトメトリーなどの機器を使用する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のマイクロバイオーム組成物において、細菌物質は、生きている成分として、生菌芽胞から実質的に構成される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示のマイクロバイオーム組成物において、細菌混合物は、生きている成分として、植物状態の生細から実質的に構成される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるマイクロバイオーム組成物において、細菌混合物は、生きている成分として、生菌芽胞と、植物状態の生菌と、からなる。

【００３１】

本明細書で使用する場合、「芽胞」または「内生芽胞」という用語は、休眠、非栄養、及び非生殖段階にある実体、特に細菌実体を指す。芽胞は一般に、放射線、乾燥、酵素処理、温度変化、栄養欠乏、酸素、及び化学殺菌剤などの環境ストレスに耐性がある。いくつかの実施形態では、芽胞または芽胞集団は、５０％エタノールに耐性がある。

【００３２】

「芽胞集団」は、組成物中に存在する複数の芽胞を指す。本明細書で使用される同義語には、芽胞組成物、芽胞調製物、エタノール処理芽胞画分、及び芽胞生態系が含まれる。芽胞集団は、サンプル中の芽胞の純度、効力、及び／または濃度を高めるために、例えばエタノールもしくは熱処理、または密度勾配分離、または本明細書に記載の方法の任意の組み合わせを介して、糞便提供物から精製することができる。別法では、芽胞集団を、単離された芽胞形成種もしくは芽胞形成ＯＴＵから、または栄養形態もしくは芽胞形態のいずれかにあるそのような種の混合物から出発する培養方法によって得ることができる。

【００３３】

いくつかの実施形態では、芽胞調製物は芽胞形成種を含み、その際、残留非芽胞形成種は、エタノール、界面活性剤、熱、超音波処理などを含む化学的または物理的処理により不活化されているか；または非芽胞形成種は、密度勾配、遠心分離、濾過、及び／またはクロマトグラフィーを含む様々な分離ステップにより芽胞調製物から除去されているか；または不活化と分離の方法を組み合わせて；芽胞調製物を構成している。また別の実施形態では、芽胞調製物は、生存可能な非芽胞形成体または栄養形態の芽胞形成体よりも濃縮された芽胞形成種を含む。この実施形態では、芽胞は、全ての栄養形態の細菌と比較して、約２倍、約５倍、約１０倍、約５０倍、約１００倍、約１０００倍、約１０，０００倍、または約１０，０００倍を超えて濃縮されている。また別の実施形態では、芽胞調製物中の芽胞は、最終組成物が芽胞形成種に由来する芽胞及び栄養細菌を含むように、処理及び調製中に部分的に発芽する。

【００３４】

「発芽物質」という用語は、宿主生物及び／またはインビトロにおいて直接的または間接的に、休眠芽胞形態の細菌、または芽胞形態の細菌群の栄養成長を誘導することができる物質または組成物または物理化学的プロセスを指す。

【００３５】
「芽胞形成誘導剤」という用語は、宿主生物及び／またはインビトロにおいて直接的または間接的に、細菌の芽胞形成を誘導することができる物質または物理化学的プロセスを指す。
【００３６】
「細菌芽胞の産生を増加させる」という用語は、活性または芽胞形成誘導剤を含む。この文脈での「産生」は、栄養細菌細胞の芽胞への変換、そのような変換率の増強、更には芽胞の形態での細菌の発芽の減少、インビボもしくはエクスビボでの芽胞減衰率の低下、または芽胞の総生産量の増加（例えば、糞便物質の体積生産量の増加を介して）を含む。
【００３７】
いくつかの実施形態では、芽胞組成物の調製は、エタノール中に、例えば、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％で、試料を懸濁させることを含む。場合によっては、芽胞組成物の調製は、エタノール中に、約３０から約１００％、エタノール約４０から約８０％、エタノール約５０から約８０％、エタノール約３０％、エタノール約４０％、エタノール約５０％、エタノール約５５％、エタノール約６０％、エタノール約６５％、エタノール約７０％、エタノール約７５％、エタノール約８０％、エタノール約８５％、エタノール約９０％、エタノール約９５％、または約１００％で、試料を懸濁させることを含む。
【００３８】
本明細書で使用する場合、「精製する」、「精製された」及び「精製すること」という用語は、１つまたは複数の精製プロセス、例えば、所望の細菌及び／または細菌芽胞の選択もしくは濃縮を受けたか、または別法で本明細書に記載のとおりの残留生息環境産物の除去または減少を受けた所望の細菌または細菌芽胞の集団の状態（例えば、複数の既知または未知の量及び／または濃度）を指す。いくつかの実施形態では、精製集団は、検出可能な望ましくない活性を有しないか、あるいは、望ましくない活性のレベルまたは量が許容可能なレベルまたは量以下である。他の実施形態では、精製集団は、所望の細菌または細菌芽胞、例えば、全般的に、または選択された種の量及び／または濃度を、許容される量及び／または濃度以上で有する。他の実施形態では、所望対不所望活性の比率（例えば、栄養細菌と比較した芽胞）は、約２倍、約５倍、約１０倍、約３０倍、約１００倍、約３００倍、約1×10^{4}、約1×10^{5}、約1×10^{6}、約1×10^{7}、約1×10^{8}、または約1×10^{8}を超えて変化する。他の実施形態では、精製細菌芽胞集団は、集団が得られる出発物質（例えば、糞便物質）と比較して濃縮されている。この濃縮は、出発物質と比較して、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、約９９．９％、約９９．９９％、約９９．９９９％、約９９．９９９９％、約９９．９９９９９％、または約９９．９９９９９９％を超えて濃縮することができる。
【００３９】
いくつかの実施形態では、精製細菌集団は、１つ以上の病原体（例えば、病原細菌、ウイルス、または真菌）、１つ以上の病原性活性、例えば、毒性、哺乳類レシピエント対象の感染を引き起こすことができる能力、不所望の免疫調節活性、自己免疫応答、代謝応答、または炎症応答または神経学的応答のレベル、が低下しているか、または検出できない。いくつかの実施形態では、病原体または細菌の病原性活性は、参照病原体または細菌と比較して、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％低下される。いくつかの実施形態では、精製細菌集団は、糞便と比較して、臭気、味、外観、及び味の減少など、感覚成分が減少している。

【００４０】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、残留生息環境産物を実質的に含まない、及び／または検出可能なレベルの病原性物質を実質的に含まない（例えば、検出可能なウイルス（細菌ウイルス（すなわち、ファージ）を含む）、真菌、マイコプラズマ、またはトキソプラズマ汚染物質、または蠕虫などの真核生物寄生虫を含まない）か、または含んだとしても許容可能なレベルである。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、無細胞物質（例えば、ＤＮＡ、ウイルスコート物質、または死細菌物質）を実質的に含まない。
【００４１】
設計された組成物（ＤＥ）
本出願人は、細菌の特定の科、属、種、及びＯＴＵが、胃腸マイクロバイオームの腸内菌共生バランス失調に関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）の改善（例えば、感染症またはＧｖＨＤのリスクの低下）に関連することを発見している。更に、それらの科、属、種、及びＯＴＵのうちのいくつかは生着に関連していた。加えて、いくつかの科、属、種、及びＯＴＵは、胃腸管の腸内菌共生バランス失調に関連する疾患または障害に罹患している対象（例えば、Ｃ．ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ感染症または潰瘍性大腸炎の再発に罹患している患者）に存在せず、及び／または検出されず、ＨＨＳＰまたはＤＥでの処置後に病状が改善した対象では増強された。対象における改善と関連するそのような細菌は、腸内菌共生バランス失調に関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を処置するための組成物において有用である。更に、本出願人は、特定の種が、マイクロバイオーム組成物からの介入を伴わずに、腸内菌共生バランス失調に関連する疾患または障害の改善と正または負に関連することを発見している。一般に、かかる負に関連する種は、かかる疾患を処置するために有用な組成物には含まれない。他の態様では、かかる正に関連する種は、かかる疾患を処置するために有用な組成物に含まれ得る。本出願人は更に、胃腸管の腸内菌共生バランス失調に関連するもの（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を含む、疾患及び障害を含む広範な疾患及び障害の処置に有用であり得る特定の機能的特徴を示す細菌の科、属、種、及びＯＴＵを同定した。
【００４２】
したがって、特定の特徴を示すように設計されているマイクロバイオーム組成物が、本明細書において開示される（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３などの設計された組成物など）。そのような特徴の非限定的な例としては、以下が挙げられる：（ｉ）対象に投与されたときに生着（長期及び／または一過性）することができる、（ｉｉ）上皮細胞において抗炎症活性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（ｉｉｉ）炎症誘発活性を誘導することができない、（ｉｖ）二次胆汁酸（例えば、７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（ｖ）トリプトファン代謝産物（例えば、インドール、３－メチルインドール、インドールプロピオン酸）を産生することができる、（ｖｉ）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（ｖｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤのリスクの低下に関連することができる、（ｖｉｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの臨床的不寛解に関連しないことができる、（ｉｘ）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（ｘ）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（ｘｉ）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（ｘｉｉ）カタラーゼ活性を発現することができる、（ｘｉｉｉ）α－フコシダーゼ活性を有することができる、（ｘｉｖ）Ｗｎｔ活性化を誘導することができる、（ｘｖ）Ｂビタミン（例えば、チアミン（Ｂ１）及び／またはピリドキサミン（Ｂ６））を産生することができる、（ｘｖｉ）糞便カルプロテクチンレベルを低下させることができる、（ｘｖｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば

、ＴＬＲ４またはＴＬＲ５）を活性化することができない、（ｘｖｉｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ２）を活性化することができる、（ｘｉｘ）コロニー形成耐性を回復することができる、（ｘｘ）広範囲な炭素源利用ができる、（ｘｘｉ）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｉ）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｉｉ）投与された種の処置的利益を実質的に減少させることなく、本明細書に記載される担体または賦形剤と同時投与することができる、（ｘｘｉｖ）健常なヒトの腸内微生物叢に関連することができる、（ｘｘｖ）クロストリジウム病原体に関連する毒素及び溶血素遺伝子と関連しないことができ、インビトロで有意な細胞障害作用を及ぼさないことができる、（ｘｘｖｉ）複数の臨床的に関連する抗生物質に感受性である、（ｘｘｖｉｉ）観察された抗生物質耐性及び伝播性の両方に関与する可能性が高い遺伝子と関連しないことができる、（ｘｘｖｉｉｉ）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（ｘｘｉｘ）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（ｘｘｘ）ＣＤ８＋Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（ｘｘｘｉ）ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（ｘｘｘｉｉ）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（ｘｘｘｉｉｉ）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（ｘｘｘｉｖ）ＣＤ８＋Ｔ細胞の腫瘍への動員を促進することができる、（ｘｘｘｖ）マクロファージ中の抗炎症性ＩＬ－１０スキューされたＩＬ－１０／ＩＬ－６サイトカイン比を誘導することができる、（ｘｘｘｖｉ）マクロファージにおける炎症性応答を、類似した病原体防御応答だが、ドナー由来の芽胞ベース組成物よりも少なく誘導することができる、（ｘｘｘｖｉｉ）抗炎症メディエーター（例えば、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト（ＩＬ－１ＲＡ）、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、ＴＧＦ－β）の量を増加させることができる、（ｘｘｘｖｉｉｉ）結腸炎症を低減することができる、（ｘｘｘｉｘ）胃腸管の腸内菌共生バランス失調に関連するものなどの疾患または障害を処置及び／または予防することができる、（ｘｌ）対象における胃腸微生物叢の多様性を増加させることができる、（ｘｌｉ）対象における粘膜及び／または上皮関門完全性を参照対照（例えば、未処置の患者または処置前の対象）と比較して、改善することができる、（ｘｌｉｉ）粘膜治癒を促進することができる、（ｘｌｉｉｉ）感染症の発生率を低下させることができる、（ｘｌｉｖ）対象における抗生物質の必要性を低下させることができる、（ｘｌｖ）対象における生存の確率を増加させることができる、（ｘｌｖｉ）原発がんの再発のリスクを低下させることができる、（ｘｌｖｉｉ）対象の糞便における感染症のバイオマーカーの存在量を低下させることができる、（ｘｌｖｉｉｉ）対象の糞便における投与された種のバイオマーカーの存在量を増加させることができる、（ｘｌｉｘ）対象の腸に投与された（例えば、カプセル化を介して、または剤形の１つ以上の成分を腸溶性ポリマーでコーティングすることを介して）種のほとんど（例えば、投与されたコロニー形成単位の数と比較して、投与された種の７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、または９９．９％）または全てを標的化送達することができる、（ｌ）本明細書に記載される組成物または医薬組成物の対象への単回投与後に治療的利益が可能である、（ｌｉ）投与された種の治療的利益を実質的に減少させることなく、本明細書に記載される追加の薬剤と同時投与することができる、（ｌｉｉ）マウスの固有層におけるＴｒｅｇ：Ｔｈ１またはＴｒｅｇ：Ｔｈ１７比を増加させることができる、あるいはそれらの任意の組み合わ

せ。設計された組成物の非限定的な例は、例えば、図１－１～１－６に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される設計された組成物は、上記特徴のうちの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３個、または全てを含む。ある特定の実施形態では、本開示の設計された組成物は、例えば、図１－１～１－６における、同じ組成物を使用して広範な疾患及び障害を処置することができるように、複数の生物学的経路を標的とする特徴を含むことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される設計された組成物は、上記特徴のうちの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２個、または全てを含む。ある特定の実施形態では、ＤＥ１２２４３５．３などの本開示の設計された組成物は、同じ組成物を使用して広範な疾患及び障害を処置することができるように、複数の生物学的経路を標的とする特徴を含むことができる。

【００４３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される細菌組成物（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３など）は、（ｉ）対象に投与されたときに生着（長期及び／または一過性）することができる、（ｉｉ）抗炎症性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（ｉｉｉ）炎症誘発活性を誘導することができない（ｉｖ）二次胆汁酸（７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（ｖ）トリプトファン代謝産物（例えば、インドール、３－メチルインドール、インドールプロピオン酸）を産生することができる、（ｖｉ）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（ｖｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤのリスクの低下に関連することができる、（ｖｉｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの臨床的不寛解に関連しないことができる、（ｉｘ）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（ｘ）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（ｘｉ）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（ｘｉｉ）カタラーゼ活性を発現することができる、（ｘｉｉｉ）α－フコシダーゼ活性を有することができる、（ｘｉｖ）Ｗｎｔ活性化を誘導すること、（ｘｖ）Ｂビタミン（例えば、チアミン（Ｂ１）及び／またはピリドキサミン（Ｂ６））を産生することができる、（ｘｖｉ）糞便カルプロテクチンレベルを低下させることができる（ｘｖｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ４またはＴＬＲ５）を活性化することができない、（ｘｖｉｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ２）を活性化することができる、（ｘｉｘ）コロニー形成耐性を回復することができる、（ｘｘ）広範囲な炭素源利用ができる、（ｘｘｉ）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｉ）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｉｉ）結腸炎症を低減することができる、（ｘｘｉｖ）健常なヒトの腸内微生物叢に関連することができる、（ｘｘｖ）クロストリジウム病原体に関連する毒素及び溶血素遺伝子と関連しないことができ、インビトロで有意な細胞障害作用を及ぼさないことができる、（ｘｘｖｉ）複数の臨床的に関連する抗生物質に感受性である、（ｘｘｖｉｉ）観察された抗生物質耐性及び伝播性の両方に関与する可能性が高い遺伝子と関連しないことができる、（ｘｘｖｉｉｉ）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（ｘｘｉｘ）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグ

ナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ１分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（ｘｘｘ）Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（ｘｘｘｉ）Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（ｘｘｘｉｉ）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（ｘｘｘｉｉｉ）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（ｘｘｘｉｖ）ＣＤ８＋Ｔ細胞の腫瘍への動員を促進することができる、（ｘｘｘｖ）マクロファージ中の抗炎症性ＩＬ－１０スキューされたＩＬ－１０／ＩＬ－６サイトカイン比を誘導することができる、（ｘｘｘｖｉ）マクロファージにおける炎症性応答を、類似した病原体防御応答だが、ドナー由来の芽胞ベースの組成物（すなわち、芽胞ベース組成物）よりも少なく誘導することができる、（ｘｘｘｖｉｉ）ＩＬ－１８を産生することができる、あるいはそれらの任意の組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３など）は、（ｉ）Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種、ならびにＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）などに限定されない病原生物であって、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍを含むがこれらに限定されず、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種が、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、またはバンコマイシンもしくはカルバペネムに耐性であるかかる種、ＶＲＥ、ＣＲＥ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種）を含む薬剤耐性もしくは多剤耐性（ＭＤＲＯ）、拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生細菌（Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ種）、またはメチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）を含むがこれらに限定されない、病原生物によって使用される炭素源を利用する能力、（ｉｉ）対象に投与されたときに生着する能力、（ｉｉｉ）短鎖脂肪酸を産生する能力、（ｉｖ）中鎖脂肪酸を産生する能力、（ｖ）トリプトファン代謝産物を産生する能力、（ｖｉ）ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）活性を阻害する能力、（ｖｉｉ）ＴＮＦ－αで処置された腸上皮細胞（ＩＥＣ）におけるＩＬ－８分泌を減少させる能力、（ｖｉｉｉ）ＴＮＦ－αの不存在下で腸上皮細胞（ＩＥＣ）におけるＩＬ－８分泌の誘導の欠如、ならびにそれらの組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。いくつかの態様では、炎症誘発活性を有する（例えば、ＩＥＣでＩＬ－８分泌を誘導することができる）細菌種は、開示される細菌組成物から特異的に除外される。

【００４５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（ＤＥ１２２４３５．３など）は、（１）マウスのＧＩ管におけるＶＲＥ及びＣＲＥ保有を低減し、コロニー形成耐性を回復すること、（２）サイトカイン媒介性炎症性損傷（例えば、ＩＦＮ－γ媒介性）から上皮関門を保護すること、（３）インビトロで炎症性経路遺伝子発現のＩＬ－８分泌及び調節によって測定されるとき、上皮関門において、ならびに、例えば、炎症誘発性Ｔｈ１及びＴｈ１７細胞に対するＴｒｅｇ細胞の増加した比率を介して測定されるとき、マウスの結腸固有層において、炎症を低減すること、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。

【００４６】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３など）は、（１）上皮細胞において抗炎症活性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（２）炎症誘発活性を誘導することができない、（３）二次胆汁酸（例えば、７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（４）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（５）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（６）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（７）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（８）コロニー形成耐性を回復することができる、（９）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（１０）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（１１）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（１２）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（１３）ＣＤ８＋Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（１４）ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（１５）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（１６）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（１７）マウスの固有層におけるＴｒｅｇ：Ｔｈ１またはＴｒｅｇ：Ｔｈ１７比を増加させることができる、あるいはそれらの任意の組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。

【００４７】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３など）は、（１）上皮細胞において抗炎症活性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（２）炎症誘発活性を誘導することができない、（３）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（４）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（５）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（６）ＣＤ８＋Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（７）ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（８）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（９）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（１０）マウスの固有層におけるＴｒｅｇ：

ＴｈｌまたはＴｒｅｇ：Ｔｈ１７比を増加させることができる、あるいはそれらの任意の組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３など）は、（１）上皮細胞において抗炎症活性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節する能力）、（２）炎症誘発活性を誘導することができない、（３）二次胆汁酸（例えば、７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（４）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（５）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（６）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（７）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（８）コロニー形成耐性を回復することができる、（９）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（１０）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、またはそれらの任意の組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（図１－１～１－６に列挙されるＤＥ８、ＤＥ１０、ＤＥ１１、またはＤＥ２３など）は、（１）コロニー形成耐性を回復することができる、（２）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（３）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（４）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、またはそれらの任意の組み合わせから選択される１つ以上の特徴を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態では、マイクロバイオーム組成物中の細菌は、胃腸管の腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後に感染症またはＧｖＨＤを有する患者）に罹患している患者または複雑なマイクロバイオーム組成物、例えば、ＨＨＳＰもしくはＤＥ組成物での処置前の患者集団のＧＩマイクロバイオームにおいて増加する、及びＨＨＳＰもしくはＤＥ組成物での処置後の対象または対象集団において増加する、１つ以上の科、属、種、またはＯＴＵを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、選択された細菌の科、属、種、またはＯＴＵを含む。一般に、細菌は、例えば、ＧＩ管、典型的にはヒトのＧＩ管に最初に由来し、単離され、ＤＥで使用され得る純粋な培養物中で増殖させた共生菌である。これらの細菌は、本明細書に記載されるように所望の特性のために選択され、設計された組成物で使用される。いくつかの実施形態では、細菌組成物（例えば、本明細書に開示の設計された組成物）は、２種を超える種類の細菌を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の細菌組成物は、本明細書で提供される種もしくは操作的分類単位（ＯＴＵ）、またはその他の方法により定義される、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、または少なくとも２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または少なくとも４０、少なくとも５０、または５０を超える種類の細菌を含む。組成物中の細菌は、ほぼ等量の生存細菌または各科、属、ＯＴＵの種で存在し得る。本発明の他の実施形態では、細菌は、組成物中に様々な量で存在する。本明細書に開示のマイクロバイオーム組成物を設計する際に使用することができる細菌種の非限定的な例は、表１～３、図１－１～２Ａ、図４Ｅ－１～４Ｅ－３、及び／または図４Ｆ－１～４Ｆ－２に提供される。

【００５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示のマイクロバイオーム組成物中の細菌は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害に罹患してい

る対象（例えば、ＨＳＣＴ中に腸内菌共生バランス失調になる、及び／またはＨＳＣＴ後に感染症もしくはＧｖＨＤを有する患者）では枯渇していて、及び／または典型的には、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）と診断されている患者では低レベルでのみ存在するか、または存在しない科、属、種、またはＯＴＵに由来する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、健常ヒトまたは腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害を有するが、活動性疾患と関連する徴候を示していない対象（例えば、ＨＳＣＴ後に感染症またはＧｖＨＤを有する患者）の集団では高頻度で存在する１つ以上の追加の細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、ＨＳＣＴを開始する時または開始する前に観察するとき、病原性または病原性の種である１種以上の細菌、または過剰に存在するＯＴＵ及び／または細菌を含まない。

【００５２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌性組成物は、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ、Ｓｕｔｔｅｒｅｌｌａｃｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａｃｅａｅ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌｏｔｒｉｃｈａｃｅａｅ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄａｃｅａｅ、Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａｃｅａｅ、Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃａｃｅａｅ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａｌｅｓ Ｆａｍｉｌｙ ＸＩＩＩ、またはＤｅｓｕｌｆｏｖｉｂｒｉｏｎａｃｅａｅ科からの１種以上の細菌を含む。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された科のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７種、または全てを含むことができる。

【００５３】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は、以下の細菌種のうちの１つ以上に対して１６Ｓ ｒＤＮＡ配列（例えば、１６ＳＤＮＡ配列の全長または可変領域）に少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％同一性を有する細菌を含む：Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｍａｌｔｏｓｉｖｏｒａｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚｉｎｉｌｙｔｉｃｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｈｙｌｅｍｏｎａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｌａｖａｌｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｃｉｎｄｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｐｉｒｏｆｏｒｍｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｙｍｂｉｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｒｅｃｔａｌｅ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｇｎａｖｕｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｔｏｒｑｕｅｓ、Ａｂｓｉｅｌｌａ ｄｏｌｉｃｈｕｍ、Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ ｄｅｓｍｏｌａｎｓ、Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａ ｍｕｃｉｎｉｐｈｉｌａ、Ａｌｉｓｔｉｐｅｓ ｆｉｎｅｇｏｌｄｉｉ、Ａｌｉｓｔｉｐｅｓ ｓｈａｈｉｉ、Ａｎａｅｒｏｆｕｓｔｉｓ ｓｔｅｒｃｏｒｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ａｎａｅｒｏｍａｓｓｉｌｉｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｅｎｅｇａｌｅｎｓｉｓ、Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ ｃａｃｃａｅ、Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｃａｃｃａｅ、Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｃｏｎｔｏｒｔａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、Ｇｅｍｍｉｇｅｒ ｆｏｒｍｉｃｉｌｉｓ、Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ、Ｈｏｌｄｅｍａｎｉａ ｆｉｌｉｆｏｒｍｉｓ、Ｈｏｌｄｅｍａｎｉａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｍｏｎａｓ ｂｕｔｙｒｉｃｉｐｒｏｄｕｃｅｎｓ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａ ｐｅｃｔｉｎｏｓｃｈｉｚａ、Ｌａｃｈｎｏｓｐｉｒａｃｅａｅ ｂａｃｔｅｒｉｕｍ ５ １ ５７ＦＡＡ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｆｅｒｍｅｎｔｕｍ、Ｌａｃｔｏｎｉｆａｃｔｏｒ ｌｏｎｇｏｖｉｆｏｒｍｉｓ、Ｌｏｎｇｉｂａｃｕｌｕｍ ｍｕｒｉｓ、Ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ ｃａｅｃｉｍｕｒｉｓ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、Ｏｓｃｉｌｌｉｂａｃｔｅｒ ｒｕｍｉｎａｎｔｉｕｍ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｅｇｇｅｒｔｈｉｉ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆａｅｃｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎ

alis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides salyersiae、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium butyricum、Ruthenibacterium lactatiformans、Sellimonas intestinalis、Shigella flexneri、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、Turicibacter sanguinis、Tyzzerella nexilis、Clostridium disporicum、Clostridium subterminale、Clostridium tertium、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Coprococcus eutactus、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides merdae、Paraclostridium bifermentans、Peptostreptococcus stomatis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia timonensis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、またはRuminococcus lactaris。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００５４】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は、以下の細菌種のうちの１つ以上に対して１６Ｓ ｒＤＮＡ配列（例えば、１６ＳＤＮＡ配列の全長または可変領域）に少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％同一性を有する細菌を含む：Absiella dolichum、Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes onderdonkii、Alistipes putredinis、Alistipes senegalensis、Alistipes shahii、Alistipes timonensis、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Atlantibacter hermannii、Atlantibacter subterranea、Bacteroides caccae、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecichinchill

ae、Bacteroides faecis、Bacteroides finegoldii、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides oleiciplenus、Bacteroides ovatus、Bacteroides rodentium、Bacteroides salyersiae、Bacteroides stercorirosoris、Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium adolescentis、Bifidobacterium catenulatum、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium faecale、Bifidobacterium kashiwanohense、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium pseudocatenulatum、Bifidobacterium ruminantium、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hanseniii、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Brenneria alni、Butyricimonas faecihominis、Cedecea lapagei、Cellulosilyticum lentocellum、Citrobacter amalonaticus、Citrobacter farmeri、Citrobacter koseri、Citrobacter sedlakii、Citrobacter youngae、Clostridium aldenense、Clostridium asparagiforme、Clostridium beijerinckii、Clostridium bolteae、Clostridium butyricum、Clostridium carnis、Clostridium celatum、Clostridium chauvoei、Clostridium chromii reducens、Clostridium citroniae、Clostridium clostridioforme、Clostridium cocleatum、Clostridium dakarense、Clostridium diolis、Clostridium disporicum、Clostridium glycyrrhizinilyticum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium paraputrificum、Clostridium puniceum、Clostridium quinii、Clostridium saccharobutylicum、Clostridium saccharoperbutylacetonicum、Clostridium sartagoforme、Clostridium saudiense、Clostridium scindens、Clostridium septicum、Clostridium spiroforme、Clostridium subterminale、Clostridium sulfidigenes、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Clostridium thiosulfatireducens、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Coprococcus eutactus、Cronobacter condimenti、Cronobacter muytjensii、Cronobacter sakazakii、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella massiliensis、Eis

enbergiella tayi、Emergencia timonensis、Enterobacter asburiae、Enterobacter bugandensis、Enterobacter cloacae、Enterobacter hormaechei、Enterobacter tabaci、Erysipelatoclostridium ramosum、Escherichia albertii、Escherichia coli、Escherichia fergusonii、Escherichia marmotae、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Eubacterium maltosivorans、Eubacterium rectale、Eubacterium tenue、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinibacter bartlettii、Intestinimonas butyriciproducens、Kosakonia cowanii、Kosakonia oryzendophytica、Kosakonia oryziphila、Kosakonia pseudosaccharі、Kosakonia saccharі、Lachnoclostridium pacaense、Lachnospira pectinoschiza、Lactobacillus fermentum、Lactobacillus gorillae、Lactonifactor longoviformis、Longibaculum muris、Longicatena caecimuris、Metakosakonia massiliensis、Mixta theicola、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Paeniclostridium ghonii、Paeniclostridium sordelliі、Pantoea beijingensis、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides johnsoniі、Parabacteroides merdae、Paraclostridium benzoelyticum、Paraclostridium bifermentans、Pectobacterium carotovorum、Peptostreptococcus anaerobius、Peptostreptococcus stomatis、Phytobacter ursingii、Pseudescherichia vulneris、Pseudocitrobacter anthropi、Pseudocitrobacter faecalis、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor phocaeensis、Raoultella planticola、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia ilealis、Romboutsia lituseburensis、Romboutsia sedimentorum、Romboutsia timonensis、Roseburia faecis、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus lactaris、Ruminococcus torques、Ruthenibacterium lactatiformans、Salmonella bongori、Salmonella enterica、Sellimonas intestinalis、Shigella boydii、Shigella dysenteriae、Shigella flexneri、Shigella sonnei、Subdoligranulum variabil

e、Terrisporobacter glycolicus、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、Trabulsiella odontotermitis、Turicibacter sanguinis、Tyzzerella nexilis、またはYokenella regensburgei。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００５５】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は、以下の細菌種のうちの１つ以上に対して１６Ｓ ｒＤＮＡ配列（例えば、１６ＳＤＮＡ配列の全長または可変領域）に少なくとも９７％、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％同一性を有する細菌を含む：Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes shahii、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecis、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides salyersiae、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium aldenense、Clostridium asparagiforme、Clostridium bolteae、Clostridium butyricum、Clostridium citroniae、Clostridium clostridioforme、Clostridium cocleatum、Clostridium disporicum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium scindens、Clostridium spiroforme、Clostridium subterminale、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Eubacterium maltosivorans、Eubacterium rectale、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Har

ryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinimonas butyriciproducens、Lachnoclostridium pacaense、Lactobacillus fermentum、Lactonifactor longoviformis、Longicatena caecimuris、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides merdae、Paraclostridium bifermentans、Peptostreptococcus stomatis、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor phocaeensis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia timonensis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus lactaris、Ruminococcus torques、Ruthenibacterium lactatiformans、Sellimonas intestinalis、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、またはTuricibacter sanguinis。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００５６】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は、以下の細菌種のうちの１つ以上に対して１６Ｓ ｒＤＮＡ配列（例えば、１６ＳＤＮＡ配列の全長または可変領域）に少なくとも約９７％、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％同一性を有する細菌を含む：Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes onderdonkii、Alistipes putredinis、Alistipes senegalensis、Alistipes shahii、Alistipes timonensis、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecichinchillae、Bacteroides faecis、Bacteroides finegoldii、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides oleiciplenus、Bacteroides ovatus、Bacteroides rodentium、Bacteroides salyersiae、Bacteroides stercorirosoris、Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium adolescentis、Bifidobacterium catenulatum、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium faecale、Bifidobacterium kashiwanohense、Bifidobacterium lo

ngum、Bifidobacterium pseudocatenulatum、Bifidobacterium ruminantium、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hanseniii、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium aldenense、Clostridium asparagiforme、Clostridium beijerinckii、Clostridium bolteae、Clostridium butyricum、Clostridium carnis、Clostridium celatum、Clostridium chauvoei、Clostridium chromiireducens、Clostridium citroniae、Clostridium clostridioforme、Clostridium cocleatum、Clostridium dakarense、Clostridium diolis、Clostridium disporicum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium paraputrificum、Clostridium puniceum、Clostridium quinii、Clostridium saccharobutylicum、Clostridium saccharoperbutylacetonicum、Clostridium sartagoforme、Clostridium saudiense、Clostridium scindens、Clostridium septicum、Clostridium spiroforme、Clostridium subterminale、Clostridium sulfidigenes、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Clostridium thiosulfatireducens、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Eubacterium maltosivorans、Eubacterium rectale、Eubacterium tenue、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinibacter bartlettii、Intestinimonas butyriciproducens、Lachnoclostridium pacaense、Lactobacillus fermentum、Lactobacillus gorillae、Lactonifactor longoviformis、Longicatena caecimuris、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Paeniclostridium ghonii、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides johnsonii、Parabacteroides merdae、Paraclostridium benz

oelyticum、Paraclostridium bifermentans、Peptostreptococcus anaerobius、Peptostreptococcus stomatis、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor phocaeensis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia ilealis、Romboutsia lituseburensis、Romboutsia sedimentorum、Romboutsia timonensis、Roseburia faecis、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus lactaris、Ruminococcus torques、Ruthenibacterium lactatiformans、Sellimonas intestinalis、Subdoligranulum variabile、Terrisporobacter glycolicus、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、またはTuricibacter sanguinis。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００５７】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Eubacterium maltosivorans、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium glycyrrhizinilyticum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium scindens、Clostridium spiroforme、Clostridium symbiosum、Eubacterium rectale、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus torques、Absiella dolichum、Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes shahii、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinimonas butyriciproducens、Lachnospira pectinoschiza、Lachnospiraceae bacterium 5 1 57FAA、Lactobacillus fermentum、Lactonifactor longoviformis、Longibaculum muris、Longicatena caecimuris、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecis、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides salyersiae、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacte

roides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium butyricum、Ruthenibacterium lactatiformans、Sellimonas intestinalis、Shigella flexneri、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、Turicibacter sanguinis、Tyzzerella nexilis、Clostridium disporicum、Clostridium subterminale、Clostridium tertium、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Coprococcus eutactus、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides merdae、Paraclostridium bifermentans、Peptostreptococcus stomatis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia timonensis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、またはRuminococcus lactaris。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００５８】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Absiella dolichum、Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes onderdonkii、Alistipes putredinis、Alistipes senegalensis、Alistipes shahii、Alistipes timonensis、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Atlantibacter hermannii、Atlantibacter subterranea、Bacteroides caccae、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecichinchillae、Bacteroides faecis、Bacteroides finegoldii、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides oleiciplenus、Bacteroides ovatus、Bacteroides rodentium、Bacteroides salyersiae、Bacteroides stercorirosoris、Bacteroid

es thetaiotaomicron、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium adolescentis、Bifidobacterium catenulatum、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium faecale、Bifidobacterium kashiwanohense、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium pseudocatenulatum、Bifidobacterium ruminantium、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hansenii、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Brenneria alni、Butyricimonas faecihominis、Cedecea lapagei、Cellulosilyticum lentocellum、Citrobacter amalonaticus、Citrobacter farmeri、Citrobacter koseri、Citrobacter sedlakii、Citrobacter youngae、Clostridium aldenense、Clostridium asparagiforme、Clostridium beijerinckii、Clostridium bolteae、Clostridium butyricum、Clostridium carnis、Clostridium celatum、Clostridium chauvoei、Clostridium chromiireducens、Clostridium citroniae、Clostridium clostridioforme、Clostridium cocleatum、Clostridium dakarense、Clostridium diolis、Clostridium disporicum、Clostridium glycyrrhizinilyticum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium paraputrificum、Clostridium puniceum、Clostridium quinii、Clostridium saccharobutylicum、Clostridium saccharoperbutylacetonicum、Clostridium sartagoforme、Clostridium saudiense、Clostridium scindens、Clostridium septicum、Clostridium spiroforme、Clostridium subterminale、Clostridium sulfidigenes、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Clostridium thiosulfatireducens、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Coprococcus eutactus、Cronobacter condimenti、Cronobacter muytjensii、Cronobacter sakazakii、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Enterobacter asburiae、Enterobacter bugandensis、Enterobacter cloacae、Enterobacter hormaechei、Enterobacter tabaci、Erysipelatoclostridium ramosum、Escherichia albertii、Escherichia coli、Escherichia fergus

oniii、Escherichia marmotae、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Eubacterium maltosivorans、Eubacterium rectale、Eubacterium tenue、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinibacter bartlettii、Intestinimonas butyriciproducens、Kosakonia cowanii、Kosakonia oryzendophytica、Kosakonia oryziphila、Kosakonia pseudosaccharі、Kosakonia saccharі、Lachnoclostridium pacaense、Lachnospira pectinoschiza、Lactobacillus fermentum、Lactobacillus gorillae、Lactonifactor longoviformis、Longibaculum muris、Longicatena caecimuris、Metakosakonia massiliensis、Mixta theicola、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Paeniclostridium ghonii、Paeniclostridium sordelliі、Pantoea beijingensis、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides johnsoniі、Parabacteroides merdae、Paraclostridium benzoelyticum、Paraclostridium bifermentans、Pectobacterium carotovorum、Peptostreptococcus anaerobius、Peptostreptococcus stomatis、Phytobacter ursingii、Pseudescherichia vulneris、Pseudocitrobacter anthropi、Pseudocitrobacter faecalis、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor phocaeensis、Raoultella planticola、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia ilealis、Romboutsia lituseburensis、Romboutsia sedimentorum、Romboutsia timonensis、Roseburia faecis、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus lactaris、Ruminococcus torques、Ruthenibacterium lactatiformans、Salmonella bongori、Salmonella enterica、Sellimonas intestinalis、Shigella boydii、Shigella dysenteriae、Shigella flexneri、Shigella sonnei、Subdoligranulum variabile、Terrisporobacter glycolicus、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、Trabulsiella odontotermitis、Turicibacter sanguinis、Tyzzerella nexilis、またはYokenella regensburgei。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、

１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００５９】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes shahii、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecis、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides salyersiae、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium aldenense、Clostridium asparagiforme、Clostridium bolteae、Clostridium butyricum、Clostridium citroniae、Clostridium clostridioforme、Clostridium cocleatum、Clostridium disporicum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium scindens、Clostridium spiroforme、Clostridium subterminale、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Eubacterium maltosivorans、Eubacterium rectale、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinimonas butyriciproducens、Lachnoclostridium pacaense、Lactobacillus fermentum、Lactonifactor longoviformis、Longicatena caecimuris、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides merdae、Paraclostridium bifermentans

、Peptostreptococcus stomatis、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor phocaeensis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia timonensis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus lactaris、Ruminococcus torques、Ruthenibacterium lactatiformans、Sellimonas intestinalis、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、またはTuricibacter sanguinis。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００６０】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes onderdonkii、Alistipes putredinis、Alistipes senegalensis、Alistipes shahii、Alistipes timonensis、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecichinchillae、Bacteroides faecis、Bacteroides finegoldii、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides oleiciplenus、Bacteroides ovatus、Bacteroides rodentium、Bacteroides salyersiae、Bacteroides stercorirosoris、Bacteroides thetaiotaomicron、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium adolescentis、Bifidobacterium catenulatum、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium faecale、Bifidobacterium kashiwanohense、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium pseudocatenulatum、Bifidobacterium ruminantium、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hansenii、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium aldenense、Clostridium asparagiforme、Clostridium beijerinckii、Clostridium bolteae、Clostridium butyricum

、Clostridium carnis、Clostridium celatum、Clostridium chauvoei、Clostridium chromiireducens、Clostridium citroniae、Clostridium clostridioforme、Clostridium cocleatum、Clostridium dakarense、Clostridium diolis、Clostridium disporicum、Clostridium hylemonae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium paraputrificum、Clostridium puniceum、Clostridium quinii、Clostridium saccharobutylicum、Clostridium saccharoperbutylacetonicum、Clostridium sartagoforme、Clostridium saudiense、Clostridium scindens、Clostridium septicum、Clostridium spiroforme、Clostridium subterminale、Clostridium sulfidigenes、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Clostridium thiosulfatireducens、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Eubacterium maltosivorans、Eubacterium rectale、Eubacterium tenue、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinibacter bartlettii、Intestinimonas butyriciproducens、Lachnoclostridium pacaense、Lactobacillus fermentum、Lactobacillus gorillae、Lactonifactor longoviformis、Longicatena caecimuris、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Paeniclostridium ghonii、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides johnsonii、Parabacteroides merdae、Paraclostridium benzoelyticum、Paraclostridium bifermentans、Peptostreptococcus anaerobius、Peptostreptococcus stomatis、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor phocaensis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia ilealis、Romboutsia lituseburensis、Romboutsia sedimentorum、Romboutsia timonensis、Roseburia faecis、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococcus gnav

ｕｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔａｒｉｓ、Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｔｏｒｑｕｅｓ、Ｒｕｔｈｅｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌａｃｔａｔｉｆｏｒｍａｎｓ、Ｓｅｌｌｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｓｕｂｄｏｌｉｇｒａｎｕｌｕｍ ｖａｒｉａｂｉｌｅ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｇｌｙｃｏｌｉｃｕｓ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｍａｙｏｍｂｅｉ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｐｅｔｒｏｌｅａｒｉｕｓ、ｏｒ Ｔｕｒｉｃｉｂａｃｔｅｒ ｓａｎｇｕｉｎｉｓ。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０種、または全てを含むことができる。

【００６１】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｐｒｏｄｕｃｔａ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｍａｌｔｏｓｉｖｏｒａｎｓ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｃｉｎｄｅｎｓ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６２】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｃｏｃｃｏｉｄｅｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｌｕｔｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｍａｒａｓｍｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｂｌａｕｔｉａ ｐｒｏｄｕｃｔａ、Ｂｌａｕｔｉａ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｉｍｏｓｕｍ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｃｏｎｔｏｒｔａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｆｉｓｓｉｃａｔｅｎａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、またはＰｓｅｕｄｏｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｈｏｃａｅｎｓｉｓ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６３】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｃｏｃｃｏｉｄｅｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｌｕｔｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｍａ

rasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Clostridium scindens、Dorea longicatena、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Murimonas intestini、またはPseudoflavonifractor phocaeensis。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６４】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Bacteroides salyersiae、Bacteroides vulgatus、Bifidobacterium longum、Blautia obeum、Clostridium asparagiforme、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium scindens、Dorea longicatena、Emergencia timonensis、Faecalicatena orotica、Gemmiger formicilis、Intestinibacter bartlettii、Intestinimonas butyriciproducens、Romboutsia ilealis、Romboutsia timonensis、Roseburia faecis、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、Ruminococcus faecis、Subdoligranulum variabile、Terrisporobacter glycolicus、Terrisporobacter mayombei、またはTerrisporobacter petrolearius。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６５】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes onderdonkii、Alistipes putredinis、Alistipes senegalensis、Alistipes shahii、Alistipes timonensis、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Bacteroides cellulosilyticus、Bacteroides faecis、Bacteroides finegoldii、Bacteroides intestinalis、Bacteroides oleiciplenus、Bacteroides stercoriroso

ｒｉｓ、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔｉｓ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｔｅｎｕｌａｔｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｅｎｔｉｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｆａｅｃａｌｅ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｋａｓｈｉｗａｎｏｈｅｎｓｅ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｃａｔｅｎｕｌａｔｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｒｕｍｉｎａｎｔｉｕｍ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｃｏｃｃｏｉｄｅｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｍａｒａｓｍｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｐｒｏｄｕｃｔａ、Ｂｌａｕｔｉａ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｕｂｔｅｒｍｉｎａｌｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｕｌｆｉｄｉｇｅｎｅｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｈｉｏｓｕｌｆａｔｉｒｅｄｕｃｅｎｓ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ、Ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｂａｃｔｅｒ ｂａｒｔｌｅｔｔｉｉ、Ｉｎｔｅｓｔｉｎｉｍｏｎａｓ ｂｕｔｙｒｉｃｉｐｒｏｄｕｃｅｎｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｆａｅｃｉｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｇｌｙｃｏｌｉｃｕｓ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｍａｙｏｍｂｅｉ、またはＴｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｐｅｔｒｏｌｅａｒｉｕｓ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６６】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｃｏｃｃｏｉｄｅｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｍａｒａｓｍｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｂｌａｕｔｉａ ｐｒｏｄｕｃｔａ、Ｂｌａｕｔｉａ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｃｏｎｔｏｒｔａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｆｉｓｓｉｃａｔｅｎａ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、またはＰｓｅｕｄｏｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｈｏｃａｅｅｎｓｉｓ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６７】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｌｕｔｉ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏ

clostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、またはMurimonas intestini。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６８】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Anaerotruncus colihominis、Blautia hominis、Blautia obeum、Blautia wexlerae、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Clostridium scindens、Dorea longicatena、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、またはMurimonas intestini。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００６９】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Bacteroides salyersiae、Bacteroides vulgatus、Bifidobacterium longum、Blautia obeum、Clostridium innocuum、Clostridium lavalense、Clostridium scindens、Dorea longicatena、Emergencia timonensis、Faecalicatena orotica、Gemmiger formicilis、Intestinimonas butyriciproducens、Roseburia intestinalis、Ruminococcus faecis、Terrisporobacter mayombei、またはTerrisporobacter petrolearius。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００７０】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Bacteroides faecis、Bacteroides intestinalis、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium stercoris、Blautia hominis、Clostridium aldenense、Clostridium subterminale、Emergencia ti

monensis、Faecalibacterium prausnitzii、Intestinimonas butyriciproducens、Roseburia intestinalis、Terrisporobacter mayombei、またはTerrisporobacter petrolearius。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００７１】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Anaerotruncus colihominis、Blautia hominis、Blautia obeum、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Dorea longicatena、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、またはMurimonas intestini。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００７２】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Anaerotruncus colihominis、Blautia hominis、Blautia obeum、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Dorea longicatena、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、またはMurimonas intestini。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００７３】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Anaerotruncus colihominis、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Faecalicatena c

ontorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Murimonas intestini、またはPseudoflavonifractor phocaeensis。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００７４】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Anaerotruncus colihominis、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Dorea longicatena、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Murimonas intestini、またはPseudoflavonifractor phocaeensis。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００７５】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Anaerotruncus colihominis、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia luti、Blautia marasmi、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia stercoris、Blautia wexlerae、Clostridium aldenense、Clostridium bolteae、Clostridium innocuum、Dorea longicatena、Eisenbergiella massiliensis、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Eubacterium limosum、Faecalicatena contorta、Faecalicatena fissicatena、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Murimonas intestini、Pseudoflavonifractor phocaeensis。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全

てを含むことができる。
【００７６】
いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ ｄｅｓｍｏｌａｎｓ、Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、Ｍｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ、Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌｉｓ、Ｔｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｍａｙｏｍｂｅｉ、またはＴｅｒｒｉｓｐｏｒｏｂａｃｔｅｒ ｐｅｔｒｏｌｅａｒｉｕｓ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。
【００７７】
いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、またはＭｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。
【００７８】
いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、またはＭｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。
【００７９】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は以下の細菌種のうちの１種以上を含む：Ａｎａｅｒｏｔｒｕｎｃｕｓ ｃｏｌｉｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｂｌａｕｔｉａ ｏｂｅｕｍ、Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ、Ｅｉｓｅｎｂｅｒｇｉｅｌｌａ ｔａｙｉ、Ｅｍｅｒｇｅｎｃｉａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ、Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｒａｍｏｓｕｍ、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃａｌｌａｎｄｅｒｉ、Ｆａｅｃａｌｉｃａｔｅｎａ ｏｒｏｔｉｃａ、Ｆｌａｖｏｎｉｆｒａｃｔｏｒ ｐｌａｕｔｉｉ、またはＭｕｒｉｍｏｎａｓ ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ。いくつかの実施形態では、組成物中の細菌のうちの１つ以上は、前述の種の１６ＳｒＤＮＡと少なくとも約９７％の同一性、例えば、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％の同一性を有する。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５種、または全てを含むことができる。

【００８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（例えば、設計された組成物）は、表１～３、図１－１～２Ａ、図４Ｅ－１～４Ｅ－３、及び／または図４Ｆ－１～４Ｆ－２に開示の細菌種のうちの１種以上を含む。

【００８１】

いくつかの実施形態では、本開示の細菌組成物は、配列番号１～３５２に示される１６Ｓ ｒＤＮＡ配列と少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも約９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、または約１００％同一である１６Ｓ ｒＤＮＡ配列を含む１種以上の細菌を含む。

【００８２】

「１６Ｓ配列決定」または「１６Ｓ ｒＤＮＡ」または「１６Ｓ」という用語は、１６Ｓリボソーム ＲＮＡ遺伝子（複数可）を構成するヌクレオチドを特徴づけることにより誘導される配列を指す。細菌１６Ｓ ｒＤＮＡは、全長が約１５００ヌクレオチドであり、１６Ｓ ｒＤＮＡの数ヌクレオチドから全長までの範囲の断片を指すことができる。１６Ｓ ｒＤＮＡは、系統学的アプローチを使用して、１つの細菌分離株と別のものとの進化的関係及び配列類似性を再構築する際に使用される。１６Ｓ配列は、一般に高度に保存されているが、ほとんどの細菌の属及び種を区別するのに十分なヌクレオチド多様性を有する特異的超可変領域を含み、系統学的再構築に使用される。

【００８３】

１６Ｓ ｒＲＮＡの「Ｖ１～Ｖ９領域」という用語は、細菌サンプルの遺伝子タイピングに使用される１６ＳｒＲＮＡ遺伝子の１番目から９番目の超可変領域を指す。細菌のこれらの領域は、Ｅ．ｃｏｌｉの命名系に基づく番号付けを使用して、それぞれヌクレオチド６９～９９、１３７～２４２、４３３～４９７、５７６～６８２、８２２～８７９、９８６～１０４３、１１１７～１１７３、１２４３～１２９４、及び１４３５～１４６５により定義される。Ｂｒｏｓｉｕｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｏｆ ａ １６Ｓ ｒｉｂｏｓｏｍａｌ ＲＮＡ ｇｅｎｅ ｆｒｏｍ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ，ＰＮＡＳ ７５（１０）：４８０１－４８０５（１９７８）。いくつかの実施形態では、Ｖ１、Ｖ２、Ｖ３、Ｖ４、Ｖ５、Ｖ６、Ｖ７、Ｖ８、及びＶ９領域のうちの少なくとも１つを含む配列を使用して、ＯＴＵを特徴付けする。いくつかの実施形態では、Ｖ１、Ｖ２、Ｖ３、Ｖ４、Ｖ５、Ｖ６、Ｖ７、Ｖ８、及びＶ９領域のうちの少なくとも全てを含む配列を使用して、ＯＴＵを特徴付けする。いくつかの実施形態では、Ｖ１、Ｖ２、及びＶ３領域を含む配列を使用して、ＯＴＵを特徴付けする。別の実施形態では、Ｖ３、Ｖ４、及びＶ５領域を含む配列を使用して、ＯＴＵを特徴付けする。別の実施形態では、Ｖ３、及びＶ４領域を含む配列を使用して、ＯＴＵ

を特徴付けする。別の実施形態では、Ｖ４、及びＶ５領域を含む配列を使用して、ＯＴＵを特徴付けする。別の実施形態では、Ｖ４領域を含む配位を使用して、ＯＴＵを特徴付けする。当業者は、問題の候補配列を参照配列と比較し、参照超可変領域との類似性に基づいて超可変領域を同定することにより、候補１６Ｓ　ｒＲＮＡの特異的な超可変領域を同定することができるか、または別法では、微生物または微生物群集の全ゲノムショットガン（ＷＧＳ）配列の特性評価を利用することもできる。

【００８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（例えば、設計された組成物）は、芽胞形成菌及び非芽胞形成菌の両方を含む。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、芽胞形成菌のみを含む。いくつかの場合では、組成物の細菌は、芽胞形態にある。

【００８５】

本出願人はまた、特定の細菌種が、胃腸マイクロバイオームの腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、感染症、ＧｖＨＤ、粘膜炎）の少なくとも１つの徴候または症状の悪化または非改善と関連することを発見した。細菌組成物にそのような種が存在することは不所望であり得る。したがって、いくつかの実施形態では、細菌組成物（例えば、設計された組成物）は、以下の細菌種のうちの１つ以上を含まない：Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅａ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｅｎｔｉｕｍ、Ｄｉａｌｉｓｔｅｒ　ｉｎｖｉｓｕｓ、Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｃｏｐｒｉ、Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ａｔｙｐｉｃａ、Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｄｉｓｐａｒ、Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｐａｒｖｕｌａ、またはＶｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｒａｔｔｉ。ある特定の実施形態では、細菌組成物は、前述の種の１６Ｓ　ｒＤＮＡに対して少なくとも約９７％、例えば、約９９％の同一性を有する１種以上の細菌を含まない。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、列挙された種のうちの少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９種、または全てを含まない。

【００８６】

いくつかの実施形態では、本開示の細菌組成物は、配列番号１～３５２に示される１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列と少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９７．５％、少なくとも９８％、少なくとも約９８．５％、少なくとも約９９％、少なくとも約９９．５％、または約１００％同一である１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列を含む１種以上の細菌を含まない。

【００８７】

上述のように、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）の処置のために有用である細菌が特定の生物学的機能に関連している。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（例えば、設計された組成物）に存在する細菌の種類は、本明細書に開示の疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）の１つ以上の兆候または徴候の処置、予防、遅延、または寛解において有用である特定の生物学的機能と関連する。関連する機能的特徴の非限定的例を以下に更に説明する。

【００８８】

機能的特徴

本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に開示のマイクロバイオーム組成物（例えば、ＤＥ１２２４３５．３などの設計された組成物）は、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を処置及び／または予防するために有用であると本明細書で特定された、特定の機能を発揮することができる細菌を含む組成物である。ある特定の実施形態では、本開示に有用な細菌種は、以下の特徴のうちの１つ以上を含む：（１）対象に投与されたときに生着（長期及び／または一過性）することができる、（２）抗炎症性を有することができる（例えば、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害すること、炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節す

る能力）、（３）炎症誘発活性を誘導することができない（例えば、ＩＥＣによるＩＬ－８産生を誘導しない）、（４）二次胆汁酸（例えば、７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（５）トリプトファン代謝産物（例えば、インドール、３－メチルインドール、インドールプロピオン酸）を産生することができる、（６）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるような上皮完全性を回復することができる、（７）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤのリスクの低下に関連することができる、（８）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの臨床的不寛解に関連しないことができる、（９）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（１０）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（１１）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（１２）カタラーゼ活性を発現することができる、（１３）α－フコシダーゼ活性を有することができる、（１４）Ｗｎｔ活性化を誘導することができる、（１５）Ｂビタミン（例えば、チアミン（Ｂ１）及び／またはピリドキサミン（Ｂ６））を産生することができる、（１６）糞便カルプロテクチンレベルを低下させることができる（１７）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ４またはＴＬＲ５）を活性化することができない、（１８）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ２）を活性化することができる、（１９）コロニー形成耐性を回復することができる、（２０）広範囲な炭素源利用ができる、（２１）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（２２）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（２３）結腸炎症を低減することができる、（２４）健常なヒトの腸内微生物叢に関連することができる、（２５）クロストリジウム病原体に関連する毒素及び溶血素遺伝子と関連しないことができ、インビトロで有意な細胞障害作用を及ぼさないことができる、（２６）複数の臨床的に関連する抗生物質に感受性である、２７）観察された抗生物質耐性及び伝播性の両方に関与する可能性が高い遺伝子と関連しないことができる、（２８）上皮細胞アポトーシスを阻害することができる、（２９）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（３０）Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（３１）Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（３２）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（３３）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（３４）ＣＤ８＋Ｔ細胞の腫瘍への動員を促進することができる、（３５）マクロファージ中の抗炎症性ＩＬ－１０スキューされたＩＬ－１０／ＩＬ－６サイトカイン比を誘導することができる、（３６）マクロファージにおける炎症性応答を、類似した病原体防御応答だが、ドナー由来の芽胞ベースの組成物（すなわち、芽胞ベース組成物）よりも少なく誘導することができる、（３７）ＩＬ－１８を産生することができる、またはそれらの組み合わせ。ある特定の実施形態では、本開示において有用な種は、上記の特徴のうちの１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または全てを含む。

【００８９】

例示的な機能的特徴に関する追加の開示が、以下に提供される。

【００９０】

生着

上述のとおり、本明細書に開示の細菌組成物の重要な特徴は、対象に投与された場合に

対象に生着し得る、組成物に含まれる１種または複数の細菌種（または細菌のＯＴＵ）の能力である。したがって、本出願人は、対象に投与された場合に生着し得る細菌及び細菌の組み合わせを同定した。いずれの理論にも束縛されることなく、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせの生着は、対象の胃腸マイクロバイオームを再増殖させることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、いったん生着すると、ホストにおける局所（例えば、ＧＩ）感染症もしくは全身（例えば、血流または組織）感染症をもたらし得るか、または炎症反応を直接的もしくは間接的（例えば、粘膜炎、ＧｖＨＤ）を促進し得る、非共生微生物（例えば、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、ＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍを含むがこれらに限定されないＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、またはバンコマイシンもしくはカルバペネムに耐性であるかかる種を含むがこれらに限定されないＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種、ＶＲＥ、ＣＲＥ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種を含む）を含むがこれらに限定されない薬剤耐性及び多剤耐性微生物（ＭＤＲＯ）、薬剤耐性多剤耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、ならびに拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生細菌（Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ種を含む）、またはメチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）などの病原細菌）の増殖を防止する（例えば、増殖栄養素を奪い合うことによって）。更なる実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、いったん生着すると、対象内の他の共生菌の増殖を促進または増強することができる。更なる実施形態では、細菌及び細菌の組み合わせの生着は、様々な因子（例えば、トリプトファン代謝産物、脂肪酸、二次胆汁酸）を産生するか、または他の機能（例えば、本明細書に開示のもの）を発揮して、本明細書に開示の疾患または障害と関連する１つ以上の症状の処置及び／または予防を助けることができる。

【００９１】

細菌または細菌の組み合わせが生着し得るかどうかは、当技術分野で公知の様々な方法により決定することができる。対象サンプルを初めに、細菌または細菌の組み合わせの投与の前及び／または後に収集することができる（例えば、全便サンプル、直腸スワップ、組織生検、または粘膜サンプルにより）。

その後、これらのサンプルを、細菌または細菌の組み合わせを同定するために特徴付けることができる。投与される細菌株は、菌株の遺伝子型、表現型、及び他の分子特性、例えば：ａ）特定の遺伝子の配列（たとえば、１６Ｓ ｒＲＮＡ配列）、ｂ）他の菌株ではまれにしか存在しない、他のマイクロバイオームサンプルではまれにしか存在しない、標的患者集団ではまれにしか存在しない、または細菌の投与前には特定の対象（複数可）のマイクロバイオームでは存在しないＤＮＡの１つまたは複数の領域（すなわち、線状セグメント）の存在及び／または配列同一性、ｃ）他の菌株ではまれにしか存在しない、他のマイクロバイオームサンプルではまれにしか存在しない、標的患者集団ではまれにしか存在しない、または細菌の投与前には特定の対象（複数可）のマイクロバイオームでは存在しないＳＮＶ、挿入及び欠失（すなわち、インデル）、構造変化、遺伝子コピー数変化を含むＤＮＡバリアント、または他のＤＮＡバリアント、ｄ）投与される菌株の他の特定の表現型、ゲノム、プロテオミクス、メタボロミックまたは他の特性に基づいてサンプルで同定することができる。投与される細菌または細菌の組み合わせを同定するために使用される分子技術には、限定されないが、ＰＣＲ及びｑＰＣＲ、アンプリコン配列決定、全ゲノム配列決定、ショットガンメタゲノム配列決定などの様々なＤＮＡ配列決定技術が含まれ、また、限定されないが、マイクロアレイ、多重分子バーコード（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社製）及び質量分析を含む他の分子技術も使用することができ

る。これらのデータを解析するために使用されるバイオインフォマティクスの方法には、配列アラインメント及びマッピング、ゲノムもしくはメタゲノムの組み立て、または他の方法が含まれ得る。微生物学的方法及び培養方法を使用して、菌株を同定し、特徴づけることもできる。細菌または細菌の組み合わせを同定し、かつ特徴付けるこれらの言及した方法を単独で、または組み合わせで使用することができる。

【００９２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物に含まれる細菌種のうちの１種以上は、対象に投与されたときに生着することができる。ある特定の実施形態では、細菌組成物に含まれる細菌種のそれぞれは、生着することができる。いくつかの実施形態では、生着することができる細菌及び細菌の組み合わせは、長期生着体である。ある特定の実施形態では、生着することができる細菌及び細菌の組み合わせは、一過性生着体である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（例えば、設計された組成物）は、１種以上の長期生着体及び１種以上の一過性生着体を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種、またはそれ以上の長期生着体を含む。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種、またはそれ以上の一過性生着体を含む。任意のかかる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物はまた、長期生着体または一過性生着体として定義されない、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種またはそれ以上の種を含むことができる。更なる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、３種以上の一過性生着体及び／または３種以上の長期生着体、４種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、５種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、６種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、７種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、８種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、９種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体、あるいは１０種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体生着体を含む。任意のかかる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物はまた、長期生着体または一過性生着体として定義されない、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０種またはそれ以上の種を含むことができる。更なる実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物は、１０種以上の一過性生着体及び／または４種以上の長期生着体及び／またはいずれかとして定義されない２種以上の種を含む。本開示で使用することができる長期生着体及び／または一過性生着体の非限定的な例を表１に提供する。

【００９３】

胆汁酸

本出願人は、特定の二次胆汁酸が、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）などの処置及び／または予防と関連することを発見した。「胆汁酸」という用語は、４つの環、ステロイド骨格の１７位で結合したカルボン酸で終わる５または８個の炭素側鎖、ならびに異なる数のヒドロキシ基の存在及び配向を有するステロイド構造から構成される分子のファミリーを指す。組織に応じて、胆汁酸の構造は異なり得る。例えば、肝臓でそれらが合成されると、胆汁酸はタウリンまたはグリシン残基のいずれかに結合し（胆汁酸塩としても公知の「抱合一次胆汁酸」）、その後排出されて胆嚢に貯蔵される。次いで、消化中に、抱合一次胆汁酸は腸管腔に分泌される。いくつかの実施形態では、一次抱合胆汁酸は、グリココール酸（ｇＣＡ）、タウロコール酸（ｔＣＡ）、グリコケノデオキシコール酸（ｇＣＤＣＡ）、またはタウロケノデオキシコール酸（ｔＣＤＣＡ）である。

【００９４】

腸管腔内で、常在腸内細菌は酵素（例えば、胆汁酸塩ヒドロラーゼ（ＢＳＨ））を発現し、これが抱合一次胆汁酸を脱抱合して「一次胆汁酸」を産生する。いくつかの実施形態では、一次胆汁酸は、コール酸（ＣＡ）またはケノデオキシコール酸（ＣＤＣＡ）を含む。次いで、一次胆汁酸は（ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（ＨＳＤＨ）または７α－デヒドロキシラーゼ等の酵素を介して）更に処理され、「二次胆汁酸」となる。した

がって、いくつかの態様では、「二次胆汁酸を産生することができる」という語句は、一次胆汁酸を脱抱合して二次胆汁酸を生成する能力を含む。いくつかの実施形態では、二次胆汁酸は、デオキシコール酸（ＤＣＡ）、（３または１２）－オキソ－デオキシコール酸、（３または１２）－イソ－デオキシコール酸、（３、７または１２）－オキソ－コール酸、（３、７または１２）－イソ－コール酸、リトコール酸（ＬＣＡ）、オキソ－ＬＣＡ、イソ－ＬＣＡ、（３または７）－オキソ－ケノデオキシコール酸、または（３または７）－イソ－ケノデオキシコール酸を含む。

【００９５】

腸管腔で生成された二次胆汁酸は、肝臓に戻り、そこで再抱合して「抱合二次胆汁酸」となることができる。いくつかの実施形態では、本開示の二次抱合胆汁酸は、（３または１２）－グリコ－イソ－デオキシコール酸、（３または１２）－タウロ－イソ－デオキシコール酸、グリコ－デオキシコール酸、タウロ－デオキシコール酸、（３、７または１２）－グリコ－イソ－コール酸、（３、７または１２）－タウロ－イソ－コール酸、スルホ－リトコール酸、グリコ－スルホ－リトコール酸、タウロ－スルホ－リトコール酸、（３または７）－グリコ－イソ－ケノデオキシコール酸、（３または７）－タウロ－イソ－ケノデオキシコール酸、（３または７）－グリコ－オキソ－ケノデオキシコール酸、または（３または７）－タウロ－オキソ－ケノデオキシコール酸を含む。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物を構築する際に使用することができる１種以上の細菌種は、二次胆汁酸の産生に関与する酵素を含む。ある特定の実施形態では、酵素は、ＢＳＨまたはＨＳＤＨを含む。いくつかの実施形態では、本開示に有用な細菌種は、ＢＳＨ及びＨＳＤＨの両方を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、対象において胆汁酸（例えば、二次胆汁酸、例えば、デオキシコール酸（ＤＣＡ）、３－α－１２－オキソ－デオキシコール酸、３－α－７－オキソ－デオキシコール酸、３－α－１２－α－７－オキソ－デオキシコール酸、３－α－７－α－１２－オキソ－デオキシコール酸、３－β－１２－α－デオキシコール酸（３－イソデオキシコール酸）、７－α－３－オキソ－ケノデオキシコール酸、リトコール酸（ＬＣＡ）、３－オキソＬＣＡ、オキソ－ＬＣＡ、イソ－ＬＣＡ、ウルソ－デオキシコール酸（ＵＤＣＡ）、及びそれらの組み合わせ）のレベルを上昇させることができる。

【００９７】

いくつかの実施形態では、二次胆汁酸のレベルは、参照試料における対応するレベルと比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％上昇する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、二次胆汁酸のレベルの上昇は、活性化細胞（例えば、ＬＰＳにより刺激された単球、ＬＰＳにより刺激されたＰＢＭＣ、またはＴＮＦ－αにより刺激された腸上皮細胞）により産生される炎症誘発性メディエーター（例えば、ＴＮＦ－αまたはＩＬ－８）のレベルを低下させることができる。いくつかの実施形態では、二次胆汁酸のレベルの上昇は、末梢または結腸における、ＧｖＨＤの抑制に関与する、増加した抗炎症Ｔ調節細胞の集団と相関する。いくつかの実施形態では、二次胆汁酸のレベルの上昇は、上皮細胞生存率を保護し、ＧｖＨＤのマウスモデルにおける死亡率を低下させ、移植

後の肝臓合併症を有するいくつかのＨＳＣＴ患者における非再発死亡率を低下させることができる。

【００９９】

ある特定の実施形態では、活性化細胞により産生される炎症誘発性メディエーターの量は、参照試料（例えば、高濃度の二次胆汁酸で処理されていない活性化細胞）と比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％減少する。いくつかの実施形態では、産生される抗炎症メディエーターのレベルは、参照試料（例えば、高濃度の二次胆汁酸で処理されていない活性化細胞）と比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％低下する。

【０１００】

いくつかの実施形態では、特定の二次胆汁酸のレベルを低下させることは、本明細書に開示の疾患または障害の効果的な処置において重要であり得る。したがって、ある特定の実施形態では、本開示に有用な細菌及び細菌の組み合わせは、対象において二次胆汁酸のレベルを低下させることができる。いくつかの実施形態では、二次胆汁酸のレベルは、参照試料における対応するレベルと比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％上昇する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。

【０１０１】

抗炎症活性

本出願人は、対象に投与された場合に抗炎症活性を示し得る細菌及び細菌の組み合わせを同定した。本明細書に使用する場合、「抗炎症活性」という用語は、炎症を予防及び／または低減する能力を指す。「炎症」または「炎症誘発性」という用語は、病原体、損傷細胞、または刺激物などの有害な刺激に対する個体の免疫系の複雑な生物学的応答を指し、炎症誘発性サイトカイン、すなわち、マクロファージ及び樹状細胞などの活性化免疫細胞により主に産生され、炎症反応の増幅に関与するサイトカインなどの炎症誘発性メディエーターの分泌を含む。

【０１０２】

いずれの特定の理論にも限定されることなく、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせで観察される抗炎症活性は、細菌または細菌の組み合わせの他の機能的態様に関連し得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗炎症活性は、二次胆汁酸、トリプトファン代謝産物、短鎖脂肪酸を産生し、ＨＤＡＣ阻害を阻害し、インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害し、インビトロでヒト一次結腸オルガノイドにおける炎症及びアポトーシス経路のＩＦＮγ駆動誘導を阻害し、及び／またはインビトロでマク

ロファージによるＩＬ－１０産生を刺激する、細菌または細菌の組み合わせの能力に関連する。いくつかの態様では、抗炎症活性（例えば、ＩＬ－８分泌によって実証されるような）は、健常なヒトドナーの糞便からの細菌芽胞調製物と比較して改善される（例えば、実施例６を参照）。したがって、いくつかの実施形態では、抗炎症活性を有する細菌及び細菌の組み合わせは、以下の特徴のうちの１つ以上を有する：（ｉ）短鎖脂肪酸を産生することができる、（ｉｉ）ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）活性を阻害することができる、（ｉｉｉ）インビトロで上皮細胞におけるＴＮＦ－α駆動型ＩＬ－８分泌を阻害することができる、（ｉｖ）ＮＦ－ｋＢ及びＮＦ－ｋＢ標的遺伝子を阻害することができる、（ｖ）ＩＦＮ－γ処理された結腸オルガノイドにおいて誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢのシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（ｖｉ）インビトロでマクロファージにおいて抗炎症性ＩＬ－１０産生を誘導することができる、または（ｖｉｉ）１つ以上の炎症性遺伝子（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ１１、ＩＣＡＭ１）の発現を下方調節することができる、（ｖｉｉｉ）制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）を誘導することができる、（ｉｘ）結腸固有層におけるＴｈ１及び／またはＴｈ１７と比較してＴｒｅｇの高い比率を誘導することができる、あるいはそれらの任意の組み合わせ。いくつかの態様では、設計された組成物ＤＥ１２２４３５．３は、ケモカインＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ５、及びＣＸＣＬ８の発現を下方調節する。細菌または細菌の組み合わせが抗炎症活性を有するか、短鎖脂肪酸のような代謝産物を測定する方法を含む、当技術分野で公知のアッセイ（例えば、ＭＳ、ＬＣ－ＭＳ、ＧＳ－ＭＳ、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）、ＲＮＡ及び／またはタンパク質レベルで遺伝子発現を測定する方法（例えば、多重ビーズベース（Ｌｕｍｉｎｅｘから入手可能）のサイトカインパネル、マイクロアレイ、多重分子バーコード（例えば、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能）、及びＲＮＡシーケンシング）を使用して測定することができる。

【０１０３】

本明細書に記載されるように、設計された組成物ＤＥ１２２４３５．３は、先天的防御のための重要な機能性も維持しながら、ヒトマクロファージにおける有意に低下した炎症誘発性サイトカインまたは転写変化を導き出し、そのため、天然群集（すなわち、健常なヒトドナーの糞便からの芽胞調製組成物）を超える改善である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせの抗炎症活性は、対象（例えば、本明細書に開示の疾患または障害に罹患している）において産生される、及び／または存在する炎症誘発性メディエーターの量を減少させることができる。ある特定の実施形態では、対象において産生される、及び／または存在する炎症誘発性メディエーターの量は、参照試料と比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％減少する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料である。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせの抗炎症活性は

、対象において抗炎症メディエーターの量を増加させることができる。抗炎症メディエーターの非限定的例には、これに限定されないが、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト（ＩＬ－１ＲＡ）、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、ＴＧＦ－β、及びそれらの組み合わせが含まれる。ある特定の実施形態では、抗炎症活性を示すことができる細菌及び細菌の組み合わせは、対象における抗炎症メディエーターの量を、参照試料と比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％増加させることができる。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料である。

【０１０６】

トリプトファン代謝及びアリール炭化水素受容体

本明細書で使用する場合、「トリプトファン」という用語は、α－アミノ酸であり、かつ$C_{11}H_{12}N_2O_2$の化学式を有する、必須アミノ酸のトリプトファンを指す。タンパク質合成での使用に加えて、トリプトファンは、例えばセロトニン（５－ヒドロキシトリプタミン）、メラトニン、キヌレニン及びトリプタミンの産生をもたらす多くの経路で重要である。トリプトファン及びその代謝産物は、例えば、免疫抑制、免疫機能、がん、炎症性疾患、上皮関門機能、及び感染に影響を及ぼし得る。

【０１０７】

特定のトリプトファン経路生成物は、アリール炭化水素受容体（Ａｈｒ）アゴニストとして機能することが示されている。代謝産物には、例えば、インドール、インドール－３アルデヒド、インドール－３アセタート、インドール－３プロピオン酸、インドール、３－メチルインドール、インドール－３アセトアルデヒド、インドール－３アセトニトリル、６－ホルミルインドロ［３，２－ｂ］カルバゾール（ＦＩＣＺ）、及びトリプタミンが含まれる。Ａｈｒは、特異的Ｔな細胞下位集団の分化及び活性の制御において役割を果たす。報告によれば、これは、Ｔ細胞及び抗原提示細胞（ＡＰＣ）の両方に対する作用を通して適応免疫応答に影響を及ぼし得る。Ａｈｒは、ＣＤ４＋Ｔ制御性細胞（Ｔｒｅｇ）ならびにＦｏｘＰ３－ＩＬ－１０＋ＣＤ４＋Ｔｒ１の発生及び維持、ならびにＴｈ１７細胞の誘導に関与していると思われる。Ａｈｒはまた、３型自然リンパ球（ＩＬＣ３）によるサイトカイン発現を変化させる。これらの細胞の作用には、ＩＬ－２２の産生の増加が含まれる。Ｔｒｐ代謝産物によるＡｈＲ誘導は、上皮関門完全性を増強し、インビボモデルで大腸炎を寛解することが報告されている。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせは、対象におけるトリプトファン代謝産物のレベルを上昇させることができる。いくつかの実施形態では、トリプトファン代謝産物は、インドール、３－メチルインドール、インドールアクリレート、またはそれらの任意の組み合わせを含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせは、対象におけるインドール及び／または３－メチルインドールのレベルを上昇させることができる。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、トリプトファン代謝産物のレベルは、参照試料における対応するレベルと比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少

なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％低下する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、対象におけるトリプトファン代謝産物のレベルを低下させることは、疾患または障害の処置において有用であり得る。したがって、ある特定の実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、対象におけるトリプトファン代謝産物のレベルを低下させることができる。いくつかの実施形態では、トリプトファン代謝産物のレベルは、参照試料における対応するレベルと比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％低下する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状を有する対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。

【０１１１】

脂肪酸

本出願人は、対象において特定の脂肪酸を産生し得る細菌及び細菌の組み合わせを同定した。いくつかの実施形態では、脂肪酸は短鎖脂肪酸を含む。他の実施形態では、脂肪酸は中鎖脂肪酸を含む。本明細書で使用する場合、「短鎖脂肪酸」という用語は、６個未満の炭素原子を有する脂肪酸を指す。短鎖脂肪酸の非限定的例には、ホルマート、アセタート、プロピオナート、ブチラート、イソブチラート、バレラート、イソバレラート、及びそれらの組み合わせが含まれる。ある特定の実施形態では、短鎖脂肪酸は、アセテート、プロピオネート、ブチレート、またはそれらの組み合わせを含む。本明細書で使用する場合、「中鎖脂肪酸」という用語は、中鎖トリグリセリドを形成することができる、炭素原子５～１２個の脂肪族テールを有する脂肪酸を指す。中鎖脂肪酸の非限定的な例としては、ペンタノエート（バレレート）、ヘキサノエート、オキサノエート、デカノエート、ドデカノエート、及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、中鎖脂肪酸はヘキサノエートを含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせは、対象における短鎖脂肪酸のレベルを上昇させる。ある特定の実施形態では、短鎖脂肪酸は、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、イソブチレート、バレレート、イソバレレート、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、短鎖脂肪酸は、プロピオネート、ブチレート、アセテート、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、対象における短鎖脂肪酸のレベルは、参照試料における対応するレベルと比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％上昇する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バラン

ス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせは、対象における中鎖脂肪酸のレベルを上昇させる。ある特定の実施形態では、中鎖脂肪酸はヘキサノエートを含む。いくつかの実施形態では、対象における中鎖脂肪酸のレベルは、参照試料における対応するレベルと比較して、少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％上昇する。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料（例えば、糞便試料）である。

【０１１４】

ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）活性の阻害

ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）は、真核細胞のＤＮＡクロマチン構造の一部であるヒストンのＮ末端の特異的部位からアセチル残基を除去することができる酵素のファミリーである。ヒストンアセチル化の定常状態は、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）酵素によるアセチル化及びＨＤＡＣによる脱アセチル化の平衡の結果である。ＨＤＡＣは阻害されるが、ＨＡＴ活性は続く場合、ヒストンは高アセチル化されて、高次のクロマチン構造が破壊され、ＲＮＡポリメラーゼＩＩＩによる転写が刺激される。遺伝子発現におけるＨＤＡＣ阻害の作用は、哺乳類の遺伝子のうちの２％のみがＨＤＡＣ阻害により影響を受けることから、一般化はされない。

【０１１５】

腸内ヒトマイクロバイオームによって産生される一部の短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）はＨＤＡＣ阻害物質である。特にブチラートが、インビトロ及びインビボでのＨＤＡＣ阻害物質として同定されており、高アセチル化ヒストンＨ３及びＨ４の蓄積をもたらす（Ｃａｎｄｉｄｏ ｅｔ ａｌ．，１９７８ Ｃｅｌｌ １４：１０５－１１３；Ｂｏｆｆａ ｅｔ ａｌ．１９７８ Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２５３：３３６４－３３６６；Ｖｉｄａｌｉ ｅｔ ａｌ．１９７８ Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ７５：２２３９－２２４３；Ｄａｖｉｅ．２００３ Ｊ Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ １３３：２４８５Ｓ－２４９３Ｓ）。プロピオナート、イソブチラート、イソバレラート、バレラート、ラクタート、及びアセタートなどの他のＳＣＦＡも、ヒストン脱アセチル化を阻害し得るが、報告によると、ブチラートよりも有効性が低い（Ｓｅａｌｙ ａｎｄ Ｃｈａｌｋｌｅｙ．１９７８ Ｃｅｌｌ １４：１１５－１２１；Ｌａｔｈａｍ ｅｔ ａｌ．Ｎｕｃｌ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ４０：４７９４－４８０３、Ｗａｌｄｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．２００８ Ｊ Ｎｕｔｒ Ｂｉｏｃｈｅｍ １９：５８７－５９３）。ブチラートの特定の治療効果は報告によると、少なくとも部分的に、ＨＤＡＣの阻害により媒介される。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、ＨＤＡＣ活性を阻害する（または低下させる）ことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、参照試料における対応するレベルと比較して、対象におけるＨＤＡＣ活性を少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少

なくとも約９５％、または少なくとも約１００％阻害する（または低下させる）ことができる。いくつかの実施形態では、参照試料は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料である。他の実施形態では、参照試料は、疾患または障害、例えば、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害の活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料である。

【０１１７】

上皮関門の保護

腸上皮細胞は、腸内病原体に対する最初の防御線である。それらは、管腔内容物（マイクロバイオーム及び食物抗原）と基礎となる宿主免疫系との間の物理的障壁を形成する。細胞間接合タンパク質と細胞骨格タンパク質との複合的なネットワークは、密な不浸透性関門障壁を維持する上で一緒に機能する（Ｂｕｃｋｌｅｙ　＆　Ｔｕｒｎｅｒ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ　ｉｎ　ｂｉｏｌｏｇｙ，１０（１），ａ０２９３１４，２０１８）。特に、密な接合タンパク質、クローディン及びオクルディンなどの接合タンパク質は、完全な関門を維持する上で重要な役割を果たす（Ｂｕｃｋｌｅｙ　＆　Ｔｕｒｎｅｒ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ　ｉｎ　ｂｉｏｌｏｇｙ，１０（１），ａ０２９３１４，２０１８）。

【０１１８】

様々な微生物の副産物が、関門に有益である。例えば、短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）は、密な接合タンパク質組み立てを調節することによって関門機能を改善することが示されている（Ｐｅｎｇ，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ，１３９（９），１６１９－１６２５，２００８）。ＳＣＦＡブチレートは、低酸素誘導性転写因子であるＨＩＦ－１αを安定化することによって、関門機能を改善することが示されている。今度は、安定したＨＩＦ－１αが、まだ特徴付けられていないメカニズムによって関門を強化する（Ｋｅｌｌｙ，ａｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　ｈｏｓｔ　＆　ｍｉｃｒｏｂｅ，１７（５），６６２－６７１，２００５）。ブチレートは、孔形成タンパク質であるクローディン－２の発現を下方調節する。クローディン－２は「下痢の」表現型に関連しており、増加した発現は、漏出し易い関門につながる。したがって、クローディン－２のブチレート媒介性下方調節は、関門を強化する（Ｚｈｅｎｇ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１９９（８），２９７６－２９８４，２０１７）。更に、トリプトファン異化産物も、関門を強化する役割を有する。具体的には、インドールが、インビボ及びインビトロの両方で障壁機能を増強することが示されている（Ｓｈｉｍａｄａ，ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　８（１１）：ｅ８０６０４，２０１３；Ｂａｎｓａｌ，ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ，１０７（１），２２８－２３３，２０１０）。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、上皮関門に対する損傷を低下させることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、対象における上皮関門に対する損傷を、対照と比較して少なくとも約１％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約１００％低下させることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び細菌の組み合わせは、対象の胃腸管における上皮関門状態を改善することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌及び組み合わせは、上皮関門状態を、参照と比較して少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％改善することができる。いくつかの実施形態では、参照は、本明細書に開示の細菌組成物の投与前に対象から得た生体試料である。他の実施形態では、参照は、腸内菌共生バランス失調と関連するものなどの疾患または障害の

活動性の症状（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する対象から得た生体試料である。

【０１２０】

他の機能的特徴

上記に記載されるように、上記に詳述される特定の機能に加えて、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される細菌または細菌の組み合わせは、以下の機能的特徴のうちの１つ以上を更に含むことができる：（ｉ）Ｗｎｔ活性化を誘導することができる、（ｉｉ）Ｂビタミン（例えば、チアミン（Ｂ１）及びピリドキサミン（Ｂ６））を産生することができる、（ｉｉｉ）糞便カルプロテクチンレベルを低下させることができる、（ｉｖ）コロニー形成耐性を回復することができる、（ｖ）広範囲な炭素源利用ができる、（ｖｉ）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｖｉｉ）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｖｉｉｉ）結腸炎症を低減することができる、（ｉｘ）複数の臨床的に関連する抗生物質に感受性がある、（ｘ）ＩＦＮ－γ処置した結腸オルガノイドで誘導される１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化的ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ｎｏｄ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節することができる、（ｘｉ）Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を低下させることができる、（ｘｉｉ）Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させることができる、（ｘｉｉｉ）腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる、（ｘｉｖ）免疫チェックポイント阻害剤療法の有効性を増強することができる、（ｘｖ）ＣＤ８＋Ｔ細胞の腫瘍への動員を促進することができる、（ｘｖｉ）上皮アポトーシスの誘導を阻害することができる、（ｘｖｉｉ）上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるように上皮完全性を回復することができる、（ｘｖｉｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤのリスクの低下に関連することができる、（ｘｉｘ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの臨床的不寛解に関連しないことができる、（ｘｘ）カタラーゼ活性を発現することができる、（ｘｘｉ）α－フコシダーゼ活性を有することができる、（ｘｘｉｉ）健常なヒトの腸内微生物叢に関連することができる、（ｘｘｉｉｉ）ＩＬ－１８を産生することができる、（ｘｘｉｖ）マクロファージ中の抗炎症性ＩＬ－１０スキューされたＩＬ－１０／ＩＬ－６サイトカイン比を誘導することができる、（ｘｘｖ）ＩＬ－１８を産生することができる、または（ｘｘｖｉｉ）それらの任意の組み合わせ。更なる実施形態では、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせは、Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ４またはＴＬＲ５）を活性化することができない。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせは、Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ２）を活性化することができる。

【０１２１】

本明細書に開示の疾患または障害に罹患している対象における生体分子（例えば、上記のもの）のいずれかのレベルは、本開示に記載のとおりに（例えば、実施例を参照されたい）、または当技術分野で公知の任意の他の方法により測定することができる。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、本開示の細菌組成物（例えば、設計された組成物）は、芽胞を形成することができる１種以上の細菌（すなわち、芽胞形成菌）を含む。したがって、いくつかの実施形態では、細菌組成物は、その細菌が芽胞の形態である精製細菌集団を含む細菌組成物である。いくつかの実施形態では、全ての細菌は芽胞の形態である。他の実施形態では、細菌のうちのいくつかは芽胞の形態であるが、他の細菌は芽胞の形態ではない（すなわち、栄養状態である）。いくつかの実施形態では、細菌組成物は、その細菌が

全て栄養状態にある精製芽胞形成菌集団を含む細菌組成物である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、細菌組成物は、ヒトで使用することができる１つ以上の抗生物質に対して感受性のある細菌集団を含む。いくつかの実施形態では、組成物の細菌は、疾患または障害、例えば、胃腸管の腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を有する患者を予防的に処置するために使用される１つ以上の抗生物質に対して耐性がある。かかる抗生物質には、限定ではないが、β－ラクタム、バンコマイシン、アミノグリコシド、フルオロキノロン、及びカルバペネムが含まれる。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、本開示において有用なＯＴＵの菌株（例えば、本明細書に開示のＯＴＵ）は、ＡＴＣＣ（ａｔｃｃ．ｏｒｇ）、ＤＳＭＺ（ｄｓｍｚ．ｄｅ）、または理研バイオリソースセンター（ｅｎ．ｂｒｃ．ｒｉｋｅｎ．ｊｐ）などの公的生物資源センターから入手することができる。配列同一性を決定するための方法は当技術分野で公知である。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、上記組成物は設計された組成物である。設計された組成物の非限定的な例が、図１－１～１－６及び２Ａに提供される。本明細書に開示の例示的ＤＥは、本明細書に記載の重要な機能的及び系統発生的属性を捕捉するように設計された。

【０１２６】

ＩＩ．製剤

本明細書では更に、それを必要とするヒト及び他の対象（例えば、本明細書に開示の疾患または障害に罹患している対象）に投与するための製剤を提供する。一般に、本明細書に記載のとおりの細菌組成物を、追加の活性物質及び／または不活性物質と組み合わせて、製剤を生成する。いくつかの実施形態では、細菌性組成物を単位剤形に製剤化するが、その際、各剤形は、例えば、約10^2～約10^9ＣＦＵ、例えば、約10^4～約10^8ＣＦＵを含む。本明細書に記載のように、いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物の細菌は全て、芽胞として製剤化することができる。いくつかの態様では、芽胞は、凍結乾燥した芽胞として製剤化することができる。いくつかの態様では、芽胞は、凍結保護剤、例えばグリセロールに懸濁させることができる。いくつかの態様では、本明細書に記載の組成物細菌は全て、栄養細胞であることができる。いくつかの態様では、本明細書に記載の細菌組成物は、芽胞及び栄養細菌の混合物を含むことができる。いくつかの態様では、細菌芽胞及び栄養細菌は、同じ投与量で製剤化することができる。いくつかの態様では、細菌芽胞及び栄養細菌は、異なる投与量で製剤化することができる。例えば、細菌組成物が細菌芽胞及び栄養細菌の両方を含む場合、栄養細菌は、細菌芽胞と比較して高い用量で製剤化することができる。いくつかの態様では、細菌芽胞は、栄養細菌と比較して高い用量で製剤化される。他の実施形態では、細菌組成物は、複数回用量形式で製剤化される。本明細書に記載の細菌組成物ともに使用することができる製剤及び製剤化方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、ＷＯ２０２０／１１８０５４に記載されている。

【０１２７】

本明細書に開示の製剤は、幅広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に薬学的有効量で投与される。

【０１２８】

「有効用量」または「有効投薬量」という用語は、所望の作用を達成する、または少なくとも部分的に達成するために十分な量として定義される。薬物または治療薬の「治療有効量」または「治療有効投薬量」は、単独で、または別の治療薬と組み合わせて使用された場合に、疾患症状の重症度の低下により証明される疾患退行、疾患の症状のない期間の頻度と期間の増加、または疾患の苦痛による機能障害もしくは障害の予防を促進する任意の量の薬物である。薬物の治療有効量または投薬量には、「予防有効量」または「予防有

効投薬量」が含まれ、これは、単独で、または別の治療薬と組み合わせて、疾患を発症するリスクのある対象、疾患の再発するリスクのある対象に投与される場合に、疾患の発症または再発を阻害する任意の量の薬物である。疾患退行を促進するか、または疾患の発症もしくは再発を阻害し得る治療薬の能力は、臨床試験中のヒト対象において、ヒトでの有効性を予測する動物モデル系において、またはインビトロアッセイで薬剤の活性をアッセイすることによってなど、熟練した開業医に公知の様々な方法を使用して評価することができる。

【０１２９】

本明細書で使用する場合、「投薬量」という用語は、それぞれ個々の種もしくは菌株のコロニー形成単位（ＣＦＵ）の総数を指すか、または投与単位中の微生物の総数を指すことができる。投薬量中の微生物の数の決定が正確ではなく、存在する生物の数を決定するために使用する方法に依存し得ることは、当技術分野で理解されている。組成物が芽胞を含む場合、例えば、組成物中の芽胞の数は、当分野で公知の任意の好適な方法、例えば、ジピコリン酸アッセイ（Ｆｉｃｈｔｅｌ ｅｔ ａｌ．，ＦＥＭＳ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｅｃｏｌ ６１：５２２－５３２（２００７））、または芽胞コロニー形成単位（ＳＣＦＵ）アッセイを使用して決定することができる。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から誘導された用量反応曲線から外挿することができる。

【０１３０】

本明細書で使用する場合、「単位剤形」または「単位投与形態」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と共に、所望の治療効果を生み出すように算出された既定量の活性成分を含有する。例えば、いくつかの態様では、単位剤形は、固体（例えば、カプセル、錠剤、カプレット、丸剤、トローチ、ロゼンジ、粉末、及び顆粒）の形態とすることができる。いくつかの態様では、単位剤形は液体（例えば液体懸濁液）の形態とすることができる。いくつかの場合では、２つ以上の単位剤形（例えば、２つの別個のカプセルまたは１つのカプセル及び液体懸濁液）が投与単位を構成する。例えば、単回投与形態は、１つの単位剤形、２つの単位剤形、３つの単位剤形、４つの単位剤形、５つの単位剤形、またはそれ以上のものとすることができる。場合によっては、単回用量を構成する単位剤形の数は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、または３０の単位剤形である。単回用量は、例えば、約10^3～約10^9ＣＦＵ、例えば、約10^4～約10^8ＣＦＵとすることができる。いくつかの実施形態では、投与形態は、該投与形態中に合計で約10^2～約10^8ＣＦＵを含む１、２、３、または４個のカプセルである。複数の剤形を有する単回用量の場合、その剤形を一般に、所定の期間内に、例えば、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間、または２４時間以内に送達する。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも１つの炭水化物を含む。「炭水化物」は、糖または糖のポリマーを指す。「糖類」、「多糖類」、「炭水化物」、及び「オリゴ糖類」という用語は互換的に用いられ得る。ほとんどの炭水化物は、通常、分子の各炭素原子上に１個である、多くのヒドロキシル基を有するアルデヒドまたはケトンである。炭水化物は一般に、分子式$C_nH_{2n}O_n$を有する。炭水化物は、単糖類、二糖類、三糖類、オリゴ糖類、または多糖類であり得る。最も基本的な炭化水素は、単糖類、例えば、グルコース、スクロース、ガラクトース、マンノース、リボース、アラビノース、キシロース、及びフルクトースである。二糖類は、２つの結合した単糖類である。例示的な二糖類には、スクロース、マルトース、セロビノース、及びラクトースが含まれる。典型的には、オリゴ糖は３～６個の単糖単位（例えば、ラフィノース、スタキオース）を含み、多糖類は６つ以上の単糖単位を含む。例示的な多糖類には、デンプン、グリコーゲン、及びセルロースが含まれる。炭水化物は、修飾された糖類単位、例えば、ヒドロキシル基が除去された２’－デオキシリボース、ヒドロキシル基がフッ素で置換された２’－フルオロリボース、またはグルコースの窒素含有形態であるＮ－アセチルグルコサミン

（例えば、２’－フルオロリボース、デオキシリボース、及びヘキソース）を含み得る。炭水化物は、多くの異なる形態、例えば、配座異性体、環式形態、非環式形態、立体異性体、互変異性体、アノマー、及び異性体として存在し得る。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも１つの脂質を含む。本明細書で使用する場合、「脂質」は、遊離脂肪酸を含む任意の形態の脂肪、油、トリグリセリド、コレステロール、リン脂質、脂肪酸を含む。脂肪、油、及び脂肪酸は、飽和、不飽和（シスもしくはトランス）、または部分不飽和（シスもしくはトランス）であり得る。いくつかの実施形態では、脂質は、ラウリン酸（１２：０）、ミリスチン酸（１４：０）、パルミチン酸（１６：０）、パルミトレイン酸（１６：１）、マルガリン酸（１７：０）、ヘプタデセン酸（１７：１）、ステアリン酸（１８：０）、オレイン酸（１８：１）、リノール酸（１８：２）、リノレン酸（１８：３）、オクタデカテトラエン酸（１８：４）、アラキジン酸（２０：０）、エイコセン酸（２０：１）、エイコサジエン酸（２０：２）、エイコサテトラエン酸（２０：４）、エイコサペンタエン酸（２０：５）（ＥＰＡ）、ドコサン酸（２２：０）、ドコセン酸（２２：１）、ドコサペンタエン酸（２２：５）、ドコサヘキサエン酸（２２：６）（ＤＨＡ）、及びテトラコサン酸（２４：０）から選択される少なくとも１種の脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、少なくとも１種の修飾された脂質、例えば、調理により修飾された脂質を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも１種の補助的な鉱物または鉱物源を含む。鉱物の例には、限定ではないが、塩化物、ナトリウム、カルシウム、鉄、クロム、銅、ヨウ素、亜鉛、マグネシウム、マンガン、モリブデン、リン、カリウム、及びセレンが含まれる。上記鉱物のいずれかの適切な形態には、可溶性無機塩、難溶性無機塩、不溶性無機塩、キレート化鉱物、鉱物錯体、カルボニル鉱物などの非反応性鉱物、及び還元鉱物、ならびにそれらの組み合わせが含まれる。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも１種の補助ビタミンを含む。少なくとも１種のビタミンは、脂溶性または水溶性のビタミンであり得る。適切なビタミンには、限定ではないが、ビタミンＣ、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＢ１２、ビタミンＫ、リボフラビン、ナイアシン、ビタミンＤ、ビタミンＢ６、葉酸、ピリドキシン、チアミン、パントテン酸、及びビオチンが含まれる。上述のいずれかの適切な形態は、ビタミンの塩、ビタミンの誘導体、ビタミンと同じかまたは同様の活性を有する化合物、及びビタミンの代謝産物である。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、賦形剤を含む。適切な賦形剤の非限定的例には、緩衝剤、希釈剤、保存剤、安定剤、結合剤、圧縮剤、滑沢剤、分散促進剤、崩壊剤、香味剤、甘味剤、着色剤、滑剤、及び抗付着剤が含まれる。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、緩衝剤である。適切な緩衝剤の非限定的例には、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、及び重炭酸カルシウムが含まれる。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、希釈剤として機能する。かかる態様では、賦形剤は、活性成分（例えば、本明細書に開示の製剤の細菌）においてビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体の物質であることができる。したがって、製剤は、例えば、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒体で）、例えば、１０重量％までの活性成分を含有する軟膏剤、軟カプセル剤、硬カプセル剤、ゲルキャップ剤、錠剤、坐剤、溶液剤、または包装された散剤の形態とすることができる。場合によっては、生菌の送達を最大化することは、胃耐性ポリマー、接着増強剤、または制

御放出増強剤を製剤に含めることによって増強される。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、保存剤を含む。適切な保存剤の非限定的例には、抗酸化剤、例えば、αトコフェロール及びアスコルバート、ならびに抗菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、及びフェノールが含まれる。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、賦形剤として結合剤を含む。適切な結合剤の非限定的例には、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、ポリビニルアルコール、Ｃ１２～Ｃ１８脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖類、オリゴ糖類、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、賦形剤として滑沢剤を含む。適切な滑沢剤の非限定的例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、硬化植物油、ステロテックス、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、及び軽鉱物油が含まれる。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、賦形剤として分散促進剤を含む。適切な分散剤の非限定的例には、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製木質セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、イソアモルファスシリケート、及び高ＨＬＢ乳化剤界面活性剤としての微結晶セルロースが含まれる。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、賦形剤として崩壊剤を含む。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、非発泡性崩壊剤である。適切な非発泡性崩壊剤の非限定的例には、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、それらのアルファ化デンプン及び修飾デンプン、甘味剤、クレー、例えば、ベントナイト、微結晶セルロース、アルギネート、デンプングリコール酸ナトリウム、ガム、例えば寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、及びトラガカントが含まれる。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、発泡性崩壊剤である。適切な発泡性崩壊剤の非限定的例には、クエン酸と組み合わせた重炭酸ナトリウム、及び酒石酸と組み合わせた重炭酸ナトリウムが含まれる。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、香味剤を含む。香味剤は、合成香味油及び香味芳香剤、天然油、植物、葉、花、及び果実からの抽出物、ならびにそれらの組み合わせから選択することができる。いくつかの実施形態では、香味剤は、桂皮油、冬緑油、ペパーミント油、クローバー油、乾草油、アニス油、ユーカリ油、バニラ油、柑橘油、例えば、レモン油、オレンジ油、ブドウ油、及びグレープフルーツ油など、ならびにリンゴ、モモ、ナシ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、及びアンズを含む果実エッセンスから選択される。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、甘味剤を含む。適切な甘味剤の非限定的な例としては、グルコース（コーンシロップ）、デキストロース、転化糖、フルクトース、及びそれらの混合物（担体として使用しない場合）、サッカリン及びその種々の塩、例えばナトリウム塩、ジペプチド甘味剤、例えば、アスパルテーム、ジヒドロカルコン化合物、グリシルリジン、Ｓｔｅｖｉａ　Ｒｅｂａｕｄｉａｎａ（ステビオシド）、スクロースのクロロ誘導体、例えば、スクラロース、糖アルコール、例えば、ソルビトール、マンニトール、シリトールなどが挙げられる。また、水素添加デンプン加水分解物、及び合成甘味剤３

，６－ジヒドロ－６－メチル－１，２，３－オキサチアジン－４－オン－２，２－ジオキシド、特に、カリウム塩（アセサルフェーム－Ｋ）、ならびにそれらのナトリウム塩及びカルシウム塩も企図される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、着色剤を含む。適切な着色剤の非限定的な例としては、食品、医薬品、化粧品用の着色剤（ＦＤ＆Ｃ）、医薬品及び化粧品用の着色剤（Ｄ＆Ｃ）、ならびに外用薬品及び化粧品用の着色剤（Ｅｘｔ．Ｄ＆Ｃ）が挙げられる。着色剤を、色素またはそれらの対応するレーキとして使用することができる。

【０１４６】

追加の適切な賦形剤としては、例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ココアバター、ポリエチレングリコール、ポリアルコール（例えば、グリセロール、ソルビトール、またはマンニトール）、及びイヌリン、Ｃｒｙｓｔａｌｅａｎ（登録商標）デンプン、またはデキストリンなどのプレバイオティクスオリゴ糖が挙げられる。添加剤をまた、胃のｐＨ（経口で、またはＧＩ管に直接的に送達される場合）及び／または対象（例えば、潰瘍性大腸炎患者）への送達時に製剤が遭遇する胆汁酸、または他の条件に耐え得る特定の組成物中のＯＴＵの能力を少なくとも部分的にもたらすように選択することができる。

【０１４７】

製剤中の賦形剤または賦形剤の組み合わせの重量分率は通常、製剤の総重量の約９９％以下、例えば約９５％以下、約９０％以下、約８５％以下、約８０％以下、約７５％以下、約７０％以下、約６５％以下、約６０％以下、約５５％以下、５０％以下、約４５％以下、約４０％以下、約３５％以下、約３０％以下、約２５％以下、約２０％以下、約１５％以下、約１０％以下、約５％以下、約２％以下、または約１％以下である。

【０１４８】

本開示の製剤を調製する際に、他の成分、例えば、本明細書に記載のものと組み合わせる前に、製剤を粉砕して適切な粒径を得ることができる。いくつかの実施形態では、当技術分野で公知の方法及び形態を使用することにより、細菌組成物を、対象への投与後に活性成分の迅速な、持続的な、または例えば結腸での放出のための遅延した、放出が得られるよう製剤化する。

【０１４９】

本明細書に開示の細菌組成物は、様々な形態に製剤化することができ、多数の異なる手段により投与することができる。細菌組成物は、所望される従来許容されている担体、アジュバント、及びビヒクルを含有する製剤で、経口、直腸、局所（例えば、点耳）、鼻腔、膣内、または非経口で投与することができる。本明細書で使用する場合の「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内の注射、及び注入技法を含む。例示的な実施形態では、細菌組成物（例えば、本明細書に記載のように製剤化された）は、経口投与される。

【０１５０】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。カプセルは典型的には、（例えば、本明細書に記載のように製剤化された）細菌組成物を含むコア物質と、コア物質をカプセル化するシェル壁とを含む。いくつかの実施形態では、コア物質は、固体、液体、及びエマルジョンのうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、シェル壁物質は、軟質ゼラチン、硬質ゼラチン、及びポリマーのうちの少なくとも１つを含む。適切なポリマーとしては、限定されないが、セルロースポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム、アクリル酸ポリマー及びコポリマー、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アンモニオメ

チルアクリレート、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、及び／またはエチルメタクリレートから形成されるもの（例えば、「Ｅｕｄｒａｇｉｔ」の商標名で販売されているコポリマー）、ビニルポリマー及びコポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアセテートフタレート、ビニルアセテートクロトン酸コポリマー、及びエチレン－ビニルアセテートコポリマー、ならびにシェラック（精製されたｌａｃ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、少なくとも１種のポリマーは、味覚マスキング剤として機能する。

【０１５１】

錠剤、丸剤などは、圧縮、複数圧縮、多層化、及び／またはコーティングされていてもよい。コーティングは、単層または複層であってよい。いくつかの実施形態では、コーティング物質は、植物、真菌、及び微生物のうちの少なくとも１つから抽出された糖類、多糖類、及び糖タンパク質のうちの少なくとも１つを含む。非限定的例には、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、セルロース、ヘミセルロース、デキストラン、マルトデキストリン、シクロデキストリン、イヌリン、ペクチン、マンナン、アラビアガム、ローカストビーンガム、メスキートガム、ガーゴム、カラヤゴム、ガティガム、トラガカントゴム、フノリ、カラゲナン、寒天、アルギナート、キトサン、またはゲランガムが含まれる。いくつかの実施形態では、コーティング物質はタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、コーティング物質は、脂肪及び油のうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、脂肪及び油のうちの少なくとも１つは、高温で溶融する。いくつかの実施形態では、脂肪及び油のうちの少なくとも１つは、硬化しているかまたは部分的に硬化している。いくつかの実施形態では、脂肪及び油のうちの少なくとも１つは、植物に由来する。いくつかの実施形態では、脂肪及び油のうちの少なくとも１つは、グリセリド、遊離脂肪酸、及び脂肪酸エステルのうちの少なくとも１つを含む。いくつかの実施形態では、コーティング物質は、少なくとも１つの食用ワックスを含む。食用ワックスは、動物、昆虫、または植物に由来し得る。非限定的例には、蜜蝋、ラノリン、ヤマモモワックス、カルナバワックス、及び米ぬかワックスが含まれる。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、錠剤またはピル剤は、（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）組成物を取り囲む内側構成成分及び外側構成成分を含み、後者は前者のエンベロープとして機能する。２つの構成成分は、胃での分解に耐え得る腸溶層により分離されていてよく、内側構成成分が無傷で十二指腸に入るか、または遅延放出されることを可能にする。

【０１５３】

別法では、本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）細菌組成物を包含する散剤または顆粒剤を、食品に組み込むことができる。いくつかの実施形態では、食品は、経口投与用の飲料である。適切な飲料の非限定的例には、果実ジュース、果実飲料、人工香味料入り飲料、人工甘味料入り飲料、炭酸飲料、スポーツ飲料、液体乳製品、シェイク、アルコール飲料、カフェイン入り飲料、調整粉乳などが含まれる。経口投与のための他の適切な手段には、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味料、着色剤、香味剤のうちの少なくとも１つを含む水性及び非水性溶液、乳濁液、懸濁液、ならびに非発泡剤から再構成された溶液及び／または懸濁液が含まれる。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、食品は固形食料である。固形食料の適切な例には、限定ではないが、フードバー、スナックバー、クッキー、ブラウニー、マフィン、クラッカー、アイスクリームバー、フローズンヨーグルトバーなどが含まれる。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される（例えば、本明細書に記載されるように製剤化することができる）細菌組成物は、治療用食品に組み込まれる。いくつかの実施形態では、治療食は、任意選択で必須主要栄養素及び微量栄養素のいくつかまたは全部を含む、調理不要な（ｒｅａｄｙ－ｔｏ－ｕｓｅ）食品である。いくつかの実施形態では、

本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載されるように製剤化することができる）細菌組成物を、用意された食事にブレンドされるよう設計された補助食品に組み込む。いくつかの実施形態では、補助食品は、必須の主要栄養素及び微量栄養素の一部または全てを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載されるように製剤化することができる）細菌組成物を、用意された食品とブレンドするか、またはそれに添加して、その食品のタンパク質栄養分を強化する。例には、主食（穀物、塩、砂糖、料理油、マーガリン）、飲料（コーヒー、紅茶、ソーダ、ビール、酒、スポーツ飲料）、スナック、スイーツ、及びその他の食品が含まれる。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、上記製剤を、経口投与用のゼラチンカプセルに充填する。適切なカプセルの例は、１０ｍｇ（１００ｍｇまで）の凍結乾燥粉末（10^{8}～10^{11}の細菌）、１６０ｍｇの微結晶セルロース、７７．５ｍｇのゼラチン、及び２．５ｍｇのステアリン酸マグネシウムを含む２５０ｍｇのゼラチンカプセルである。他の実施形態では、必要に応じて賦形剤を付随的に調整して、約10^{5}～約10^{12}、約10^{5}～約10^{7}、約10^{6}～約10^{7}、または約10^{8}～約10^{10}の細菌を使用することができる。更なる実施形態では、緩衝剤または保護組成物を含む腸溶コーティングされたカプセルまたは錠剤を使用することができる。腸溶性ポリマー（本明細書に記載のカプセルまたは錠剤をコーティングするために使用されるものなど）の使用は、経口投与のために本明細書に開示の細菌組成物を製剤化するときに有用であり得る。ある特定の実施形態では、腸溶性ポリマーは、本明細書に開示の細菌組成物の対象の胃腸管へのより効率的な送達を可能にする。いくつかの実施形態では、腸溶性カプセルまたは錠剤は、腸溶性カプセルまたは錠剤が胃を通過した後にｐＨがアルカリ性になると、それらの内容物（すなわち、本明細書に開示の細菌または細菌の組み合わせ）を放出する。上記細菌組成物を製剤化するためにｐＨ感受性組成物（例えば、腸溶性ポリマー）が使用される場合、ｐＨ感受性組成物は、組成物の分解のｐＨ閾値が約６．８～約７．５であるポリマーである。いくつかの態様では、ｐＨ閾値範囲は、低くて、例えば、約５．５～約６．０、または高くて、例えば、約７．０または約８．０であることができる。このような数値範囲は、胃の遠位部でｐＨがアルカリ側に移行する範囲であり、したがって、結腸への送達で使用するために適した範囲である。したがって、ｐＨ閾値範囲は、約５．０～約８．０、約５．５～約８．０、約６．０～約８．０、約６．５～約８．０、約５．０～約７．５、約５．５～約７．５、約６．０～約７．５、約６．５～約７．５、約５．０～約７．０、約５．５～約７．０、約６．０～約７．０、約６．５～約７．０、または任意の２つの先行する値の間の範囲であることができる。

【０１５７】

更に、本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載されるように製剤化された）細菌組成物の結腸への送達を改善するためのアプローチは、具体的に、内容物の放出を、小腸通過時間に対応する約３～５時間ほど遅延させることにより胃腸管への送達を確実にする組成物を含むことができる。いくつかの態様では、製剤の内容物の遅延放出は、約１～約８時間、約１～約７時間、約１～約６時間、約１～約５時間、約１～約４時間、約１～約３時間、約１～約２時間、約２～８時間、約２～約７時間、約２～約６時間、約２～約５時間、約２～約４時間、約２～約３時間、約３～８時間、約３～約７時間、約３～６時間、約３～約５時間、約３～約４時間、約４～約８時間、約４～約７時間、約４～約６時間、約４～約５時間、約５～約８時間、約５～約７時間、約５～約６時間、約６～約８時間、約６～約７時間、約７～約８時間、または任意の２つの先行する値の間の範囲である。放出を遅延させるための組成物を含む医薬製剤を製剤化する例では、ヒドロゲルをシェルとして使用する。ヒドロゲルは、胃腸液と接触すると水和して膨潤するので、内容物が効果的に放出される。更に、遅延放出型の投薬単位は、薬物をコーティングするか、または選択的にコーティングする物質を有する薬物含有組成物を含む。そのような選択的コーティング物質の例には、インビボ分解性ポリマー、徐々に加水分解性のポリマー、水に徐溶性のポリマー、及び／または酵素分解性ポリマーが含まれる。放出を効率的に遅延させるた

めの好ましいコーティング物質は特に限定されず、その例には、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロースベースのポリマー、メタクリル酸ポリマー及びコポリマーなどのアクリル酸ポリマー及びコポリマー、ならびにポリビニルピロリドンなどのビニルポリマー及びコポリマーが含まれる。

【０１５８】

結腸への送達を標的とする追加の組成物には、結腸粘膜に特異的に付着する生体接着性組成物（例えば、米国特許第６，３６８，５８６号の明細書に記載のポリマー）、及び特に本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載されるように製剤化できる）細菌組成物を胃腸管においてプロテアーゼの活性による分解から保護するためのプロテアーゼ阻害剤が組み込まれている組成物が含まれる。

【０１５９】

追加の結腸送達機構は、胃の遠位部分での細菌発酵におけるガスの生成により内容物が結腸から放出されるように、圧力変化を介するものである。このような圧力変化は特に限定されておらず、そのより具体的な例は、坐剤ベースに内容物が分散され、疎水性ポリマー（例えば、エチルセルロース）でコーティングされているカプセルである。

【０１６０】

結腸に送達するための更なる組成物には、例えば、結腸に存在する酵素（例えば、炭水化物ヒドロラーゼまたは炭水化物レダクターゼ）に感受性のある成分を含む本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載されるように製剤化できる）細菌組成物が含まれる。そのような組成物は特に限定されておらず、そのより具体的な例には、非デンプン多糖類、アミロース、キサンタンガム、及びアゾポリマーなどの食品成分を使用する組成物が含まれる。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物を、生着または効力を増強するために発芽剤とともに製剤化する。いくつかの実施形態では、細菌組成物を、生着または効力を増強するために、プレバイオティクス物質とともに製剤化または投与する。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、各種類の細菌数は、同じレベルもしくは量であるか、または異なるレベルもしくは量で存在させることができる。例えば、２種類の細菌を含む（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）細菌組成物において、細菌は、約１：１０，０００比～約１：１比、約１：１０，０００比～約１：１，０００比、約１：１，０００比～約１：１００比、約１：１００比～約１：５０比、約１：５０比～約１：２０比、約１：２０比～約１：１０比、約１：１０比～約１：１比、または任意の２つの先行する値の間の範囲で存在することができる。少なくとも３種類の細菌を含む（例えば、本明細書に記載されるように製剤化された）細菌組成物では、細菌の種類の比率は、２種類の細菌を含む細菌組成物の比率からペアごとに選択することができる。例えば、細菌Ａ、Ｂ、及びＣを含む（例えば、本明細書に記載されるように製剤化された）細菌組成物では、細菌ＡとＢとの間の比率、細菌ＢとＣとの間の比率、及び細菌ＡとＣとの間の比率のうちの少なくとも１つは、上述のペアごとの組み合わせから独立して選択することができる。

【０１６３】

ＩＩＩ．対象を処置する方法

本明細書に開示される組成物及び製剤は、例えば、疾患の１つ以上の徴候または症状を改善することによって、例えば、胃腸管の腸内菌共生失調（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）に関連するものなどの疾患または障害の処置及び／または予防のために使用することができる。本明細書に開示の（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）細菌組成物はまた、急性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、多発性骨髄腫及びリンパ腫（ＮＨＬ及びＨＤ）、ＭＤＳ（ＭＰＮと組み合わせたもの）、ならびにＨＳＣＴを必要とするがん、粘膜炎、ＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓ

ｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）による、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍを含むがこれらに限定されないＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａを含むがこれに限定されないＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種、またはバンコマイシンもしくはカルバペネムに耐性であるかかる種による、ＶＲＥ、ＣＲＥ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種を含む）を含む薬剤耐性または多剤耐性微生物（ＭＤＲＯ）による、薬剤耐性または多剤耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅによる、拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生細菌（Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ種を含む）による、あるいはメチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）による、血液感染症及び組織感染症を含むがこれらに限定されない感染症、例えば、集中治療室及び長期看護、Ｃ．ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ感染症（ＣＤＩ）の処置及び予防、ならびに再発性ＣＤＩ、免疫チェックポイント阻害剤誘導性（ＩＣＩ）大腸炎、ウイルス感染症及び再活性化、ならびに真菌感染症（胃腸感染症及び全身感染症、例えば、カンジダ血症などを含む）にある患者を含む、感染性疾患のリスクにある患者を含むが、これらに限定されない疾患または障害の処置に有用であることができる。本明細書に開示される（例えば、本明細書に記載されるように製剤化することができる）細菌組成物は、参照により本明細書に組み込まれている、国際公開第２０１９／２２７０８５号に記載されるものを含む、疾患または障害の処置に更に有用であることができる。

【０１６４】

本明細書で使用する「処置する」、「処置すること」、及び「処置」という用語は、疾患と関連する症状、合併症、状態、もしくは生化学的兆候の進行、発症、重症度または再発を逆転させること、緩和すること、寛解すること、阻害すること、または緩徐化すること、もしくは予防すること、または全生存期間を延長させることを目的として、対象に対して実行される、または活性剤を投与する、任意のタイプの介入またはプロセスを指す。処置は、本明細書に開示の疾患または障害、例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤと関連する少なくとも１つの兆候または徴候を減少させることを含むことができる。処置は、疾患を有する対象または疾患を有さない対象（例えば、予防のため）の処置であり得る。「予防すること」とは、疾患のリスクを低下させること、または再発率を低下させることを意味し得ると理解されている。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細菌組成物による処置は、以下のうちの少なくとも１つと関連付けられる：（ｉ）対象における胃腸（ＧＩ）マイクロバイオームの多様性の増大、（ｉｉ）対象におけるＧＩ炎症の減少、（ｉｉｉ）参照対照（例えば、未処置の患者または処置前の対象）と比較して、対象における粘膜及び／または上皮関門完全性の改善、（ｉｖ）粘膜治癒の促進、（ｖ）感染症の発生率の減少、（ｖｉ）抗生物質の使用の減少、（ｖｉｉ）生存確率の上昇、（ｖｉｉｉ）原発がんの再発の低下、及び（ｉｘ）本明細書に開示の疾患または障害の少なくとも１つの兆候または徴候の他の改善。いくつかの実施形態では、対象における胃腸（ＧＩ）マイクロバイオームの多様性の増加に関連する改善は、例えば、原性共生生物、薬剤耐性生物、またはＭＤＲＯによって含む、種支配によって測定されるか、あるいは種の数（例えば、種の豊富さ）及び／または種の分布（例えば、分布の歪みさえも）などの種の多様性の増加によって測定される改善を含む。そのような改善にはまた、例えば、処置後の特定の生体分子（例えば、糞便中カルプロテクチン、二次胆汁酸、トリプトファン代謝産物、または短鎖及び中鎖脂肪酸）のレベルの低下または上昇などのバイオマーカーを介して検出される改善が含まれ得る。本明細書に開示の製剤（例えば、設計された細菌組成物を含む）を、胃腸管の腸内菌共生バランス失調と関連する任意の疾患または障害を処置するために使用することができる。そのような疾患または障害の非限定的例は、本開示を通して示されている。

【０１６６】
本明細書に記載の製剤は、例えば、本明細書に開示の疾患もしくは障害、または本明細書に開示の疾患もしくは障害の徴候もしくは症状を予防または処置するために、あるいは本明細書に開示の疾患または障害の再発を防ぐために、処置を必要とする対象、例えば、ヒトなどの哺乳動物への投与に有用である。いくつかの実施形態では、哺乳動物対象はヒト対象である。いくつかの実施形態では、ヒト対象（例えば、患者）は、感染症に関連するものなどの疾患または障害（血流感染症、敗血症、組織感染症、侵襲性感染症、ウイルス感染症または再活性化、及びＣ．ｄｉｆｆｉｃｉｌｅを含むがこれに限定されない胃腸感染症、急性もしくは慢性移植片宿主病（ＧｖＨＤ）を含むＧｖＨＤ、がんの再発、または粘膜炎を含むがこれらに限定されない）の１つ以上の兆候または症状を有する。本明細書で提供する製剤を使用する治療上有効な処置は、本明細書に開示の疾患もしくは障害のそのような徴候及び症状の１つ以上を寛解することができる。いくつかの実施形態では、開示される疾患または障害の徴候及び症状は、同定された感染病原体の非存在下で、絶対好中球数（ＡＮＣ）＜細胞５００個／ｍｍ^{3}と同時に＞３８．０℃（１００．４°Ｆ）の体温として定義される、発熱性好中球減少症であり得る。

【０１６７】
処置の有効性は、徴候及び／または症状を評価することによって、及び改善の誘導及び／または改善された状態の維持が例えば、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約８週間、または少なくとも約１２週間にわたって達成されるかどうかに従って決定することができる。

【０１６８】
腸内菌共生バランス失調に関連するものなどの疾患または障害を処置するための治療用組成物及び／または方法の有効性の他の指標には、マイクロバイオーム組成物による初回投与後、例えば、約２週、約３週、約４週、約５週、約６週、約７週、約８週、約９週、約１０週、約１１週、約１２週、またはそれ以上でのマイクロバイオーム中に同定された少なくとも１つの細菌種またはＯＴＵの生着が含まれる。いくつかの実施形態では、腸内菌共生バランス失調に関連するものなどの疾患または障害を処置するための治療組成物及び／または方法の有効性の指標は、例えば、マイクロバイオーム組成物の初回投与後、約２週、約３週、約４週、約５週、約６週、約７週、約８週、約９週、約１０週、約１１週、約１２週、またはそれ以上での、本明細書に特定される少なくとも１つの種またはＯＴＵ（例えば、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含むＥＳＫＡＰＥ病原体、またはＣｌｏｓｔｒｉｄｉｏｉｄｅｓ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、ウイルス、及び寄生虫感染症を含む胃腸感染症に関連する病原体）の低下した存在量を含む。いくつかの実施形態では、腸内菌共生バランス失調に関連するものなどの疾患または障害を処置するための治療組成物及び／または方法の有効性の指標は、マイクロバイオーム組成物の初回投与後、約２週、約３週、約４週、約５週、約６週、約７週、約８週、約９週、約１０週、約１１週、約１２週、またはそれ以上での、本明細書に特定される少なくとも１つの種またはＯＴＵ（例えば、糞便中のＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ菌種、バンコマイシン耐性ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ（ＶＲＥ）、カルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ（ＣＲＥ）、薬物耐性または多剤耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）、及び拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）を産生する微生物を含む薬剤耐性または多剤耐性微生物（ＭＤＲＯ））の低下した存在量を含む。

【０１６９】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示の製剤での処置は、限定されないが、腸内菌共生バランス失調と関連する疾患または障害に罹患している対象の集団（例えば、活動性疾患を有するＨＳＣＴ後の患者）において減少していると同定された１つ以上のＯＴＵの

出現の改善など、腸内菌共生バランス失調を改善することができる。いくつかの実施形態では、本開示の製剤での処置は、本明細書に開示の疾患または障害と関連する１つ以上の微生物種の出現を減少させることができる。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の製剤での処置は、本明細書に開示の疾患または障害の改善（例えば、感染症またはＧｖＨＤのリスクを低下させる）と関連する微生物種の出現を増加させることができる。いくつかの実施形態では、疾患または障害の改善は、全生存（ＯＳ）、移植関連死亡率（ＴＲＭ）、無再発生存（ＲＦＳ）、無ＧｖＨＤ生存（ＧＦＳ）、ならびに無ＧｖＨＤ－及び無再発－生存（ＧＲＦＳ）を含む生存エンドポイントの発生率及び期間、入院及び集中治療室（ＩＣＵ）滞在の頻度及び期間、または慢性移植片対宿主病（ｃＧｖＨＤ）の発生率及び重症度における改善であることができる。いくつかの実施形態では、疾患または障害の改善は、１４週目（処置の最後）までの様々な時点における、３－インドキシルサルフェート（３－ＩＳ）などのアミノ酸代謝産物の尿中濃度、カルプロテクチンまたはリポカリンを含むがこれらに限定されない糞便バイオマーカー、及びａＧｖＨＤの循環マーカー、腫瘍原性抑制２（ＳＴ２）、再生膵島由来３α（ＲＥＧ３α）、サイトカイン、または血漿中のＴ細胞サブセットを含む処置期間中の血漿免疫学的メディエーターを含む、バイオマーカーを通して評価することができる。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、移植を受けてきているか、または移植を受けており、細菌組成物またはその医薬製剤を投与されている対象は、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または組成物の投与前の対象における対応する参照）と比べて、ｉ）それらの糞便における、細菌組成物における１つ以上の株の増加した出現率、ｉｉ）それらの糞便における、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ菌種、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ菌種、または両方の減少した存在量、ｉｉｉ）細菌感染症（ＶＲＥ、ＣＲＥ、またはＥＳＢＬ）、真菌感染症、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない血流感染症の減少した発生率、ｉｖ）Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｏｄｅｓ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、ウイルス感染症または再活性化（ノロウイルス、アデノウイルス、またはロタウイルスを含むがこれらに限定されない）、寄生虫感染症（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉａを含むがこれに限定されない）、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、胃腸感染症の減少した発生率、ｖ）急性ＧｖＨＤグレードＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶを含むがこれらに限定されない急性ＧｖＨＤの減少した発生率、ｖｉ）発熱性好中球減少症の減少した発生率、ｖｉｉ）入院滞在の低下した頻度、長さ、または頻度及び長さの両方、あるいはｖｉｉ）それらの任意の組み合わせを有する。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、対象は、上記製剤の投与前に前処置プロトコルを受けるが、その際、前処置プロトコルは、細菌組成物を受けるために胃腸管を準備するものである。ある特定の実施形態では、前処置プロトコルは、経口的な抗生物質処置を含み、その際、抗生物質処置は、患者において細菌を変化させる。特定の実施形態では、抗生物質は、腸を通して吸収されないか、または全身に分布させる際のバイオアベイラビリティが最小限である。他の実施形態では、前処置プロトコルは、結腸洗浄（例えば、浣腸）を含み、その際、結腸洗浄は、患者の結腸の内容物を実質的に空にする。本明細書で使用する場合、「結腸の内容物を実質的に空にする」とは、結腸の内容物の通常の量の内容物の少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または約１００％の除去を指す。ある特定の実施形態では、対象は、２つ以上の前処置プロトコル、例えば、結腸洗浄プロトコルに先行する抗生物質処置を受ける。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、対象は、製剤の投与前に前処置プロトコルを受けない。代わりに、本明細書に記載の製剤を投与して、処置を必要とする疾患または障害（例えば、同種異系または自己ＨＳＣＴ）に対する対象の後続の処置に関連する腸の腸内菌共生バランス失調を低減、緩和、または予防する。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記

載の製剤の投与前に前処置プロトコルを受け、対象は、本明細書に記載の製剤の投与後に、処置を必要とする疾患または障害（例えば、同種または自己ＨＳＣＴ）の後続の処置を受ける。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、前処置プロトコルは、本明細書に記載の製剤の投与の少なくとも１日、２日、３日、５日、６日、７日、１０日、または１５日前に対象に投与される。いくつかの実施形態では、処置（例えば、同種または自己ＨＳＣＴ）を必要とする疾患または障害に対する対象の後続の処置は、本明細書に記載の製剤の投与の少なくとも１日、２日、３日、５日、６日、７日、１０日、または１５日後に生じる。いくつかの実施形態では、対象は、複数用量の製剤を受ける。いくつかの実施形態では、対象は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０日のコースを通して、複数用量の製剤を受ける。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０コースを受ける。いくつかの実施形態では、対象は、製剤の投与前に、本明細書に開示されるものなどの疾患または障害の少なくとも１つの兆候または症状を有する。他の実施形態では、対象は、製剤の投与前に、本明細書に開示されるものなどの疾患または障害の兆候または症状を示さず、例えば、製剤は、本明細書に開示されるものなどの疾患または障害の兆候または症状リスクを低下させるために予防的に投与される。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、腸内への、換言すると、胃腸管へのアクセス経路により投与される。これには、経口投与、直腸投与（浣腸剤、坐剤、もしくは結腸スコープを含む）、経口または鼻管（鼻胃、鼻空腸、経口胃、もしくは経口空腸）、または当技術分野で公知の任意の他の方法が含まれる。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、製剤を、口、食道、胃、小腸、大腸、及び直腸を含む胃腸管の少なくとも１つの領域に投与する。他の実施形態では、製剤を、胃腸管の全ての領域に投与する。ある特定の実施形態では、製剤を、散剤、カプセル剤、錠剤、ゲル剤、または液体などの医薬品の形態で経口投与する。上記製剤はまた、ゲルまたは液体形態で経口経路により、もしくは経鼻胃管を介して、または直腸経路によりゲルまたは液体形態で、浣腸剤もしくは結腸内視鏡を介した点滴注入により、または坐剤により投与することができる。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、細菌及び細菌組成物を所定の剤形で提供する。いくつかの実施形態では、上記剤形を、本明細書に開示の少なくとも１つのＯＴＵまたはそれらの組み合わせの投与のために設計し、その際、投与される細菌組成物の総量は、約０．１ｎｇ～約１０ｇ、約１０ｎｇ～約１ｇ、約１００ｎｇ～約０．１ｇ、約０．１ｍｇ～約５００ｍｇ、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１０００～約５０００ｍｇ、またはそれ以上から選択される。いくつかの実施形態では、細菌及び細菌組成物は、カプセルを含む単一剤形で提供される。いくつかの実施形態では、細菌及び細菌組成物は、少なくとも１カプセル、少なくとも２カプセル、少なくとも３カプセル、少なくとも３カプセル、少なくとも４カプセル、少なくとも５カプセル、少なくとも６カプセル、少なくとも７カプセル、少なくとも８カプセル、少なくとも９カプセル、または少なくとも１０カプセルを含む単一剤形で提供される。いくつかの実施形態では、カプセルは、用量当たり約1×10^{6}～約5×10^{7}コロニー形成単位（ＣＦＵ）の目標用量強度で送達される株からの細菌芽胞の液体製剤を含む。いくつかの実施形態では、カプセルは、用量当たり約1×10^{6}～約5×10^{7}コロニー形成単位（ＣＦＵ）の目標用量強度で送達される、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０株からの細菌芽胞の液体製剤を含む。いくつかの実施形態では、カプセルは、用量当たり約1×10^{6}～約5×10^{7}コロニー形成単位（ＣＦＵ）の目標用量強度で送達される株からの細菌芽胞の乾燥粉末製剤を含む。いくつかの実施形態では、カプセルは、用量当

たり約１×１０^{6}～約５×１０^{7}コロニー形成単位（ＣＦＵ）の目標用量強度で送達される、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０株の細菌芽胞の乾燥粉末製剤を含む。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、処置期間は、少なくとも約１日間、少なくとも約２日間、少なくとも約３日間、少なくとも約４日間、少なくとも約５日間、少なくとも約６日間、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、または少なくとも約１年である。いくつかの実施形態では、処置期間は、約１日間～１週間、約１週間～４週間、約１ヶ月間～３ヶ月間、約３ヶ月間～６ヶ月間、または約６ヶ月間～１年間、または１年間超である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、合計約１０^{5}及び約１０^{12}の微生物を所与の剤形で患者に投与する。ある特定の実施形態では、有効量を、１ｍＬ当たりもしくは１グラム当たり約１０^{5}～約１０^{11}の細菌を有する細菌組成物約１～約５００ｍｌもしくは約１～約５００グラム、または、約１０^{5}～約１０^{11}の細菌を有する凍結乾燥粉末約１ｍｇ～約１０００ｍｇを有するカプセル、錠剤、もしくは坐剤で提供することができる。いくつかの実施形態では、救急処置を受けている患者は、長期投与を受けているもの（病院労働者または長期介護施設に入院している患者など）よりも多い用量を受ける。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤を、単一の機会に、または複数の機会に１回、例えば、数日間にわたって１日１回、または投与日に１日１回より多く（１日２回、１日３回、または１日５回までを含む）投与する。いくつかの実施形態では、製剤を、設定されたスケジュールに従って、例えば、１日１回、１週間に１回、または毎月１回、または患者が疾患または障害、例えば、本明細書に開示の疾患または障害の臨床的改善から再発したか、疾患または障害、例えば、本明細書に開示の疾患または障害の兆候または徴候を示した場合に断続的に投与する。他の実施形態では、製剤を、活動性の疾患または障害、例えば、本明細書に開示の疾患または障害のリスクがあるか、または疾患または障害を発症するリスクがあると診断されている（例えば、疾患の家族歴または個体によるイソトレチノイン使用歴を有する）個体に長期的に投与する。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）本開示の細菌組成物を、併用療法として他の薬剤（例えば、抗微生物剤またはプレバイオティクス）とともに投与する。いくつかの実施形態では、本開示の（例えば、本明細書に記載されるように製剤化することができる）細菌組成物は、他の薬剤（例えば、抗微生物剤またはプレバイオティクス）を伴わずに投与される。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される細菌組成物（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）は、他の薬剤とともに投与され、他の薬剤（例えば、抗微生物剤またはプレバイオティクス）は、例えば、細菌組成物の１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、または７日を超えて前に投与される。いくつかの実施形態では、（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）細菌組成物は、次いで、数日にわたって、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態では、他の薬剤（例えば、抗微生物剤またはプレバイオティクス）は、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、または７日を超えて投与され、続いて、本明細書に記載される細菌組成物が、数日にわたって、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、またはそれ以上の間投与される。いくつかの実施形態では、他の薬剤（例えば、抗微生物剤またはプレバイオティクス）が４日間にわたって投与され、続いて本明細書に記載される（例えば、本明細書に記載のように製剤化できる）細菌組成物が、１０日間に

わたって投与される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）細菌組成物は、ＨＳＣＴの前、ＨＳＣＴの後、またはＨＳＣＴ後、例えば、抗菌剤の投与後、及びそれらの組み合わせで投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される細菌組成物は、ＨＳＣＴの前、ＨＳＣＴの後、及びＨＳＣＴ後の、例えば、抗菌剤の投与後に投与される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）細菌組成物は、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、及び抗寄生虫薬を含む１つ以上の抗微生物剤との併用療法に含まれる。

【０１８５】

抗菌薬には、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、セファドロキシル、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、及びセフトビプロール）、フルオロキノロン系抗生物質（シプロ、レボフロキサシン、フロキサシン、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、カルベニシリン、バンコマイシン、及びメチシリン）、ならびに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）が含まれる。ある特定の態様では、抗菌薬は、バンコマイシンである。

【０１８６】

抗ウイルス薬には、アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アンプレナビル、アタザナビル、シドフォビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド、エトラビリン、ファムシクロビル、ホスカルネット、フォミビルセン、ガンシクロビル、インジナビル、イドクスウリジン、ラミブジン、ロピナビルマラビロック、ＭＫ－２０４８、ネルフィナビル、ネビラピン、ペンシクロビル、ラルテグラビル、リルピビリン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビルトリフルリジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビダラビン、イバシタビン、アマンタジン、オセルタミビル、リマンタジン、チプラナビル、ザルシタビン、ザナミビル、及びジドブジンが含まれる。

【０１８７】

抗真菌化合物の例には、限定ではないが、ポリエン系抗真菌薬、例えば、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、イミダゾール系抗真菌薬、例えば、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、トリアゾール系抗真菌薬、例えば、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、ボリコナゾール、テルコナゾール、及びアルバコナゾール、チアゾール系抗真菌薬、例えば、アバファンギン、アリルアミン系抗真菌薬、例えば、テルビナフィン、ナフチフィン、及びブテナフィン、ならびにエキノカンジン系抗真菌薬、例えば、アニデュラファンギン、カスポファンギン、及びミカファンギンが含まれる。抗真菌特性を有する他の化合物には、限定ではないが、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含まれる。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、（例えば、本明細書に記載のように製剤化することができる）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、免疫阻害薬、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、グルココルチコイド、エピネフリン、テオフィリン、クロモリンナトリウム、抗ロイコトリエン、鼻炎に対する抗コリン作用薬、抗コリン作用性鬱血除去薬、マスト細胞安定化薬、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の併用療法に含まれる。

【０１８９】

プレバイオティクスは、組成物及び／または胃腸内細菌叢の活動の両方において特異的な変化を可能にする選択的に発酵させた成分であり、処置される対象の幸福と健康に利益をもたらす。プレバイオティクスは、複雑な炭水化物、アミノ酸、ペプチド、または細菌組成物が良好な生存期間、適性、増強された生着、常在細菌もしくは原性共生生物もしくは病原体との増強された競合などの利益を得ることを可能にする他の栄養成分を含むことができる。プレバイオティクスには、限定ではないが、アミノ酸、ビオチン、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濃縮イヌリン、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が含まれる。

【０１９０】

対象を評価するために、有害事象または疾患の再発の兆候または徴候を処置後に、例えば、製剤の投与後約１日から約６ヶ月の範囲内に評価する。評価の１つの方法は、対象から糞便物質を取得すること、及び例えば、１６Ｓ　ｒＤＮＡまたはメタゲノムショットガンシーケンシング分析または当技術分野で公知の他の分析を使用して胃腸管に存在する微生物を評価することを含む。製剤中に存在する細菌種による胃腸管の占有、更には製剤中に存在しない共生微生物による増強を使用して、例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤに関連するＧＩ腸内菌共生バランス失調における改善、したがって有害事象のリスクの低下または有害事象の重症度の低下を示すことができる。

【０１９１】

本明細書に開示の種々の炎症性疾患（例えば、ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤ）を処置することに加えて、本出願人は、驚くべきことに、本明細書に開示の設計された組成物を、一般に炎症誘発性応答に関連しない疾患または障害を処置するためにも使用できることを発見した。そのような疾患または障害の非限定的例はがんである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の細菌組成物（例えば、設計された組成物）を、例えば、他の抗がん剤と組み合わせて投与する場合、特定のがんを処置するために使用することができる。いずれの特定の理論にも限定されることなく、本明細書に開示の組成物を、複数の生物学的経路を標的とする機能的特徴を有するように設計する。いくつかの実施形態では、上記機能的特徴は、炎症性疾患の処置に重要である。他の実施形態では、上記機能的特徴は、がんの処置に重要である。ある特定の実施形態では、上記機能的特徴は、炎症性疾患及びがんの両方の処置に重要である。炎症性疾患及びがんの両方の処置に重要であり得る機能的特徴の非限定的な例には、ＨＤＡＣ活性の阻害、短鎖脂肪酸の産生、中鎖脂肪酸の産生、トリプトファン代謝産物の産生、上皮関門完全性の保護、アポトーシスの阻害（例えば、移植前処置後に上皮関門完全性を回復することができる）、ＩＦＮ－γ処置した大腸オルガノイドに誘導された１つ以上の遺伝子（例えば、炎症性ケモカインシグナル伝達、ＮＦ－κＢシグナル伝達、ＴＮＦファミリーシグナル伝達、Ｉ型インターフェロンシグナル伝達、ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達、ＴＬＲシグナル伝達、リンパ球輸送、Ｔｈ１７細胞分化、Ｔｈ２分化、アポトーシス、インフラマソーム、自食、酸化ストレス、ＭＨＣクラスＩ及びＩＩ抗原提示、補体、ｍＴｏｒ、ＮＯＤ様受容体シグナル伝達、ＰＩ３Ｋシグナル伝達、またはそれらの組み合わせに関連するもの）を下方調節すること、ＩＬ－１８の産生、代謝産物（例えば、短鎖脂肪酸）または巨大分子によるヒトＣＤ８　Ｔ細胞の活性化、細菌抗原、巨大分子、及び代謝産物による樹状細胞などの抗原提示細胞の活性化、または結腸炎症の低減（例えば、結腸における免疫恒常性を促進することによる、ならびにＴｒｅｇの上方制御及びＴｈ１、Ｔｈ１７、及び活性化ヒトＣＤ８　Ｔ細胞など炎症性細胞集団を相殺することを介した）、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞における１つ以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を減少させ

ること、Ｔ細胞活性化及び／または機能に関連する１つ以上の遺伝子／タンパク質（例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γ）の発現を増加させること、腫瘍細胞を殺傷するヒトＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強すること、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を増強すること、あるいは遠位に位置する腫瘍へのヒトＣＤ８ Ｔ細胞の動員を可能にすることが含まれるが、これらに限定されない。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物を、がんの処置に使用される追加の治療薬と組み合わせて投与する。そのような追加の治療薬には、例えば、化学療法薬、小分子薬、または所与のがんに対する免疫応答を刺激する抗体が含まれ得る。場合によっては、治療用組成物は、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体を含むことができる。本開示の設計された組成物と組み合わせて使用することができる他の抗体の非限定的例には、抗ＯＸ４０（ＣＤ１３４、ＴＮＦＲＳＦ４、ＡＣＴ３５及び／またはＴＸＧＰ１Ｌとしても公知）抗体、抗ＣＤ１３７抗体、抗－ＬＡＧ－３抗体、または抗ＧＩＴＲ抗体が含まれる。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物は、抗がん剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体）と組み合わせて投与される場合、対象において腫瘍体積を減少させることができる。ある特定の実施形態では、腫瘍体積は、参照（例えば、投与前の対象または本明細書に開示の組成物が投与されなかった対応する対象における腫瘍体積）と比較して、対象において少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％減少する。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物は、抗がん剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体）と組み合わせて投与される場合、対象の腫瘍におけるＣＤ８ Ｔ細胞及び／またはＣＤ４Ｔ細胞（腫瘍浸潤リンパ球）のパーセンテージを上昇させることができる。いくつかの実施形態では、腫瘍におけるＣＤ８ Ｔ細胞及び／またはＣＤ４ Ｔ細胞のパーセンテージは、参照（例えば、投与前の対象または本明細書に開示の組成物が投与されなかった対応する対象における腫瘍中のＣＤ８ Ｔ細胞及び／またはＣＤ４ Ｔ細胞のパーセンテージ）と比較して、対象において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％上昇する。ＣＤ８ Ｔ細胞のパーセンテージにおける上昇の結果として、いくつかの実施形態では、腫瘍における制御性Ｔ細胞に対するＣＤ８ Ｔ細胞の比は、参照（例えば、投与前の対象または本明細書に開示の組成物が投与されなかった対応する対象における腫瘍中の制御性Ｔ細胞に対するＣＤ８ Ｔ細胞の比）と比較して、対象において少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％上昇する。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物は、抗がん剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体）と組み合わせて投与される場合、腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力を増強することができる。ある特定の実施形態では、腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力は、参照（例えば、投与前の対象または本明細書に開示される組成物を受けなかった対応する対象における腫瘍細胞を殺傷するＣＤ８＋Ｔ細胞の能力）と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少な

くとも約１００％、少なくとも約２００％、少なくとも約３００％、少なくとも約４００％、または少なくとも約５００％以上、上昇する。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物は、抗がん剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体）と組み合わせて投与される場合、対象におけるＴ細胞（例えば、腫瘍特異的ＣＤ８＋またはＣＤ４＋Ｔ細胞）の活性化及び／または機能を上昇させることができる。ある特定の実施形態では、Ｔ細胞（例えば、腫瘍特異的ＣＤ８＋またはＣＤ４＋Ｔ細胞）の活性化及び／または機能は、参照（例えば、投与前の対象または本明細書に開示の組成物を受けなかった対応する対象におけるＴ細胞の活性化及び／または機能）と比較して、少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約１００％、少なくとも約２００％、少なくとも約３００％、少なくとも約４００％、または少なくとも約５００％以上、上昇する。本明細書に記載されるように、Ｔ細胞（例えば、腫瘍特異的ＣＤ８＋またはＣＤ４＋Ｔ細胞）の活性化及び／または機能を決定する方法は当技術分野で公知であり、例えば、ＣＤ４５ＲＯ、ＣＤ６９、ＩＬ－２４、ＴＮＦ－α、パーフォリン、またはＩＦＮ－γのうちの１つ以上の発現を測定することによる。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の設計された組成物は、抗がん剤（例えば、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体）と組み合わせて投与される場合、Ｔ細胞（例えば、腫瘍特異的ＣＤ８＋またはＣＤ４＋Ｔ細胞）における１種以上の阻害性受容体（例えば、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ－３、またはＬＡＧ－３）の発現を減少させることができる。ある特定の実施形態では、１つ以上の阻害性受容体の発現は、参照（例えば、投与前の対象または本明細書に開示の組成物が投与されなかった対応する対象におけるＴ細胞の対応する阻害性受容体の発現）と比較して、対象において少なくとも約１０％、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％減少する。

【０１９８】

本開示で処置することができるがんの非限定的な例には、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、膠腫、胃腸癌、腎臓癌（例えば、明細胞癌）、卵巣癌、肝臓癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、前立腺癌（例えば、ホルモン抵抗性前立腺癌）、甲状腺癌、神経芽細胞腫、膵臓癌、神経膠芽腫（多形性神経膠芽腫）、子宮頸癌、胃癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、及び頭頸部癌（または癌腫）、胃癌、生殖細胞腫瘍、小児肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫、例えば、皮膚または眼内悪性黒色腫）、骨癌、皮膚癌、子宮癌、肛門領域の癌、睾丸癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児期の固形腫瘍、尿管癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、血管新生腫瘍、脊髄軸腫瘍、脳癌、脳幹膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、扁平上皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘導されるものを含む環境誘発癌、ウイルス関連癌またはウイルス起源の癌（例えば、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ関連または起源の腫瘍））、及び２つの主な血液細胞系、すなわち、骨髄系細胞系（顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージ及び肥満細胞を産生）またはリンパ細胞系（Ｂ、Ｔ、ＮＫ及び形質細胞を産生）のいずれかに由来する血液悪性病変、例えば、全ての種類の白血病、リンパ腫、及び骨髄腫、例えば、急性、慢性、リンパ球性及び／または骨髄性白血病、例えば、急性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、及び慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、未分化ＡＭＬ（ＭＯ）、骨髄芽球性白血病（Ｍｌ）、骨髄芽球性白血病（Ｍ２、細胞

成熟を伴う）、前骨髄球性白血病（Ｍ３またはＭ３関門ント［Ｍ３Ｖ］）、骨髄性単球性白血病（Ｍ４または好酸球増加を伴うＭ４関門ント［Ｍ４Ｅ］）、単球性白血病（Ｍ５）、赤白血病（Ｍ６）、巨核芽球性白血病（Ｍ７）、孤立性顆粒球肉腫、及び緑色腫、リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、Ｂ細胞血液悪性病変、例えば、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞様リンパ腫、単球様Ｂ細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、未分化（例えば、Ｋｉ１＋）大細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性Ｔ細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸管Ｔ細胞リンパ腫、原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫、Ｔリンパ芽球性、ならびにリンパ腫／白血病（Ｔ－Ｌｂｌｙ／Ｔ－ＡＬＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後リンパ増殖性障害、真性組織球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫（ＬＢＬ）、リンパ系の造血性腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性組織球性リンパ腫（ＤＨＬ）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＬＣ）（菌状息肉症またはセザリー症候群とも呼ばれる）、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症を伴うリンパ形質細胞様リンパ腫（ＬＰＬ）、骨髄腫、例えば、ＩｇＧ骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌性骨髄腫、くすぶり型骨髄腫（無症候性骨髄腫とも呼ばれる）、孤立性形質細胞腫、及び多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、ヘアリーセルリンパ腫、骨髄系の造血性腫瘍、線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉由来の腫瘍、精上皮腫、奇形癌、神経膠星状細胞腫、神経鞘腫を含む中枢及び末梢神経の腫瘍、線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉由来の腫瘍、及び骨肉腫、ならびに黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞性癌及び奇形癌を含む他の腫瘍、リンパ系の造血性腫瘍、例えば、限定ではないが、小細胞及び大脳様細胞型を含むＴ前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）などのＴ細胞障害を含むＴ細胞及びＢ細胞腫瘍、Ｔ細胞型の大顆粒リンパ球性白血病（ＬＧＬ）、ａ／ｄ　Ｔ－ＮＨＬ肝脾リンパ腫、末梢／胸腺後Ｔ細胞リンパ腫（多形性及び免疫芽細胞性サブタイプ）、血管中心性（鼻）Ｔ細胞リンパ腫、頭頸部癌、腎臓癌、直腸癌、甲状腺癌、急性骨髄性リンパ腫、更には上記がんの任意の組み合わせが含まれる。本明細書に記載の方法を転移癌、切除不能の難治性癌（例えば、先行の免疫療法に対して、例えば、遮断ＣＴＬＡ－４またはＰＤ－１抗体では難治性のがん）、及び／または再発性癌を処置するために使用することもできる。

【０１９９】

追加情報

本出願で使用する特定の用語は、次のとおりに定義される。追加の定義は、詳細な説明の全体を通して記載される。

【０２００】

用語「ａ」または「ａｎ」の実体は、その実体の１つまたは複数を指し、例えば、「ａｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ（ヌクレオチド配列）」は、１つまたは複数のヌクレオチド配列を表すと理解されることに留意されたい。したがって、用語「ａ」（または「ａｎ」）、「１つまたは複数」、及び「少なくとも１つ」は、本明細書において互換的に使用され得る。

【０２０１】

更に、「及び／または」は、本明細書で使用する場合、他のものを伴うか、または伴わずに、２つの特定の特徴または構成要素のそれぞれの具体的な開示として受け取られるべきである。したがって、本明細書で「Ａ及び／またはＢ」などの語句で使用する場合の「及び／または」という用語は、「Ａ及びＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）、及び「Ｂ」（単独）を含むことが意図される。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／またはＣ」などの用語で使用される「及び／または」という用語は、以下の態様のそれぞれを包含することを意図する：Ａ、Ｂ及びＣ；Ａ、ＢまたはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）、Ｂ（単独）、及びＣ（単独）。

【０２０２】
本明細書において「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という言葉で態様が記載されている場合は常に、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」及び／または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という用語で記載されている他の類似の態様も提供されることを理解されたい。
【０２０３】
別段に定義しない限り、本明細書において使用する全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関連する技術分野における当業者により一般に理解されるものと同一の意味を有する。
【０２０４】
単位、接頭辞、及び記号は、それらのＳｙｓｔｅｍｅ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ｄｅ　Ｕｎｉｔｅｓ（ＳＩ）で承認された形式で示される。数値範囲は範囲を定義する数を含む。別段に示さない限り、ヌクレオチド配列は５’から３’の方向で左から右に書かれている。アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの方向で左から右に書かれている。本明細書において提供する見出しは、本明細書全体を参照することにより得ることができる本開示の様々な態様を限定するものではない。したがって、すぐ下に定義されている用語は、本明細書全体を参照することにより、更に完全に定義される。
【０２０５】
本明細書で使用する場合、「おおよそ」または「約」という用語は、１つ以上の目的の値に適用される場合、記載された参照値に類似し、別段の定めがない限り、または文脈から別段明らかでない限り（かかる数が可能な値の１００％を超える場合を除く）、記載された参照値のいずれかの方向（大きいか小さいか）で、２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、またはそれより小さい範囲内に収まる値の範囲内の値を指す。「おおよそ」または「約」という用語が本明細書で特定の値に適用されるとき、「おおよそ」または「約」という用語を伴わない値もまた本明細書に開示される。
【０２０６】
本明細書に記載される場合、別段の定めがない限り、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、または整数範囲は、列挙された範囲内の任意の整数の値を含み、適切な場合、その分数（整数の１０分の１及び１００分の１など）を含むと理解されるべきである。
【０２０７】
本明細書に使用する場合、「移植片対宿主病」（ＧｖＨＤ）という用語は、移植（例えば、ＨＳＣＴ）後に、特に、移植された組織及び／または細胞（本明細書では「移植片」とも称される）が同種異系ドナーからである場合に、対象に頻繁に生じ得る炎症状態を指す。より具体的には、ＧｖＨＤは、移植片に存在するドナーの免疫細胞がレシピエントの組織／臓器を攻撃する時に生じ、未治療のままにしておくと、組織／臓器の最終的な破壊をもたらす。症状は、ＧｖＨＤのタイプによって異なり得る。ＧｖＨＤには主に２つのタイプ：（ｉ）急性ＧｖＨＤ及び（ｉｉ）慢性ＧｖＨＤがある。
【０２０８】
急性ＧｖＨＤは、典型的には、移植後最初の１００日以内に発症する。対照的に、慢性ＧｖＨＤは通常、よりゆっくりと（例えば、移植後少なくとも１００日）発生し、生涯にわたって持続し得る。急性ＧｖＨＤ（ａＧｖＨＤ）は、異なる臓器に影響を及ぼす炎症プロセスであり、移植後に斑状丘疹状皮疹（皮膚）、高ビリルビン血症及び黄疸（肝臓）、食欲不振、吐き気、及び嘔吐（上部ＧＩ）、ならびに水様または血性の下痢及び腹痛（下部ＧＩ）として臨床的に現れる（Ｎａｓｓｅｒｅｄｄｉｎｅ　２０１７）。ａＧｖＨＤの診断は、典型的には移植後最初の数週間以内の臨床的特徴及び組織生検に基づいている。急性ＧｖＨＤは、臨床的に病期分類され、下部及び上部ＧＩ、肝臓、及び皮膚の関与の程度に応じて、グレードＩからグレードＩＶまでの重症度でグレード分類される。Ｉｎｔｅ

ｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｍｕｌｔｉ－Ｃｅｎｔｅｒ Ｃｏｎｓｏｒｔｉｕｍ ｏｆ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｓｉｔｅｓは、ａＧｖＨＤの診断及び病期分類に関するデータ収集を標準化するコンセンサスガイドラインを開発している。これらのガイドラインは、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（ＮＩＨ）及びＣｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｂｌｏｏｄ ａｎｄ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（ＣＩＢＭＴＲ）によって推奨されている（Ｈａｒｒｉｓ ２０１６ａ；Ｓｈｏｅｍａｎｓ ２０１８）。慢性ＧｖＨＤは、線維症につながる進行性組織損傷及び自己免疫性膠原血管病に類似した症状を伴う感染症に対する感受性を特徴とする（Ｊａｇａｓｉａ ２０１５）。発症には、炎症、細胞媒介性免疫、体液性免疫、及び線維症が含まれ得る。これは、ＨＳＣＴとの時間的関係ではなく、その臨床的特徴によってａＧｖＨＤと区別される。ＣＩＢＭＴＲによって推奨された２０１４ ＮＩＨ慢性ＧｖＨＤコンセンサス基準ガイドラインは、臓器特異的スコアリング及び重症度グレード分類を定義した。加えて、ガイドラインは、少なくとも１つの診断徴候または１つの特有な徴候に加えて、関連する生検、臨床検査もしくは他の検査、医療専門家の評価、または同じもしくは他の臓器における放射線画像などの診断確認が、診断に要求されるという推奨を提供する（Ｊａｇａｓｉａ ２０１５、Ｓｃｈｏｅｍａｎｓ ２０１８）。

【０２０９】

いくつかの態様では、急性ＧｖＨＤは、肝臓、皮膚、粘膜、及び胃腸管を含むがこれらに限定されない、臓器及び組織への選択的損傷を特徴とすることができる。慢性ＧＶＨＤは、加えて、結合組織、外分泌腺、及び肺に損傷を引き起こし得る。急性ＧｖＨＤの症状には、限定されないが、皮膚炎、粘膜炎、肝炎、黄疸、腸炎が含まれ、下痢、吐き気、嘔吐、けいれん、腹痛、便中の血液、及びそれらの組み合わせにつながり得る。慢性ＧｖＨＤに関連する症状の非限定的な例としては、乾燥した眼または口、視覚変化、口腔内潰瘍、嚥下困難、歯周病及びう歯、脱毛、爪の喪失及び／または脆性、スパイシーまたは酸性食品に対する感受性、口腔痛、喘鳴または息切れなどの肺症状、筋肉／関節の痛みまたは脱力、疲労、赤色から紫色である皮膚発疹、皮膚変色、膣乾燥、食欲不振、体重減少、腹痛、及びそれらの組み合わせが挙げられる。別途示されない限り、ＧｖＨＤという用語は、急性及び慢性ＧｖＨＤの両方を指す。

【０２１０】

本明細書で使用する場合、「造血幹細胞」（ＨＳＣ）という用語は、骨髄（例えば、単球及びマクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、巨核球／血小板、樹状細胞、肥満細胞）、及びリンパ系（例えば、自然リンパ球、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫＴ細胞、ＮＫ細胞）を含む、全ての血液または免疫細胞の種類を生じさせ、多系統の造血分化の可能性及び持続的な自己再生活性を有する、多能性幹細胞のサブセットを指す。「幹細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、有糸分裂細胞の分裂を介してそれら自体を再生する能力を保持し、多様な範囲の特殊化した細胞型に分化することができる細胞を指す。

【０２１１】

本明細書で使用する場合、「造血幹細胞移植」（ＨＳＣＴ）という用語は、ドナーからレシピエントへの多能性造血幹細胞の移植を指す。「自己」ＨＳＣ移植において、幹細胞は、処置（例えば、化学療法または放射線療法）を必要とする対象から単離され、次いで処置後に対象に投与して戻される。したがって、自己ＨＳＣ移植の文脈において、「ドナー」及び「レシピエント」／「対象」という用語は、同じ個体を指す。「同質遺伝子」ＨＳＣ移植では、幹細胞が処置される対象の同一の双子から単離され、次いで処置（例えば、化学療法または放射線療法）後に対象に投与される。「同種異系」ＨＳＣ移植では、幹細胞が健常なドナー（例えば、同一でない双子または処置される対象に関連するか、または関連しない個体）から単離され、処置（例えば、化学療法または放射線療法）後に異なるレシピエント対象に投与される。かかる移植において、「ドナー」及び「対象」／「レシピエント」という用語は、異なる個体を指す。特に明記しない限り、ＨＳＣＴという用語は、任意の特定のタイプのＨＳＣＴに限定されない（例えば、自己ＨＳＣＴ、同質遺伝子ＨＳＣＴ、及び同種異系ＨＳＣＴを含む）。

【０２１２】
「クレード」という用語は、系統樹の統計的に有効なノードの下流にあるＯＴＵまたは系統樹のメンバーを指す。クレードは、系統樹の末端の葉のセットで構成されており、これは、別個の単系統進化単位であり、ある程度の配列類似性を共有している。
【０２１３】
「細菌叢」という用語は、動物対象、典型的にはヒトなどの哺乳動物の内部及びその上に（持続的または一時的に）発生する、微生物の生態学的群集を指し、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、ファージを含む）を含む。
【０２１４】
「マイクロバイオーム」という用語は、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）を含む）を含む、持続的及び一時的の両方で、人体内及び人体上に生存する微生物群集の遺伝物質を指し、「遺伝物質」には、ゲノムＤＮＡ、リボソームＲＮＡなどのＲＮＡ、エピゲノム、プラスミド、及び他の全てのタイプの遺伝子情報が含まれる。
【０２１５】
「生態学的ニッチ」または「ニッチ」という用語は、生物または生物群が占める生態学的空間を指す。ニッチは、生物または集団または複数の生物が、資源の分布、物理的パラメータ（例えば、宿主組織空間）、及び競争者（例えば、資源が豊富なときに、及び捕食者、寄生虫、及び病原体が不足しているときに増殖することにより）にどのように応答するか、ならびにそれらが転じて、それらの同じ要因をどのように改変するか（例えば、他の生物による資源へのアクセスを制限する、捕食者の食料源及び獲物の消費者として機能する）を説明する。
【０２１６】
「腸内菌共生バランス失調」という用語は、正常な多様性及び／または生態学的ネットワークの機能が崩壊している、粘膜または皮膚表面を含む、対象のＧＩ管または他の身体領域の細菌叢の状態を指す。この不健康な状態は、多様性の減少、１つまたは複数の病原体または病原菌の異常増殖、特定の遺伝的及び／または環境条件が対象に存在する場合にのみ疾患を引き起こすことができる共生生物、または宿主対象に本質的な機能をもはや提供せず、したがってもはや健康を促進しない生態学的微生物ネットワークへの移行が原因であり得る。
【０２１７】
本明細書で使用する場合、「操作的分類単位」「ＯＴＵ」（複数可）は系統樹の先端葉を指し、核酸配列、例えば、全ゲノムまたは特定遺伝子配列、及び種のレベルでこの核酸配列と配列同一性を共有する全ての配列により定義される。いくつかの実施形態では、特定遺伝子配列は、１６Ｓ ｒＤＮＡ配列、または１６Ｓ ｒＤＮＡ配列の一部であり得る。他の実施形態では、２つの実体の全ゲノムを配列決定し、比較する。別の実施形態では、選定領域、例えば、多遺伝子座配列タグ（ＭＬＳＴ）、特定遺伝子、または遺伝子のセットを遺伝的に比較することができる。１６Ｓの実施形態では、１６Ｓ全体または１６Ｓ ｒＤＮＡの可変領域、例えば、Ｖ４領域にわたって≧９７％の平均ヌクレオチド同一性を共有するＯＴＵは、同じＯＴＵとみなされる（例えば、Ｃｌａｅｓｓｏｎ Ｍ Ｊ，Ｗａｎｇ Ｑ，Ｏ’Ｓｕｌｌｉｖａｎ Ｏ，Ｇｒｅｅｎｅ－Ｄｉｎｉｚ Ｒ，Ｃｏｌｅ Ｊ Ｒ，Ｒｏｓ Ｒ Ｐ，ａｎｄ Ｏ’Ｔｏｏｌｅ Ｐ Ｗ．２０１０．Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｔｗｏ ｎｅｘｔ－ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ｆｏｒ ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ ｈｉｇｈｌｙ ｃｏｍｐｌｅｘ ｍｉｃｒｏｂｉｏｍｅ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ｕｓｉｎｇ ｔａｎｄｅｍ ｖａｒｉａｂｌｅ １６Ｓ ｒＲＮＡ ｇｅｎｅ ｒｅｇｉｏｎｓ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ３８：ｅ２００、Ｋｏｎｓｔａｎｔｉｎｉｄｉｓ Ｋ Ｔ，Ｒａｍｅｔｔｅ Ａ，ａｎｄ Ｔｉｅｄｊｅ Ｊ Ｍ．２００６．Ｔｈｅ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｓｐｅｃｉｅｓ ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｏｍｉｃ ｅｒａ．Ｐｈｉｌｏｓ Ｔｒａｎｓ Ｒ Ｓｏｃ Ｌｏｎｄ Ｂ Ｂｉｏｌ Ｓｃｉ ３６１：１９２９－１９４０を参照され

たい）。全ゲノムを含む実施形態では、≧９５％の平均ヌクレオチド同一性を共有するＭＬＳＴ、特異的遺伝子、または遺伝子ＯＴＵのセットは、同じＯＴＵとみなされる（例えば、Ａｃｈｔｍａｎ Ｍ，ａｎｄ Ｗａｇｎｅｒ Ｍ．２００８．Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｄｉｖｅｒｓｉｔｙ ａｎｄ ｔｈｅ ｇｅｎｅｔｉｃ ｎａｔｕｒｅ ｏｆ ｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｓｐｅｃｉｅｓ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．６：４３１－４４０、Ｋｏｎｓｔａｎｔｉｎｉｄｉｓ Ｋ Ｔ，Ｒａｍｅｔｔｅ Ａ，ａｎｄ Ｔｉｅｄｊｅ Ｊ Ｍ．２００６．Ｔｈｅ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｓｐｅｃｉｅｓ ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｏｍｉｃ ｅｒａ．Ｐｈｉｌｏｓ Ｔｒａｎｓ Ｒ Ｓｏｃ Ｌｏｎｄ Ｂ Ｂｉｏｌ Ｓｃｉ ３６１：１９２９－１９４０を参照されたい）。ＯＴＵは往々にして、生物間の配列を比較することにより定義される。一般的に、９５％未満の配列同一性を有する配列は、同一のＯＴＵの一部を構成するとはみなされない。場合によっては、ＯＴＵは、ヌクレオチドマーカー、遺伝子、及び／または一塩基多型（ＳＮＶ）の組み合わせにより特徴付けられる。場合によっては、参照される遺伝子は高度に保存された遺伝子（例えば、「ハウスキーピング」遺伝子）である。ＯＴＵを定義する機能は、前述の組み合わせであり得る。そのような特徴付けは、例えば、ＷＧＳデータまたは全ゲノム配列を使用する。

【０２１８】

本明細書で使用する場合、「系統樹」という用語は、定義された系統再構築アルゴリズム（例えば、節約、最尤法、またはベイジアン）のセットを使用して生成される、ある遺伝子配列から別の遺伝子配列への進化的関係のグラフィカル表現を指す。ツリー内のノードは、別個の祖先シーケンスを表し、いずれかのノードの信頼度は、分岐の不確実性を測定するブートストラップまたはベイズ事後確率によりもたらされる。

【０２１９】

本明細書に記載の細菌種の同定及び参照は、図／図面、表、及び配列表を含む、本開示を通して見出すことができる。分類名が特定の細菌について使用または参照される場合、細菌は既に異なる分類名（複数可）を有し得、当業者は、以前の分類名を識別し、本明細書に記載されるか、従来使用されているもの、または両方と関連付けるために利用可能なリソースを有することが理解される。かかるリソースには、限定されないが、Ｂｅｒｇｅｙ’ｓ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃｓ ｏｆ Ａｒｃｈｅａ ａｎｄ Ｂａｃｔｅｒｉａ（１ｓｔ Ｅｄ．）、Ｂｅｒｇｅｙ’ｓ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ Ｂａｃｔｅｒｉｏｌｏｇｙ（２ｎｄ Ｅｄ．）、ｏｎｌｉｎｅｌｉｂｒａｒｙ．ｗｉｌｅｙ．ｃｏｍ／ｄｏｉ／ｂｏｏｋ／１０．１００２／９７８１１１８９６０６０８で入手可能なオンライン版、及びｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｔａｘｏｎｏｍｙでオンライン利用可能なＮａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ＮＣＢＩ）データベースが含まれる。

【０２２０】

本明細書は、本明細書内で引用されている参考文献の教示に照らして最も完全に理解される。本明細書内の実施形態は、実施形態の例示を提供するものであり、範囲を限定すると解釈されるべきではない。当業者は、他の多くの実施形態が包含されることを容易に認識する。本開示において引用された全ての刊行物及び特許は、参照によりそれらの全てが本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれる資料が本明細書と矛盾するか、または一致しない場合、本明細書はそのような資料に優先する。本明細書におけるいずれの参考文献の引用も、そのような参考文献が先行技術であることを認めるものではない。

【０２２１】

本明細書において使用する場合、「対象」という用語は、ヒト、実験室動物（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、及びニワトリ）、ならびにペット（例えば、イヌ、ネコ、及びげっ歯類）を含む任意の動物対象を指す。

【０２２２】

宿主生物の「コロニー形成」には、細菌または他の微視的生物の非一時的な定住が含ま

れる。処置の場合、宿主は一般に、本明細書では「対象」、典型的にはヒトまたは他の哺乳類と称される。本明細書で使用する場合、病原性細菌による宿主対象の胃腸管（または任意の他の細菌叢ニッチ）の「コロニー形成の減少」は、胃腸管における病原体の滞留時間の減少、更には胃腸管内または胃腸管の管腔表面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、例えば生検サンプルにより実証することができるか、または減少は、例えば哺乳動物宿主の便中の病原体量を測定することにより間接的に測定することができる。

【０２２３】

２種以上の細菌の「組み合わせ」は、同一の物質もしくは生成物、または物理的に結合した生成物のいずれかにおける２つの細菌の物理的な共存在、更には２種の細菌の一過性の共投与または共局在を含む。

【０２２４】

「細胞傷害性」活性または細菌は、宿主細胞を殺傷する能力またはＣＤ８関連毒性を含む。「細胞増殖抑制」活性または細菌は、病原性細菌細胞などの細菌細胞の成長、代謝、及び／または増殖を、部分的または完全に阻害する能力を含む。

【０２２５】

「非可食性産物」を含まないということは、本明細書で提供する細菌組成物または他の物質が、ヒト対象への投与、例えば経口投与に適している製品中に、実質的な量の非可食性産物、例えば、非可食性であるか、有害であるか、さもなければ望ましくない産物または物質を含まないことを意味する。非可食性産物は往々にして、先行技術からの細菌の調製物において見出される。

【０２２６】

「生物学的に純粋な培養物」は、選択された生存可能な種のみが存在し、他の生存可能な微生物種が検出されない培地中での細菌の培養物である。

【０２２７】

核酸では、「実質的に相同」という用語は、２つの核酸またはその指定された配列が、最適にアライン及び比較された場合に、適切なヌクレオチドの挿入または欠失を伴ってヌクレオチドの少なくとも約８０％、少なくとも９０％～９５％、またはヌクレオチドの少なくとも約９８％～９９．５％で同一であることを示す。別法では、セグメントが選択的ハイブリダイゼーション条件下で鎖の相補体にハイブリダイズする場合に、実質的な相同性が存在する。

【０２２８】

ポリペプチドでは、「実質的に相同」という用語は、２つのポリペプチドまたはその指定された配列が、最適にアライン及び比較された場合に、適切なアミノ酸の挿入または欠失を伴ってアミノ酸の少なくとも約８０％、少なくとも９０％～９５％、またはアミノ酸の少なくとも約９８％～９９．５％で同一であることを示す。

【０２２９】

２つの配列間の同一性パーセントは、２つの配列の最適なアライメントのために導入する必要のあるギャップの数と各ギャップの長さを考慮して、配列によって共有される同一の位置の数の関数（すなわち、相同性パーセント＝同一の位置の数／位置全体の数×１００）である。２つの配列間の配列の比較及び同一性パーセントの決定は、以下の非限定的例に記載のとおり、数学的アルゴリズムを使用して実行することができる。

【０２３０】

２つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｏｒｌｄｗｉｄｅｗｅｂ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）のＧＡＰプログラムを使用し、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックスと４０、５０、６０、７０、または８０のギャップの重み付け及び１、２、３、４、５、または６の長さの重み付けを使用して決定することができる。２つのヌクレオチド配列またはアミノ酸配列間の同一性パーセントはまた、ＰＡＭ１２０重量残基表、１２のギャップ長ペナルティ、及び４のギャップペナルティを使用して、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれているＥ．Ｍｅｙｅ

ｒｓ ａｎｄ Ｗ．Ｍｉｌｌｅｒ（ＣＡＢＩＯＳ，４：１１－１７（１９８９））のアルゴリズムを使用して決定することができる。加えて、２つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｗｏｒｌｄｗｉｄｅｗｅｂ．ｇｃｇ．ｃｏｍで入手可能）のＧＡＰプログラムに組み込まれているＮｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．（４８）：４４４－４５３（１９７０））アルゴリズムを使用して、Ｂｌｏｓｓｕｍ ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックスのいずれかと、１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップの重み付け、及び１、２、３、４、５、または６の長さの重み付けを使用して決定することができる。

【０２３１】

本明細書に記載の核酸及びタンパク質配列を更に、例えば、関連する配列を同定するために公共データベースに対して検索を行うための「クエリ配列」として使用することができる。このような検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０のＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実行することができる。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索は、本明細書に記載の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るために、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２で実行することができる。ＢＬＡＳＴタンパク質検索は、本明細書に記載のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得るために、ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、ワード長＝３で実行することができる。比較の目的でギャップ付きのアライメントを得るために、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５（１７）：３３８９－３４０２に記載されているとおりに、ギャップ付きＢＬＡＳＴを利用することができる。ＢＬＡＳＴ及びギャップ付きＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合には、それぞれのプログラム（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトのパラメータを使用することができる。ｗｏｒｌｄｗｉｄｅｗｅｂ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい。当技術分野で公知の同一性を決定する他の方法を使用することができる。

【０２３２】

「患者」という用語は、予防的または治療的処置のいずれかを受けるヒト及び他の哺乳動物対象を含む。

【０２３３】

本明細書で使用する場合、「ｕｇ」及び「ｕＭ」という用語は、それぞれ「μｇ」及び「μＭ」と互換的に使用される。

【０２３４】

本明細書に記載の様々な態様は、本明細書を通じて更に詳細に説明される。

【０２３５】

別段の指示がない限り、特許請求の範囲を含む本明細書で使用される成分の量、反応条件等を表す全ての数値は、「約」という用語によって全ての場合において修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、別段の反対が示されない限り、数値パラメータは近似値であり、取得しようとする所望の特性に応じて変化することができる。最低でも、特許請求の範囲に対する均等の原則の適用を限定することを企図しないように、各数値パラメータは、有効数字の桁数及び通常の四捨五入アプローチに照らして解釈されるべきである。

【０２３６】

表Ａは、本明細書に記載される株について「ＳＴＲ」指定、各ＳＴＲの１６Ｓ ｒＲＮＡをコードする１６Ｓ ｒＤＮＡ配列の配列番号、及び各配列番号について１６Ｓ ｒＤＮＡ配列と高い配列同一性を共有する種または株の名称の参照を示す。

【表１－１】

表Ａ．配列番号、ＳＴＲ指定、及び関連する種

配列番号	STR	種
配列番号 1	STR00005.1	Collinsella_aerofaciens_strain_JCM_10188_16S_ribosomal_RNA
配列番号 2	STR00003.1	Bacteroides_uniformis_strain_JCM_5828_16S_ribosomal_RNA
配列番号 3	STR00044.1	Ruminococcus_lactaris_ATCC_29176_16S_ribosomal_RNA
配列番号 4	STR00043.1	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 5	STR00053	Bifidobacterium_longum_strain_KCTC_3128_16S_ribosomal_RNA
配列番号 6	STR00059.1	Butyricimonas_faecihominis_strain_180-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 7	STR00060.1	[Clostridium]_spiroforme_strain_JCM_1432_16S_ribosomal_RNA
配列番号 8	STR00061.1	Bacteroides_caccae_strain_JCM_9498_16S_ribosomal_RNA
配列番号 9	STR00062.1	Alistipes_finegoldii_strain_AHN_2437_16S_ribosomal_RNA
配列番号 10	STR00066.1	Lactonifactor_longoviformis_strain_ED-Mt61/PYG-s6_16S_ribosomal_RNA
配列番号 11	STR00067.1	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 12	STR00065	Drancourtella_massiliensis_strain_GD1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 13	STR00069	Faecalicatena_orotica_strain_JCM_1429_16S_ribosomal_RNA
配列番号 14	STR00068.1	Parabacteroides_distasonis_strain_JCM_5825_16S_ribosomal_RNA
配列番号 15	STR00070.1	Oscillibacter_ruminantium_GH1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 16	STR00071.1	Akkermansia_muciniphila_strain_ATCC_BAA-835_16S_ribosomal_RNA
配列番号 17	STR00007.1	Bacteroides_koreensis_strain_YS-aM39_16S_ribosomal_RNA
配列番号 18	STR00072	Clostridium_disporicum_strain_DS1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 19	STR00075.3	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 20	STR00077.1	Terrisporobacter_mayombei_strain_SFC-5_16S_ribosomal_RNA
配列番号 21	STR00076.5	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 22	STR00078.1	Roseburia_intestinalis_L1-82_16S_ribosomal_RNA
配列番号 23	STR00079.1	Lachnospira_pectinoschiza_strain_150-1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 24	STR00080.1	[Eubacterium]_rectale_ATCC_33656_16S_ribosomal_RNA
配列番号 25	STR00082.1	Roseburia_intestinalis_L1-82_16S_ribosomal_RNA
配列番号 26	STR00085.1	Lactonifactor_longoviformis_strain_ED-Mt61/PYG-s6_16S_ribosomal_RNA
配列番号 27	STR00086	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 28	STR00089.1	Terrisporobacter_petrolearius_strain_LAM0A37_16S_ribosomal_RNA
配列番号 29	STR00090	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 30	STR00091.1	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 31	STR00092.6	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA

【表１－２】

配列番号	STR	種
配列番号 32	STR00094.1	Romboutsia_timonensis_strain_DR1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 33	STR00098.1	Robinsoniella_peoriensis_strain_PPC31_16S_ribosomal_RNA
配列番号 34	STR00093.1	Anaeromassilibacillus_senegalensis_strain_mt9_16S_ribosomal_RNA
配列番号 35	STR00096.5	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 36	STR00097.3	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 37	STR00100.1	Bacteroides_vulgatus_ATCC_8482_16S_ribosomal_RNA
配列番号 38	STR00099.1	Clostridium_subterminale_strain_JCM_1417_16S_ribosomal_RNA
配列番号 39	STR00101.1	Blautia_coccoides_strain_JCM_1395_16S_ribosomal_RNA
配列番号 40	STR00108.1	[Clostridium]_symbiosum_strain_ATCC_14940_16S_ribosomal_RNA
配列番号 41	STR00106.1	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 42	STR00105.7	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 43	STR00104.1	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 44	STR00107.5	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 45	STR00109.1	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 46	STR00111.1	[Clostridium]_lavalense_strain_CCRI-9842_16S_ribosomal_RNA
配列番号 47	STR00112.1	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 48	STR00116.1	[Ruminococcus]_gnavus_ATCC_29149_16S_ribosomal_RNA
配列番号 49	STR00115.1	Blautia_producta_ATCC_27340_=_DSM_2950_strain_JCM_1471_16S_ribosomal_RNA
配列番号 50	STR00113.1	Barnesiella_intestinihominis_YIT_11860_16S_ribosomal_RNA
配列番号 51	STR00114.1	Bacteroides_salyersiae_strain_JCM_12988_16S_ribosomal_RNA
配列番号 52	STR00118.1	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 53	STR00121.1	Anaerostipes_caccae_strain_L1-92_16S_ribosomal_RNA
配列番号 54	STR00120.1	Bifidobacterium_longum_subsp._suillum_strain_Su_851_16S_ribosomal_RNA
配列番号 55	STR00125	Bacteroides_kribbi_strain_R2F3-3-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 56	STR00124.1	Bacteroides_uniformis_strain_JCM_5828_16S_ribosomal_RNA
配列番号 57	STR00126.1	Bacteroides_vulgatus_ATCC_8482_16S_ribosomal_RNA
配列番号 58	STR00123.1	Lactobacillus_fermentum_strain_CIP_102980_16S_ribosomal_RNA
配列番号 59	STR00117.1	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 60	STR00129.1	Coprococcus_eutactus_strain_ATCC_27759_16S_ribosomal_RNA
配列番号 61	STR00127.1	[Ruminococcus]_torques_strain_VPI_B2-51_16S_ribosomal_RNA
配列番号 62	STR00128.1	[Ruminococcus]_gnavus_ATCC_29149_16S_ribosomal_RNA
配列番号 63	STR00131.1	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 64	STR00041.1	Tyzzerella_nexilis_DSM_1787_16S_ribosomal_RNA
配列番号 65	STR00030.1	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA

【表１－３】

配列番号	STR	種
配列番号 66	STR00037.1	Paraclostridium_bifermentans_strain_JCM_1386_16S_ribosomal_RNA
配列番号 67	STR00018.1	Bacteroides_uniformis_strain_JCM_5828_16S_ribosomal_RNA
配列番号 68	STR00017	Bifidobacterium_stercoris_JCM_15918_strain_Eg1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 69	STR00039.1	[Ruminococcus]_gnavus_ATCC_29149_16S_ribosomal_RNA
配列番号 70	STR00021.1	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 71	STR00035.1	Bacteroides_xylanisolvens_XB1A_16S_ribosomal_RNA
配列番号 72	STR00023	[Clostridium]_symbiosum_strain_ATCC_14940_16S_ribosomal_RNA
配列番号 73	STR00020.1	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 74	STR00031.1	Bacteroides_intestinalis_strain_341_16S_ribosomal_RNA
配列番号 75	STR00042	Absiella_dolichum_strain_JCM_10413_16S_ribosomal_RNA
配列番号 76	STR00038.1	Bacteroides_eggerthii_strain_JCM_12986_16S_ribosomal_RNA
配列番号 77	STR00024.1	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 78	STR00033.1	Holdemania_filiformis_strain_J1-31B-1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 79	STR00013.1	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 80	STR00022.5	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 81	STR00027	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 82	STR00036.1	Bacteroides_faecis_MAJ27_16S_ribosomal_RNA
配列番号 83	STR00019	[Clostridium]_hylemonae_strain_TN-272_16S_ribosomal_RNA
配列番号 84	STR00034.1	[Clostridium]_bolteae_strain_16351_16S_ribosomal_RNA
配列番号 85	STR00012.5	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 86	STR00045.1	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 87	STR00047.1	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 88	STR00002.1	Coprococcus_comes_ATCC_27758_16S_ribosomal_RNA
配列番号 89	STR00052.1	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 90	STR00056.1	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 91	STR00048.1	[Clostridium]_glycyrrhizinilyticum_strain_ZM35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 92	STR00046.1	Longicatena_caecimuris_strain_PG-426-CC-2_16S_ribosomal_RNA
配列番号 93	STR00049	Eggerthella_lenta_strain_DSM_2243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 94	STR00051.1	[Clostridium]_spiroforme_strain_JCM_1432_16S_ribosomal_RNA
配列番号 95	STR00001.1	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 96	STR00054.1	Clostridium_tertium_strain_795_16S_ribosomal_RNA
配列番号 97	STR00134.1	Blautia_hydrogenotrophica_strain_S5a36_16S_ribosomal_RNA

【表１－４】

配列番号	STR	種
配列番号 98	STR00133	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 99	STR00132.5	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 100	STR00135.1	Holdemania_massiliensis_AP2_16S_ribosomal_RNA
配列番号 101	STR00136.1	Bacteroides_eggerthii_strain_JCM_12986_16S_ribosomal_RNA
配列番号 102	STR00032.1	Gemmiger_formicilis_strain_X2-56_16S_ribosomal_RNA
配列番号 103	STR00137	Bifidobacterium_dentium_strain_B764_16S_ribosomal_RNA
配列番号 104	STR00143.6	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 105	STR00139.4	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 106	STR00016	Clostridium_butyricum_strain_JCM_1391_16S_ribosomal_RNA
配列番号 107	STR00014	Ruminococcus_faecis_JCM_15917_strain_Eg2_16S_ribosomal_RNA
配列番号 108	STR00059	Butyricimonas_faecihominis_strain_180-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 109	STR00085	Lactonifactor_longoviformis_strain_ED-Mt61/PYG-s6_16S_ribosomal_RNA
配列番号 110	STR00005	Collinsella_aerofaciens_strain_JCM_10188_16S_ribosomal_RNA
配列番号 111	STR00101	Blautia_coccoides_strain_JCM_1395_16S_ribosomal_RNA
配列番号 112	STR00006	Shigella_flexneri_strain_ATCC_29903_16S_ribosomal_RNA
配列番号 113	STR00011	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 114	STR00077	Terrisporobacter_mayombei_strain_SFC-5_16S_ribosomal_RNA
配列番号 115	STR00091	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 116	STR00067	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 117	STR00079	Lachnospira_pectinoschiza_strain_150-1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 118	STR00089	Terrisporobacter_petrolearius_strain_LAM0A37_16S_ribosomal_RNA
配列番号 119	STR00068	Parabacteroides_distasonis_strain_JCM_5825_16S_ribosomal_RNA
配列番号 120	STR00043	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 121	STR00070	Oscillibacter_ruminantium_GH1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 122	STR00044	Ruminococcus_lactaris_ATCC_29176_16S_ribosomal_RNA
配列番号 123	STR00080	[Eubacterium]_rectale_ATCC_33656_16S_ribosomal_RNA
配列番号 124	STR00099	Clostridium_subterminale_strain_JCM_1417_16S_ribosomal_RNA
配列番号 125	STR00063	Ruthenibacterium_lactatiformans_strain_585-1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 126	STR00066	Lactonifactor_longoviformis_strain_ED-Mt61/PYG-s6_16S_ribosomal_RNA
配列番号 127	STR00102	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 128	STR00060	[Clostridium]_spiroforme_strain_JCM_1432_16S_ribosomal_RNA
配列番号 129	STR00062	Alistipes_finegoldii_strain_AHN_2437_16S_ribosomal_RNA
配列番号 130	STR00003	Bacteroides_uniformis_strain_JCM_5828_16S_ribosomal_RNA
配列番号 131	STR00061	Bacteroides_caccae_strain_JCM_9498_16S_ribosomal_RNA

【表１－５】

配列番号	STR	種
配列番号 132	STR00071	Akkermansia_muciniphila_strain_ATCC_BAA-835_16S_ribosomal_RNA
配列番号 133	STR00007	Bacteroides_koreensis_strain_YS-aM39_16S_ribosomal_RNA
配列番号 134	STR00073	Ruminococcus_albus_strain_JCM_14654_16S_ribosomal_RNA
配列番号 135	STR00078	Roseburia_intestinalis_L1-82_16S_ribosomal_RNA
配列番号 136	STR00126	Bacteroides_vulgatus_ATCC_8482_16S_ribosomal_RNA
配列番号 137	STR00018	Bacteroides_uniformis_strain_JCM_5828_16S_ribosomal_RNA
配列番号 138	STR00054	Clostridium_tertium_strain_795_16S_ribosomal_RNA
配列番号 139	STR00038	Bacteroides_eggerthii_strain_JCM_12986_16S_ribosomal_RNA
配列番号 140	STR00030	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 141	STR00055	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 142	STR00039	[Ruminococcus]_gnavus_ATCC_29149_16S_ribosomal_RNA
配列番号 143	STR00047	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 144	STR00026	Faecalibacterium_prausnitzii_strain_ATCC_27768_16S_ribosomal_RNA
配列番号 145	STR00136	Bacteroides_eggerthii_strain_JCM_12986_16S_ribosomal_RNA
配列番号 146	STR00020	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 147	STR00002	Coprococcus_comes_ATCC_27758_16S_ribosomal_RNA
配列番号 148	STR00013	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 149	STR00021	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 150	STR00034	[Clostridium]_bolteae_strain_16351_16S_ribosomal_RNA
配列番号 151	STR00134	Blautia_hydrogenotrophica_strain_S5a36_16S_ribosomal_RNA
配列番号 152	STR00040	Ruminococcus_bromii_strain_ATCC_27255_16S_ribosomal_RNA
配列番号 153	STR00057	Longibaculum_muris_strain_MT10-315-CC-1.2-2_16S_ribosomal_RNA
配列番号 154	STR00024	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 155	STR00031	Bacteroides_intestinalis_strain_341_16S_ribosomal_RNA
配列番号 156	STR00050	[Eubacterium]_rectale_ATCC_33656_16S_ribosomal_RNA
配列番号 157	STR00001	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 158	STR00048	[Clostridium]_glycyrrhizinilyticum_strain_ZM35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 159	STR00035	Bacteroides_xylanisolvens_XB1A_16S_ribosomal_RNA
配列番号 160	STR00052	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 161	STR00046	Longicatena_caecimuris_strain_PG-426-CC-2_16S_ribosomal_RNA
配列番号 162	STR00132.4	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA

【表１－６】

配列番号	STR	種
配列番号 163	STR00058	Agathobaculum_desmolans_strain_ATCC_43058_16S_ribosomal_RNA
配列番号 164	STR00120	Bifidobacterium_longum_subsp._suillum_strain_Su_851_16S_ribosomal_RNA
配列番号 165	STR00045	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 166	STR00025.5	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 167	STR00116	[Ruminococcus]_gnavus_ATCC_29149_16S_ribosomal_RNA
配列番号 168	STR00128	[Ruminococcus]_gnavus_ATCC_29149_16S_ribosomal_RNA
配列番号 169	STR00051	[Clostridium]_spiroforme_strain_JCM_1432_16S_ribosomal_RNA
配列番号 170	STR00037	Paraclostridium_bifermentans_strain_JCM_1386_16S_ribosomal_RNA
配列番号 171	STR00056	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 172	STR00036	Bacteroides_faecis_MAJ27_16S_ribosomal_RNA
配列番号 173	STR00135	Holdemania_massiliensis_AP2_16S_ribosomal_RNA
配列番号 174	STR00124	Bacteroides_uniformis_strain_JCM_5828_16S_ribosomal_RNA
配列番号 175	STR00041	Tyzzerella_nexilis_DSM_1787_16S_ribosomal_RNA
配列番号 176	STR00121	Anaerostipes_caccae_strain_L1-92_16S_ribosomal_RNA
配列番号 177	STR00131	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 178	STR00093	Anaeromassilibacillus_senegalensis_strain_mt9_16S_ribosomal_RNA
配列番号 179	STR00100	Bacteroides_vulgatus_ATCC_8482_16S_ribosomal_RNA
配列番号 180	STR00127	[Ruminococcus]_torques_strain_VPI_B2-51_16S_ribosomal_RNA
配列番号 181	STR00082	Roseburia_intestinalis_L1-82_16S_ribosomal_RNA
配列番号 182	STR00123	Lactobacillus_fermentum_strain_CIP_102980_16S_ribosomal_RNA
配列番号 183	STR00092.5	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 184	STR00098	Robinsoniella_peoriensis_strain_PPC31_16S_ribosomal_RNA
配列番号 185	STR00104	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 186	STR00114	Bacteroides_salyersiae_strain_JCM_12988_16S_ribosomal_RNA
配列番号 187	STR00109	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 188	STR00129	Coprococcus_eutactus_strain_ATCC_27759_16S_ribosomal_RNA
配列番号 189	STR00111	[Clostridium]_lavalense_strain_CCRI-9842_16S_ribosomal_RNA
配列番号 190	STR00108	[Clostridium]_symbiosum_strain_ATCC_14940_16S_ribosomal_RNA
配列番号 191	STR00119	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 192	STR00113	Barnesiella_intestinihominis_YIT_11860_16S_ribosomal_RNA
配列番号 193	STR00097.4	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA

【表１－７】

配列番号	STR	種
配列番号 194	STR00112	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 195	STR00118	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 196	STR00122	Bacteroides_intestinalis_strain_341_16S_ribosomal_RNA
配列番号 197	STR00105.6	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 198	STR00094	Romboutsia_timonensis_strain_DR1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 199	STR00106	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 200	STR00084	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 201	STR00115	Blautia_producta_ATCC_27340_=_DSM_2950_strain_JCM_1471_16S_ribosomal_RNA
配列番号 202	STR00117	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 203	STR00138	Peptostreptococcus_stomatis_strain_W2278_16S_ribosomal_RNA
配列番号 204	STR00032	Gemmiger_formicilis_strain_X2-56_16S_ribosomal_RNA
配列番号 205	STR00081.3	Anaerotruncus_colihominis_strain_WAL_14565_16S_ribosomal_RNA
配列番号 206	STR00033	Holdemania_filiformis_strain_J1-31B-1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 207	STR00142	Anaerofustis_stercorihominis_strain_WAL_14563_16S_ribosomal_RNA
配列番号 208	STR00140	Blautia_luti_DSM_14534_16S_ribosomal_RNA
配列番号 209	STR00004	Parabacteroides_merdae_strain_JCM_9497_16S_ribosomal_RNA
配列番号 210	STR00141	[Clostridium]_lavalense_strain_CCRI-9842_16S_ribosomal_RNA
配列番号 211	STR00008	Clostridium_tertium_strain_795_16S_ribosomal_RNA
配列番号 212	STR00009	Clostridium_disporicum_strain_DS1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 213	STR00064	Harryflintia_acetispora_strain_V20-281a_16S_ribosomal_RNA
配列番号 214	STR00028	Paraclostridium_bifermentans_strain_JCM_1386_16S_ribosomal_RNA
配列番号 215	STR00083.5	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 216	STR00130	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 217	STR00090.1	Cellulosilyticum_lentocellum_DSM_5427_16S_ribosomal_RNA
配列番号 218	STR00065.1	Drancourtella_massiliensis_strain_GD1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 219	STR00072.1	Clostridium_disporicum_strain_DS1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 220	STR00110	Paeniclostridium_sordellii_strain_JCM_3814_16S_ribosomal_RNA
配列番号 221	STR00019.1	[Clostridium]_hylemonae_strain_TN-272_16S_ribosomal_RNA
配列番号 222	STR00010.7	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 223	STR00053.1	Bifidobacterium_longum_strain_KCTC_3128_16S_ribosomal_RNA
配列番号 224	STR00029	Alistipes_shahii_WAL_8301_16S_ribosomal_RNA
配列番号 225	STR00023.1	[Clostridium]_symbiosum_strain_ATCC_14940_16S_ribosomal_RNA
配列番号 226	STR00075.4	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA

【表１－８】

配列番号	STR	種
配列番号 227	STR00074	Roseburia_inulinivorans_DSM_16841_strain_A2-194_16S_ribosomal_RNA
配列番号 228	STR00103	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 229	STR00086.1	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 230	STR00049.1	Eggerthella_lenta_strain_DSM_2243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 231	STR00012.6	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 232	STR00015	Terrisporobacter_petrolearius_strain_LAM0A37_16S_ribosomal_RNA
配列番号 233	STR00076.6	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 234	STR00087	Faecalicatena_contorta_strain_DSM_3982_16S_ribosomal_RNA
配列番号 235	STR00096.6	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 236	STR00095	Intestinimonas_butyriciproducens_strain_SRB-521-5-I_16S_ribosomal_RNA
配列番号 237	STR00088.1	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 238	STR00088	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 239	STR00088.2	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 240	STR00088.3	Turicibacter_sanguinis_strain_MOL361_16S_ribosomal_RNA
配列番号 241	STR00010	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 242	STR00010.1	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 243	STR00010.2	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 244	STR00010.3	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 245	STR00010.4	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 246	STR00010.5	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 247	STR00010.8	Blautia_wexlerae_DSM_19850_16S_ribosomal_RNA
配列番号 248	STR00012	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 249	STR00012.1	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 250	STR00012.2	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 251	STR00012.3	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 252	STR00012.4	[Clostridium]_innocuum_strain_B-3_16S_ribosomal_RNA
配列番号 253	STR00022	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 254	STR00022.1	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 255	STR00022.2	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 256	STR00022.3	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 257	STR00022.4	[Clostridium]_bolteae_strain_JCM_12243_16S_ribosomal_RNA
配列番号 258	STR00025	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 259	STR00025.1	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 260	STR00025.2	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 261	STR00025.3	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA

【表１－９】

配列番号	STR	種
配列番号 262	STR00025.4	Eubacterium_callanderi_strain_DSM_3662_16S_ribosomal_RNA
配列番号 263	STR00075	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 264	STR00075.1	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 265	STR00075.2	Flavonifractor_plautii_strain_265_16S_ribosomal_RNA
配列番号 266	STR00076	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 267	STR00076.1	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 268	STR00076.2	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 269	STR00076.3	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 270	STR00076.4	Blautia_hominis_strain_KB1_16S_ribosomal_RNA
配列番号 271	STR00081	Anaerotruncus_colihominis_strain_WAL_14565_16S_ribosomal_RNA
配列番号 272	STR00081.1	Anaerotruncus_colihominis_strain_WAL_14565_16S_ribosomal_RNA
配列番号 273	STR00081.2	Anaerotruncus_colihominis_strain_WAL_14565_16S_ribosomal_RNA
配列番号 274	STR00083	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 275	STR00083.1	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 276	STR00083.2	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 277	STR00083.3	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 278	STR00083.4	Murimonas_intestini_strain_SRB-530-5-H_16S_ribosomal_RNA
配列番号 279	STR00092	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 280	STR00092.1	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 281	STR00092.2	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 282	STR00092.3	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 283	STR00092.4	Erysipelatoclostridium_ramosum_strain_JCM_1298_16S_ribosomal_RNA
配列番号 284	STR00096	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 285	STR00096.1	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 286	STR00096.2	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 287	STR00096.3	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 288	STR00096.4	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 289	STR00097.5	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 290	STR00097.1	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 291	STR00097.2	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 292	STR00105	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 293	STR00105.2	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA

【表１－１０】

配列番号	STR	種
配列番号 294	STR00132	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 295	STR00132.1	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 296	STR00105.4	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 297	STR00105.5	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 298	STR00107	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 299	STR00107.1	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 300	STR00107.2	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 301	STR00107.3	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 302	STR00107.4	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 303	STR00132.8	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 304	STR00132.2	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 305	STR00132.3	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 306	STR00132.6	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 307	STR00139	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 308	STR00139.1	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 309	STR00096.8	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 310	STR00096.9	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 311	STR00139.2	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 312	STR00096.7	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 313	STR00096.10	Faecalicatena_orotica_strain_DSM_1287_16S_ribosomal_RNA
配列番号 314	STR00097.6	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 315	STR00097	Emergencia_timonensis_strain_SN18_16S_ribosomal_RNA
配列番号 316	STR00105.9	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 317	STR00105.1	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 318	STR00105.10	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 319	STR00105.3	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 320	STR00105.11	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 321	STR00105.8	Dorea_longicatena_strain_111-35_16S_ribosomal_RNA
配列番号 322	STR00107.6	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 323	STR00107.7	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 324	STR00107.8	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 325	STR00107.9	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA
配列番号 326	STR00107.10	[Clostridium]_aldenense_strain_RMA_9741_16S_ribosomal_RNA

【表１－１１】

配列番号	STR	種
配列番号 327	STR00132.9	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 328	STR00132.11	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 329	STR00132.10	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 330	STR00132.7	Eisenbergiella_tayi_strain_B086562_16S_ribosomal_RNA
配列番号 331	STR00139.3	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 332	STR00132.12	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 333	STR00139.7	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 334	STR00139.5	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 335	STR00139.6	[Clostridium]_scindens_strain_ATCC_35704_16S_ribosomal_RNA
配列番号 336	STR00143	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 337	STR00143.1	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 338	STR00143.2	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 339	STR00143.3	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 340	STR00143.4	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 341	STR00143.5	Blautia_obeum_ATCC_29174_16S_ribosomal_RNA
配列番号 342	STR00144	Escherichia fergusonii ATCC 35469 16S ribosomal RNA
配列番号 343	STR00145	Bifidobacterium dentiumSTRain B764 16S ribosomal RNA
配列番号 344	STR00146	Streptococcus parasanguinis ATCC 15912 16S ribosomal RNA
配列番号 345	STR00147	[Clostridium] spiroforme DSM 1552 16S ribosomal RNA
配列番号 346	STR00148	Roseburia hominis A2-183 16S ribosomal RNA
配列番号 347	STR00149	Holdemania filiformisSTRain J1-31B-1 16S ribosomal RNA
配列番号 348	STR00150	[Clostridium] symbiosumSTRain ATCC 14940 16S ribosomal RNA
配列番号 349	STR00151	Oscillibacter valericigenesSTRain Sjm18-20 16S ribosomal RNA
配列番号 350	STR00152	Emergencia timonensisSTRain SN18 16S ribosomal RNA
配列番号 351	STR00153	[Clostridium] leptumSTRain DSM 753 16S ribosomal RNA
配列番号 352	STR00154	Flavonifractor plautiiSTRain 265 16S ribosomal RNA

【０２３７】

実施形態

実施形態１．精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、配列番号１～３４１に示される１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％同一である１６Ｓ　ｒＤＮＡ配列を有する１種以上の細菌を含む、前記組成物。

【０２３８】

実施形態２．精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｍａｌｔｏｓｉｖｏｒａｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ａｌｄｅｎｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｏｌｔｅａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚｉｎｉｌｙｔｉｃｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｈｙｌｅｍｏｎａｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｉｎｎｏｃｕｕｍ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｌａｖａｌｅｎｓｅ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｓｃｉｎｄｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｓｐｉｒｏｆｏ

rme、Clostridium symbiosum、Eubacterium rectale、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus torques、Absiella dolichum、Agathobaculum desmolans、Akkermansia muciniphila、Alistipes finegoldii、Alistipes shahii、Anaerofustis stercorihominis、Anaeromassilibacillus senegalensis、Anaerostipes caccae、Anaerotruncus colihominis、Bacteroides caccae、Faecalibacterium prausnitzii、Faecalicatena contorta、Faecalicatena orotica、Flavonifractor plautii、Gemmiger formicilis、Harryflintia acetispora、Holdemania filiformis、Holdemania massiliensis、Intestinimonas butyriciproducens、Lachnospira pectinoschiza、Lachnospiraceae bacterium 5 1 57FAA、Lactobacillus fermentum、Lactonifactor longoviformis、Longibaculum muris、Longicatena caecimuris、Murimonas intestini、Oscillibacter ruminantium、Bacteroides eggerthii、Bacteroides faecis、Bacteroides intestinalis、Bacteroides koreensis、Bacteroides kribbi、Bacteroides salyersiae、Bacteroides uniformis、Bacteroides vulgatus、Bacteroides xylanisolvens、Barnesiella intestinihominis、Bifidobacterium dentium、Bifidobacterium longum、Bifidobacterium stercoris、Blautia coccoides、Blautia hominis、Blautia hydrogenotrophica、Blautia luti、Blautia obeum、Blautia producta、Blautia wexlerae、Butyricimonas faecihominis、Cellulosilyticum lentocellum、Clostridium butyricum、Ruthenibacterium lactatiformans、Sellimonas intestinalis、Shigella flexneri、Terrisporobacter mayombei、Terrisporobacter petrolearius、Turicibacter sanguinis、Tyzzerella nexilis、Clostridium disporicum、Clostridium subterminale、Clostridium tertium、Collinsella aerofaciens、Coprococcus comes、Coprococcus eutactus、Dorea longicatena、Drancourtella massiliensis、Eggerthella lenta、Eisenbergiella tayi、Emergencia timonensis、Erysipelatoclostridium ramosum、Eubacterium callanderi、Paeniclostridium sordellii、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides merdae、Paraclostridium bifermentans、Peptostreptococcus stomatis、Robinsoniella peoriensis、Romboutsia timonensis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus albus、Ruminococcus bromii、Ruminococcus faecis、Ruminococc

ｕｓ　ｌａｃｔａｒｉｓ、またはそれらの組み合わせを含む、前記組成物。
【０２３９】
実施形態３．精製細菌集団を含む組成物であって、前記精製細菌集団が、図１－１～１－６から選択される種、またはそれらの組み合わせを含む、前記組成物。
【０２４０】
実施形態４．前記精製細菌集団が、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０種、またはそれ以上の細菌を含む、実施形態１～３のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４１】
実施形態５．精製細菌集団を含む組成物であって、図１－１～１－６に列挙されるＤＥ１～ＤＥ５４から選択される前記精製細菌集団を含む、前記組成物
【０２４２】
実施形態６．前記組成物が、ＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種）によって引き起こされる感染症を含む、感染症を減少させることができる、実施形態１～５のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４３】
実施形態７．前記精製細菌集団が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、対象の胃腸管における抗生物質耐性細菌及び／またはＥＳＫＡＰＥ病原体の数及び／または相対的存在量を減少させることができる、実施形態１～６のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４４】
実施形態８．前記抗生物質耐性細菌の数が、前記対象から得られた試料１ｇ当たりのコロニー形成単位として測定される、実施形態１～７のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４５】
実施形態９．
（ｉ）前記抗生物質耐性細菌が、バンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉもしくはカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、またはそれらの組み合わせを含むか、
（ｉｉ）前記ＥＳＫＡＰＥ病原体が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種、またはそれらの組み合わせを含むか、あるいは
（ｉｉｉ）抗生物質耐性細菌及びＥＳＫＡＰＥ病原体が、（ｉ）及び（ｉｉ）から選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４６】
実施形態１０．前記精製細菌集団のうちの１種以上の細菌が、炭素源について前記抗生物質耐性細菌と競合することができる、実施形態１～９のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４７】
実施形態１１．前記精製細菌集団が、対象の胃腸管において、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、上皮関門完全性を改善することができる、炎症を低減することができる、及び／または粘膜炎を低減することができる、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４８】
実施形態１２．前記精製細菌集団が、対象における侵襲性感染症に起因する死亡率を、

参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して、減少させることができる、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４９】

実施形態１３．前記対象における前記侵襲性感染症が、抗生物質耐性感染症である、実施形態１２に記載の組成物。

【０２５０】

実施形態１４．前記精製細菌集団が、対象における移植関連合併症を、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する参照、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する参照）と比較して低下させることができる、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５１】

実施形態１５．前記精製細菌集団が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、対象の全生存及び／または無増悪生存を増加させることができる、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５２】

実施形態１６．前記精製細菌集団が、生物活性を調節することができ、前記生物活性が、短鎖脂肪酸産生、中鎖脂肪酸産生、トリプトファン代謝産物産生、フコシダーゼ活性、Ｗｎｔ活性化、抗ＩＬ－８活性、炭素源利用、胆汁酸代謝、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５３】

実施形態１７．前記精製細菌集団が、

（１）哺乳動物のＧＩ管におけるＶＲＥ及びＣＲＥ保有を低減することができ、コロニー形成耐性を回復することができる、

（２）サイトカイン媒介性炎症性損傷から前記上皮関門を保護することができる、及び

（３）インビトロでのＩＬ－８分泌によって測定したときに前記上皮関門における、及びマウスの結腸固有層における、炎症を低減することができる、からなる群から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５４】

実施形態１８．前記精製細菌集団が、

（ｉ）対象に投与された場合に生着することができる、（ｉｉ）抗炎症活性を有することができる、（ｉｉｉ）炎症誘発性活性を誘導することができない、（ｉｖ）二次胆汁酸（７α－デヒドロキシラーゼ及び胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性）を産生することができる、（ｖ）トリプトファン代謝産物（例えば、インドール、３－メチルインドール、インドールプロピオン酸）を産生することができる、（ｖｉ）一次上皮細胞単層関門完全性アッセイによって決定されるように上皮完全性を回復することができる、（ｖｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの寛解に関連することができる、（ｖｉｉｉ）ＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤの臨床的不寛解に関連することができない、（ｉｘ）短鎖脂肪酸（例えば、ブチレート、プロピオネート）を産生することができる、（ｘ）ＨＤＡＣ活性を阻害することができる、（ｘｉ）中鎖脂肪酸（例えば、バレレート、ヘキサノエート）を産生することができる、（ｘｉｉ）カタラーゼ活性を発現することができる、（ｘｉｉｉ）α－フコシダーゼ活性を有することができる、（ｘｉｖ）Ｗｎｔ活性化を誘導することができる、（ｘｖ）Ｂビタミンを産生することができる、（ｘｖｉ）糞便カルプロテクチンレベルを減少させることができる、（ｘｖｉｉｉ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ４またはＴＬＲ５）を活性化することができない、（ｘｉｘ）Ｔｏｌｌ様受容体経路（例えば、ＴＬＲ２）を活性化することができる、または（ｘｘ）それらの任意の組み合わせ、（ｘｘｉ）コロニー化耐性を回復することができる、（ｘｘｉｉ）広範囲の炭素源利用ができる、（ｘｘｉｉｉ）ＶＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｉｖ）ＣＲＥ病原体保有を低減することができる、（ｘｘｖ）クローディン－２の発現を低下させる

ことができる、（ｘｘｖｉ）健常なヒトの腸内細菌叢に関連することができる、（ｘｘｖｉｉ）クロストリジウム病原体に関連する毒素及び溶血素遺伝子と関連しないことができ、インビトロで有意な細胞障害作用を及ぼさないことができる、（ｘｘｖｉｉｉ）複数の臨床的に関連する抗生物質に感受性である、（ｘｘｉｘ）観察された抗生物質耐性及び伝播性の両方に関与する可能性が高い遺伝子と関連しないことができる、及び（ｘｘｘ）それらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される１つ以上の特徴を有する１種以上の細菌を含む、実施形態１～１７のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５５】

実施形態１９．前記生物活性が、インビボで調節される、実施形態１６に記載の組成物。

【０２５６】

実施形態２０．前記生物活性が、インビトロ（例えば、培養または合成胃腸系）で調節される、実施形態１６に記載の組成物。

【０２５７】

実施形態２１．前記短鎖脂肪酸産生が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態１６～２０のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５８】

実施形態２２．前記中鎖脂肪酸産生が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態１６～２１のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５９】

実施形態２３．前記トリプトファン代謝産物産生が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態１６～２２のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６０】

実施形態２４．前記フコシダーゼ活性が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態１６～２３のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６１】

実施形態２５．前記Ｗｎｔ活性化が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態１６～２４のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６２】

実施形態２６．前記抗ＩＬ－８活性が、参照（例えば、本明細書に開示される細菌のうちの１つ以上を含まない組成物）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態１６～２５のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６３】

実施形態２７．前記精製細菌集団が、対象のマイクロバイオームにおける芽胞形成細菌の数及び／または相対的存在量を増大させることができる、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６４】

実施形態２８．前記精製細菌集団が、対象のマイクロバイオームにおける非病原性の共生非芽胞形成細菌の数及び／または相対的存在量を増大させることができる、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６５】

実施形態２９．前記精製細菌集団のうちの１種以上の細菌が、対象に投与されたときに前記対象のマイクロバイオームに生着することができ、前記生着が、長期または一過性生着である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６６】

実施形態３０．実施形態１～２８のいずれか１つに記載の組成物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬製剤。

【０２６７】

実施形態３１．前記賦形剤が、グリセロールを含む、実施形態３０に記載の医薬製剤。

【０２６８】

実施形態３２．前記組成物が、凍結乾燥されている、実施形態３０または３１に記載の医薬製剤。

【０２６９】

実施形態３３．前記組成物が、経口送達用に製剤化されている、実施形態３０～３２のいずれか１つに記載の医薬製剤。

【０２７０】

実施形態３４．同種異系免疫応答に関連する疾患または障害の処置を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。

【０２７１】

実施形態３５．前記同種異系免疫応答が、同種異系造血幹細胞移植（ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ）または同種異系臓器移植によって引き起こされる、実施形態３４に記載の方法。

【０２７２】

実施形態３６．前記同種異系免疫応答に関連する疾患または障害が、移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）、ウイルス感染症もしくは再活性化、侵襲性感染症、血流感染症、炎症、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態３４または３５に記載の方法。

【０２７３】

実施形態３７．前記ＧｖＨＤが、急性移植片対宿主病（ａＧｖＨＤ）または慢性移植片対宿主病（ｃＧｖＨＤ）を含む、実施形態３６に記載の方法。

【０２７４】

実施形態３８．前記対象が、がんに罹患している、実施形態３４～３７のいずれか１項に記載の方法。

【０２７５】

実施形態３９．前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態３８に記載の方法

【０２７６】

実施形態４０．化学療法に関連する症状の処置、低減、または緩和を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。

【０２７７】

実施形態４１．前記化学療法に関連する症状が、体重減少または前記対象の胃腸管内の炎症誘発性メディエーターのレベルの増加を含む、実施形態４０に記載の方法。

【０２７８】

実施形態４２．前記体重減少が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態４１に記載の方法。

【０２７９】

実施形態４３．前記炎症誘発性メディエーターのレベルが、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態４１に記載の方法。

【０２８０】

実施形態４４．前記炎症誘発性メディエーターが、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、ＣＸＣＬ５、ＩＬ－１７、ＣＸＣＬ１、ＶＥＧＦ、ＴＮＦ－α、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態４１～４３のいずれか１つに記載の方法。

【０２８１】

実施形態４５．炎症誘発性Ｔ細胞のレベルが、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態４４に記載の方法。

【０２８２】

実施形態４６．前記炎症誘発性Ｔ細胞が、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を含む、実施形態４５に記載の方法。

【０２８３】

実施形態４７．抗炎症性Ｔ細胞のレベルが、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する値）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態４６に記載の方法。

【０２８４】

実施形態４８．前記抗炎症性Ｔ細胞が、ＦＯＸＰ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を含む、実施形態４７に記載の方法。

【０２８５】

実施形態４９．移植（例えば、ＨＳＣＴまたは臓器のいずれか）を受けている対象における拒絶反応を予防、低減、または処置する方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。

【０２８６】

実施形態５０．前記組成物または前記医薬製剤が、前記対象に、前記移植の前、間、及び／または後に投与される、実施形態４９に記載の方法。

【０２８７】

実施形態５１．生物活性の調節を必要とする対象における生物活性を調節する方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含み、前記生物活性が、短鎖脂肪酸産生、中鎖脂肪酸産生、トリプトファン代謝産物産生、フコシダーゼ活

性、Ｗｎｔ活性化、抗ＩＬ－８活性、またはそれらの組み合わせを含む、前記方法。

【０２８８】

実施形態５２．前記短鎖脂肪酸産生が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態５１に記載の方法。

【０２８９】

実施形態５３．前記中鎖脂肪酸産生が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態５１に記載の方法。

【０２９０】

実施形態５４．前記トリプトファン代謝産物産生が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態５１に記載の方法。

【０２９１】

実施形態５５．前記フコシダーゼ活性が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態５１に記載の方法。

【０２９２】

実施形態５６．前記Ｗｎｔ活性が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態５１に記載の方法。

【０２９３】

実施形態５７．前記抗ＩＬ－８活性が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する活性、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％増加される、実施形態５１に記載の方法。

【０２９４】

実施形態５８．胃腸管における抗生物質耐性細菌の数及び／または相対的存在量の減少を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。

【０２９５】

実施形態５９．前記抗生物質耐性細菌の数及び／または相対的存在量が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する数、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する数）と比較して、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態５８に記載の方法。

【０２９６】
実施形態６０．前記抗生物質耐性細菌が、バンコマイシン耐性Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉまたはカルバペネム耐性Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅを含む、実施形態５８または５９に記載の方法。
【０２９７】
実施形態６１．胃腸管における上皮関門状態の改善、炎症の低減、及び／または粘膜炎の低減を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含む、前記方法。
【０２９８】
実施形態６２．前記対象の前記胃腸管における前記上皮関門状態が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、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４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％改善される、実施形態６１に記載の方法。
【０２９９】
実施形態６３．前記対象の前記胃腸管における前記炎症が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、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４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態６１に記載の方法。
【０３００】
実施形態６４．前記対象の前記胃腸管における前記粘膜炎が、参照（例えば、本明細書に開示される組成物を受けなかった対象における対応する値、または前記組成物の投与前の前記対象における対応する活性）と比較して、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４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、または少なくとも９０％低下される、実施形態６１に記載の方法。
【０３０１】
実施形態６５．侵襲性感染症に起因する死亡率の減少を必要とする対象における侵襲性感染症に起因する死亡率を減少させる方法であって、対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含み、前記対象が、移植を受けている、前記方法。
【０３０２】
実施形態６６．前記対象における前記侵襲性感染症が、抗生物質耐性感染症である、実施形態６５に記載の方法。
【０３０３】
実施形態６７．移植関連合併症の低下を必要とする対象における移植関連合併症を低下させる方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含み、前記対象が、移植を受けている、前記方法。
【０３０４】
実施形態６８．全生存及び／または無増悪生存の増加を必要とする対象における全生存及び／または無増悪生存を増加させる方法であって、前記対象に、有効量の、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の組成物、または実施形態３０～３３のいずれか１つに記載の医薬製剤を投与することを含み、前記対象が、移植を受けている、前記方法。
【０３０５】
実施形態６９．前記対象が、移植を受けているか、または受けてきている、実施形態３

４～６８のいずれか１項に記載の方法。
【０３０６】
実施形態７０．前記移植が、同種異系造血幹細胞移植（ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ）または同種異系臓器移植である、実施形態６９に記載の方法。
【０３０７】
実施形態７１．前記対象が、がんに罹患している、実施形態３４～７０のいずれか１項に記載の方法。
【０３０８】
実施形態７２．前記がんが、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態７１に記載の方法。
【０３０９】
次の実施例は、例示のために提供するものであり、限定のためのものではない。本出願を通して引用される全ての参考文献の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。
【実施例】
【０３１０】
実施例１：細菌組成物の設計及び機能的特性のスクリーニング
本開示の細菌組成物の設計において、組成物は以下の特徴のうちの１つ以上を有するように構築した：（１）病原体保有の低減及びコロニー形成耐性の回復を可能にする系統学的に多様な種を含む、（２）微生物学的に関連する代謝産物の提供を通じて胃腸上皮関門の完全性を回復する、（３）胃腸上皮関門及び固有層における炎症を低減する。そうするために、以下の特性のうちの１つ以上を示す細菌種を、細菌組成物を設計する際に考慮した：（ｉ）Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種、ならびにＥＳＫＡＰＥ病原体（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、及びＥｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ菌種を含む）などに限定されない病原生物であって、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種が、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍを含むがこれらに限定されず、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ種が、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、またはバンコマイシンもしくはカルバペネムに耐性であるかかる種、ＶＲＥ、ＣＲＥ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ種）を含む薬剤耐性もしくは多剤耐性（ＭＤＲＯ）、拡張スペクトルβ－ラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生細菌（Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ種）、またはメチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）を含むがこれらに限定されない、病原生物によって使用される炭素源を利用する能力、（ｉｉ）対象に投与されたときに生着する能力、（ｉｉｉ）短鎖脂肪酸を産生する能力、（ｉｖ）中鎖脂肪酸を産生する能力、（ｖ）トリプトファン代謝産物を産生する能力、（ｖｉ）ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）活性を阻害する能力、（ｖｉｉ）ＴＮＦ－αで処置された腸上皮細胞（ＩＥＣ）におけるＩＬ－８分泌を減少させる能力、（ｖｉｉｉ）ＴＮＦ－αの不存在下で腸上皮細胞（ＩＥＣ）におけるＩＬ－８分泌の誘導の欠如、及び（ｉｘ）それらの組み合わせ。炎症誘発活性（例えば、ＩＥＣにおいてＩＬ－８分泌を誘導することができる）を有する細菌種は、特定的に除外した。以下に更に記載されるように、個々の細菌株を、上記の所望の特性のうちの１つ以上を支持する機能についてインビトロアッセイのパネルを使用して評価した。
【０３１１】
規準により、６０以上の候補細菌組成物がもたらされ、１５０種超を含んだ。候補組成物を、インビトロ及びインビボで、それらの能力：（１）マウスのＧＩ管におけるＶＲＥ及びＣＲＥ保有を低減し、コロニー形成耐性を回復する能力、（２）サイトカイン媒介性

炎症性損傷（例えば、ＩＦＮ－γ媒介性）から上皮関門を保護する能力、（３）インビトロで炎症性経路遺伝子発現のＩＬ－８分泌及び調節によって測定されるとき、上皮関門において、ならびに、例えば、炎症誘発性Ｔｈ１及びＴｈ１７細胞に対するＴｒｅｇ細胞の増加した比率を介して測定されるとき、マウスの結腸固有層において、炎症を低減する能力、についてスクリーニングした。

【０３１２】

設計された細菌組成物は、約１～５×１０^{7}コロニー形成単位（ＣＦＵ）／ｍＬの栄養細菌及び約１×１０^{4}～１×１０^{5}ＣＦＵ／ｍＬの芽胞形成菌（該当する場合）を等比で混合し、１５％グリセロール中で凍結させた。培養のために、細菌組成物を解凍し、グリセロールを除去し、混合物を、芽胞調製物を含む場合には、室温で１時間にわたって、０．５％ＢＨＩＳ／オックスゴール中で発芽させた。栄養細菌を含む組成物は発芽しなかった。次いで、発芽体を洗浄し、培養物を最終濃度５×１０^{7}ｃｆｕ／ｍＬに希釈し、多くの嫌気性腸内細菌の増殖を支持する合成由来の糞便培養培地４（ＦＣＭ４）に生物学的複製物として播種した。

【０３１３】

設計された細菌組成物によって腸内のＶＲＥ及びＣＲＥ保有を低減し、コロニー形成耐性を回復する能力を評価する実験では、５０を超える独自の組成物を試験した。試験したＤＥ及びそれらの株組成物が図１－１～１－６に示され、試験したＤＥの多様性が図２Ａ、２Ｂ及び２Ｃに示される。簡単に述べると、マウスは最初に抗生物質で前処置して、天然のマイクロバイオームを破壊し、コロニー形成耐性を損なわせた。次いで、マウスは０日目に、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍのバンコマイシン耐性分離株（ＡＴＣＣ７００２２１）またはＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅのカルバペネム耐性分離株のいずれかで負荷し、それぞれＶＲＥまたはＣＲＥによる高力価（最大１０^{10}ＣＦＵ／ｇ糞便）保有及び腸支配を達成した。ＤＥを用いた２、３、及び４日目の経口胃管による毎日の処置は、最大で数週間、高いＶＲＥまたはＣＲＥ力価が維持されたビヒクル処置したマウスと比較して、糞便中のＶＲＥまたはＣＲＥ力価の２ｌｏｇを超える低下をもたらした（図３Ａ～３Ｄ）。スピアマンの相関検定を使用したＤＥによるＶＲＥまたはＣＲＥ力価の対数減少の更なる分析は、それぞれ、図３Ｅ及び図３Ｆに示されるように、ＤＥ中の株数が、ＶＲＥ（ｒ＝０．０２８、ｐ＝０．８４）またはＣＲＥ（ｒ＝－０．０２５、ｐ＝０．９０）脱コロニー化と相関していないことを示した。ＶＲＥ及びＣＲＥにおける対数減少のスピアマンの相関検定（ｒ＝０．１４、ｐ＝０．４９、図３Ｇに示される）は、ＤＥによるＶＲＥ及びＣＲＥ力価低下が相関しておらず、すなわち、動物モデルにおけるＶＲＥ及びＣＲＥの脱コロニー化は、別個の要因によって駆動されることを示唆する。

【０３１４】

統計的モデルを使用して、通常は法外な数の組み合わせ実験を必要とする、ＤＥにおける個々の株の添加／除去の効果、及び株相互作用（例えば、相乗作用、拮抗作用）の効果を評価した。図４Ａ～４Ｆ－２に示されるように、単一株添加モデルを用いて、他の株の添加効果を考慮した後、ＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化に対する各株の推定される添加効果を評価した。図５Ａ～５Ｄに示されるように、株相互作用モデルを採用して、ＶＲＥ／ＣＲＥ脱コロニー化における株間の対（相乗的及び拮抗的）相互作用を分析し、単一株添加効果に基づいて予想されるものにおける差を説明した。有意な効果を有する株及び株の組み合わせが、候補ＤＥのために選択された。

【０３１５】

細菌群集による二次胆汁酸産生をアッセイした実験では、ＦＣＭ４に抱合型一次胆汁酸（グリココール酸、タウロコール酸、グリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸）を最終濃度１００ｕＭで添加した。細菌培養物を３７℃で７日間にわたって嫌気的にインキュベートし、その後、バイオマスを６００ｎｍでの培養物１００μＬの吸光度により測定した。残りの培養物を４０００ｒｐｍで遠心分離し、上清を０．２μｍフィルターに通し、生化学的及び細胞ベースのアッセイで使用した。ＨＤＡＣ阻害アッセイ、

ＩＥＣでの炎症誘発性アッセイ、ＩＥＣでの抗炎症アッセイ、上皮関門アッセイ、マクロファージ及びｔ細胞活性化及び細胞傷害性アッセイ、ＳＣＦＡ、ＭＣＦＡ、及びトリプトファン代謝産物の決定を行った。次いで、胆汁酸代謝産物を決定するために、細菌細胞非含有上清１００μＬを等体積のアセトニトリルで抽出し、０．２μｍフィルターで濾過して、ＬＣ－ＭＳ分析用の試料を得た。胆汁酸を、０．２μｍプレカラムフィルターが先行するＭｉｃｒｏｓｏｌｖ二座Ｃ１８カラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ＨＰＬＣを使用して分離した。０．１％ギ酸を含む水及びアセトニトリルの勾配を流速０．４ｍＬ／分で使用して分離を行った。サンプルを５μＬの体積で注入した。ＨＰＬＣシステムを、Ａｇｉｌｅｎｔ低質量チューニングミックスを使用して５０～１７００ｍ／ｚの質量範囲に較正されたＢｒｕｋｅｒ Ｃｏｍｐａｓｓ（商標）ｑＴＯＦ質量分析計に接続した。各分析を、各分析の開始時に注入された参照質量溶液に対して更に較正した。胆汁酸はネガティブモードで検出され、既知の純粋な標準と比較した固有のｍ／ｚ及び保持時間により同定された。ピーク下面積は、Ｂｒｕｋｅｒデータ分析ソフトウェアを使用して決定された。代謝産物は、０．００１μＭ～１００μＭの範囲の濃度の純粋な標準から生成された較正曲線を使用して定量化された。

【０３１６】

生着分析

表１は、本明細書に記載のＤＥ（ＤＥ１２２４３５．３）における細菌種の生着分析を示す。特に、表１は、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）及び／または再発性Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ感染症（ｒＣＤＩ）に罹患しているヒト対象に投与された場合のかかる種の生着及び関連する有効性を特定する。

【表２－１】

表１．以前の臨床試験におけるＤＥ１２２４３５．３種（または株）の観察された生着及び有効性との関連性

STR	種生着		株生着	有効性と関連する種
	rCDI	UC	CDI	rCDI または UC
STR00010～ STR00010.7	x	x	n/a	x
STR00012～ STR00012.6	x	x	x	x
STR00022～ STR00022.5		x	x	x
STR00025～ STR00025.5			n/a	
STR00075～ STR00075.4	x	x	x	x
STR00076～ STR00076.6		x	x	
STR00081～ STR00081.5		x	n/a	
STR00083～ STR00083.5		x	x	
STR00092～ STR00092.6		x	n/a	
STR00096～ STR00096.6			x	
STR00097～ STR00097.4		x	n/a	
STR00105～ STR00105.7	x	x	n/a	x
STR00107～ STR00107.5		x	n/a	
STR00132～ STR00132.5			n/a	
STR00139～ STR00139.4		x	n/a	

【表２－２】

STR00143～ STR00143.6	x	x	n/a	x

【０３１７】

表１では、ＨＨＳＰを受けている対象におけるＤＥ１２２４３５．３中の株に匹敵する

種の生着は、最初の２列に記載されている。ＳＴＲの範囲が、ＤＥ１２２４３５．３における株の代表的な配列を特定するために最初の列に示される。例えば、「ＳＴＲ０００１０～ＳＴＲ０００１０．７」は、ＳＴＲ０００１０、ＳＴＲ０００１０．１、ＳＴＲ０００１０．２、ＳＴＲ０００１０．３、ＳＴＲ０００１０．４、ＳＴＲ０００１０．５、ＳＴＲ０００１０．６、及びＳＴＲ０００１０．７の全てを指す。下記の表２及び３についても同じ表記が繰り返される。設計された組成物を用いた第１ｂ相試験における被験者での株の生着は、第３の列に記載されている（ｎ／ａは株が存在しないことを示す）。有効性との最終的な関連性のカラムでは、ＣＤＩの非再発、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅの減少、またはＵＣからの寛解に関連する種が記載される。

【０３１８】

炭素源利用

生きた生物学的医薬品は、炭素などの栄養素の直接的な競合を通じて、部分的に、コロニー形成耐性を提供または回復する（Ｋａｍａｄａ，２０１２）。病原性種、例えば、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃｉｕｍによって利用される炭素源を標的にして、８５例の異なる炭素源を利用する様々な株の能力をインビトロで決定した。

【０３１９】

増殖は、６００ｎｍでの光学密度を測定し、試験炭素源を含まない基礎培地中での増殖とそれを比較することによってスコア化した。増殖を、全ての生物について嫌気性条件下で評価した。試験した８５例の炭素源のうち、Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ及び／またはＥ．ｆａｅｃｉｕｍによって使用された５６例を提示した。

【０３２０】

Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅまたはＥ．ｆａｅｃｉｕｍによって使用された５６例の炭素源全てを、少なくとも１つの試験株（表２、ｎ．ｄ．＝データが利用できず、記入したセルは炭素源の利用を示す）によって使用した。特に、いくつかの試験した株は、様々な炭素源を使用して、Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅまたはＥ．ｆａｅｃｉｕｍのようなジェネラリストであるように思われるが、いくつかは、限られた数の炭素源を利用して、スペシャリストであるように思われる。炭素利用プロファイルのこの混合は、試験した株間の機能的多様性を反映し、本明細書に開示のもの（例えば、ＤＥ１２２４３５．３）などの系統学的及び機能的に多様な組成物と一致する。

【表３－１】

表２．Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ（ＣＲＥ）及びＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ（ＶＲＥ）とＤＥ１２２４３５．３種との炭素源利用プロファイルの比較。「Ｕ」のセルは、示されたＣ源を有する培地中で光学密度によって検出された嫌気性増殖に基づいて、Ｃ－源の利用を示し、「ｗ」のセルは、「弱い」利用を示す。空白のセルはＣ－源の利用がないことを示し、ｎ．ｄ．はデータがないことを示す。試験した８５例の炭素源のうち、ＣＲＥまたはＶＲＥのいずれかによって使用された５６例が示される。

	CRE	VRE	STR00010-STR00010.7	STR00012-STR00012.6	STR00022-STR00022.5	STR00025-STR00025.5	STR00075-STR00075.4	STR00076-STR00076.6	STR00081-STR00081.5	STR00083-STR00083.5	STR00092-STR00092.6	STR00096-STR00096.6	STR00097-STR00097.4	STR00105-STR00105.7	STR00107-STR00107.5	STR00132-STR00132.5	STR00139-STR00139.4	STR00143-STR00143.6
リンゴペクチン	w		w	w		U	U	w	U					U				w
ペクチン	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U		w	w	U		U	U
ポリガラクツロン酸	w	w	w	U	w		U	w			w	U						
FOS/イヌリン	U	U	U		U	w	U	U	U	U	w	U		U	U	U		U
イヌリン	U	w	U			U			w			w	w	U	U			U
プルラン	U					U			w		U	U						
デンプン	U		U			U	w				U	w		U				
ガラクトマンナン	w	w					U			w	U		w	w	w			
グリコーゲン	U		U			U	U			w	U			U				
キサンタン	w									w	w							
グアー		w	U	U			U		U				U					
シクロデキストリン	U	U				U			w									
ラフィノース	U		U		U				U	U		U			U			
セロビオース	U	U	U	U				U	U	U	U	U	U			U		

【表３－２】

ラクトース	U	U	U	w	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
マルトース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	w	U	U
スクロース	U	U	U	w	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
トレハロース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
アラビノース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
リボース	U	U	w	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
キシロース	U		U		U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U		U	U
フルクトース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
フコース	U		U		U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
ガラクトース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	w	U	U
グルコース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	w	U	U
マンノース	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
ラムノース	U		U		U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U		U	U
ソルボース	U	w			U		U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U		U	U
グルクロン酸	U	U	n.d.		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.				
NAG	U	U			U	n.d.	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U			U	U
グルコサミン	U	U	U		U	n.d.	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U			U	U
ムチン酸	U						U										U							
グリセロール	U																U							

10

20

30

40

50

【表３－３】

エリスリトール	U					U												
ダルシトール	U			U				U		U		w	U	U				
イノシトール	w							U				U	w					
マンニトール	U	U	U	U				U		w		U		U			U	
ソルビトール	U	U	U	U				U		U		U	U	U	U		w	U
キシリトール	w		U	U				U	U			U	U	w				U
サリシン	U	U	U	U				U		U	U	U	w	U		U		
エスクリン	U	U	U	U		w		U	U	U	U	U	U	n.d.	w	U	U	
アルブチン	U	U	U	U				U		U	U	U	U	n.d.		U		
アルギニン	w												U					
ヒスチジン	w							U										
セリン	U			U	w		U	U	U	w		w	U	U				
アスパラギン	U							w				w					U	
アスパラギン酸	w								w			w	U				U	
トリプトファン	U	w	n.d.	w			U		U		w		U	n.d.	w	n.d.		
コハク酸	w						U											
ピルビン酸	U			U	w		U	U	w	U		U			w		U	w
クエン酸	U																w	
フマル酸	w								w								U	

【表３－４】

リンゴ酸	U																						
乳酸	w																						
エタノールアミン	U																						
ムチン	U	w																					

【０３２１】

代謝産物産生

いくつかの細菌代謝産物は、ＧＩ関門破壊及びＧｖＨＤを有する対象のマイクロバイオームにおいて調節不全されることが報告された。本明細書に記載されるように、かかる代謝産物の非限定的例には、短鎖及び中鎖脂肪酸（それぞれＳＣＦＡ及びＭＣＦＡ）、トリプトファン由来代謝産物、例えば７－α－デヒドロキシル化活性を有する細菌によって産生される胆汁酸代謝産物、及びそれらの組み合わせが含まれる。したがって、様々な株が、主要なＳＣＦＡ、トリプトファン代謝産物、及び７－α－デヒドロキシル化胆汁酸をインビトロで産生するそれらの能力について評価した。

【０３２２】

個々の株をインビトロで増殖させ、培養上清を濾過し、ガスクロマトグラフィー質量分析によってＳＣＦＡ、中鎖脂肪酸（ＭＣＦＡ）、及びトリプトファン代謝産物の存在について分析した。表３に示すように、ＤＥ１２２４３５．３に存在する株のうち、９つがプロピオネートを産生し、７つがブチレートを産生し、すなわち、これらは既知の抗炎症特性を有する２つのＳＣＦＡである。加えて、株のうちのいくつかはまた、ＭＣＦＡバレレート及びヘキサノエートを産生することができた。いくつかの株は、トリプトファン由来代謝産物を産生した。３つの株は有意なレベルのインドールを産生し、別の３つの株はインドール－３－ピルビン酸及び／またはインドール－３－酢酸を産生し、これらは全て腸に抗炎症効果を及ぼすことが知られている（Ａｏｋｉ，２０１８、Ｂａｎｓａｌ，２０１０、Ｊｉ，２０２０）。表３において、「Ｐ」とマークされたセルは、マークされた代謝産物を産生した株を示し、空白のセルは、代謝産物産生を示さず、「ＮＤ」と記されたセルは、決定されていないことを示す。

【表４－１】

表３．ＤＥ１２２４３５．３種のインビトロ特性評価

株	細胞及び生化学ベースのアッセイ			質量分析によって評価された代謝産物						
	HDACi	抗炎症	炎症誘発	プロピオネート	ブチレート	バレレート	ヘキサノエート	インドール	インドール Ac/インドール Pyr[1]	LCA/DCA (7aD 活性)[2]
STR00010～STR00010.7	P	P		P						
STR00012～STR00012.6	P	P			P	P	P			
STR00022～STR00022.5	P			P						
STR00025～STR00025.5	P	P		P	P	P	P		P	
STR00075～STR00075.4	P	P		P	P		P	P		
STR00076～STR00076.6										
STR00081～STR00081.5	P	P			P	P	P	P		
STR00083～STR00083.5	P			P				ND	ND	
STR00092～STR00092.6				P	P				P	
STR00096～STR00096.6	P			P				ND	ND	
STR00097～STR00097.4	P	P			P					
STR00105～STR00105.7									P	

【表４－２】

株	細胞及び生化学ベースのアッセイ			質量分析によって評価された代謝産物						
	HDACi	抗炎症	炎症誘発	プロピオネート	ブチレート	バレレート	ヘキサノエート	インドール	インドール Ac/インドール Pyr[1]	LCA/DCA (7aD 活性)[2]
STR00107～STR00107.5								P		
STR00132～STR00132.5	P	P		P	P	P	P			
STR00139～STR00139.4										P
STR00143～STR00143.6	P			P						

[1]インドール－３－ピルビン酸及び／またはインドール－３－酢酸

[2]リトコール酸／デオキシコール酸（７－α－デヒドロキシル化活性）

【０３２３】

ＨＤＡＣ活性の阻害

ＩＥＣ及び免疫細胞におけるＨＤＡＣ活性の阻害は、ＳＣＦＡなどの細菌代謝産物が炎症経路を抑制して、上皮細胞及び免疫細胞における抗炎症応答を増強する主なメカニズムの１つである（Ｋｉｍ，２０１８）。したがって、本明細書に開示される細菌株のＨＤＡＣ阻害活性を評価するために、市販のインビトロ化学発光アッセイを使用した。上清を、ＨＤＡＣ酵素の供給源として、ＨｅＬａ核抽出物（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｎｏ．Ｇ６５７０）を用いて、ＨＤＡＣ阻害アッセイ（ＨＤＡＣ－Ｇｌｏ　Ｉ／ＩＩアッセイキット、Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｎｏ．Ｇ６４２２）で試験した。ＨＤＡＣｉアッセイを、１５μＬの細菌上清、１０μＬの１Ｍ　Ｔｒｉｓ（ｐＨ８）、及び７５μＬのＨｅＬａ核抽出物含有アッセイ緩衝液で行った。ＨＤＡＣとの代謝産物結合を促進するために、ＨＤＡＣ溶液を細菌上清とともに１５分間プレインキュベートしてから、発光基質から脱アセチル化ペプチドを切断することができるプロテアーゼを含有する展開試薬を添加した。溶液への発光基質の放出は、２０分後にルミネセンスを測定することによって定量化した。表３（上記）に示されるように、ＤＥ１２２４３５．３に存在する種のうちの１１種は、インビトロで測定したときにＨＤＡＣ阻害活性を示した。

【０３２４】

腸上皮細胞（ＩＥＣ）における抗炎症活性

ＩＬ－８レベルは一般的に、ＵＣ患者の炎症性腸粘膜で上昇する。したがって、腸上皮細胞におけるＩＬ－８誘導を抑制する能力は、多くの感染症及びＧｖＨＤに観察されるような炎症免疫応答などを調節することができる細菌種を特定するための関連する読み出し情報である。

【０３２５】

簡単に述べると、本明細書に開示の細菌株の抗炎症活性を評価するために、１０％ＦＢＳ、ＧｌｕｔａＭＡＸ、及びＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐを補充したマッコイズ培地で培養したＨＴ２９細胞（結腸直腸癌に由来する上皮細胞系）を９６ウェルフォーマット中に細胞５万個／ウェルの密度で播種し、完全にコンフルエントになるまで５日間にわたって増殖させた。培地は２日ごとに交換した。５日目に、細胞を、１．２５ｎｇ／ｍｌの組換えヒトＴＮＦ－α（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ）への曝露前に、細菌代謝産物（例えば、ブチレート、プロピオネート、またはアセテート）で、または細菌上清（細胞培養培地中１０％）で１時間にわたって前処理した。細胞を４時間にわたってインキュベートした。培養上清を収集し、ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）またはＡｌｐｈａＬＩＳＡ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）によりヒトＩＬ－８タンパク質についてアッセイした。試験試料のＩＬ－８レベルを、１．２５ｎｇ／ｍＬのＴＮＦ－αに曝露した１０％ブランク細菌培養培地による前処理試料である炎症性対照に対して正規化した。個々の細菌株の炎症誘発能を測定するために、ＴＮＦ－α刺激の非存在下で１０％細菌上清で処理された細胞培養上清におけるヒトＩＬ－８濃度を測定した。

【０３２６】

ＤＥ１２２４３５．３組成物中に存在する個々の細菌株の抗炎症活性を表３（上記）に示す。株のうちの７つは、ＴＮＦ－α刺激したＨＴ２９細胞におけるＩＬ－８分泌を少なくとも５０％減少させ、抗炎症活性を示した。

【０３２７】

まとめると、上記の結果は、本明細書に開示される細菌株、例えば、ＤＥ１２２４３５．３組成物中に存在するものなどが、ＨＳＣＴ対象における感染症またはＧｖＨＤを処置する、及び／またはそのリスクの低減する際に有用であることができる１つ以上の特性を示すことを実証する。

【０３２８】

図１－１～１－６及び２Ａは、異なる設計された組成物に含まれる細菌種を特定する。それらの細菌種構成に応じて、設計された細菌組成物は、様々な機能的活性を示した－例えば、図８Ｂ（上皮完全性の回復）、図９Ａ及び９Ｂ（抗炎症活性）、図１０（ＨＤＡＣ活性の阻害）、図１１Ａ～１１Ｅ（短鎖及び中鎖脂肪酸の産生）、図１２及び表４（二次胆汁酸の産生）、図１３、１４Ａ～１４Ｐ、１５Ａ、１５Ｂ、１６Ａ、１６Ｂ、及び１７（炎症応答に関連する遺伝子の調節）、ならびに図１８のＡ、１８のＢ、１９Ａ～Ｊ－２、２０Ａ、及び２０Ｂ（マクロファージ表現型の調節）を参照されたい。

【０３２９】

実施例２：ＶＲＥコロニー形成に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果のインビボ分析

本明細書に開示される細菌株のうちの１つ以上を含む細菌組成物の処置効果を評価するために、ＶＲＥコロニー形成のマウスモデルを使用した。簡単に述べると、天然の微生物叢を破壊してコロニー形成耐性を損なうために、マウスを最初に飲料水中のアンピシリンで８日間、前処置した（図６Ａを参照）。アンピシリン処置（すなわち０日目）の７日目に、経口胃管によって、動物に1.0×10^{8}コロニー形成単位（ＣＦＵ）のＥｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ（ＡＴＣＣ７００２２１）を負荷した。２日後、アンピシリンを除去し、動物は、経口胃管を介して３日間毎日（すなわち、ＶＲＥ負荷の２、３、及び４日後）、ビヒクル対照またはＤＥ１２２４３５．３組成物のいずれかの用量を受けた。ＶＲＥ負荷後の様々な時点で、ＶＲＥ量（すなわち、力価）を糞便ペレットについて、選択培地にプレーティングすることによって定量した。

【０３３０】

図６Ｂに示されるように、対照動物と比較して、ＤＥ１２２４３５．３組成物の３日間毎日の投与を受けたマウスは、ＶＲＥ量を有意に減少させていた。ＶＲＥ負荷の約１１日後（すなわち、最後のＤＥ１２２４３５．３投与の７日後）から、ＤＥ１２２４３５．３組成物で処置された動物は、ＶＲＥ力価において約２倍以上の対数低下を有した（図６Ｃを参照）。

【０３３１】
上記の結果は、ＤＥ１２２４３５．３組成物を設計するために選択された細菌株の組み合わせが、ＶＲＥを低減し、それによって、胃腸管におけるコロニー形成耐性を促進するのに有用であることを実証する。
【０３３２】
実施例３：ＣＲＥコロニー形成に対するＤＥ１２２４３５．３組成物の効果のインビボ分析
ＣＲＥコロニー形成におけるＤＥ１２２４３５．３組成物の処置効果も、マウスモデルで評価した。図７Ａに示されるように、マウスを、アンピシリン、バンコマイシン、クリンダマイシン、及びメトロニダゾール（「ＡＶＣＭ」）を含有する抗生物質カクテルで、５日間経口胃管によって前処置した。ＡＶＣＭ処置（すなわち０日目）の４日目に、マウスに１．０×１０^{6}ＣＦＵのＣＲＥを経口胃管によって負荷した。２日後、ＡＶＣＭ処置を中止した。そして、ＣＲＥ負荷後４日目から、動物は、経口胃管を介して６日間毎日（すなわち、ＣＲＥ負荷後４～９日目）、ビヒクル対照またはＤＥ１２２４３５．３組成物のいずれかの用量を受けた。ＣＲＥ量を、様々な時点で糞便ペレットについて選択培地にプレーティングすることによって定量した。
【０３３３】
ＶＲＥ動物モデルで観察されるように、ＤＥ１２２４３５．３組成物で処置したマウスは、対照動物と比較して、ＣＲＥ量を有意に低下させていた（図７Ｂ及び７Ｃを参照）。両群間のＣＲＥ量の差は、ＤＥ１２２４３５．３組成物のわずか３～４回投与後に明らかになり始めた。
【０３３４】
上記の結果は、ＤＥ１２２４３５．３組成物中に存在する細菌株の組み合わせが、特定の抗生物質耐性病原体の量を減少させ、それによって、胃腸管におけるコロニー形成耐性を促進するのに有用であることを実証する。
【０３３５】
実施例４：ＨＤＡＣ阻害アッセイによるＳＣＦＡ産生の評価及び胆汁酸産生の評価
短鎖脂肪酸（ＳＣＦＡ）は、宿主の免疫を調節する役割を果たしていると記載されてきた。研究は、種々の胃腸疾患、例えば、大腸炎の患者におけるＳＣＦＡのパターンの変化を説明しており、ブチラート及びプロピオナートの投与は、大腸炎の動物モデルにおいて治療効果を有することが報告されている。インビトロ及びインビボの両方で、ＳＣＦＡはヒストン脱アセチラーゼ（ＨＤＡＣ）活性を阻害し、次いで、免疫応答の多くの態様（例えば、ＦｏｘＰ３$^{+}$制御性Ｔ細胞の誘導）を調節することができることが示されている。したがって、ＳＣＦＡを産生し得る細菌は、ＩＢＤ（例えば、ＵＣ）患者を処置するために有用であり得る。
【０３３６】
全ての細菌組成物凍結ストックを最終濃度５×１０^{6}ＣＦＵ／ｍＬに希釈し、合成由来の糞便培養培地４（ＦＣＭ４）に生物学的複製物として接種した。ＦＣＭ４は、結腸内に見出される多数の系統的に多様な嫌気性種の増殖を支持する他の栄養素に加えて、複合的な炭水化物及びムチンで構成される。培地に抱合型胆汁酸（ｇＣＡ、ｔＣＡ、ｇＣＤＣＡ、及びｔＣＤＣＡ）を最終濃度１００μＭで補充し、微生物胆汁酸代謝の分析を可能にした。培養物を９６ウェルディープウェルプレートにおいて１．２ｍＬ／ウェルの最終試料体積で増殖させ、接着性Ａｅｒａｓｅａｌフィルムで密封してガス交換を可能にした。細菌培養物を３７℃で７日間、嫌気的にインキュベートし、その後、培養物を４０００ｒｐｍで２０分間遠心分離し、上清を０．２μｍのＧＨＰ膜フィルター（Ｐａｌｌ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、カタログ番号５０５２）に通した。
【０３３７】
微生物上清をＨＤＡＣ阻害アッセイ（ＨＤＡＣ－Ｇｌｏ　Ｉ／ＩＩアッセイキット、Ｐｒｏｍｅｇａ）のために使用し、ＨｅＬａ核抽出物（Ｐｒｏｍｅｇａ）をＨＤＡＣ酵素の供給源として使用した。アッセイを、発色試薬の添加前に１５分間にわたってプレインキ

ュベートしておいた上清１５μＬ、１Ｍのトリス１０μＬ（ｐＨ８）、希釈ＨｅＬａ核抽出物を含有するアッセイバッファー７５μＬで行った。２０分後にルミネセンスを測定した。これらの条件下で、１５ｍＭのブチレートでスパイクした滅菌上清は、６５～７５％のＨＤＡＣ阻害をもたらした。

【０３３８】

図１０に示されるように、多くの細菌組成物を、ＨＤＡＣ活性を阻害する能力について試験した。本明細書に開示される３つの細菌組成物、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４によって産生された代謝産物は、インビトロでＨＤＡＣ活性を強く阻害する（無添加対照と比較して、＞８５％のＨＤＡＣ阻害）。３つの細菌組成物全てが、複合的な芽胞パイロットロットに匹敵するＨＤＡＣ阻害を示し、合理的に設計されたコンソーシアムが、天然の複合的な群集のレベルで目的の代謝表現型を示すことができることを実証した。対照的に、陰性対照ＤＥ８２１９５６．１は、ＨＤＡＣ活性の阻害にはそれほど強力ではない。これらの条件下（１０ｍＭブチレート）で、強いＨＤＡＣ阻害活性を有する細菌代謝産物は、９１％の阻害をもたらした。

【０３３９】

図１１Ａ～１１Ｅは、ＳＣＦＡ産生を比較する。図１２及び表４は、本明細書に開示の細菌組成物のいくつかの特性の比較を提供し、胆汁酸代謝活性（ｉ）ＢＳＨ　ｔＣＡ［タウロコール酸における胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性について］、（ｉｉ）ＢＳＨ　ｇＣＡ［グリココール酸における胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性について］、（ｉｉｉ）ＢＳＨ　ＣＡ［コール酸における胆汁酸塩ヒドロラーゼ活性について］、及び（ｉｖ）７ａＤ　ＤＣＡ［ＤＣＡにおける７α－デヒドロキシラーゼ活性について］を含む。胆汁酸活性を、異なる細菌組成物のインビトロ培養物で測定し、抱合一次前駆体が得られた。示された一次胆汁酸産物には、（ｉ）コール酸（ＣＡ）（すなわち、ＢＳＨ副産物）、及び（ｉｉ）ケノデオキシコール酸（ＣＤＣＡ）（すなわち、ＢＳＨ副産物）が含まれる。示された二次胆汁酸産物には、（ｉ）デオキシコール酸（すなわち、７ａＤ副産物）、（ｉｉ）リトコール酸（ＬＣＡ）（すなわち、７ａＤ副産物）、（ｉｉｉ）ＣＡ及びＣＤＣＡのオキソ誘導体（すなわち、ＨＳＤＨ副産物）、及び（ｉｖ）ウルソ－デオキシコール酸（ＵＤＣＡ、ＨＳＤＨ副産物）が含まれる。

【表５】

表４．一次及び二次胆汁酸産物の量として示された胆汁酸代謝産物活性。

胆汁酸情報		試料			
代謝産物の種類	胆汁酸	培地	DE122435.3	PNP167020	DE821956.1
抱合一次前駆体	gCA	432±87.3	n.d.	n.d.	n.d.
	tCA	319.7±65.5	n.d.	n.d.	n.d.
	gCDCA	1909.8±1986.7	0.8±3.5	n.d.	n.d.
	tCDCA	370.9±57.6	n.d.	n.d.	n.d.
一次胆汁酸産物	CA	8.2±5	1241.4±558.5	43.3±32.1	>100
	CDCA	n.d.	120.1±16.8	3.2±4.7	>100
二次胆汁酸産物	DCA	n.d.	167.2±21.2	606.8±412.1	n.d.
	LCA	n.d.	3.5±1.4	0.5±0.1	n.d.
	3-オキソ LCA	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	7-オキソ 3a	n.d.	72.6±4.8	18.9±20.2	197.7±28.2
	12-オキソ 3a	n.d.	14.3±2.5	33±8.2	n.d.
	3-オキソ 7a	n.d.	6.4±0.8	20.4±8.4	20±16.5
	7-オキソ 3a 12a	n.d.	83±5	82.9±49.7	83.5±12.7
	12-オキソ 3a 7a	n.d.	2.5±0.3	3.3±2.8	7.3±3.3
	3b 12a (イソ-DCA)	n.d.	61.6±4.3	50.9±20.4	72.1±12.8
	UDCA	n.d.	2.6±0.7	46±35.1	0.7±1.8

【０３４０】

上記のデータは、本明細書に開示の設計された細菌組成物が、特定の機能的属性（例えば、ＨＤＡＣ阻害、短鎖及び中鎖脂肪酸の産生、ならびに胆汁酸代謝活性）を示し、それらはＨＳＣＴ後の感染症またはＧｖＨＤなどの疾患または障害を処置するのに有用であり得る。

【０３４１】

実施例５：関門完全性の解析

本明細書に記載のように、本開示で提供される細菌株のうちの多くは、より頑強な腸上皮関門及び粘膜恒常性に関連する、特定のトリプトファン代謝産物及び短鎖脂肪酸を産生することができる。正常な関門機能の破壊（例えば、上皮細胞間の密着結合の破壊及び慢性炎症によって誘発されるアポトーシスに起因する）は、ＧｖＨＤなどの特定の疾患または障害の病因における重要な要因である。したがって、本明細書に開示される細菌株のうちの１つ以上を含む細菌組成物が関門完全性を回復する能力を、インビトロ上皮関門アッセイで評価した。

【０３４２】

図８Ａに示されているとおり、アッセイ装置は、透過性膜上の上皮細胞の単層によって分離された頂端側及び基底側を有する。インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）の添加は、上皮単層の密着結合を破壊させ、上皮細胞のアポトーシスを誘導する（下部ウェルを参照）。装置の頂端側にＦＩＴＣ－デキストランを添加し、それが基底外側コンパートメントへとどれだけ速く通過し得るかを測定することにより、膜の漏れを評価することができる。漏れのある単層は、ＦＩＴＣ－デキストランが無傷の単層を持つ単層よりも速く装置の基底側に到達することを可能にするはずである。

【０３４３】
簡単に述べると、関門完全性アッセイを、ＤＥ１２２４３５．３組成物を使用して、以下に記載されるように行った。単離された結腸陰窩から確立された一次ヒト結腸オルガノイド培養組織を、１０ｕＭ　Ｙ－２７６３２及び１０ｕＭ　ＳＢ４３１５２を含む、ＶａｎＤｕｓｓｅｎらにより記載されたとおりの、Ｗｎｔ３ａ、Ｒ－ｓｐｏｎｄｉｎ　３及びＮｏｇｇｉｎ（Ｌ－ＷＲＮ）を含むＭａｔｒｉｇｅｌ（登録商標）（Ｃｏｒｎｉｎｇ）及び５０％　Ｌ－細胞馴化培地において増殖させ、展開させた（Ｇｕｔ　６４：９１１－９２０，２０１５）。結腸オルガノイドを採取し、トリプシン処理して細胞クラスターをほとんど含まない懸濁液にし、１０μＭのＹ－２７６３２（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ　Ｓｉｇｍａ）を補充された５０％Ｌ－ＷＲＮ培地でインサートあたり１００，０００細胞の密度でＭａｔｒｉｇｅｌコーティングされたトランスウェルインサート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に播種した。上皮細胞単層が５０％Ｌ－ＷＲＮ培地中で４～５日かけて形成された。これらの一次幹細胞集団は、培養培地を５％Ｌ－ＷＲＮに４８時間にわたって切り替えることにより、結腸細胞に分化した。２４時間の分化の後、試験試薬（例えば、細菌上清）を、１００μＬの５％Ｌ－ＷＲＮ培地及び５～２５ｎｇ／ｍＬのＩＮＦγ（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ）中で上側界面に添加し、実験に応じて、１７５μＬの５％Ｌ－ＷＲＮ培地中で基底側の界面に添加し、３７℃で４８時間インキュベートした。４８時間のインキュベーションの後、１０ｎｇ／ｍＬのＦＩＴＣ－デキストラン（４ｋＤａ、Ｓｉｇｍａ）１０μＬを上側界面に添加することによって結腸上皮単層透過性を評価し、オルガノイドを１時間インキュベートし、次いで１００μＬの培地を各トランスウェルの基底側区画から収集し、蛍光検出のために９６ウェルプレートに移した。

【０３４４】
図８Ｂに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３からの上清の頂端膜側への適用は、３つの健常なドナーの芽胞パイロットロットと同様に、ＩＦＮ－γ対照と比較して、基底区画における低下した蛍光によって示されるように、ＩＦＮ－γ媒介性関門破壊を防止した。対照的に、炎症促進組成物、ＤＥ８３１９５６．１の上清は、保護的ではなかった。これらのデータは、細菌組成物ＤＥ１２２４３５．３が、関門透過性における有意な低下をもたらしたことを示す。

【０３４５】
実施例６：腸上皮細胞での抗炎症活性
本明細書に開示される個々の細菌株の抗炎症活性を測定するために実施例１に提供された方法を使用して、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ１２２４３５．１、及びＤＥ１２２４３５．４の抗炎症活性を評価した。健常なヒトのドナー由来の細菌芽胞のコンソーシアム（非臨床パイロットロット２０、以下「パイロットロット２０」）及び炎症特性を有する組成物（ＤＥ８２１９５６．１）も、それぞれ陽性及び陰性対照として含めた。全ての細菌培養物は、多くの嫌気性腸内細菌の増殖を支持する複合的な培地中でインビトロで増殖させ、結腸に認められる栄養素を模倣した。これらの培養物からの上清を濾過してＨＴ２９細胞に適用し、次いでＴＮＦ－αで処置してＩＬ－８分泌を誘導した。

【０３４６】
図９Ａに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ１２２４３５．１、ＤＥ１２２４３５．４、及びパイロットロット２０上清は、ＴＮＦ－α単独対照群と比較して、ＴＮＦ－α刺激したＨＴ２９細胞におけるＩＬ－８分泌を有意に低下させた。陰性対照ＤＥ８２１９５６．１は、ＴＮＦ－α単独と比較してＩＬ－８分泌を増加させ、その炎症性を確証した。

【０３４７】
上記の上清はまた、炎症誘発活性の指標となる、ＩＬ－８を誘導する異なる細菌組成物の能力を評価するために、ＴＮＦ－α処置を伴わずに同じＩＥＣアッセイにおいて試験した。図９Ｂに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ１２２４３５．１、及びＤＥ１２２４３５．４上清は、ＨＴ２９細胞において有意なＩＬ－８分泌を誘発しなかった。対照的に、パイロットロット２０組成物では、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ１２２４３５

．１、及びＤＥ１２２４３５．４よりも多くのＩＬ－８分泌が観察され、健常なドナー由来の芽胞ベースの組成物と比較して、設計された組成物に対する利点を実証した。一方、ＤＥ８２１９５６．１は、その株の炎症誘発活性から考えられるように、予想通りにＩＬ－８を誘導した。

【０３４８】

上記の結果は、本明細書に開示される細菌組成物の抗炎症性を示し、ＨＳＣＴ対象における感染症及びＧｖＨＤなどの疾患または障害を処置する、及び／またはそのリスクを低下させる際のそれらの好適性を示唆する。

【０３４９】

実施例７：炎症及びＧｖＨＤに関連する細胞経路の調節

炎症及びＧｖＨＤに関連する遺伝子発現経路の細菌組成物媒介性調節を、ヒト一次上皮オルガノイドにおいてプロファイリングした。一次腸上皮オルガノイド、または「ミニ腸」は、杯細胞、パネート細胞、腸内分泌細胞からなるＬｇｒ５$^{+}$成体腸幹細胞によって形成される複合的な自己組織化細胞構造である（Ｓａｔｏ　ｅｔ　ａｌ，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　Ｊｏｕｒｎａｌ，１４１：１７６２－１７７２，２０１１）。単離された結腸陰窩から樹立された一次ヒト結腸オルガノイド培養物を、ＶａｎＤｕｓｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｇｕｔ　６４：９１１－９２０，２０１５）により記載されたとおりのＷｎｔ３ａ、Ｒ－ｓｐｏｎｄｉｎ　３及びＮｏｇｇｉｎ（Ｌ－ＷＲＮ）を含有するＭａｔｒｉｇｅｌ（登録商標）（Ｃｏｒｎｉｎｇ）及び５０％Ｌ細胞馴化培地中で増殖及び展開させた。結腸オルガノイドを、２４ウェルプレートで５日間にわたって５０％Ｌ－ＷＲＮ培地中で増殖させた。５０％Ｌ－ＷＲＮ培地中で５日間にわたってミニ腸構造を形成した後に、オルガノイド培養培地を５％Ｌ－ＷＲＮ培地に切り替えて、オルガノイドの分化を誘導した。５％Ｌ－ＷＲＮ培地中での２４時間後に、オルガノイドを炎症性サイトカイン、例えば１２．５ｎｇ／ｍｌのヒトＴＮＦａ（Ｐｅｐｅｒｏｔｅｃｈ）または１０ｎｇ／ｍｌのＩＦＮ－γを補充した新鮮な５％Ｌ－ＷＲＮ培地中の１０％ＤＥ上清で処理した。対照条件は、５％Ｌ－ＷＲＮ＋１０％細菌培養培地及び５％Ｌ－ＷＲＮ＋１０％細菌培養培地＋１２．ｎｇ／ｍｌのヒトＴＮＦａまたはＩＦＮ－γで処理されたオルガノイドを含む。オルガノイドを処理条件で一晩インキュベートし、次いで、ＲＮＡ分析のためにＱｉａｇｅｎＲＬＴバッファーに収集した。サンプル溶解産物を、Ｑｉａｇｅｎ　ＲＮｅａｓｙミニプレップキットを使用してＲＮＡに精製するか、またはＮａｎｏｓｔｒｉｎｇ　ｎＣｏｕｎｔｅｒプラットフォームで直接的にアッセイした。いくつかの態様では、精製ＲＮＡを使用して、増幅ｃＤＮＡライブラリーを調製し、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＮｏｖａＳｅｑ６０００装置を使用して配列決定した。図１３に示されるように、オルガノイドは５０％ＬＷＲＮ中で５日間継代して増殖させ、頑強なミニ腸を形成した。その後、培地を５％ＬＷＲＮに切り替えて、より分化した上皮を２４時間産生した。ＤＥ上清を分化した上皮に添加し、５％Ｌ－ＷＲＮ中でＩＦＮ－γの添加／無添加で一晩共処置した。次いで、オルガノイドを転写プロファイリングのために収集した。

【０３５０】

図１４Ａ～１４Ｐに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３及びパイロットロットは、炎症経路のＩＦＮ－γ媒介性誘導を防止した。１０ｎｇ／ｍｌのＩＦＮγの存在下での５％細菌上清による結腸性オルガノイドの共処置は、（１）ＮＦ－κＢシグナル伝達（図１４Ａ）、（２）ＴＮＦファミリーシグナル伝達（図１４Ｂ）、（３）インフラマソーム（図１４Ｃ）、（４）酸化ストレス（図１４Ｄ）、（５）アポトーシス（図１４Ｅ）、（６）Ｔｈ２分化（図１４Ｆ）、（７）Ｔｈ１７媒介性生物学（図１４Ｇ）、（８）補体系（図１４Ｈ）、（９）Ｉ型インターフェロンシグナル伝達（図１４Ｉ）、（１０）ＩＩ型インターフェロンシグナル伝達（図１４Ｊ）、（１１）リンパ球輸送（図１４Ｋ）、（１２）Ｔｏｌｌ様受容体シグナル伝達（図１４Ｌ）、（１３）ＮＬＲシグナル伝達（図１４Ｍ）、（１４）ｍＴＯＲ（図１４Ｎ）、（１５）ＭＨＣクラスＩ抗原提示（図１４Ｏ）、及び（１６）ＭＨＣクラスＩＩ抗原提示（図１４Ｐ）を含む、炎症に関連する多くの経路の発現を減少させた。ＧｖＨＤに特に関連するのは、疾患が異常なＴ細胞活性化によって引

き起こされるような、白血球輸送及びＴ細胞活性化に関連する経路である。更に、上皮アポトーシス及び酸化ストレス経路の阻害は、移植前処置後の上皮関門修復を増強する上で重要な役割を果たすことができる。

【０３５１】

ケモカインは、白血球輸送及び活性化の誘導因子であり、ＧｖＨＤ期間中に組織損傷を引き起こす。ケモカインは、保存されたシステインの数及び間隔に基づいて４つの主要なグループに分類される小さなタンパク質（約８～１４ｋＤａ）のファミリーであり、これらのグループには、ＣＣグループ（ＣＣＬ１～２８）、ＣＸＣグループ（ＣＸＣＬ１～１６）、Ｃグループ（ＸＣＬ１～２）、及びＣＸ３Ｃグループ（ＣＸ３ＣＬ１）が含まれる。（Ｃａｓｔｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３：２３（２０１２），ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣ３２８５８３）。特に、ＣＸＣＬ９及びＣＸＣＬ１０は、Ｔ細胞動員に関与しており、増加したＣＸＣＬ１０が、急性及び慢性ＧｖＨＤ患者血清の両方に認められる。ＩＬ－１β中和は、マウス対象の生存を放射線照射のＧｖＨＤモデルまで改善する。ＣＸ３ＣＬ１はまたＴ細胞の動員にも関与しており、増加したＣＸ３ＣＬ１が、ＧｖＨＤ患者のＧＩ及び単核固有層細胞で観察される。ＣＣＬ２は、ＧｖＨＤ発生中のドナー細胞の標的臓器への移動にとって重要であり、及び上昇したＣＣＬ２はドナー細胞の肺への移動に関連する。増加したＣＸＣＬ１及びＣＸＣＬ２レベルが、同種異系骨髄移植を受けているマウスのＧＩ管で観察される。

【０３５２】

ケモカインと７つの膜貫通ドメイン含有Ｇタンパク質共役受容体のファミリーの１つ以上のメンバーとの間の相互作用は、ＧｖＨＤの病因に影響を及ぼす。ＧｖＨＤでは、ケモカイン受容体の下流シグナル伝達は、ＰＩ３Ｋ、ＪＡＫ、ＳＴＡＴ、及びＭＡＰＫの活性化、したがって、ＧｖＨＤ発生に不可欠な炎症誘発事象をもたらす。ＳＴＡＴ－３／ＳＴＡＴ－１活性化は、ＮＦ－κＢ及びＭＡＰキナーゼの活性化に先行し、ＩＲＦ－１、ＳＯＣＳ－１、及びＩＬ－１７のその後の発現を伴う。ＮＦ－κＢは、その発現の段階に応じて、ＧＶＨＤの発生において二重の役割を有する。ＳＴＡＴ－３リン酸化はＧＶＨＤ炎症のプロモーターとして作用し、ＳＯＣＳ－３によって調節される。（Ｆｒｏｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３：２３，ＰＭＣＩＤ：ＰＭＣ３２８５８３）。ＳＴＡＴ３リン酸化は、ＧｖＨＤにおけるａｌｌｏ－Ｔ細胞活性化のために重要である。ＳＴＡＴ３リン酸化の阻害は、インビトロでＴ細胞活性化及び増殖ならびにインビボでＧｖＨＤを防止する。（Ｂｌｏｏｄ，１１２（１３）：５２５４－５２５８）。更に、最近の試験は、上皮細胞によるＭＨＣクラスＩＩ媒介性抗原提示がＧｖＨＤを開始したことを見出した。ＴＬＲアダプターＭｙＤ８８及びＴＲＩＦシグナル伝達は、ＭＨＣＩＩ発現に必要である。ＩＥＬ（上皮内リンパ球）によって分泌されるＩＦＮ－γは、ＭＨＣＩＩ発現を増加させる。

【０３５３】

図１５に示されるように、ＩＦＮ－γは、とりわけ、ＣＸＣＬ１－３、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ６、ＣＸＣＬ８～１０、ＩＬ７、ＩＬ１５、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂを含む、様々なケモカイン及びインターロイキンの発現を誘導する。また、図１５に示されるように、炎症性サイトカイン発現は、ＤＥ１２２４３５．３によって下方調節される。図１６Ａに示されるように、ケモカインＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ８は、ＤＥ１２２４３５．３及びパイロットロットによって劇的に下方調節された。図１６Ａ～Ｂの両方に示されるように、ＤＥ１２２４３５．３は、炎症性サイトカイン及びケモカインを、パイロットロット２０／２１に類似するか、またはそれらよりわずかに優れて下方調節した。陰性対照であるＤＥ８２１９５６．１は、炎症性サイトカインを阻害する際に、より低い効率だった。そして、図１７に示されるように、ＤＥ１２２４３５．３は、粘膜治癒に関与し、抗炎症特性を有するサイトカインであるＴＧＦ－βを上方調節した。

【０３５４】

上記の結果は、本明細書に開示の設計された細菌組成物の抗炎症性及び上皮保護性を更に強調し、これは、ＨＳＣＴ後の多くの感染症及びＧｖＨＤで観察されるものなどの過剰な炎症に関連する疾患または障害を処置する上で有用であることができる。

【０３５５】
実施例８：マクロファージにおけるインビトロでのサイトカイン誘導プロファイル
本明細書に開示の設計された細菌組成物が、本明細書に開示の疾患または障害（例えば、ＧｖＨＤ）を処置する能力を更に評価するために、細菌組成物がマクロファージ表現型を調節する能力を評価した。いずれかの特定の理論に拘束されることなく、マクロファージを含む抗原提示細胞は、例えば、炎症性サイトカインを産生すること、及び／または同族の抗原をＴ細胞に提示することによって、Ｔ細胞の活性化における役割を果たすことができる。かかるＴ細胞が同種異系ドナーからであり、レシピエントにおける抗原を認識する場合、活性化Ｔ細胞はレシピエント組織を攻撃し、それによってＧｖＨＤを促進し得る。抗原提示細胞（例えば、マクロファージ）もまた、結腸ＧｖＨＤのメディエーターであるＩＬ－２３の重要な供給源である。しかしながら、試験報告はまた、特定のマクロファージが抗炎症特性（例えば、「Ｍ２」）を示し、Ｔ細胞の増殖及び活性化を抑制することができることを示唆している。
【０３５６】
簡単に述べると、上記を試験するために、ヒト単球性ＴＨＰ－１細胞を、以下のように化学刺激剤を用いてマクロファージに分化させた。ヒトマクロファージは、ＴＨＰ－１単球細胞株（ＡＴＣＣ）に由来した。ＴＨＰ－１単球を、１０％ＦＢＳ、Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ、及びピルビン酸ナトリウムを補充したＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ）中で増殖させた。細胞を２５μｇ／ｍＬのホルボール１２－ミリステート－１３－アセテート（ＰＭＡ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ）で２４時間インキュベートすることによってマクロファージに分化させた。細胞を、ウェル当たり１００，０００個の細胞を播種した９６ウェル組織培養処理無菌マイクロタイタープレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）中で増殖させた。マクロファージ分化は、組織培養成長プレートへの付着（細胞接着アッセイ）及びマクロファージ細胞表面マーカーの発現（フローサイトメトリーにより決定）を定量化することによって確認される。次いで、分化培地を新鮮な培地に置き換え、細胞を２４時間静置して、細胞をベースのシグナル伝達状態に戻す。静置後、分化したマクロファージを、１％細菌培養上清、マクロファージ当たり２０個の細菌細胞（フローサイトメトリーによって計数される）の感染多重度（ＭＯＩ）、または１％上清とＭＯＩ２０細菌細胞との組み合わせで刺激する。２４時間の刺激後、サイトカイン測定のために培養上清を回収した（Ｌｕｍｉｎｅｘ）。細胞を採取して生存率を測定し、またはそれを用いて細胞溶解物を生成させ、転写解析のために使用した。細胞生存率は、細胞ＡＴＰの存在を直接測定するアッセイにおいて発光によって測定した（健常細胞のマーカー、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏ２．０、Ｐｒｏｍｅｇａ）。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒＧｌｏのアッセイ性能を、ＡＴＰ標準曲線を介して制御し、細胞生存能を、それぞれの培地単独（刺激されていない）ウェルに対して正規化した。サイトカイン産生の定量化を、市販の標準と共に、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ｍｕｌｔｉ－ｐｌｅｘｅｄ Ｌｕｍｉｎｅｘパネルを用いて行った。全ての分析対象の標準曲線は、ｘＰＯＮＥＮＴ（カスタムＬｕｍｉｎｅｘソフトウェア）で品質管理し、サイトカインを、定量限界を超えたそれぞれの分析対象物を検出した。細胞の処理全体にわたり、同様のハイブリダイゼーション及び試料調製条件を用いて、転写変化をＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ多重分子バーコード（ヒト骨髄２．０パネル）を介して評価した。生のプローブカウントを、ｎＳｏｌｖｅｒ（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓソフトウェア）を使用して、試料間の同様のバックグラウンド補正及びデータ正規化を用いて正規化した。内部陰性対照及び陽性対照（各パネルでＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによって市販）は、全て、試料全体にわたって品質管理をパスした。データをプロットし、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ ８．４．３で統計的有意性について分析した。図１８のＡに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３で刺激された分化したマクロファージは生存率を維持するが、健常な複合的天然群集またはＤＥ８２１９５６．１で刺激したマクロファージは、生存率に約４０％減少を示す。刺激されたマクロファージの転写プロファイリングは、ＤＥ１２２４３５．３が、健常な複合群集（ＰＮＰ１６７０２０、ＰＮＰ１６７０２１、及びＰＮＰ１６７０２２）または陰性対照炎症性ＤＥ

８２１９５６．１よりも、Ｔｈ１及びリンパ球活性化、抗原提示、サイトカイン及びケモカイン及びインターロイキンシグナル伝達、細胞周期及びアポトーシス、またはＴＬＲシグナル伝達を含む、有意に少ない炎症誘発遺伝子発現変化を誘発することを示す（図１９Ａ～Ｉ）。

【０３５７】

図１９Ｊ－１～１９Ｊ－２に示されるように、複合的な自然群集と比較して、ＤＥ１２２４３５．３組成物は、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、もしくは単球を活性化するか、またはＧｖＨＤ患者において上昇することが示されているサイトカインの産生を誘発することが知られている、炎症誘発性サイトカインの産生を誘発しない。これらのデータは、天然群集または炎症性組成物と比較して、本明細書に開示の設計された細菌組成物が、ＧｖＨＤの増悪に潜在的につながり得る炎症誘発特性の有意な低下を示すことを更に実証する。

【０３５８】

図２０Ａ及び２０Ｂに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３で刺激されたマクロファージは、補体経路及びカルプロテクチンを含む、主要な先天性免疫防御、関門侵害の事象における病原体または共生クリアランスに重要な抗菌キレート複合体経路を、複合的な健常の細菌群集と同等のレベルで転写的に誘導する。これらのデータは、設計された組成物ＤＥ１２２４３５．３が、ヒトマクロファージにおける炎症誘発性サイトカインまたは転写変化を有意に低下させる一方で、先天的防御のための重要な機能性も維持し、したがって天然群集（すなわち、芽胞調製組成物）を超える改善であることを実証する。

【０３５９】

実施例９：免疫調節の無菌マウスモデルにおけるＤＥ１２２４３５．１及びＤＥ１２２４３５．３組成物の処置効果

ＤＥ１２２４３５．１は、本明細書に記載のＤＥ１２２４３５．３組成物に関連する別の細菌組成物である。ＤＥ１２２４３５．１は、ＤＥ１２２４３５．３組成物とは２つの株によって異なる。ＤＥ１２２４３５．１は１６株で構成されており、そのうち１４株はＤＥ１２２４３５．３と同じ株であり、２株（ＳＴＲ０００１１及びＳＴＲ００１０６）が密接に関連する株に置き換えられている。

【０３６０】

ＤＥ１２２４３５．１及びＤＥ１２２４３５．３組成物の腸Ｔ細胞応答に対する効果を評価するために、ＧＦ野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、インビトロで炎症誘発特性を有することが知られている細菌組成物であるＤＥ１２２４３５．１またはＤＥ８２１９５６．１のいずれか、インビトロで炎症誘発特性を有することが知られている別の細菌組成物であるＤＥ１２２４３５．３またはＤＥ９１６０９１．１でコロニー形成させた。コロニー形成の４週間後、ＣＤ４＋Ｔ細胞集団のフローサイトメトリー特性評価のために、結腸固有層リンパ球を単離した。

【０３６１】

ＤＥ１２２４３５．１またはＤＥ１２２４３５．３でコロニー形成されたマウスは、陰性対照ＤＥ８２１９５６．１またはＤＥ９１６０９１．１コロニー形成マウス及び無菌マウスと比較して、インビボで高度に抗炎症表現型を有することが知られている安定した制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）系統を表す（Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｍｕｃｏｓａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１６ Ｍａｒ；９（２）：４４４－５７，２０１６）、Ｆｏｘｐ３＋ＲＯＲγｔ＋Ｔ細胞の有意な拡張を誘導することが認められた（図２１Ａ）。加えて、ＤＥ１２２４３５．１またはＤＥ１２２４３５．３処置は、炎症誘発性Ｔｈ１及びＴｈ１７細胞の頻度を増加させず、したがって、Ｔｒｅｇ：Ｔｈ１（図２１Ｂ）及びＴｒｅｇ：Ｔｈ１７（図２１Ｃ）の比率は、ＤＥ８２１９５６．１及びＤＥ９１６０９１．１コロニー形成マウス及び無菌のままのマウスと比較して、ＤＥ１２２４３５．１及びＤＥ１２２４３５．３コロニー形成マウスで高かった。

【０３６２】

合わせると、これらのデータは、本明細書に開示の細菌組成物の組成物が、結腸内の制御性Ｔ細胞ならびにＴｒｅｇ：Ｔｈ１及びＴｒｅｇ：Ｔｈ１７の比率を有意に増加させ、

これらの両方が、免疫恒常性を促進し、炎症状態を相殺するために重要であることを示す。前臨床データは、ＤＥ１２２４３５．１及びＤＥ１２２４３５．３が、インビトロで測定されたとき、ならびにＴｒｅｇ細胞と炎症誘発性Ｔｈ１及びＴｈ１７細胞との評価を介したマウスの結腸固有層で、上皮関門における炎症を低減することができることを示す。

【０３６３】

実施例１０：インビボでの耐容性及び薬理学的要約

上記で提供される実施例２及び３に加えて、本明細書に開示される異なる細菌組成物の耐容性及び薬理学的分析の両方を、ＶＲＥ及びＣＲＥ動物モデルにおいて評価した。

【０３６４】

ＤＥ１２２４３５．３の投与は、複数のマウスモデルにわたる多数の試験において、死亡率または有害な臨床症状（無気力、曲げた姿勢、直腸出血、著しい体重減少）を引き起こさなかった。ＶＲＥ及びＣＲＥコロニー形成マウスモデルにおいて、マウスは、抗生物質前処置に続いて、ＶＲＥまたはＣＲＥ負荷を受ける。対照群（ＤＥ１２２４３５．３投与なし）は、いかなる臨床症状または死亡率も示さない。これらのモデル（ｎ＝３４マウス）における経口胃管による３～６日間の毎日のＤＥ１２２４３５．３投与の追加は、いかなる臨床観察の変化も引き起こさず、死亡は観察されず、ＤＥ１２２４３５．３処置が十分に耐容されたことを示唆した。加えて、ＤＥ１２２４３５．３をＧＦマウス（ｎ＝３０マウス）に投与し、４～６週間のコロニー形成期間にわたって、死亡または有害な臨床症状は観察されなかった。合わせて、これらのデータは、ＶＲＥ及びＣＲＥコロニー形成モデルで有効であることが認められた用量で、ＤＥ１２２４３５．３処置がマウスにおいて十分に耐容であることを裏付ける。

【０３６５】

ＤＥ１２２４３５．３をＶＲＥ及びＣＲＥコロニー形成モデルにおいてインビボで試験し、同様にＧＦマウスに投与した。これらのマウスモデルにおいて、ＤＥ１２２４３５．３は十分な耐容性を有し、ＶＲＥ及びＣＲＥ力価の両方を数週間にわたって９９％（２～３Ｌｏｇ）超低下させることによって有効性を実証した。ＤＥ１２２４３５．３をＩＥＣにおいてインビトロでスクリーニングし、炎症性サイトカインＩＬ－８のＴＮＦ－α駆動型分泌、及びＴＮＦ－αの非存在下でのＩＬ８分泌の誘導の欠如を減少させることが示され、ＤＥ１２２４３５．３が関連する炎症経路を調節できることを示唆した。高度に関連する組成物ＤＥ６７３６７０．１をインビトロ上皮関門モデルで試験したとき、組成物は、ＩＦＮ－γ処置後の関門透過性の有意な低下をもたらした。加えて、免疫調節のＧＦマウスモデルを使用して、結腸内の免疫細胞集団に対するＤＥ１２２４３５．３及び高度に関連する組成物であるＤＥ１２２４３５．１の影響、特に結腸固有層におけるＴｈ１細胞に対するＴｒｅｇ及びＴｈ１７細胞に対するＴｒｅｇの比率を評価した。ＧＦマウスは、通常のマウスと比較して、固有結腸層ＣＤ４＋Ｔ細胞を劇的に減少しており、細菌によるＧＦマウスのコロニー形成は、ＣＤ４＋Ｔ細胞集団の急速な増殖及び分化を誘導する。コロニー形成によって最も高く誘導される細胞はとりわけ、Ｔｈ１及びＴｈ１７エフェクターＴ細胞及び制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）である。微生物組成物における変動は、Ｔｈ１及びＴｈ１７に対するＴｒｅｇのバランスを変化させることができ、免疫恒常性または腸内の炎症環境のいずれかを誘導することができる。ＨＳＣＴでは、Ｔｈ１及びＴｈ１７炎症反応のＴｒｅｇ媒介性調節は、ＧｖＨＤを緩和する上で重要な因子である。ＤＥ１２２４３５．３及びＤＥ１２２４３５．１によるコロニー形成は、Ｔｒｅｇの有意に上昇した頻度をもたらし、炎症性組成物（ＤＥ９１６０９１．１）でコロニー形成させたマウスと比較して、結腸における炎症促進性Ｔｈ１またはＴｈ１７エフェクターＴ細胞の頻度を増加させなかった。したがって、ＤＥ１２２４３５．３またはＤＥ１２２４３５．１を用いたコロニー形成は、Ｔｈ１に対するＴｒｅｇ対及びＴｈ１７に対するＴｒｅｇのより高い比率をもたらし、これらは両方とも、免疫恒常性を促進し、炎症状態を相殺するために重要である。これらのデータを考慮すると、マウスにおけるＶＲＥ及びＣＲＥ量を有意に低下させることに加えて（例えば、実施例２及び３を参照）、ＤＥ１２２４３５．３は、免疫恒常性を促進し、インビトロで上皮関門損傷を防ぐことが予想される。

【０３６６】
実施例１１：ＣＴ２６腫瘍モデルにおける免疫チェックポイント阻害剤（ＩＣＩ）抗体と組み合わせた設計された細菌組成物の抗腫瘍効果の解析
本明細書に開示の設計された組成物ががんの処置にも有用であり得るかどうかを評価するために、ＣＴ２６腫瘍モデルを使用した。簡単に述べると、腫瘍接種の約３週間前に、ＤＥ１２２４３５．３または陰性対照ＤＥ８２１９５６．１組成物を無菌動物に投与した。ＤＥ１２２４３５．３を株当たり10^7個の用量で１回投与し（図２２Ａの三角印を参照）、動物の胃腸管を３週間コロニー形成させた。次いで、合計5×10^5個のＣＴ２６腫瘍細胞を動物に移植した（皮下投与を介して）（図２２Ａの円印を参照）。腫瘍が最適なサイズに達すると、動物をランダム化し、（ｉ）アイソタイプ抗体、または（ｉｉ）ＩＣＩ抗体の組み合わせ（すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１＋抗ＣＴＬＡ－４）のうちの１つで更に処置した。抗体を、腫瘍接種後、１０、１４、１７、及び２１日目に２００μｇ／ｍｌの用量で動物に（腹腔内投与を介して）投与した（図２２Ａの菱形印を参照）。腫瘍体積を、腫瘍接種後１０、１４、１７、及び２１日目に測定した。２２日目に、動物を　　殺し、抗腫瘍免疫応答を様々な組織で評価した。腫瘍接種の－３週、－１週、０日目、１０日目、１７日目、及び２２日目に、次世代配列決定解析のために糞便ペレットを収集した。
【０３６７】
図２２Ｂに示されるように、ＩＣＩ抗体の投与前に、腫瘍体積は、異なる群間で同等だった。しかしながら、腫瘍接種後２１日目に、最後の抗体用量が動物に投与されたとき、ＤＥ１２２４３５．３組成物及びコンボＩＣＩ抗体の両方を受けた動物は、対照動物またはアイソタイプ群と比較して、腫瘍体積の大きな減少を有した。腫瘍体積の減少の増加は、早くも腫瘍接種後１４日目に明白だった（すなわち、ＩＣＩ抗体の第２の用量が投与されたとき）（図２３Ａ、２３Ｂ、及び２３Ｃ）。陰性対照ＤＥ８２１９５６．１組成物でコロニー形成され、その後ＩＣＩ抗体で処置された動物は、有意に大きな腫瘍を有した（例えば、対照動物に類似していた）ため、腫瘍体積の減少は、単にＩＣＩ抗体に起因するものではなかった。
【０３６８】
腫瘍体積に対する改善効果は、腫瘍における増加したＴ細胞免疫応答と関連し、総Ｔ細胞（すなわち、ＣＤ４５＋細胞）及び特にＣＤ８＋Ｔ細胞の増加した頻度をもたらした（図２４Ａ及び２４Ｂ）。更に、ＤＥ１２２４３５．３組成物及びＩＣＩ抗体の両方を受けた動物の腫瘍におけるＣＤ８＋Ｔ細胞のより高いパーセンテージは、他の処置群と比較して多くのエフェクター表現型を有した。例えば、ＣＤ８＋Ｔ細胞のより高い割合が、ＣＤ２５＋ＣＤ６９＋であり、及び／または中間レベルのＰＤ－１（すなわち、初期Ｔ細胞活性化のためのマーカー）を発現した（図２５Ａ及び２５Ｂ）。また、ＤＥ１２２４３５．３組成物及びＩＣＩ抗体の両方を受けた動物の腫瘍において、グランザイムＢ＋であったＣＤ８＋Ｔ細胞の頻度がより高かった（図２５Ｃ）。同様の増加は、グランザイムＢ＋またはＣＤ２５＋ＣＤ６９＋二重陽性のいずれかを発現した移動性ＣＤ１０３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞で観察された（ＣＤ１０３は、ＣＤ８＋Ｔ細胞を腫瘍微小環境に向けるのを助け、それらを組織常在ＣＤ８＋Ｔ細胞と区別する移動性マーカーである）（図２６Ａ、２６Ｂ、及び２６Ｃ）。上記の増強されたＣＤ８＋Ｔ細胞の免疫応答と一致して、ＤＥ１２２４３５．３組成物及びＩＣＩ抗体の両方を受けた動物の腫瘍に存在するＣＤ８＋Ｔ細胞は、より少なく消耗された（図２７Ａ、２７Ｂ、２７Ｃ、及び２７Ｄ）。
【０３６９】
改善されたＣＤ８＋Ｔ細胞免疫応答に加えて、最初にＤＥ１２２４３５．３組成物でコロニー形成させ、次いでＩＣＩ抗体で処置した動物も、他の処置群の動物と比較して高い先天性免疫応答を示した。例えば、腫瘍組織に存在する樹状細胞は、他の処置群からの樹状細胞と比較して、高い割合で成熟（すなわち、活性化表現型）したものだった（図２８Ａ、２８Ｂ、２８Ｃ、及び２８Ｄ）。他方、腫瘍微小環境におけるマクロファージが、２つの対立状態：Ｍ１（抗腫瘍活性）及びＭ２（腫瘍増殖の補助）で生じ、ＣＤ１１ｂ＋Ｆ４／８０＋マクロファージは、ＤＥ１２２４３５．３組成物及びＩＣＩ抗体の両方を受け

た動物の腫瘍において有意に減少されるＭ２表現型を捕捉する可能性がある（図２８Ｅ）。繰り返すが、先天性免疫応答に対する観察された改善効果は、単にＩＣＩ抗体の投与によるものではなかった。陰性対照ＤＥ８２１９５６．１組成物でコロニー形成させた後、ＩＣＩ抗体で処置した動物は、先天性免疫応答を示さなかった。

【０３７０】

腫瘍排出リンパ節は、チェックポイント療法において極めて重要であり、しばしば転移の最初の部位である。したがって、抗腫瘍免疫応答は、異なる処置群の動物の腫瘍排出リンパ節においても特徴付けられた。ＤＥ１２２４３５．３組成物及びＩＣＩ抗体の両方を受けた動物では、異なる処置群からの動物と比較して、ＣＤ８＋Ｔ細胞の割合にわずかな減少があった（図２９のＢ）。しかしながら、腫瘍組織で観察されるとき、腫瘍排出性リンパ節に存在するＣＤ８＋Ｔ細胞のより高い割合が、エフェクター（すなわち、活性化された）表現型のものだった（図２９のＣ～２９のＦ）。同様に、腫瘍排出リンパ節における全樹状細胞のより高い頻度（図３０のＡ）だけでなく、樹状細胞のより高い割合が、ＤＥ１２２４３５．３組成物及びＩＣＩ抗体の両方を受けた動物において、活性化された成熟表現型のものだった（図３０のＢ）。

【０３７１】

次に、上記の効果に関連する細胞経路及び全体経路を特定するために、異なる処置群からの動物の腫瘍試料の遺伝子発現分析を、遺伝子発現パネル（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能）を使用して実行した。ＤＥ１２２４３５．３及びコンボＩＣＩ抗体、またはＤＥ８２１９５６．１組成物及びコンボＩＣＩ抗体で処置した動物において上方制御された遺伝子及び差次的に制御された経路を特定した。予備データは、ＩＣＩ抗体の投与前に、陰性対照ＤＥ８２１９５６．１組成物でコロニー形成した動物と、ＤＥ１２２４３５．３組成物でコロニー形成した動物との間で、遺伝子発現プロファイルに有意差があったことを示した。

【０３７２】

まとめると、上記のデータは、コンボ免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与した場合、ＤＥ１２２４３５．３組成物が、特定のがんを処置する際に有用であり得ることを実証した。いずれかの理論に拘束されるものではないが、上記のデータは、ＤＥ１２２４３５．３組成物に存在する１つ以上の細菌株が、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１及び／または抗ＣＴＬＡ－４抗体）の抗腫瘍効能を増強することができることを示唆する。更に、上記のように、がんは、一般に、炎症誘発応答に関連するとは考えられず、また、がん免疫療法は、一般に、がん細胞を標的とする宿主の炎症誘発応答を増加させることを目的とする。したがって、抗炎症特性を有するように設計された細菌組成物（すなわち、ＤＥ１２２４３５．３）が抗腫瘍応答を増強するのに有効であることは、合理的に予想されるものではなかった。結果は更に、複数の免疫経路を標的とし、それによって炎症性疾患とがんの両方を含む広範な疾患を処置するように、細菌組成物を設計することができることを強調している。

【０３７３】

実施例１２：ヒトＣＤ８　Ｔ細胞活性化に対する設計された組成物の効果の分析

上記の実施例に示されるように、コンボ免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与された場合、本明細書に記載の設計された細菌組成物（例えば、ＤＥ１２２４３５．３組成物）は、有効な抗腫瘍免疫応答（例えば、ＣＤ８　Ｔ細胞によって媒介される）において重要である、遺伝子の活性化及び発現を誘導することができる。ＤＥ１２２４３５．３組成物の効果を更に評価するために、ヒトＣＤ８　Ｔ細胞活性化アッセイを構築した。インビトロアッセイは、抗原提示細胞と同様のサイズの３次元ビーズに結合した２つの活性化シグナルＣＤ３及びＣＤ２８を利用することによって、抗原提示細胞からのインビボＴ細胞活性化を模倣する。

【０３７４】

簡単に述べると、ヒト一次ＣＤ８　Ｔ細胞を３７℃で２４時間解凍し、ＣＤ３及びＣＤ２８によって３７℃で２日間活性化した。細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ９１６０

９１．１、及びＤＥ８２１９５６．１を含む異なる細菌組成物からの細菌上清、または陰性対照細菌培地で、３７℃で２４時間処置した。細胞をフローサイトメーターによって生存率及び増殖を分析した。細胞溶解物を、多重分子バーコード（ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能）または多重パネルを使用した遺伝子発現分析に使用した。

【０３７５】

遺伝子発現を細菌上清で処置した細胞で分析し、結果を表５及び図３１Ａ～３１Ｉに示す。下の表５に示されるように、ＤＥ１２２４３５．３上清は、ＤＥ８２１９５６．１及び陰性対照とは異なり、Ｔ細胞における有意な遺伝子発現変化を誘導した。

【表６】

表５．処理したＴ細胞の遺伝子発現変化を特定する経路レベルｚスコア。

	細菌培地	細菌培地	DE821956.1	DE821956.1	DE122435.3	DE122435.3
活性化	-5.1342	-5.6094	0.7897	0.9066	4.9715	4.0758
抗原プロセシング＆提示	-1.0659	-1.3084	-0.0653	0.0024	1.3300	1.1072
ケモカインシグナル伝達	-2.4862	-2.8808	0.7337	0.5964	2.1137	1.9232
共刺激分子	-1.8123	-2.3025	0.4524	0.6192	1.6514	1.3918
細胞傷害性	-2.3316	-2.3982	0.3491	0.4137	2.0807	1.8863
解糖系	-0.5747	-0.6413	-0.0955	0.0792	0.7012	0.5310
非リンパ球との相互作用	-1.6440	-1.6779	0.0226	0.0545	1.6857	1.5590
インターロイキンシグナル伝達	-3.0890	-2.8270	0.5350	0.5133	2.6278	2.2399
酸化的リン酸化	0.8769	0.0391	0.2540	0.5228	-0.8855	-0.8073
Ｔ細胞移動	-1.9986	-2.0547	0.1934	0.1443	1.9883	1.7273
TCR シグナル伝達	-2.6098	-3.0181	0.4743	0.7160	2.4112	2.0264
毒性	-5.1566	-5.3018	0.8145	0.7735	4.7381	4.1324
I 型インターフェロンシグナル伝達	-1.9067	-1.8725	0.1505	0.1518	1.9064	1.5706
II 型インターフェロンシグナル伝達	-1.9809	-2.3533	0.2006	0.2080	2.1395	1.7861

【０３７６】

細菌組成物は、図３１Ａ～３１Ｉに示されるように、Ｔ細胞による活性化、細胞傷害性、及びサイトカイン産生を刺激した。特に、図３１Ａ～Ｃに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３での処置は、ＣＤ４５ＲＡ（ナイーブＴ細胞において高度に発現され、活性化によって下方制御される遺伝子）の発現を減少させ、Ｔ細胞活性化の２つのマーカーであるＣＤ４５ＲＯ及びＣＤ６９の発現を増加させた。更に、図３１Ｄ～Ｇに示されるように、ＤＥ１２２４３５．３での処置は、それぞれ、サイトカインならびに細胞傷害性分子であるＩＬ－２４、ＴＮＦ、パーフォリン、及びＩＦＮγの増加した発現をもたらした。図３１Ｈ及び３１Ｉはまた、多重ビーズベース（例えば、Ｌｕｍｉｎｅｘから入手可能）及びフローサイトメトリーアッセイによってそれぞれ定量化されたＩＦＮγタンパク質の増

強された産生を示す。

【０３７７】

Ｔ細胞阻害性受容体の発現に対するＤＥ１２２４３５．３による処置の効果も、図３２Ａ～Ｅに示されるように評価した。アッセイは、フィーダー細胞（抗原提示細胞）または抗原を必要としないＣＤ３／ＣＤ２８活性化を使用する。一次ヒトＴ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３、ＤＥ８２１９５６．１含む組成物からの細菌上清、または陰性対照細菌培地で処置した。ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓから入手可能な遺伝子発現パネルによって、全ての処置群の処置されたＴ細胞の遺伝子発現を定量化した。ＤＥ１２２４３５．３による処置は、細菌培地及びＤＥ８２１９５６．１対照と比較して、阻害性受容体／消耗マーカーＴＩＧＩＴ及びＬＡＧ－３における減少を引き起こした。活性化マーカーの誘導、サイトカイン及びパーフォリン産生の増強、及びいくつかの阻害性受容体における減少を考慮すると、結果は、Ｔ細胞の活性化及び機能を増強する細菌組成物の能力を示す。

【０３７８】

上述の同じアッセイを使用して、個々の細菌株がＴ細胞活性化及びエフェクター機能に関与する遺伝子の発現を調節することができるか試験した。Ｎａｎｏｓｔｒｉｎｇ遺伝子発現アッセイの結果は、いくつかの単一株由来の細菌上清が、ＣＤ８　Ｔ細胞エフェクターサイトカインＩＦＮγ及びＴＮＦα（図３４Ａ～３４Ｂ）、細胞傷害性分子パーフォリン及びグランザイムＢ（図３４Ｃ～３４Ｄ）、ならびに活性化マーカーＣＤ６９（図３４Ｅ）の発現を誘導することを示す。

【０３７９】

合わせると、これらの結果は、本明細書に記載の細菌組成物が、ヒトＣＤ８＋Ｔ細胞の活性化及び増殖に直接的な効果を有することができることを示した。設計された細菌組成物による差次的に調節された遺伝子は、サイトカイン産生、細胞傷害性、Ｔ細胞消耗、及び免疫細胞動員を含む、抗腫瘍免疫に関連するいくつかの経路に関与する。これらの遺伝子発現における差に、標的細胞を殺傷するＣＤ８　Ｔ細胞の増強された能力に翻訳されるか試験するために、ＣＤ８細胞傷害性アッセイを開発した。ＣＤ８　Ｔ細胞を２４時間解凍し、α－ＣＤ３及びα－ＣＤ２８抗体にコンジュゲートしたビーズを使用して、上記のように４８時間活性化した。続いて、活性化されたＣＤ８　Ｔ細胞を、ＤＥ１２２４３５．３の上清、陰性対照ＤＥ９１６０９１．１及びＤＥ８２１９５６．１、ならびにバックグランドとして細菌培地の存在下で、結腸直腸癌細胞株であるＨＴ２９細胞とともに更に２４時間共培養した。フローサイトメーターを使用して、ＣＤ８　Ｔ細胞及びＨＴ２９細胞の両方の生存率を決定した。結果は、ＤＥ１２２４３５．３の上清の存在下で活性化ＣＤ８　Ｔ細胞をＨＴ２９標的細胞と共培養することが、細菌培地バックグランドならびに陰性対照ＤＥ９１６０９１．１及びＤＥ８２１９５６．１と比較して、ＣＤ８　Ｔ細胞の細胞傷害性及びＨＴ２９標的細胞を殺傷するそれらの能力を増強したことを示した（図３３）。同じアッセイを使用して、単一の細菌株がＣＤ８　Ｔ細胞の細胞傷害性を増強する能力を試験した。図３５Ａ～３５Ｂは、ＣＤ８　Ｔ細胞を２つの単一細菌株からの上清で処置したときのＨＴ２９標的細胞の増強された殺傷を示す。

【０３８０】

実施例１３：５－ＦＵ誘発性マウス粘膜炎モデルにおける全身性炎症に対する設計された組成物の効果の分析

局所ＧＩ損傷に応答する循環性炎症性サイトカインレベルに対する本明細書に開示の設計された組成物の効果を評価するために、化学療法誘導したネズミ粘膜炎モデルを、炎症性であるように設計された組成物（ＩｇＡ＋、ＤＥ９１６０９１．１）と比較してＤＥ４８６３７３．１を用いて使用した。簡単に述べると、順応期間後、無菌マウスに、ＤＥ４８６３７３．１またはＤＥ９１６０９１．１を経口投与した。コロニー形成の５週間後、２００ｍｇ／ｋｇの５－ＦＵ（フルオロウラシル）または０．９％の生理食塩水（ビヒクル対照）のいずれかを３日間連続して腹腔内投与した。体重を毎日モニタリングし、臨床観察を週に２回行った。１６Ｓｖ４配列決定のために糞便ペレットを収集した。サイトカ

インン分析のための血清及び小腸／結腸の断片を、剖検日（５日目及び８日目）に組織病理学分析のために採取した。

【０３８１】

血清中のネズミサイトカイン及びケモカインのレベルを評価するために、血液を５日目及び８日目に微量遠心チューブに収集し、凝固させ、遠心分離し、血清を収集した。Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｘＭＡＰマウスサイトカイン／ケモカインイムノアッセイを、製造業者の取扱説明書（Ｍｉｌｌｉｐｌｅｘ）に従って実施した。結果をＬｕｍｉｎｅｘ　ＭａｇＰｉｘ装置で取得し、ｘＰＯＮＥＮＴソフトウェア（Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を用いて分析した。Ｌｕｍｉｎｅｘデータを分析すると、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＦＮγ、ＩＬ－６、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－２、ＭＩＧ、及びＴＮＦαの統計解析を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用して行い、マウスの２つの群間の有意差レベルを確証した。ＤＥ９１６０９１．１と比較して、ＤＥ４８６３７３．１でコロニー形成したマウスは、５－ＦＵ投与後５日目から５－ＦＵ処置による初期体重減少を回復した（図３６）。３２例のサイトカイン及びケモカインからなるＬｕｍｉｎｅｘパネル全体で、ＤＥ４８６３７３．１でコロニー形成されたマウスは、５－ＦＵ投与後５日目及び８日目に測定された任意の分析物において識別可能な増加を示さなかった（図３７Ａ～３７Ｒ及び３８）。しかしながら、炎症性組成物として設計されたＤＥ９１６０９１．１でコロニー形成されたマウスは、５日目と比較して、８日目に全身的に測定したときに、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＩＦＮγ、ＴＮＦα、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、及びＭＩＰ－２のような炎症誘発因子の有意な増加を示した（図３７Ａ～３７Ｒ及び３８）。

【０３８２】

これらの結果は、ＤＥ４８６３７３．１を用いた無菌マウスのコロニー形成が、炎症性組成物ＤＥ９１６０９１．１を用いたコロニー形成と比較して、化学療法誘発性粘膜炎モデルで分析されたいずれの循環性炎症性サイトカインも増加させないことを示唆している。顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、インターフェロン－ガンマ（ＩＦＮγ）、及び腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）などの炎症誘発性サイトカインは、上皮関門機能を損なうことが知られている。一方、ＣＸＣＬ１（ＫＣ）、ＣＸＣＬ２（ＭＩＰ－２）、及びＣＸＣＬ９（ＭＩＧ）などのケモカインは、好中球、単球／マクロファージ、または活性化Ｔ細胞を感染症／炎症部位に動員することが示されている。更に、これらの循環性因子は、５－ＦＵ化学療法時の小腸の損傷及び再生段階において重要な役割を果たす。したがって、ＤＥ４８６３７３．１は、５－ＦＵによって引き起こされる腸上皮関門損傷に起因する全身性炎症を改善する（図３８）。

【０３８３】

概要及び要約のセクションではなく、詳細な説明のセクションが、特許請求の範囲を解釈するために使用されることを意図していることを理解されたい。概要及び要約のセクションは、本発明者（複数可）によって企図されるように本発明の１つ以上だが全てではない例示的な実施形態を示し得、したがって、本発明及び添付の特許請求の範囲をいかなる方法でも限定することを意図していない。

【０３８４】

本発明は、特定の機能の実装及びそれらの関係を示す機能的構成要素の補助とともに上記で説明されている。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜のために本明細書で任意に定義されている。代替的な境界は、指定された機能及びそれらの関係が適切に行われる限り、定義することができる。

【０３８５】

特定の実施形態の前述の説明は、他の者が、当業者の技術の範囲内で知識を適用することによって、過度の実験なしに、本発明の全般的な概念から逸脱することなく、かかる特定の実施形態を様々な適用のために容易に修正及び／または適応することができる、本発明の全般的な性質を非常に完全に明らかにするであろう。したがって、かかる適応及び修正は、本明細書に提示される教示及びガイダンスに基づいて、開示される実施形態の等価物の意味及び範囲内であることが意図される。本明細書の専門用語または用語は、説明の

目的のためであり、限定するものではなく、そのため、本明細書の用語または専門用語は、教示及びガイダンスに照らして当業者によって解釈されるべきであることを理解されたい。

【０３８６】

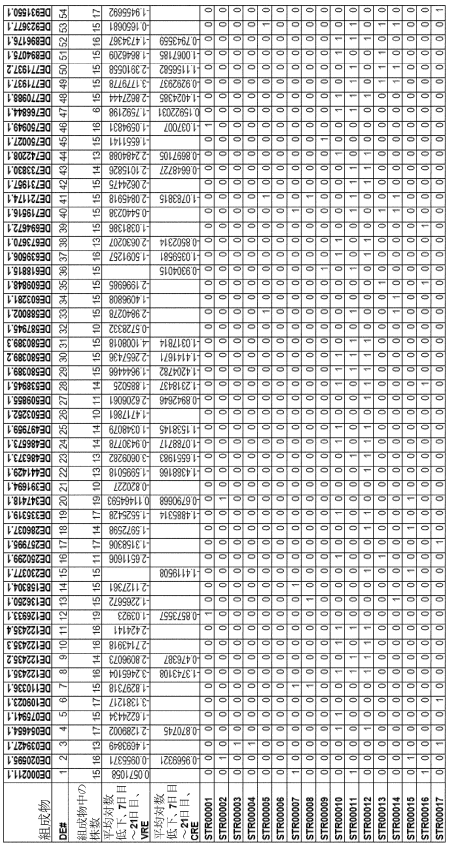
本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれかによって制限されるべきではなく、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物に従ってのみ定義されるべきである。

【０３８７】

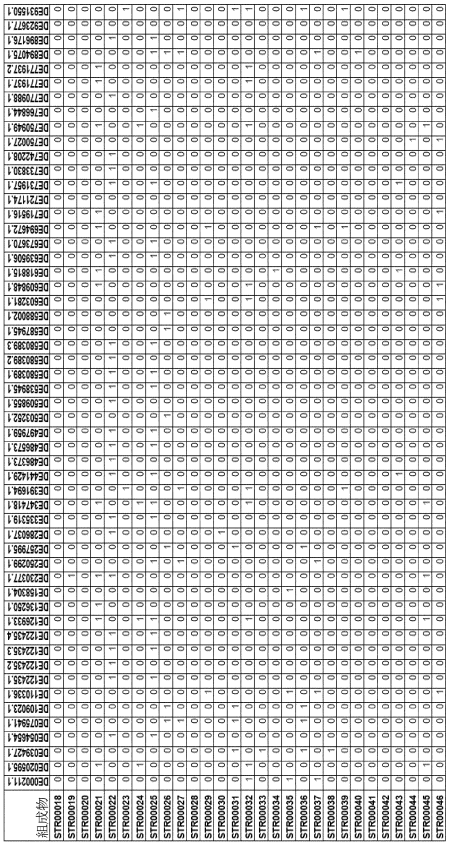
本出願における特許請求の範囲は、親出願または他の関連出願の特許請求の範囲のものとは異なる。したがって、出願人は、本出願に関連して親出願または先行出願で行われた請求範囲の免責事項を取り消す。したがって、審査官に、かかる以前の免責事項及びそれが避けるために行われた、引用された言及を再検討する必要があり得ることを通知する。更に、審査官にまた、本出願で行われた免責事項は、親出願に読み込まれるか、または親出願に対して読み込まれるべきではないことに注意されたい。

【図面】

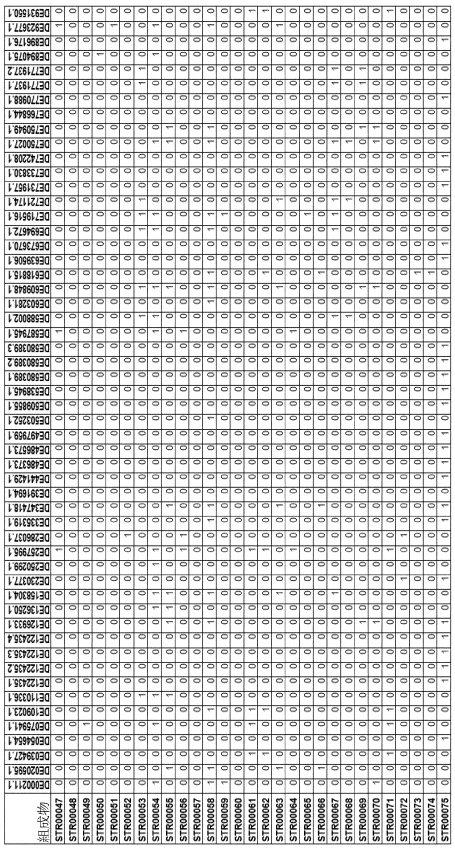
【図１－１】



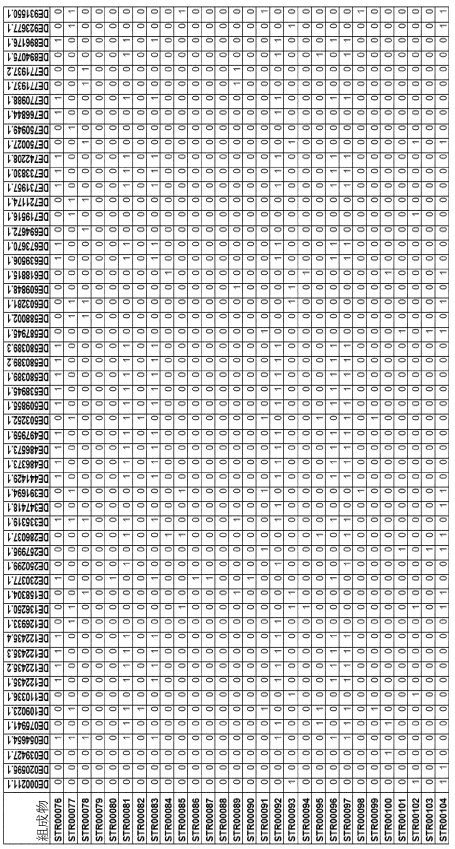
【図１－２】



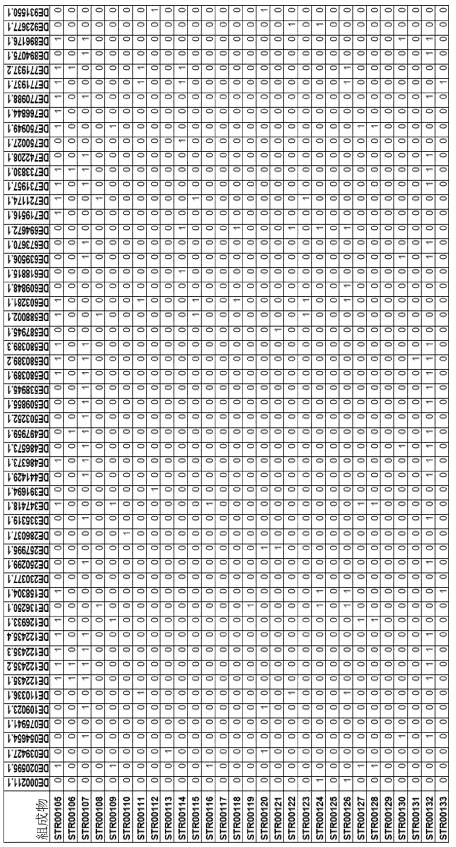
【図１－３】



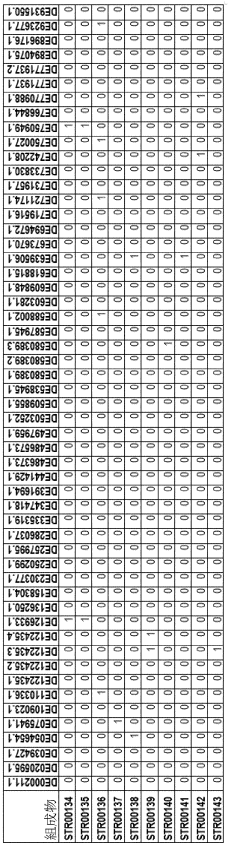
【図１－４】



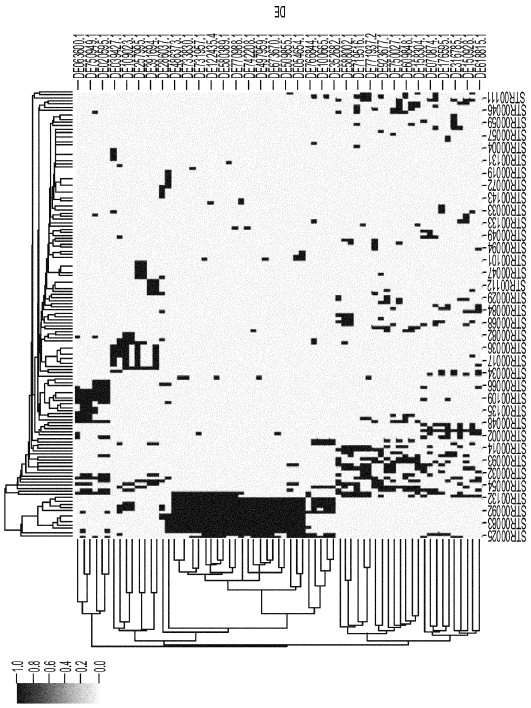
【図１－５】



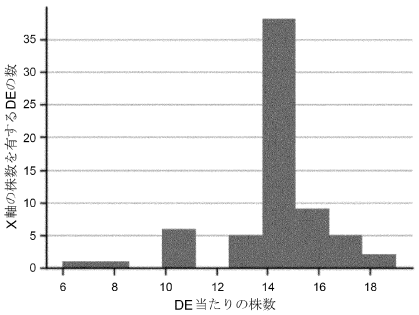
【図１－６】



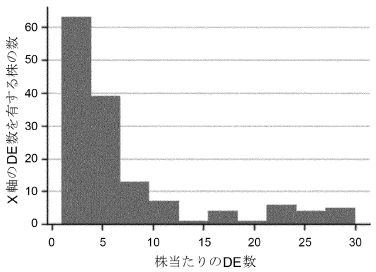
【図２Ａ】



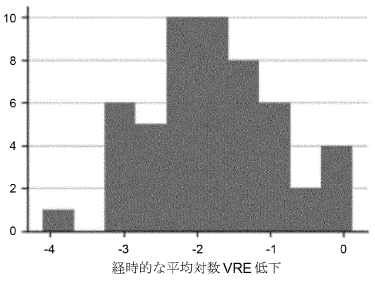
【図２Ｂ】



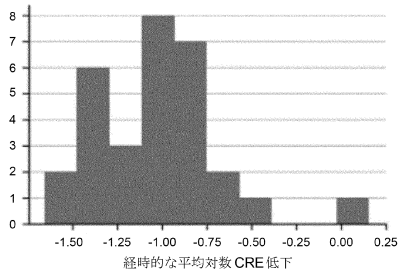
【図２Ｃ】



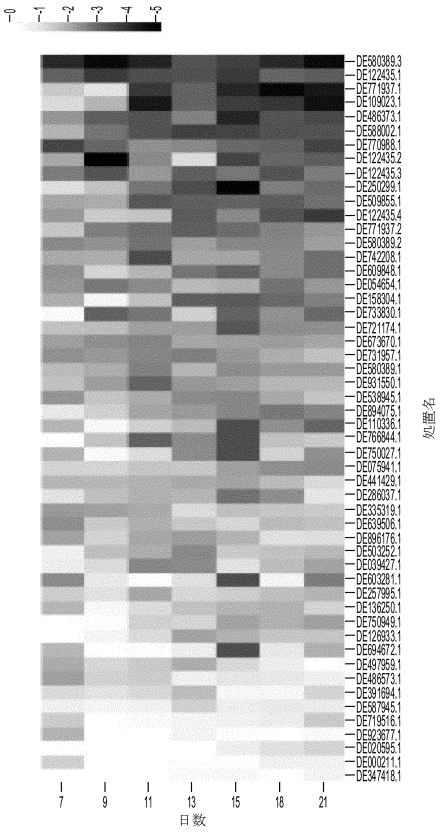
【図３Ａ】



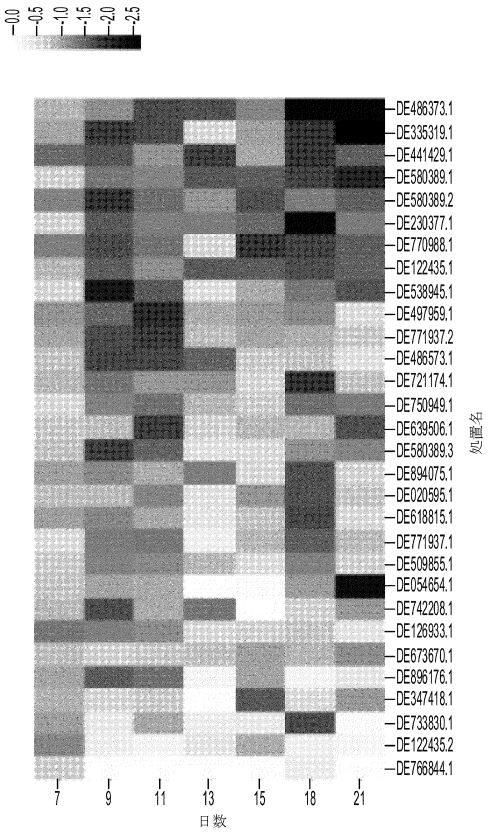
【図３Ｂ】



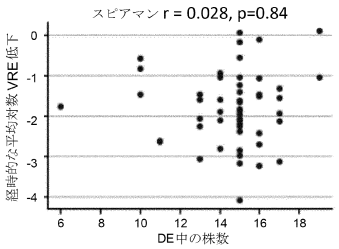
【図３Ｃ】



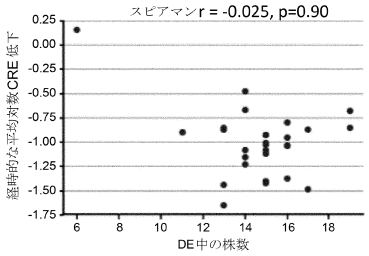
【図３Ｄ】



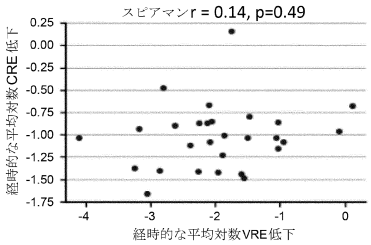
【図３Ｅ】



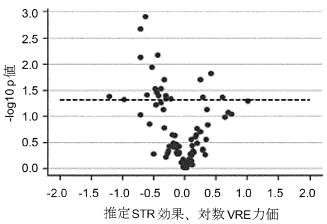
【図３Ｆ】



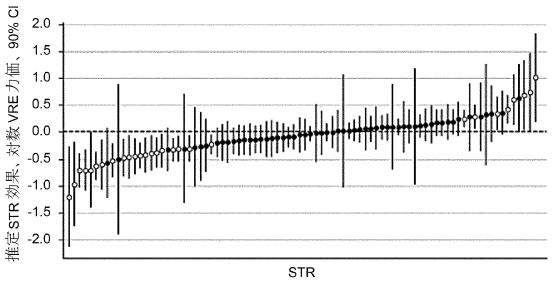
【図３Ｇ】



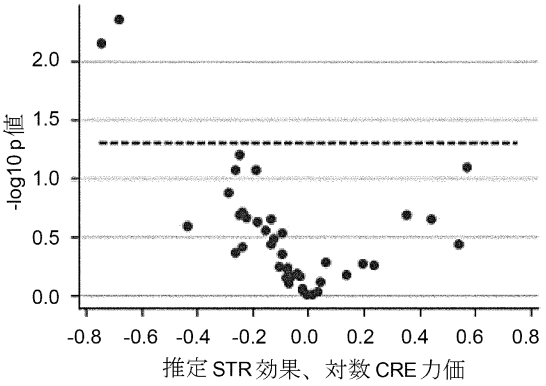
【図４Ａ】



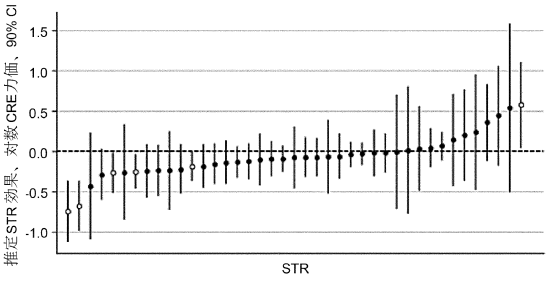
【図４Ｂ】



【図４Ｃ】



【図４Ｄ】



【図４Ｅ－１】

株：	VRE_p 値	VRE_t 統計量	VRE_線形係数	VRE_CI 下限	VRE_CI 上限	VRE 順序
STR00140	0.04141198	-2.0534992	-0.1052839	-0.2635964	0.0031286	0
STR00075_STR00082	0.04154572	-2.0470522	-0.1047984	-0.2634128	0.0038161	1
STR00097_STR00081	0.00214614	-4.0988359	-0.7173828	-1.1071819	-0.3274838	2
STR00128_STR00082_STR00017	0.00755343	-3.3350374	-0.7096857	-1.1838267	-0.2355446	3
STR00138	0.00622018	-3.4422286	-0.7076296	-1.1903953	-0.1482572	4
STR00077	0.00139828	-4.4444470	-0.6914455	-1.0731563	-0.3097345	5
STR00105	0.03064901	-2.3734141	-0.6908875	-1.1765891	-0.037746	6
STR00092	0.13070864	-1.6044029	-0.5748307	-1.3753743	0.2257302	7
STR00099_STR00082	0.01148179	-3.0880634	-0.5265142	-0.9068544	-0.1471739	8
STR00104	0.02943931	-2.5389224	-0.4807194	-0.9029948	-0.0584439	9
STR00031_STR00036_STR00061_STR00071	0.09027132	-2.1176831	-0.4885894	-0.9816476	0.0244871	11
STR00005	0.03680423	-2.4241881	-0.4629433	-0.8981045	-0.0395821	12
STR00069	0.0867115	-3.4051138	-0.4376205	-0.9238123	-0.1512286	13
STR00026	0.04644615	-2.5634257	-0.4376205	-0.9238123	-0.1512286	14
STR00003	0.05550784	-2.1854258	-0.3886987	-0.7911864	0.0112038	15
STR00013	0.02943883	-2.5385681	-0.3810188	-0.715446	-0.0465916	16
STR00091	0.07448808	-1.9910676	-0.3433327	-0.7215452	0.0348797	17
STR00042	0.07448808	-1.9910676	-0.3433327	-0.7215452	0.0348797	18
STR00072_STR00082_STR00084_STR00110_STR00030	0.02018825	-2.75831	-0.3269738	-0.5911003	-0.0628472	19
STR00093	0.04047838	-2.3523748	-0.3119746	-0.5974728	-0.0164763	20
STR00143	0.59471154	-0.5495131	-0.308819	-1.5578236	0.9441437	21
STR00049	0.04706482	-2.2837965	-0.3074528	-0.5910664	-0.0238414	22
STR00145	0.04706482	-2.2837965	-0.3074528	-0.5910664	-0.0238414	23
STR00033_STR00004_STR00038_STR00113_STR00003	0.49555954	-0.7589629	-0.2961153	-1.0478256	0.5156152	24
STR00067	0.37026121	-0.9381739	-0.2541535	-0.8577617	0.3494546	25
STR00088	0.04658174	-2.0268859	-0.2298467	-0.4481722	-0.0041713	26
STR00018	0.04658174	-2.0268859	-0.2298467	-0.4481722	-0.0041713	27
STR00077	0.32726859	-1.0309196	-0.1931863	-0.5811003	0.2240319	28
STR00108	0.96180478	-0.0523383	-0.0038412	-0.3898646	0.3821824	29
STR00070	0.38195807	-0.8847277	-0.1905284	-0.4652891	0.0842324	30
STR00108	0.24122996	-1.1662621	-0.1672176	-0.4614691	0.1270239	31
STR00115	0.38178293	-0.8841169	-0.1515543	-0.4854916	0.1823829	32
STR00123_STR00115	0.38178293	-0.8841169	-0.1515543	-0.4854916	0.1823829	33
STR00046	0.40721283	-0.8651868	-0.1409453	-0.5038254	0.2220346	34
STR00012_STR00022	0.35085038	-0.9286187	-0.1408285	-0.4614704	0.1798136	35

【図４Ｅ－２】

株：	VRE_p 値	VRE_t 統計量	VRE_線形係数	VRE_CI 下限	VRE_CI 上限	VRE 順序
STR00056	0.36401977	-0.951007	-0.1376414	-0.4601251	0.1848226	35
STR00111	0.48872227	-0.7187864	-0.1322518	-0.5422092	0.2777055	36
STR00037	0.5287324	-0.6358324	-0.1253653	-0.5210204	0.3004967	37
STR00035	0.5287324	-0.6358324	-0.1253653	-0.5210204	0.3004967	38
STR00132	0.46898555	-0.7348631	-0.1029612	-0.4285573	0.2256363	39
STR00005	0.37554765	-0.9254042	-0.0967498	-0.3952811	0.1347914	40
STR00114	0.51077056	-0.6819614	-0.0940816	-0.3870057	0.2064256	41
STR00027	0.77083483	-0.2922764	-0.0452484	-0.3127033	0.2221833	42
STR00027	0.7583223	-0.3277491	-0.052141	-0.4121032	0.3078211	43
STR00044_STR00009	0.65960694	-0.4534452	-0.0360673	-0.2132365	0.14112095	44
STR00106	0.93859706	-0.0825092	-0.0250068	-0.5922464	0.5422328	45
STR00082	0.94648484	-0.0685844	-0.0211963	-0.6445661	0.6021734	46
STR00112_STR00098_STR00023	0.96487581	-0.0451511	-0.0041909	-0.2068911	0.2068934	47
STR00134_STR00135_STR00001	0.98180478	-0.023383	-0.0038412	-0.3898646	0.3821824	48
STR00026	0.9212479	0.1013852	0.0217515	-0.4356281	0.4791336	49
STR00118	0.78657732	0.2778803	0.0236716	-0.2127227	0.2599627	50
STR00118_STR00094	0.78657732	0.2778803	0.0236716	-0.1951446	0.2134818	51
STR00028	0.8938222	0.2476815	0.0273698	-0.2163882	0.2736762	52
STR00029	0.7483946	0.3610879	0.0398276	-0.2477395	0.3475943	53
STR00139	0.7483946	0.3610879	0.0398276	-0.2477395	0.3475943	54
STR00021	0.6679287	0.4419498	0.0588075	-0.2833772	0.3563387	55
STR00086	0.7381630	0.3437365	0.0752229	-0.4123821	0.5628797	56
STR00116	0.5280674	0.6401455	0.0911032	-0.4214437	0.6036502	57
STR00081	0.2820717	1.0984388	0.0961389	-0.2711313	0.4013913	58
STR00014	0.5615233	0.6065825	0.0972141	-0.2892422	0.5026893	59
STR00139	0.85973	0.1813154	0.0812125	-1.2004351	1.4366757	60
STR00104	0.3873473	0.9441920	0.1109892	-0.1508288	0.3726971	61
STR00104	0.4892445	0.7128039	0.1307981	-0.2956969	0.5782949	62
STR00007	0.4892445	0.7128039	0.1307981	-0.2956969	0.5782949	63
STR00105_STR00127_STR00024_STR00128_STR00045	0.24794021	1.2569615	0.1699229	-0.1368864	0.4786094	64
STR00066_STR00092_STR00116	0.2265832	1.2854725	0.1738035	-0.1267252	0.4743422	65
STR00084_STR00023	0.1747263	1.4907007	0.1853232	-0.0694734	0.4781391	66
STR00101_STR00121_STR00064_STR00103	0.1747263	1.4907007	0.1853232	-0.0694734	0.4781391	67
STR00049_STR00137	0.1872022	1.3815239	0.2411462	-0.1477774	0.6300699	68

【図４Ｅ－３】

株：	VRE、p値	VRE、t統計量	VRE、縮形係数	VRE、CI下限	VRE、CI、上限	VRE順序
STR00065	0.01962364	2.774839894	0.246667245	0.0486966	0.4447179	72
STR00089	0.43988271	0.8043588	0.271809427	-0.4940184	1.0522699	73
STR00047	0.04278802	2.318780662	0.28447191	0.0112891	0.5577047	74
STR00108	0.44529462	0.812728911	0.265325265	-0.4866077	1.0171708	75
STR00140	0.01272871	2.483139731	0.2838533	-0.0234579	0.5911446	76
STR00106	0.54703271	0.611453044	0.330187533	-0.7344579	1.3958836	77
STR00102	0.07451512	1.960394967	0.345734119	-0.041208	0.732678	78
STR00010	0.1450494	1.580604452	0.356110443	-0.1467063	0.8629152	79
STR00059	0.01532796	2.91897944	0.422511963	0.0999657	0.7450306	80
STR00058	0.04320256	2.314129444	0.501034989	0.0223382	1.1797816	81
STR00075	0.10317884	1.793256804	0.633470119	-0.1536221	1.4206245	82
STR00050_STR00040	0.09498677	1.912407797	0.688566463	-0.1138444	1.4929736	83
STR00043	0.09251097	1.86002716	0.7469887	-0.147334	1.6418142	84
STR00130	0.05112479	2.21501213	1.011601666	-0.005985	2.0291983	85

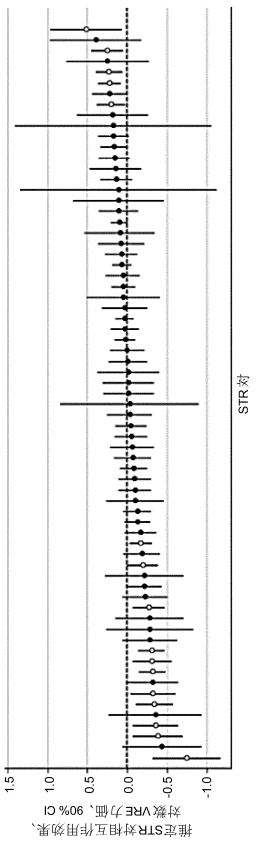
【図４Ｆ－１】

株	CRE、p値	CRE、t統計量	CRE、縮形係数	CRE、CI下限	CRE、CI、上限	CRE順序
STR00097_STR00081_STR00107_STR00132	0.0071013	-3.7571537	-0.7476019	-1.218117	-0.2770868	0
STR00012_STR00022_STR00098_STR00083	0.00438476	-4.1334614	-0.8810232	-1.3706125	-0.3914339	1
STR00053_STR00014_STR00057	0.02361784	-2.2741701	-0.4419286	-0.8452611	-0.0385961	2
STR00013	0.1300275	-1.7151722	-0.2976575	-0.6850456	0.0897306	3
STR00141	0.04443495	-2.0094443	-0.2942962	-0.5752952	0.0467147	4
STR00021	0.42872404	-0.8398621	-0.2617445	-0.9666661	0.4751719	5
STR00123_STR00095_STR00108_STR00135_STR00098_STR00115_STR00008	0.06292752	-2.2088948	-0.2488652	-0.5172617	0.0176139	6
STR00075	0.20625192	-1.4019366	-0.2482459	-0.5668988	0.1704071	7
STR00010	0.1057521	-1.6422178	-0.2326089	-0.5157035	0.1504857	8
STR00045	0.3820469	-0.8729434	-0.2388529	-0.8444404	0.3667347	9
STR00037_STR00050_STR00040_STR00064_STR00027_STR00026_STR00095	0.21401191	-1.2695384	-0.2225386	-0.6075857	0.1625085	10
STR00045	0.08588842	-1.9979722	-0.1874886	-0.4063946	0.0341752	11
STR00063	0.22202659	-1.2086202	-0.1840894	-0.5167519	0.1485809	12
STR00135_STR00072_STR00080_STR00090_STR00019_STR00087	0.0720217	-1.8098766	-0.1796545	-0.4661477	0.1068387	13
STR00108	0.36584417	-0.9089144	-0.1727177	-0.4726217	0.1951863	14
STR00069	0.21964136	-1.3483607	-0.1364402	-0.3726639	0.1020834	15
STR00011	0.32215053	-1.0951802	-0.1263036	-0.4066885	0.1540194	16
STR00025	0.5633731	-0.6004255	-0.1030094	-0.5046719	0.2986322	17
STR00014	0.44317449	-0.8112658	-0.1003838	-0.3667236	0.1791907	18
STR00135_STR00001_STR00070	0.08615951	-1.7196966	-0.0988686	-0.4063077	0.1085705	19
STR00058	0.70546946	-0.3837794	-0.0788276	-0.5521829	0.3945277	20
STR00077	0.56615951	-0.5705314	-0.0742341	-0.3819049	0.2334866	21
STR00032	0.57855194	-0.5855472	-0.0732803	-0.3882093	0.2224888	22
STR00089	0.78872088	-0.2825133	-0.0684366	-0.3412388	0.2043738	23
STR00114	0.68198425	-0.4214482	-0.0642589	-0.3407378	0.2522489	24
STR00114_STR00111	0.44615702	-0.7645705	-0.0641715	-0.3481369	0.2197939	25
STR00108_STR00095_STR00127_STR00024_STR00128	0.88258329	-0.1294694	-0.0315287	-0.2063494	0.1432911	26
STR00078	0.88653719	-0.1481691	-0.0222972	-0.3761373	0.3335429	27
STR00084_STR00009_STR00100_STR00062_STR00073_STR00034_STR00094_STR00074	0.87977974	-0.1624112	-0.0206015	-0.3212583	0.2800539	28
STR00111	0.68198425	-0.4214482	-0.0642589	-0.3407378	0.2522489	29
STR00016	0.97607034	0.0311761	0.0012855	-0.9801995	0.9838529	30
STR00138	0.91497212	0.1106858	0.0306398	-0.6236298	0.6850098	31
STR00066_STR00104	0.75617165	0.3229421 2	0.0415445	-0.2626526	0.3457426	32
STR00002_STR00116	0.51889374	0.6790319 4	0.0921589 2	-0.1543024	0.2786228	33

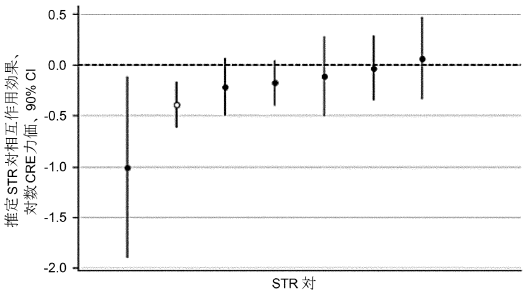
【図４Ｆ－２】

株	CRE、p値	CRE、t統計量	CRE、縮形係数	CRE、CI下限	CRE、CI、上限	CRE順序
STR00142	0.05251479	1.945806483	0.137435	-0.5750518	0.8499751	34
STR00075	0.09451798	1.685314883	0.1954988	-0.5110445	0.9011087	35
STR00140	0.50683807	0.626542027	0.23657734	-0.6562887	1.1244335	36
STR00106	0.20213049	1.407291497	0.36357707	-0.2404841	0.9476824	37
STR00130	0.2189946	1.3501408	0.43988344	-0.3305244	1.2102127	38
STR00133	0.96013913	0.079512068	0.53994161	-0.7640439	1.8439271	39
STR00092	0.98094703	2.038037 07	0.57962049	-0.0614396	1.2326806	40

【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【図５Ｃ－１】

株相互作用	VRE_p 値	VRE.t統計量	VRE.縮形係数	VRE.CI下限	VRE.CI.上限	VRE相互作用が低い順位は、より大きい効果を意味する。
STR00108_相互作用_STR00140_△△_STR00107_相互作用_STR00140_△△_STR0009	0.0076782	-3.0475382	-0.7476178	-1.2679704	-0.2276653	0
7_△△_STR00107_相互作用_STR00140_△△_STR00107_相互作用_STR00140_△△_STR00						
STR00076_相互作用_STR00138_△△_STR00107_相互作用_STR00138_△△_STR00113	0.14394392	-1.5365415	-0.4379676	-1.042214	0.16627891	1
0_相互作用_STR00138_△△_STR00097_STR00081_相互作用_STR00138_△△_STR00138	0.04729915	-2.1491533	-0.3846668	-0.7643987	-0.005235	2
STR00069_相互作用_STR00105	0.0448857	-2.1758809	-0.3571789	-0.7051533	-0.0062046	3
STR00076_相互作用_STR00105						
STR00097_STR00081_相互作用_STR00120_STR00062_STR00017_△△_STR00031	0.00490013	-3.2615797	-0.5112459	-0.9098469	-0.109458	10
STR00120_STR00062_STR00017_△△_STR00058_相互作用_STR00120_STR00062	0.0015267	-3.1662937	-0.4964153	-0.8235151	-0.0926265	5
STR00017△△_STR00059_STR00062_相互作用_STR00120_STR00062_STR000						
9_STR00031_STR00036_STR00061_STR00071_相互作用_STR00058	0.00951257	-2.5369946	-0.3934241	-0.6835151	-0.0926265	5
STR00054_相互作用_STR00107_△△_STR00013_相互作用_STR00097_STR00081_△△_	0.05854509	-2.0370027	-0.3239965	-0.6811148	0.01319483	6
STR00013_相互作用_STR00107	0.00079502	-3.3828514	-0.3167119	-0.5151852	-0.1182405	8
STR00058_相互作用_STR00069_△△_STR00065_相互作用_STR00069	0.03914546	-2.24643	-0.3155877	-0.6133818	-0.0177736	9
STR00105_相互作用_STR00126	0.00490013	-3.2615797	-0.5112459	-0.9098469	-0.109458	10
STR00097_STR00081_相互作用_STR00107	0.00951257	-2.5369946	-0.3934241	-0.6835151	-0.0926265	5
STR00054_相互作用_STR00107	0.17012728	-1.4364937	-0.28546	-0.7067274	0.13580751	11
STR00091_相互作用_STR00120_STR00062_STR00017_△△_STR00031_STR00036	0.37597098	-0.9124421	-0.2851222	-0.9475587	0.37731327	12
_STR00061_STR00071_相互作用_STR00091	0.27141498	-1.1361364	-0.2835726	-0.7993902	0.23684449	13
STR00053_相互作用_STR00105	0.02763996	-2.4172935	-0.2768487	-0.5196381	-0.0340694	14
STR00072_STR00062_STR00084_STR00110_STR00030_相互作用_STR00065_△△_						
STR00084_△△_STR00065_相互作用_STR00097_STR00081_STR00065	0.18141274	-1.3841108	-0.2727147	-0.5808828	0.12349345	15
STR00031_STR00036_STR00061_STR00071_相互作用_STR00097_STR00081	0.01022698	-2.5722589	-0.2727044	-0.4864153	0.04462041	16
STR00053_相互作用_STR00105	0.45613467	-0.7637452	-0.2172547	-0.8202823	0.38577285	17
STR00054_相互作用_STR00097_STR00081	0.0983046	-1.7554573	-0.1937597	-0.4277455	0.04022618	18
STR00058_相互作用_STR00068_△△_STR00068_相互作用_STR00093_△△_STR0006	0.19077987	-1.3861741	-0.1843761	-0.4704742	0.10172203	19
8_相互作用_STR00102_△△_STR00055_相互作用_STR00068	0.04782831	-2.143962	-0.1722022	-0.3426436	-0.0018887	20
STR00055_相互作用_STR00105	0.15633451	-1.4874951	-0.1710079	-0.4141252	0.07270944	21

【図５Ｃ－２】

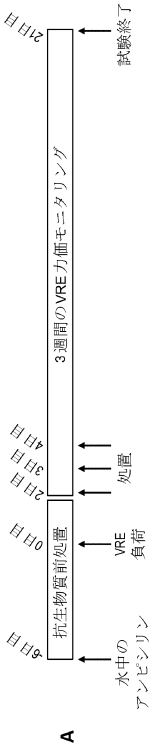
株相互作用	VRE_p 値	VRE.t統計量	VRE.縮形係数	VRE.CI下限	VRE.CI.上限	VRE相互作用が低い順位は、より大きい効果を意味する。
STR00076_相互作用_STR00097_STR00081_△△_STR00076_相互作用_STR00107	0.1951426967	1.4603527	0.07693896	-0.2740899	0.42615479	48
STR00097_STR00081_相互作用_STR00107	0.72428942	0.3560922	0.0403825	-0.4429206	0.6236412	49
STR00054_相互作用_STR00102	0.14221721	1.5435337	0.09240512	-0.0344947	0.21930494	50
STR00053_相互作用_STR00058	0.47944198	0.7241289	0.10295779	-0.1984538	0.40438939	51
STR00031_STR00036_STR00061_STR00071_相互作用_STR00047_△△_STR00054						
_相互作用_STR00120_STR00062_STR00017_△△_STR00047_相互作用_STR00120_	0.763420023	0.320925098	0.10482648	-0.5876088	0.79725892	52
STR00062_STR00017	0.89407304	0.1481522	0.10463366	-1.3852272	1.66488457	53
STR00105_相互作用_STR00130	0.28015138	1.1874028	0.13553482	-0.110585	0.38165647	54
STR00054_相互作用_STR00047_△△_STR00004						
7_相互作用_STR00058	0.44836254	0.7772092	0.14229088	-0.2458088	0.53093012	55
STR00054_相互作用_STR00085_△△_STR00085_相互作用_STR00126_△△_STR00008	0.17820417	1.4079696	0.15651932	-0.0791365	0.39217709	56
6_相互作用_STR00102_△△_STR00085_相互作用_STR00128	0.11437059	1.6898632	0.163148	-0.0439574	0.37025338	57
STR00069_相互作用_STR00093_△△_STR00099_相互作用_STR00128	0.15291819	1.5200693	0.16811519	-0.0693724	0.44560281	58
STR00093_相互作用_STR00054	0.81077242	0.2434214	0.17224681	-1.3278141	1.67230772	59
STR00047_相互作用_STR00105						
STR00043_相互作用_STR00126_△△_STR00043_相互作用_STR00097_STR00081_△△_	0.47751267	0.7273631	0.18543596	-0.3550185	0.72589042	60
STR00043_相互作用_STR00107	0.08448375	1.9862754	0.2007974	-0.013509	0.41510377	61
STR00102_相互作用_STR00126	0.10115162	1.7394612	0.2165664	-0.047366	0.48094884	62
STR00055_相互作用_STR00105	0.01485019	2.7280046	0.22032919	0.04896055	0.39169784	63
STR00099_相互作用_STR00102_△△_STR00058_相互作用_STR00099_△△_STR00005	0.02667606	2.4042435	0.22686788	0.02884116	0.42710746	64
4_相互作用_STR00058	0.14252473	1.4654139	0.24441439	-0.0350743	0.8736031	65
STR00031_STR00036_STR00061_STR00071_相互作用_STR00064	0.04668631	2.1781937	0.24542668	0.0093726	0.48994077	66
STR00090_STR00040_相互作用_STR00054_△△_STR00050_STR00040_相互作用_S						
TR00107_△△_STR00013_相互作用_STR00050_STR00040_△△_STR00050_STR00	0.24654658	1.1948782	0.39320886	-0.3044539	1.09098357	67
40_相互作用_STR00097_STR00081						
STR00097_STR00081_相互作用_STR00130_△△_STR00107_相互作用_STR00130_△△_	0.06105402	2.0147585	0.51364794	-0.0268065	1.0541024	68
STR00076_相互作用_STR00130						

【図５Ｃ－３】

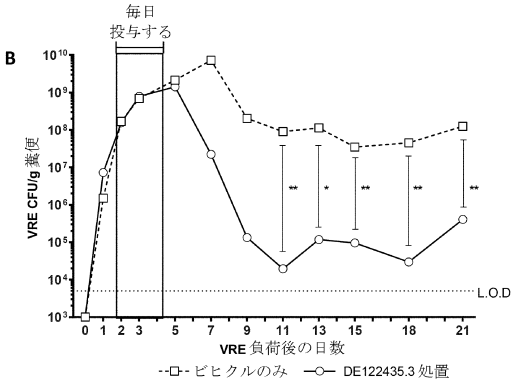
【図５Ｄ】

株相互作用	CRE. p 値	CRE.t 統計量	CRE.線形係数	CRE. CI 下限	CRE. CI 上限	CRE 順序
STR00021_相互作用_STR00092_2つ_STR00045_相互作用_STR00092	0.065552241	-1.9431601	-1.00888435	-2.0885306	0.0788436	0
STR00092_相互作用_STR00097_STR00081_STR00107_STR00132	0.00943405	-3.0255806	-0.38720136	-0.6702189	-0.1241882	1
STR00013_相互作用_STR00097_STR00081_STR00107_STR00132_2つ_ST R00012_STR00022	0.2045419	-1.3094093	-0.2169863	-0.5616315	0.1276389	2
STR00012_STR00022_STR00096_STR00083_相互作用_STR00092_2つ_ST R00012_STR00022_STR00096_STR00083_相互作用_STR00097_STR0008 1_STR00107_STR00132	0.18324859	-1.3762341	-0.1802072	-0.4525166	0.09210215	3
STR00012_STR00022_STR00096_STR00083_相互作用_STR00045_2つ_ST R00012_STR00022_STR00096_STR00083_相互作用_STR00021	0.61301208	-0.5134274	-0.1117387	-0.5928577	0.35808365	4
STR00021_相互作用_STR00045	0.857048077	-0.1813281	-0.0333284	-0.4115011	0.34844305	5
STR00013_相互作用_STR00021	0.792230822	0.2688969117	0.0624606894	-0.4245892	0.54852111	6

【図６Ａ】



【図６Ｂ】

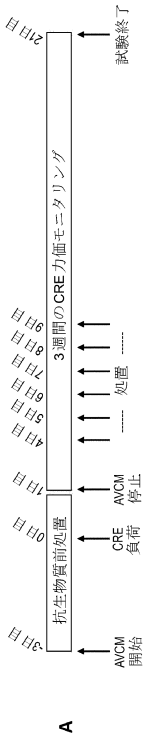


【図６Ｃ】

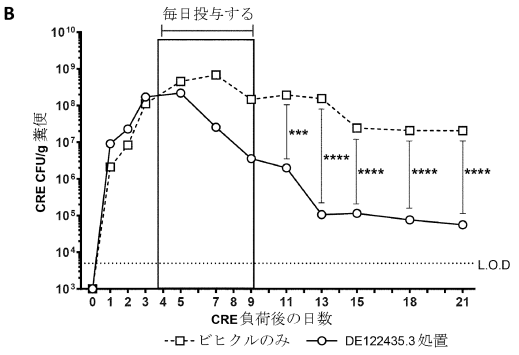
C

試験日	VRE 力価の対数低下
11	**3.67** p=0.009
13	**2.98** p=0.026
15	**2.56** p=0.008
18	**3.18** p=0.002
21	**2.49** p=0.002

【図７Ａ】



【図７Ｂ】

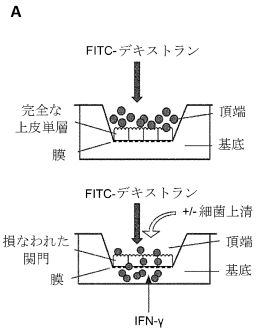


【図７Ｃ】

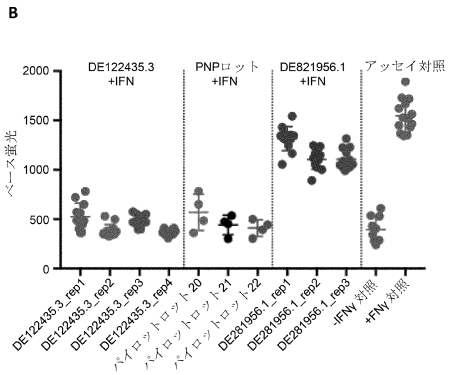
C

試験日	CRE力価の対数低下
11	**1.89** p=0.0007
13	**3.16** p<0.0001
15	**2.33** p<0.0001
18	**2.44** p<0.0001
21	**2.57** p<0.0001

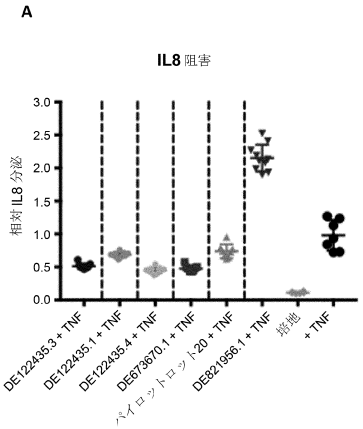
【図８Ａ】



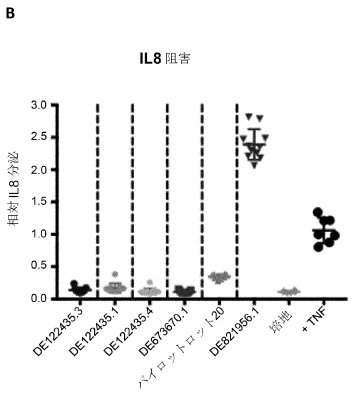
【図８Ｂ】



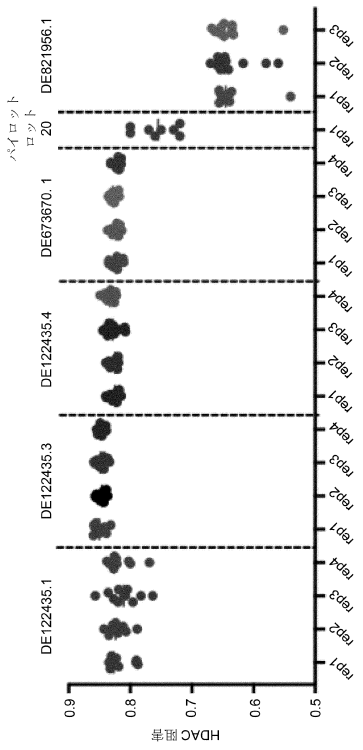
【図９Ａ】



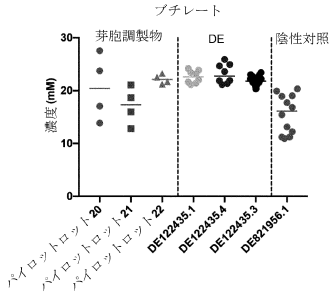
【図９Ｂ】



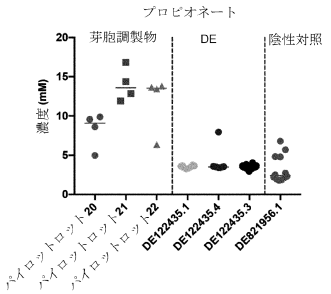
【図１０】



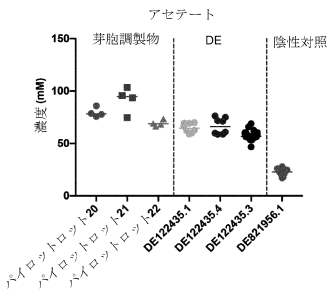
【図１１Ａ】



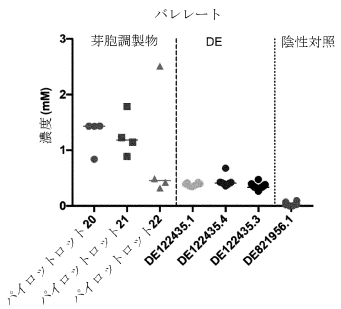
【図１１Ｂ】



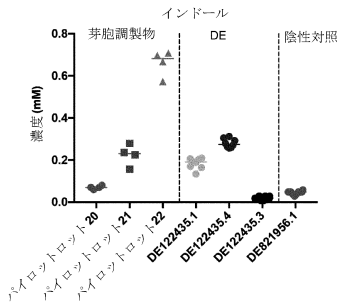
【図１１Ｃ】



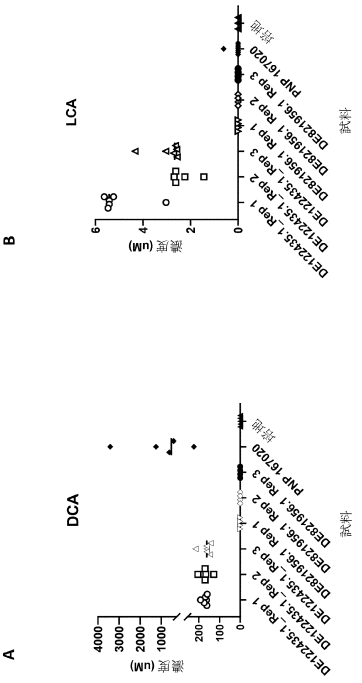
【図１１Ｄ】



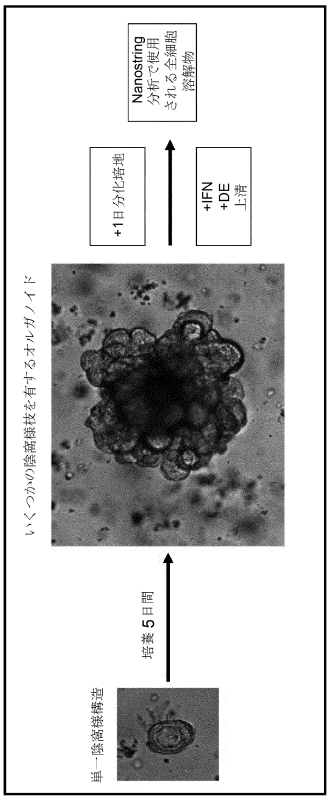
【図１１Ｅ】



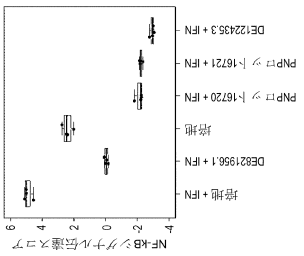
【図１２】



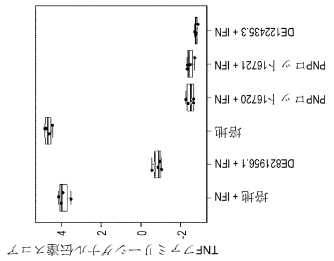
【図１３】



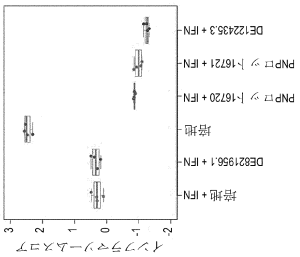
【図１４Ａ】



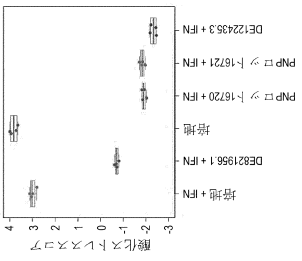
【図１４Ｂ】



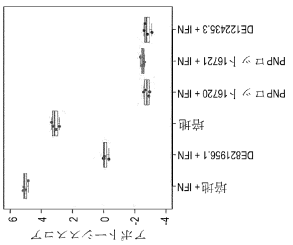
【図１４Ｃ】



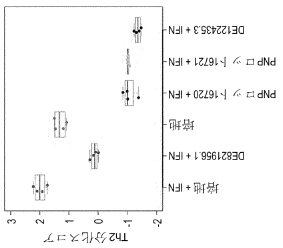
【図１４Ｄ】



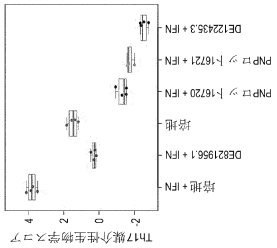
【図１４Ｅ】



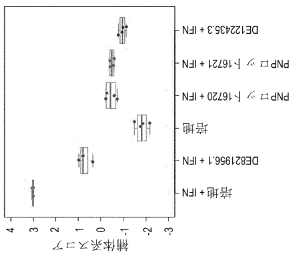
【図１４Ｆ】



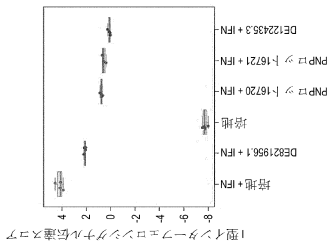
【図１４Ｇ】



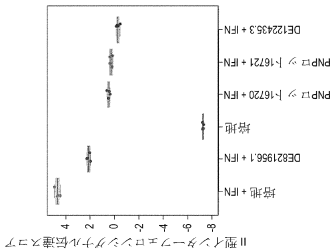
【図１４Ｈ】



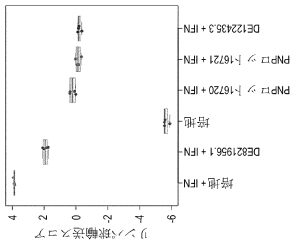
【図１４Ｉ】



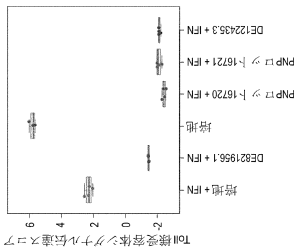
【図１４Ｊ】



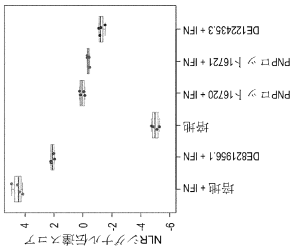
【図１４Ｋ】



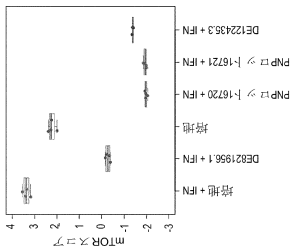
【図１４Ｌ】



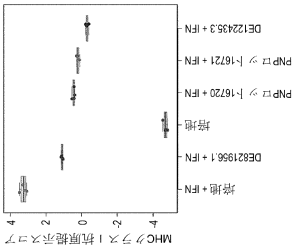
【図１４Ｍ】



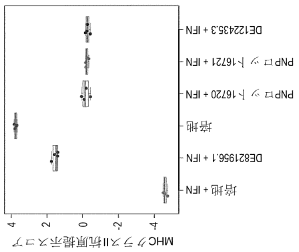
【図１４Ｎ】



【図１４Ｏ】



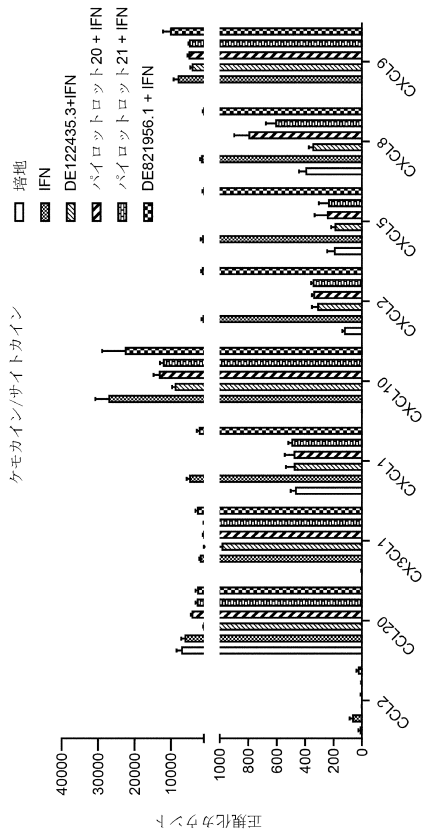
【図１４Ｐ】



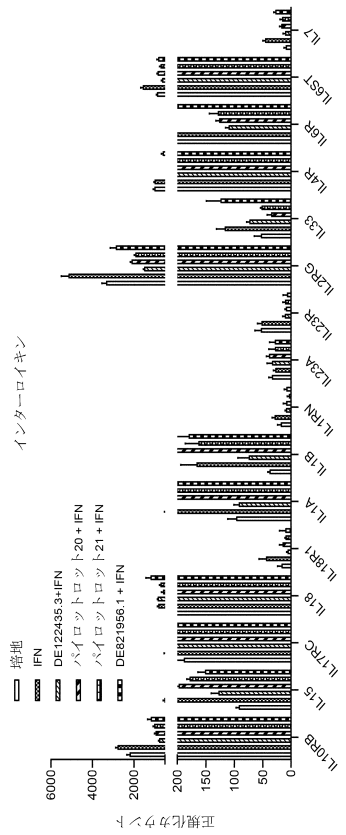
【図１５】

IFN-γ 対培地			DE122435.3＋IFN-γ 対IFN-γ		
減少	変化なし	増加	減少	変化なし	増加
TGFB1	CCL20	CXCL1	CCL20	IL23A	TNFR2
TGFBR1	IL4R	CXCL5	CXCL1	IFNAR1	CD40
BMP8	CSF2RA	CXCL6	CXCL5	IL18	TGFB1
	IL6ST	CXCL8	CXCL6	RANK	BMP8
	IL23R	CXCL2	CXCL8	TGFBR2	
	IL23A	CXCL3	CXCL2		
	LIF	CXCL9	CXCL3		
	IL10RB	CXCL10	CXCL9		
	IFNAR1	CX3CL1	CXCL10		
	IFNAR2	IL2RG	CX3CL1		
	RANK	IL7	IL2RG		
	CD40	IL15	IL4R		
	APRIL	IL6R	IL7		
	TGFBR2	IL6ST	IL15		
		IFNGR1	CSF2RA		
		IL1A	IL4R		
		IL1B	IL6-R		
		IL18R1	IL6ST		
		IL18	IL23R		
		IL33	LIF		
		IL17RC	IL10RB		
		TNF	IFNAR2		
		TNFR1	IFNGR1		
		TNFR2	IL1A		
		HVEM	IL1B		
		FAS	IL18R1		
		DR4	IL33		
		DR5	IL17RC		
		TRAIL	TNF		
		4-1BB	TNFR1		
			HVEM		
			FAS		
			DR4		
			DR5		
			TRAIL		
			4-1BB		
			APRIL		
			TGFBR1		

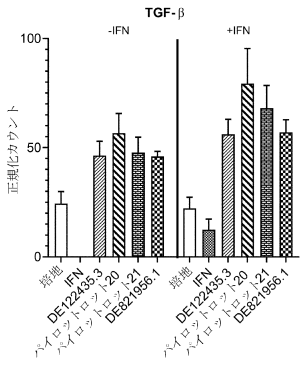
【図１６Ａ】



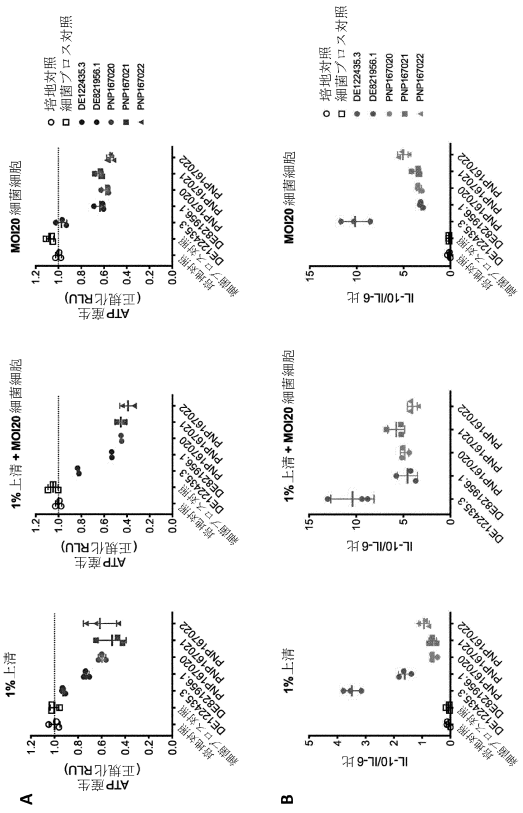
【図１６Ｂ】



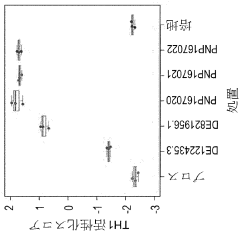
【図１７】



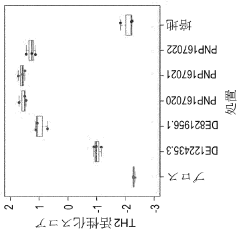
【図１８】



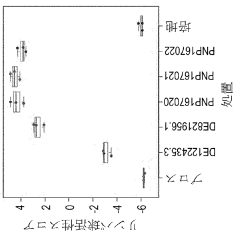
【図１９Ａ】



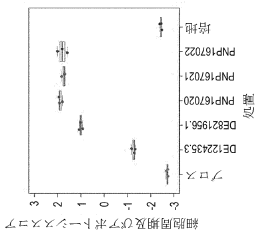
【図１９Ｂ】



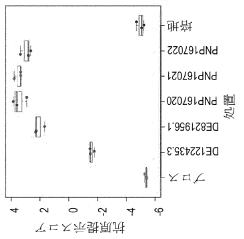
【図１９Ｃ】



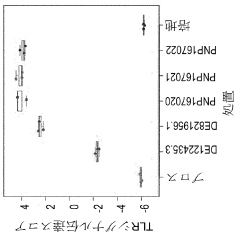
【図１９Ｄ】



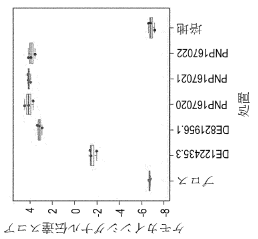
【図１９Ｅ】



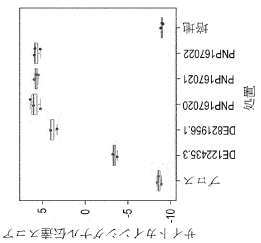
【図１９Ｆ】



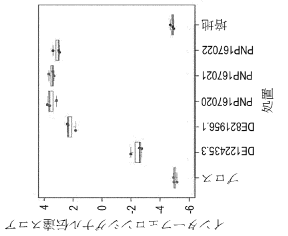
【図１９Ｇ】



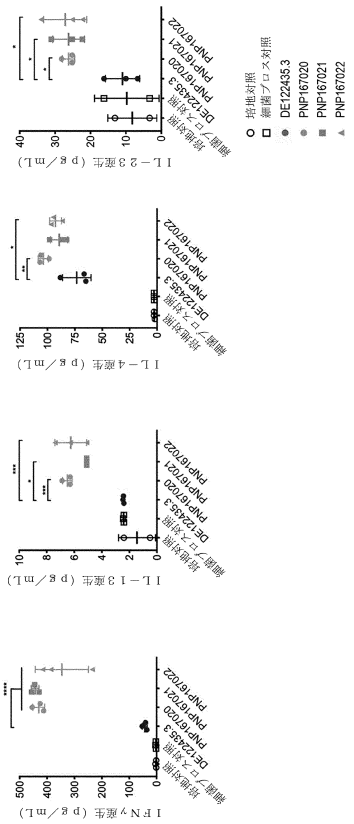
【図１９Ｈ】



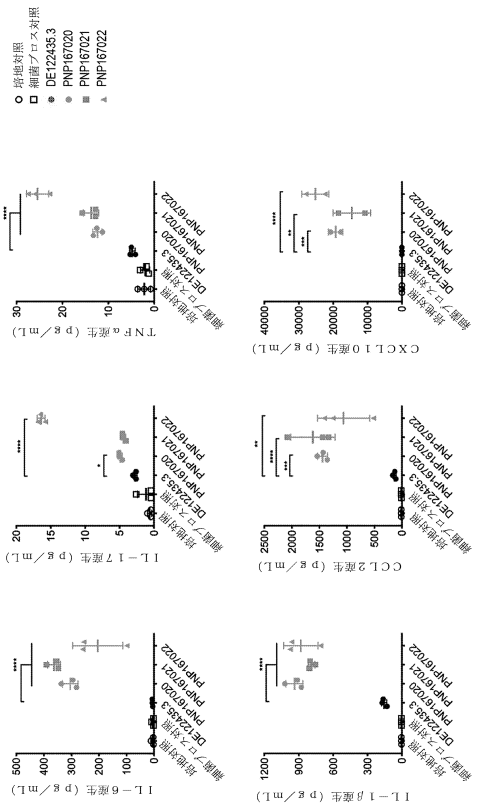
【図１９Ｉ】



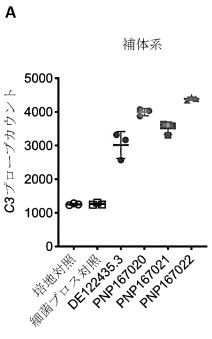
【図１９Ｊ－１】



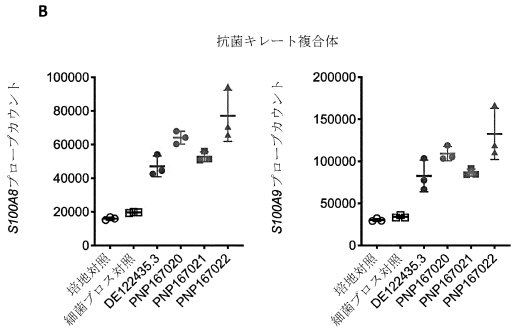
【図１９Ｊ－２】



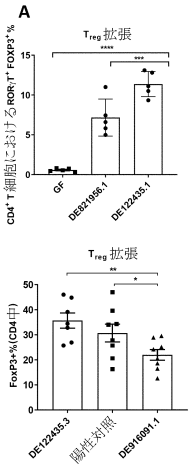
【図２０Ａ】



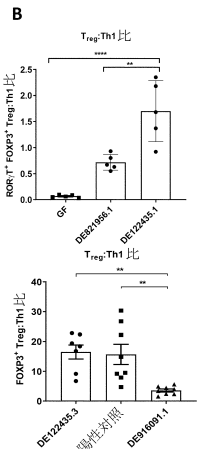
【図２０Ｂ】



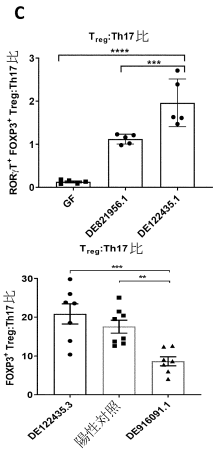
【図２１Ａ】



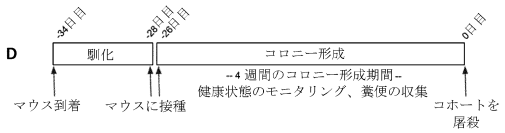
【図２１Ｂ】



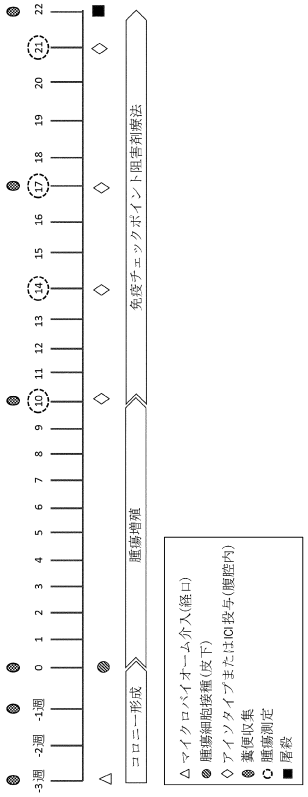
【図２１Ｃ】



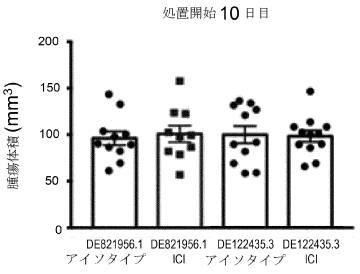
【図２１Ｄ】



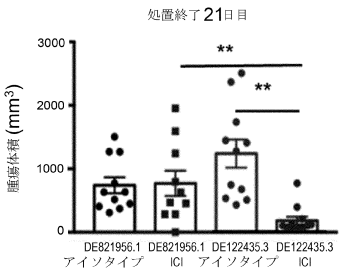
【図２２Ａ】



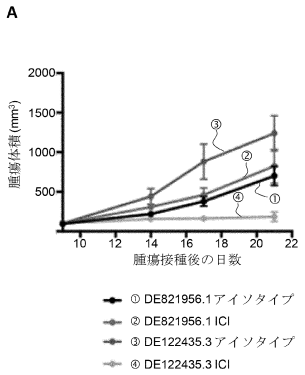
【図２２Ｂ】



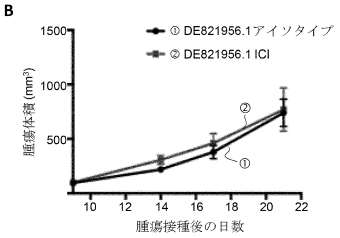
【図２２Ｃ】



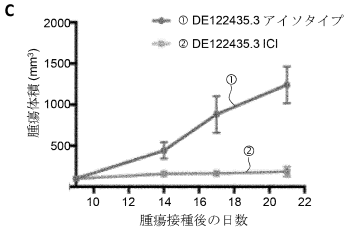
【図２３Ａ】



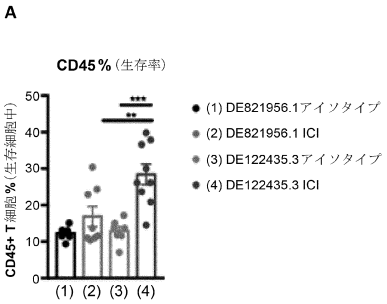
【図２３Ｂ】



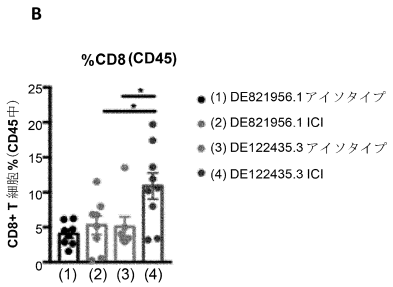
【図２３Ｃ】



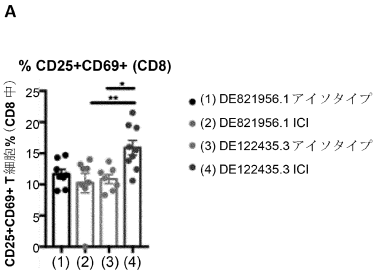
【図２４Ａ】



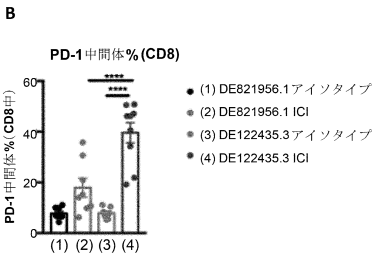
【図２４Ｂ】



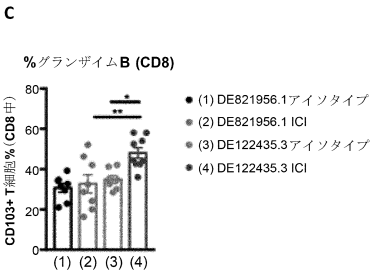
【図２５Ａ】



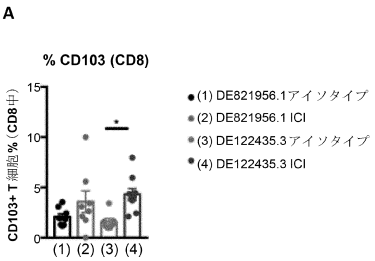
【図２５Ｂ】



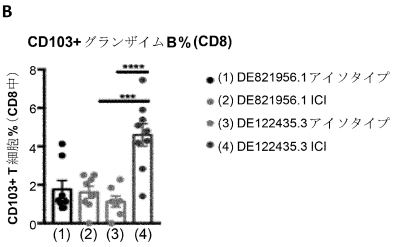
【図２５Ｃ】



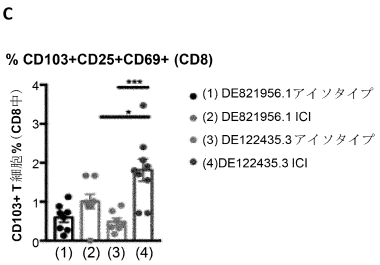
【図２６Ａ】



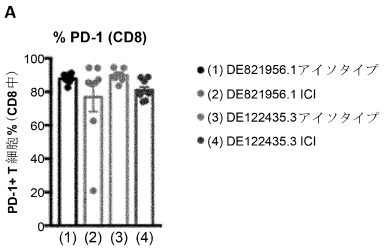
【図２６Ｂ】



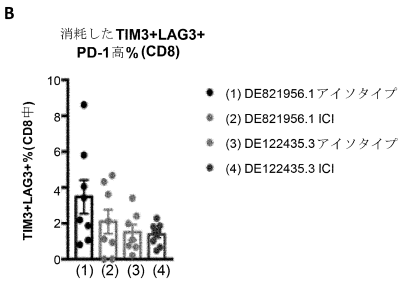
【図２６Ｃ】



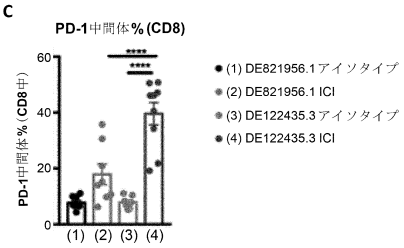
【図２７Ａ】



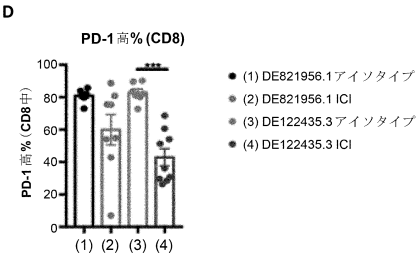
【図２７Ｂ】



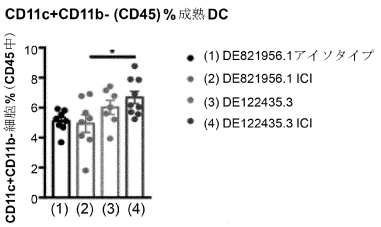
【図２７Ｃ】



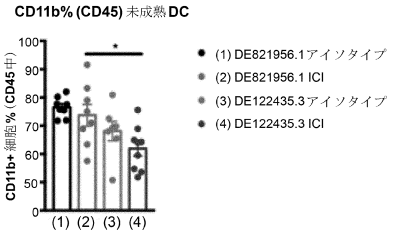
【図２７Ｄ】



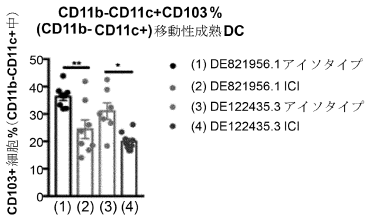
【図２８Ａ】



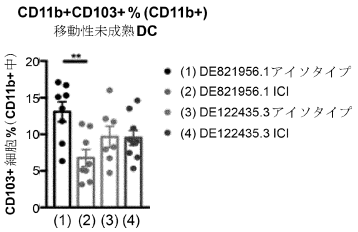
【図２８Ｂ】



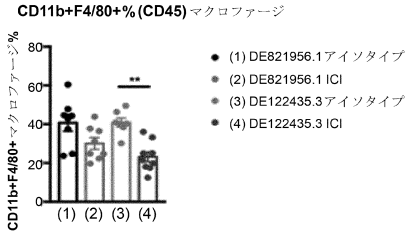
【図２８Ｃ】



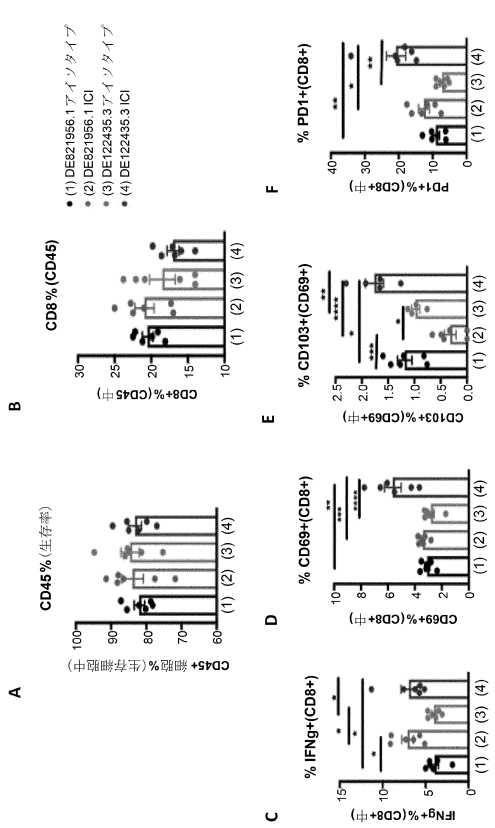
【図２８Ｄ】



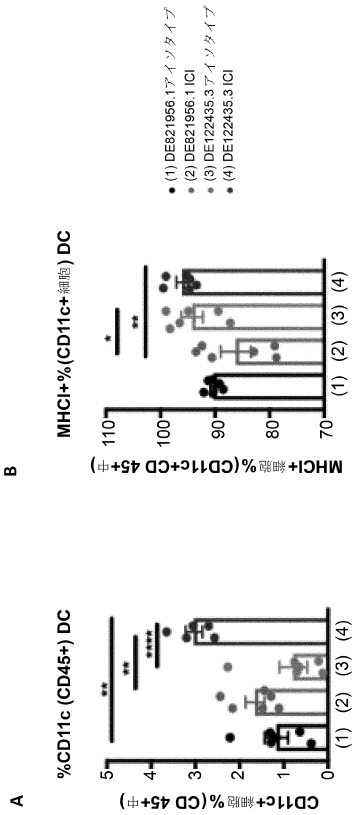
【図２８Ｅ】



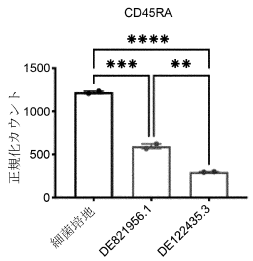
【図２９】



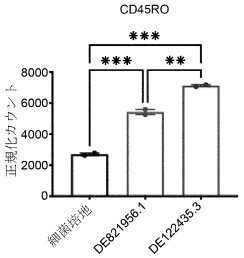
【図３０】



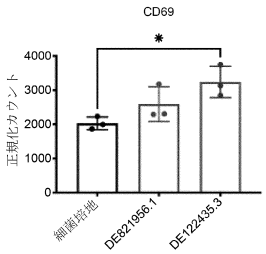
【図３１Ａ】



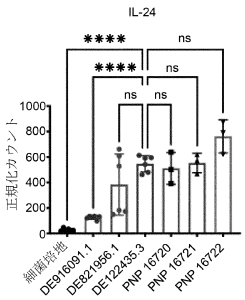
【図３１Ｂ】



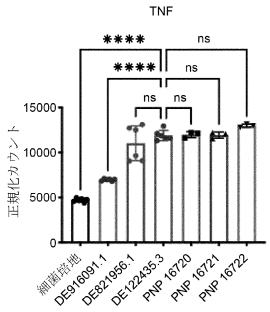
【図３１Ｃ】



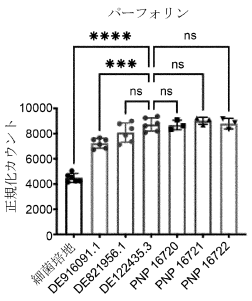
【図３１Ｄ】



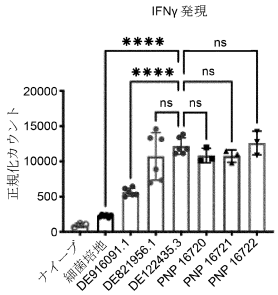
【図３１Ｅ】



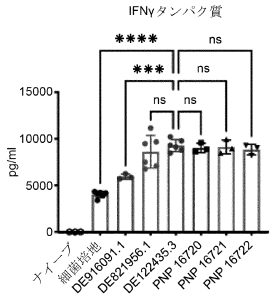
【図３１Ｆ】



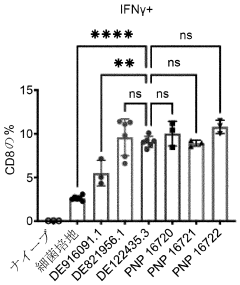
【図３１Ｇ】



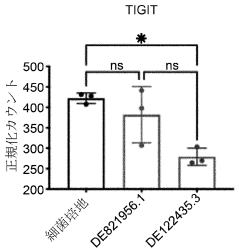
【図３１Ｈ】



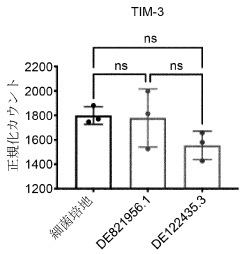
【図３１Ｉ】



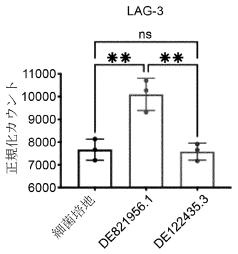
【図３２Ａ】



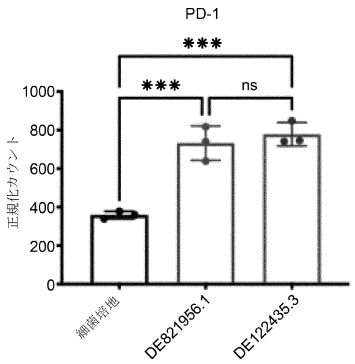
【図３２Ｂ】



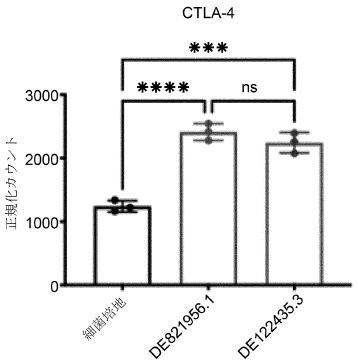
【図３２Ｃ】



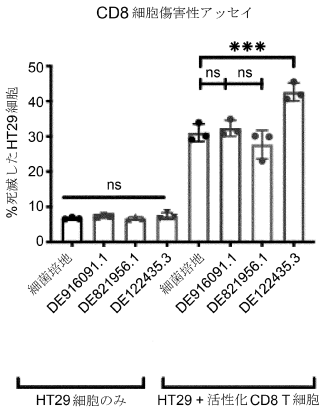
【図３２Ｄ】



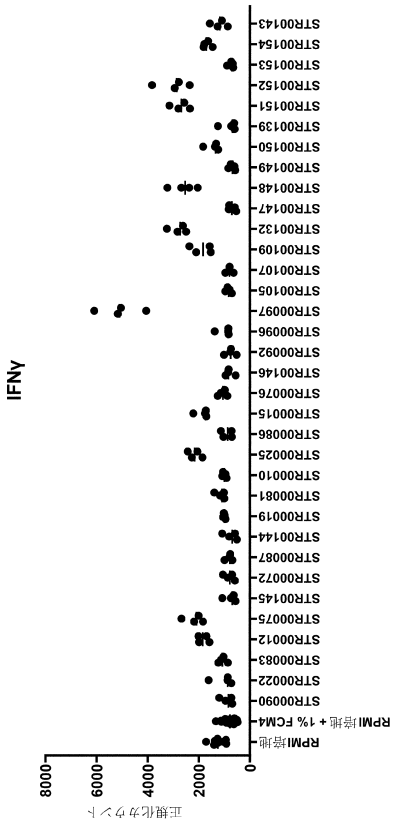
【図３２Ｅ】



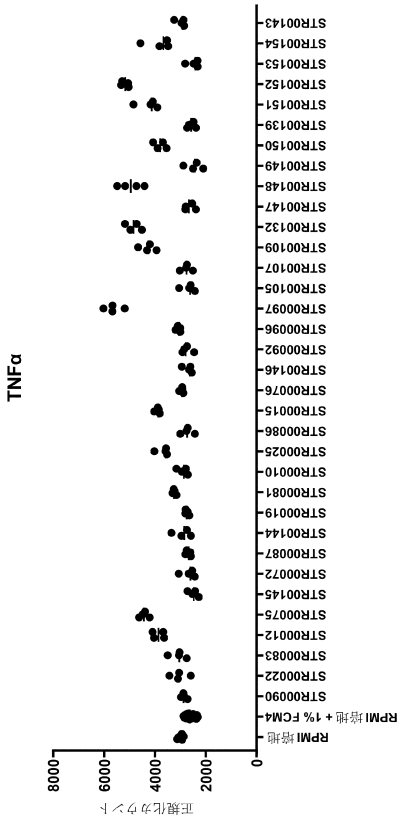
【図３３】



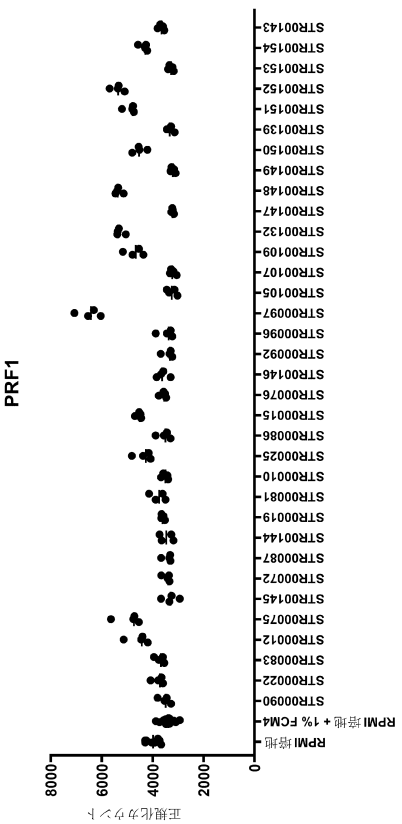
【図３４Ａ】



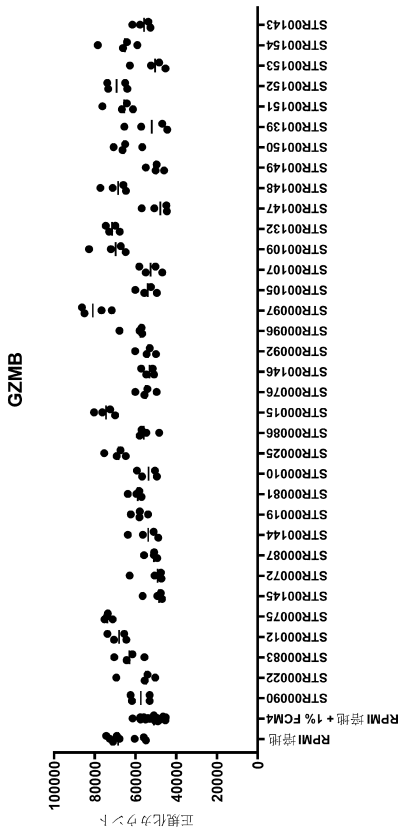
【図３４Ｂ】



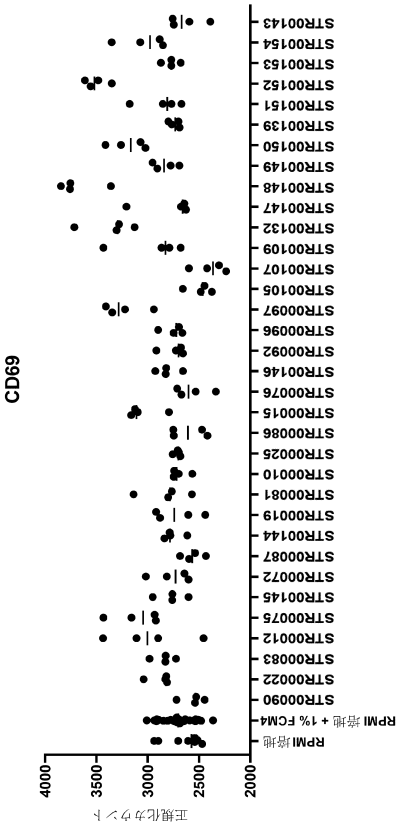
【図３４Ｃ】



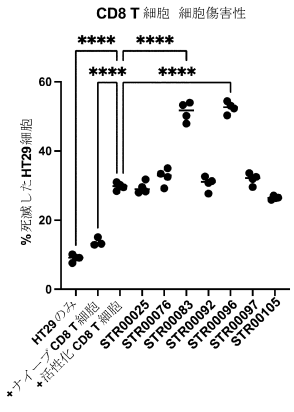
【図３４Ｄ】



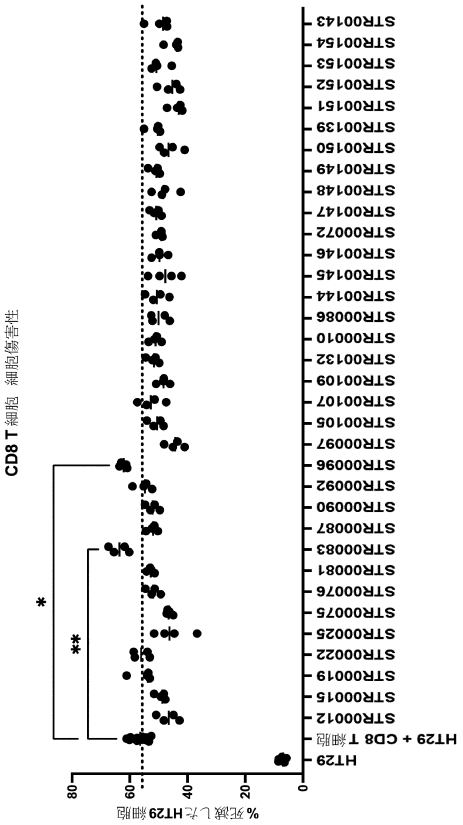
【図３４Ｅ】



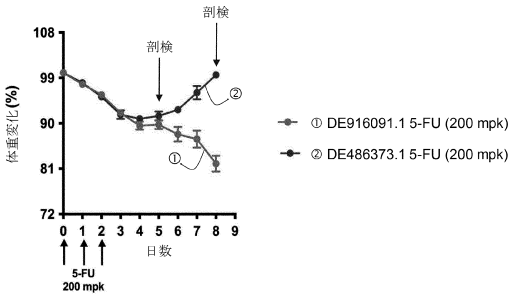
【図３５Ａ】



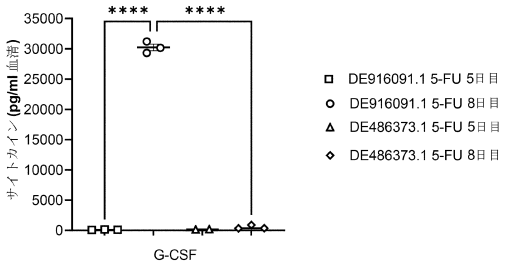
【図３５Ｂ】



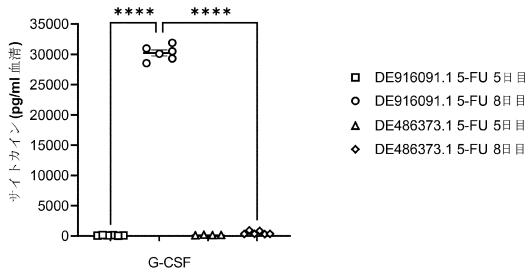
【図３６】



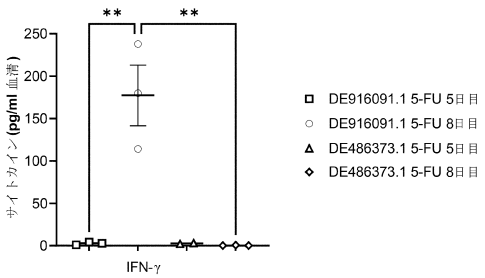
【図３７Ａ】



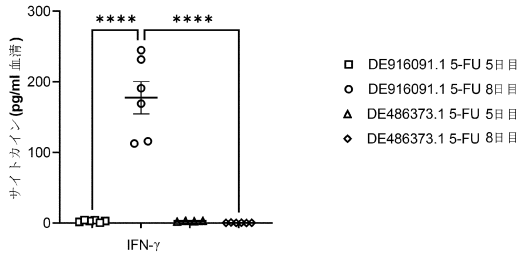
【図３７Ｂ】



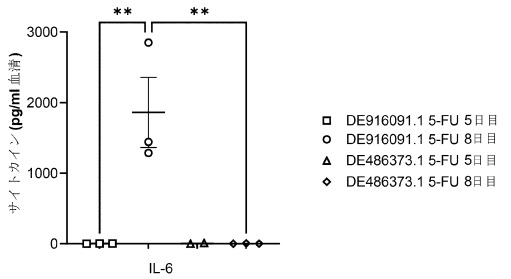
【図３７Ｃ】



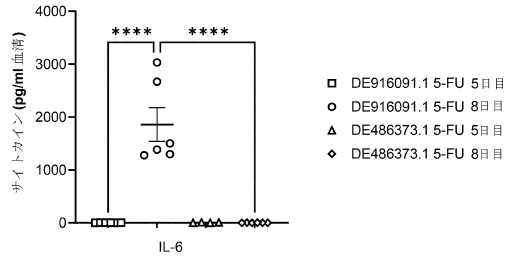
【図３７Ｄ】



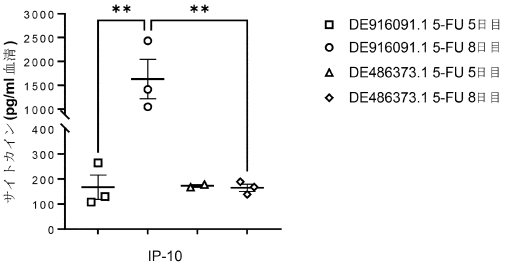
【図３７Ｅ】



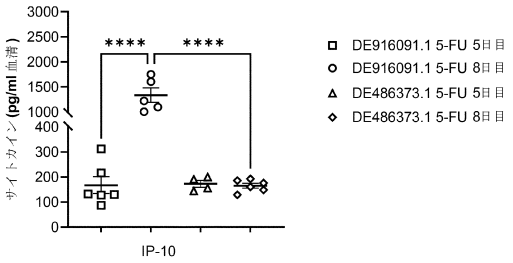
【図３７Ｆ】



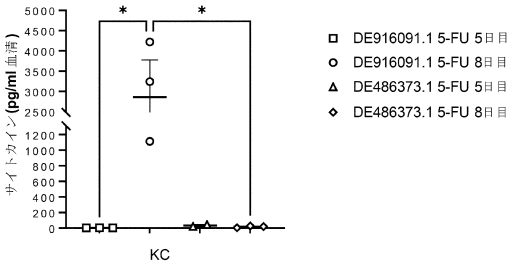
【図３７Ｇ】



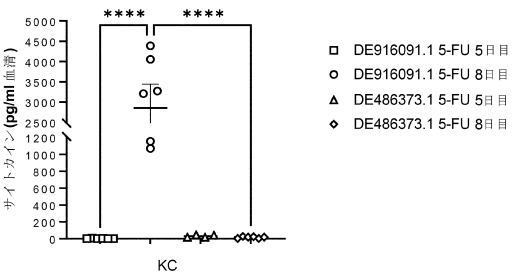
【図３７Ｈ】



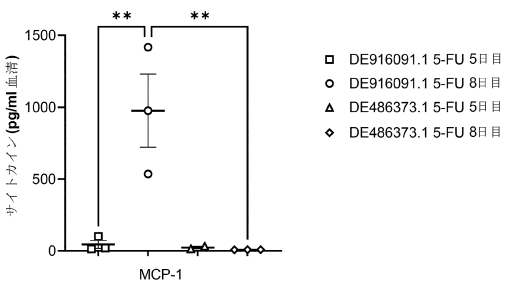
【図３７Ｉ】



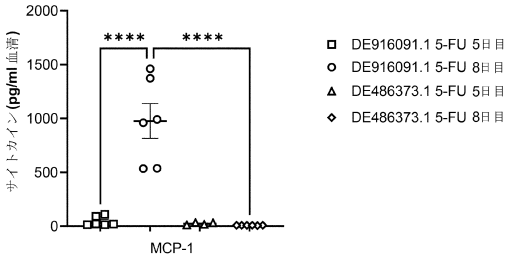
【図３７Ｊ】



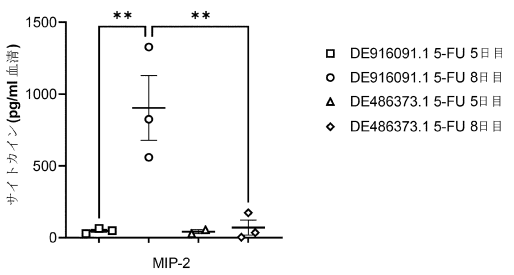
【図３７Ｋ】



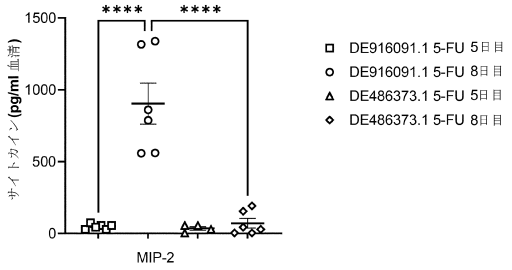
【図３７Ｌ】



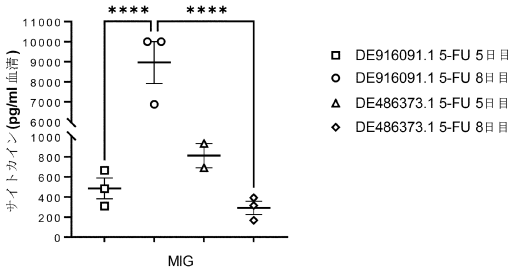
【図３７Ｍ】



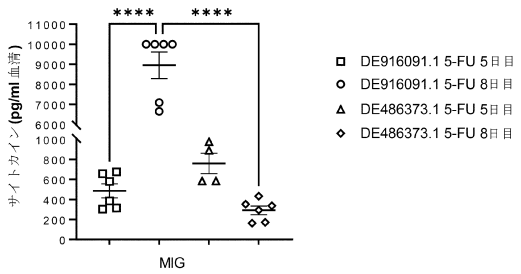
【図３７Ｎ】



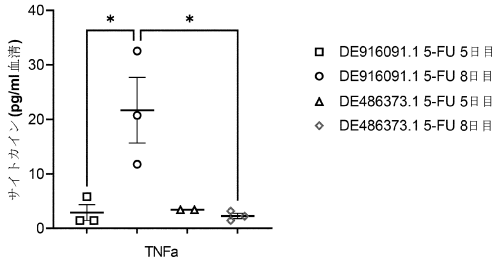
【図３７Ｏ】



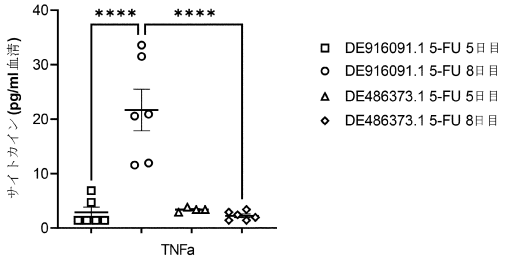
【図３７Ｐ】



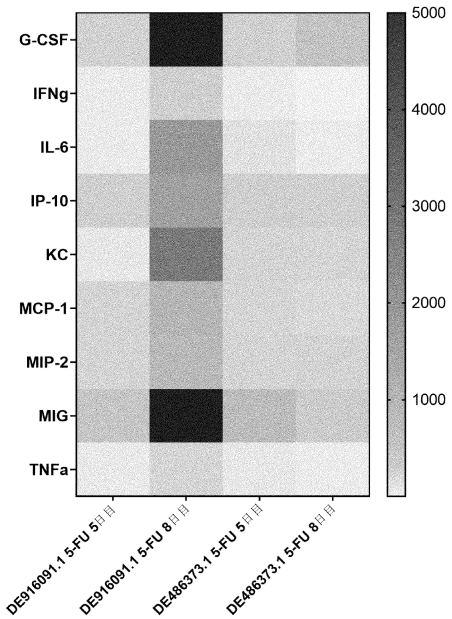
【図３７Ｑ】



【図３７Ｒ】



【図３８】



【配列表】
2023550652000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/060878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 63/00; A01N 65/00; A1N6 5/00; A23L 31/00; A23L 33/135 (2022.01)
CPC - A61K 35/37; A61K 35/74; A61K 35/741; A61K 35/742 (2022.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/091753 A1 (MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER) 01 June 2017 (01.06.2017) entire document	1-5
A	US 2014/0147425 A1 (SERES HEALTH INC.) 29 May 2014 (29.05.2014) entire document	1-5
A	US 2019/0099455 A1 (SERES THERAPEUTICS INC.) 04 April 2019 (04.04.2019) entire document	1-5
A	US 2018/0353554 A1 (SERES THERAPEUTICS INC.) 13 December 2018 (13.12.2018) entire document	1-5
P, A	MCGOVERN et al. "SER-109, an Investigational Microbiome Drug to Reduce Recurrence After Clostridioides difficile Infection: Lessons Learned From a Phase 2 Trial," Clinical Infectious Diseases, 07 April 2021 (07.04.2021), Col. 72, Iss. 12, Pgs. 2132-2140. entire document	1-5

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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	Date of mailing of the international search report
11 March 2022	MAR 30 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/060878

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1 and 19 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/060878

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 9-135
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/060878

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-8 are drawn to compositions comprising purified populations of bacteria.

The first invention of Group I+ is restricted to a composition comprising two bacteria, wherein the first bacteria has a 16S rDNA sequence set forth in SEQ ID NO: 19, and the second population of bacteria are capable of reducing VRE carriage and restore colonization resistance in the GI tract of a mammal as compared to a reference, wherein the second population comprises a 16S rDNA sequence set forth as SEQ ID NO: 1. It is believed that claims 1-5 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional bacteria for each additional embodiment to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected embodiment requires the selection of a single definition for each bacteria. An exemplary election would be bacteria having a 16S rDNA sequence set forth in SEQ ID NO: 21. Additional embodiment(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for bacterial species and strains, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Group I+ were considered to share the technical features of: a composition comprising a purified population of bacteria, wherein the purified population of bacteria comprises two or more bacteria, wherein the first purified population of bacteria have a 16S rDNA sequence, and wherein the second purified population of bacteria are: (i) capable of reducing VRE and CRE carriage and restore colonization resistance in the GI tract of a mammal as compared to a reference; (ii) capable of protecting the epithelial barrier from cytokine-mediated inflammatory damage; (iii) capable of reducing inflammation in the epithelial barrier, as measured by IL-8 secretion and/or modulation of inflammatory pathway gene expression in vitro or in the colonic lamina propria of mice as compared to a reference (e.g., composition that does not include one or more of the bacteria in the composition); or a combination of any of (i), (ii), and (iii), these shared technical features do not represent a contribution over the prior art, as disclosed by WO 2017/091753 to Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (hereinafter, "MSKCC").

Specifically, MSKCC discloses a composition comprising a purified population of bacteria, wherein the purified population of bacteria comprises two or more bacteria, wherein the first purified population of bacteria have a 16S rDNA sequence (a composition comprising a Clostridium scindens and/or Blautia product having a 16S ribosomal RNA sequence; abstract, Pg. 15, Lns. 17-19), and wherein the second purified population of bacteria are: (i) capable of reducing VRE and CRE carriage and restore colonization resistance in the GI tract of a mammal as compared to a reference (wherein population of bacteria are capable of reducing VRE colonization in the GI tract of a subject; Pg. 2, lns 8-15; Pg. 3, Lns. 20-26).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48		
Ａ６１Ｋ	*9/19 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19		
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*1/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04		
Ａ６１Ｐ	*31/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*33/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/00		
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		
Ａ６１Ｐ	*31/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ｃ１２Ｎ	*1/20 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/20		Ａ ＺＮＡ
Ｇ０１Ｎ	*33/68 (2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/68		
Ｇ０１Ｎ	*33/53 (2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53		Ｄ

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,NE,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,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

２００

(72)発明者　オブライエン， エドワード ジェイ．
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ピニャ， アンバー
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ヴリック， マリン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　フォード， クリストファー ビー．
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　マルティネス， アスンシオン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　バラスブラマニアン， ディヴィヤ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ハルヴォルセン， エリザベス
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　キーザー， カレン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　サレハ， マフムード
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ロンバード， メアリー‐ジェーン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ダッタ， スモン
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ナンダクマール， マドゥミタ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００
(72)発明者　ナレンダー， プリヤンカ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００

(72)発明者　バーダン， カンカナ
アメリカ合衆国， マサチューセッツ州， ケンブリッジ， シドニー ストリート ２００

Ｆターム（参考）　2G045　AA25 DA36
4B065　AA01X AC20 BA30 CA44
4C076　AA30 AA53 BB01 CC04 CC07 CC16 CC27 CC31 CC32 CC34
CC35 DD38 GG06
4C087　AA01 AA02 BC55 BC68 MA37 MA44 MA52 NA14 ZA51 ZA66
ZA68 ZB07 ZB09 ZB11 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZB35 ZB37 ZC75