

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6957452号
(P6957452)

(45) 発行日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月8日(2021.10.8)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 35/747	(2015.01)
A 2 3 L 33/135	(2016.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 31/04	(2006.01)
C 1 2 N 1/20	(2006.01)
A	

請求項の数 15 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-510510 (P2018-510510)	(73) 特許権者	518059026 イムネバイオテック・メディカル・スウェーデン・エーピー
(86) (22) 出願日	平成28年8月23日 (2016.8.23)		スウェーデン国、226 50 ルンド、 コルサケルスヴァーゲン 53
(65) 公表番号	特表2018-526370 (P2018-526370A)	(74) 代理人	110001737 特許業務法人スズエ国際特許事務所
(43) 公表日	平成30年9月13日 (2018.9.13)	(72) 発明者	アガイベイクーラヴァサニ、シャラム スウェーデン国、226 50 ルンド、 コルサケルスヴァーゲン 53
(86) 國際出願番号	PCT/SE2016/050787	(72) 発明者	ノウリ、メールナツ スウェーデン国、226 50 ルンド、 コルサケルスヴァーゲン 53
(87) 國際公開番号	W02017/034460		
(87) 國際公開日	平成29年3月2日 (2017.3.2)		
審査請求日	令和1年8月16日 (2019.8.16)		
(31) 優先権主張番号	1551099-3		
(32) 優先日	平成27年8月25日 (2015.8.25)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)		
微生物の受託番号	BCCM LMGP-28884	審査官	春田 由香
微生物の受託番号	BCCM LMGP-28885		
微生物の受託番号	BCCM LMGP-28886		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腸の感染症及び炎症の治療及び予防のための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887)、L. プランタラム Y1An734 (LMGP-28886)、L. プランタラム SH1313 (LMGP-28884)、L. プランタラム KS11 (LMGP-28885)、及び L. ブレビス SH111 (LMGP-28888) のラクトバチルス株の混合物を含む、クロストリジウム・ディフィシル感染症、再発 C. ディフィシル大腸炎、及び過敏性腸症候群 (IBS) の治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【請求項 2】

L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887)、L. プランタラム Y1An734 (LMGP-28886)、L. プランタラム SH1313 (LMGP-28884)、L. プランタラム KS11 (LMGP-28885)、及び L. ブレビス SH111 (LMGP-28888) のラクトバチルス株の混合物を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物であって、

前記胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ又は大腸菌による細菌感染症である、組成物。

【請求項 3】

前記胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027 による感染症である、請求項 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記胃腸の疾病が、過敏性腸症候群（IBS）又は炎症性腸疾患（IBD）である、請求項2又は3に記載の使用のための組成物。

【請求項5】

前記組成物は、経口的に投与される、請求項1～4の何れか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項6】

前記組成物は、浣腸剤として投与される、請求項1～5の何れか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項7】

前記組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与される、請求項1～6の何れか1項に記載の使用のための組成物。 10

【請求項8】

ラクトバチルスの総量は、治療あたり109から1013CFUであり、治療は、1週間に1度、少なくとも2回繰り返される、請求項1～7の何れか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項9】

前記組成物は、凍結乾燥される、請求項1～8の何れか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項10】

前記組成物は、纖維成分を更に含む、請求項7に記載の使用のための組成物。 20

【請求項11】

前記纖維成分は、オート麦纖維、小麦纖維、ライ麦纖維、チア纖維、トウモロコシ纖維、大麦纖維、ジャガイモ纖維、果実纖維、野菜纖維、穀物纖維及び藻類由来の纖維からなる群から選択される、請求項8に記載の使用のための組成物。

【請求項12】

前記細菌は、粥、流動食、ポリッジ又はブディングに懸濁されている、請求項7～9の何れか1項に記載の使用のための組成物。

【請求項13】

前記粥は、オート麦粥である、請求項10に記載の使用のための組成物。 30

【請求項14】

請求項1～13の何れか1項に記載の組成物を含む浣腸剤。

【請求項15】

L. サリバリウスCW30 (LMGP-28887)、L. プランタラムY1An734 (LMGP-28886)、L. プランタラムSH1313 (LMGP-28884)、L. プランタラムKS11 (LMGP-28885)及びL. ブレビスSH111 (LMGP-28888)の群から選択される単離株。

【発明の詳細な説明】

【発明の技術分野】

【0001】

本発明は、少なくとも1種のラクトバチルス株を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物に関する。特に、ラクトバチルス株は、L. サリバリウス株、L. プランタラム株及び/又はL. ブレビス株であり得、胃腸の疾病は、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ又は大腸菌による細菌感染症であり得る。 40

【背景】

【0002】

哺乳類の腸には、推定100兆の細菌が定着しており、それらは、共生的関係で宿主と共同進化してきた。この宿主中の微生物個体群の集まりは、微生物叢と呼ばれる。微生物叢は、外因性病原体及び潜在的に有害な生来の微生物（病原性共生生物）による定着に対して、腸を効率的に保護することができる。正常な腸の細菌に対する粘膜免疫応答も、宿主の発達及び生理学にとって重要である。微生物叢に対する免疫寛容の崩壊は、炎症性腸 50

疾患（IBD）および過敏性腸症候群（IBS）のような複数の病状に寄与し得る、腸内細菌群に対する不適切な局所及び全身免疫反応をもたらす。これらの慢性疾患の罹患率の増加は、細菌感染症、抗生物質曝露、並びに食事因子、ストレス及び衛生の程度を含む要因によって影響を受けることが示唆されている。

【0003】

腸の微生物叢のバランスの変化は乱れた腸の恒常性をもたらし、それは、特に免疫不全の宿主において病原体感染症及び病原性共生生物の過増殖の危険性を高める。病原性共生生物は、典型的には、腸の炎症を誘発し得る点で腸炎惹起性である。重度の下痢、発熱及び腹痛をもたらす偽膜性大腸炎は、広域抗生物質による長期治療の後のクロストリジウム・ディフィシル（CD）、グラム陽性嫌気性細菌の過増殖によって、引き起こされる。

10

【0004】

長期的な入院、抗生物質による治療、免疫不全、癌性疾患、化学療法、及びステロイドによる治療は、通常はCDだけであるが、サルモネラ、シゲラ、カンピロバクター、及びエルシニアのような他の腸内細菌性病原体によっても誘発される院内下痢感染症の主な原因である。

【0005】

CDは、抗生物質関連下痢症の最も深刻な原因の1つとなってきた。従来の治療は、10日間に亘るバンコマイシン又はメトロニダゾールを含む。しかしながら、再発（10から25%のケースで起こる）はますます一般的になっており、CD感染症（CDI）に関連する最大の課題を示している。

20

【0006】

カナダ及びアメリカ合衆国において、CDIの増加する割合が、過去に報告されたものよりも重症且つ再発したケースの割合が大きくなっていることとともに報告されている。アメリカ合衆国においては、何れかの診断としてリストに載せられたCDIによる退院率は、2000年の1000件の退院あたり3.82件から、2008年の1000件の退院あたり8.75件まで増加し、増加は65歳以上で特に顕著であった。予備的なデータは、アメリカ合衆国において、CDIによる腸炎の死亡証明書の数が、1999年の793件から2008年の7483件まで増加したことを示す。小児科のCDI-関連入院の割合も、1997から2006の間に1000件の入院あたり0.724件から1.28件まで増加した。最も高い発生率は、1~4歳の小児で報告された。CDIの発生率及び病原性の上昇は、NAP1/027と呼ばれCD BI/NAP1/027（制限エンドヌクレアーゼ分析群BI、パルスフィールドゲル電気泳動タイプNAP1、及びポリメラーゼ連鎖反応リボタイプ027）としても知られる高病原性のCDの蔓延と関係がある。NAP1/027株は、二元毒素、及び病院でのアウトブレイクに関連する他のほとんどの株の最大16倍の毒素を産生する。その後、CD NAP1/027に起因するCDIの流行が、欧州諸国、例えば、英国、オランダ、ベルギー、オーストリア及びスウェーデンの病院において確認されている。近年のCDIの疫学における、発生率及び重症度の増加を伴う大きな変化は、世界的な公衆衛生上の課題となっている。

30

【0007】

CDIを治療するのに用いられる唯一の製品はメトロニダゾール、バンコマイシン、及び最近承認されたディフィシド（Difidcid）のような抗生物質である。それらの高い臨床治癒率にも関わらず、15~30%の罹患体がいまだに再発を経験し、各再発が更なる感染症の危険性を高める。抗生物質の適切及び不適切な使用の両方が抗生物質に対する抵抗性の上昇、バンコマイシン抵抗性のクロストリジウム・ディフィシルの新規のバイオタイプの出現、及び慢性的な炎症疾患の発生率の増加に関連する。

40

【0008】

CDIの重症なケースの割合は近年増加しており、高病原性のCD NAP1/027は、最近の世界的なアウトブレイクに関連している。欧州疾病予防管理センター（ECDC）は、CD NAP1/027の出現率は34の欧州諸国において5%であることを見出した（2011年）。重症の、しばしば致命的な大腸炎の大規模なアウトブレイクも北

50

アメリカ及び欧洲で報告されている。このような感染症は、他の治療が有効でない場合の最終的な選択肢として、健康な個体からの便の移植によって治療され得る。このような移植は、起り得る精神的な不快感に加えて、提供者から潜在的に有害な微生物を移植してしまう危険をもたらし得る。従って、便の微生物叢の移植は C D I の治療において幾らかの有望な結果を実証しているが、医師は潜在的な感染症の危険性及び長期的な安全性を懸念している。便の移植後に発症する肥満に関する最近の報告は、危険性及び長期的な安全性の課題を示唆している。加えて、この技術に付随する煩雑な手順はその常用を制限する。提供者のスクリーニング／選択、便材料の調製、衛生上の課題、受容者の準備及び投与経路に関する標準的なプロトコール及び手順はない。

【0009】

10

従って、C D I に対するより効果的な治療的処置の選択肢及び予防的治療が必要である。

【0010】

微生物叢の変更された組成は、様々なレベルで正常な腸の機能に干渉する。免疫系及び前炎症性サイトカインを誘発することに加え、微生物代謝産物の放出、コルチゾールの増加を伴う視床下部 - 下垂体 - 副腎 (H P A) 系の活性化、腸の運動性及び感覚の変化の誘発、腸のバリアの崩壊及びストレスを伴う事象に対する応答の増加を伴う神経伝達物質の低下した産生をも引き起こし得る。これらの合併症は、胃腸系の慢性機能障害であり、病気及び職場欠勤の最も一般的な原因である I B S を引き起こし得る。受けられる治療はなく、I B S の罹患体は、副作用に伴う痛み、下痢及び便秘などの症状が再び起こる治療に頼らなければならない。I B S の原因は知られていないが、健康的な個体と比較して I B S の罹患体で、内腔及び粘膜微生物叢の組成が変化していることを示す証拠が増えている。このような変化の例は、I B S の罹患体におけるクロストリジウムの増加した量と運動するラクトバチルス及びビフィズス菌の量の減少である。I B S と診断された小児の胃腸の微生物叢の研究も、腸内毒素症はクロストリジウムによって主に支配されていることを示している。

20

【0011】

ラクトバチルスを用いた治療的介入は、それ故に I B S において魅力的である。多くの研究は、ラクトバチルスが一般的に I B S の罹患体に有益であることを結論付けているが、異なる細菌株の相対的な利益を定義することは難しい。弱い効果及び混合された結果は、主に、適切な細胞株の選択の欠如及びしばしば研究の質の不足によるものである。

30

【発明の概要】

【0012】

本発明の上記及び他の目的は、1種の *L. salivarius* (*L. salivarius*) 株、3種の *L. plantarum* (*L. plantarum*) 株及び1種の *L. brevis* (*L. brevis*) 株からなる群から選択される少なくとも1種のラクトバチルス (*Lactobacillus*) 株を含む組成物によって完全に又は少なくとも部分的に達成され、ここで、*L. salivarius* 株は、*L. salivarius* CW30 (L M G P - 2 8 8 8 7) であり得、*L. plantarum* 株は、*L. plantarum* SH1313 (L M G P - 2 8 8 8 4)、*L. plantarum* KS11 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び *L. plantarum* Y1A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) からなる群から選択され得、*L. brevis* 株は、*L. brevis* SH111 (L M G P - 2 8 8 8 8) であり得る。好ましくは、組成物は、*L. salivarius* CW30 (L M G P - 2 8 8 8 7)、*L. plantarum* SH1313 (L M G P - 2 8 8 8 4)、*L. plantarum* KS11 (L M G P - 2 8 8 8 5)、*L. plantarum* Y1A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 及び *L. brevis* SH111 (L M G P - 2 8 8 8 8) の全てを含む。

40

【0013】

本明細書は、*L. plantarum* Y1A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6)、*L. plantarum* SH1313 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び *L. plantarum* KS11 (L M G P - 2 8 8 8 5) を含むプロバイオティック組成物にも関する。本明細書は、*L. sa*

50

リバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 及び L . プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を含む組成物にも関する。組成物中の細菌は、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 及び L . プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) の混合物からなり得るが、組成物は追加の細菌株も含み得る。

【 0 0 1 4 】

本明細書は、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 及び L . プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) 株の細菌の等しい量の混合物を含むプロバイオティック組成物にも関する。本明細書の文脈においては、細菌の量に関連する用語「等しい」などによって、異なる細菌株の細菌細胞の数が、菌株が他の菌株の 10 倍以上存在することが内容に、好ましくは他の菌株の 9 倍、 8 倍、 7 倍、 6 倍、 5 倍、 4 倍、 3 倍又は 2 倍未満の量で存在するように、互いに相対的な量で存在することが意図されていることが理解されるべきである。好ましくは、細菌が等しい量で存在する場合、各細菌株は、他の細胞株それぞれに対する比率が約 1 : 1 になるような量で存在する。

【 0 0 1 5 】

本明細書は、胃腸の疾病的治療及び / 又は予防における使用のための組成物にも関し、当該組成物は、少なくとも 1 種のラクトバチルス株を含み、ここで、ラクトバチルス株は、 1 種の L . サリバリウス株、 3 種の L . プランタラム株及び 1 種の L . プレビス株からなる群から選択され、 L . サリバリウス株は L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) であり、 L . プランタラム株は L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) であり、 L . プレビス株は L . プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) である。

【 0 0 1 6 】

治療は、治癒的処置、即ち、治療対象体の健康を回復させる治療であり得る。治癒的処置の間、組成物は浣腸剤として投与され得る。浣腸剤として投与される場合、組成物は、短期間の間、例えば、 1 日から 5 週間までの経過の間、限られた回数で、典型的には 1 回から 5 回投与され得る。経口で投与される場合、組成物は、毎日、例えば、 1 から 6 週間投与され得る。

【 0 0 1 7 】

特定の状況又は特定の罹患体については、治療はより支持的な特性を有し得、その場合、組成物はより長い、時には生涯にわたる期間にわたり複数回投与される。組成物は 1 日から 2 週間までの間隔で投与され得る。

【 0 0 1 8 】

本組成物は、例えば、胃腸管の健康的な細菌フローラの支持及び / 又は保存及び / 又は回復のために、長期にわたる抗生物質の服用の間、予防的治療としても用いられ得る。

【 0 0 1 9 】

本組成物は少なくとも 1 種の L . サリバリウス株を含み得、ここで、 L . サリバリウス株は、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) であり得る。これの利点は、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) が潜在的な抗微生物効果を有することである。本明細書は、それ故に、組成物の細菌成分が L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) を含むか、又はそれらからなる組成物にも関連する。

【 0 0 2 0 】

更に、本組成物は、少なくとも L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、並びに株 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラ

10

20

30

40

50

△ K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) 少なくとも 1 種を含み得る。本明細書は、それ故に、組成物の細菌成分が L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、並びに株 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) 少なくとも 1 種を含むか、又はそれらからなる組成物にも関連する。

【 0 0 2 1 】

L . プランタラム 株である L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) の利点は、これらの株が抗炎症特性を有することである。加えて、これらの株は、腸の炎症を予防し及び / 又は治療し得、且つ胃腸のバリアの機能を向上させ得る。更に、これらの L . プランタラム 株は、胃腸の合併症に関連する広範囲の病原性細菌に対する阻害活性において、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) と相乗効果で働く。これは、免疫系の恒常性の回復を促進する胃腸の微生物叢の腸内毒素症の治療的矯正をもたらす。 L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) の利点は、相乗的な抗菌力を有することである。この株は、異なるグラム陽性病原性細菌、例えば、スタフィロコッカス・アウレウス及びグラム陰性、例えば大腸菌に対して広範な抗菌活性を有することが実証されている。

10

20

【 0 0 2 2 】

或いは、組成物は、少なくとも L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) を含み得る。故に、本明細書は、組成物の細菌成分が、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) を含むか、又はそれらからなる組成物にも関連する。この組成物は、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) さらにを含み得る。

【 0 0 2 3 】

30

胃腸の疾病は、下痢症、抗生物質関連下痢症 (A A D) 、胃腸炎、急性胃腸炎及び / 又は感染性下痢症であり得る。

【 0 0 2 4 】

更に、胃腸の疾病は、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ及び / 又は大腸菌による細菌感染症であり得る。胃腸の疾病は、カンピロバクター・ジェジュニ、サルモネラ・チフィリウム、エルシニア・エンテロコリチカ、腸管病原性大腸菌 (E P E C) 、腸管出血性大腸菌 (E H E C) 、シゲラ属、スタフィロコッカス・アウレウス、リステリア・モノサイトゲネス、ビブリオコレラ、腸炎ビブリオ及びセレウス菌などの細菌に起因する下痢性疾患によっても引き起こされ得る。胃腸の疾病は、下痢症に関連するロタウイルスのようなウイルス感染症に起因し得る。胃腸の疾病は、感染後下痢症でもあり得る。

40

【 0 0 2 5 】

特に、胃腸の疾病は、クロストリジウム・ディフィシル N A P 1 / 0 2 7 による感染症であり得る。本発明の 1 つの利点は、病原性細菌を標的し、免疫寛容及び腸の恒常性を再構築することによって疾患を迅速に解決することである。2 つ目の利点は、明確に定義された有益な健康効果を有する精製されたラクトバチルス株の使用により、重大な安全性及び衛生上の課題を伴う便やその他の組成物の使用を避けられることである。

【 0 0 2 6 】

胃腸の疾病は、過敏性腸症候群 (I B S) 又は炎症性腸疾患 (I B D) であり得る。用語、炎症性腸疾患 (I B D) は、疾病の中でとりわけ、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む。

50

【0027】

胃腸の疾病は、回腸囊炎又は感染後大腸炎であり得る。

【0028】

本組成物は、経口的に、例えば飲料又は食料品において投与され得る。組成物は、飲料として投与され得、そのような場合、ラクトバチルス株は、液体に懸濁される。液体は、例えば、水、乳、塩砂糖溶液又は粥であり得る。或いは、組成物は、ポリッジ又はブディングとして投与され得る。組成物は、丸薬に含まれ得、それは罹患体によって飲み込まれ得る。これらの投与経路の利点は、それらが高度な医療機器を必要としないことである。飲料、ポリッジ、ブディング又は丸薬として組成物を投与することの他の利点は、罹患体が飲料、ポリッジ、ブディング又は丸薬をいつ飲むかを制御することができる点である。

10

【0029】

本組成物は、浣腸剤として投与され得る。この投与経路の利点は、病院で一般的に使用される設備を使用して行うことができる。この投与経路の利点は、胃腸管における最も効果的な位置に組成物を投与することができる点である。他の利点は、それはヘルスケアの専門家によって実行されることであり、罹患体は少数の治療で満足でき、治療提供者によって定期的に評価されるであろう。

【0030】

本組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与され得る。組成物は、鼻腔内チューブなどの医療デバイスによって投与され得る。この投与経路の利点は、病院で一般的に使用される設備を使用して行うことができる。この投与経路の他の利点は、胃腸管における最も効果的な位置に組成物を投与することができる点である。他の利点は、細菌組成物が胃及びその酸性環境を回避し、腸に直接注入されることである。

20

【0031】

本組成物は、鼻腔内チューブのような医療デバイスによって投与され得る。組成物は大腸内視鏡を介して投与され得る。

【0032】

ラクトバチルスの総量は、治療あたり 10^9 から 10^{13} CFU、例えば、治療あたり 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 又は 10^{13} CFU であり得る。鼻腔内注入の場合、治療は、1日後、数日後又は1週間後に少なくとも2回繰り返され得る。

30

【0033】

本組成物は凍結乾燥され得る。この利点は、長期貯蔵のために細菌を保存することができ、細菌を処理するのに高度な貯蔵設備が必要ないことである。

【0034】

凍結乾燥された組成物は、袋、瓶、カプセル、又は丸薬などの何れかの他の種類の容器に含まれ得る。凍結乾燥された組成物は、混合物における幾つかの構成成分の1つであり得る。更に、凍結乾燥された組成物は、丸薬の幾つかの構成成分の1つでもあり得る。適切な保存可能期間を有する安定な組成物を提供するために、凍結乾燥された組成物又は本明細書に開示した何れも他の記載された組成物に、他の慣用の添加剤を当然添加してもよい。当業者は、そのような慣用の添加剤及び組成物中で使用される量を知っているであろう。

40

【0035】

本組成物は纖維成分を更に含んでもよい。

【0036】

纖維成分は、オート麦纖維、小麦纖維、ライ麦纖維、チア纖維、トウモロコシ纖維、大麦纖維、ジャガイモ纖維、果実纖維、野菜纖維、穀物纖維及び藻類からの纖維からなる群から選択され得る。

【0037】

適切な纖維の他の例は、様々な種類の可溶性及び不溶性纖維を含む。例えば、種子（例えば、アマの種子及びオオバコの種子）又はナッツ（例えば、クルミ、ココナッツ、アーモンド）に由来する纖維が用いられ得る。イヌリンなどの食物纖維を用いてもよい。纖維

50

を含む組成物に他の慣用の添加剤を添加してもよい。

【0038】

細菌は、粥、流動食、ポリッジ又はブディングに懸濁されてもよい。

【0039】

粥は、オート麦粥であり得る。用いられ得る他の粥は、小麦粥、オオムギ粥、ライ麦粥又はトウモロコシ粥を含む。

【0040】

本発明に従う組成物の投与の前に、生の又は凍結乾燥された細菌組成物は適切な液体に懸濁され得る。液体は、薬学的に許容され得る液体成分又は何れかの種類の適切な培地、例えば、上述の何れかの媒体であり得る。好ましくは、蒸留水又は緩衝水性媒体が用いられ、それは薬学的に許容され得る塩及び緩衝剤を含む。適切な塩溶液は、PBS (リン酸緩衝生理食塩水)、GBSS (ゲイ平衡塩類溶液)、EBSS (アール平衡塩類溶液)、HBSS (ハンクス平衡塩類溶液)、及びSBF (合成 / 疑似体液)。液体成分はまた、用途に応じてより疎水性の性質であり得る。

10

【0041】

経口投与の場合、本組成物を構成する混合物をよりよい風味とするために、様々な香料を添加してもよい。

【0042】

本組成物は、適切な培地における室温 24 時間又は 4 最大 1 週間の再活性化の後、使用することができる状態になり得る。しかしながら、期間及び温度は、例えば、使用される培地に従って変化し得ることが留意されるべきである。

20

【0043】

本組成物は細菌誘発感染及び / 又は炎症疾病に対する薬剤などの 1 種以上の治療剤を更に含んでもよい。

【0044】

本組成物は、上記の細菌株の少なくとも 1 種が存在している限り、上記 5 種の株又はそれ以上を含んでいてもよい。

【0045】

上記組成物は、浣腸剤に含まれ得る。そのような浣腸剤の利点は、投与経路が、病院で一般的に使用される設備を使用して行うことができる。この投与経路の他の利点は、胃腸管における最も効果的な位置、即ち、結腸に組成物を投与することができる点である。

30

【0046】

投与される組成物の量は、浣腸剤を受ける人の年齢及び大きさに依存して変化するであろう。しかしながら、一般的な指針は、幼児 : 250 ml 以下、学齢児童 : 200 ~ 500 ml、成人 : 200 ~ 1,000 ml である。

【0047】

本組成物は医薬製剤であってもよい。

【0048】

本明細書は、L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885)、L. プランタラム Y1An734 (LMG P - 28886) 及び L. ブレビス (LMG P - 28888) からなる群から選択される単離株も提供する。細菌株は、生物学的に純粋である。

40

【0049】

本明細書は、クロストリジウム・ディフィシル NAP1 / 027 による感染症の治療及び / 又は予防における使用のための L. サリバリウスの単離株も提供し、ここで、当該株は L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887) である。

【0050】

本明細書は、胃腸の疾病的治療及び / 又は予防のための方法にも関連し、当該方法は、

50

L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885)、L. プランタラム Y1An734 (LMG P - 28886) 及び L. ブレビス (LMG P - 28888) からなる群から選択される 1 種以上の細菌株を含む組成物、これらの細菌の 1 種以上を含む浣腸剤、又は L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885)、L. プランタラム Y1An734 (LMG P - 28886) 及び L. ブレビス (LMG P - 28888) からなる群から選択される 1 種以上の単離細菌株の薬学的効果量を、それらを必要とする治療対象体に投与する工程を含む。上記胃腸のは、本明細書の他の箇所に開示した胃腸の疾病である。 10

【0051】

胃腸の疾病的治療及び/又は予防のための医薬の調製における、L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885)、L. プランタラム Y1An734 (LMG P - 28886) 及び L. ブレビス (LMG P - 28888) からなる群から選択される 1 種以上の細菌株を含む組成物、これらの細菌の 1 種以上を含む浣腸剤、L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885)、L. プランタラム Y1An734 (LMG P - 28886) 及び L. ブレビス (LMG P - 28888) からなる群から選択される 1 種以上の単離細菌株の使用。上記胃腸は、本明細書の他の箇所に開示した胃腸の疾病である。 20

【0052】

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な開示、添付した特許請求の範囲、並びに図面から明らかであろう。本発明は、特徴の可能な全ての組み合わせに関連することに留意されたい。

【0053】

一般的に、特許請求の範囲において用いられた全ての用語は、本明細書で別段指定されていない限り、本分野におけるそれらの通常の意味に従って解釈されるべきである。「1つの (a) / 1つの (an) / 前記 (the) [要素、装置、構成要素、手段、工程等]」への全ての言及は、別段明記されていない限り、前記要素、装置、構成要素、手段、工程等の少なくとも 1 つの場合をいうものとして開放的に解釈されるべきである。本明細書に開示された何れの方法の工程も、特に明記されていない限り、開示された正確な順序で行われる必要はない。 30

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「含む」及びその用語の変形は、他の添加物、成分、整数又は工程を排除することを企図していない。

【0055】

株の定義

全ての株は、BCCM/LMG (Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms / Laboratorium voor Microbiologie, Universiteit Gent (UGent))、ゲント、ベルギーから 2015 年 5 月 19 日に寄託された。寄託者は、Shahram Aghaibei - Lavasanl に代表される、ルンド大学、生物学部門、Sølvegatan 35、ビルディング C、223 62、ルンド、スウェーデンであった。 40

【0056】

寄託番号は、以下のとおりである。

【0057】

L. プランタラム SH1313 LMG P - 28884

L. プランタラム KS11 LMG P - 28885

L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4	L M G P - 2 8 8 8 6
L . サリバリウス C W 3 0	L M G P - 2 8 8 8 7
L . ブレビス S H 1 1 1	L M G P - 2 8 8 8 8

当該株は、生物学的に純粋である。

【0058】

株及び用語の定義

C F U = コロニー形成単位

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】図1は、ラクトバチルスの、マウス腸のリンパ組織由来から新たに単離された免疫細胞との共インキュベーション後のCD4⁺Foxp3⁺T細胞の割合を示す。1×10⁶の免疫細胞を単一種のラクトバチルス属又は2種若しくは複数種類の混合物とともにインキュベートした。コントロールと比較して、*はp値0.05、**はp値0.01、***はp値0.001を表す。

【図2】図2は、ラクトバチルスの、上記のとおりのマウス腸のリンパ組織由来の免疫細胞との共インキュベーション後のCD4⁺Foxp3⁺T細胞の割合を示す。1×10⁶の免疫細胞を5種のラクトバチルス株LMG P - 2 8 8 8 4 ~ P - 2 8 8 8 8 及び様々な市販の食品から単離した4種のラクトバチルス株(L. パラカゼイCNCM I - 1 5 1 8、L. プランタラムDSM 9 8 4 3、L. アシドフィルスDSM 1 3 2 4 1 及びL. ラムノサスATCC 5 3 1 0 3)を含む単一種のラクトバチルス属とともにインキュベートした。L. プランタラムSH1313(LMG P - 2 8 8 8 4)と比較して、*はp値0.05、**はp値0.01、***はp値0.001を表す。

【図3】表1は、高毒性のNAP1/027株を含むクロストリジウム・ディフィシリ(C. difficile)に対する様々なラクトバチルスの種の拮抗活性を示す。-は、阻害なしを示し、+は阻害又はラクトバチルス画線の周辺で増殖がなかったことを示す。

【図4】表2は、5種の異なるラクトバチルス株の種間阻害を調査する交叉培養法を示す。各群について、表の一番上の株は、(第1画線)試験株であった。-は阻害なしを示し、+は阻害又はラクトバチルス画線が交わる領域で増殖がなかったことを示す。

【図5】表3は、ラクトバチルス株の抗生物質感受性試験を示す。

【図6】図6は、ラクトバチルス株のヒト上皮結腸直腸細胞へ付着する能力を示す。5種のラクトバチルス株LMG P - 2 8 8 8 4 ~ P - 2 8 8 8 8 及び様々な市販の食品から単離した4種のラクトバチルス株(L. パラカゼイCNCM I - 1 5 1 8、L. プランタラムDSM 9 8 4 3、L. アシドフィルスDSM 1 3 2 4 1 及びL. ラムノサスATCC 5 3 1 0 3)を含むラクトバチルス属を比較に用いた。各株について等しい数の細胞(5×10⁸)を独立に、単層の完全に分化したCaCO-2細胞とともにインキュベートした(37度1時間)。細胞を洗浄し、ギムザ染色用液で染色した。ランダムに選択した顕微鏡視野で付着細菌を計数し、平均した。L. プランタラムSH1313(LMG P - 2 8 8 8 4)と比較して、*はp値0.05、**はp値0.01、***はp値0.001を表す。

【図7】表4は、サルモネラ及び大腸菌株に対する5種の異なるラクトバチルス株の混合物の拮抗活性を示す。+++は、優れた阻害(阻害領域>5~10mm)を表す。++は、強い阻害(阻害領域>10mm)を表す。

【図8A】ラクトバチルス・サリバリウスCW30(LMG P - 2 8 8 8 7)の寄託受領書及び生存に関する証明書。

【図8B】図8Aの続きである。

【図8C】図8Bの続きである。

【図8D】図8Cの続きである。

【図9A】ラクトバチルス・ブレビスSH111(LMG P - 2 8 8 8 8)の寄託受領書及び生存に関する証明書。

【図9B】図9Aの続きである。

10

20

30

40

50

【図 9 C】図 9 B の続きである。

【図 9 D】図 9 C の続きである。

【図 10 A】ラクトバチルス・プランタラム SH1313 (LMGP-28884) の寄託受領書及び生存に関する証明書。

【図 10 B】図 10 A の続きである。

【図 10 C】図 10 B の続きである。

【図 10 D】図 10 C の続きである。

【図 11 A】ラクトバチルス・プランタラム KS11 (LMGP-28885) の寄託受領書及び生存に関する証明書

【図 11 B】図 11 A の続きである。

10

【図 11 C】図 11 B の続きである。

【図 11 D】図 11 C の続きである。

【図 12 A】ラクトバチルス・プランタラム Y1An734 (LMGP-28886) の寄託受領書及び生存に関する証明書。

【図 12 B】図 12 A の続きである。

【図 12 C】図 12 B の続きである。

【図 12 D】図 12 C の続きである。

【図 13】ラクトバチルス・サリバリウス CW30 (LMGP-28887)、ラクトバチルス・ブレビス SH1111 (LMGP-28888)、ラクトバチルス・プランタラム SH1313 (LMGP-28884)、ラクトバチルス・プランタラム KS11 (LMGP-28885) 及びラクトバチルス・プランタラム Y1An734 (LMGP-28886) のそれぞれの糖のプロファイルである。スコアは色の濃さに従う。

20

陽性試験は、酸の嫌気性生成による紫色から黄色まで (1 ~ 3) の色の変化を示す (- = 变化なし)。

【発明を実施するための形態】

【0060】

本発明の詳細な説明

本文脈及び本発明において、以下の定義が適用される。用語「腸の感染症及び炎症」は、ウイルス、細菌又は寄生虫の感染に起因する胃腸炎、即ち、増加した胃腸管の炎症を意味する。それは、他の胃腸の疾病、例えば、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、回腸炎又は感染後大腸炎も意味する。用語、抗生物質関連下痢症 (AAD) は、抗生物質を摂取している又は最近摂取した人において発症する下痢症を意味することが企図される。AAD の最も深刻な原因の 1 つは、細菌、即ち、クロストリジウム・ディフィシル (CD) グラム陽性嫌気性細菌の感染である。更に、院内下痢性感染症は、CD によって主に誘発されるが、サルモネラ、シゲラ、カンピロバクター及びエルシニアのような他の腸内細菌性病原体によっても誘発される。

30

【0061】

本発明は、ラクトバチルス・サリバリウス CW30 (LMGP-28887)、ラクトバチルス・ブレビス SH1111 (LMGP-28888)、ラクトバチルス・プランタラム SH1313 (LMGP-28884)、ラクトバチルス・プランタラム KS11 (LMGP-28885) 及びラクトバチルス・プランタラム Y1An734 (LMGP-28886) の 1 種以上を含むか、又はそれらからなる群から選択されるラクトバチルス細菌の有効量を含む共生組成物を提供する。細菌株は、様々な植物源から単離された新規の乳酸菌株から選択される。様々な野菜植物からの試料を、未加工又は発酵後にロゴサ寒天に置き、嫌気的条件下で 35 ~ 42 度で 24 ~ 72 時間インキュベートした。単一のクローンをランダムに選択した。グラム陽性桿菌を含む全てのクローンについて、酸性 pH (pH 3) 及び胆汁酸塩への耐性のようなプロバイオティック特性を調べた。単離された細菌を、糖発酵プロファイリング (図 13 の表 5 参照) 及び 16S rRNA シークエンシングによって同定した。乳酸菌株を、腸に付着し、且つ胃腸病原菌の増殖を阻害するが、お互いの増殖は阻害しない能力についてさらに選択した。典型的には、

40

50

組成物がこれらの細菌株の2つ以上を含む場合、異なる細菌株の細菌細胞数はほぼ等しい（即ち、例えばC F Uの数を測定することによって、又は細菌の数を顕微鏡で計算することによって決定されるように、細菌細胞の数がほぼ同じである）。これらの細菌株の1つ以上を含む組成物は、プロバイオティクス組成物と称することができる。

【0062】

本発明は、本発明に従う少なくとも1種の株、即ち、ラクトバチルス・サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7)、ラクトバチルス・ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8)、ラクトバチルス・プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4)、ラクトバチルス・プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5)及びラクトバチルス・プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6)からなる群から選択される少なくとも1種の株を含む医薬組成物を提供する。本発明は、C Dによって引き起こされる疾病のような胃腸の疾病的予防及び/又は治療における使用のための1種以上の前記細菌株を含む培養物、組成物又は製品にも関する。

【0063】

近年の研究において、18種を超える、様々な及び新規のラクトバチルス株が、21種の病原性C Dに対する抗菌活性に関しスクリーニングされ、特徴づけられている。興味深いことに、それらの特性は、株特異的であり、1つの属の全ての株について一般的ではないことが見いだされた。ラクトバチルス・サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7)、ラクトバチルス・ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8)、ラクトバチルス・プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4)、ラクトバチルス・プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5)及びラクトバチルス・プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6)の全ての株に由来する細菌を含む本発明の治療的組成物は、全てのC D株の増殖を阻害するが、互いの増殖は阻害しない能力を示す。それは、本発明の組成物の株間で示される相乗効果を示す。

【0064】

本明細書に提供される実験データに示される通り、L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4)、L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8)及びL . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7)は、L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5)及びL . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6)よりも高い定着能力を有し (C a c o - 2 細胞への結合によって実証されたように)、しかしながら後者も依然として優れた定着能力を示した。一方で、L . プランタラム S H 1 3 1 3 、 K S 1 1 、及び Y 1 A n 7 3 4 は、最も高い抗炎症作用を有することが実証された (T r e g s を誘発する潜在能力によって測定されたように)。従って、L . プランタラム S H 1 3 1 3 、 K S 1 1 及び Y 1 A n 7 3 4 を含む組成物は、限定されるものではないが、疾病の中でとりわけ、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含むI B D、回腸嚢炎又は感染後大腸炎のような慢性炎症性疾患の治療及び/又は予防において特に有用であり得る。L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8)及びL . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7)は、単離された5種のラクトバチルス株の中で最も強い抗細菌作用を示す。従って、L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8)及びL . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7)を含む組成物は、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ、大腸菌、カンピロバクター、シゲラ、エルシニア、ブドウ球菌、リステリア、ビブリオ、及び/又はセレウス菌に起因する感染症のような微生物による胃腸の感染症の治療及び/又は予防における使用において特に有用であり得る。胃腸の感染症は、口タウイルス等のウイルス感染に起因し得る。

【0065】

C Dの病原性株及び/又は他の腸の病原体に対する選択されたラクトバチルス株の阻害特性、及び抗生物質関連下痢 (A A D) の罹患体への治療効果によって、本発明は、限定されるものではないが、A A D、胃腸炎、急性胃腸炎、又は感染性下痢症から選択される胃腸の疾病的病状を予防し、治療し又は改善するための医薬組成物の調製における、共生ラクトバチルス混合物の医学的な使用に関する。胃腸の疾病は、限定されるものではない

10

20

30

40

50

がクロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ、大腸菌、カンピロバクター、シゲラ、エルシニア、ブドウ球菌、リステリア、ビブリオ、又はセレウス菌に起因する細菌感染症であり得る。胃腸の疾病は、ロタウイルス関連下痢症、又は感染後下痢症のようなウイルス感染症によるものであり得る。

【0066】

本明細書の組成物は、サルモネラ又は大腸菌に起因する胃腸炎の治療において効果的に使用され得る。サルモネラ属は、世界中で最も一般的な食中毒の形態の1つの原因である。実験は、本発明の共生組成物がサルモネラ（S. エンテリティディス及びS. チフィリウム）及び大腸菌の病原性株の増殖を強く阻害することを明らかに示した。

【0067】

本発明は、CD感染症に対する予防的使用にも関する。CD感染症の罹患体は、メトロニダゾール及びバンコマイシンのような抗生物質で一般的に治療される。本発明の組成物は、実験的に更に試験され、メトロニダゾール及びバンコマイシンに対する感受性を持たないことが見いだされ、それは、予防的治療として、例えば、長期間の抗生物質の摂取の間、胃腸管の健康的な細菌フローラを支持し及び／又は保護し及び／又は回復させるために使用できるその潜在能力を示している。それは、一般的でありCD感染症に関連する最も大きな課題を表す再発を阻害するためにも用いられ得る。

【0068】

本発明は、NAP1/027と呼ばれる高病原性のCDに起因する感染症の治療にも関する。CD感染症の発生率及び病原性の上昇は、CD NAP1/027の蔓延と同時に起こる。新規ラクトバチルスのスクリーニングにより、たった数種のラクトバチルス株が2種の異なる高病原性のCD NAP1/027株の増殖を阻害する潜在能力を有することが見いだされた。これらの治療株は、本発明によって提供される共生組成物に含まれる。

【0069】

本明細書は、限定されるものではないが、疾病の中でとりわけ、クローン病及び潰瘍性大腸炎を含むIBD、回腸囊炎又は感染後大腸炎のような慢性炎症性疾患の予防的又は治療的処置のための本明細書で言及した共生組成物の使用にも関する。細菌性病原体の腸の上皮細胞との相互作用は、胃腸の疾病に寄与する炎症プロセスのカスケードを作動させる。変化した腸の微生物叢及び炎症が腸のバリア機能を妨害し、病原体が更に増殖し腸に定着することを可能にする。Foxp3⁺制御性T細胞（Tregs）は、有害な炎症反応を抑制する、腸における免疫耐性の維持に不可欠である。我々の経験に基づき、ラクトバチルスの混合物を、Tregsを誘発する潜在能力について更にスクリーニングした。本発明の治療的組成物は、他の試験した混合物と比較して、これらの抗炎症細胞を誘発する最も優れた潜在能力を示す。それは、本発明の組成物の株間で示された相乗効果を再び示した。

【0070】

本明細書は、限定されるものではないが、過敏性腸症候群（IBS）のような腹部不快感又は痛みを伴う腸の疾病的予防的又は治療的処置における本発明で言及した共生組成物の使用にも関する。胃腸微生物叢の役割及びストレスの影響は、IBSの発達において重要なことが示唆されている。本発明で提供される治療的組成物は、IBSの治療において大きな成功を収めている。

【0071】

本組成物は、経口的に投与され得る。本発明の組成物の株は全て、胃の低いpH下及び小腸に含まれる高い胆汁酸化で生存できる、並びに結腸粘膜に付着し、大腸に一時的に定着する独特かつ優れた能力のために選択される。組成物は、飲料として投与され得、そのような場合、細菌株は、液体に懸濁される。液体は、水、乳、塩砂糖溶液又は粥であり得る。或いは、組成物は、ポリッジ又はブディングとして投与され得る。組成物は、丸薬に含まれ得、それは罹患体によって飲み込まれ得る。

【0072】

10

20

30

40

50

本組成物は、浣腸剤として投与され得る。この投与経路の利点は、胃腸管における最も効果的な位置に組成物を投与することができる点である。浣腸剤によって投与される便の微生物叢移植は、罹患体の治療において用いられてきた。浣腸剤を使うことは安全であると考えられており、その技術は C D 感染症の治療において幾らかの有望な結果を実証したが、医師は、自発的提供者からの便の細菌である治療ための成分に起因する潜在的な感染の危険性及び長期的な安全を懸念している。しかしながら、本発明に提供される治療的組成物は、罹患体において試験し、大きな成功を収めた広範な研究によって選択されたラクトバチルス株からなる。当該方法の更なる利点は、それがヘルスケアの専門家によって実施できることであり、罹患体は少数の治療で満足でき、治療提供者によって定期的に評価されるであろう。

10

【0073】

本組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与され得る。組成物は、鼻腔内チューブなどの医療デバイスによって投与され得る。この投与経路の利点は、胃腸の疾病において胃腸管における最も効果的な位置に組成物を投与することができる点である。

【0074】

細菌の混合物は、薬学的に許容され得る液体成分と一緒にだけではなく、粉末としても投与され得る。好ましくは、蒸留水又は緩衝水性媒体が用いられ、それは、薬学的に許容され得る塩及び緩衝剤を含む。細菌株は、治療あたり少なくとも 10^9 から 10^{13} CFU の細菌の総濃度が投与されるように存在し得る。2種以上の細菌株が投与される場合、典型的には、当量の全ての異なる株が投与される。

20

【0075】

本組成物は、纖維成分を更に含み得る。食物纖維の健康上の利点は長い間認識されてきた。それらのうち幾つかは、1種又は限られた数の共生細菌の結腸における増殖及び/又は活性を選択的に刺激し、それ故に宿主の健康を改善することも知られている。

【0076】

1種以上の薬学的に許容され得る液体成分が必要であり得る。このような成分は、当業者によく知られている。

【0077】

本組成物は纖維成分を更に含み得る。纖維成分は、限定されるものではないが、オート麦纖維、小麦纖維、ライ麦纖維、チア纖維、トウモロコシ纖維、大麦纖維、ジャガイモ纖維、果実纖維、野菜纖維、穀物纖維及び藻類由来の纖維からなる群から選択され得る。細菌の混合物は、粥、流動食、ポリッジ又はブディングに懸濁されてもよい。

30

【0078】

本明細書に従う組成物を調製するために、組成物に含まれるべき細菌株は、別々に、又は1種以上の株の混合物で増殖され得る。別々に増殖させ、2種以上の細菌株が投与されることが企図されている場合、典型的には、得られる組成物が同じ量(等しい量)の細菌(CFU)を含むように異なる細菌株は混合される。本明細書に開示されるラクトバチルス株は、マン・ロゴサ・シャープ(MRS)ブイヨン/寒天及びロゴサ寒天培地のようないかで、ラクトバチルスを増殖するのに普通に用いられる何れかの媒体で増殖され得る。細菌は、典型的には、約25から42、例えば、30から37、特に約37の温度で増殖される。細菌は、振盪しながら若しくは振盪せずに液体培地で、或いは固体培地で増殖される。典型的には、細菌は、24~72時間の期間増殖される。増殖時間は、温度、播種された細菌の量、培地の栄養成分などの様々な要因に基づく、当業者に知られたものであろう。典型的には、細菌は、静止期まで増殖される。細菌をそれが必要な治療対象体に投与する前に、細菌は、典型的には、例えば、遠心又は細菌培地の濾過によってそれらの使用される増殖培地から単離される。細菌は、例えば、緩衝液又は塩溶液、例えば、PBS(リン酸緩衝生理食塩水)バッファー又は0.9% NaClで1回以上洗浄され得る。その後、使用の前に、細菌は投与のために用いられる培地に再懸濁され得る。細菌は、その保存能力を延長するために凍結乾燥されてもよい。凍結乾燥細菌は、乾燥状態で投与されるか、或いは投与の前に液体又は液体を含む培地に溶解され得る。凍結乾燥細菌を室温2

40

50

4時間又は4で最大1週間、適切な培地上で再活性化させることも可能である。しかしながら、そのような再活性化の期間又は温度は、用いられた培地に従って変化し得ることが留意されるべきである。細菌培地を、それらの用いられた増殖培地から分離しないで直接用いることも可能である。それらの用いられた増殖培地から細菌を分離し、細菌自体の代わりに増殖培地を用いて投与することも可能である。

【0079】

本発明は、次の節でより詳細に記載されるであろう。しかしながら、例は、例示するだけのものであり、本発明の範囲を制限するものではない。

【0080】

実験

ラクトバチルスとクロストリジウム・ディフィシルとの間の相互作用の評価：ラクトバチルスとクロストリジウム・ディフィシルとの間の相互作用を評価するために、2種の高毒性のCD NAP1/027 (CD BI / NAP1 / 027又はCD NAP1 / 027としても知られる)株を含む、21種の病原体C.ディフィシルに対する、18種のラクトバチルス株の拮抗活性を決定した。CD株は異なる遺伝子型に属し、抗生物質関連下痢症のランダムな症状を有する、スウェーデンの主にマルメのスコーネ大学病院の入院している罹患体の便から予め単離した。ラクトバチルスの拮抗活性をC.ディフィシルの増殖の阻害として寒天プレート上で検出した。結果を表1にまとめた。ラクトバチルス株を、マン・ロゴサ・シャープ (MRS) プイヨンで37で48時間培養した。C.ディフィシル株は、ブレイン・ハート・インフュージョン (BHI) プイヨンで37で24時間嫌気条件下で培養した。全ての細菌培養物を4で遠心し、ペレットを0.9%NaCl溶液に懸濁し、マクファーランド比濁法で0.5に等しい濃度に調製した。100μlのC.ディフィシル懸濁液をウィルキンス・シャルグレン血液寒天プレート上に播種し、広げた。10μlの各ラクトバチルス懸濁液を異なる線で画線し(約2cm)。プレートを37で48時間、嫌気性条件でインキュベートし、C.ディフィシル画線上のラクトバチルス増殖の阻害領域を調べた。

【0081】

結果は、L.プランタラム株 SH1313 (LMG P - 28884)、KS11 (LMG P - 28885) 及びY1An734 (LMG P - 28886)、並びにS.サリバリウス CW30 (LMG P - 28887) 及びL.ブレビス SH111 (LMG P - 28888)は、幾つかの試験したC.ディフィシル株の増殖を阻害することを明らかに示している。特に、これらの5種の株の混合物は、全ての試験されたC.ディフィシル株の増殖を阻害した。加えて、S.サリバリウス CW30 (LMG P - 28887) 及びL.ブレビス SH111 (LMG P - 28888)、並びにL.プランタラム KS11 (LMG P - 28885)は、CD NAP1/027株の増殖を阻害した。特に、これらの5種の株の混合物は、試験されたCD NAP1/027株の両方の増殖を阻害した。特に、他の試験したラクトバチルス株は、C.ディフィシルの増殖を同程度には阻害しなかった。

【0082】

ラクトバチルスと免疫細胞との相互作用：C.ディフィシルの腸の上皮細胞との直接的な相互作用は、下痢症及び偽膜性大腸炎のような腸の疾患に寄与する炎症性疾患のカスケードを作動させることが示されている。変化した腸の微生物叢組成及び炎症は、腸のバリア機能を妨害し、C.ディフィシルが更に増殖し腸に定着することを可能にする。Foxp3発現CD4⁺T細胞(制御性T細胞; Tregs)は、有害な炎症反応を抑制する、腸における免疫寛容の維持に不可欠である。過去の経験に基づき、我々はマウスから腸のリンパ組織(パイエル板及び腸間膜リンパ節)を分離した。それらをプールし、免疫細胞の単一細胞懸濁物をインビトロで作製した。次いで、細胞を5種の異なるラクトバチルス; L.プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L.サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L.ブレビス SH111 (LMG P - 28888)、L.プランタラム KS11 (LMG P - 28885) 及びL.プランタラム Y1An73

10

20

30

40

50

4 (L M G P - 2 8 8 8 6) の単一又は混合物とともに共インキュベートした。総量で 1×10^6 の免疫細胞を、96 - ウェルプレートのウェルごとに播種した (R P M I 1 6 4 0 細胞培養培地中に)。 1×10^7 C F U / m l (1 0 0 μ l) の細菌 (R P M I 1 6 4 0 に懸濁した) を細胞に添加し、共培養物を 20 時間インキュベートした (37 、 5 % C O₂ の加湿雰囲気下)。次の日に、細胞を洗浄し、フローサイトメトリーを用いて T reg s の罹患率を分析した。T reg s は、受容体 C D 4 、転写因子 (forkhead box p 3 ; Foxp3) 、及び細胞内サイトカイン I L - 1 0 を発現していることが検出された。細菌を単一形態か、又は 2 、 3 、 4 又は 5 種の株の混合物で用いた。混合物は、全てが最終濃度 1×10^7 C F U / m l の当量 (同じ実験日に添加した) の各株を含んでいた。コントロール試料は、細胞培養培地のみ含んでいた。結果を図 1 に示す。データは、C D 4⁺ Foxp3⁺ T 細胞の頻度を % で表している。

【 0 0 8 3 】

選択された L . プランタラム (S H 1 3 1 3 、 K S 1 1 、又は Y 1 A n 7 3 4) の単一株のみが、抗炎症プロファイルを誘発し、新しく分離した腸のリンパ組織からの細胞の中で T reg s を活性化する潜在能力を有した。L . サリバリウス C W 3 0 、 L . ブレビス S H 1 1 1 は、 L . プランタラムの慎重に選択した株との混合物のみで、 T reg s を誘発した。結果は、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 、 L . プランタラム K S 1 1 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 、 L . サリバリウス C W 3 0 及び L . ブレビス S H 1 1 1 は、 T reg s を活性化させやすやすために相乗的に働くことも実証した。最も顕著で甚大な抗炎症活性は、5 種全ての株の混合物を用いることによって達成された。

【 0 0 8 4 】

同じアッセイを使って、我々は、様々なラクトバチルスの T reg s を誘導する潜在能力を更に比較した。我々は、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、 L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、並びに様々な市販の食品から単離した 4 種のラクトバチルス株 ; L . パラカゼイ C N C M I - 1 5 1 8 (A c t i m e 1) 、 L . プランタラム D S M 9 8 4 3 (P r o V i v a) 、 L . アシドフィルス D S M 1 3 2 4 1 (A r l a A - f i l) 及び L . ラムノサス A T C C 5 3 1 0 3 (V a l i o ヨーグルト) を用いた。 1×10^7 C F U / m l (1 0 0 μ l) の各株を、免疫細胞とともに 37 で 20 時間共インキュベートした。結果を図 2 に示す。データは、C D 4⁺ Foxp3⁺ T 細胞の頻度を % で示す。

【 0 0 8 5 】

結果から、 L . プランタラム (S H 1 3 1 3 、 K S 1 1 及び Y 1 A n 7 3 4) は、 L . パラカゼイ C N C M I - 1 5 1 8 、 L . プランタラム D S M 9 8 4 3 、 L . アシドフィルス D S M 1 3 2 4 1 及び L . ラムノサス A T C C 5 3 1 0 3 を含む他の株よりも、 T reg s を誘発する有意に強い潜在能力を有すること、即ち、これらの L . プランタラム株 (L . プランタラム (S H 1 3 1 3 、 K S 1 1 、及び Y 1 A n 7 3 4)) は、顕著な抗炎症活性を有することが明らかとなった。

【 0 0 8 6 】

統計評価は全て S t a t V i e w を用いて行い、データはノンパラメトリックなマンホイットニー検定を用いて評価した。

【 0 0 8 7 】

5 種の異なるラクトバチルス株の種間阻害 : 特定のラクトバチルス属の混合物は、それらの構成成分の株よりも有利な効果を有することを示す証拠が増えている。インビオにおける種々の相乗又は相加効果は、構成成分の株による起こり得る相互阻害によって影響を受けることが示唆されている。我々は、5 種の異なるラクトバチルス ; L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、 L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) を用いて、各株の単一又は混合物とともに共インキュベートした。総量で 1×10^6 の免疫細胞を、96 - ウェルプレートのウェルごとに播種した (R P M I 1 6 4 0 細胞培養培地中に)。 1×10^7 C F U / m l (1 0 0 μ l) の細菌 (R P M I 1 6 4 0 に懸濁した) を細胞に添加し、共培養物を 20 時間インキュベートした (37 、 5 % C O₂ の加湿雰囲気下)。次の日に、細胞を洗浄し、フローサイトメトリーを用いて T reg s の罹患率を分析した。T reg s は、受容体 C D 4 、転写因子 (forkhead box p 3 ; Foxp3) 、及び細胞内サイトカイン I L - 1 0 を発現していることが検出された。細菌を単一形態か、又は 2 、 3 、 4 又は 5 種の株の混合物で用いた。混合物は、全てが最終濃度 1×10^7 C F U / m l の当量 (同じ実験日に添加した) の各株を含んでいた。コントロール試料は、細胞培養培地のみ含んでいた。結果を図 1 に示す。データは、C D 4⁺ Foxp3⁺ T 細胞の頻度を % で表している。

10

20

30

30

40

50

886)が、インビトロで他の増殖を阻害するかどうかを調査した。この目的のために交叉培養アッセイを用いた。各株を1m1ループを用いてMRS寒天上に画線した(3本の平行な画線)。画線が乾いた後、他の株をそれらの株と直角に画線し、株の組合せごとに3つの阻害領域を作った。試験株が2番目に画線した株の増殖を妨害した場合、それは阻害を意味する。結果を表2に示す。

【0088】

結果から、他の選択した細菌株の増殖を阻害する能力を、L. サリバリウス CW30 及び L. ブレビス SH111 は非常にわずかに有し、L. プランタラム SH1313、L. プランタラム KS11、L. プランタラム Y1An734 は有さないことが明らかになった。提案された複数株のラクトバチルスの調製物 (L. サリバリウス CW30 及び L. ブレビス SH111、L. プランタラム SH1313、L. プランタラム KS11 及び L. プランタラム Y1An734 からなる) が広範囲の病原性 C. ディフィシルの阻害を維持できる事実にも関わらず、細菌株混合物の治療効率に影響を与える構成成分の株間では阻害がない。

【0089】

ラクトバチルス株の抗生物質感受性：ラクトバチルスの抗生物質感受性は、種又は株依存的であることが示されている。従って、5種の異なるラクトバチルス、L. プランタラム SH1313 (LMG P-28884)、L. サリバリウス CW30 (LMG P-28887)、L. ブレビス SH111 (LMG P-28888)、L. プランタラム KS11 (LMG P-28885) 及び L. プランタラム Y1An734 (LMG P-28886) の抗生物質感受性を、ディスク拡散法を用いて調べた。ロゴサ寒天プレートをラクトバチルス株の新しく調製した培養物からの細菌とインキュベートした。ディスク拡散法をエリスロマイシン (15 μg ディスク)、バンコマイシン (30 μg ディスク)、及びメトロニダゾール (5 μg ディスク) について行った。結果を表3に示す。「S」は感受性を表し、「R」は抵抗性を示す。

【0090】

抗生物質プロファイリングデータによって、L. サリバリウス CW30 及び L. ブレビス SH111、L. プランタラム SH1313、L. プランタラム KS11 及び L. プランタラム Y1An734 は全てマクロライド系抗生物質として知られる薬の1種であるエリスロマイシンに感受性であり、バンコマイシン又はメトロニダゾールに感受性の株はないことが明らかとなった。

【0091】

ラクトバチルス株のヒト腸細胞様 Caco-2 細胞への付着：ラクトバチルス株の腸粘膜への付着は、それらの腸管における定着のための適切な特性の一つであり、そこでは、それらは他の細菌と競合する。ヒトの腸の細胞株 Caco-2 (結腸腺癌由来) は、完全に分化した場合、機能的な刷子縁微絨毛を有する成熟腸細胞の特徴が発達した、よく特徴づけられた細胞モデルである。Caco-2 細胞株は、細菌の付着及び侵入を研究するために広く使用されている。

【0092】

近年の研究において、種々のラクトバチルス株の Caco-2 細胞への付着が比較されている。Caco-2 細胞を、100mm プラスチックペトリ皿で増殖させた。細胞を 35 mm ディッシュに約 5×10^5 播種し、コンフルエンスした2週間後(十分に分化した細胞)に用いた。細菌細胞 (5×10^8) を洗浄した単層細胞に添加し、37℃で1時間インキュベートした。我々は、L. プランタラム SH1313 (LMG P-28884)、L. サリバリウス CW30 (LMG P-28887)、L. ブレビス SH111 (LMG P-28888)、L. プランタラム KS11 (LMG P-28885)、L. プランタラム Y1An734 (LMG P-28886) 並びに様々な市販の食品から単離した4種のラクトバチルス株；L. パラカゼイ CNCM I-1518、L. プランタラム DSM 9843、L. アシドフィルス DSM 13241 及び L. ラムノサス ATCC 53103 を用いた。

【0093】

次いで、全ての単層を P B S で 3 回洗浄し、付着していない細菌を除去し、ギムザ染色用液で染色した。次いで、ディッシュを洗浄し、1 時間乾燥し、油浸下で顕微鏡（倍率 × 100）で調査した。20 個のランダムに選択した顕微鏡視野においてラクトバチルス株を計数し、平均した。

【0094】

図 6 に示すように、異なるラクトバチルス株の C a c o - 2 細胞への付着には有意な変化があり、付着特性はラクトバチルスの共通した特徴ではないことを示した。L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4)、L. ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) 及び L. サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) は、最も強い C a c o - 2 細胞への付着効率を示した。L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5)、L. プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6)、及び L. パラカゼイ C N C M I - 1 5 1 8 の付着特性は少し弱いが、それらの C a c o - 2 細胞への付着は、L. プランタラム D S M 9 8 4 3 、L. アシドフィルス D S M 1 3 2 4 1 、L. ラムノサス A T C C 5 3 1 0 3 の付着特性よりも依然として顕著なようである。

【0095】

サルモネラ及び大腸菌の株に対するラクトバチルス株の混合物の拮抗活性：我々は更に、5 種のラクトバチルスの混合物；L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4)、L. サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7)、L. ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8)、L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び L. プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) の、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、サルモネラ・チフィリウム (*Salmonella typhimurium*)、及び大腸菌 (*Escherichia coli*) の増殖をインビトロで阻害する能力を評価した。ラクトバチルス株を、マン・ロゴサ・シャープ (M R S) 培地で 37 度 48 時間培養した。サルモネラ及び大腸菌株を、ブレイン・ハート・インフュージョン (B H I) ブイヨンで 37 度 24 時間培養した。全ての細菌培養物を 4 度遠心し、ペレットを 0.9% N a C l 液で懸濁しマクファーランド比濁法で 0.5 の等濃度に調製した。サルモネラ又は大腸菌株の 100 μl の細胞懸濁液をウィルキンス・シャルグレン血液寒天プレートに播種し、広げた。各 5 種のラクトバチルス株の等しい量を含む混合物（同じ実験日に加えた）を、最終濃度 1×10^7 C F U / m l に調製した。10 μl のラクトバチルス懸濁液を異なる線に画線した（約 2 cm）。プレートを 37 度 48 時間（5% C O₂ で）インキュベートした。次いで成長阻害領域を測定した。

【0096】

表 4 に示すように、結果から L. サリバリウス C W 3 0 及び L. ブレビス S H 1 1 1 、L. プランタラム S H 1 3 1 3 、L. プランタラム K S 1 1 及び L. プランタラム Y 1 A n 7 3 4 の混合物は、サルモネラ・エンテリティディス、サルモネラ・チフィリウム、及び大腸菌の増殖を強く阻害することができる事が明らかに示された。データは、更に、胃腸の病原性細菌に対するラクトバチルス混合物の抗細菌潜在能力を実証している。

【0097】

臨床事例

本発明は、スウェーデン、マルメ、スコーネ大学病院、感染性疾患部門（2013～2014 の間）で行われた、以下の臨床試験の例によって実証される。関連する例、材料及び手順は、本明細書に記載された本発明の範囲及び精神によって広く理解されるべきである。

【0098】

ケース 1：クロストリジウム・ディフィシル感染症は、入院している罹患体における抗生素療法に一般に伴う合併症である。進行中の肛門がん及びストーマ手術を伴う 70 歳の女性の罹患体は、創傷の問題のために幾つかの抗生素の治療コースを受けている。彼女は、1 年間再発した C. ディフィシル大腸炎を示し、メトロニダゾールで数回治療され

10

20

30

40

50

た後、段階的縮小計画でバンコマイシンで6週間治療した。再度、彼女は再発C.ディフィシル感染症(CDI)を発症した。

【0099】

方法：ラクトバチルス；L.プランタラムSH1313(LMG P-28884)、L.サリバリウスCW30(LMG P-28887)、L.ブレビスSH111(LMG P-28888)、L.プランタラムKS11(LMG P-28885)及びL.プランタラムY1An734(LMG P-28886)の混合物を作製した(各株等しい量)。1×10¹²CFUを纖維質を多く含む滅菌した粥と併せた。次いで、組成物を浣腸溶液に混合し、直腸チューブによる結腸への注入を行った。治療は、3~5日の間隔で5回行った。

10

【0100】

結果：3か月後に、罹患体は臨床的に及び細菌学的に治癒し、最後の治療後、最大1年間再発感染症の症状は示されなかった。

【0101】

ケース2：複合疾患の75歳の男性の罹患体。彼は、1年前、クリンダマイシン塩酸塩と呼ばれる抗生物質を含むダラシンによる長期治療の後、再発C.ディフィシル大腸炎を示した。彼は、メトロニダゾールの2回の治療コースの後、10日間のバンコマイシン治療を受けた。6か月の段階的縮小計画の後、彼は再発CDIを示した。彼は、病院での臨床研究で調製された健康的な提供者からの便を含む便微生物叢移植を受けた。更なる抗生物質による治療のコースの後、彼は再度、再発CDIを発症した。

20

【0102】

方法：5種のラクトバチルスの混合物を上記のように作成し、浣腸溶液を注入した。治療を7日の間隔で3回繰り返した。

【0103】

結果：罹患体は、数日後に臨床的に治癒し、最後の治療後、最大1年間再発感染症の症状は示されなかった。

【0104】

ケース3：55歳の女性の罹患体は、抗生物質による長期の治療の後、再発C.ディフィシル大腸炎を示した。彼女は、メトロニダゾールの2回の治療コースの後、10日間のバンコマイシン治療を受けた。6か月の段階的縮小計画の後、彼女は再発CDIを示した。

30

【0105】

方法：5種のラクトバチルスの混合物を上記のように作成し、浣腸溶液を注入した。治療を7日の間隔で3回繰り返した。

【0106】

結果：患者は、数日後に臨床的に治癒し、最後の治療後、最大1年間再発感染症の症状は示されなかった。

【0107】

ケース4：20歳の若い男性は、初期の胃腸炎の後、過敏性腸症候群(IBS)を発症した。彼は、健康的な提供者からの便を含む便微生物叢移植(病院での臨床研究で調製された)を2回受け、彼の症状の改善の兆候はなかった。

40

【0108】

方法：5種のラクトバチルスの混合物を上記のように作成し、浣腸溶液を注入した。治療を7日の間隔で3回繰り返した。

【0109】

結果：罹患体は、IBSの症状の優位な改善を示した。最後の治療後、最高1年間、臨床的悪化の症状は示されなかった。

【0110】

臨床試験の結果から、L.プランタラムSH1313(LMG P-28884)、L.サリバリウスCW30(LMG P-28887)、L.ブレビスSH111(LMG

50

P - 28888)、L. プランタラムKS11 (LMG P - 28885) 及びL. プランタラムY1A n734 (LMG P - 28886) からなる細菌組成物が、重症の胃腸の疾病に苦しむ罹患体の治療に効果的であり、且つ比較的安全であることが実証された。

【0111】

具体的な実施形態

1. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0112】

2. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 及びL. プランタラムY1A n734 (LMG P - 28886) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 10

【0113】

3. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 及びL. プランタラムSH1313 (LMG P - 28884) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0114】

4. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 及びL. プランタラムKS11 (LMG P - 28885) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 20

【0115】

5. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 及びL. ブレビスSH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0116】

6. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムY1A n734 (LMG P - 28886) 及びL. プランタラムSH313 (LMG P - 28884) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 30

【0117】

7. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムY1A n734 (LMG P - 28886) 及びL. プランタラムKS11 (LMG P - 28885) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 30

【0118】

8. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムY1A n734 (LMG P - 28886) 及びL. ブレビスSH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0119】

9. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムSH1313 (LMG P - 28884) 及びL. プランタラムKS11 (LMG P - 28885) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 40

【0120】

10. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムSH1313 (LMG P - 28884) 及びL. ブレビスSH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0121】

11. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムKS11 (LMG P - 28885) 及びL. ブレビスSH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0122】

12. L. サリバリウスCW30 (LMG P - 28887) 、L. プランタラムKS11 (LMG P - 28885) 、L. ブレビスSH111 (LMG P - 28888) を 50

含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0123】

13. L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884) 及び L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0124】

14. L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) 及び L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。 10

【0125】

15. L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) 及び L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0126】

16. L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887)、L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) 及び L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。 20

【0127】

17. L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0128】

18. L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886) 及び L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0129】

19. L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886) 及び L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。 30

【0130】

20. L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887) 及び L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0131】

21. L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884) 及び L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。 40

【0132】

22. L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886)、L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884) 及び L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0133】

23. L. プランタラム Y1 An734 (LMG P - 28886)、L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885)、L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) を含む、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用のための組成物。

【0134】

50

24. L. プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び L. プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0135】

25. L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0136】

26. L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 10

【0137】

27. L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び L. プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0138】

28. L. プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び L. プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。 20

【0139】

29. L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0140】

30. L. プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び L. プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0141】

31. L. プレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を含む、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

【0142】

32. 胃腸の疾病が、下痢症、抗生物質関連下痢症 (A A D) 、胃腸炎、急性胃腸炎及び感染性下痢症である、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。 30

【0143】

33. 胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ又は大腸菌による細菌感染症である、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0144】

34. 胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル N A P 1 / 0 2 7 による感染症である、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0145】

35. 胃腸の疾病が、過敏性腸症候群 (I B S) 又は炎症性腸疾患 (I B D) である、実施形態 1 ~ 3 2 に何れか1つに記載の使用のための組成物。 40

【0146】

36. 組成物は、経口的に投与される、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0147】

37. 組成物は、浣腸剤として投与される、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0148】

38. 組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与される、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。 50

【0149】

39. ラクトバチルスの総量は、治療あたり 10^9 から 10^{13} CFU であり、治療は、1週間に1度、少なくとも2回繰り返される、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0150】

40. 組成物は、凍結乾燥される、前記実施形態の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0151】

41. 組成物は、纖維成分を更に含む実施形態40に記載の使用のための組成物。

【0152】

42. 纖維成分は、オート麦纖維、小麦纖維、ライ麦纖維、チア纖維、トウモロコシ纖維、大麦纖維、ジャガイモ纖維、果実纖維、野菜纖維、穀物纖維及び藻類由来の纖維からなる群から選択される、実施形態41に記載の使用のための組成物。

【0153】

43. 細菌は、粥、流動食、ポリッジ又はブディングに懸濁されている、実施形態40～42の何れか1つに記載の使用のための組成物。

【0154】

44. 粥は、オート麦粥である、実施形態43に記載の使用のための組成物。

【0155】

45. 前記実施形態の何れか1つに記載の組成物を含む浣腸剤。

【0156】

46. L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887) の単離株。

【0157】

47. L. プランタラム Y1An734 (LMG P - 28886) の単離株。

【0158】

48. L. プランタラム SH1313 (LMG P - 28884) の単離株。

【0159】

49. L. プランタラム KS11 (LMG P - 28885) の単離株。

【0160】

50. L. ブレビス SH111 (LMG P - 28888) の単離株。

【0161】

51. クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027による感染症の治療及び/又は予防における使用のための L. サリバリウス CW30 (LMG P - 28887) の単離株。

【0162】

52. クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027による感染症の治療及び/又は予防における使用のための実施形態47～50何れか1つに記載の単離株。

【0163】

53. 実施形態1～44の何れか1つに記載の組成物又は実施形態45に記載の浣腸剤又は実施形態46～50の何れか1つに記載の単離株を投与することによる胃腸の疾病的治療及び/又は予防の方法

54. 胃腸の疾病が、下痢症、抗生物質関連下痢症 (AAD) 、胃腸炎、急性胃腸炎及び感染性下痢症である、実施形態53に記載の治療及び/又は予防の方法。

【0164】

55. 胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ又は大腸菌による細菌感染症である、実施形態53又は54に記載の治療及び/又は予防の方法。

【0165】

56. 胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027による感染症である、実施形態53～55の何れか1つに記載の治療及び/又は予防の方法。

【0166】

10

20

30

40

50

57. 胃腸の疾病が、過敏性腸症候群（IBS）又は炎症性腸疾患（IBD）である、実施形態53～56の何れか1つに記載の治療及び／又は予防の方法。

【0167】

58. 組成物は、経口的に投与される、実施形態53～57の何れか1つに記載の治療及び／又は予防の方法。

【0168】

59. 組成物は、浣腸剤として投与される、実施形態53～58の何れか1つに記載の治療及び／又は予防の方法。

【0169】

60. 組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与される、実施形態53～59の何れか1つに記載の治療及び／又は予防の方法。 10

【0170】

61. ラクトバチルスの総量は、治療あたり 10^9 から 10^{13} CFUであり、治療は、1週間に1度、少なくとも2回繰り返される、実施形態53～60の何れか1つに記載の治療及び／又は予防の方法。

【0171】

62. 実施形態1～44の何れか1つに記載の組成物又は実施形態45に記載の浣腸剤又は実施形態46～50の何れか1つに記載の単離株の、胃腸の疾病的治療及び／又は予防における使用。 20

【0172】

63. 胃腸の疾病が、下痢症、抗生物質関連下痢症（AAD）、胃腸炎、急性胃腸炎及び感染性下痢症である、実施形態62に記載の使用。

【0173】

64. 胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ又は大腸菌による細菌感染症である、実施形態62又は63に記載の使用。

【0174】

65. 胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027による感染症である、実施形態62～64の何れか1つに記載の使用。

【0175】

66. 胃腸の疾病が、過敏性腸症候群（IBS）又は炎症性腸疾患（IBD）である、実施形態62～64の何れか1つに記載の使用。 30

【0176】

67. 組成物は、経口的に投与される、実施形態62～66の何れか1つに記載の使用。

【0177】

68. 組成物は、浣腸剤として投与される、実施形態62～66の何れか1つに記載の使用。

【0178】

69. 組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与される、実施形態62～68の何れか1つに記載の使用。 40

【0179】

70. ラクトバチルスの総量は、治療あたり 10^9 から 10^{13} CFUであり、治療は、1週間に1度、少なくとも2回繰り返される、実施形態62～69の何れか1つに記載の使用。

【0180】

71. クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027による感染症の治療及び／又は予防におけるL.サリバリウスCW30 (LMGP-28887)の単離株の使用。

【0181】

72. クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027による感染症の治療及び／ 50

又は予防のための実施形態 47～50 の何れか 1 つに記載の単離株の使用。

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

少なくとも 1 種のラクトバチルス株を含み、前記ラクトバチルス株は、1 種の L. サリバリウス株、3 種の L. プランタラム株及び 1 種の L. ブレビス株からなる群から選択され、L. サリバリウス株は L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887) であり、L. プランタラム株は L. プランタラム Y1An734 (LMGP-28886)、L. プランタラム SH1313 (LMGP-28884) 及び L. プランタラム KS11 (LMGP-28885) であり、L. ブレビス株は L. ブレビス SH111 (LMGP-28888) である、胃腸の疾病的治療及び/又は予防における使用のための組成物。

10

[2]

前記組成物は、少なくとも 1 種の L. サリバリウス株を含み、前記 L. サリバリウス株は、L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887) である、[1] に記載の使用のための組成物。

[3]

前記組成物は、少なくとも L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887)、並びに株 L. プランタラム Y1An734 (LMGP-28886)、L. プランタラム SH1313 (LMGP-28884)、L. プランタラム KS11 (LMGP-28885) 及び L. ブレビス SH111 (LMGP-28888) の少なくとも 1 種を含む、[1] 又は [2] に記載の使用のための組成物。

20

[4]

前記組成物は、少なくとも L. プランタラム Y1An734 (LMGP-28886)、L. プランタラム SH1313 (LMGP-28884) 及び L. プランタラム KS11 (LMGP-28885) を含む、[1] に記載の使用のための組成物。

[5]

前記胃腸の疾病は、炎症を含む、[4] に記載の使用のための組成物。

[6]

前記組成物は、L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887) 及び L. ブレビス SH111 (LMGP-28888) を更に含む、[4] 又は [5] に記載の使用のための組成物。

30

[7]

前記胃腸の疾病が、下痢症、抗生物質関連下痢症 (AAD)、腸炎、急性胃腸炎及び感染性下痢症である、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[8]

前記胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル、サルモネラ又は大腸菌による細菌感染症である、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[9]

前記胃腸の疾病が、クロストリジウム・ディフィシル NAP1/027 による感染症である、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[10]

前記前記組成物は、L. サリバリウス CW30 (LMGP-28887) 及び L. ブレビス SH111 (LMGP-28888) を含む、[8] 又は [9] に記載の使用のための組成物。

40

[11]

前記胃腸の疾病が、過敏性腸症候群 (IBS) 又は炎症性腸疾患 (IBD) である、[1] から [7] までの何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[12]

前記組成物は、経口的に投与される、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[13]

前記組成物は、浣腸剤として投与される、組成物上記の何れか 1 つに記載の使用のため

50

の組成物。

[1 4]

前記組成物は、胃腸管上部への注入剤として投与される、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[1 5]

ラクトバチルスの総量は、治療あたり 109 から 1013 CFU であり、治療は、1 週間に 1 度、少なくとも 2 回繰り返される、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[1 6]

前記組成物は、凍結乾燥される、上記の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。 10

[1 7]

前記組成物は、纖維成分を更に含む、[1 6] に記載の使用のための組成物。

[1 8]

前記纖維成分は、オート麦纖維、小麦纖維、ライ麦纖維、チア纖維、トウモロコシ纖維、大麦纖維、ジャガイモ纖維、果実纖維、野菜纖維、穀物纖維及び藻類由来の纖維からなる群から選択される、[1 7] に記載の使用のための組成物。

[1 9]

前記細菌は、粥、流動食、ポリッジ又はブディングに懸濁されている、[1 6] ~ [1 8] の何れか 1 つに記載の使用のための組成物。

[2 0]

前記粥は、オート麦粥である、[1 9] に記載の使用のための組成物。

[2 1]

L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 及び L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) を含むプロバイオティック組成物。

[2 2]

前記組成物は、L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) を更に含む、[2 1] に記載のプロバイオティック組成物。

[2 3]

株 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 、 L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) の細菌の混合物を含むプロバイオティック組成物。

[2 4]

前記細菌が等しい量で含まれる[2 3] に記載のプロバイオティック組成物。

[2 5]

上記の何れか 1 つに記載の組成物を含む浣腸剤。

[2 6]

L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) 、 L . プランタラム Y 1 A n 7 3 4 (L M G P - 2 8 8 8 6) 、 L . プランタラム S H 1 3 1 3 (L M G P - 2 8 8 8 4) 、 L . プランタラム K S 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 5) 及び L . ブレビス S H 1 1 1 (L M G P - 2 8 8 8 8) の群から選択される単離株。 40

[2 7]

クロストリジウム・ディフィシル N A P 1 / 0 2 7 による感染症の治療及び / 又は予防における使用のための L . サリバリウスの単離株であって、前記株は L . サリバリウス C W 3 0 (L M G P - 2 8 8 8 7) である単離株。

[2 8]

胃腸の疾病的治療及び / 又は予防のための方法であって、前記方法は、[1] から [2 4] までの何れか 1 つに記載の組成物、[2 5] に記載の浣腸剤又は[2 6] に記載の単

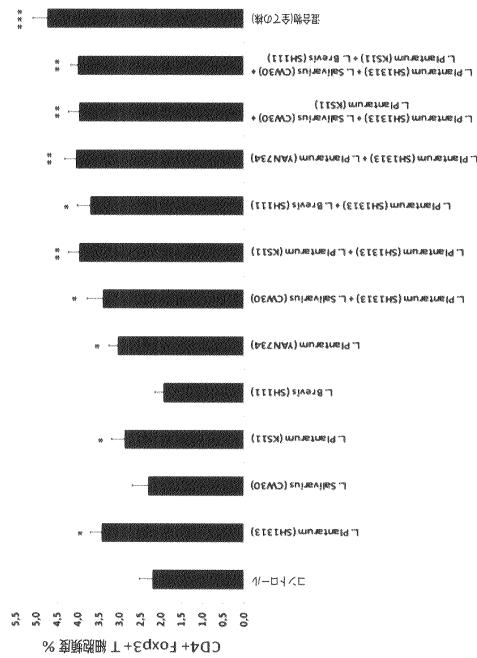
離細菌株の1種以上の薬学的效果量を、それを必要とする治療対象体に投与する工程を含む、方法。

[29]

胃腸の疾病的治療及び／又は予防のための医薬の調製のための、[1]から[24]までの何れか1つに記載の組成物、[25]に記載の浣腸剤又は[26]に記載の単離細菌株の1種以上の使用。

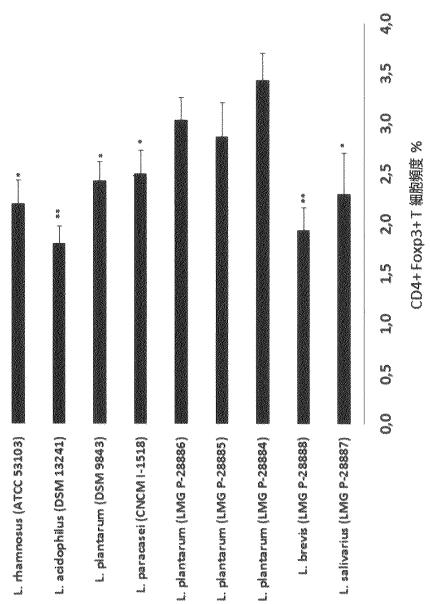
【 义 1 】

圖 1



【 义 2 】

図 2



【図3】

図3

表1

株番号:	C. difficile																			NAP1/027	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1	2
L. Plantarum	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Plantarum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Plantarum (SH1313)	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
L. Brevis	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Salivarius (CW30)	-	+	+	+	+	-	-	4	+	4	-	+	4	+	-	4	-	4	+	+	+
L. Paracasei	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Vaginalis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Reuteri	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Plantarum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Brevis (SH111)	+	+	-	-	-	-	-	-	+	4	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
L. Plantarum	-	+	-	-	-	-	-	-	4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Plantarum	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Salivarius	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Plantarum (KS11)	4	4	4	-	4	4	-	-	4	4	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	-
L. Brevis	-	+	-	-	-	-	-	-	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Casei	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L. Plantarum (YAN734)	-	-	+	-	-	+	-	+	+	4	-	+	4	-	-	+	4	4	-	-	-
SH313+CW30+SH111+KS11 +YAN734の混合物	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

【図4】

図4

	L. Plantarum (SH1313)	L. Salivarius (CW30)	L. Brevis (SH111)	L. Plantarum (KS11)	L. Plantarum (YAN734)
L. Plantarum (SH1313)	-	-	-	-	-
L. Salivarius (CW30)	-	-	-	-	-
L. Brevis (SH111)	-	-	-	-	-
L. Plantarum (KS11)	-	-	-	-	-
L. Plantarum (YAN734)	-	-	-	-	-

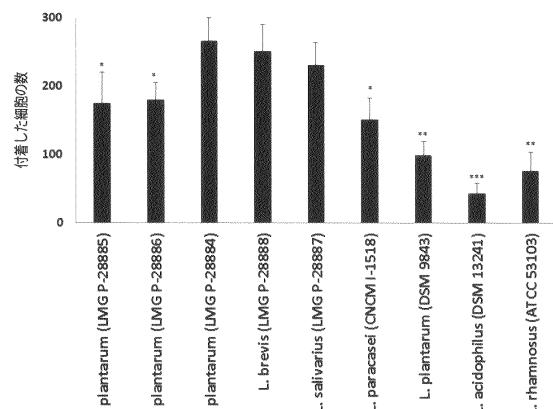
【図5】

図5

	L. Plantarum (SH1313)	L. Salivarius (CW30)	L. Brevis (SH111)	L. Plantarum (KS11)	L. Plantarum (YAN734)
エリスママイシン	R	R	R	R	R
ハニコマイシン	R	R	R	R	R
ストロロダーゼ	R	R	R	R	R

【図6】

図6



【図7】

図7

表4

	Salmonella enteritidis	Salmonella typhimurium	Escherichia coli
L. Plantarum (SH1313)の混合物	+++	+++	+++
+ L. Salivarius (CW30) + L. Brevis (SH111) + L. Plantarum (KS11) + L. Plantarum (YAN734)	+++	+++	+++

【图 8 A】

图 8A

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

The depositor		International form BCCM/LMG/BP/4/ 15-403 (number to be filled in by IDA)
Name or institution* Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP/1 is: Name: Dr. Shahram Aghaibeik-Lavasani Function:		
Address: Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN		
I. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM		
Identification reference given by the depositor: Lacto 4		Accession number given by the International Depository Authority: LMG P-2887
II. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION		
The micro-organism identified under section I above was accompanied by: <input type="checkbox"/> a scientific description; <input checked="" type="checkbox"/> a proposed taxonomic designation.		
III. RECEIPT AND ACCEPTANCE		
This International Depository Authority accepts the micro-organism identified under section I above, which was received by it on (date of the original deposit): May 19, 2015		
IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION (IF APPLICABLE)		
The micro-organism identified under section I above was received by this International Depository Authority on (date of the original deposit) and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on (date of receipt of request for conversion):		

【图 8 B】

图 8B

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
Belgium

Name: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【图 8 C】

图 8C

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

Party to whom the viability statement is issued (as mentioned in form BP/1)		International form BCCM/LMG/BP/9/ 16-403 (number to be filled in by IDA)
Name: Dr. Shahram Aghaibeik-Lavasani Address: Lund University, Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN		
I. DEPOSITOR		
Name or institution* Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP/1 is: Name: Dr. Shahram Aghaibeik-Lavasani Function:		
Address: Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN		
II. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM		
Accession number given by the International Depository Authority: LMG P-2887		Date of the original deposit (or where applicable: date of a new deposit or date of receipt of request for conversion): May 19, 2015
III. VIABILITY STATEMENT		
The viability of the micro-organism identified under section II above was tested on May 19-21, 2015 (Give date. In the cases referred to in Rule 10.2 (a)(ii) and (iii), refer to the most recent viability test). On that date, the said micro-organism was: <input checked="" type="checkbox"/> viable. <input type="checkbox"/> no longer viable.		

【图 8 D】

图 8D

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

IV. CONDITIONS UNDER WHICH THE VIABILITY TEST WAS PERFORMED

(Fill in if the information has been requested and if the results of the test were negative)

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
Belgium

Name: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【图 9 A】

图 9A

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

The depositor Name or institution*: Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP/1: Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasani Function: Address: Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP/4 15-404 (number to be filled in by IDA)
---	--

I. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM

Identification reference given by the depositor: Lacto 5 Accession number given by the International
Depository Authority: LMG P-28888

II. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION

The micro-organism identified under section I above was accompanied by:

- a scientific description,
 a proposed taxonomic designation.

III. RECEIPT AND ACCEPTANCE

This International Depository Authority accepts the micro-organism identified under section I above, which
was received by it on (date of the original deposit): May 19, 2015

IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION (IF APPLICABLE)

The micro-organism identified under section I above was received by this International Depository
Authority on (date of the original deposit) and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on
(date of receipt of request for conversion)

【图 9 B】

图 9B

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
BelgiumName: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【图 9 C】

图 9C

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

Party to whom the viability statement is issued (as mentioned in form BP/1)	International form BCCM/LMG/BP/9 15-404 (number to be filled in by IDA)
Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasani Address: Lund University, Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	

I. DEPOSITOR

Name or institution*: Lund University

*In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP/1 is:
Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasani
Function:Address: Department of Biology
Sölvegatan 35, Building C
SE-223 62 Lund, SWEDEN

II. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM

Accession number given by the International
Depository Authority: LMG P-28888 Date of the original deposit (or where applicable
date of a new deposit or date of receipt of
request for conversion): May 19, 2015

III. VIABILITY STATEMENT

The viability of the micro-organism identified under section II above was tested on May 19-21, 2015
(Give date. In the cases referred to in Rule 10.2.(a)(ii) and (iii), refer to the most recent viability test)

On that date, the said micro-organism was

- viable.
 no longer viable.

【图 9 D】

图 9D

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

IV. CONDITIONS UNDER WHICH THE VIABILITY TEST HAS BEEN PERFORMED

(Fill in if the information has been requested and if the results of the test were negative)

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
BelgiumName: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【図10A】

図10A

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

The depositor Name or institution*: Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP1 is: Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasan Function: Address: Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP4/ 15-400 (number to be filled in by IDA)
--	--

I. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM

Identification reference given by the depositor: Lacto 1 Accession number given by the International Depository Authority: LMG P-28884

II. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION

The micro-organism identified under section I above was accompanied by:

- a scientific description;
 a proposed taxonomic designation.

III. RECEIPT AND ACCEPTANCE

This International Depository Authority accepts the micro-organism identified under section I above, which was received by it on (date of the original deposit): May 19, 2015

IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION (IF APPLICABLE)

The micro-organism identified under section I above was received by this International Depository Authority on (date of the original deposit); and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on (date of receipt of request for conversion):

【図10B】

図10B

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
BelgiumName: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【図10C】

図10C

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

Party to whom the viability statement is issued (as mentioned in form BP1) Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasan Address: Lund University, Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP9/ 15-400 (number to be filled in by IDA)
--	--

I. DEPOSITOR

Name or institution*: Lund University

*In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP1 is:
Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasan
Function:Address: Department of Biology
Sölvegatan 35, Building C
SE-223 62 Lund, SWEDEN

II. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM

Accession number given by the International Depository Authority: LMG P-28884 Date of the original deposit (or where applicable, date of a new deposit or date of receipt of request for conversion): May 19, 2015

III. VIABILITY STATEMENT

The viability of the micro-organism identified under section II above was tested on May 19-21, 2015 (Give date. In the cases referred to in Rule 10.2.(a)(ii) and (iii), refer to the most recent viability test).

On that date, the said micro-organism was:

- viable
 no longer viable

【図10D】

図10D

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

IV. CONDITIONS UNDER WHICH THE VIABILITY TEST HAS BEEN PERFORMED

(Fill in if the information has been requested and if the results of the test were negative)

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
BelgiumName: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【図11A】

図11A

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

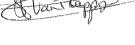
I. The depositor Name or institution*: Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP1 is: Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasan Function: Address: Department of Biology Sövegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP4/15-401 (number to be filled in by IDA)
---	--

II. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM Identification reference given by the depositor: Lacto 2	Accession number given by the International Depository Authority: LMG P-28885
III. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION The micro-organism identified under section I above was accompanied by: <input type="checkbox"/> a scientific description; <input checked="" type="checkbox"/> a proposed taxonomic designation.	
IV. RECEIPT AND ACCEPTANCE This International Depository Authority accepts the micro-organism identified under section I above, which was received by it on (date of the original deposit): May 19, 2015	
IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION (IF APPLICABLE) The micro-organism identified under section I above was received by this International Depository Authority on (date of the original deposit): and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on (date of receipt or request for conversion):	

【図11B】

図11B

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM) Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG) Universiteit Gent K.L. Ledeganckstraat 35 9000 Gent Belgium	
Name: Dr. S. Van Trappen	Date: July 07, 2015
Function: Curator Patent deposit collection	Signature: 

【図11C】

図11C

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

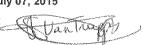
Party to whom the viability statement is issued (as mentioned in form BP1) Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasan Address: Lund University, Department of Biology Sövegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP9/15-401 (number to be filled in by IDA)
---	--

I. DEPOSITOR Name or institution*: Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP1 is: Name: Dr. Shahram Aghaibek-Lavasan Function: Address: Department of Biology Sövegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	II. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM Accession number given by the International Depository Authority: LMG P-28885	Date of the original deposit (or where applicable: date of a new deposit or date of receipt of request for conversion): May 19, 2015
III. VIABILITY STATEMENT The viability of the micro-organism identified under section II above was tested on May 19-21, 2015 (Give date. In the cases referred to in Rule 10.2.(a)(ii) and (iii), refer to the most recent viability test). On that date, the said micro-organism was: <input checked="" type="checkbox"/> viable. <input type="checkbox"/> no longer viable.		

【図11D】

図11D

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
		14/04/2014
		Page 2 of 2

IV. CONDITIONS UNDER WHICH THE VIABILITY TEST HAS BEEN PERFORMED (Fill in if the information has been requested and if the results of the test were negative)	
V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM) Laboratorium voor Microbiologie – Bacteriënverzameling (LMG) Universiteit Gent K.L. Ledeganckstraat 35 9000 Gent Belgium	
Name: Dr. S. Van Trappen	Date: July 07, 2015
Function: Curator Patent deposit collection	Signature: 

【図12A】

図12A

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
	BCCM/LMG/BP/4	14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

The depositor Name or institution*: Lund University *In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP/1 is: Name: Dr. Shahram Aghalbeik-Lavasani Function: Address: Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP/4/ 15-402 (number to be filled in by IDA)
--	--

I. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM

Identification reference given by the depositor: Lacto 3 Accession number given by the International Depositary Authority: LMG P-28886

II. SCIENTIFIC DESCRIPTION AND/OR PROPOSED TAXONOMIC DESIGNATION

The micro-organism identified under section I above was accompanied by:

- a scientific description;
 a proposed taxonomic designation.

III. RECEIPT AND ACCEPTANCE

This International Depositary Authority accepts the micro-organism identified under section I above, which was received by it on (date of the original deposit): May 19, 2015

IV. RECEIPT OF REQUEST FOR CONVERSION (IF APPLICABLE)

The micro-organism identified under section I above was received by this International Depositary Authority on (date of the original deposit): and a request to convert the original deposit to a deposit under the Budapest Treaty was received by it on (date of receipt of request for conversion):

【図12B】

図12B

	RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL DEPOSIT ISSUED PURSUANT TO RULE 7.1. BY BCCM/LMG	F418C
	BCCM/LMG/BP/4	14/04/2014
		Page 2 of 2

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie - Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
Belgium

Name: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【図12C】

図12C

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
	BCCM/LMG/BP/9	14/04/2014
		Page 1 of 2

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF MICRO-ORGANISMS FOR THE PURPOSES OF PATENT PROCEDURE

Party to whom the viability statement is issued (as mentioned in form BP1) Name: Dr. Shahram Aghalbeik-Lavasani Address: Lund University, Department of Biology Sölvegatan 35, Building C SE-223 62 Lund, SWEDEN	International form BCCM/LMG/BP/9/ 15-402 (number to be filled in by IDA)
---	--

I. DEPOSITOR

Name or institution*: Lund University

*In case the depositor is a legal entity, the authorised representing person according to BCCM/LMG/BP/1 is:
Name: Dr. Shahram Aghalbeik-Lavasani
Function:

Address: Department of Biology
Sölvegatan 35, Building C
SE-223 62 Lund, SWEDEN

II. IDENTIFICATION OF THE MICRO-ORGANISM

Accession number given by the International Depositary Authority: LMG P-28886 Date of the original deposit (or where applicable, date of a new deposit or date of receipt of request for conversion): May 19, 2015

III. VIABILITY STATEMENT
The viability of the micro-organism identified under section II above was tested on May 19-21, 2015
(Give date. In the cases referred to in Rule 10.2 (a)(ii) and (iii), refer to the most recent viability test).

On that date, the said micro-organism was:
 viable
 no longer viable.

【図12D】

図12D

	VIABILITY STATEMENT ISSUED PURSUANT TO RULE 10.2. BY BCCM/LMG	F423C
	BCCM/LMG/BP/9	14/04/2014
		Page 2 of 2

IV. CONDITIONS UNDER WHICH THE VIABILITY TEST HAS BEEN PERFORMED

(Fill in if the information has been requested and if the results of the test were negative)

V. INTERNATIONAL DEPOSITORY AUTHORITY

Belgian Coordinated Collections of Micro-organisms (BCCM)
Laboratorium voor Microbiologie - Bacteriënverzameling (LMG)
Universiteit Gent
K.L. Ledeganckstraat 35
9000 Gent
Belgium

Name: Dr. S. Van Trappen
Function: Curator Patent deposit collection

Date: July 07, 2015

Signature: 

【図13】

図 13

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 1 2 N 1/20

E

微生物の受託番号 BCCM LMGP-28887

微生物の受託番号 BCCM LMGP-28888

(56)参考文献 特表2005-506063 (JP, A)

Lee YJ et al., Identification and screening for antimicrobial activity against *Clostridium difficile* of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* species isolated from healthy infant faeces, International Journal of Antimicrobial Agents, 2003年, Vol.21, No.4, p.340-346, doi: 10.1016/s0924-8579(02)00389-8

Hell M et al., Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistain probiotic, Beneficial Microbes, 2013年, Vol.4, No.1, p.39-51, doi: 10.3920/BM2012.0049

Schoster A et al., In vitro inhibition of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* by commercial probiotic strains, Anaerobe, 2013年, Vol.20, p.36-41, doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.02.006

Kondepudi KK et al., A novel multi-strain probiotic and synbiotic supplement for prevention of *Clostridium difficile* infection in a murine model, Microbiology and Immunology, 2014年, Vol.58, No.10, p.552-558, doi: 10.1111/1348-0421.12184

Mojgani N et al., Characterization of indigenous *lactobacillus* strains for probiotic properties, Jundishapur Journal of Microbiology, 2015年02月07日, Vol.8, No.2, e17523, doi: 10.5812/jjm.17523

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 5 / 0 0 - 3 5 / 7 6 8

A 2 3 L 3 3 / 0 0 - 3 3 / 2 9

C 1 2 N 1 / 0 0 - 1 / 3 8

P u b M e d

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)