

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-537178

(P2022-537178A)

(43)公表日 令和4年8月24日(2022.8.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 35/66 (2015.01)	A 6 1 K 35/66	4 B 0 1 8
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 B 0 6 5
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	4 C 0 8 7
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-574909(P2021-574909)	(71)出願人	501083115 メイヨ・ファウンデーション・フォー・ メディカル・エデュケーション・アンド ・リサーチ アメリカ合衆国、ミネソタ州 5 5 9 0 5、ロチェスター、ファースト・ストリ ート・サウスウエスト 2 0 0
(86)(22)出願日	令和2年6月17日(2020.6.17)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85)翻訳文提出日	令和4年2月1日(2022.2.1)	(74)代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86)国際出願番号	PCT/US2020/038084	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87)国際公開番号	WO2020/257248	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87)国際公開日	令和2年12月24日(2020.12.24)		
(31)優先権主張番号	62/862,186		
(32)優先日	令和1年6月17日(2019.6.17)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プレボテラ調製物ならびに慢性閉塞性肺疾患(COPD)および他の肺状態の治療

(57)【要約】

本明細書は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物を使用する、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの肺状態の治療に関する方法および材料を提供する。例えば、COPDなどの肺状態を治療するために、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物を使用するための方法および材料が提供される。

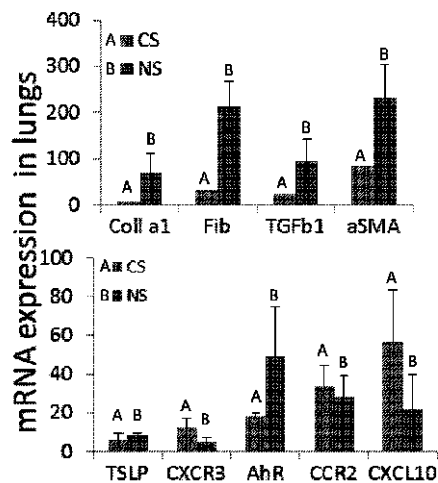


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治療するための方法であって、生きているかまたは死滅させたプレボテラ（Prevotella）を含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む、該方法。

【請求項 2】

前記組成物が、生きているプレボテラを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記組成物が、死滅させたプレボテラを含み、生きているプレボテラを含まない、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

投与が経口投与を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

投与が呼吸器系への投与を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物が、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUのプレボテラを含む、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記プレボテラがプレボテラ・ヒスチコラ（Prevotella histicola）を含む、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の非ヒト哺乳動物モデルであって、該非ヒト哺乳動物モデルの体細胞が1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、該非ヒト哺乳動物モデルの該体細胞が内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠き、タバコの煙に約2～約6週間曝露された場合、該モデルの肺機能が、タバコの煙に曝露されていない比較可能なモデルと比較して低下している、該非ヒト哺乳動物モデル。

【請求項 9】

前記ヒトHLA血清型がDQ8である、請求項34記載の非ヒト哺乳動物モデル。

【請求項 10】

IL-17^{-/-}ノックアウト哺乳動物である、請求項9記載の非ヒト哺乳動物モデル。

【請求項 11】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する非ヒト哺乳動物モデルを作製する方法であって、以下の工程を含む、該方法：

非ヒト哺乳動物を提供する工程であって、該非ヒト哺乳動物の体細胞が1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、該非ヒト哺乳動物モデルの該体細胞が内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠く、該工程；ならびに該哺乳動物をタバコの煙に約3～約6週間曝露し、それによって、COPDに対する非ヒト動物モデルを作製する工程。

【請求項 12】

哺乳動物において肺状態を治療するための方法であって、生きているかまたは死滅させたプレボテラを含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む、該方法。

【請求項 13】

前記組成物が、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUのプレボテラを含む、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

前記プレボテラがプレボテラ・ヒスチコラを含む、請求項12～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項 15】

前記肺状態が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感

10

20

30

40

50

染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項12～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

感染に起因する前記疾患が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項15記載の方法。

【請求項17】

前記ウイルス感染症が、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項16記載の方法。

【請求項18】

哺乳動物において肺状態を治療するための方法であって、生きているかまたは死滅させたプレボテラ・メラニノゲニカ (*Prevotella melaninogenica*) を含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む、該方法。

【請求項19】

前記組成物が、生きているプレボテラ・メラニノゲニカを含む、請求項18記載の方法。

【請求項20】

前記組成物が、死滅させたプレボテラ・メラニノゲニカを含み、生きているプレボテラ・メラニノゲニカを含まない、請求項18記載の方法。

【請求項21】

前記組成物が、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含む、請求項18～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

前記肺状態が、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項18～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

感染に起因する前記疾患が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項22記載の方法。

【請求項24】

前記ウイルス感染症が、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項23記載の方法。

【請求項25】

哺乳動物において肺状態を治療するための方法であって、プレボテラ属種の小胞を含む組成物を投与することを含む、該方法。

【請求項26】

前記プレボテラ属種がプレボテラ・ヒスチコラを含む、請求項25記載の方法。

【請求項27】

前記プレボテラ属種がプレボテラ・メラニノゲニカを含む、請求項25～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

前記肺状態が、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項25～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項29】

感染に起因する前記疾患が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項28記載の方法。

【請求項30】

前記ウイルス感染症が、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染

10

20

30

40

50

症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項29記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府による資金提供を受けた研究に関する記載

本発明は、米国国立衛生研究所によって与えられた助成金番号AR060077のもとで政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に関して一定の権利を有する。

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる2019年6月17日に出願された米国仮出願第62/862,186号に対する優先権を主張する。 10

【0003】

1. 技術分野

本明細書は、プレボテラ (*Prevotella*) (例えば、*P. ヒスチコラ* (*P. histicola*)) 調製物、ならびに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および他の肺状態を治療するためのプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) 調製物の使用に関する。本明細書は、(a) *P. メラニノゲニカ* (*P. melaninogenica*) の調製物、ならびに (b) プレボテラ属種 (例えば、*P. ヒスチコラ* および / または *P. メラニノゲニカ*) の小胞ならびに COPD などの肺状態を治療するためのそのような調製物および / またはそのような小胞の使用にも関する。

【背景技術】

20

【0004】

2. 背景情報

微生物の大きなレザバー (reservoir) が動物の消化管中に生息しており、これは腸管内菌叢または細菌叢と呼ばれることが多い。細菌は、結腸の菌叢の大部分および糞便の乾燥質量の約60パーセントを構成する。実際に、300から1000の異なる種が腸管に生息している可能性がある。

【発明の概要】

【0005】

概要

本明細書は、生きているおよび / または死滅させたプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) を含む組成物を使用して COPD を治療する方法および材料を提供する。本明細書は、生きているおよび / または死滅させたプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) を含む組成物ならびにそのような組成物を製作するための方法および材料も提供する。例えば、本明細書は、経口医薬または栄養補助食品 (例えば、丸剤、錠剤、カプセル剤) の形態で、生きているおよび / または死滅させたプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) を含む組成物を提供する。ある場合には、本明細書において提供される、生きているおよび / または死滅させたプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) を含む組成物は、COPD を治療するための経口 COPD 医薬または栄養補助食品として使用することができる。ある場合には、本明細書において提供される、生きているおよび / または死滅させたプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) を含む組成物は、COPD を治療するための呼吸器系 (例えば、鼻) COPD 医薬として使用することができる。 30 40

【0006】

本明細書において提供される、生きているおよび / または死滅させたプレボテラ (例えば、*P. ヒスチコラ*) を含む組成物、ならびに本明細書に記載されるそのような組成物を使用するための方法は、医療専門家が COPD を罹患する対象 (例えば、哺乳動物 (例えば、ヒト) 患者) を効果的に治療することを可能にし得る。ある場合には、本明細書において提供される方法および材料は、ヒトが、COPD の重症度または発症を軽減させる能力を有する細菌性生物で食事を補充することを可能にし得る。

【0007】

一般に、本明細書の一局面は、哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を治療す 50

るための方法を特色とする。本方法は、生きているかまたは死滅させたプレボテラを含む組成物の哺乳動物への投与を含む（または、該投与から本質的になるかもしくは該投与からなる）。組成物は生きているプレボテラを含むことができる。組成物は死滅させたプレボテラを含むことができ、生きているプレボテラを含むことができない。哺乳動物はヒトであり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。投与は経口投与を含むことができる。組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。組成物は、哺乳動物の腸にプレボテラを送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。投与は呼吸器系への投与を含むことができる。組成物は、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与することができる。COPDの症状の重症度は投与の後に軽減し得る。COPDの症状の重症度は投与の後に約25パーセント超軽減し得る。COPDの症状の重症度は投与の後に約50パーセント超軽減し得る。COPDの症状の重症度は投与の後に約75パーセント超軽減し得る。哺乳動物の肺コンプライアンスは投与工程後に低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約5%低下する。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約10%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約15%低下し得る。方法は、投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含むことができる。投与の後に測定した肺機能の1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つは、投与の前と比較して改善され得る。肺機能の1種または複数種のパラメーターは、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含むことができる。方法は、投与工程より前に、COPDを有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。方法は、投与工程より前に、肺気腫を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。プレボテラ・ヒスチコラ (*Prevotella histicola*) の代表的な細胞は、NRRL受託番号B-50329として寄託されているものであり得る。組成物は、約 1×10^3 ~ 約 1×10^{14} CFUのプレボテラを含むことができる。組成物は、約 1×10^5 ~ 約 1×10^{12} CFUのプレボテラを含むことができる。組成物は、約 1×10^8 ~ 約 1×10^{10} CFUのプレボテラを含むことができる。1日あたり1回組成物を投与することができる。1日あたり2回組成物を投与することができる。1日あたり3回組成物を投与することができる。少なくとも約4週間にわたって組成物を投与することができる。少なくとも約8週間にわたって組成物を投与することができる。プレボテラはプレボテラ・ヒスチコラを含むことができる（または、プレボテラ・ヒスチコラから本質的になるかもしくはプレボテラ・ヒスチコラからなる）。

【0008】

別の局面では、本明細書は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の非ヒト哺乳動物モデルを特色とする。非ヒト哺乳動物モデルの体細胞は、1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、非ヒト哺乳動物モデルの体細胞は、内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠き、タバコの煙に約2~約6週間曝露された場合、該モデルは、タバコの煙に曝露されていない比較可能なモデルと比較して、肺機能が低下している。ヒトHLA血清型はDQ8であり得る。該モデルはIL-17^{-/-}ノックアウト哺乳動物であり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。哺乳動物はマウスであり得る。哺乳動物は、約45~約185 ng/mLの血中ニコチンレベルを有し得る。哺乳動物は、約50~約150 ng/mLの血中ニコチンレベルを有し得る。哺乳動物は、COPDの非ヒト動物モデルではない比較可能な哺乳動物と比較して、CXCR3、CXCL10、または両方の発現のレベルが増大している可能性がある。哺乳動物は、COPDの非ヒト動物モデルではない比較可能な哺乳動物と比較して、1種または複数種の線維化関連遺伝子の発現のレベルが低下している可能性がある。線維化関連遺伝子の少なくとも1つは、コラーゲンα1、フィブロネクチン、およびトランスフォーミング増殖因子ベータからなる群より選択され得る。肺機能の低下は、肺機能の1種または複数種のパラメーターを使用して測定することができる。肺機能の1種または複数種のパラメーターは、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含むことができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

別の局面では、本明細書は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する非ヒト哺乳動物モデルを作製する方法を特色とする。本方法は、(a)非ヒト哺乳動物を提供する工程であって、非ヒト哺乳動物の体細胞が1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、非ヒト哺乳動物モデルの体細胞が内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠く、該工程；ならびに(b)該哺乳動物をタバコの煙に約3～約6週間曝露し、それによって、COPDに対する非ヒト動物モデルを作製する工程を含む。ヒトHLA血清型はDQ8であり得る。哺乳動物はIL-17^{-/-}であり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。哺乳動物はマウスであり得る。曝露は、1週間につき約5日間で、1日あたり約3時間で、約10分間、哺乳動物を約2本のタバコに曝露することを含むことができる。曝露は、約45～約185 ng/mLの血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含むことができる。曝露は、約50～約150 ng/mLの血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含むことができる。曝露の後に、哺乳動物は、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、CXCR3、CXCL10、または両方の発現のレベルが増大している可能性がある。曝露の後に、哺乳動物は、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、1種または複数種の線維化関連遺伝子の発現のレベルが低下している可能性がある。線維化関連遺伝子の少なくとも1つは、コラーゲンa1、フィブロネクチン、およびトランスフォーミング増殖因子ベータからなる群より選択され得る。曝露の後に、哺乳動物は、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、肺機能の低下を有し得る。肺機能の低下は、肺機能の1種または複数種のパラメーターを使用して測定することができる。肺機能の1種または複数種のパラメーターは、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含むことができる。

10

20

【 0 0 1 0 】

別の局面では、本明細書は、(a)非ヒト哺乳動物を提供する工程であって、非ヒト哺乳動物の体細胞が1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、非ヒト哺乳動物モデルの体細胞が内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠く、該工程；ならびに(b)該哺乳動物をタバコの煙に約3～約6週間曝露し、それによって、COPDに対する非ヒト動物モデルを作製する工程を含む方法によって作製される、COPDの非ヒト哺乳動物モデルを特色とする。ヒトHLA血清型はDQ8であり得る。哺乳動物はIL-17^{-/-}であり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。哺乳動物はマウスであり得る。曝露は、1週間につき約5日間で、1日あたり約3時間で、約10分間、哺乳動物を約2本のタバコに曝露することを含むことができる。曝露は、約45～約185 ng/mLの血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含むことができる。曝露は、約50～約150 ng/mLの血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含むことができる。曝露の後に、哺乳動物は、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、CXCR3、CXCL10、または両方の発現のレベルが増大している可能性がある。曝露の後に、哺乳動物は、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、1種または複数種の線維化関連遺伝子の発現のレベルが低下している可能性がある。線維化関連遺伝子の少なくとも1つは、コラーゲンa1、フィ

30

40

【 0 0 1 1 】

別の局面では、本明細書は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法を特色とする。本方法は、生きていますまたは死滅させたプレボテラを含む組成物の哺乳動物への投与を含む（または、該投与から本質的になるかもしくは該投与からなる）。組成物は生き

50

ているプレボテラを含むことができる。組成物は死滅させたプレボテラを含むことができ、生きているプレボテラを含むことができない。哺乳動物はヒトであり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。投与は経口投与を含むことができる。組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。組成物は、哺乳動物の腸にプレボテラを送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。投与は呼吸器系への投与を含むことができる。組成物は、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与することができる。肺状態の症状の重症度は投与の後に軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約25パーセント超軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約50パーセント超軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約75パーセント超軽減し得る。哺乳動物の肺コンプライアンスは投与工程後に低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約5%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約10%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約15%低下し得る。方法は、投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含むことができる。投与の後に測定した肺機能の1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つは、投与の前と比較して改善され得る。肺機能の1種または複数種のパラメーターは、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む。方法は、投与工程より前に、肺状態を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。方法は、投与工程より前に、肺炎を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。プレボテラの代表的な細胞は、NRRL受託番号B-50329として寄託されている可能性がある。組成物は約 1×10^3 ~ 約 1×10^{14} CFUのプレボテラを含むことができる。組成物は約 1×10^5 ~ 約 1×10^{12} CFUのプレボテラを含むことができる。組成物は約 1×10^8 ~ 約 1×10^{10} CFUのプレボテラを含むことができる。1日あたり1回組成物を投与することができる。1日あたり2回組成物を投与することができる。1日あたり3回組成物を投与することができる。少なくとも約4週間にわたって組成物を投与することができる。少なくとも約8週間にわたって組成物を投与することができる。プレボテラはプレボテラ・ヒスチコラを含むことができる。肺状態は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。感染に起因する疾患は、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。ウイルス感染症は、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。細菌感染症は、連鎖球菌（*Streptococcus*）感染症、ブドウ球菌（*Staphylococcus*）感染症、クラミドフィルラ（*Chlamydia*）感染症、マイコプラズマ（*Mycoplasma*）感染症、ヘモフィルス（*Haemophilus*）感染症、コリネバクテリウム（*Corynebacterium*）感染症、マイコバクテリウム（*Mycobacterium*）感染症、レジオネラ（*Legionella*）感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。肺状態は肺炎を含むことができる。

【0012】

別の局面では、本明細書は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法を特色とする。本方法は、生きているかまたは死滅させたプレボテラ・メラニノゲニカを含む組成物の哺乳動物への投与を含む（または、該投与から本質的になるかもしくは該投与からなる）。組成物は生きているプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができる。組成物は死滅させたプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができ、生きているプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができない。哺乳動物はヒトであり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。投与は経口投与を含むことができる。組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。組成物は、哺乳動物の腸にプレボテラ・メラニノゲニカを送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。投与は呼吸器系への投与を含むことができる。組成物は、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与することが

10

20

30

40

50

きる。肺状態の症状の重症度は投与の後に軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約25パーセント超軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約50パーセント超軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約75パーセント超軽減し得る。哺乳動物の肺コンプライアンスは投与工程後に低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約5%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約10%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約15%低下し得る。方法は、投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含むことができる。投与の後に測定した肺機能の1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つは、投与の前と比較して改善され得る。肺機能の1種または複数種のパラメーターは、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む。方法は、投与工程より前に、肺状態を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。方法は、投与工程より前に、肺炎を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。方法は、投与工程より前に、COPDを有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。組成物は約 1×10^3 ~ 約 1×10^{14} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができる。組成物は約 1×10^5 ~ 約 1×10^{12} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができる。組成物は約 1×10^8 ~ 約 1×10^{10} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができる。1日あたり1回組成物を投与することができる。1日あたり2回組成物を投与することができる。1日あたり3回組成物を投与することができる。少なくとも約4週間にわたって組成物を投与することができる。少なくとも約6週間にわたって組成物を投与することができる。少なくとも約8週間にわたって組成物を投与することができる。肺状態は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。感染に起因する疾患は、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。ウイルス感染症は、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。細菌感染症は、連鎖球菌感染症、ブドウ球菌感染症、クラミドフィラ感染症、マイコプラズマ感染症、ヘモフィルス感染症、コリネバクテリウム感染症、マイコバクテリウム感染症、レジオネラ感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。肺状態は肺炎を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0013】

別の局面では、本明細書は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法を特色とする。本方法は、プレボテラ属種の小胞を含む組成物の投与を含む（または、該投与から本質的になるかもしくは該投与からなる）。哺乳動物はヒトであり得る。哺乳動物はげっ歯類であり得る。投与は経口投与を含むことができる。組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。組成物は、哺乳動物の腸にプレボテラ属種の小胞を送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤であり得る。投与は呼吸器系への投与を含むことができる。組成物は、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与することができる。肺状態の症状の重症度は投与の後に軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約25パーセント超軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約50パーセント超軽減し得る。肺状態の症状の重症度は投与の後に約75パーセント超軽減し得る。哺乳動物の肺コンプライアンスは投与工程後に低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約5%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約10%低下し得る。投与の後の肺コンプライアンスは、投与の前と比較して少なくとも約15%低下し得る。方法は、投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含むことができる。投与の後に測定した肺機能の1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つは、投与の前と比較して改善さ

れ得る。肺機能の1種または複数種のパラメーターは、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む。方法は、投与工程より前に、肺状態を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。方法は、投与工程より前に、肺炎を有するとして哺乳動物を特定することを含むことができる。プレボテラ属種の代表的な細胞は、NRRL受託番号B-50329として寄託されている可能性がある。1日あたり1回組成物を投与することができる。1日あたり2回組成物を投与することができる。1日あたり3回組成物を投与することができる。少なくとも約4週間にわたって組成物を投与することができる。少なくとも約8週間にわたって組成物を投与することができる。プレボテラ属種はプレボテラ・ヒスチコラを含むことができる。プレボテラ属種はプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができる。肺状態は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。感染に起因する疾患は、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。ウイルス感染症は、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。細菌感染症は、連鎖球菌感染症、ブドウ球菌感染症、クラミドフィラ感染症、マイコプラズマ感染症、ヘモフィルス感染症、コリネバクテリウム感染症、マイコバクテリウム感染症、レジオネラ感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され得る。肺状態は肺炎を含むことができる。

10

【0014】

20

別段定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が関係する当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または均等な方法および材料を本発明を実施するために使用することができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、その全体が参照により組み入れられる。矛盾がある場合には、定義を含めて、本明細書が優先する。さらに、材料、方法および例は例示に過ぎず、限定を意図したものではない。

【0015】

添付の図面および以下の説明において、本発明の1つまたは複数の態様の詳細を記載する。本発明の他の特色、目的、および利点は、該説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

30

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、タバコの煙（CS）または空気（NS）に5週間曝露したDQ8マウスにおいてrtPCRによって測定した場合の、肺における様々なタンパク質の発現をプロットする棒グラフである（N=3マウス/群）。

【図2】図2Aは、DQ8マウスにおいて空気（NS）に4週間曝露した後の肺コンプライアンス（Cst）を（PV曲線として）示すプロットである。N=7。図2Bは、DQ8マウスにおいてCSに4週間曝露した後の肺コンプライアンス（Cst）を（PV曲線として）示すプロットである。N=7。図2Cは、DQ8.1L-17-/-マウスにおいてCSに4週間曝露した後の肺コンプライアンス（Cst）を（PV曲線として）示すプロットである。N=4。

40

【図3】図3は、図2A~2Cの各群からの編集されたデータをプロットする棒グラフである。

【図4】図4は、例示的なP.ヒスチコラ16S rRNA配列（SEQ ID NO:1およびSEQ ID NO:2）を示す。

【図5】図5Aは、CS曝露DQ8マウスについての肺コンプライアンスの代表的なPV曲線を示す。図5Bは、P.ヒスチコラで処置したCS曝露DQ8マウスについての肺コンプライアンスの代表的なPV曲線を示す。図5Cは、P.メラニノゲニカで処置したCS曝露DQ8マウスについての肺コンプライアンスの代表的なPV曲線を示す。図5Dは、ナイーブDQ8マウスおよび図5A~5Cのマウスの肺コンプライアンスのプロットである。

50

【図6】図6は、ナイーブDQ8.IL17-/-マウス(N)ならびにタバコの煙で処置した(CS)、タバコの煙およびP.ヒスチコラで処置した(CS/PH)、またはタバコの煙およびP.メラニノゲニカで処置した(CS/PM)同じタイプのマウスの肺コンプライアンスのプロットである。

【図7】図7は、CSで処置したDQ8マウス(CS)、およびP.ヒスチコラの外膜小胞(OMV)(CS/PH/OMV)で、またはP.メラニノゲニカのOMV(CS/PM/OMV)で処置した同じタイプのマウスの肺コンプライアンスのプロットである。

【図8-1】図8Aは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラで処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるIL-1b転写のプロットである。図8Bは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラ

10

で処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるTNF転写のプロットである。図8Cは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラで処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるIL-23a転写のプロットである。

【図8-2】図8Dは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラで処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるTCTLA-4転写のプロットである。図8Eは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラで処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるIL-13転写のプロットである。

【図9】図9Aは、DQ8マウス：ナイーブマウス(ナイーブ)、CS処置マウス(DQ8 CSナイーブ)、およびCSとP.ヒスチコラの両方で処置したマウス(DQ8ナイーブCS P. hist)におけるIL-1b転写のプロットである。図9Bは、DQ8マウス：ナイーブマウス(ナイーブ)、CS処置マウス(DQ8 CSナイーブ)、およびCSとP.ヒスチコラの両方で処置したマウス(DQ8ナイーブCS P. hist)におけるTCTLA-4転写のプロットである。

20

【図10】図10Aは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラで処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるIL-17R転写のプロットである。図10Bは、CSで処置した(DQ8 CSナイーブ)、またはCSおよびP.ヒスチコラで処置した(DQ8ナイーブCS P. hist) DQ8マウスにおけるIL-6転写のプロットである。

【図11】図11は、CSに2週間曝露し、およびII型コラーゲン(CII)で免疫化したマウスの肺コンプライアンスのパープロットであり、これらのマウスの半分はポルフィロモナス・ジンジバリスで処置した。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

COPDは5番目に多い主な死因である。タバコの喫煙は、肺気腫/COPDの発症につながる重大な病因因子であると考えられている。タバコの煙(CS)は、肺気腫/COPDの発病の寄与因子であると考えられている。COPDは、気道の炎症および不可逆的な気流制限に進行する肺気腫を特徴とすることもある。禁煙は必ずしも疾患の進行に影響するとは限らず、このことは、疾患の進行において、喫煙に加えて内在性因子が関与することを示唆する。COPDの進行を止めるための現在の療法の限界を考えれば、治療の標的として使用するために発病に関与する因子を特定することは有益である。

40

【0018】

タバコの喫煙は、自己免疫および炎症性疾患の増悪に対する主な環境因子である。CSが炎症を引き起こす機構は広く研究されている。CSは、好中球およびIL-17を分泌する他の炎症促進性細胞の流入を誘導することによって免疫調節不全を促進すると考えられている。粘膜関連片利共生生物によるTh17細胞の分化は、感染からの防御に寄与する。肺は無菌ではなく、肺微生物叢は肺のCS誘導性炎症の因子であり得る。この概念は、適応免疫応答および先天性免疫応答の調節における腸内微生物叢の役割によって支持される。COPDにおける肺のマイクロバイオームの役割については限られた情報しかない。喫煙者の肺およびCOPDの肺は、健康な肺と比較して、マイクロバイオームの組成に変化がある

50

(例えば、Yadava, K., et al. *Am J Respir Crit Care Med* 193: 975-987, 2016; Wang, Z., et al. *Thorax* 73: 331-338 (2018); Larsen, J. *Immunology* 151.4: 363-374 (2017); Scher, J., et al. *Microbiome* 4.1:60 (2016)を参照されたい)。ある場合には、肺と鼻の微生物叢よりも肺と口部の微生物叢の間により密接な関係が観察された(例えば、Bassis, C. M., et al. *MBio* 6: e00037 (2015)を参照されたい)。COPDのマイクロバイームは、シュードモナス(*Pseudomonas*)およびヘモフィルス(*Haemophilus*)が豊富であり得るが、プレボテラ属に属する、一般に存在する口部および腸管微生物を欠く可能性がある(例えば、Wang, Z., et al. *Thorax* 73: 331-338 (2018)を参照されたい)。

【0019】

プレボテラの任意の適切な種または種の組み合わせを、本明細書に記載される方法のいずれかに使用することができる。いくつかの態様では、*P.ヒスチコラ*を使用することができる。いくつかの態様では、*P.メラニノゲニカ*を使用することができる。いくつかの態様では、*P.ヒスチコラ*および*P.メラニノゲニカ*を使用することができる。ある場合には、プレボテラ属種の組み合わせは、免疫応答のバランスを保ち、かつ肺状態(例えば、本明細書に記載される肺状態のいずれか、例えば、COPD)において肺機能を改善することができる。

【0020】

本明細書は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法を提供する。本方法は、(a)プレボテラ(例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*)、ならびに/または(b)プレボテラ属種(例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*)の小胞を含む組成物を哺乳動物に投与することを含むことができる。本明細書に記載されるように治療することができる肺状態の例としては、非限定的に、COPD、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、および肺に影響を及ぼすかまたは肺機能に影響を及ぼす感染症(例えば、ウイルス、細菌、寄生虫、または真菌感染症)が挙げられる。いくつかの態様では、そのような感染症は、ウイルス感染症(例えば、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、もしくはこれらの組み合わせ)、細菌感染症(例えば、連鎖球菌感染症、ブドウ球菌感染症、クラミドフィラ感染症、マイコプラズマ感染症、ヘモフィルス感染症、コリネバクテリウム感染症、マイコバクテリウム感染症、レジオネラ感染症、もしくはこれらの組み合わせ)、真菌感染症(例えば、アスペルギルス(*Aspergillus*)感染症、クリプトコッカス(*Cryptococcus*)感染症、ニューモシスチス(*Pneumocystis*)感染症、もしくはこれらの組み合わせ)、寄生虫感染症(例えば、マラリア原虫(*Plasmodium*)感染症、トキソプラズマ(*Toxoplasma*)感染症、エントアメーバ(*Entamoeba*)感染症、回虫(*Ascaris*)感染症、住血吸虫(*Schistosoma*)感染症、もしくはこれらの組み合わせ)、またはこれらの組み合わせであり得る。いくつかの態様では、肺状態は肺炎であり得る。

【0021】

本明細書は、哺乳動物においてCOPDを治療するための方法も提供する。本方法は、(a)プレボテラ(例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*)ならびに/または(b)プレボテラ属種(例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*)の小胞を含む組成物を哺乳動物に投与することを含むことができる。

【0022】

本明細書で使用される場合、プレボテラ属種の「小胞」は、プレボテラ属種によって産生される任意の膜小胞を指すことができる。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞は外膜小胞であり得る。グラム陰性細菌によって産生される細胞外小胞は、典型的には外膜小胞(OMV)と呼ばれる。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、完全な微生物は他の機能に参与する可能性があるため、プレボテラ属種由来の小胞(例えば、OMV)の使用は、インタクトな生きている細菌と比較して、任意の潜在的な病原性効果を低減させるかまたは排除することができると考えられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

いくつかの態様では、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物の投与は、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）、死んだ（または死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分、またはこれらの組み合わせを含む組成物の投与を含むことができる。ある場合には、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ）を含む組成物の投与は、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、またはこれらの組み合わせを含む組成物の投与を含むことができる。

10

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用する場合、細菌の「構成成分」は、小胞ではない、細菌の部分または部品であり得る。いくつかの態様では、細菌の構成成分は細胞壁および/または膜の断片であり得る。いくつかの態様では、細菌の構成成分はタンパク質であり得る。

【 0 0 2 5 】

いくつかの態様では、哺乳動物は、(a)生きているおよび/または死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）ならびに/または(b)プレボテラ属種（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞を含む組成物を投与するより前に、肺状態（例えば、COPD）の1つまたは複数の症状を有するとして特定され得る。肺状態の症状の例は、状態に基づいて変動し得るが、非限定的に、息切れ、喘鳴、胸部の絞扼感および/または疼痛、咳、発熱、ならびに嘔声を含むことができる。ある場合には、哺乳動物は、喫煙またはタバコの煙への曝露の経歴を有し得る。いくつかの態様では、哺乳動物は、(a)生きているおよび/または死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）ならびに/または(b)プレボテラ属種（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞を含む組成物を投与するより前に、肺状態を有するとして特定または診断され得る。

20

【 0 0 2 6 】

いくつかの態様では、哺乳動物は、生きているおよび/または死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物を投与するより前に、COPDの1つまたは複数の症状を有するとして特定され得る。いくつかの態様では、哺乳動物は、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物を投与するより前に、COPDの1つまたは複数の症状を有するとして特定され得る。

30

【 0 0 2 7 】

COPDの症状の例としては、非限定的に、息切れ、喘鳴、胸部絞扼感、慢性の咳、およびチアノーゼが挙げられる。ある場合には、哺乳動物は、喫煙またはタバコの煙への曝露の経歴を有し得る。いくつかの態様では、哺乳動物は、生きているおよび/または死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物を投与するより前に、COPDを有するとして特定または診断され得る。いくつかの態様では、哺乳動物は、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物を投与するより前に、COPDを有するとして特定または診断され得る。

40

【 0 0 2 8 】

いくつかの態様では、哺乳動物は、生きているおよび/または死滅させたプレボテラ（

50

例えば、P.ヒスチコラ)を含む組成物を投与するより前に、肺気腫を有するとして特定または診断され得る。

【0029】

いくつかの態様では、哺乳動物は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物を投与するより前に、肺気腫を有するとして特定または診断され得る。いくつかの態様では、COPDおよび肺気腫を有する哺乳動物は、生きているおよび/または死滅させたプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)を含む組成物を哺乳動物に投与することを含む方法を使用して治療され得る。いくつかの態様では、COPDおよび肺気腫を有する哺乳動物は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物を哺乳動物に投与することを含む方法を使用して治療され得る。

【0030】

いくつかの態様では、プレボテラはプレボテラ・ヒスチコラを含むことができる。いくつかの態様では、プレボテラは主としてプレボテラ・ヒスチコラであり得る。いくつかの態様では、プレボテラはほとんどすべてプレボテラ・ヒスチコラであり得る。いくつかの態様では、プレボテラはすべてプレボテラ・ヒスチコラであり得る。ある場合には、本明細書に記載されるように哺乳動物に投与される組成物のプレボテラの80パーセント超(例えば、85、90、95、または99パーセント超)は、プレボテラ・ヒスチコラであり得る。

【0031】

いくつかの態様では、プレボテラはプレボテラ・メラニノゲニカを含むことができる。いくつかの態様では、プレボテラは主としてプレボテラ・メラニノゲニカであり得る。いくつかの態様では、プレボテラはほとんどすべてプレボテラ・メラニノゲニカであり得る。いくつかの態様では、プレボテラはすべてプレボテラ・メラニノゲニカであり得る。ある場合には、本明細書に記載されるように哺乳動物に投与される組成物のプレボテラの80パーセント超(例えば、85、90、95、または99パーセント超)は、プレボテラ・メラニノゲニカであり得る。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞はプレボテラ・ヒスチコラの小胞を含むことができる。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞は主としてプレボテラ・ヒスチコラの小胞を含むことができる。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞はほとんどすべてプレボテラ・ヒスチコラの小胞であり得る。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞はすべてプレボテラ・ヒスチコラの小胞であり得る。ある場合には、本明細書に記載されるように哺乳動物に投与される組成物のプレボテラの小胞の80パーセント超(例えば、85、90、95、または99パーセント超)は、プレボテラ・ヒスチコラの小胞であり得る。

【0032】

いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞は、プレボテラ・メラニノゲニカの小胞を含むことができる。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞は主としてプレボテラ・メラニノゲニカの小胞を含むことができる。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞はほとんどすべてプレボテラ・メラニノゲニカの小胞であり得る。いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞はすべてプレボテラ・メラニノゲニカの小胞であり得る。ある場合には、本明細書に記載されるように哺乳動物に投与される組成物のプレボテラの小胞の80パーセント超(例えば、85、90、95、または99パーセント超)は、プレボテラ・メラニノゲニカの小胞であり得る。

【0033】

いくつかの態様では、プレボテラ属種の小胞は、任意の適切な比（例えば、70:30、60:40、50:50、40:60、または30:70）で、プレボテラ・ヒスチコラの小胞およびプレボテラ・メラニノゲニカの小胞を含むことができる。

【0034】

ある種のプレボテラ細菌はヒトマイクロバイオームの一部であるが、ある場合には、ある種のプレボテラ細菌は病原性または日和見性病原体であり得る；例えば、de Steenhuisen Piters et al., "Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients." ISME J., 10:97-108 (2016). doi: 10.1038/ismej.2015.99を参照されたい。

10

【0035】

本明細書において提供される方法は、任意の適切な哺乳動物に対して行うことができる。例えば、いくつかの態様では、哺乳動物はヒトであり得る。本明細書に記載されるように治療することができる肺状態を有する哺乳動物の例としては、非限定的に、ヒト、サル、ウマ、ウシ種、ブタ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、およびマウスが挙げられる。本明細書に記載されるように治療することができるCOPDおよび/または肺気腫を有する哺乳動物の例としては、非限定的に、ヒト、サル、ウマ、ウシ種、ブタ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、およびマウスが挙げられる。

【0036】

生きておりおよび/または死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物の投与は、任意の適切な様式で行うことができる。例えば、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）（例えば、生きておりプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）微生物）を含む本明細書において提供される組成物は、プロバイオティクス細菌について他で記載されるように投与することができる（例えば、米国特許出願公開第2008/0241226号の段落[0049]~[0108]；および米国特許第8,617,536号の第5段53行目から第8段8行目を参照されたい。これらの両方は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる）。

20

【0037】

いくつかの態様では、本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、経口的に投与することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形態で投与することができる。いくつかの態様では、丸剤、錠剤、またはカプセル剤は、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を哺乳動物の腸に送達するように構成され得る。

30

【0038】

ある場合には、本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、哺乳動物の呼吸器系に投与することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、経鼻投与することができる。本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、任意の適切なデバイスまたは方法を使用して、哺乳動物の呼吸器系に投与することができる。例えば、本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、鼻噴霧器、吸入器（例えば、定量噴霧式吸入器もしくは乾燥粉末吸入器）、またはネブライザー（例えば、ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、もしくは振動メッシュネブライザー）を使用して、哺乳動物の呼吸器系に投与することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載されるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、鼻腔内投与することができる。

40

【0039】

生きておりプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲ

50

ニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物の投与は、任意の適切な様式で行うことができる。例えば、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む本明細書において提供される組成物は、プロバイオティクス細菌について他で記載されるように投与することができる(例えば、米国特許出願公開第2008/0241226号の段落[0049]~[0108];および米国特許第8,617,536号の第5段53行目から第8段8行目を参照されたい。これらの両方は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる)。

【0040】

いくつかの態様では、本明細書に記載される、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、経口的に投与することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載される、組成物、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせは、丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形態で投与することができる。いくつかの態様では、丸剤、錠剤、またはカプセル剤は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを哺乳動物の腸に送達するように構成され得る。いくつかの態様では、本明細書に記載される、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、鼻腔内投与することができる。

【0041】

ある場合には、本明細書に記載される、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、哺乳動物の呼吸器系に投与することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載される、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、経鼻投与することができる。本明細書に記載される、生きて

いるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、任意の適切なデバイスまたは方法を使用して、哺乳動物の呼吸器系に投与することができる。例えば、本明細書に記載される、組成物、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせは、鼻噴霧器、吸入器（例えば、定量噴霧式吸入器もしくは乾燥粉末吸入器）、またはネブライザー（例えば、ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、もしくは振動メッシュネブライザー）を使用して、哺乳動物の呼吸器系に投与することができる。

10

【0042】

本明細書に記載されるように肺状態を治療するために、任意の適切な投薬スケジュールを使用することができる。本明細書に記載されるようにCOPDおよび/または肺気腫を治療するために、任意の適切な投薬スケジュールを使用することができる。例えば、本明細書において提供される組成物は、食物とともにまたはそのまま、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回投与することができる。

20

【0043】

本明細書に記載される組成物の投与は、任意の適切な期間にわたって生じ得る。例えば、本明細書において提供される組成物は、1週～約10週（例えば、約1週～約8週、約1週～約4週、約1週～約2週、約2週～約4週、約2週～約8週、約2週～約10週、約4週～約10週、約8週～約10週、約2週～約8週、または約3週～約5週）間にわたって投与することができる。別の例として、本明細書に記載される組成物は、少なくとも約2週（例えば、少なくとも約4週、少なくとも約8週、少なくとも約12週、少なくとも約18週、または少なくとも約24週）間にわたって投与することができる。ある場合には、本明細書に記載される組成物は、哺乳動物が生きている限り投与することができる。

【0044】

ある場合には、肺機能に対する組成物の効果を明らかにするために（例えば、COPDなどの肺状態の1つまたは複数の症状の軽減を確認するために）、本明細書に記載される組成物を受け取る哺乳動物をモニターすることができる。投与前、投与中（例えば、投与間）、または投与の中止後、任意の適切な方法を使用して肺機能を評価することができる。例えば、肺コンプライアンス（lung compliance）（CST；肺コンプライアンス（pulmonary compliance）とも呼ばれる）、肺容量、気道抵抗、または弾性を測定することによって、肺機能を評価することができる。肺機能を測定するために、任意の適切な方法を使用することができる。ある場合には、肺機能の尺度に変化があったかどうかを判定するために、2つの時点の間（例えば、本明細書に記載される組成物を投与前および投与の1もしくは複数週後；1回目の投与とその後の投与の間；または投与前および投与の中止後）で肺機能の尺度を比較することができる。本明細書において提供される方法のいくつかの態様では、方法は、本明細書に記載される組成物の投与前、間または後（例えば、少なくとも1週（例えば、少なくとも2、4、8、12、18、または24週）間、本明細書に記載される組成物を投与した後）に、肺機能の1種または複数種のパラメータを測定することを含むことができる。いくつかの態様では、本明細書に記載される組成物を投与した後（例えば、少なくとも1週（例えば、少なくとも2、4、8、12、18、または24週）間、本明細書に記載される組成物を投与した後）の肺機能の1種または複数種のパラメータは、本明細書に記載される組成物を投与前の、肺機能の同じ1種または複数種のパラメータと比較して、改善され得る。いくつかの態様では、哺乳動物（例えば、ヒト）の肺コンプライアンスは、本明細書に記載される組成物を投与前と比

30

40

50

較して、本明細書に記載される組成物を投与した後（例えば、少なくとも1週（例えば、少なくとも2、4、8、12、18、または24週）間、本明細書に記載される組成物を投与した後）に、少なくとも約5%（例えば、少なくとも約6%、8%、10%、または15%）低下し得る。本明細書において提供される方法のいくつかの態様では、COPDなどの肺状態の重症度は、本明細書に記載される組成物を投与した後に軽減し得る。例えば、いくつかの態様では、肺気腫の重症度は、本明細書に記載される組成物を投与した後に、25%超、50%超、または75%超軽減し得る。肺気腫の重症度の軽減は、任意の適切な方法によって決定することができる。例えば、肺気腫の重症度の軽減は、肺コンプライアンスを測定することによって決定することができる。

【0045】

10

プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む任意の適切な組成物を本明細書に記載されるように使用することができる。生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む任意の適切な組成物を本明細書に記載されるように使用することができる。

【0046】

20

COPDおよび/または肺気腫を治療するために本明細書に記載されるように使用することができる、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物の例としては、非限定的に、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第8,617,536号の第5段53行目から第8段8行目に及ぶセクションに記載されているものが挙げられる。COPDおよび/または肺気腫を治療するために本明細書に記載されるように使用することができる、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物の例としては、非限定的に、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第8,617,536号の第5段53行目から第8段8行目に及ぶセクションに記載されているものが挙げられる。

30

【0047】

肺状態を治療するために本明細書に記載されるように使用することができる、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物の例としては、非限定的に、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第8,617,536号の第5段53行目から第8段8行目に及ぶセクションに記載されているものが挙げられる。肺状態を治療するために本明細書に記載されるように使用することができる、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物の例としては、非限定的に、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許第8,617,536号の第5段53行目から第8段8行目に及ぶセクションに記載されているものが挙げられる。

40

【0048】

手短かに言えば、プレボテラを含む組成物は、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死滅させた（死んだとも呼ばれる）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、溶解させたプレ

50

ボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含むことができる。そのような組成物は、任意の適切な量のプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）の構成成分、またはこれらの組み合わせを含むことができる。ある場合には、本明細書において提供される組成物は、乾燥重量で、組成物の0.001~100パーセント（例えば、1~95パーセント、10~95パーセント、25~95パーセント、50~95パーセント、20~80パーセント、50~95パーセント、60~95パーセント、70~95パーセント、80~95パーセント、90~95パーセント、95~99パーセント、50~100パーセント、60~100パーセント、70~100パーセント、80~100パーセント、90~100パーセント、または95~100パーセント）が活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）の構成成分、またはこれらの組み合わせであり得るような量で、活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）の構成成分、またはこれらの組み合わせを含むことができる。ある場合には、本明細書において提供される組成物は、約 10^1 ~約 10^{14} 個の活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*）微生物を含むことができる。ある場合には、本明細書において提供される組成物は、プレボテラ属種（例えば、*P.ヒスチコラ*および/または*P.メラニノゲニカ*）の任意の適切な量の小胞を含むことができる。

【0049】

ある場合には、本明細書において提供される組成物は、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*）、*P.メラニノゲニカ*、またはこれらの組み合わせ（例えば、活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*）もしくは*P.メラニノゲニカ*微生物、死滅させたプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*）もしくは*P.メラニノゲニカ*微生物、またはこれらの組み合わせ）を、プロバイオティクス細菌について他で記載されるような量および投薬量で含むことができる（参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2008/0241226号；例えば、段落[0049~0103]を参照されたい）。ある場合には、本明細書において提供される組成物は、活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）の構成成分、プレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/もしくは*P.メラニノゲニカ*）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを、プロバイオティクス細菌について他で記載されるような量および投薬量で含むことができる（参照によりその全体が本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2008/0241226号；例えば、段落[0049~0103]を参照されたい）。任意の適切な投薬量を使用することができる。例えば、活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*）の投薬量は、約 1×10^3 ~約 1×10^{14} コロニー形成単位（CFU）（例えば、約 1×10^3 ~約 1×10^{12} 、約 1×10^3 ~約 1×10^{10} 、約 1×10^3 ~約 1×10^3 、約 1×10^3 ~約 1×10^5 、約 1×10^5 ~約 1×10^{14} 、約 10^6 ~約 10^9 、約 10^7 ~約 10^8 、約 1×10^8 ~約 1×10^{14} 、約 1×10^{10} ~約 1×10^{14} 、約 1×10^{12} ~約 1×10^{14} 、約 1×10^5 ~約 1×10^{12} 、または約 1×10^8 ~約 1×10^{10} CFU）であり得る。ある場合には、活着しているプレボテラ（例えば、*P.ヒスチコラ*および/または*P.メラニノゲニカ*）の投薬量は、約 1×10^3 ~約 1×10^{14} CFU（例えば、約 1×10^3 ~約 1×10^{12} 、約 1×10^3 ~約 1×10^{10} 、約 1×10^3 ~約 1×10^3 、約 1×10^3 ~約 1×10^5 、約 1×10^5 ~約 1×10^{14} 、約 10^6 ~約 10^9 、約 10^7 ~約 10^8 、約 1×10^8 ~約 1×10^{14} 、約 1×10^{10} ~約 1×10^{14} 、約 1×10^{12} ~約 1×10^{14} 、約 1×10^5 ~約 1×10^{12} 、または約 1×10^8 ~約 1×10^{10} C

FU)であり得る。死滅させたプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)の投薬量は、死滅させたプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)がコロニーを形成することができないにもかかわらず、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)の投薬量と同等であり得ることが理解されるであろう。

【0050】

プレボテラ属種(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)の小胞の投薬量は、任意の適切な投薬量であり得る。例えば、プレボテラ属種の小胞の投薬量は、約10 mg OMV LPS(リポ多糖)~約1000 mg OMV LPS(例えば、約10 mg OMV LPS~約50 mg OMV LPS、約10 mg OMV LPS~約100 mg OMV LPS、約10 mg OMV LPS~約500 mg OMV LPS、約50 mg OMV LPS~約1000 mg OMV LPS、約100 mg OMV LPS~約1000 mg OMV LPS、約500 mg OMV LPS~約1000 mg OMV LPS、約50 mg OMV LPS~約500 mg OMV LPS、または約50 mg OMV LPS~約250 mg OMV LPS)であり得る。

【0051】

ある場合には、投薬量は治療の過程にわたって変動し得る(例えば、1つまたは複数の高負荷投薬量を使用することができ、続いて、1つまたは複数の低投薬量を使用することができる)。適切な投薬量は、治療される哺乳動物の年齢、体重、または症状の重症度を含めて、いくつかの因子の影響を受ける可能性があることが認識されるであろう。

【0052】

生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)微生物は、任意の適切な哺乳動物(例えば、ヒト)の消化器系から得ることができる。例えば、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物は、ヒト(例えば、セリアック病と診断されたヒト患者)の小腸粘膜(例えば、小腸の生検または吸引試料)から単離することができる。プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)系統は、任意の適切な方法によって、例えば、標準的な16S rRNAプライマーを使用する16S rRNA PCRを介して、同定することができる。プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)を同定するために使用される16S rRNA配列は、図4に記載される通りでもよい(例えば、SEQ ID NO:1および/またはSEQ ID NO:2)であり得る。ある場合には、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物は、ARS Culture Collection(2009年10月28日に寄託された、NRRL受託番号NRRL B-50329)から得ることができる。任意の適切な方法を使用して、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)微生物の培養物を得ることができる。例えば、標準的な微生物培養技法を使用して、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分を得ることができる。一般に、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)微生物は、ミルク(例えば、スキムミルク)を含むブロス中で培養して、ブロス1 mLあたり 1×10^8 個のプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)を超える培養物を得ることができる。遠心分離によって、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)微生物をブロスから取り出すことができる。一旦得られれば、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)微生物を哺乳動物(例えば、ヒト)への投与のために医薬もしくは栄養補助食品組成物に製剤化することができ、消費のために食品製品に添加することができ、または後の使用のために凍結することができる。ある場合には、得られたプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)微生物を処理(treated)(例えば、化学的処理、反復凍結融解サイクル、抗生物質処理、ホルマリン処理などの固定処理、照射、熱失活、および/もしくは凍結乾燥)して、死滅させたもしくは溶解させたプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)微生物の組成物を得ることができ、または処理(processed)(例えば、溶解し、続いて分画する)して、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ)の構成成

分の組成物を得ることができる。

【0053】

ある場合には、2×スキムミルク中に凍結保存することができるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ）調製物を解凍し、AnaeroPackシステム（型番10-01、Mitsubishi Gas Chemical America, Inc., New York, NY）を有する嫌気性ジャー中でカナマイシンおよびバンコマイシン（KV）を含むCDC嫌気性菌ヒツジ溶解血寒天（Anaerobe Laked Sheep Blood Agar）（Becton, Dickson and Company, Sparks, MD、型番221846）上で増殖させることができる。培養は、35～37℃で少なくとも48時間インキュベートすることができる。

【0054】

プレボテラ属種（例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）は、任意の適切な方法によって得ることができる。例えば、ある場合には、プレボテラ属種（例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ）の小胞は、（例えば、10 k×gなどの低い力の遠心分離によって生じる）プレボテラ属種の培養上清を（例えば、細菌を除去するために）濾過して、（例えば、400 k×gなどの高い力の遠心分離を使用して）遠心分離して小胞を単離し、任意で小胞を洗浄することによって得ることができる。

【0055】

プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分を含む組成物は、ある場合には、経口医薬または栄養補助食品の形態であり得る。例えば、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分を含む組成物は、丸剤、錠剤、粉末剤、液剤またはカプセル剤の形態であり得る。錠剤またはカプセル剤は、薬学的に許容される賦形剤、例えば、結合剤、フィラー、潤滑剤、崩壊剤、または湿潤剤を用いて、任意の適切な方法によって調製することができる。錠剤は、当技術分野において公知である方法によってコーティングすることができる。生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、ある場合には、経口医薬または栄養補助食品の形態であり得る。例えば、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、丸剤、錠剤、粉末剤、液剤またはカプセル剤の形態であり得る。

【0056】

ある場合には、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分を含む組成物を、哺乳動物の腸内での放出のために、生きているかまたは死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分がカプセル化されるように製剤化することができる。ある場合には、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物を、哺乳動物の腸内での放出のために、生きているプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ

10

20

30

40

50

および/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ
 および/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合
 わせがカプセル化されるように製剤化することができる。

【0057】

経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液剤、シロップ剤、もしくは懸濁剤の形態
 をとることができ、またはこれは、使用前に食塩水または他の適切な液体溶媒で構成する
 ための乾燥製品として提供され得る。ある場合には、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコ
 ラ)(例えば、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物、死滅させたプレ
 ボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物、またはこれらの組み合わせ)を含む本明細
 書において提供される組成物は、他で記載されるような剤形であり得る(米国特許出願公
 開第2008/0241226号;例えば、段落[0129~0135]を参照されたい)。例えば、本
 明細書において提供される組成物は、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)(例えば、
 生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物)またはプレボテラ(例えば、P
 .ヒスチコラ)の構成成分を含むように配合された食品製品の形態であり得る。ある場合
 には、本明細書において提供される組成物、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチ
 コラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ
 (例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P
 .ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.
 ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれ
 らの組み合わせは、他で記載されるような剤形であり得る(米国特許出願公開第2008/
 0241226号;例えば、段落[0129~0135]を参照されたい)。例えば、本明細書にお
 いて提供される組成物は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もし
 くはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒス
 チコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよ
 び/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよ
 び/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせ
 を含むように配合された食品製品の形態であり得る。そのような食品製品の例としては、
 非限定的に、ミルク(例えば、酸性化ミルク)、ヨーグルト、粉ミルク、茶、ジュース、
 飲料、キャンディー、チョコレート、チュアブルバー、クッキー、ウエハース、クラッカ
 ー、シリアル食品、トリーツ、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

10

20

30

【0058】

ある場合には、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.
 ヒスチコラ)の構成成分を含む組成物は、ある場合には、呼吸器系への投与のための、例
 えば、経鼻投与のための、または肺投与のための医薬の形態であり得る。ある場合には、
 プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)の構
 成成分を含む組成物は、鼻噴霧器、吸入器(例えば、定量噴霧式吸入器もしくは乾燥粉末
 吸入器)、または(例えば、ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、もしくは振動
 メッシュネブライザーで使用するための)噴霧療法のための製剤の形態で提供すること
 ができる。ある場合には、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もし
 くはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチ
 コラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよ
 び/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよ
 び/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを
 含む組成物は、ある場合には、呼吸器系への投与のための、例えば、経鼻投与のための、
 または肺投与のための医薬の形態であり得る。ある場合には、生きているプレボテラ(例
 えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させ
 た)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボ
 テラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボ
 テラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OM
 V)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、鼻噴霧器、吸入器(例えば、定量噴霧

40

50

式吸入器もしくは乾燥粉末吸入器)、または(例えば、ジェットネブライザー、超音波ネブライザー、もしくは振動メッシュネブライザーで使用するための)噴霧療法のための製剤の形態で提供することができる。これらの製剤は、薬学的に許容される賦形剤を使用して、任意の適切な方法によって形成することができる。いくつかのそのような製剤では、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)の構成成分は、任意の適切な投薬量で存在し得る。いくつかのそのような製剤では、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせは、任意の適切な投薬量で存在し得る。

10

【0059】

プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)の構成成分を含む組成物は、他の成分、例えば、緩衝液、ラジカルスカベンジャー、抗酸化剤、還元作用物質、またはこれらの混合物を含むことができる。例えば、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)を含む組成物は、植物性薬品、ビタミン、ミネラル、またはこれらの組み合わせを含むように製剤化することができる。ある場合には、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)(例えば、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物、死滅させたプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)微生物、またはこれらの組み合わせ)を含む本明細書において提供される組成物は、他で記載されるような他の成分を含むことができる(米国特許出願公開第2008/0241226号;例えば、段落[0104~0128]を参照されたい)。

20

【0060】

生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、他の成分、例えば、緩衝液、ラジカルスカベンジャー、抗酸化剤、還元作用物質、またはこれらの混合物を含むことができる。例えば、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、植物性薬品、ビタミン、ミネラル、またはこれらの組み合わせを含むように製剤化することができる。ある場合には、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む本明細書において提供される組成物は、他で記載されるような他の成分を含むことができる(米国特許出願公開第2008/0241226号;を参照されたい。例えば、段落[0104~0128])。

30

40

【0061】

ある場合には、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)の構成成分を含む組成物は、非限定的に、無菌の水溶性または非水溶性の溶液、懸濁液、および乳濁液を含めて、哺乳動物への投与のための薬学的に許容される担体を含むことができる。ある場合には、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P

50

.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、非限定的に、無菌の水性または非水性の溶液、懸濁液、および乳濁液を含めて、哺乳動物への投与のための薬学的に許容される担体を含むことができる。非水性溶剤の例としては、非限定的に、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、および有機エステルが挙げられる。水性担体としては、非限定的に、水、アルコール、食塩水、および緩衝溶液が挙げられる。薬学的に許容される担体としては、生理学的に許容される水性溶媒(例えば、生理食塩水)または経口投与のための他の公知の担体も挙げることができる。

10

【0062】

本明細書は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物を肺状態のための医薬として使用するための方法および材料も提供する。ある場合には、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、肺状態の重症度または発症を軽減させる能力を有する細菌性生物で哺乳動物の食事を補充するための栄養補助食品として使用することができる。本明細書に記載されるように治療することができる哺乳動物の例としては、非限定的に、ヒト、サル、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ブタ、およびヒツジが挙げられる。

20

【0063】

本明細書は、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)の構成成分を含む組成物をCOPDのための医薬として使用するための方法および材料も提供する。ある場合には、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)またはプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラ)の構成成分を含む組成物は、COPDの重症度または発症を軽減させる能力を有する細菌性生物で哺乳動物の食事を補充するための栄養補助食品として使用することができる。本明細書に記載されるように治療することができる哺乳動物の例としては、非限定的に、ヒト、サル、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ブタ、およびヒツジが挙げられる。

30

【0064】

本明細書は、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物をCOPDのための医薬として使用するための方法および材料も提供する。ある場合には、生きているプレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、死んだ(もしくは死滅させた)プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の構成成分、プレボテラ(例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ)の小胞(例えば、OMV)、またはこれらの組み合わせを含む組成物は、COPDの重症度または発症を軽減させる能力を有する細菌性生物で哺乳動物の食事を補充するための栄養補助食品として使用することができる。本明細書に記載されるように治療することができる哺乳動物の例としては、非限定的に、ヒト、サル、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、

40

50

ブタ、およびヒツジが挙げられる。

【0065】

プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分を含む任意の量の組成物を哺乳動物に投与することができる。プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）（例えば、生きていますかまたは死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ））またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分の投薬量は、望ましい結果を含めた多くの因子に依存し得る。典型的には、単回用量に含まれるプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）（例えば、生きていますかまたは死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ））またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分の量は、哺乳動物内で抗炎症活性を効果的に示す量であり得る。例えば、生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）を含む組成物は、哺乳動物が約 $10 \sim 10^{14}$ 個の生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）微生物を受け取るような用量で製剤化することができる。

【0066】

生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む任意の量の組成物を哺乳動物に投与することができる。生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせ、構成成分の投薬量は、望ましい結果を含めた多くの因子に依存し得る。典型的には、単回用量に含まれる、生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせの量は、哺乳動物内で抗炎症活性を効果的に示す量であり得る。例えば、生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ）を含む組成物は、哺乳動物が約 $10 \sim 10^{14}$ 個の生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/またはP.メラニノゲニカ）微生物を受け取るような用量で製剤化することができる。

【0067】

プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）（例えば、生きていますかもしくは死滅させたプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ））またはプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラ）の構成成分を含む組成物の最終的なpHは、約3.5～約9.5（例えば、約4.0～約9.0；約4.5～約9.0；約4.5～約8.5；約5.0～約8.5；または約6.5～約8.0）であり得る。生きていますプレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、死んだ（もしくは死滅させた）プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の構成成分、プレボテラ（例えば、P.ヒスチコラおよび/もしくはP.メラニノゲニカ）の小胞（例えば、OMV）、またはこれらの組み合わせを含む組成物の最終的なpHは、約3.5～約9.5（例えば、約4.0～約9.0；約4.5～約9.0；約4.5～約8.5；約5.0～約8.5；または約6.5～約8.0）であり得る。そのようなpHを得るために、例えば、pH調整作用物質を使用して組成物のpH調整することができる。pH調整は、たとえ組成物が高すぎる（例えば、調整前に10.0を超える）pHを有していても、多種多様の酸のいずれかで達成することができることが認識されるであろう。同様に、pH調整は、たとえ組成物が低すぎる（例えば、調整前に3.0未満）pHを有していても、多種多様の塩基のいずれかで

達成することができる。

【0068】

CS誘導性肺気腫の非ヒト動物モデルは、ある場合には、機構に解明の光を投じることができる；しかし、肺のマイクロバイオームの役割について限られた情報しか入手可能でなかった。非ヒト動物モデルは、CSへの4～6か月の曝露を必要とする可能性があり、これは困難な作業であり（例えば、Wright, J. L., and A. Churg. *Expert Rev Respir Med* 4: 723-734, 2010を参照されたい）、動物モデルの免疫応答がヒトエフェクター応答再現しないこともある。

【0069】

本明細書は、COPDの非ヒト動物モデルも提供する。そのような非ヒト動物モデルは動物の任意の適切な種であり得る。いくつかの態様では、非ヒト動物モデルは非ヒト哺乳動物であり得る。本明細書に記載されるモデルを作製するのに使用することができる非ヒト動物の例としては、非限定的に、げっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、および非ヒト霊長類が挙げられる。例えば、ある場合には、非ヒト動物はげっ歯類（例えば、マウス、ラット、またはモルモット）であり得る。別の例では、非ヒト動物はウサギであり得る。さらに別の例では、非ヒト動物は非ヒト霊長類であり得る。

【0070】

非ヒト動物のゲノムの1つまたは複数の局面を変えるように、例えば、ヒトエフェクター応答を再現するように、COPDの非ヒト動物モデルを遺伝子操作することができる（例えば、Taneja, V., and C. S. David. *Immunological reviews* 233: 62-78. (2010)を参照されたい）。ある場合には、1種または複数種のヒト白血球抗原（HLA）（例えば、血清型DQ8）を発現するように、非ヒト動物モデルを設計することができる。ある場合には、機能的な内在性主要組織適合抗原複合体（MHC）クラスII分子を発現する能力を欠くように、本明細書に記載される非ヒト動物モデルを設計することができる。ある場合には、内在性の機能的インターロイキン17（IL-17）ポリペプチドを発現する能力を欠くように、本明細書に記載される非ヒト動物を設計することができる。例えば、(a)1種または複数種のヒトHLA（例えば、DQ8）を発現するように、(b)機能的な内在性クラスII MHC分子を発現する能力を欠くように、および(c)機能的な内在性IL-17ポリペプチドを発現する能力を欠くように、本明細書に記載されるCOPDの非ヒト動物モデルを設計することができる。本明細書において使用する場合、DQ8を発現し、内在性MHCクラスII分子を欠く、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデルは、「AEo.DQ8」または「DQ8」と記号で示すことができ；機能的IL-17を欠く、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデルは、「IL-17^{-/-}」と記号で示すことができ；DQ8を発現し、機能的な内在性MHCクラスII分子の発現を欠き、機能的な内在性IL-17の発現を欠く、COPDの非ヒト動物モデルは、「DQ8.IL-17^{-/-}」と記号で示すことができる。

【0071】

いくつかの態様では、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデルは、約6週未満（例えば、約5週未満、約4週未満）の期間などのある期間にわたってタバコの煙（CS）に曝露された動物であり得る。いくつかの態様では、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデルは、約3～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）にわたってタバコの煙（CS）に曝露された動物であり得る。いくつかの態様では、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデルは、（例えば、タバコの煙の代わりに空気に曝露された（例えば、同じ遺伝子型の）同様の動物と比較して）肺機能の喪失を示すことができる。肺機能の喪失は、任意の適切な方法によって決定される任意の適切な尺度、例えば、肺コンプライアンス（lung compliance）（CST；肺コンプライアンス（pulmonary compliance）とも呼ばれる）、肺容量、気道抵抗、および弾性に基づいて決定することができる。いくつかの態様では、CSに曝露された、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデル（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）は、CSの代わりに空気に曝露された

10

20

30

40

50

同様の非ヒト動物と比較して、1種または複数種の遺伝子の発現のレベルが変化している可能性がある（例えば、Barnes, J. *Allergy Clin. Immunol.*, 138:16-27 (2016) を参照されたい）。いくつかの態様では、CSに曝露された、本明細書において提供されるCOPDの非ヒト動物モデル（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）は、CSの代わりに空気に曝露された同様の非ヒト動物と比較して、C-X-Cモチーフケモカイン受容体3（CXCR3）、C-X-Cモチーフケモカインリガンド10（CXCL10）、または両方において（例えば、mRNAレベルによって測定された）発現の増大を有し得る。いくつかの態様では、CSに曝露された、本明細書において提供される肺気腫の非ヒト動物モデル（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）は、CSの代わりに空気に曝露された同様の非ヒト動物と比較して、線維化関連遺伝子、例えば、コラーゲンα1（Coll α1）、フィブロネクチン（Fib）、およびトランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF β ）において（例えば、任意の適切な方法を使用してmRNAレベルによって測定された）発現の低下を有し得る。

10

【0072】

約3週～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）CSに曝露された、ヒトHLA-DQ8を発現し、内在性クラスII分子の発現を欠く非ヒト動物（例えば、マウス）（例えば、AEo.DQ8マウス）は、空気に曝露された比較可能な動物（例えば、空気に曝露されたAEo.DQ8マウス）と比較して、COPDの病理学的特徴である、軽度から中程度の肺機能の喪失を発症し得るが、約3週～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）CSに曝露された、ヒトHLA-DQ8を発現し、内在性クラスII分子の発現を欠き、内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠く非ヒト動物（例えば、マウス）（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）は、空気に曝露された比較可能な動物（例えば、空気に曝露されたDQ8.IL-17^{-/-}マウス）と比較して、より明白な肺機能の喪失を発症し得る。ある場合には、約3週～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）CSに曝露された、ヒトHLA-DQ8を発現し、内在性クラスII分子の発現を欠き、内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠く非ヒト動物（例えば、マウス）（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）は、内在性IL-17の発現がある同様のマウス（例えば、CSに曝露されたAEo.DQ8マウス）と比較して、より明白な肺機能の喪失を発症し得る。

20

【0073】

本明細書は、COPDの非ヒト動物モデルを生成するための方法も提供する。本明細書に記載される非ヒト動物モデルを形成するために、非ヒト動物を、内在性MHCクラスII分子を欠くように遺伝子改変することができる。ある場合には、1種または複数種のヒト白血球抗原（HLA）を発現するように、非ヒト動物をさらに操作することができる。ある場合には、他で記載されるように、HLA血清型DQ8を発現するように、非ヒト動物を操作することができる。任意の適切な遺伝子改変技法を使用することができる（例えば、Vassallo, R., et al. *Clin Immunol* 152: 25-35, 2014を参照されたい。米国特許第5,965,787の例えば、第10段、25～44行目も参照されたい。これは、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる）。例えば、非ヒト動物のすべての体細胞がヒトDQ8を発現するようなトランスジェニック技法を用いることができる（例えば、Vassallo, R., et al. *Clin Immunol* 152: 25-35, 2014を参照されたい）。さらに、任意の適切な技法を使用して、さらなる遺伝子をノックアウトすることができる。例えば、任意の適切な方法を使用して、IL-17ポリペプチドをコードする核酸を非機能性にする（例えば、「ノックアウトする」または突然変異させる）ことができる。例えば、内在性核酸配列を破壊するように設計されたノックアウトコンストラクトを使用することができる。破壊は、内在性核酸配列中の任意の適切な部位に位置し得る。破壊の例としては、非限定的に、内在性配列の欠失および内在性配列への異種性核酸配列の挿入が挙げられる。挿入の例としては、非限定的に、終止コドンに結合した人工スプライスアクセプターまたはGFPなどの融合パートナーに結合したスプライスドナーを挙げることができる。ノックアウトコンストラクトは、内在性核酸配列に、または内在性核酸配列に隣接する配列に相同な配

30

40

50

列を含むことができる。ある場合には、ロックアウトコンストラクトは、調節配列（例えば、プロモーター）に機能的に連結された、選択マーカー（例えば、抗生物質抵抗性、蛍光レポーター（例えば、GFPもしくはYFP）、または酵素（例えば、ガラクトシダーゼ）をコードする核酸配列を含むことができる。ロックアウトコンストラクトは、他の核酸配列、例えば、組換え配列（例えば、loxP配列）、スプライスアクセプター配列、スプライスドナー配列、転写開始配列、および転写停止配列を含むことができる。内在性核酸配列中の破壊は、遺伝子の発現の低減または非機能性トランケーションまたはコードされるポリペプチドの融合をもたらし得る。

【0074】

いくつかの態様では、COPDの非ヒト動物モデルを生成する方法は、AEo.DQ8非ヒト動物（例えば、AEo.DQ8マウス）を提供し、約3週～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）にわたって該非ヒト動物をタバコの煙に供することを含むことができる。いくつかの態様では、COPDの非ヒト動物モデルを生成する方法は、DQ8.IL-17^{-/-}非ヒト動物（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）を提供し、約3週～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）にわたって該非ヒト動物をタバコの煙に供することを含むことができる。約3週～約6週（例えば、約3～約5週、約3～約4週、約4～約5週、約4～約6週、または約5～約6週、約4週、または約5週）にわたって動物をタバコの煙に供することは、任意の適切な方法によって達成することができる。いくつかの態様では、約3週～約6週間にわたって動物をタバコの煙に供することは、1週間につき約5日で、1日あたり約3時間で、約10分ごとに、約2本のタバコからの煙にマウスを曝露することを含むことができる。いくつかの態様では、約3週～約6週間にわたって動物をタバコの煙に供することは、曝露期間の終わりに、約45～約185 ng/mL（例えば、約50～約185 ng/mL、約100～約185 ng/mL、約150～約185 ng/mL、約45～約75 ng/mL、約45～約100 ng/mL、約45～約150 ng/mL、約50～約150 ng/mL、または約75～約125 ng/mL）の血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含むことができる。

【0075】

いくつかの態様では、COPDの非ヒト動物モデルを生成する方法は、AEo.DQ8非ヒト動物（例えば、AEo.DQ8マウス）を提供し、約6週未満（例えば、約5週未満、約4週未満）にわたって該非ヒト動物をタバコの煙に供することを含むことができる。いくつかの態様では、COPDの非ヒト動物モデルを生成する方法は、DQ8.IL-17^{-/-}非ヒト動物（例えば、DQ8.IL-17^{-/-}マウス）を提供し、約6週未満（例えば、約5週未満、約4週未満）にわたって該非ヒト動物をタバコの煙に供することを含むことができる。約6週未満（例えば、約5週未満、約4週未満）にわたって動物をタバコの煙に供することは、任意の適切な方法によって達成することができる。いくつかの態様では、約6週未満にわたって動物をタバコの煙に供することは、1週間につき約5日で、1日あたり約3時間で、約10分ごとに、約2本のタバコからの煙にマウスを曝露することを含むことができる。いくつかの態様では、約6週未満にわたって動物をタバコの煙に供することは、曝露期間の終わりに、約45～約185 ng/mL（例えば、約50～約185 ng/mL、約100～約185 ng/mL、約150～約185 ng/mL、約45～約75 ng/mL、約45～約100 ng/mL、約45～約150 ng/mL、約50～約150 ng/mL、または約75～約125 ng/mL）の血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含むことができる。

【0076】

本発明を以下の例でさらに説明する。これは、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲を限定しない。

【0077】

例示的態様

態様1は、哺乳動物において慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治療するための方法であって、生きてるかまたは死滅させたプレボテラを含む組成物を該哺乳動物に投与すること

を含む、該方法である。

【0078】

態様2は、前記組成物が、生きているプレボテラを含む、態様1の方法である。

【0079】

態様3は、前記組成物が、死滅させたプレボテラを含み、生きているプレボテラを含まない、態様1の方法である。

【0080】

態様4は、前記哺乳動物がヒトである、態様1～3のいずれか1つの方法である。

【0081】

態様5は、前記哺乳動物がげっ歯類である、態様1～3のいずれか1つの方法である。 10

【0082】

態様6は、投与が経口投与を含む、態様1～5のいずれか1つの方法である。

【0083】

態様7は、前記組成物が、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様1～6のいずれか1つの方法である。

【0084】

態様8は、前記組成物が、前記哺乳動物の腸に前記プレボテラを送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様1～7のいずれか1つの方法である。

【0085】

態様9は、投与が呼吸器系への投与を含む、態様1～5のいずれか1つの方法である。 20

【0086】

態様10は、前記組成物が、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与される、態様1～5または9のいずれか1つの方法である。

【0087】

態様11は、前記投与の後に前記COPDの症状の重症度が軽減する、態様1～10のいずれか1つの方法である。

【0088】

態様12は、前記投与の後に前記COPDの前記症状の重症度が約25パーセント超軽減する、態様11の方法である。

【0089】

態様13は、前記投与の後に前記COPDの前記症状の重症度が約50パーセント超軽減する、態様11の方法である。 30

【0090】

態様14は、前記投与の後に前記COPDの前記症状の重症度が約75パーセント超軽減する、態様11の方法である。

【0091】

態様15は、前記投与工程の後に前記哺乳動物の肺コンプライアンスが低下する、態様11～14のいずれか1つの方法である。

【0092】

態様16は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約5%低下する、態様15の方法である。 40

【0093】

態様17は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約10%低下する、態様15の方法である。

【0094】

態様18は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約15%低下する、態様15の方法である。

【0095】

態様19は、前記投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および前記投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することを 50

さらに含む、態様1～18のいずれか1つの方法である。

【0096】

態様20は、前記投与の後に測定した肺機能の前記1種または複数種のパラメータの少なくとも1つが前記投与の前と比較して改善される、態様19の方法である。

【0097】

態様21は、肺機能の前記1種または複数種のパラメータが、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む、態様19～20のいずれか1つの方法である。

【0098】

態様22は、前記投与工程より前に、COPDを有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様1～21のいずれか1つの方法である。

10

【0099】

態様23は、前記投与工程より前に、肺気腫を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様1～22のいずれか1つの方法である。

【0100】

態様24は、前記プレボテラの代表的な細胞がNRRL受託番号B-50329として寄託されている、態様1～23のいずれか1つの方法である。

【0101】

態様25は、前記組成物が、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUのプレボテラを含む、態様1～24のいずれか1つの方法である。

20

【0102】

態様26は、前記組成物が、約 1×10^5 ～約 1×10^{12} CFUのプレボテラを含む、態様1～24のいずれか1つの方法である。

【0103】

態様27は、前記組成物が、約 1×10^8 ～約 1×10^{10} CFUのプレボテラを含む、態様1～24のいずれか1つの方法である。

【0104】

態様28は、前記組成物が、1日あたり1回投与される、態様1～27のいずれか1つの方法である。

【0105】

態様29は、前記組成物が、1日あたり2回投与される、態様1～27のいずれか1つの方法である。

30

【0106】

態様30は、前記組成物が、1日あたり3回投与される、態様1～27のいずれか1つの方法である。

【0107】

態様31は、前記組成物が、少なくとも約4週間にわたって投与される、態様1～30のいずれか1つの方法である。

【0108】

態様32は、前記組成物が、少なくとも約8週間にわたって投与される、態様1～30のいずれか1つの方法である。

40

【0109】

態様33は、前記プレボテラがプレボテラ・ヒスチコラを含む、態様1～32のいずれか1つの方法である。

【0110】

態様34は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の非ヒト哺乳動物モデルであって、該非ヒト哺乳動物モデルの体細胞が1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、該非ヒト哺乳動物モデルの該体細胞が内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠き、タバコの煙に約2～約6週間曝露された場合、該モデルの肺機能が、タバコの煙に曝露されていない比較可能なモデルと比較して低下している、該非ヒト

50

哺乳動物モデルである。

【0111】

態様35は、前記ヒトHLA血清型がDQ8である、態様34の非ヒト哺乳動物モデルである。

【0112】

態様36は、IL-17^{-/-}ノックアウト哺乳動物である、態様34または態様35の非ヒト哺乳動物モデルである。

【0113】

態様37は、げっ歯類である、態様34～36のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0114】

態様38は、マウスである、態様34～37のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0115】

態様39は、約45～約185 ng/mLの血中ニコチンレベルを有する、態様34～38のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0116】

態様40は、約50～約150 ng/mLの血中ニコチンレベルを有する、態様34～39のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0117】

態様41は、COPDの非ヒト動物モデルではない比較可能な哺乳動物と比較して、CXC R3、CXCL10、または両方の発現のレベルが増大している、態様34～40のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0118】

態様42は、COPDの非ヒト動物モデルではない比較可能な哺乳動物と比較して、1種または複数種の線維化関連遺伝子の発現のレベルが低下している、態様34～41のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0119】

態様43は、前記線維化関連遺伝子の少なくとも1つが、コラーゲンa1、フィブロネクチン、およびトランスフォーミング増殖因子ベータからなる群より選択される、態様42の非ヒト哺乳動物モデルである。

【0120】

態様44は、肺機能の前記低下が肺機能の1種または複数種のパラメーターを使用して測定される、態様34～43のいずれか1つの非ヒト哺乳動物モデルである。

【0121】

態様45は、肺機能の前記1種または複数種のパラメーターが、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む、態様44の非ヒト哺乳動物モデルである。

【0122】

態様46は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する非ヒト哺乳動物モデルを作製する方法であって、以下の工程を含む、該方法である：

非ヒト哺乳動物を提供する工程であって、該非ヒト哺乳動物の体細胞が1種または複数種のヒトHLA血清型をコードする核酸を含み、該非ヒト哺乳動物モデルの該体細胞が内在性MHCクラスII分子および内在性IL-17ポリペプチドの発現を欠く、該工程；ならびに該哺乳動物をタバコの煙に約3～約6週間曝露し、それによって、COPDに対する非ヒト動物モデルを作製する工程。

【0123】

態様47は、前記ヒトHLA血清型がDQ8である、態様46の方法である。

【0124】

態様48は、前記哺乳動物がIL-17^{-/-}である、態様46または態様47の方法である。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 5 】

態様49は、前記哺乳動物がげっ歯類である、態様46～48のいずれか1つの方法である。

【 0 1 2 6 】

態様50は、前記哺乳動物がマウスである、態様46～49のいずれか1つの方法である。

【 0 1 2 7 】

態様51は、前記曝露が、1週間につき約5日間で、1日あたり約3時間で、約10分間、前記哺乳動物を約2本のタバコに曝露することを含む、態様46～50のいずれか1つの方法である。

【 0 1 2 8 】

態様52は、前記曝露が、約45～約185 ng/mLの血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含む、態様46～51のいずれか1つの方法である。

【 0 1 2 9 】

態様53は、前記曝露が、約50～約150 ng/mLの血中ニコチンレベルをもたらすのに十分なタバコの煙への曝露を含む、態様46～51のいずれか1つの方法である。

【 0 1 3 0 】

態様54は、前記曝露の後に、前記哺乳動物が、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、CXCR3、CXCL10、または両方の発現のレベルが増大している、態様46～53のいずれか1つの方法である。

【 0 1 3 1 】

態様55は、前記曝露の後に、前記哺乳動物が、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して、1種または複数種の線維化関連遺伝子の発現のレベルが低下している、態様46～54のいずれか1つの方法である。

【 0 1 3 2 】

態様56は、前記線維化関連遺伝子の少なくとも1つが、コラーゲンa1、フィブロネクチン、およびトランスフォーミング増殖因子ベータからなる群より選択される、態様55の方法である。

【 0 1 3 3 】

態様57は、前記曝露の後に、前記哺乳動物の肺機能が、タバコの煙の代わりに空気に曝露された同様の哺乳動物と比較して低下している、態様46～55のいずれか1つの方法である。

【 0 1 3 4 】

態様58は、肺機能の前記低下が肺機能の1種または複数種のパラメーターを使用して測定される、態様57の方法である。

【 0 1 3 5 】

態様59は、肺機能の前記1種または複数種のパラメーターが、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む、態様58の方法である。

【 0 1 3 6 】

態様60は、態様46～59のいずれか1つの方法によって作製される、COPDの非ヒト哺乳動物モデルである。

【 0 1 3 7 】

態様61は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法であって、生きているかまたは死滅させたプレボテラを含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む、該方法である。

【 0 1 3 8 】

態様62は、前記組成物が、生きているプレボテラを含む、態様61の方法である。

【 0 1 3 9 】

態様63は、前記組成物が、死滅させたプレボテラを含み、生きているプレボテラを含まない、態様61の方法である。

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

50

態様64は、前記哺乳動物がヒトである、態様61～63のいずれか1つの方法である。

【0141】

態様65は、前記哺乳動物がげっ歯類である、態様61～63のいずれか1つの方法である。

【0142】

態様66は、投与が経口投与を含む、態様61～65のいずれか1つの方法である。

【0143】

態様67は、前記組成物が、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様61～66のいずれか1つの方法である。

【0144】

態様68は、前記組成物が、前記哺乳動物の腸に前記プレボテラを送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様61～67のいずれか1つの方法である。

【0145】

態様69は、投与が呼吸器系への投与を含む、態様61～65のいずれか1つの方法である。

【0146】

態様70は、前記組成物が、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与される、態様61～65または69のいずれか1つの方法である。

【0147】

態様71は、前記投与の後に前記肺状態の症状の重症度が軽減する、態様61～70のいずれか1つの方法である。

【0148】

態様72は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約25パーセント超軽減する、態様71の方法である。

【0149】

態様73は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約50パーセント超軽減する、態様71の方法である。

【0150】

態様74は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約75パーセント超軽減する、態様71の方法である。

【0151】

態様75は、前記投与工程の後に前記哺乳動物の肺コンプライアンスが低下する、態様71～74のいずれか1つの方法である。

【0152】

態様76は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約5%低下する、態様75の方法である。

【0153】

態様77は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約10%低下する、態様75の方法である。

【0154】

態様78は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約15%低下する、態様75の方法である。

【0155】

態様79は、前記投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および前記投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含む、態様61～78のいずれか1つの方法である。

【0156】

態様80は、前記投与の後に測定した肺機能の前記1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つが前記投与の前と比較して改善される、態様79の方法である。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

態様81は、肺機能の前記1種または複数種のパラメーターが、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む、態様79～80のいずれか1つの方法である。

【 0 1 5 8 】

態様82は、前記投与工程より前に、前記肺状態を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様61～81のいずれか1つの方法である。

【 0 1 5 9 】

態様83は、前記投与工程より前に、肺炎を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様61～82のいずれか1つの方法である。

10

【 0 1 6 0 】

態様84は、前記プレボテラの代表的な細胞がNRRL受託番号B-50329として寄託されている、態様61～83のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 1 】

態様85は、前記組成物が、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUのプレボテラを含む、態様61～84のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 2 】

態様86は、前記組成物が、約 1×10^5 ～約 1×10^{12} CFUのプレボテラを含む、態様61～84のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 3 】

態様87は、前記組成物が、約 1×10^8 ～約 1×10^{10} CFUのプレボテラを含む、態様61～84のいずれか1つの方法である。

20

【 0 1 6 4 】

態様88は、前記組成物が、1日あたり1回投与される、態様61～87のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 5 】

態様89は、前記組成物が、1日あたり2回投与される、態様61～87のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 6 】

態様90は、前記組成物が、1日あたり3回投与される、態様61～87のいずれか1つの方法である。

30

【 0 1 6 7 】

態様91は、前記組成物が、少なくとも約4週間にわたって投与される、態様61～90のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 8 】

態様92は、前記組成物が、少なくとも約8週間にわたって投与される、態様61～90のいずれか1つの方法である。

【 0 1 6 9 】

態様93は、前記プレボテラがプレボテラ・ヒスチコラを含む、態様61～92のいずれか1つの方法である。

40

【 0 1 7 0 】

態様94は、前記肺状態が、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様61～93のいずれか1つの方法である。

【 0 1 7 1 】

態様95は、感染に起因する前記疾患が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様94の方法である。

【 0 1 7 2 】

態様96は、前記ウイルス感染症が、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフル

50

エンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様95の方法である。

【0173】

態様97は、前記細菌感染症が、連鎖球菌感染症、ブドウ球菌感染症、クラミドフィラ感染症、マイコプラズマ感染症、ヘモフィルス感染症、コリネバクテリウム感染症、マイコバクテリウム感染症、レジオネラ感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様95の方法である。

【0174】

態様98は、前記肺状態が肺炎を含む、態様61～93のいずれか1つの方法である。

10

【0175】

態様99は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法であって、生きていますまたは死滅させたプレボテラ・メラニノゲニカを含む組成物を該哺乳動物に投与することを含む、該方法である。

【0176】

態様100は、前記組成物が、生きていますプレボテラ・メラニノゲニカを含む、態様99の方法である。

【0177】

態様101は、前記組成物が、死滅させたプレボテラ・メラニノゲニカを含み、生きていますプレボテラ・メラニノゲニカを含まない、態様99の方法である。

20

【0178】

態様102は、前記哺乳動物がヒトである、態様99～101のいずれか1つの方法である。

【0179】

態様103は、前記哺乳動物がげっ歯類である、態様99～101のいずれか1つの方法である。

【0180】

態様104は、投与が経口投与を含む、態様99～103のいずれか1つの方法である。

【0181】

態様105は、前記組成物が、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様99～104のいずれか1つの方法である。

30

【0182】

態様106は、前記組成物が、前記哺乳動物の腸に前記プレボテラ・メラニノゲニカを送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様99～105のいずれか1つの方法である。

【0183】

態様107は、投与が呼吸器系への投与を含む、態様99～103のいずれか1つの方法である。

【0184】

態様108は、前記組成物が、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与される、態様99～103または107のいずれか1つの方法である。

40

【0185】

態様109は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が軽減する、態様99～108のいずれか1つの方法である。

【0186】

態様110は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約25パーセント超軽減する、態様109の方法である。

【0187】

態様111は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約50パーセント超軽減する、態様109の方法である。

【0188】

50

態様112は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約75パーセント超軽減する、態様109の方法である。

【0189】

態様113は、前記投与工程の後に前記哺乳動物の肺コンプライアンスが低下する、態様109～112のいずれか1つの方法である。

【0190】

態様114は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約5%低下する、態様113の方法である。

【0191】

態様115は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約10%低下する、態様113の方法である。

10

【0192】

態様116は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約15%低下する、態様113の方法である。

【0193】

態様117は、前記投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および前記投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含む、態様99～116のいずれか1つの方法である。

【0194】

態様118は、前記投与の後に測定した肺機能の前記1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つが前記投与の前と比較して改善される、態様117の方法である。

20

【0195】

態様119は、肺機能の前記1種または複数種のパラメーターが、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む、態様117～118のいずれか1つの方法である。

【0196】

態様120は、前記投与工程より前に、前記肺状態を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様99～119のいずれか1つの方法である。

【0197】

態様121は、前記投与工程より前に、肺炎を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様99～120のいずれか1つの方法である。

30

【0198】

態様122は、前記投与工程より前に、COPDを有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様99～121のいずれか1つの方法である。

【0199】

態様123は、前記組成物が、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含む、態様99～122のいずれか1つの方法である。

【0200】

態様124は、前記組成物が、約 1×10^5 ～約 1×10^{12} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含む、態様99～122のいずれか1つの方法である。

40

【0201】

態様125は、前記組成物が、約 1×10^8 ～約 1×10^{10} CFUのプレボテラ・メラニノゲニカを含む、態様99～122のいずれか1つの方法である。

【0202】

態様126は、前記組成物が、1日あたり1回投与される、態様99～125のいずれか1つの方法である。

【0203】

態様127は、前記組成物が、1日あたり2回投与される、態様99～125のいずれか1つの方法である。

【0204】

50

態様128は、前記組成物が、1日あたり3回投与される、態様99～125のいずれか1つの方法である。

【0205】

態様129は、前記組成物が、少なくとも約4週間にわたって投与される、態様99～128のいずれか1つの方法である。

【0206】

態様130は、前記組成物が、少なくとも約6週間にわたって投与される、態様99～128のいずれか1つの方法である。

【0207】

態様131は、前記組成物が、少なくとも約8週間にわたって投与される、態様99～128のいずれか1つの方法である。

【0208】

態様132は、前記肺状態が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様99～131のいずれか1つの方法である。

【0209】

態様133は、感染に起因する前記疾患が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様132の方法である。

【0210】

態様134は、前記ウイルス感染症が、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様133の方法である。

【0211】

態様135は、前記細菌感染症が、連鎖球菌感染症、ブドウ球菌感染症、クラミドフィラ感染症、マイコプラズマ感染症、ヘモフィルス感染症、コリネバクテリウム感染症、マイコバクテリウム感染症、レジオネラ感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様133の方法である。

【0212】

態様136は、前記肺状態が肺炎を含む、態様99～131のいずれか1つの方法である。

【0213】

態様137は、哺乳動物において肺状態を治療するための方法であって、プレボテラ属種の小胞を含む組成物を投与することを含む、該方法である。

【0214】

態様138は、前記哺乳動物がヒトである、態様137の方法である。

【0215】

態様139は、前記哺乳動物がげっ歯類である、態様137の方法である。

【0216】

態様140は、投与が経口投与を含む、態様137の方法である。

【0217】

態様141は、前記組成物が、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様137～140のいずれか1つの方法である。

【0218】

態様142は、前記組成物が、前記哺乳動物の腸に前記プレボテラ属種の前記小胞を送達するように構成される、丸剤、錠剤、またはカプセル剤である、態様137～141のいずれか1つの方法である。

【0219】

態様143は、投与が呼吸器系への投与を含む、態様137～139のいずれか1つの方法である。

10

20

30

40

50

【0220】

態様144は、前記組成物が、鼻噴霧器、吸入器、またはネブライザーを使用して投与される、態様137～139または143のいずれか1つの方法である。

【0221】

態様145は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が軽減する、態様137～144のいずれか1つの方法である。

【0222】

態様146は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約25パーセント超軽減する、態様145の方法である。

【0223】

態様147は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約50パーセント超軽減する、態様145の方法である。

【0224】

態様148は、前記投与の後に前記肺状態の前記症状の重症度が約75パーセント超軽減する、態様145の方法である。

【0225】

態様149は、前記投与工程の後に前記哺乳動物の肺コンプライアンスが低下する、態様145～148のいずれか1つの方法である。

【0226】

態様150は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約5%低下する、態様149の方法である。

【0227】

態様151は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約10%低下する、態様149の方法である。

【0228】

態様152は、前記投与の後の肺コンプライアンスが、前記投与の前と比較して少なくとも約15%低下する、態様149の方法である。

【0229】

態様153は、前記投与の前に肺機能の1種または複数種のパラメーターを測定すること、および前記投与の後に肺機能の同じ1種または複数種のパラメーターを測定することをさらに含む、態様137～152のいずれか1つの方法である。

【0230】

態様154は、前記投与の後に測定した肺機能の前記1種または複数種のパラメーターの少なくとも1つが前記投与の前と比較して改善される、態様153の方法である。

【0231】

態様155は、肺機能の前記1種または複数種のパラメーターが、肺コンプライアンス、肺容量、気道抵抗、弾性、またはこれらの組み合わせを含む、態様153～154のいずれか1つの方法である。

【0232】

態様156は、前記投与工程より前に、前記肺状態を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様137～155のいずれか1つの方法である。

【0233】

態様157は、前記投与工程より前に、肺炎を有するとして前記哺乳動物を特定することを含む、態様137～156のいずれか1つの方法である。

【0234】

態様158は、前記プレボテラ属種の代表的な細胞がNRRL受託番号B-50329として寄託されている、態様137～157のいずれか1つの方法である。

【0235】

態様159は、前記組成物が、1日あたり1回投与される、態様137～158のいずれか1つの方法である。

10

20

30

40

50

【0236】

態様160は、前記組成物が、1日あたり2回投与される、態様137～158のいずれか1つの方法である。

【0237】

態様161は、前記組成物が、1日あたり3回投与される、態様137～158のいずれか1つの方法である。

【0238】

態様162は、前記組成物が、少なくとも約4週間にわたって投与される、態様137～161のいずれか1つの方法である。

【0239】

態様163は、前記組成物が、少なくとも約8週間にわたって投与される、態様137～161のいずれか1つの方法である。

【0240】

態様164は、前記プレボテラ属種がプレボテラ・ヒスチコラを含む、態様137～163のいずれか1つの方法である。

【0241】

態様165は、前記プレボテラ属種がプレボテラ・メラニノゲニカを含む、態様137～164のいずれか1つの方法である。

【0242】

態様166は、前記プレボテラ属種がプレボテラ・ヒスチコラおよびプレボテラ・メラニノゲニカを含む、態様137～165のいずれか1つの方法である。

【0243】

態様167は、前記肺状態が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、肺線維症、サルコイドーシス、感染に起因する疾患、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様137～165のいずれか1つの方法である。

【0244】

態様168は、感染に起因する前記疾患が、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様166の方法である。

【0245】

態様169は、前記ウイルス感染症が、ウイルス性肺炎、ウイルス性気管支炎、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、アデノウイルス感染症、合胞体ウイルス感染症、ライノウイルス感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様167の方法である。

【0246】

態様170は、前記細菌感染症が、連鎖球菌感染症、ブドウ球菌感染症、クラミドフィラ感染症、マイコプラズマ感染症、ヘモフィルス感染症、コリネバクテリウム感染症、マイコバクテリウム感染症、レジオネラ感染症、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、態様167の方法である。

【0247】

態様171は、前記肺状態が肺炎を含む、態様137～165のいずれか1つの方法である。

【実施例】

【0248】

実施例1

COPDと診断されたかまたはその1つまたは複数の症状（例えば、肺気腫）を示すヒトを、生きているP.ヒスチコラを含む組成物で治療する。生きているP.ヒスチコラを含む組成物を、8週間、1日1回、約 1×10^3 ～約 1×10^{14} CFUの用量でヒトに経口投与する。COPDの1つまたは複数の症状の軽減を確認するために、ヒトをモニターする。

【0249】

実施例2

10

20

30

40

50

COPDと診断されたかまたはその1つまたは複数の症状（例えば、肺気腫）を示すヒトを、生きているP.ヒスチコラを含む組成物で治療する。生きているP.ヒスチコラを含む組成物を、8週間、1日1回、約 1×10^3 ~ 約 1×10^{14} CFUの用量でヒトに経鼻投与する。COPDの1つまたは複数の症状の軽減を確認するために、ヒトをモニターする。

【0250】

実施例3

DQ8マウスを使用して、タバコの煙（CS）で誘導される肺気腫のモデルを生成した。4~5週間のCSへの曝露は、IL-17などの炎症誘発性サイトカインを増強することによって肺免疫を変化させ、軽度の肺気腫を誘導した。DQ8.IL-17^{-/-}マウスを使用して、CS誘導性肺気腫におけるIL-17の効果を調べた。4週間のCSへの曝露は、これらのマウスにおいて重度の肺気腫につながり、このことは、防御におけるIL-17の役割を示す。COPDの肺は、微生物叢が変化している可能性があり、ある場合には、プレボテラ属種の選択的欠失をとまなう。これらの結果は、気道の微生物叢は、炎症性サイトカインの分化を指示し、次にこれが炎症細胞の流入およびCOPDを促進することに関与する可能性があることを示す。

10

【0251】

実施例4

肺の病状におけるサイトカインの役割を調べるために、DQ8マウスをCSまたは空気に5週間曝露し、肺の免疫応答を逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（rtPCR）によって決定した（図1）。図1は、CS（赤色バー）または空気（青色のバー）に曝露したマウスの肺におけるmRNA発現のバープロットである。CSに曝露したマウスは、線維化関連遺伝子、Coll a1、フィブロネクチン、およびTGF β の発現の低減をとまなう。喫煙者で公知のもの（例えば、Saetta, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 165:1404-1409 (2002)を参照されたい）と同様に、CXCR3およびCXCL10の増大を示した。

20

【0252】

実施例5

IL-17が欠損したAEo.DQ8マウス（DQ8.IL-17^{-/-}）を生成することによって、肺気腫におけるIL-17の役割を調べた。DQ8およびDQ8.IL-17^{-/-}マウスをCSに4週間曝露した。空気（NS）に曝露されたDQ8マウスを対照として使用した（図2A、2B、および2C）。生きている動物において肺メカニクススキャンを行うことにより肺コンプライアンス（CST）を決定することによって、マウスの肺機能を測定した。3つのマウス群で圧容量（PV）曲線を研究し、データを示されるように編集した（NS DQ8マウス（図2A）、CS DQ8マウス（図2B）、各N=7、およびDQ8.IL-17^{-/-}、CSマウス（図2C）、N=4）。これらの結果は、CSに曝露されたヒト化マウスがCOPDの主要な特色である肺気腫を発症したことを実証する。これらの結果は、IL-17の非存在下で肺コンプライアンスの増大があったので、COPDにおけるIL-17の防御的役割も実証する。図3に示すように、対照の「非喫煙」（NS）DQ8マウスと比べて、CSに曝露されたDQ8およびDQ8.IL-17^{-/-}マウスにおいて統計学的に有意な肺コンプライアンスの増大が観察された。

30

【0253】

いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、COPDにおけるIL-17の役割は、1)代償性機構であるか、または2)ディスポイオシスがIL-17の増加につながることであり、可能性があることであると考えられる。

40

【0254】

DQ8.IL-17^{-/-}モデルは、他のモデルについて報告された16~24週と比較して（例えば、right, J. L., and A. Churg. Expert. Rev. Respir. Med. 4: 723-734. (2010)を参照されたい）、CSの曝露から短い期間後（例えば、約4週間後）にCOPDが発症したという点において他のモデルと異なっていた。さらに、DQ8.IL-17^{-/-}モデルは、ヒトDQ8分子に制限される免疫応答のエフェクターアームを示し、様々な抗原への免疫応答および自己免疫病状においてヒトを模倣した。

【0255】

50

実施例6

実施例5に示すように、肺気腫は、3～4週間のCSの曝露が肺胞破壊および肺気腫をともなう慢性肺炎症につながったモデルである、喫煙DQ8.IL-17^{-/-}マウスで発症した。ユーバイオシス (eubiosis) の生成および肺炎症の軽減を通じた、CSに曝露されたDQ8.IL-17^{-/-}マウスにおける肺気腫のモジュレーションを確認するために、P.ヒスチコラを用いた経口処置を行った。手短に言えば、P.ヒスチコラまたはP.メラニノゲニカを用いたDQ8.IL-17^{-/-}マウスにおけるCS誘導性肺気腫の処置を肺機能の変化の決定と同様に行った。CDの代わりに空気に曝露されたDQ8.IL-17^{-/-}マウスを対照として使用する。静的肺コンプライアンスを使用して、処置したマウスにおける肺機能の改善を測定する。

10

【0256】

実施例7

COPDの患者は、口部、肺、および腸管粘膜において最も豊富な属のうちの一つであるプレボテラ属の存在量が低い。CS誘導性肺気腫が口部粘膜優占ヒト片利共生生物によって治療することができるかどうかを判定する。

【0257】

DQ8.IL-17^{-/-}マウスを2週間毎日CSに曝露し、コホートを無作為に以下の4群に割り当てる：

- 群1-培地処置 (対照)、
- 群2-シャム対照、
- 群3-P.ヒスチコラを用いた経口処置、および
- 群4-P.メラニノゲニカを用いた経口処置。

20

【0258】

実施例5、図2A～2C、および図3に示すように、CSへの曝露の4週間以内に、マウスは肺機能の有意な喪失を示した。2週間の曝露までに、構造的変化が始まると思われた。

【0259】

実施例5に示すように、4週間が、DQ8.IL-17^{-/-}マウスにおいて肺気腫の生理的異常を再現性よくかつ効果的に誘導するのに必要とされる時間であるので、曝露のこの持続期間を選択する。肺機能メカニクスは終末の事象であり、したがって、2週間のCSの曝露後に、細菌培養の生きている細菌 (10^9 CFU/100 μ L) を用いて実験群を隔日で2週間経口的に処置した。4週間の全曝露で、マウスをCSに曝露し続ける。対照の同齢マウスをシャム喫煙させ：タバコの煙チャンパーに隣接するケージ中にこれらのマウスを入れる。肺機能について、約7～10匹のマウスが各群に含まれる。

30

【0260】

長期にわたるCSの曝露は、3R4F Kentucky研究用タバコ (他で記載されるように、5日間/週で、毎日3時間/日で、10分ごとに2本のタバコ (例えば、Kroening, et al., Journal of Immunology, 181:1536-1547 (2008)を参照されたい)) によって生成された調節された濃度のCS吸入をマウスに曝露する喫煙チャンパー (Teague enterprises, CA) 中で行う。このシステムでは、タバコの主流煙および副流煙の混合物にマウスを曝露し、これによって、ヒトの大量喫煙者で達せられるレベル (約45～181 ng/mLの範囲) と類似したマウスの血中ニコチンレベルの生成をもたらす、十分な曝露が可能になる (例えば、Kroening, et al., Journal of Immunology, 181:1536-1547 (2008); およびJarvik, et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 66:553-58 (2000)を参照されたい)。

40

【0261】

マウスを毎日モニターし、隔日で秤量して、マウスの状態を確かめる。

【0262】

肺機能解析は実験の終了時に行う。CS曝露マウスおよび対照マウスの肺機能は、flexiVent (登録商標) システムを使用して行う。これによって、肺コンプライアンス、容量、および気道抵抗の決定が可能になる。呼吸器系の抵抗、コンプライアンス、および弾性

50

のベースライン測定は、単一コンパートメントモデルを使用して、2.5 Hzの正弦波振動を用いて、2秒呼吸を止めている間に行う（例えば、Ewart, S., et al. *J Appl Physiol* (1985) 79: 560-566.を参照されたい）。タバコの煙への4週間の曝露の効果は、4群すべてのマウスを使用して決定する。曝露期間の終わりに、静的肺コンプライアンス、気道および組織の抵抗を自発的換気下で行う。

【0263】

P.ヒスチコラおよびP.メラニノゲニカが肺気腫を抑制することを確認するために、測定を行う。

【0264】

実施例8

CSは肺のマイクロバイオームのディスバイオシスにつながり、これは、局所的免疫応答を変え、炎症誘発性サイトカインを蓄積させる可能性がある。CSに曝露された肺の構造的および分子的变化は、いくつかの相補的（complimentary）ストラテジーを実施することによって解析する。

【0265】

気道および末梢肺の形態学的な変化を決定するために、実施例7で述べられるようにマウスを処置する。4週目の実験の終了時に、マウスを殺す。0.5 mLの10%中性緩衝ホルマリンで肺を膨張させ、これを一晚固定する。固定した肺組織をパラフィン中に包埋し、薄片を作り、ヘマトキシリン-エオジン染色（H&E染色）で染色して、肺気腫の形態的特徴の存在を決定する（例えば、肺胞壁間の拡大および平均線形切片の決定（例えば、Hasleton, P. S. *Pathol Eur* 11: 211-218, (1976)を参照されたい））。マウスあたり4から5本の血管を評価する。手短かに言えば、各血管について、血管周囲の浸潤物の2つの特徴を評価する。周囲スコアは、細胞に取り囲まれた血管周囲のパーセンテージを表す。1のスコアは細胞に取り囲まれた血管周囲が5~20%であることを表し；2のスコアは細胞に取り囲まれた血管が25~45%であることを表し；3のスコアは50~75%を示し；4のスコアは細胞に取り囲まれた血管が75~100%であることを表す。

【0266】

マウスの別のセットでは、片方の肺を-80 で凍結し、rtPCRによってサイトカインおよびケモカインを測定するために後に使用する。

【0267】

前の段落および実施例7の各マウスから片方の肺を殺時に収集し、16Sのシーケンシングを行う（例えば、Chen, J., et al. *Genome Med* 8: 43 (2016)を参照されたい）。試料を凍結し、すべての試料について一緒に16S rRNAのシーケンシングを行う。16SリボソームRNA（rRNA）遺伝子の高頻度可変性V4領域のディープrDNAシーケンシングを使用して、マイクロバイオーム集団の系統型プロファイルを生成する（例えば、Evaluation of 16S rDNA-Based Community Profiling for Human Microbiome Research. *PloS one* 7: e39315 (2012)を参照されたい）。ビーズビータイング工程を用いるMoBio PowerSoil Kitを使用して微生物のDNAを抽出する。Kapa HiFi Hotstart Ready Mixを用いて、50 ng cDNAおよび0.3 μMバーコードプライマーを使用して、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を行う。実施例7と同様にデータを解析して、処置が微生物組成をどのように変化させるかを確認する。

【0268】

実施例9

データ解釈計画

各群に7匹のマウスを用いて、ANOVAを使用する解析によって、肺コンプライアンスの違いを明らかにする。

【0269】

マイクロバイオームの解析：MiSeq Reagent Kit v2（500サイクル）（Illumina Inc.）を使用して、Mayo Genomics FacilityのMiSeqの1レーンで試料をシーケンスし、20M 2×250リードを生成する。前処理した配列ファイルをIM-TORNADO（Jera

10

20

30

40

50

Ido, P., et al. PloS one 9: e114804, 2014.) によって処理し、低品質および不完全な配列を除去する。次いで、後の相関解析で使用される分類単位コール (taxa call) を得るために、リボソームデータベースプロジェクトを通して配列を供給する。パイオインフォマティクスパイプラインは、操作的分類単位 (OTU) の割り当て、それに続く、配列アラインメント、系統樹、多様性の系統のおよび分類単位ベースの解析、およびネットワーク解析、ならびにOTUへのクラスタリングのためのユニフラック (Unifrac) 解析、希薄化曲線の生成、および種豊富推定ACE (存在量ベースのカバレッジ推定量) の計算、およびChao1 (Chao 1推定量) 値を含めた微生物群落解析を可能にする。座標解析は、試料のクラスタリングの試験を可能にする、門 (phylum) レベルでのBray-Curtis距離に基づく。これらの解析に使用されるBray-Curtis距離行列は、DNA配列レベルを含む様々な系統的レベルで計算され、門 (phylum) レベル、門 (division) レベル、属レベル、または属レベルと種レベルの組み合わせでの選択的グループ化でピニングする。Bray-Curtis非類似度を使用して、PHYLIPパッケージを使用してクラスタ解析のための距離行列を計算する。微生物プロファイルをクラスタ化するために使用するBray-Curtis距離解析、座標および統計学的解析は、記載されるように行う (例えば、Chen, J., et al. Genome Med 8: 43, 2016.を参照されたい)。予測プロファイリングおよび他の統計学的解析は、他で記載されるように、R-3.0.2 (R Development Core Teams) で行う (例えば、Chen, J., et al. Genome Med 8: 43, 2016.を参照されたい)。

【0270】

統計的検出力：微生物プロファイルの変化を明らかにするために15匹のマウス/システムを使用する (例えば、Chen, J., et al. Genome Med 8: 43, 2016.を参照されたい)。クラスタリングの統計学的検出力解析は、2群MANOVA方法 (例えば、Cohen, J. 1988. Chapter 10. In Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Assoc Inc. 567.を参照されたい) によって評価する。コホートあたり15匹のマウスは、試料のクラスタリングに関して有意な結果を提供し、処置および未処置マウスの微生物プロファイルに特徴的な変化があるという仮説の試験を可能にする。サイトカイン応答は、ノンパラメトリックなスチューデントのt検定によって解析する。両側P値 < 0.05を統計学的に有意であるとみなす。

【0271】

実施例10

片利共生生物を口腔内に補充し、処置および未処置マウスにおける肺のマイクロバイオームの変化を測定する。片利共生生物の経口補充は、腸管における片利共生生物の存在につながる。CS誘導性処置において違いが観察されない場合、抗生物質バンコマイシン (これは、腸管にのみ影響する) でマウスを処置して、CS誘導性肺気腫に対する腸内微生物叢の影響を確認する。

【0272】

腸管マイクロバイオーム試験のために、処置開始前と処置中止後に糞便試料を収集する。経口補充が腸内微生物叢のみを変化させる場合でさえ、存在する腸肺軸を考慮すれば、処置後の肺免疫応答の違いを確認することができる。

【0273】

実施例11

肺特異的効果のための微生物の経鼻投与は、微生物の経口投与について記載されるように確認する。

【0274】

実施例12

ナイーブDQ8マウスを4週間タバコの煙 (CS) に曝露したか、またはしなかった (N) 。CSに2週間曝露したマウスの2つの群をプレボテラ・ヒスチコラ (PH) またはプレボテラ・メラニノゲニカ (PM) で、隔日で鼻腔内処置した。データは、PHまたはPMで処置されていないマウスについて、肺気腫またはCOPDを示すコンプライアンスの増大をと

もなって肺機能の有意な喪失を示す(図5Aおよび5D)。N対CS、 $P = 0.008$ 。プレボテラ・ヒスチコラまたはプレボテラ・メラニノゲニカで処置した後、マウスは、空気のみで曝露したナイーブDQ8マウス(N)と同様のコンプライアンスを示した(図5B~D)。CS/PH対CS、 $P = 0.004$ 、CS/PM対CS、 $P = 0.006$ 。解析は、Prismソフトウェアおよび独立T検定を使用して行った。

【0275】

肺機能は、Flexiventシステムを使用して、静的肺コンプライアンス(Cst)として測定した。静的肺コンプライアンス、容量および気道抵抗の定量的評価を決定した。静的肺コンプライアンス、気道および組織抵抗は、自発的換気下で測定した。呼吸器系の抵抗、コンプライアンス、および弾性のベースライン測定は、単一コンパートメントモデルを使用して、2.5 Hzの正弦波振動を用いて、2秒呼吸を止めている間に行った。CSへの曝露の4週間以内に、マウスは肺機能の有意な喪失があった。肺機能メカニクスは終末の事象であるので、100マイクロリットルのTSB(嫌気性)細菌培養に懸濁された、生きている細菌(10^9 CFU/100 μ L)プレボテラ・ヒスチコラまたはプレボテラ・メラニノゲニカで、2週間のCSの曝露後のマウスを隔日で2週間鼻腔内処置した。

【0276】

タバコの煙の曝露：長期にわたるCSの曝露は、3R4F Kentucky研究用タバコ(5日間/週で、毎日3時間/日で、10分ごとに2本のタバコ)によって生成される調節された濃度のCS吸入へのマウスの曝露を可能にする喫煙チャンパー(Teague enterprises, CA,)中で行った。このシステムでは、タバコの主流煙および副流煙の混合物にマウスを曝露し、ヒトの大量喫煙者で達せられるレベル(45~181 ng/mLの範囲)と類似したマウスの血中ニコチンレベルの生成をもたらす、十分な曝露が可能になる。

【0277】

実施例13

ナイーブDQ8.IL-17^{-/-}マウスをタバコの煙(CS)に4週間曝露したか、またはしなかった(NS)。CSに2週間曝露したマウスの2つの群をプレボテラ・ヒスチコラ(PH)またはプレボテラ・メラニノゲニカ(PM)で、隔日で鼻腔内処置した。図6のデータは、CSへの曝露がないDQ8.IL-17^{-/-}ナイーブマウスは、ナイーブDQ8マウス(図5Aに示される)と比較して、肺機能の有意な喪失があることを示した($P = 0.048$)。CSへの曝露後、DQ8.IL-17^{-/-}マウスにおける肺機能の喪失が観察されたが、これはナイーブマウスと比較して有意でなく、このことは、肺機能を維持するためにIL-17が必須であることを示唆する。CSに曝露したDQ8.IL-17^{-/-}マウスを、実施例12と同様にプレボテラ・ヒスチコラまたはプレボテラ・メラニノゲニカで処置した。処置後、マウスは、空気のみで曝露したナイーブDQ8.IL-17^{-/-}マウス(N)のものと同様のコンプライアンスを示した。CS/PH対CS、 $P = 0.03$ 、CS/PM対CS、 $P = 0.02$ 。処置したDQ8.IL-17^{-/-}マウスは処置したDQ8マウスと同様の機能を示し、このことは、プレボテラ属種が、IL-17欠損により失われた機能を回復することができることを示唆する。

【0278】

実施例14

プレボテラ・ヒスチコラおよびプレボテラ・メラニノゲニカに由来するOMVを使用して、これらの小胞がCOPDを有するマウスの肺機能を改善することができるかどうかを判定した。Pメラニノゲニカに由来するOMVは有意な改善を示し(CS対CS/PM OMV、 $P = 0.02$)、一方で、Pヒスチコラに由来するOMVで処置したものは可変性応答を示し、いくつかのマウスは肺機能の回復を示したが、別のマウスは回復を示さなかった(図7)。これらのデータは、プレボテラのOMV中のある特定のタンパク質がCOPDの肺機能を回復することができる可能性があることを示唆する。

【0279】

OMVは、PヒスチコラおよびPメラニノゲニカのインピトロプロス培養から超遠心分離方法を使用して精製した(Yang D., et al. *Immunity*. 2019;50(3):692-706.e7. doi:10.1016/j.immuni.2019.02.001)。手短に言えば、トリブチックソイプロ

10

20

30

40

50

ス (TSB) を使用して嫌気性条件で増殖させた細菌を10,000 g (4) で15分間遠心分離に供して、細菌を含まない上清を収集した。収集した上清を400,000 gで1.5時間 (4) の超遠心分離にかけた。超遠心分離後に、上清を除去して、ペレット化したOMVを得た。OMVのペレットをリン酸緩衝食塩水 (PBS) に懸濁した。調製したOMV懸濁液の一部をTSB-血液寒天プレートにプレーティングして、細菌の混入を検査した。

【0280】

全タンパク質を定量化する (Pierce BCA Protein Assay Kit - Thermo Fisher Scientific) ことによって、精製したOMVを生化学的に特性評価して、OMVおよび全LPSの純度を明らかにした。CSに曝露したDQ8マウスを100 mg (OMVリポ多糖 (LPS)) / マウスで鼻腔内処置した。

10

【0281】

実施例15

ナイーブDQ8マウスをタバコの煙に2週間曝露した。マウスを2つの群にグループ化し、1つの群をP.ヒスチコラ (PH) の鼻腔内投与で2週間処置し、かつタバコの煙に曝露し、一方で、もう1つの群は対照であり、CSに曝露しただけであった。*はCS対CS/PHのP値を示す。各群N=6。

【0282】

市販のキットを使用して、rtPCRによってmRNA転写物を測定した (図8A~E)。P.ヒスチコラで処置したマウスは、炎症誘発性サイトカインのより低い発現を示した。さらに、共刺激CTLA-4はT細胞で低減した。IL-13は、B細胞の活性化および増殖ならびに抗体の産生を誘導することが公知である。IL-23はTH17サイトカインであり、TH17応答の維持に関与することが公知である。IL-1bとIL-23の両方ともCOPD患者の肺で増加し、炎症を引き起こす。TNF-aは、細胞毒性、血管新生、増殖抑制、炎症、および免疫調節に関与する多面的なサイトカインである。TNF-a阻害剤は重度のCOPDにおいて有効性を示し、これは、入院の低下につながった。これらのデータは、P.ヒスチコラ処置を受けているCOPDを有するマウスは処置されていないものよりも炎症が少ないことを示唆する。

20

【0283】

実施例16

CSに曝露し、P.ヒスチコラで処置したDQ8ナイーブマウスは、いくつかのサイトカイン転写産物のレベルがナイーブマウスのレベルに達することを示した。IL-1Bは、ナイーブマウスとP.ヒスチコラ処置マウスの間でいかなる違いも示さなかった (図9A)。同様に、処置したマウスは、ナイーブマウスと同様のCTLA発現レベルを回復することを示した (図9B)。

30

【0284】

試験したすべてのサイトカインの発現は、P.ヒスチコラ処置マウスとナイーブマウスの間で違いを示さず、このことは、P.ヒスチコラ処置がCSに曝露したマウスの肺の免疫状態を正常化することを示唆する。

【0285】

実施例17

P.ヒスチコラを用いた処置は、CSナイーブDQ8マウスと比較して、CSに曝露したナイーブDQ8マウスにおいて炎症誘発性サイトカインのレベルを低減させた (図10Aおよび10B)。しかし、違いは有意でなく、このことは、これが、免疫抑制を引き起こすことなく炎症を軽減させることを示唆する。したがって、そのような処置は感染症と闘うことができなくなることはない。

40

【0286】

実施例18

DQ8マウスをCSに2週間曝露し、N=4で4週間、II型コラーゲン (CII) で免疫化した。2匹のマウスは、ポルフィロモナス・ジンジバリスで、隔日で2週間鼻腔内処置し、一方で、2匹のマウスはいかなる処置も受けなかった。4週間後に肺コンプライアンスを解

50

析した。有意差は観察されなかった（図11）。

【0287】

実施例19

ポルフィロモナス・ジンジバリスで処置したさらなる群：群5を使用して、実施例7の実験を繰り返す。P.ヒスチコラおよびP.メラノゲニカは肺気腫を抑制するが、ポルフィロモナス・ジンジバリスは効果がないことを確認するために、肺機能測定を行う。

【0288】

実施例20

肺炎と診断されたかまたはその1つもしくは複数の症状（例えば、肺気腫）を示すヒトを生きているP.ヒスチコラを含む組成物で治療する。生きているP.ヒスチコラを含む組成物を、8週間、1日1回、約 1×10^3 ~ 約 1×10^{14} CFUの用量でヒトに経口投与する。肺炎の1つまたは複数の症状の軽減を確認するために、ヒトをモニターする。

【0289】

実施例21

肺炎と診断されたかまたはその1つもしくは複数の症状（例えば、肺気腫）を示すヒトを生きているP.ヒスチコラを含む組成物で治療する。生きているP.ヒスチコラを含む組成物を、8週間、1日1回、約 1×10^3 ~ 約 1×10^{14} CFUの用量でヒトに経鼻投与する。肺炎の1つまたは複数の症状の軽減を確認するために、ヒトをモニターする。

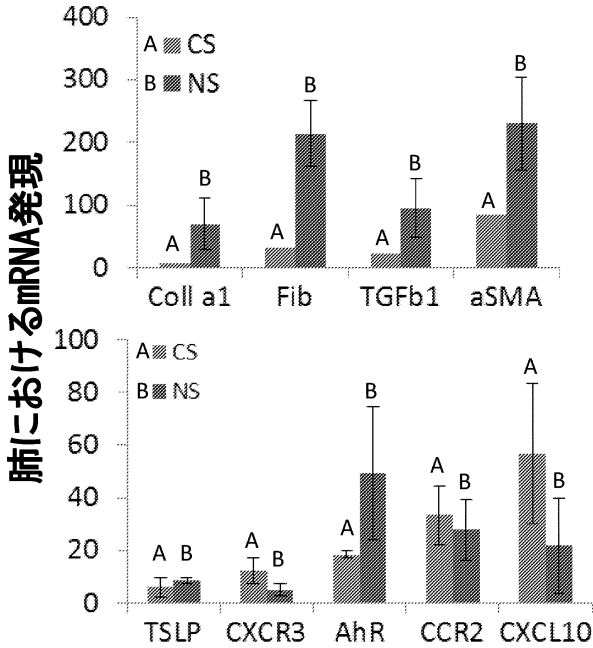
【0290】

他の態様

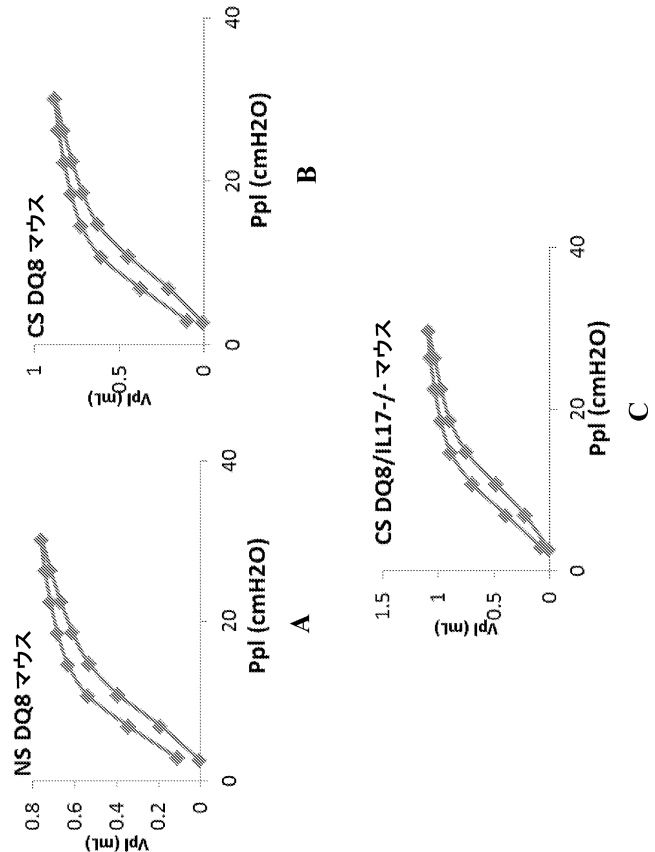
本発明をその詳細な説明とともに説明してきたが、前述の説明は、添付の特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の範囲を例示することが意図され、限定することは意図されないことを理解されたい。他の局面、利点、および改変は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

【図面】

【図1】



【図2】



10

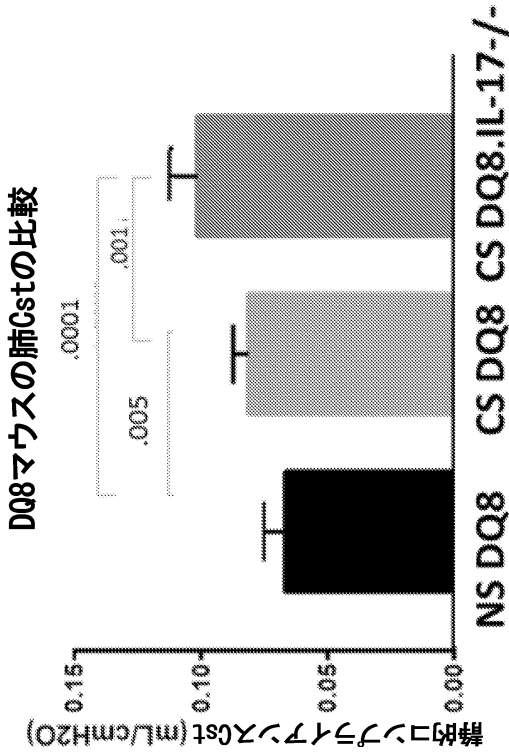
20

30

40

50

【 図 3 】



EUJ1.6662.1. プレボテラ・ヒスチコラ系種n12-20の16SリボソームRNA遺伝子の部分配列

長さ=1453

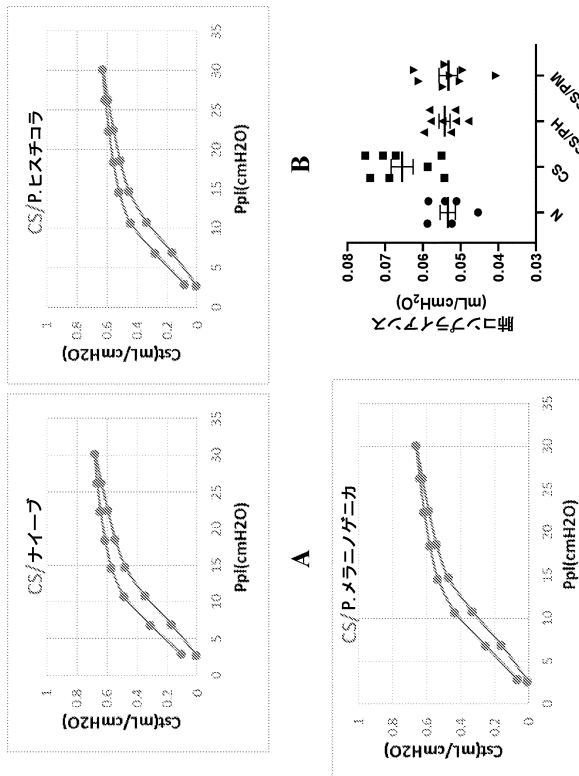
スコア = 850 bits (460), 期待値 = 0.0
同一性 = 464/466 (99%), キャップ = 1/466 (0%)
種=ブラス/ブラス

SEQ ID NO: 1 Query	1	GGCTTACACATGCAAGTGGAGGGGAACCGGCA	TTAAGTGCCTGCACCTTTTGGACGTGG	59
SEQ ID NO: 2 Sbjct	18	GGCTTAAACACATGCAAGTGGAGGGGAACCGGCA	TTAAGTGCCTGCACCTTTTGGACGTGG	77
SEQ ID NO: 1 Query	60	ACCGGGGACACGGGTGAGTAAACGGGTATCCA	AGCTTCCCATGACTAAGGGATTAACCTGGCG	119
SEQ ID NO: 2 Sbjct	78	ACCGGGGACACGGGTGAGTAAACGGGTATCCA	AGCTTCCCATGACTAAGGGATTAACCTGGCG	137
SEQ ID NO: 1 Query	120	AAAGGCAGACTAATACCTTATGGTCTTCCACT	GACGGCATCAGATGTGAGTAAAGATTTA	179
SEQ ID NO: 2 Sbjct	138	AAAGGCAGACTAATACCTTATGGTCTTCCACT	GACGGCATCAGATGTGAGTAAAGATTTA	197
SEQ ID NO: 1 Query	180	TCGGTATGGATGGGATGGGCTCTGATTAGCTT	GTGGGGGTAACGGCCACCAAGGC	239
SEQ ID NO: 2 Sbjct	198	TCGGTATGGATGGGATGGGCTCTGATTAGCTT	GTGGGGGTAACGGCCACCAAGGC	257
SEQ ID NO: 1 Query	240	AACGATCAGTAGGGTTCTGAGAGGAAGGTC	CCCCACATTTGGAACCTGAGACACCGTCCAA	299
SEQ ID NO: 2 Sbjct	258	AACGATCAGTAGGGTTCTGAGAGGAAGGTC	CCCCACATTTGGAACCTGAGACACCGTCCAA	317
SEQ ID NO: 1 Query	300	ACTCTACGGGAGGACAGTAGGAATATTGGT	CAATGGGCGAGAGCCTGAACACGCCA	359
SEQ ID NO: 2 Sbjct	318	ACTCTACGGGAGGACAGTAGGAATATTGGT	CAATGGGCGAGAGCCTGAACACGCCA	377
SEQ ID NO: 1 Query	360	AGTAGGTGCAGGATGACGGCCTATGGGTTG	TAAACTGTTTGTATGGGATTAAGTC	419
SEQ ID NO: 2 Sbjct	378	AGTAGGTGCAGGATGACGGCCTATGGGTTG	TAAACTGTTTGTATGGGATTAAGTC	437
SEQ ID NO: 1 Query	420	ANTCAGGTGTGATTTGTCAGGTACCATACG	ATTAAGACCCGGCT	465
SEQ ID NO: 2 Sbjct	438	AGTCAGGTGTGATTTGTCAGGTACCATACG	ATTAAGACCCGGCT	483

10

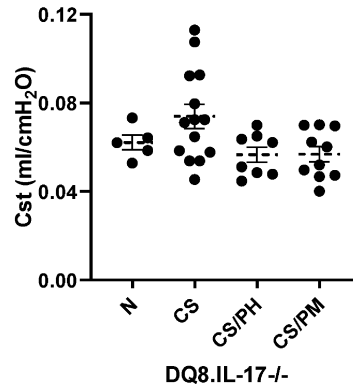
20

【 図 5 】



【 図 6 】

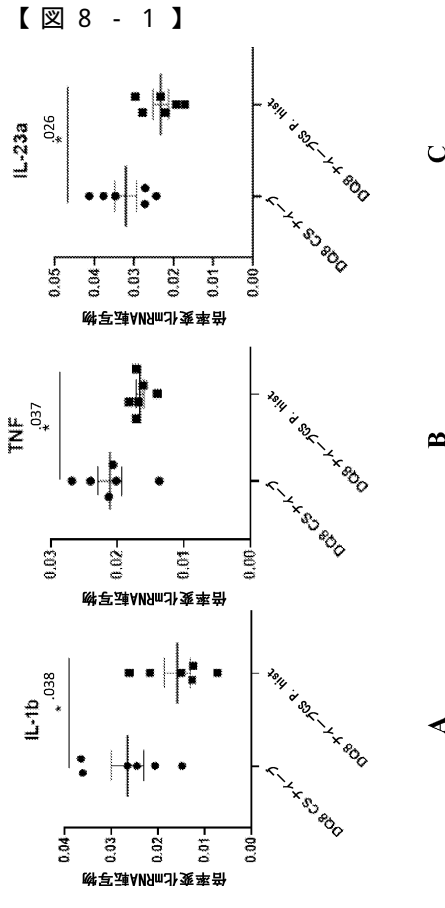
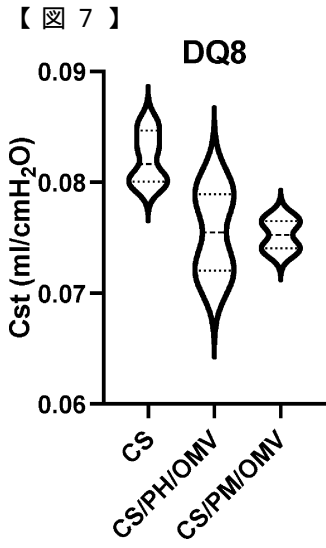
プレボテラで処置したDQ8/IL-17-/-CS曝露マウスの肺機能



30

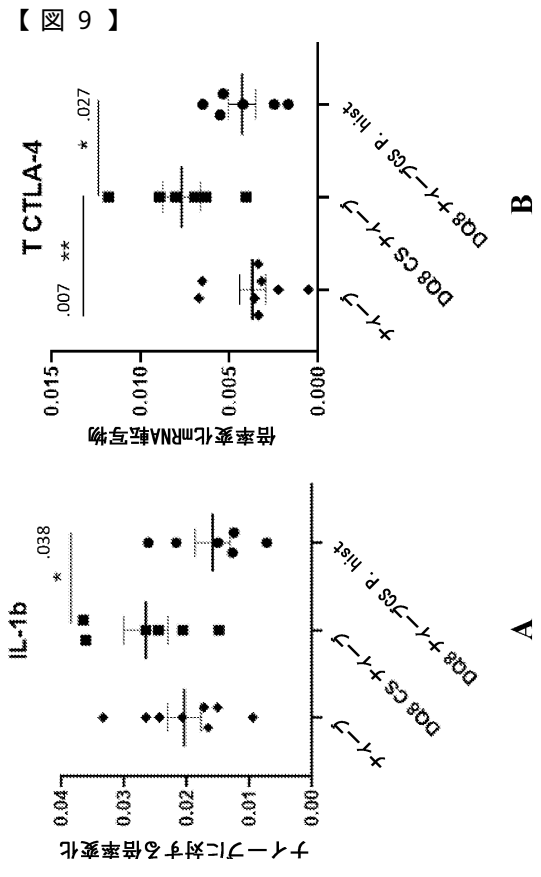
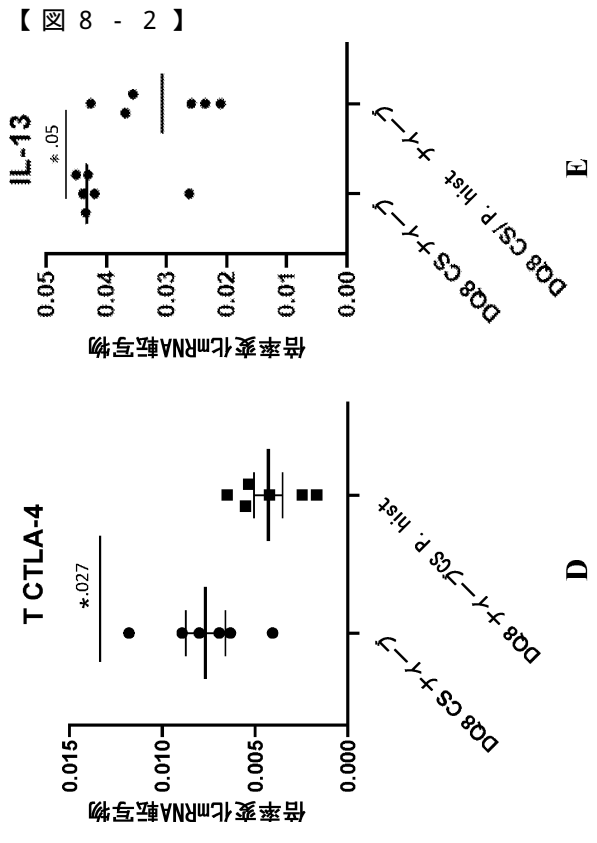
40

50



10

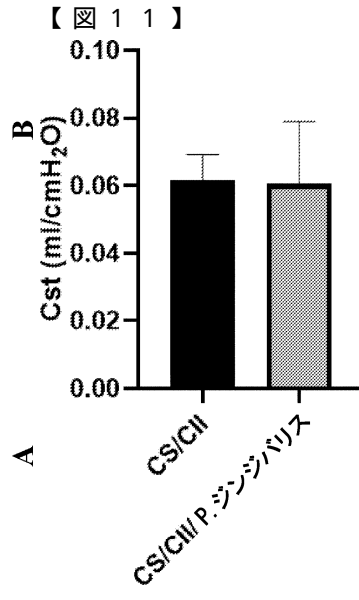
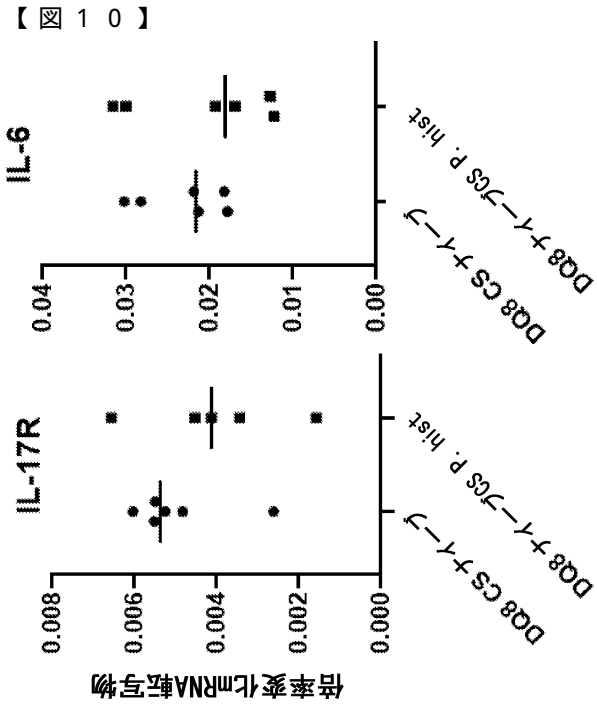
20



30

40

50



10

20

30

40

50

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和 4 年 2 月 1 8 日 (2 0 2 2 . 2 . 1 8)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 配列表

【 補正方法 】 追加

【 補正の内容 】

【 配列表 】

2022537178000001.app

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/038084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(B) - A61P 9/00; A61P 13/12; A61P 17/06; A61P 19/02; A61P 29/00; A61P 37/02 (2020.01)
 CPC - A61P 1/16; A61P 3/10; A61P 9/00; A61P 11/00; A61P 13/12; A61P 17/06 (2020.08)

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/051381 A1 (EVELO BIOSCIENCES, INC) 14 March 2019 (14.03.2019) entire document	1-5, 12-14, 18-21, 25-27
Y	KURIMOTO et al. "IL-17A is Essential to the Development of Elastase-Induced Pulmonary Inflammation and Emphysema in Mice," Respiratory Research, 20 January 2013 (20.01.2013), Vol. 14, No. 5, Pgs. 1-10. entire document	8-11
Y	VASSALO et al. "Cellular and Humoral Immunity in Arthritis are Profoundly Influenced by the Interaction Between Cigarette Smoke Effects and Host HLA-DR and DQ Genes," Clinical Immunology, 14 February 2014 (14.02.2014), Vol. 152, Iss. 1-2, Pgs. 25-35. entire document	8-11
Y	US 5,965,787 A (LUTHRA et al) 12 October 1999 (12.10.1999) entire document	11
A	US 2004/0126372 A1 (BANERJEE et al) 01 July 2004 (01.07.2004) entire document	1-5, 8-14, 18-21, 25-27
A	US 2018/0249688 A1 (REVIVICOR, INC) 06 September 2018 (06.09.2018) entire document	1-5, 8-14, 18-21, 25-27
P, A	WO 2020/109620 A2 (OSPEDALE SAN RAFFAELE SRL) 04 June 2020 (04.06.2020) entire document	1-5, 8-14, 18-21, 25-27
P, A	US 10,465,224 B2 (TANEJA) 05 November 2019 (05.11.2019) entire document	1-5, 8-14, 18-21, 25-27

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
19 August 2020

Date of mailing of the international search report
10 SEP 2020

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
Blaine R. Copenheaver
Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/038084

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.: 6, 7, 15-17, 22-24, 28-30
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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:

- 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.:

20

30

- 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.

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04		
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10		
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16		
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14		
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20		
A 2 3 L	33/135 (2016.01)	A 2 3 L	33/135		Z N A
C 1 2 N	1/20 (2006.01)	C 1 2 N	1/20		E
A 0 1 K	67/027 (2006.01)	A 0 1 K	67/027		
C 1 2 N	15/90 (2006.01)	C 1 2 N	15/90	1 0 4 Z	
C 1 2 N	15/12 (2006.01)	C 1 2 N	15/90		Z
C 1 2 N	15/24 (2006.01)	C 1 2 N	15/12		
		C 1 2 N	15/24		

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

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 タネハ ヴィーナ

アメリカ合衆国 5 5 9 0 1 - 3 4 2 4 ミネソタ州 ロチェスター コーンウォール ドライブ ノ
ースウェスト 4 5 2 9

F ターム (参考) 4B018 MD85 ME14

4B065 AA01X BD13 CA41 CA44

4C087 AA01 AA02 BC31 NA14 ZA59 ZB31 ZB33 ZB35

【要約の続き】

