

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年6月3日(03.06.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/106952 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 35/74 (2015.01) A61K 35/747 (2015.01)
A61K 35/741 (2015.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61K 35/742 (2015.01) C12N 1/20 (2006.01)
A61K 35/744 (2015.01) C12N 15/11 (2006.01)
A61K 35/745 (2015.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/043883

(22) 国際出願日: 2020年11月25日(25.11.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-213436 2019年11月26日(26.11.2019) JP

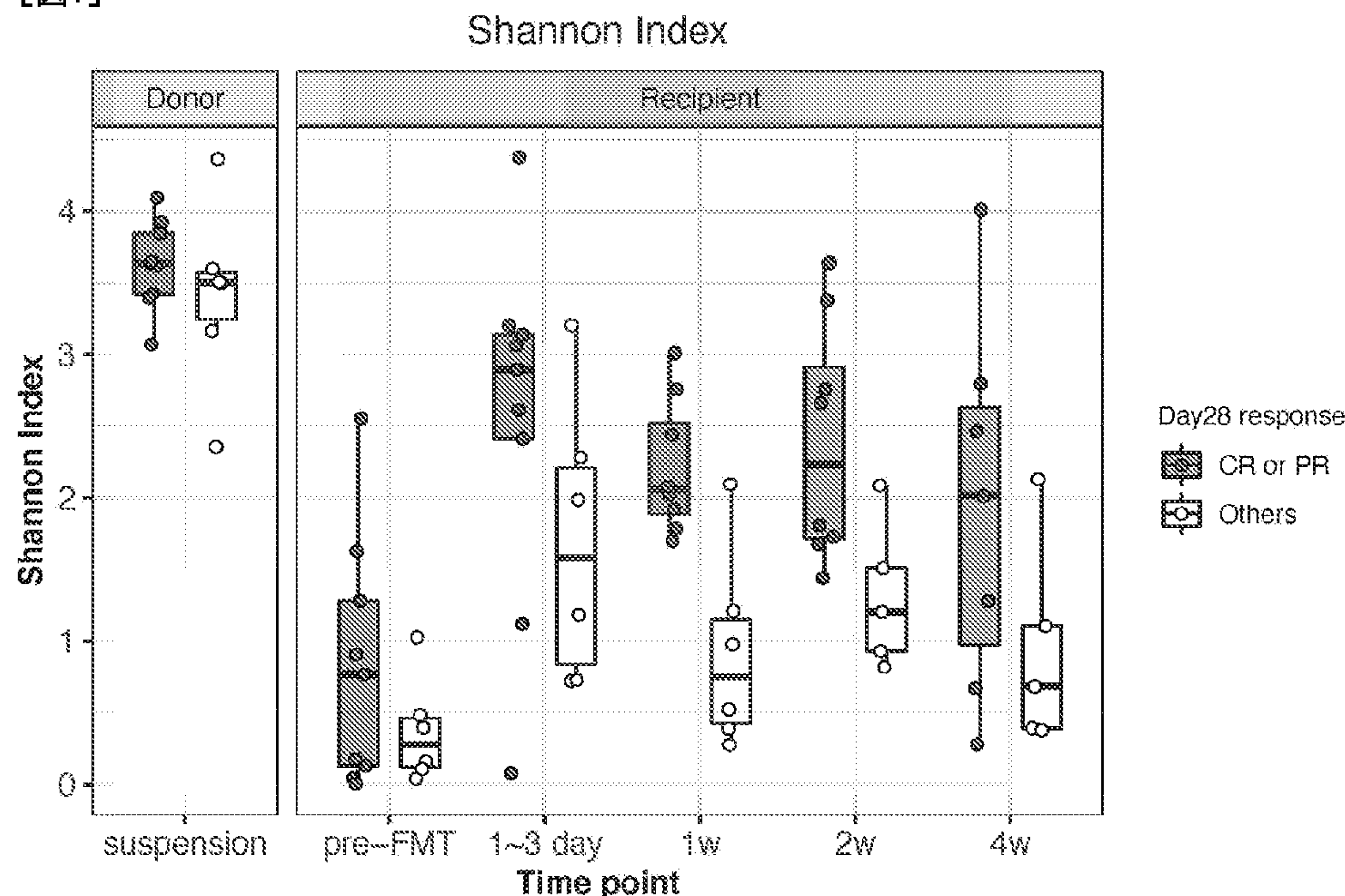
(71) 出願人: 東京都 (TOKYO METROPOLITAN GOVERNMENT) [JP/JP]; 〒1638001 東京都新宿区西新宿2丁目8番1号 Tokyo (JP). 学校法人慶應義塾(KEIO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目15番45号 Tokyo (JP). JSR株式会社(JSR CORPORATION) [JP/JP]; 〒1058640 東京都港区東新橋一丁目9番2号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 垣花 和彦(KAKIHANA Kazuhiko); 〒1138677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号 東京都立駒込病院内 Tokyo (JP). 稲本 恭子(INAMOTO Kyoko); 〒1138677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号 東京都立駒込病院内 Tokyo (JP). 本田 賢也(HONDA Kenya); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35番

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC COMPOSITION FOR GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

(54) 発明の名称: 移植片対宿主病に対する予防又は治療用組成物

[図1]



(57) Abstract: [Problem] To provide a prophylactic or therapeutic composition for graft-versus-host disease (GVHD). [Solution] A prophylactic or therapeutic composition for GVHD that contains: bacteria belonging to any genus selected from the group consisting of Blautia, Clostridium, unclassified Clostridiales, Actinomyces, Parabacteroides, Lachnospiraceae, Roseburia, Ruminococcus, unclassified Firmicutes, Dorea, Phascolarctobacterium, Sutterella, Megamonas, Collinsella, Eubacterium, Coprococcus, and the like; or a

地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 竹下
梢(TAKESHITA Kozue); 〒1608582 東京都新宿
区信濃町 3 5 番地 慶應義塾大学 医学部内
Tokyo (JP). 切通 優子(KIRIDOOSHI Yuuko);
〒1058640 東京都港区東新橋一丁目 9 番 2
号 J S R株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小 林 浩, 外 (KOBAYASHI Hiroshi et
al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目
8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・
片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4. 17に規定する申立て :

— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関
する申立て (規則4. 17(v))

添付公開書類 :

— 国際調査報告 (条約第21条(3))
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則5. 2(a))

combination of said genera.

(57) 要約 : 【課題】移植片対宿主病 (GVHD) に対する予防又は治療用組成物の提供。【解決手段】ブ
ラウチア属、クロストリジウム属、unclassified Clostridiales、アクチノマ
イセス属、パラバクテロイデス属、ラクノクロストリジウム属、バクテロイデス属、フェカリバクテリウ
ム属、unclassified Lachnospiraceae、ロセブリア属、ルミノコッカス属、
unclassified Firmicutes、ドレア属、ファスコラクトバクテリウム属、サテレ
ラ属、メガモナス属、コリンセラ属、ユーバクテリム属、及びコプロコッカス属等からなる群から選ばれ
るいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、GVHDの予防又は治療用組成物。

明 細 書

発明の名称：移植片対宿主病に対する予防又は治療用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、細菌叢を含む組成物、特に移植片対宿主病（GVHD）に対する予防又は治療用組成物に関する。

背景技術

[0002] 同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）は種々の血液疾患の根治的治療法として広く実施されるが、allo-HSCTに伴う急性GVHDは、再発・感染と並ぶ重要な合併症の一つである。このGVHDの初期治療（一次治療）として使用される薬剤は副腎皮質ステロイドホルモン（ステロイド）であるが、効果を認めるのは約半数であり（Blood, 2007; 109（10）：4119－4126,（非特許文献1））、確立された二次治療は存在しない。

[0003] 腸内細菌やこれらの代謝物が、腸管の炎症抑制や免疫調整に重要な役割を果たしていることは広く知られているところであるが、近年、糞便細菌叢移植法（fecal microbiota transplantation：FMT）のallo-HSCT後のGVHDへの適用の可能性が示唆されている（Blood, 2014; 124（7）：1174－1182,（非特許文献2））。そして、FMTに関して、特表2013－537531号公報（特許文献1）、特表2016－501852号公報（特許文献2）、特許第6408092号に記載の発明が知られている。

しかしながら、GVHDとFMTとの関連性は明確ではない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2013－537531号公報

特許文献2：特表2016－501852号公報

特許文献3：特許第6408092号

非特許文献

[0005] 非特許文献1: Blood. 2007; 109 (10) : 4119-4126.

非特許文献2: Blood. 2014; 124 (7) : 1174-1182.

非特許文献3: Bone Marrow Transplantation 1995; 15, 825-828.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、特に腸管急性GVHDに対する予防又は治療用組成物を目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、糞便由来の細菌叢を含む組成物を移植することにより、GVHDを予防又は治療することに成功し、糞便由来の細菌叢に含まれるGVHDの予防又は治療に有効な菌を特定することにより、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は以下の通りである。

(1)

ブラウチア (Blautia) 属、

クロストリジウム (Clostridium) 属、

unclassified Clostridiales、

アクチノマイセス (Actinomyces) 属、

パラバクテロイデス (Parabacteroides) 属、

ラクノクロストリジウム (Lachnoclostridium) 属、

バクテロイデス (Bacteroides) 属、

フェカリバクテリウム (Faecalibacterium) 属、

unclassified Lachnospiraceae、

ロセブリア (Roseburia) 属、

ルミノコッカス (Ruminococcus) 属、
unclassified Firmicutes、
ドレア (Dorea) 属、
ファスコラークトバクテリウム (Phascolarctobacterium) 属、
サテレラ (Sutterella) 属、
メガモナス (Megamonas) 属、
コリンセラ (Collinsella) 属、
ユーバクテリム (Eubacterium) 属、
コプロコッカス (Coprococcus) 属、
シャーリア (Schaalia) 属、
アリスティペス (Alistipes) 属、
ビフィドバクテリウム (Bifidobacterium) 属、
ラクトバチルス (Lactobacillus) 属、
ヴェイロネラ (Veillonella) 属、
アナエロスティペス (Anaerostipes) 属、
ビロフィラ (Bilophila) 属、
ブチリシコッカス (Butyrivicoccus) 属、
バルネシエラ (Barnesiella) 属、
フシカテニバクター (Fusicatenibacter) 属、
フラボニフラクター (Flavonifractor) 属、
unclassified Ruminococcaceae、
unclassified Clostridiaceae、
フェカリカテナ (Faecalicatena) 属、
プレボテラ (Prevotella) 属、
メガスファエラ (Megasphaera) 属、
ロビンソニエラ (Robinsoniella) 属、
フェカリタレア (Faecalitalea) 属、

ラクノスピラ (L a c h n o s p i r a) 属、及び
ロンボウツィア (R o m b o u t s i a) 属
からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、GVHDの予防又は治療用組成物。

(2)

ブラウチア属、
クロストリジウム属、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、
アクチノマイセス属、
パラバクテロイデス属、
ラクノクロストリジウム属、
バクテロイデス属、
フェカリバクテリウム属、
u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、
ロセブリア属、
ルミノコッカス属、
u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、
ドレア属、
ファスコラクトバクテリウム属、
サテラ属、
メガモナス属、
コリンセラ属、
ユーバクテリム属、及び
コプロコッカス属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、(1)に記載の組成物。

(3)

ブラウチア属、

クロストリジウム属、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、
アクチノマイセス属、
パラバクテロイデス属、
ラクノクロストリジウム属、
バクテロイデス属、
u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、
ロセブリア属、
ルミノコッカス属、
ファスコラクトバクテリウム属、
フェカリバクテリウム属、
シャーリア属、
アリスティペス属、
ビフィドバクテリウム属、
ラクトバチルス属、
ヴェイロネラ属、
ドレア属、
u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、
アナエロスティペス属、
コリンセラ属、
ブチリシコッカス属、
バルネシエラ属、及び
フシカテニバクター属
からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（１）に記載の組成物。

（４）
ブラウチア属、
クロストリジウム属、

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、

アクチノマイセス属、

パラバクテロイデス属、

ラクノクロストリジウム属、及び

バクテロイデス属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、(3)に記載の組成物。

(5)

フェカリバクテリウム属、

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、

u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、

ロセブリア属、

ルミノコッカス属、

u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、

ドレア属、

ファスコラクトバクテリウム属、

サテレラ属、

バクテロイデス属、

ブラウチア属、

パラバクテロイデス属、

メガモナス属、

コリンセラ属、

ユーバクテリウム属、

コプロコッカス属、

アナエロスティペス属、

ビロフィラ属、

フラボニフラクター属、

u n c l a s s i f i e d R u m i n o c o c c a c e a e、

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a c e a e、

ブチリシコッカス属、

フェカリカテナ属、

プレボテラ属、

クロストリジウム属、

ラクノクロストリジウム属、

アリスティペス属、

メガスファエラ属、

ロビンソニエラ属、

フシカテニバクター属、

バルネシエラ属、

フェカリタレア属、

ラクノスピラ属、及び

ロンボウツィア属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（１）に記載の組成物。

（６）

フェカリバクテリウム属、

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、

u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、

ロセブリア属、

ルミノコッカス属、

u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、

ドレア属、

ファスコラクトバクテリウム属、

サテレラ属、

バクテロイデス属、

ブラウチア属、

パラバクテロイデス属、
メガモナス属、
コリンセラ属、
ユーバクテリム属、及び
コプロコッカス属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（５）に記載の組成物。

（７）

配列番号１～１２０に示されるいずれかの塩基配列と９４％以上の相同性を有する塩基配列からなるＤＮＡを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、ＧＶＨＤの予防または治療用組成物。

（８）

配列番号１２１～１５２に示されるいずれかの塩基配列と９４％以上の相同性を有する塩基配列からなるＤＮＡを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（７）に記載の組成物。

（９）

配列番号１５３～１９８に示されるいずれかの塩基配列と９４％以上の相同性を有する塩基配列からなるＤＮＡを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（７）に記載の組成物。

（１０）

配列番号１９９～２０１に示されるいずれかの塩基配列と９４％以上の相同性を有する塩基配列からなるＤＮＡを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（９）に記載の組成物。

（１１）

配列番号２０２～３１２に示されるいずれかの塩基配列と９４％以上の相同性を有する塩基配列からなるＤＮＡを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、（７）に記載の組成物。

（１２）

配列番号 313～344 に示されるいずれかの塩基配列と 94 %以上の相同性を有する塩基配列からなる DNA を含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、(11) に記載の組成物。

(13)

細菌が、

Bacteroides vulgatus、
Bacteroides stercoris、
Bacteroides uniformis、
Blautia wexlerae、
Bacteroides sp. AR29、
Dorea longicatena、
Phascolarctobacterium faecium、
Blautia massiliensis、
Ruminococcus sp. K-1、
Bacteroides ovatus、
Faecalibacterium prausnitzii、
Megamonas funiformis、
Bifidobacterium adolescentis、
[*Ruminococcus*] *torques*、
Collinsella aerofaciens、
Parabacteroides merdae、
butyrate-producing bacterium M104 /
1、
Bifidobacterium faecale、
Clostridium sp. 826、
Bacteroides coprocola、
Roseburia faecis、
Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18

k 1、
Clostridium sp. AT4、
Lactobacillus rogosaе、
butyrate-producing bacterium A2-20
7、
Roseburia sp. 1120、
Bacteroides dorei、
Bifidobacterium pseudocatenulatum、
Megasphaera massiliensis、
Bacteroides massiliensis、
Anaerostipes hadrus、
Alistipes putredinis、
Parabacteroides sp. D25、
Roseburia inulinivorans、
Bilophila sp. 4_1_30、
Flavonifractor plautii、
Eubacterium ventriosum、
Clostridiales bacterium 80/3、
Butyricicoccus faecihominis、
Bacteroides cellulosilyticus、
Coproccoccus catus、
Parabacteroides johnsonii、
Lachnospiraceae bacterium DJF_RP14
、
[Ruminococcus] gnavus、
Bifidobacterium longum、
Bacteroides xylanisolvens、
Prevotella stercorea、

Bacteroides plebeius,
Firmicutes bacterium DJF_VR50,
Sutterella wadsworthensis,
Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FA
A,
Blautia obeum,
Barnesiella intestinihominis,
[Eubacterium] eligens,
Coproccoccus comes,
Ruminococcus sp. DJF_VR70k1,
butyrate-producing bacterium A2-17
5,
Faecalitalea cylindroides,
Blautia sp. YHC-4,
[Clostridium] glycyrrhizini lyticum
、
Ruminococcus sp. 653,
Ruminococcus lactaris,
butyrate-producing bacterium SM6/1
、
butyrate-producing bacterium SS3/4
、
Clostridiaceae bacterium DJF_LS40,
Bacteroides sp. 1_1_30,
Bacteroides nordii,
Fusicatenibacter saccharivorans,
butyrate-producing bacterium SL7/1
、

[Clostridium] scindens、
Parabacteroides distasonis、
Schaalia odontolytica、
Bacteroides faecis、
Bacteroides fragilis、
[Clostridium] bolteaе、及び
Clostridium sp. HGF2

からなる群から選ばれる少なくとも1種である、(1)に記載の組成物。

(14)

細菌が、

Bacteroides vulgatus、
Bacteroides stercoris、
Bacteroides uniformis、
Blautia wexlerae、
Bacteroides sp. AR29、
Dorea longicatena、
Phascolarctobacterium faecium、
Blautia massiliensis、
Ruminococcus sp. K-1、
Bacteroides ovatus、
Faecalibacterium prausnitzii、
Megamonas funiformis、
Bifidobacterium adolescentis、
[Ruminococcus] torques、
Collinsella aerofaciens、
Parabacteroides merdae、
butyrate-producing bacterium M104/
1、

Bifidobacterium faecale、
Clostridium sp. 826、
Bacteroides coprocola、
Roseburia faecis、
Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18
k1、
Clostridium sp. AT4、
*Lactobacillus rogosa*e、
butyrate-producing bacterium A2-20
7、
Roseburia sp. 1120、及び
Bacteroides dorei
からなる群から選ばれる少なくとも1種である、(13)に記載の組成物。

(15)

細菌が、

Bacteroides vulgatus、
Bacteroides stercoris、
Bacteroides uniformis、
Blautia wexlerae、
Bacteroides sp. AR29、
Dorea longicatena、
Phascolarctobacterium faecium、
Blautia massiliensis、
Ruminococcus sp. K-1、及び
Bacteroides ovatus
からなる群から選ばれる少なくとも1種である、(13)に記載の組成物。

(16)

GVHDが、ステロイド抵抗性又はステロイド依存性のGVHDである、

(1) ~ (15) のいずれか 1 項に記載の組成物。

(17)

GVHD が、腸管急性 GVHD である、(1) ~ (15) のいずれか 1 項に記載の組成物。

(18)

(1) ~ (17) のいずれか 1 項に記載の組成物を含む、GVHD の予防又は治療用カプセル製剤。

(19)

(1) ~ (17) のいずれか 1 項に記載の組成物、又は (18) に記載のカプセル製剤を GVHD 患者に投与することを特徴とする GVHD の治療方法。

(20)

(1) ~ (17) のいずれか 1 項に記載の組成物、又は (18) に記載のカプセル製剤を造血幹細胞移植の前、後又はその両時期に、造血幹細胞移植対象患者に投与することを特徴とする、GVHD 予防方法。

(21)

ヒトから採取された糞便から、(1) ~ (15) のいずれか 1 項に記載された細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便を水性媒体に懸濁することを特徴とする、糞便細菌叢移植用懸濁液の製造方法。

(22)

ヒトから採取された糞便から、(1) ~ (15) のいずれか 1 項に記載された細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便から当該細菌を分離し、分離された細菌を混合することを特徴とする、糞便細菌叢移植用細菌混合物の製造方法。

(23)

ヒトから採取された糞便から、(1) ~ (15) のいずれか 1 項に記載された細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便から当該細菌を分離し、分離された細菌を製剤化することを特徴とする、糞便細菌叢移植用製剤の製造

方法。

(24)

製剤がカプセル製剤である(23)に記載の方法。

(25)

細菌の存在確認が、16S rRNA遺伝子解析によるものである、(21)～(24)のいずれか1項に記載の方法。

発明の効果

[0009] 本発明により、腸管急性GVHDを予防又は治療することが可能となった。

図面の簡単な説明

[0010] [図1] Shannon indexによる α 多様性評価結果を示す図である。

[図2] FMT前後における糞便細菌叢の属レベルでの組成比を表した図である。

[図3]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図4]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図5]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図6]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図7]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図8]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図9]各属に属する細菌における16S rRNA遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図10]コリネバクテリウム属に属する細菌における16S rRNA遺伝子

を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図11]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図12]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図13]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図14]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図15]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図16]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図17]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図18]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

[図19]各 Species における 16S rRNA 遺伝子を指標とした菌叢解析結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明者は、腸内細菌叢への介入が造血幹細胞移植後の GVHD の新たな予防法及び治療法につながるものと考え、GVHD 患者に対して糞便細菌叢移植法 (fecal microbiota transplantation: FMT) を試みた。FMT 法とは、健常者の糞便懸濁液を消化管内に投与することで、正常な細菌叢を大量に投与する治療法であり、腸内細菌叢のバランス異常 (ディスバイオーシス、dysbiosis) が関与するとされる疾患で試みられている治療法である。

[0012] さらに、本発明者は、造血幹細胞移植後 GVHD を発症した患者への FM

T前後の患者腸内菌叢解析を実施し、GVHDの予防及び／又は治療に有用な菌を同定した。解析の結果、GVHDが快方に向かった患者と、それ以外の患者との間では、定着した菌叢分布に明確な違いがあることが判明した。さらに、GVHDが快方に向かった患者における定着した腸内菌叢をGVHDの治療に有用な菌としてピックアップし、レシピエントにおけるFMTの治療効果による2群比較（以下CR or PR群 — Others群）での存在量の不均一性、レシピエントでの定着期間の長さ等の独自の指標でグループ分けを実施した。

その結果、GVHDの予防及び／又は治療に有用な菌を特定することに成功した。

[0013] 1. FMT

糞便細菌叢は、糞便自体、又は糞便の処理物に含まれることから、本発明の組成物として、糞便の処理物を使用することができる。糞便の処理物には、採取された糞便を適当な溶媒（例えば生理食塩水、緩衝液）に懸濁した懸濁液のほか、当該懸濁液を適当なふるい、ガーゼ、フィルターなど（例えば孔径0.1mm～0.5mm）に通してろ過させたもの、あるいは遠心分離後の沈殿物などが含まれる。さらに、これらの組成物を冷凍庫又は液体窒素により凍結したり、凍結乾燥又は噴霧乾燥などを施したものでもよい。前記溶媒を用いて懸濁液とする場合は、糞便1gあたり1～20mlの液体にて懸濁することができる。懸濁液を作成後、遠心して細菌を単離し使用する場合には、その菌量1gに対して0.2～1mlの液量に再度懸濁することができる。

[0014] 凍結又は凍結乾燥の際には、各種糖（スクロース、フルクトース、ラクトース、マンニトール等）、グリセロール、ポリエチレングリコール（PEG）、トレハロース、グリシン、グルコース、デキストラン、エリスリトールなどの凍結保護剤及び／又は凍結乾燥保護剤を添加することもできる。

本発明において、採取された糞便又はその処理物は、糞便採取後又は処理後6～10時間保存することができる。保存温度は特に限定されるものでは

ないが、冷蔵保存（例えば4℃）であることが好ましい。

[0015] このようにして調製した組成物をFMT材料とする。調製されたFMT材料は、使用まで嫌氣的条件下（例えば嫌気ユニット、嫌気バッグ等）で保存することが好ましい。この場合も、保存は冷蔵保存（例えば4℃）であることが好ましい。

本発明においては、糞便細菌叢を含む組成物（未処理又は処理済みの糞便材料）を、異なる個体間で、例えばヒトとヒトとの間で、または動物間で移植する。FMTに使用する組成物は、それを採取した個体と同じ個体に戻し移植することも、一の個体から採取した糞便細菌叢を、他の個体に移植することも可能である。

対象となる疾患はGVHDであり、造血幹細胞移植によるGVHDが挙げられる。GVHDとしては、腸管急性GVHDが挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0016] 移植方法は、経口投与であっても非経口投与であってもよく、特に限定されるものではない。例えば、胃十二指腸チューブによる移植、カプセルなどに充填しての内服、座薬の投与、大腸ファイバーや高圧浣腸などを用いた大腸内への移植などが挙げられる。

1回の移植の移植量は、液体の場合は150ml～300mlであり、1日1回行う。レシピエントの状態に応じ、繰り返し行う場合には、4日～2週毎に計2回～4回行う。

[0017] このようにして、本発明の組成物を、GVHD患者に移植（投与）することで、GVHDを治療することができる。

治療効果の判定は、最終投与から4週間後及び観察期間内の最大効果の結果を用いて、完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）の合計である奏効率（CR+PR）を評価する。CR又はPRと判断された患者（群）における菌叢と、それ以外の群と判断された患者（群）における菌叢とを比較解析する。ドナーの糞便調整液、並びに患者の糞便（例えばFMT前、最終のFMTから1～3日後、1、2、4週間後）の一部を用い、各タイムポイントに

おける腸内細菌叢の解析を実施する。

[0018] 2. CR or PR群—Others群間での菌の存在量の不均一性

本発明においてCR or PR群—Others群間での菌の存在量の不均一性を指標とした絞り込みの方法は以下の2通りである。

[0019] 方法1. medianによる絞り込み

(1) 糞便採取の各タイムポイントにおいてCR又はPR群(「CR or PR群」という)、それ以外の群(「Others群」という)でそれぞれの属又はOTU(operational taxonomic units)のrelative abundanceの群内のサンプルの平均値を算出し、「CR or PR群」又は「Others群」のどちらか大きい方の平均値が0.1%以上の属又はOTUを解析に使用する。

(2) 各タイムポイントにおいてCR or PR群、Others群でそれぞれ属又はOTUのrelative abundanceの群内のサンプルのmedianを算出する。

[0020] (3) medianのLog2 fold change (CR or PR群／Others群)を算出する。ここでのLog2 fold changeとは、CR or PR群のmedianをOthers群のmedianで除した比率を求め、その比率の対数値(底2)を指す。medianは0を含む場合もあるため、medianに0.0001をそれぞれ足してからLog2 fold changeを算出する。

(4) Log2 fold changeが0.5以上となる属又はOTUをCR or PR群に多いとみなし、−0.5以下はOthers群に多いとする。ただし、CR or PR群においてドナーとFMT前におけるレシピエントのmedianの比のLog2 Fold changeが負の値となるもの、又はドナーにおいて該当する属若しくはOTUに属する菌の保有率が0となるものは、FMTによりドナーから移植されたと判断できないため除外する。

[0021] (5) 糞便移植以降に糞便採取したタイムポイントにおいて、Log2

fold change が0.5以上あるいは、 -0.5 以下であった回数をカウントする。

(6) 手順5において、0.5以上の回数が1を超える場合は好ましいとし、回数が高いほどFMTの効果に、より寄与する菌と判定する。カウントした回数が移植後の糞便採取の回数の過半数を超える場合は、よりFMTの効果に寄与するとする。ただし、 -0.5 以下の回数が0.5以上の回数を上回る場合は、CR or PR群に多いとは判断せず、除外する。

[0022] 方法2. meanと保有率による菌の絞り込み

(1) 糞便採取の各タイムポイントにおいてCR又はPR群（「CR or PR群」という）、それ以外の群（「Others群」という）でそれぞれの属あるいはOTUの $\text{relative abundance}$ の群内のサンプルの平均値を算出し、「CR or PR群」又は「Others群」のどちらか大きい方の平均値が0.1%以上の属又はOTUを解析に使用する。

(2) 各タイムポイントにおいてCR or PR 群、Others群でそれぞれ 属あるいはOTUの $\text{relative abundance}$ の群内のサンプルのmeanを算出する。更に、それぞれのタイムポイントにおいて、各群の属あるいはOTUの保有率（ $\text{relative abundance}$ がゼロより大きいドナーまたはレシピエントの割合）を算出する。

[0023] (3) meanの $\text{Log}_2 \text{ fold change}$ （CR or PR群／ Others群）を算出する。ここでの $\text{Log}_2 \text{ fold change}$ とは、CR or PR群のmeanをOthers群のmeanで除し比率を求め、その比率の対数値（底2）を指す。meanは0を含む場合もあるため、meanに0.0001をそれぞれ足してから $\text{Log}_2 \text{ fold change}$ を算出する。

(4) 糞便移植以降に糞便採取したタイムポイントにおいて、 $\text{Log}_2 \text{ fold change}$ が0.5以上且つCR or PR群の保有率が20%以上であった回数をカウントする。この回数が多いほど、CR or

PR群に多い属又はOTUとみなした。ただし(4)において、CR or PR群においてドナーとFMT前におけるレシピエントのmeanの比のLog2 Fold changeが負の値となるもの、もしくはドナーにおいて該当する属又はOTUに属する菌の保有率が0となるものは、FMTによりドナーから移植されたと判断できないため除外する。

[0024] (5) 糞便移植以降に糞便採取したタイムポイントにおいて、Log2 fold changeが-0.5以下且つOthers群の保有率が20%以上であった回数をカウントする。この回数が多いほど、Others群に多い属又はOTUとみなす。

(6) (4)において、カウントした回数が1を超える場合は好ましいとし、回数が高いほど、FMTの効果に、より寄与する菌と判定する。カウントした回数が移植後の糞便採取の回数の過半数を超える場合は、よりFMTの効果に寄与するとする。ただし、(5)の回数が(4)の回数を上回る場合は、CR or PR群に多いとは判断せず、除外した。

[0025] 3. 組成物の構成菌叢

3-1. 配列による定義

方法1及び2の絞り込みにより抽出された菌の16S rRNA遺伝子、例えばv1-v2領域の配列は配列番号1~120に示すいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を持つDNAを有する菌である。

ここで、「94%以上の相同性」とは、例えば94%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上、99.5%以上、99.8%以上、99.9%以上、又は100%相同であることを意味する(以下同様)。

更に好ましくは、配列番号121~152に示すいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を持つDNAを有する菌である。

[0026] 本発明の別の態様において、方法1及び2の絞り込みにより抽出された菌の16S rRNA遺伝子、例えばv1-v2領域の配列は、配列番号1~120に示すいずれかの塩基配列と97%以上の相同性を持つDNAを有す

る菌である。

更に好ましくは、配列番号 1 2 1 ～ 1 5 2 に示すいずれかの塩基配列と 9 7 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

[0027] 本発明において、方法 1 (median による絞り込み) により好ましいと判断された菌は、その 1 6 S rRNA 遺伝子の v 1 - v 2 領域の配列が、配列番号 1 5 3 ～ 1 9 8 に示すいずれかの塩基配列と 9 4 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

更に好ましくは、配列番号 1 9 9 ～ 2 0 1 に示すいずれかの塩基配列と 9 4 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

[0028] 本発明の別の態様において、方法 1 (median による絞り込み) により好ましいと判断された菌は、その 1 6 S rRNA 遺伝子の v 1 - v 2 領域の配列が、配列番号 1 5 3 ～ 1 9 8 に示すいずれかの塩基配列と 9 7 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

更に好ましくは、配列番号 1 9 9 ～ 2 0 1 に示すいずれかの塩基配列と 9 7 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

[0029] 本発明において、方法 2 (mean と保有率による絞り込み) により好ましいと判断された菌は、その 1 6 S rRNA 遺伝子の v 1 - v 2 領域の配列が、配列番号 2 0 2 ～ 3 1 2 に示すいずれかの塩基配列と 9 4 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

更に好ましくは、配列番号 3 1 3 ～ 3 4 4 に示すいずれかの塩基配列と 9 4 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

[0030] 本発明の別の態様において、方法 2 (mean と保有率による絞り込み) により好ましいと判断された菌は、その 1 6 S rRNA 遺伝子の v 1 - v 2 領域の配列が、配列番号 2 0 2 ～ 3 1 2 に示すいずれかの塩基配列と 9 7 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

更に好ましくは、配列番号 3 1 3 ～ 3 4 4 に示すいずれかの塩基配列と 9 7 % 以上の相同性を持つ DNA を有する菌である。

[0031] 3 - 2. 属名による定義

本発明において、方法1 (medianによる絞り込み) により好ましいと判断された菌は以下の属に属するものである。“unclassified taxonomy名” (例えばunclassified Clostridiales) に属する菌は下記表1 Aに示すSpecies名に記載の菌の16S rRNA遺伝子の塩基配列と94%以上の相同性を持つDNAを有する菌である。

[0032] ブラウチア (Blautia) 属

クロストリジウム (Clostridium) 属

unclassified Clostridiales

アクチノマイセス (Actinomyces) 属

パラバクテロイデス (Parabacteroides) 属

ラクノクロストリジウム (Lachnoclostridium) 属

バクテロイデス (Bacteroides) 属

unclassified Lachnospiraceae

ロセブリア (Roseburia) 属

ルミノコッカス (Ruminococcus) 属

ファスコラークトバクテリウム (Phascolarctobacterium) 属

フェカリバクテリウム (Faecalibacterium) 属

シャーリア (Schaalia) 属

アリスティペス (Alistipes) 属

ビフィドバクテリウム (Bifidobacterium) 属

ラクトバチルス (Lactobacillus) 属

ヴェイロネラ (Veillonella) 属

ドレア (Dorea) 属

unclassified Firmicutes

アナエロスティペス (Anaerostipes) 属

コリンセラ (Collinsella) 属

ビロフィラ (B i l o p h i l a) 属

ブチリシコッカス (B u t y r i c i c o c c u s) 属

バルネシエラ (B a r n e s i e l l a) 属

フシカテニバクター (F u s i c a t e n i b a c t e r) 属

[0033] [表1A]

表 1 A

Genus group ID	Species group ID	Species	NCBI norank group
unclassified Clostridiaceae	Clostridiaceae bacterium	Clostridiaceae bacterium DJF_B063	unclassified Clostridiaceae
		Clostridiaceae bacterium bSSV31	unclassified Clostridiaceae
		Clostridiaceae bacterium MS3	unclassified Clostridiaceae
		Clostridiaceae bacterium DJF_LS40	unclassified Clostridiaceae
		Clostridiaceae bacterium END-2	unclassified Clostridiaceae
unclassified Clostridiales	butyrate-producing bacterium	butyrate-producing bacterium A2-175	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium A2-207	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium ART55/1	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium L1-93	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium M104/1	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium M21/2	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium SL6/1/1	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium SL7/1	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium SM6/1	unclassified Clostridiales
		butyrate-producing bacterium SS3/4	unclassified Clostridiales
	Clostridiales bacterium	butyrate-producing bacterium YE53	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium 1_7_47FAA	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium 10-3b	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium 21-4c	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium 24-4c	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium 30-4c	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium 80/3	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium A2-162	unclassified Clostridiales
	Elbe River snow isolate	Clostridiales bacterium CIEAF 029	unclassified Clostridiales
		Clostridiales bacterium DJF_VP48	unclassified Clostridiales
unclassified Firmicutes	Firmicutes bacterium	Elbe River snow isolate Iso15_5	unclassified Clostridiales
		Firmicutes bacterium DJF_VR50	unclassified Firmicutes
unclassified Lachnospiraceae	Lachnospiraceae bacterium	Firmicutes bacterium DJF_VP44	unclassified Firmicutes
		[Eubacterium] rectale	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium 1_4_56FAA	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium 2_1_46FAA	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium 3_1_46FAA	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium 8_1_57FAA	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium 9_1_43BFAA	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium DJF_RP14	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium DJF_RR61	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium DJF_VP08k1	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18k1	unclassified Lachnospiraceae
		Lachnospiraceae bacterium TF01-11	unclassified Lachnospiraceae
unclassified Ruminococcaceae	-	[Clostridium] leptum	Ruminococcaceae incertae sedis
	-	[Clostridium] methylpentosum	Ruminococcaceae incertae sedis
	-	[Eubacterium] siraeum	Ruminococcaceae incertae sedis
	Ruminococcaceae bacterium	Ruminococcaceae bacterium D16	unclassified Ruminococcaceae
		Ruminococcaceae bacterium LM158	unclassified Ruminococcaceae
unclassified Erysipelotrichaceae	Erysipelotrichaceae bacterium	Erysipelotrichaceae bacterium 3_1_53	unclassified Erysipelotrichaceae
		Erysipelotrichaceae bacterium 5_2_54FAA	unclassified Erysipelotrichaceae

[0034] 上述のうち、recipientでの定着期間の長さから、より好ましいと判断された菌は以下の属に属するものである。

ブラウチア (B l a u t i a) 属

クロストリジウム (C l o s t r i d i u m) 属

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s

アクチノマイセス (A c t i n o m y c e s) 属

パラバクテロイデス (P a r a b a c t e r o i d e s) 属

ラクノクロストリジウム (L a c h n o c l o s t r i d i u m) 属

バクテロイデス (B a c t e r o i d e s) 属

[0035] また本発明において、方法2 (m e a nと保有率による絞り込み) により好ましいと判断された菌は以下の属に属するものである。“U n c l a s s i f i e d t a x o n o m y名”に属する菌は、表1 AのS p e c i e s名に記載の菌の1 6 S r R N A遺伝子の塩基配列と9 4 %以上の相同性を持つD N Aを有する菌である。

[0036] フェカリバクテリウム (F a e c a l i b a c t e r i u m) 属

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s) 属

u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e

ロセブリア (R o s e b u r i a) 属

ルミノコッカス (R u m i n o c o c c u s) 属

u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s) 属

ドレア (D o r e a) 属

ファスコラークトバクテリウム (P h a s c o l a r c t o b a c t e r i u m) 属

サテレラ (S u t t e r e l l a) 属

バクテロイデス (B a c t e r o i d e s) 属

ブラウチア (B l a u t i a) 属

パラバクテロイデス (P a r a b a c t e r o i d e s) 属

メガモナス (M e g a m o n a s) 属

コリンセラ (C o l l i n s e l l a) 属

ユーバクテリウム (E u b a c t e r i u m) 属

コプロコッカス (C o p r o c o c c u s) 属

アナエロスティペス (A n a e r o s t i p e s) 属

ビロフィラ (B i l o p h i l a) 属
フラボニフラクター (F l a v o n i f r a c t o r) 属
u n c l a s s i f i e d R u m i n o c o c c a c e a e
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a c e a e
ブチリシコッカス (B u t y r i c i c o c c u s) 属
フェカリカテナ (F a e c a l i c a t e n a) 属
プレボテラ (P r e v o t e l l a) 属
クロストリジウム (C l o s t r i d i u m) 属
ラクノクロストリジウム (L a c h n o c l o s t r i d i u m) 属
アリスティペス (A l i s t i p e s) 属
メガスファエラ (M e g a s p h a e r a) 属
ロビンソニエラ (R o b i n s o n i e l l a) 属
フシカテニバクター (F u s i c a t e n i b a c t e r) 属
バルネシエラ (B a r n e s i e l l a) 属
フェカリタレア (F a e c a l i t a l e a) 属
ラクノスピラ (L a c h n o s p i r a) 属
ロンボウツィア (R o m b o u t s i a) 属

[0037] 上述のうち、r e c e p i e n t での定着期間の長さから、より好ましいと判断された菌は以下の属に属するものである。

フェカリバクテリウム (F a e c a l i b a c t e r i u m) 属
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s
u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e
ロセブリア (R o s e b u r i a) 属
ルミノコッカス (R u m i n o c o c c u s) 属
u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s
ドレア (D o r e a) 属
ファスコラークトバクテリウム (P h a s c o l a r c t o b a c t e r i u m) 属

サテレラ (S u t t e r e l l a) 属

バクテロイデス (B a c t e r o i d e s) 属

ブラウチア (B l a u t i a) 属

パラバクテロイデス (P a r a b a c t e r o i d e s) 属

メガモナス (M e g a m o n a s) 属

コリンセラ (C o l l i n s e l l a) 属

ユーバクテリム (E u b a c t e r i u m) 属

コプロコッカス (C o p r o c o c c u s) 属

[0038] 上記2通りの絞り込みにより抽出された細菌の属は、以下の通りである

“U n c l a s s i f i e d t a x o n o m y 名” に属する菌は、表1AのSpecies名に記載の菌の16S rRNA遺伝子の塩基配列と94%以上の相同性を持つDNAを有する菌である。

[0039] ブラウチア属、クロストリジウム属、u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、アクチノマイセス属、パラバクテロイデス属、ラクノクロストリジウム属、バクテロイデス属、フェカリバクテリウム属、u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、ロセブリア属、ルミノコッカス属、u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、ドレア属、ファスコラクトバクテリウム属、サテレラ属、メガモナス属、コリンセラ属、ユーバクテリム属、コプロコッカス属、シャーリア属、アリスティペス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、ヴェイロネラ属、アナエロスティペス属、ビロフィラ属、ブチリシコッカス属、バルネシエラ属、フシカテニバクター属、フラボニフラクター属、u n c l a s s i f i e d R u m i n o c o c c a c e a e、u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a c e a e、フェカリカテナ属、プレボテラ属、メガスファエラ属、ロビンソニエラ属、フェカリタレア属、ラクノスピラ属、ロンボウツィア属

[0040] 従って、本発明の組成物にはブラウチア属、クロストリジウム属、u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、アクチノマイセス属、

パラバクテロイデス属、ラクノクロストリジウム属、バクテロイデス属、フェカリバクテリウム属、unclassified Lachnospiraceae、ロセブリア属、ルミノコッカス属、unclassified Firmicutes、ドレア属、ファスコラクトバクテリウム属、サテレラ属、メガモナス属、コリンセラ属、ユーバクテリム属、コプロコッカス属、シャーリア属、アリスティペス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、ヴェイロネラ属、アナエロスティペス属、ビロフィラ属、ブチリシコッカス属、バルネシエラ属、フシカテニバクター属、フラボニフラクター属、unclassified Ruminococcaceae、unclassified Clostridiaceae、フェカリカテナ属、プレボテラ属、メガスファエラ属、ロビンソニエラ属、フェカリタレア属、ラクノスピラ属、ロンボウツィア属からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌が含まれる。

[0041] より好ましくは、本発明の組成物にはブラウチア属、クロストリジウム属、unclassified Clostridiales、アクチノマイセス属、パラバクテロイデス属、ラクノクロストリジウム属、バクテロイデス属、フェカリバクテリウム属、unclassified Lachnospiraceae、ロセブリア属、ルミノコッカス属、unclassified Firmicutes、ドレア属、ファスコラクトバクテリウム属、サテレラ属、メガモナス属、コリンセラ属、ユーバクテリム属、コプロコッカス属からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌が含まれる。

[0042] 3-3. 種名による定義

本発明において、前記方法1 (medianによる絞り込み) 及び方法2 (meanと保有率による絞り込み) は、好ましい菌種を定義するために適用することもできる。種名の定義は、「3-2. 属名による定義」の項で定義された属名に属する菌種に絞り込み実施した。

本発明において、方法1 (medianによる絞り込み) により好ましい

と判断された菌は以下の種である。

[表1B]

表 1 B

medianによる絞り込み
Bacteroides uniformis
Bacteroides sp. AR29
Bacteroides ovatus
Bacteroides dorei
Bacteroides vulgatus
Parabacteroides distasonis
Bacteroides stercoris
Schaalia odontolytica
Parabacteroides merdae
Bifidobacterium longum
Bacteroides faecis
Dorea longicatena
Ruminococcus sp. K-1
Blautia wexlerae
Blautia massiliensis
Bacteroides fragilis
[Clostridium] bolteae
Bifidobacterium adolescentis
[Ruminococcus] torques
butyrate-producing bacterium M104/1
Bifidobacterium faecale
Anaerostipes hadrus
Clostridium sp. 826
Collinsella aerofaciens
Clostridium sp. HGF2
Clostridium sp. AT4
Bilophila sp. 4_1_30
Faecalibacterium prausnitzii
[Ruminococcus] gnavus
Roseburia inulinivorans
Bifidobacterium pseudocatenulatum
Butyricicoccus faecihominis
Firmicutes bacterium DJF_VR50
Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA
Blautia obeum
Ruminococcus sp. DJF_VR70k1

[0043] また本発明において、方法 2（m e a n と保有率による絞り込み）により好ましいと判断された菌は以下の種である。

[表1C]

表 1 C

meanと保有率による絞り込み	
Bacteroides vulgatus	Eubacterium ventriosum
Bacteroides stercoris	Clostridiales bacterium 80/3
Bacteroides uniformis	Butyricicoccus faecihominis
Blautia wexlerae	Bacteroides cellulosilyticus
Bacteroides sp. AR29	Coprococcus catus
Dorea longicatena	Parabacteroides johnsonii
Phascolarctobacterium faecium	Lachnospiraceae bacterium DJF_RP14
Blautia massiliensis	[Ruminococcus] gnavus
Ruminococcus sp. K-1	Bifidobacterium longum
Faecalibacterium prausnitzii	Bacteroides xylanisolvens
Megamonas funiformis	Prevotella stercorea
Bifidobacterium adolescentis	Bacteroides plebeius
[Ruminococcus] torques	Firmicutes bacterium DJF_VR50
Collinsella aerofaciens	Sutterella wadsworthensis
Parabacteroides merdae	Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA
butyrate-producing bacterium M104/1	Blautia obeum
Bifidobacterium faecale	Barnesiella intestinihominis
Clostridium sp. 826	[Eubacterium] eligens
Bacteroides coprocola	Coprococcus comes
Roseburia faecis	Ruminococcus sp. DJF_VR70k1
Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18k1	butyrate-producing bacterium A2-175
Clostridium sp. AT4	Faecalitalea cylindroides
Lactobacillus rogosae	Blautia sp. YHC-4
butyrate-producing bacterium A2-207	[Clostridium] glycyrrhizinilyticum
Roseburia sp. 1120	Ruminococcus sp. 653
Bacteroides dorei	Ruminococcus lactaris
Bifidobacterium pseudocatenulatum	butyrate-producing bacterium SM6/1
Megasphaera massiliensis	butyrate-producing bacterium SS3/4
Bacteroides massiliensis	Clostridiaceae bacterium DJF_LS40
Anaerostipes hadrus	Bacteroides sp. 1_1_30
Alistipes putredinis	Bacteroides nordii
Parabacteroides sp. D25	Fusicatenibacter saccharivorans
Roseburia inulinivorans	butyrate-producing bacterium SL7/1
Bilophila sp. 4_1_30	[Clostridium] scindens
Flavonifractor plautii	

[0044] 上記2通りの絞り込みにより抽出されたSpeciesをまとめると、以下の通りである。

[表1D]

表 1 D

Species	Species
<i>Blautia wexlerae</i>	<i>Roseburia faecis</i>
<i>Blautia massiliensis</i>	<i>Roseburia</i> sp. 1120
[<i>Ruminococcus</i>] <i>torques</i>	<i>Roseburia inulinivorans</i>
[<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i>	<i>Ruminococcus</i> sp. K-1
<i>Blautia obeum</i>	<i>Ruminococcus</i> sp. DJF_VR70k1
<i>Blautia</i> sp. YHC-4	<i>Ruminococcus</i> sp. 653
<i>Clostridium</i> sp. 826	<i>Ruminococcus lactaris</i>
<i>Clostridium</i> sp. AT4	Firmicutes bacterium DJF_VR50
<i>Clostridium</i> sp. HGF2	<i>Dorea longicatena</i>
butyrate-producing bacterium M104/1	<i>Phascolarctobacterium faecium</i>
butyrate-producing bacterium A2-207	<i>Sutterella wadsworthensis</i>
Clostridiales bacterium 80/3	<i>Megamonas funiformis</i>
butyrate-producing bacterium A2-175	<i>Collinsella aerofaciens</i>
butyrate-producing bacterium SM6/1	<i>Eubacterium ventriosum</i>
butyrate-producing bacterium SS3/4	[<i>Eubacterium</i>] <i>eligans</i>
butyrate-producing bacterium SL7/1	<i>Coprococcus catus</i>
	<i>Coprococcus comes</i>
<i>Parabacteroides merdae</i>	<i>Schaalia odontolytica</i>
<i>Parabacteroides</i> sp. D25	<i>Alistipes putredinis</i>
<i>Parabacteroides johnsonii</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Parabacteroides distasonis</i>	<i>Bifidobacterium faecale</i>
[<i>Clostridium</i>] <i>glycyrrhizinilyticum</i>	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>
[<i>Clostridium</i>] <i>scindens</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
[<i>Clostridium</i>] <i>boltae</i>	<i>Lactobacillus rogosae</i>
<i>Bacteroides vulgatus</i>	
<i>Bacteroides stercoris</i>	<i>Anaerostipes hadrus</i>
<i>Bacteroides uniformis</i>	<i>Bilophila</i> sp. 4_1_30
<i>Bacteroides</i> sp. AR29	<i>Butyricicoccus faecihominis</i>
<i>Bacteroides ovatus</i>	<i>Barnesiella intestinihominis</i>
<i>Bacteroides coprocola</i>	<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>
<i>Bacteroides dorei</i>	<i>Flavonifractor plautii</i>
<i>Bacteroides massiliensis</i>	
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i>	Clostridiaceae bacterium DJF_LS40
<i>Bacteroides xylanisolvens</i>	
<i>Bacteroides plebeius</i>	<i>Prevotella stercorea</i>
<i>Bacteroides</i> sp. 1_1_30	<i>Megasphaera massiliensis</i>
<i>Bacteroides nordii</i>	
<i>Bacteroides faecis</i>	<i>Faecalitalea cylindroides</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18k1	
Lachnospiraceae bacterium DJF_RP14	
Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA	

[0045] 本発明において、Speciesの絞り込みの結果、表1Dに記載の76 Species (A群という) がCR or PRに多い。このうち、下記27 Species (B群という) がさらに好ましく、B群に含まれるSpeciesのうち、下記10 Species (C群という) が最も好ましい。

[0046] B群 (27 Species) :

Bacteroides vulgatus

Bacteroides stercoris

Bacteroides uniformis

Blautia wexlerae

Bacteroides sp. AR29

Dorea longicatena

Phascolarctobacterium faecium

Blautia massiliensis

Ruminococcus sp. K-1

Bacteroides ovatus

Faecalibacterium prausnitzii

Megamonas funiformis

Bifidobacterium adolescentis

[Ruminococcus] torques

Collinsella aerofaciens

Parabacteroides merdae

butyrate-producing bacterium M104/
1

Bifidobacterium faecale

Clostridium sp. 826

Bacteroides coprocola

Roseburia faecis

Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18
k1

Clostridium sp. AT4

Lactobacillus rogosae

butyrate-producing bacterium A2-20
7

Roseburia sp. 1120

Bacteroides dorei

[0047] C群：

Bacteroides vulgatus

Bacteroides stercoris

Bacteroides uniformis

Blautia wexlerae

Bacteroides sp. AR29

Dorea longicatena

Phascolarctobacterium faecium

Blautia massiliensis

Ruminococcus sp. K-1

Bacteroides ovatus

[0048] 本発明の組成物には、上記列挙した属に属する菌を単体で含めることも、複数の菌を組み合わせて含めることもできる。複数の菌の組み合わせを含める場合、40種類以下の菌が好ましく、30種類以下の菌がさらに好ましく、更には20種類以下の菌が最も好ましい。20種類以下であれば、例えば、20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2種類の任意の組み合わせの菌を選択することができる。

[0049] また、本発明の組成物は、all-o-HSCTに適宜使用するために、あるいは長期使用可能とするために、任意の粉末、固体又は液体形態とするこ

とができ、これらの粉末、固体又は液体形態をカプセル製剤とすることも可能である。カプセル製剤とすることで、チューブ挿入や大腸ファイバー等による出血などの合併症の回避が可能であり、また実施にあたって患者の負担軽減になるといった利点がある。

さらに、本発明の組成物は、生菌であっても死菌であってもよく、生菌と死菌の混合物であってもよい。

[0050] さらに、本発明の組成物に、pH安定剤、酸性化剤、防腐剤、ビタミン、ミネラル、栄養サプリメント、プレバイオティクス及びプロバイオティクスから選ばれる少なくとも1つを含めることができる。

また本発明の組成物を、造血幹細胞移植の前又は後に、あるいはその両時期に、当該移植対象患者に投与することにより、GVHDを予防又は治療することができる。

GVHDとしては、例えばステロイド抵抗性若しくはステロイド依存性のGVHD、又は腸管急性GVHDを挙げることができる。

[0051] ここで、「治療」とはGVHDの発症を抑制することができる限り、抑制の程度は限定されるものではない。従って、「治療」には完全奏功（CR）及び部分奏功（PR）のいずれも含まれる。完全奏功（CR）とは、全ての消化管GVHD関連症状の消失を意味し、部分奏功（PR）とは、1つ以上の消化管GVHDのdown stagingを意味する。本発明においては、ステロイド抵抗例でPR又はCRを到達した場合に、またステロイド依存例では治療前に比べ40%以上のステロイド減量に成功したときに有効（治療した）とした。

[0052] また、「予防」とは、GVHDの発症を事前に抑制すること、既に発生しているGVHDの状態がそれよりも悪化するのを防ぐこと及び沈静化したGVHDの再発を防ぐことのいずれも意味する。

本発明においては、前記組成物又はカプセル製剤をGVHD患者に投与することを特徴とするGVHDの治療方法を提供する。

さらに本発明は、前記組成物又はカプセル製剤を造血幹細胞移植の前、後

又はその両時期に、造血幹細胞移植対象患者に投与することを特徴とする、GVHDの予防方法を提供する。

[0053] 4. 細菌混合物、製剤

本発明は、ヒトから採取された糞便から、前記細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便を溶媒（例えば生理食塩水、緩衝液）に懸濁することを特徴とする、糞便細菌叢移植用懸濁液の製造方法を提供する。

また、本発明は、ヒトから採取された糞便から、前記細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便から細菌叢を取得し、該細菌叢を溶媒に懸濁することを特徴とする、糞便細菌叢移植用懸濁液の製造方法を提供する。

さらに、本発明は、ヒトから採取された糞便から、前記細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便から当該細菌を分離し、分離された細菌を混合することを特徴とする、糞便細菌叢移植用細菌混合物の製造方法を提供する。ここで、細菌の分離は、サンプル中に含まれる細菌の種類が、1種類でもよく、2種類以上でもよい。

[0054] さらに本発明の別の態様では、ヒトから採取された糞便から、前記細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便の細菌叢、又は存在が確認された糞便から分離された細菌を製剤化することを特徴とする、糞便細菌叢移植用製剤の製造方法を提供する。

製剤化として、カプセルへの封入方法が例示される。

[0055] 糞便の採取は、前記「1. FMT」の項に記載された方法に準じて行うことができる。

細菌の存在を確認する方法は特に限定されるものではなく、例えば16S rRNA遺伝子解析法、対象細菌に特異的な領域のDNA配列を用いたqPCRやMicroarray, あるいはMALDI-TOF MS法などが挙げられる。

16S rRNA遺伝子解析法等により細菌の存在が確認されると、採取元の糞便に当該細菌が含まれることになる。糞便の希釈懸濁液を、種々の培養条件に供し、単一コロニーを採取して菌を単離する。

[0056] 本発明の製剤は、本発明の前記細菌を含む限り、その剤形は特に限定されないが、経口投与製剤とすることが好ましい。

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。

カプセル剤としては、例えば、耐酸性カプセル剤が用いられる。耐酸性カプセル剤としては、D R Caps（登録商標）（Capsugel社）が例示される。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。

[0057] 本発明においては、上記製剤中、カプセル製剤とすることが好ましい。

製剤中に含まれる細菌は、乾燥菌体相当で、例えば、1～2000mg、好ましくは10～500mg、さらに好ましくは100～250mgとすることができ、患者の体重、症状等に応じて1日あたり150～200mg、好ましくは175mgを投与することができる。

本発明に関する菌は、医薬品としても医薬部外品としても使用することができる。

[0058] 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の範囲はこれらの実施例により限定されるものではない。

実施例 1

[0059] 好ましい細菌叢のスクリーニングのためのFMT

〔対象と方法〕

FMTの対象者

ステロイド抵抗性、又は依存性の腸管急性GVHD症例15例に対してFMTを実施した。

急性GVHDは腸管以外にも皮膚や肝臓が標的臓器となるが、他臓器と比較して腸管急性GVHDはより重篤度が高い点から、今回は腸管を対象とした。ステロイド抵抗性とは、十分量（プレドニゾロンを1mg/kg以上）のステロイド治療にもかかわらず、治療開始5日目以降で病態が不変の症例とし、ステロイド依存例とはステロイド治療に一旦は反応するものの、ステロイドの減量に伴い増悪しステロイドを再増量をせざるを得ない症例（減量困難例）とした。

上記に加え、ステロイド治療開始後3日目の腸管急性GVHD増悪例も対象とした。

他の腸管病変を合併している例でも、腸管急性GVHDが下痢の主たる原因と考えられる場合にはエントリー可能とした。

〔0060〕 除外基準は以下の通りとした。

- 1) ステロイド治療に反応するGVHD
- 2) ステロイドによる一次治療後に増悪するGVHD（この場合罹患臓器を問わない）
- 3) コントロール不可能な感染症を有する症例
- 4) 下痢がGVHD以外の原因によると考えられる場合

〔0061〕 FMTのドナー選択

患者の配偶者、又は4親等以内の親族又は友人からドナー候補を選択した年齢は20－64歳で、下記のような感染のリスクを有さないものから選択した。

- 1) 直近3ヶ月以内に新たに入れ墨をしたり、ピアスをあけていないこと
- 2) 直近3ヶ月以内に新たなパートナーとの性交渉がないこと
- 3) 直近3ヶ月以内に輸血を受けていないこと

- 4) 直近3ヶ月以内に熱帯地域への渡航歴がないこと
- 5) 直近1ヶ月以内に抗生剤の使用歴がないこと
- 6) 悪性疾患や炎症性腸疾患の既往がないこと
- 7) 当日下痢などの消化器症状がないこと（FMT当日に確認）
- 8) 高血圧、糖尿病、高脂血症、心筋梗塞や狭心症、心不全といった心疾患、脳卒中、喘息やアトピー性皮膚炎、食物アレルギーといったアレルギー疾患がないこと（花粉症は除く）

[0062] 上記の項目に問題がなければ、ドナー候補から採血し、また糞便検査を実施した。採血検査にて、HIV、human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)、A型、B型及びC型肝炎、梅毒、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV) をチェックし、糞便検査でparasites、Clostridium difficile、Cryptosporidium、Giardia、Microsporidia、Entamoeba histolytica、Cyclospora、Isospora、Dientamoeba fragilis、Blastocystis hominis、Schistosoma等の病原性細菌の有無などをチェックした。CMVとEBVに関しては、患者が既感染パターンである場合、問題なしと判断した。

[0063] FMTの方法

FMT実施当日、ドナーから糞便を採取し、使用まで4℃、嫌気状態で保管した。

患者が胃十二指腸チューブを挿入するタイミングで糞便の調製を開始した。糞便の調製は、まず糞便の重さを測り、量に応じ滅菌生理食塩水200-300mLを加え、均一になるまでよく攪拌した。これを、一度金ふるいで濾し、大きな未消化物を除去した。その後、滅菌ガーゼで2回濾すことにより懸濁液を作成した。患者の準備が整い次第FMTを実施した。

懸濁液を50mLのシリンジに充填し、胃十二指腸チューブより糞便懸濁

液を投与した。投与速度は50 mLあたり30秒を超えない速度とした。すべての懸濁液を入れ終わったのち、生理食塩水50 mLでチューブ内を洗浄し、チューブを抜去して、投与を終了した。

FMTに関連したgrade 3（非特許文献3による定義）以上の副作用が認められない場合、効果を見ながら1回目のFMTから4〜14日の間に1回の追加投与を実施した。この場合、初回と同じドナーから糞便を採取することとした。糞便移植は、ドナーの糞便採取から12時間以内、可能な限り8時間以内に実施することとした。

[0064] 腸管GVHDのため、絶食となっている患者に関しては、食物繊維・オリゴ糖などを含むサプリメント（GFO（登録商標）：大塚製薬工業）をプレバイオティクスとして、FMT開始前日より摂取させた。また、抗生剤の投与はFMTの前後24時間は可能な限り中止することとした。

FMT後一週間以内に新たに発生、又はgrade 1（非特許文献3による定義）以上の悪化を認めた例をすべて副作用とし、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）version 4.0で評価した。

[0065] 治療効果に関しては、最終のFMTから4週間後に評価した。治療効果判定の基準は下記のとおりである。

[0066] 1) 完全奏功（CR）：全ての消化管GVHD関連症状の消失
2) 部分奏功（PR）：1つ以上の消化管GVHDのdown staging
3) 進行（PG）：1つ以上のstage（非特許文献3による定義）の増悪
4) 変化なし（NC）：stage（非特許文献3による定義）内の変動
5) Not Determined（ND）：治療後早期（7日以内）の死亡やGVHD以外の症状のため評価が困難な場合

FMTは、ステロイド抵抗例ではPR又はCRを到達した場合に、ステロ

イド依存例では治療前に比べ40%以上の減量に成功したときに有効と判断した。

[0067] 腸内細菌叢の解析（メタ16S解析法）

作成した糞便調整液、並びに患者の糞便（FMT前、最終のFMTから1～3日後、1、2、4週間後）の一部を用い、腸内細菌叢の解析を実施した。

各サンプルから常法に従って細菌のDNAを抽出した。これを16S rRNA遺伝子の可変領域、v1-v2をカバーするように設計したプライマー（27Fmod: 5'-agrgtttgatymtggctcag-3'（配列番号345）、338R: 5'-tgctgcctcccgtaggagt-3'（配列番号346））を用い、PCR（polymerase chain reaction）により増幅したのちillumina社MiSeq（登録商標）で250bpのPaired endにてシーケンスを実施した。得られた配列のRead1とRead2をマージした後クオリティチェックを行い、これにパスした配列データ3,000リードを解析に用いた。得られたリードを同一配列のabundanceによって降順にソートし、同一abundanceの場合はqualityの平均値によって降順にソートした。ソート後の配列について、UCLUSTアルゴリズムを用い97%の相同性を閾値としてoperational taxonomic units (OTUs) clusteringを実施した。また、16S rRNA遺伝子データベース（RefSeq, RDP, GRD, CORE）に対してglsrchを用いて相同性検索することにより菌種の同定を実施した。属の同定における相同性の閾値は94%とした。Speciesの同定における相同性の閾値は97%とした。

[0068] また α 多様性評価に関してはShannon indexを用いた。なお、本解析におけるTaxonomy名は、2019年5月7日時点のNCBI Taxonomy DatabaseのFTPサイトのtaxdmp.zipの内容に準拠した。

[0069] 腸内細菌叢の群間比較

CR or PR群とOthers群について、「方法1. medianによる絞り込み」及び「方法2. meanと保有率による菌の絞り込み」の項に記載の2つの方法を用いてCR or PR群に多い腸内細菌の抽出を実施した。

[0070] [結果と考察]

最終投与から4週間後の結果を用いた治療効果判定において、15例中6例がCRと、3例がPRと判定され、奏効率60%という結果であった。よって、本実施例により、GVHDの治療・予防戦略としてのFMTの有効性が認められた。

FMT前後における糞便細菌叢の多様性の経過時間変化については図1に示す通りである。CR or PR群、Others群ともにFMT後に α 多様性の改善が見られた。FMT後4週間にかけて、徐々に α 多様性が低下したが、CR or PR群はOthers群と比較してその低下が抑制されていた。

[0071] FMT前後における糞便細菌叢の属レベルでの組成比を表したグラフを図2に示す。FMT前では菌叢の多様性が低下しており（ディスバイオーシス）、StaphylococcusやEnterococcusなどが優勢な状態であった。FMT後には、菌叢の多様性が回復しており、Bacteroides、Bifidobacteriumなどの種々の菌を含む菌叢に変化していた。Others群では4週間後にEscherichiaが優勢となるケースも観察された。更に属ごとの経時変化を図3～9を表す。図3～9に示した属はいずれもOthers群対比でCR or PR群に多く存在していることが確認された。また、図10に示したCorynebacteriumは、全てのタイムポイントにおいてOthers群に多く存在していることが確認された。

[0072] 2群比較により「方法1. medianによる絞り込み」及び「方法2. meanと保有率による菌の絞り込み」の項に記載の2つの方法の結果を、

OTUレベルは表2、表3にそれぞれ記載した。Genusレベルは表4、表5に記載した。表にはLog2 Fold changeが0.5以上の回数が1回以上の菌に関して記載した。

[表2]

表2 OTUレベルにおいて medianでLog2 Fold changeを計算した結果											
OTU	The number of times		Log2 FC (Doner/pre-FMT)	Log2 Fold Change						Doner prevalence	
	over 0.5	under -0.5		Doner	pre-FMT	1~3day	1w	2w	4w	CR or PR	Others
OTU00031	4	0	6.71	4.12	0.00	5.47	4.87	5.57	5.36	100	50
OTU00040	3	0	4.39	2.98	0.00	3.46	2.12	6.15	0.00	77.8	50
OTU00002	3	1	6.56	-3.13	0.00	-7.19	7.87	10.77	4.14	66.7	83.3
OTU00003	2	0	-6.08	0.00	0.23	4.79	0.00	2.12	0.00	0	16.7
OTU00005	2	0	9.33	9.33	0.00	6.96	3.84	0.00	0.00	66.7	33.3
OTU00020	2	0	4.95	-0.40	0.00	0.21	4.14	4.70	0.00	77.8	83.3
OTU00024	2	0	6.79	6.79	0.00	5.47	1.42	0.00	0.00	66.7	33.3
OTU00026	2	0	7.45	0.67	0.00	6.34	4.50	0.00	0.00	100	83.3
OTU00053	2	0	4.14	-2.67	0.00	1.52	1.42	0.00	0.00	55.6	83.3
OTU00043	2	0	-2.94	0.00	2.94	0.00	0.00	4.00	2.94	0	16.7
OTU00070	2	0	0.00	0.00	0.00	0.00	2.58	2.58	0.00	44.4	0
OTU00058	2	0	2.12	0.00	0.00	0.00	0.00	2.94	2.12	77.8	66.7
OTU00008	2	1	6.34	0.22	0.00	-0.66	5.36	2.12	0.00	88.9	83.3
OTU00010	2	1	2.94	0.82	0.00	-3.22	0.00	3.46	2.12	55.6	50
OTU00021	1	0	4.39	4.39	0.00	0.00	0.00	5.30	0.00	66.7	33.3
OTU00009	1	0	8.31	2.59	0.00	5.92	0.00	0.00	0.00	88.9	66.7
OTU00033	1	0	6.84	-1.62	0.00	5.69	0.00	0.00	0.00	88.9	100
OTU00103	1	0	8.22	3.19	0.00	7.00	0.00	0.00	0.00	77.8	50
OTU00032	1	0	6.75	0.67	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	88.9	100
OTU00034	1	0	5.76	3.65	0.00	2.94	0.00	0.00	0.00	88.9	50
OTU00072	1	0	7.55	-0.50	0.00	2.94	0.00	0.00	0.00	77.8	66.7
OTU00027	1	0	6.71	6.71	0.00	4.79	0.00	0.00	0.00	66.7	16.7
OTU01091	1	0	5.36	0.00	0.00	3.40	0.00	0.00	0.00	88.9	100
OTU00057	1	0	8.30	3.34	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	66.7	50
OTU00048	1	0	6.56	6.56	0.00	2.94	0.00	0.00	0.00	77.8	33.3
OTU00085	1	0	2.12	-0.47	0.00	-0.47	0.00	6.22	0.00	77.8	66.7
OTU00035	1	0	6.56	6.56	0.00	2.94	0.00	0.00	0.00	55.6	33.3
OTU00045	1	0	6.66	6.66	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	55.6	33.3
OTU00068	1	0	2.12	-0.47	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	55.6	66.7
OTU00147	1	0	6.22	0.21	0.00	3.46	0.00	0.00	0.00	88.9	83.3
OTU00080	1	0	3.84	-2.77	0.00	3.46	0.00	0.00	0.00	88.9	100
OTU00054	1	0	5.93	-0.50	0.00	2.94	0.00	0.00	0.00	66.7	83.3
OTU00062	1	0	6.28	2.01	0.00	5.67	0.00	0.00	0.00	88.9	66.7
OTU00126	1	0	4.79	0.19	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	66.7	50
OTU00106	1	0	6.01	2.79	0.00	5.36	0.00	0.00	0.00	88.9	50
OTU00125	1	0	4.95	4.95	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	66.7	16.7
OTU00067	1	0	3.84	2.43	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	88.9	50
OTU00164	1	0	4.14	-1.71	0.00	3.46	0.00	0.00	0.00	55.6	83.3
OTU00111	1	0	4.39	0.93	0.00	2.94	0.00	0.00	0.00	66.7	50
OTU00079	1	0	0.00	0.00	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	44.4	16.7
OTU00109	1	0	3.84	0.90	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	66.7	50
OTU00179	1	0	4.95	3.54	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	77.8	50
OTU00113	1	0	3.46	1.34	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	77.8	50
OTU00112	1	0	0.00	-1.42	0.00	0.00	0.00	1.42	0.00	11.1	50
OTU00233	1	0	3.84	-0.30	0.00	3.84	0.00	0.00	0.00	88.9	66.7
OTU00197	1	0	2.12	0.00	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	77.8	66.7
OTU00194	1	0	2.12	-0.47	0.00	0.70	0.00	0.00	0.00	66.7	83.3
OTU00762	1	0	2.12	0.70	0.00	2.12	0.00	0.00	0.00	66.7	50
OTU00028	1	1	2.94	-1.06	0.00	-1.84	1.42	0.00	0.00	66.7	83.3
OTU00011	1	2	2.12	-1.11	-1.42	-4.27	5.30	0.00	-8.66	66.7	66.7

[表3-1]

表3 OTUレベルにおいて meanでLog2 Fold changeを計算した結果																			
OTU	The number of times based on the value of Log2 FC		Log2 FC (Doner/pre-FMT)	Log2 FC after FMT				CR or PR prevalence after FMT				Others prevalence after FMT				Doner prevalence			
	Log2 FC >= -0.5 & CR or PR prevalence >= 20%	Log2FC <=-0.5 & Others prevalence 20%		1~3day	1w	2w	4w	1~3day	1w	2w	4w	1~3day	1w	2w	4w	CR or PR	Others		
OTU00005	4	0	1.31	1.74	8.26	8.58	10.16	55.6	50	25	42.9	33.3	0	0	66.7	33.3			
OTU00020	4	0	-1.55	2.51	4.14	0.83	8.53	66.7	87.5	62.5	42.9	66.7	16.7	40	77.8	83.3			
OTU00024	4	0	7.46	4.87	5.49	7.48	8.53	66.7	50	37.5	28.6	33.3	0	0	66.7	33.3			
OTU00031	4	0	3.56	5.10	7.42	1.17	6.72	77.8	87.5	100	57.1	33.3	0	20	100	50			
OTU00033	4	0	7.15	3.39	6.04	5.76	6.81	66.7	25	25	42.9	50	0	0	88.9	100			
OTU00040	4	0	3.68	1.77	4.75	7.95	7.46	66.7	50	62.5	42.9	33.3	0	0	77.8	50			
OTU00051	4	0	6.07	6.78	2.86	5.73	5.78	44.4	25	37.5	42.9	0	0	0	55.6	33.3			
OTU00147	4	0	6.12	3.95	4.50	5.24	5.12	55.6	25	25	28.6	16.7	0	0	88.9	83.3			
OTU00080	4	0	4.37	2.35	3.75	3.46	2.85	66.7	25	25	28.6	33.3	0	0	88.9	100			
OTU00060	4	0	-3.39	1.52	5.94	3.29	2.75	33.3	37.5	25	28.6	33.3	0	0	22.2	50			
OTU00059	4	0	2.23	1.69	6.27	5.51	2.75	22.2	25	25	28.6	0	0	0	22.2	0			
OTU00015	3	0	7.61	4.57	9.18	8.53	3.93	22.2	25	25	14.3	16.7	0	0	22.2	50			
OTU00032	3	0	2.60	2.73	3.88	3.80	7.14	55.6	12.5	25	28.6	16.7	0	0	88.9	100			
OTU00034	3	0	7.00	6.35	4.04	5.87	7.01	55.6	25	25	14.3	16.7	0	0	88.9	50			
OTU00027	3	0	7.80	7.04	5.71	5.42	0.00	66.7	37.5	37.5	0	16.7	0	0	66.7	16.7			
OTU00057	3	0	8.01	1.97	3.16	5.56	0.00	55.6	25	25	0	33.3	0	0	66.7	50			
OTU00048	3	0	7.92	5.29	4.68	1.81	3.52	66.7	37.5	12.5	28.6	0	0	0	77.8	33.3			
OTU00053	3	0	5.64	2.06	3.46	4.48	3.93	66.7	50	37.5	14.3	50	0	0	55.6	83.3			
OTU000401	3	0	-3.72	4.02	7.15	4.72	1.54	33.3	37.5	37.5	14.3	16.7	0	0	44.4	50			
OTU00035	3	0	7.41	6.42	5.36	5.01	0.00	55.6	37.5	37.5	0	16.7	0	0	55.6	33.3			
OTU00045	3	0	7.02	4.90	3.01	5.28	0.00	55.6	25	25	0	16.7	0	0	55.6	33.3			
OTU00030	3	0	6.91	5.01	7.27	2.77	5.37	22.2	25	25	14.3	0	0	0	22.2	0			
OTU00063	3	0	6.81	2.34	5.74	6.85	2.40	22.2	37.5	37.5	14.3	16.7	0	0	66.7	66.7			
OTU00068	3	0	-1.26	1.29	6.35	4.27	7.72	55.6	12.5	37.5	28.6	33.3	0	0	55.6	66.7			
OTU00070	3	0	-3.45	0.56	2.42	2.35	-0.27	44.4	62.5	62.5	28.6	33.3	33.3	20	44.4	0			
OTU00092	3	0	4.60	3.54	1.97	1.97	0.97	44.4	25	37.5	14.3	0	0	0	44.4	50			
OTU00125	3	0	5.49	3.41	5.43	4.30	3.69	55.6	37.5	37.5	14.3	0	0	0	66.7	16.7			
OTU00067	3	0	4.65	0.95	1.97	4.87	5.74	55.6	25	25	14.3	33.3	0	0	88.9	50			
OTU00164	3	0	4.71	2.97	3.29	2.68	0.00	55.6	25	25	0	33.3	0	0	55.6	83.3			
OTU00111	3	0	5.30	4.63	3.16	4.04	0.00	77.8	25	25	0	0	0	0	66.7	50			
OTU00073	3	0	0.00	1.31	1.33	6.63	2.53	22.2	25	25	14.3	0	16.7	0	22.2	33.3			
OTU00109	3	0	5.37	1.66	4.48	3.29	3.26	55.6	37.5	37.5	14.3	16.7	0	0	66.7	50			
OTU00084	3	0	-3.32	1.55	2.77	2.86	1.54	33.3	25	25	14.3	16.7	0	0	22.2	16.7			
OTU01483	3	0	1.36	4.29	4.36	2.94	3.26	22.2	25	25	14.3	0	0	0	33.3	33.3			
OTU00148	3	0	4.07	1.71	3.46	3.56	2.75	33.3	25	25	14.3	16.7	0	0	66.7	50			
OTU00180	3	0	3.25	1.33	1.97	1.42	1.54	33.3	25	25	14.3	50	0	0	66.7	100			
OTU00231	3	0	3.72	3.46	2.58	2.48	1.76	44.4	25	25	14.3	0	0	0	55.6	50			
OTU00002	3	1	7.32	-2.99	1.28	2.20	7.74	44.4	62.5	75	57.1	66.7	16.7	40	66.7	83.3			
OTU00004	2	0	-6.54	5.54	9.62	8.68	8.49	22.2	12.5	25	14.3	16.7	0	0	22.2	16.7			
OTU00009	2	0	9.12	1.74	7.17	6.01	0.00	77.8	37.5	12.5	0	50	0	0	88.9	66.7			
OTU00050	2	0	-0.80	2.63	9.12	7.44	-0.28	22.2	12.5	25	14.3	0	0	20	40	0	0		
OTU00103	2	0	7.59	5.42	5.03	5.20	0.00	55.6	25	12.5	0	33.3	16.7	0	77.8	50			
OTU00049	2	0	5.68	7.48	6.77	5.80	0.00	22.2	25	12.5	0	0	0	0	22.2	0	0		
OTU00041	2	0	5.68	4.77	5.17	6.20	5.80	33.3	12.5	25	14.3	0	0	0	33.3	16.7	0		
OTU00114	2	0	7.28	2.35	0.50	3.22	1.54	22.2	12.5	25	14.3	16.7	0	0	33.3	50	0		
OTU00054	2	0	5.88	-0.62	5.64	5.43	4.06	55.6	25	25	14.3	16.7	0	0	66.7	83.3	0		

[表3-2]

OTU01754	2	2	5.12	2.91	3.92	3.88	0.00	22.2	25	12.5	0	16.7	0	0	0	22.2	16.7
OTU00091	2	0	4.85	-0.94	4.63	4.75	2.85	44.4	25	25	14.3	16.7	0	0	0	65.7	33.3
OTU00078	2	0	5.10	3.00	5.39	3.35	0.00	33.3	25	12.5	0	16.7	0	0	0	44.4	16.7
OTU01289	2	0	2.23	4.08	3.51	3.95	5.16	11.1	25	25	14.3	0	0	0	0	33.3	33.3
OTU00156	2	0	3.95	0.36	3.56	4.72	0.00	44.4	25	25	0	16.7	0	0	0	33.3	66.7
OTU00179	2	0	5.57	3.23	1.81	2.88	0.00	55.6	12.5	25	0	0	0	0	0	77.8	50
OTU00427	2	0	3.01	0.80	3.03	5.14	4.14	11.1	25	12.5	28.6	0	16.7	0	0	22.2	0
OTU00113	2	0	3.54	-0.50	3.61	5.01	3.11	66.7	25	25	14.3	33.3	0	0	0	77.8	50
OTU00083	2	0	4.11	4.20	0.00	3.20	4.95	44.4	0	25	14.3	0	0	0	0	55.6	16.7
OTU00145	2	0	3.68	-0.15	0.00	4.00	4.46	44.4	0	37.5	28.6	50	0	0	0	100	66.7
OTU00140	2	0	3.72	3.25	1.42	3.40	4.02	44.4	12.5	25	14.3	0	0	0	0	77.8	50
OTU00138	2	0	5.21	2.12	1.17	2.37	0.00	33.3	12.5	25	0	0	0	0	0	77.8	50
OTU00175	2	0	4.69	3.01	1.17	0.00	0.00	22.2	25	0	0	0	0	0	0	55.6	16.7
OTU00197	2	0	3.07	1.93	2.12	1.81	1.76	55.6	25	12.5	14.3	33.3	0	0	0	77.8	66.7
OTU00512	2	0	3.72	1.60	0.50	3.80	0.00	44.4	12.5	25	0	16.7	0	0	0	66.7	33.3
OTU01408	2	0	2.54	-0.84	1.81	0.87	2.94	22.2	25	25	14.3	16.7	0	0	0	66.7	83.3
OTU00194	2	0	3.31	0.95	1.17	1.17	0.56	55.6	12.5	25	14.3	50	0	0	0	65.7	83.3
OTU00201	2	0	1.31	1.31	1.17	1.81	4.71	11.1	25	25	14.3	0	0	0	0	11.1	0
OTU00144	2	0	1.31	1.85	1.81	3.55	3.64	33.3	12.5	12.5	28.6	0	0	0	0	33.3	16.7
OTU00442	2	0	0.43	1.69	2.12	3.55	2.27	22.2	12.5	25	14.3	0	0	0	0	22.2	0
OTU00008	2	1	0.30	-1.15	0.29	8.12	6.95	77.8	50	62.5	42.9	66.7	16.7	0	0	88.9	83.3
OTU00014	2	1	-7.58	1.85	3.78	1.42	-3.41	33.3	25	12.5	28.6	0	16.7	0	0	33.3	50
OTU00026	2	1	7.55	1.01	2.08	-2.96	0.00	88.9	62.5	37.5	0	33.3	16.7	20	0	100	83.3
OTU00047	2	1	5.93	-2.12	0.16	4.21	5.25	44.4	12.5	37.5	28.6	33.3	16.7	40	0	33.3	50
OTU00065	2	1	0.00	2.34	1.62	3.61	-2.02	22.2	12.5	25	28.6	0	0	0	20	55.6	50
OTU00001	2	2	-8.10	2.29	-1.74	-0.55	1.91	44.4	37.5	37.5	42.9	33.3	33.3	20	40	44.4	0
OTU00017	2	2	-1.61	1.76	2.01	-3.90	-3.09	33.3	37.5	12.5	28.6	33.3	33.3	40	40	11.1	0
OTU00085	2	2	-1.23	-1.60	-1.85	1.94	5.67	66.7	37.5	50	28.6	66.7	33.3	20	0	77.8	66.7
OTU00052	2	2	-5.92	3.00	2.01	-1.34	-3.59	44.4	37.5	37.5	42.9	33.3	16.7	40	40	33.3	50
OTU00112	2	2	-4.66	1.69	1.17	-1.65	-1.06	33.3	37.5	50	42.9	0	0	20	20	11.1	50
OTU00042	1	0	8.22	0.01	7.92	8.10	0.00	22.2	25	12.5	0	16.7	0	0	0	22.2	16.7
OTU00072	1	0	7.40	4.75	4.36	3.66	0.00	66.7	12.5	12.5	0	16.7	0	0	0	77.8	66.7
OTU00066	1	0	5.46	-2.42	1.81	4.58	2.40	22.2	12.5	25	14.3	16.7	0	0	0	22.2	33.3
OTU00055	1	0	0.01	-0.16	-5.80	6.04	6.52	33.3	12.5	25	14.3	33.3	16.7	0	0	33.3	50
OTU00044	1	0	6.71	7.51	3.09	0.00	0.00	22.2	12.5	0	0	0	0	0	0	22.2	33.3
OTU00038	1	0	6.93	4.83	2.37	-2.86	0.00	44.4	12.5	12.5	0	33.3	0	0	0	66.7	66.7
OTU00037	1	0	5.21	1.54	5.15	5.73	5.88	22.2	12.5	12.5	14.3	50	0	0	0	33.3	50
OTU00158	1	0	4.95	-0.46	-6.98	3.40	4.42	55.6	0	25	14.3	66.7	16.7	0	0	88.9	100
OTU00062	1	0	6.85	5.39	0.87	3.92	3.69	66.7	12.5	12.5	14.3	16.7	0	0	0	88.9	66.7
OTU00126	1	0	5.82	5.98	4.39	3.45	0.00	66.7	12.5	12.5	0	0	0	0	0	66.7	50
OTU00106	1	0	6.25	5.53	0.50	1.62	0.00	77.8	12.5	12.5	0	0	0	0	0	88.9	50
OTU00223	1	0	5.97	5.83	0.50	0.00	0.56	33.3	12.5	0	14.3	0	0	0	0	44.4	16.7
OTU00130	1	0	4.54	3.68	2.68	3.71	0.00	22.2	12.5	12.5	0	0	0	0	0	33.3	33.3
OTU00108	1	0	4.53	3.56	1.42	0.50	0.00	22.2	12.5	12.5	0	16.7	0	0	0	22.2	16.7
OTU00135	1	0	4.63	-2.68	5.93	0.00	0.00	11.1	25	0	0	16.7	0	0	0	33.3	50
OTU00088	1	0	4.14	1.72	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	16.7	0	0	0	44.4	33.3
OTU00079	1	0	4.47	4.87	1.17	1.81	2.94	55.6	12.5	12.5	14.3	16.7	0	0	0	44.4	16.7
OTU00773	1	0	-2.32	2.08	0.00	1.62	0.00	33.3	0	12.5	0	16.7	0	0	0	33.3	0
OTU00227	1	0	-3.53	0.69	4.60	4.75	3.40	11.1	12.5	25	14.3	16.7	0	0	0	11.1	16.7
OTU00081	1	0	-4.42	-0.54	6.11	0.00	0.56	0	25	0	14.3	16.7	0	0	0	0	0

[表3-3]

OTU00134	1	1	4.88	0.32	4.14	2.77	0.00	11.1	25	12.5	0	16.7	0	0	0	0	44.4	50
OTU00120	1	1	5.28	3.41	0.50	2.68	0.00	33.3	12.5	12.5	0	16.7	0	0	0	0	33.3	33.3
OTU00115	1	1	-1.85	0.55	1.17	3.71	1.54	44.4	12.5	12.5	14.3	16.7	0	0	0	0	55.6	50
OTU00143	1	1	2.79	3.65	0.50	5.30	3.98	33.3	12.5	12.5	14.3	0	0	0	0	0	22.2	16.7
OTU00199	1	1	4.41	1.31	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	44.4	50
OTU00141	1	1	3.64	1.85	1.81	4.79	0.00	33.3	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	55.6	33.3
OTU00233	1	1	4.63	2.83	0.87	2.25	0.00	77.8	12.5	12.5	0	16.7	0	0	0	0	88.9	66.7
OTU00217	1	1	3.41	2.77	2.86	3.66	0.00	33.3	12.5	12.5	0	16.7	0	0	0	0	44.4	50
OTU00131	1	1	4.99	4.17	0.50	0.00	0.00	22.2	12.5	0	0	0	0	0	0	0	55.6	33.3
OTU00116	1	1	4.07	1.05	0.00	0.00	0.56	33.3	0	0	14.3	0	0	0	0	0	33.3	50
OTU00090	1	1	2.71	3.41	0.00	4.68	3.11	33.3	0	12.5	14.3	0	0	0	0	0	33.3	16.7
OTU00100	1	1	4.85	3.93	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	22.2	16.7
OTU00168	1	1	5.22	2.44	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	33.3	0
OTU00166	1	1	3.84	3.19	0.00	2.37	4.36	33.3	0	12.5	14.3	0	0	0	0	0	44.4	0
OTU00389	1	1	4.60	3.01	0.00	2.68	0.00	22.2	0	12.5	0	0	0	0	0	0	33.3	16.7
OTU00258	1	1	3.41	4.03	0.50	1.62	2.85	22.2	12.5	12.5	14.3	0	0	0	0	0	33.3	33.3
OTU00946	1	1	3.84	4.25	1.42	2.12	0.00	33.3	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	33.3	0
OTU00117	1	1	0.00	0.83	2.68	4.33	3.64	22.2	12.5	12.5	14.3	0	0	0	0	0	0	0
OTU00226	1	1	4.17	2.73	0.50	0.87	1.54	44.4	12.5	12.5	14.3	0	0	0	0	0	66.7	50
OTU00762	1	1	3.41	3.01	1.17	1.42	0.00	55.6	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	66.7	50
OTU00576	1	1	2.94	1.48	1.62	1.62	0.00	22.2	12.5	12.5	0	16.7	0	0	0	0	55.6	83.3
OTU00153	1	1	-2.94	0.97	1.97	-0.35	0.06	22.2	12.5	12.5	28.6	33.3	0	40	20	0	0	0
OTU00191	1	1	2.74	2.43	0.00	1.42	0.00	22.2	0	12.5	0	16.7	0	0	0	0	66.7	83.3
OTU00171	1	1	3.60	1.21	0.00	1.42	3.33	44.4	0	12.5	14.5	16.7	0	0	0	0	66.7	66.7
OTU00215	1	1	0.00	0.45	2.12	4.53	2.27	11.1	25	12.5	14.3	0	0	0	0	0	0	0
OTU00295	1	1	3.36	3.76	0.50	0.50	0.00	33.3	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	55.6	16.7
OTU00235	1	1	4.11	3.07	0.50	0.00	0.00	22.2	12.5	0	0	0	0	0	0	0	44.4	0
OTU00146	1	1	2.63	4.23	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	33.3	0
OTU00169	1	1	0.80	0.13	4.30	1.81	1.95	11.1	25	12.5	14.3	16.7	0	0	0	0	11.1	0
OTU00159	1	1	1.08	2.34	0.00	4.36	0.00	11.1	0	25	0	0	0	0	0	0	11.1	0
OTU00160	1	1	-1.06	3.01	3.66	1.42	0.00	22.2	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	11.1	16.7
OTU00246	1	1	2.12	1.03	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	22.2	33.3
OTU00361	1	1	3.60	1.85	1.42	1.17	0.00	33.3	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	55.6	33.3
OTU00357	1	1	1.51	1.03	0.50	0.50	0.00	33.3	12.5	12.5	0	0	0	0	0	0	44.4	66.7
OTU01249	1	1	1.31	0.00	2.48	3.51	1.95	0	12.5	25	14.3	0	0	0	0	0	11.1	0
OTU00400	1	1	0.45	-1.53	0.50	0.87	0.00	11.1	12.5	25	0	16.7	0	0	0	0	11.1	16.7
OTU00167	1	1	3.80	0.83	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	33.3	0
OTU00013	1	1	-2.63	-3.63	0.87	2.77	2.27	11.1	12.5	25	14.3	33.3	0	0	0	0	0	0
OTU01091	1	1	5.87	-2.02	-7.18	3.26	3.69	55.6	0	25	14.3	50	16.7	20	0	0	88.9	100
OTU00058	1	1	-3.75	-0.23	0.12	0.60	-1.89	22.2	37.5	62.5	71.4	16.7	16.7	20	20	20	77.8	66.7
OTU00086	1	1	-2.53	-3.87	-5.40	5.19	0.00	11.1	0	25	0	50	16.7	0	0	0	11.1	50
OTU00136	1	1	0.20	-3.60	2.47	-2.81	1.28	0	25	0	14.3	16.7	50	40	0	0	22.2	33.3
OTU00082	1	1	1.31	-2.83	4.33	4.24	4.91	22.2	12.5	25	14.3	33.3	0	0	0	0	22.2	33.3
OTU00255	1	1	0.80	-2.23	0.00	-2.15	1.28	0	0	12.5	28.6	16.7	0	20	0	0	22.2	16.7
OTU00021	1	2	5.41	-7.01	-2.93	1.18	-4.67	44.4	37.5	50	28.6	33.3	16.7	20	20	20	66.7	33.3
OTU00006	1	2	0.20	0.80	-3.64	-1.21	1.95	11.1	12.5	25	42.9	0	50	50	20	20	11.1	16.7
OTU00010	1	2	3.68	7.43	-2.55	-1.66	6.23	22.2	25	62.5	57.1	50	16.7	20	0	0	55.6	50
OTU00043	1	2	-7.05	3.63	-0.23	-1.41	-1.55	33.3	37.5	75	57.1	16.7	16.7	20	40	0	0	16.7
OTU00003	1	3	-10.76	1.10	-0.56	-4.44	-5.42	66.7	37.5	62.5	28.6	33.3	33.3	40	40	0	0	16.7
OTU00019	1	3	1.31	-3.38	0.52	-5.33	-7.92	11.1	37.5	25	0	50	33.3	60	20	20	33.3	33.3

[表4]

表4 Genusレベルにおいて medianでLog Fold changeを計算した結果															
Genus	The number of times		Log2 FC (Doner/ pre-FMT)	Log2 Fold Change						Doner prevalence					
	over 0.5	under -0.5		Doner	pre-FMT	1~3day	1w	2w	4w	CR or PR	Others				
Blautia	4	0	9.278	-0.499	0.000	3.950	2.115	5.807	2.115	100	100				
Staphylococcus	4	0	-1.122	0.670	1.035	5.470	1.415	2.939	2.115	88.9	100				
Clostridium	3	0	7.627	-0.012	-1.415	2.992	5.030	5.358	0.000	100	100				
unclassified Clostridiales	3	0	7.933	1.054	0.000	3.048	1.415	0.000	2.115	100	100				
Actinomyces	3	0	0.000	0.700	2.115	0.000	2.115	2.585	2.115	66.7	50				
Parabacteroides	3	0	7.831	-0.337	0.000	1.512	7.432	5.170	0.000	100	100				
Lachnoclostridium	3	0	6.454	0.782	0.000	3.057	1.415	6.773	0.000	100	100				
Bacteroides	3	1	11.367	0.274	0.000	-1.209	2.720	8.719	10.804	100	100				
unclassified Lachnospiraceae	2	0	6.750	0.534	0.000	5.764	0.000	3.459	0.000	100	100				
Roseburia	2	0	7.105	1.098	0.000	4.143	0.000	2.585	0.000	100	83.3				
Ruminococcus	2	0	6.879	-0.876	0.000	3.687	0.000	1.415	0.000	100	100				
Phascolarctobacterium	2	0	6.279	0.430	0.000	3.841	0.000	3.222	0.000	77.8	66.7				
Faecalibacterium	2	0	9.383	-0.127	0.000	3.076	1.415	0.000	0.000	100	100				
Rothia	2	0	-2.939	0.000	2.939	0.000	0.000	4.000	2.939	0	16.7				
Schaalia	2	0	2.115	0.000	0.000	0.000	0.000	2.939	2.115	77.8	66.7				
Alistipes	2	0	3.841	1.726	0.000	2.044	1.415	0.000	0.000	77.8	50				
Bifidobacterium	2	1	10.051	2.565	0.000	5.768	7.196	-3.815	0.000	100	100				
Lactobacillus	2	1	3.242	-0.217	2.115	0.354	6.794	3.459	-2.115	77.8	83.3				
Veillonella	2	1	2.115	2.115	0.000	-2.585	2.939	2.585	0.000	55.6	33.3				
Dorea	1	0	7.070	-0.782	0.000	4.143	0.000	0.000	0.000	100	83.3				
unclassified Firmicutes	1	0	7.577	-0.531	0.000	4.143	0.000	0.000	0.000	88.9	83.3				
Anaerostipes	1	0	6.279	-0.175	0.000	3.841	0.000	0.000	0.000	77.8	83.3				
Collinsella	1	0	8.296	2.181	0.000	5.358	0.000	0.000	0.000	88.9	50				
Bilophila	1	0	3.841	1.726	0.000	2.115	0.000	0.000	0.000	77.8	50				
Butyricicoccus	1	0	2.939	0.354	0.000	0.700	0.000	0.000	0.000	77.8	83.3				
Barnesiella	1	0	0.000	0.000	0.000	2.115	0.000	0.000	0.000	44.4	16.7				
Fusicatenibacter	1	0	6.508	-0.174	0.000	2.115	0.000	0.000	0.000	66.7	66.7				
Sutterella	1	1	5.470	1.327	0.000	-2.115	2.115	0.000	0.000	77.8	50				
Fusobacterium	1	1	0.000	-4.503	0.000	-3.841	0.000	1.415	0.000	33.3	66.7				
Erysipelatoclostridium	1	1	4.143	-0.557	0.000	-0.905	1.415	0.000	0.000	88.9	83.3				
Enterococcus	1	2	-4.283	2.115	6.398	0.942	-11.204	-7.353	0.189	55.6	33.3				
Escherichia	1	2	2.115	-1.344	-1.415	-4.273	5.298	0.000	-8.671	66.7	66.7				

[表5-1]

表5 Genusレベルにおいて meanでLog Fold changeを計算した結果			
Genus	The number of times based on the value of Log2 FC		Log2 FC (Doner/pre-FMT)
	Log2 FC >=0.5 & CR or PR prevalence >= 20%	Log2FC <=-0.5 & Others prevalence 20%	
Fusobacterium	4	0	-5.98
Faecalibacterium	4	0	8.75
unclassified Clostridiales	4	0	8.06
unclassified Lachnospiraceae	4	0	6.36
Roseburia	4	0	1.71
Ruminococcus	4	0	7.49
unclassified Firmicutes	4	0	7.48
Dorea	4	0	6.76
Phascolarctobacterium	4	0	6.31
Sutterella	4	0	5.69
Bacteroides	3	0	1.43
Lactobacillus	3	0	-3.22
Blautia	3	0	2.02
Parabacteroides	3	0	0.26
Megamonas	3	0	7.62
Collinsella	3	0	8.26
Eubacterium	3	0	6.13
Coprococcus	3	0	5.40
Anaerostipes	2	0	6.50
Veillonella	2	0	-0.31
Bilophila	2	0	3.72
Flavonifractor	2	0	3.68
unclassified Ruminococcaceae	2	0	3.60
unclassified Clostridiaceae	2	0	3.95
Butyrivibrio	2	0	3.68
Faecalicatena	2	0	3.64
Campylobacter	2	0	-2.94
Prevotella	2	1	7.81
Clostridium	2	1	3.71
Okadaella	2	1	-7.58
Lachnospirillum	2	1	1.16
Alistipes	2	1	6.37
Megasphaera	2	1	6.01
Enterococcus	2	2	-7.98
Staphylococcus	2	2	-3.03
Bifidobacterium	2	2	4.58
Streptococcus	2	2	0.08
Abiotrophia	2	2	-5.73
Actinomyces	2	2	-3.30
Robinsoniella	1	0	0.07
Fusicatenibacter	1	0	7.01
Barnesiella	1	0	4.49
Drancourtella	1	0	-1.87
Faecalitalea	1	0	4.85
Akkermansia	1	0	0.00
Lachnospira	1	0	3.91
Coprotherobacter	1	0	-1.06
Romboutsia	1	0	3.25
Schaalia	1	1	-3.75
Parasutterella	1	1	4.97
Ruthenibacterium	1	1	1.31
Rothia	1	2	-7.05

[表5-2]

表5 Genusレベルにおいて meanでLog Fold changeを計算した結果								
Genus	Log2 FC after FMT				CR or PR prevalence after FMT			
	1~3day	1w	2w	4w	1~3day	1w	2w	4w
Fusobacterium	2.91	4.22	5.12	8.53	33.3	25	50	28.6
Faecalibacterium	1.75	3.02	6.32	4.60	77.8	50	25	28.6
unclassified Clostridiales	3.34	5.57	5.02	6.59	66.7	50	37.5	57.1
unclassified Lachnospiraceae	4.36	2.86	8.08	6.06	88.9	37.5	50	28.6
Roseburia	3.15	6.29	7.30	4.36	66.7	37.5	50	28.6
Ruminococcus	1.55	4.36	5.81	4.89	88.9	25	50	28.6
unclassified Firmicutes	4.53	4.53	4.53	1.95	77.8	25	25	28.6
Dorea	3.97	4.02	5.48	5.31	66.7	25	25	42.9
Phascolarctobacterium	1.70	3.40	5.80	5.80	66.7	37.5	50	42.9
Sutterella	2.18	5.50	6.12	6.62	33.3	50	37.5	42.9
Bacteroides	-0.25	0.98	1.90	1.55	100	100	100	71.4
Lactobacillus	4.10	6.16	0.41	1.21	66.7	75	62.5	42.9
Blautia	0.91	-1.62	5.93	9.09	88.9	62.5	50	57.1
Parabacteroides	0.10	0.78	5.99	6.83	77.8	75	62.5	42.9
Megamonas	4.58	9.18	8.54	4.02	22.2	25	25	14.3
Collinsella	1.73	3.29	6.03	3.52	66.7	25	37.5	14.3
Eubacterium	1.06	4.42	3.88	0.56	33.3	25	25	14.3
Coprococcus	3.79	2.58	3.61	4.77	33.3	25	25	14.3
Anaerostipes	-0.55	6.25	6.22	4.79	77.8	25	37.5	14.3
Veillonella	-0.13	2.36	2.42	-0.31	44.4	62.5	62.5	28.6
Bifilophila	-0.50	3.61	5.03	3.11	66.7	25	25	14.3
Flavonifractor	-0.16	0.00	4.00	4.49	44.4	0	37.5	28.6
unclassified Ruminococcaceae	2.39	2.12	3.01	1.28	33.3	12.5	25	14.3
unclassified Clostridiaceae	4.34	0.00	0.87	1.54	44.4	0	12.5	28.6
Butyricicoccus	0.54	1.17	1.17	1.28	55.6	12.5	25	14.3
Faecalicatena	3.31	0.00	2.37	3.74	33.3	0	25	14.3
Campylobacter	0.97	2.12	-0.35	0.82	22.2	12.5	12.5	28.6
Prevotella	0.12	2.20	1.37	-5.67	22.2	25	25	0
Clostridium	3.09	-2.03	-1.50	8.55	77.8	75	75	42.9
Okadaella	1.85	3.81	1.62	-3.42	33.3	25	12.5	28.6
Lachnoclostridium	-1.03	0.08	2.61	6.65	77.8	50	62.5	28.6
Alistipes	-0.62	8.22	3.45	4.91	66.7	50	37.5	14.3
Megasphaera	2.72	6.81	2.17	-2.94	22.2	25	12.5	0
Enterococcus	1.97	-2.71	-1.32	1.68	88.9	50	62.5	85.7
Staphylococcus	1.38	0.74	-5.30	-3.07	88.9	50	75	71.4
Bifidobacterium	2.26	1.44	-2.33	-5.00	88.9	75	75	28.6
Streptococcus	-7.19	0.80	4.12	-1.22	66.7	50	37.5	28.6
Abiotrophia	3.00	1.67	-1.81	-3.56	44.4	37.5	37.5	42.9
Actinomyces	1.48	1.33	-0.89	-1.06	44.4	75	75	57.1
Robinsoniella	-0.15	-5.80	6.04	6.52	33.3	12.5	25	14.3
Fusicatenibacter	4.90	2.58	2.86	0.00	55.6	12.5	12.5	0
Barnesiella	4.88	1.17	1.97	3.03	55.6	12.5	12.5	14.3
Drancourtella	0.56	1.17	3.75	1.54	44.4	12.5	12.5	14.3
Faecalitalea	3.98	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0
Akkermansia	0.80	2.68	4.36	3.69	22.2	12.5	12.5	14.3
Lachnospira	0.80	2.77	0.87	1.54	11.1	12.5	25	14.3
Coprobacter	3.01	3.75	1.42	0.00	22.2	12.5	12.5	0
Romboutsia	1.69	0.00	0.00	0.00	22.2	0	0	0
Schaalia	-0.28	0.12	0.60	-1.91	22.2	37.5	62.5	71.4
Parasutterella	-3.25	6.07	0.00	0.00	11.1	25	0	0
Ruthenibacterium	-2.80	4.33	4.27	4.91	22.2	12.5	25	14.3
Rothia	3.70	-0.23	-1.41	-1.45	33.3	37.5	75	57.1

[表5-3]

表5 Genusレベルにおいて meanでLog Fold changeを計算した結果						
Genus	Others prevalence after FMT				Doner prevalence	
	1~3day	1w	2w	4w	CR or PR	Others
Fusobacterium	66.7	33.3	20	0	33.3	66.7
Faecalibacterium	66.7	33.3	0	0	100	100
unclassified Clostridiales	66.7	0	20	0	100	100
unclassified Lachnospiraceae	16.7	0	0	0	100	100
Roseburia	16.7	0	0	0	100	83.3
Ruminococcus	50	0	0	0	100	100
unclassified Firmicutes	33.3	0	0	0	88.9	83.3
Dorea	16.7	16.7	0	0	100	83.3
Phascolarctobacterium	33.3	0	0	0	77.8	66.7
Sutterella	66.7	0	0	0	77.8	50
Bacteroides	83.3	50	100	40	100	100
Lactobacillus	66.7	33.3	40	60	77.8	83.3
Blautia	83.3	16.7	40	0	100	100
Parabacteroides	83.3	16.7	40	20	100	100
Megamonas	16.7	0	0	0	22.2	50
Collinsella	33.3	0	0	0	88.9	50
Eubacterium	16.7	0	0	0	77.8	83.3
Coprococcus	16.7	0	0	0	44.4	66.7
Anaerostipes	16.7	0	0	0	77.8	83.3
Veillonella	50	33.3	20	40	55.6	33.3
Bilophila	33.3	0	0	0	77.8	50
Flavonifractor	50	0	0	0	100	66.7
unclassified Ruminococcaceae	16.7	0	0	0	66.7	50
unclassified Clostridiaceae	0	0	0	0	77.8	16.7
Butyrivibrio	50	0	0	0	77.8	83.3
Faecalicatena	0	0	0	0	66.7	33.3
Campylobacter	33.3	0	40	20	0	0
Prevotella	33.3	50	60	20	22.2	16.7
Clostridium	83.3	16.7	20	0	100	100
Okadaella	0	16.7	0	20	33.3	50
Lachnoclostridium	66.7	33.3	20	0	100	100
Alistipes	50	0	20	0	77.8	50
Megasphaera	16.7	0	20	20	33.3	16.7
Enterococcus	66.7	100	80	80	55.6	33.3
Staphylococcus	33.3	33.3	40	40	88.9	100
Bifidobacterium	66.7	50	60	40	100	100
Streptococcus	83.3	66.7	60	20	88.9	100
Abiotrophia	33.3	16.7	40	40	33.3	50
Actinomyces	16.7	16.7	20	40	66.7	50
Robinsoniella	33.3	16.7	0	0	55.6	66.7
Fusicatenibacter	33.3	0	0	0	66.7	66.7
Barnesiella	16.7	0	0	0	44.4	16.7
Drancourtella	16.7	0	0	0	55.6	50
Faecalitalea	0	0	0	0	22.2	16.7
Akkermansia	0	0	0	0	0	0
Lachnospira	0	0	0	0	44.4	66.7
Coprothermobacter	0	0	0	0	11.1	16.7
Romboutsia	0	0	0	0	55.6	50
Schaalia	16.7	16.7	20	20	77.8	66.7
Parasutterella	33.3	0	0	0	33.3	50
Ruthenibacterium	33.3	0	0	0	22.2	33.3
Rothia	16.7	16.7	20	40	0	16.7

[0073] さらに、FMT前後における糞便細菌叢のSpeciesにおいて、前記B群における経時変化を図11～19に表す。図11～19に示したSpeciesはいずれもOthers群対比でCR or PR群に多く存在していることが確認された。

配列表フリーテキスト

[0074] 配列番号345：合成DNA

配列番号346：合成DNA

請求の範囲

[請求項1] ブラウチア (B l a u t i a) 属、
クロストリジウム (C l o s t r i d i u m) 属、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、
アクチノマイセス (A c t i n o m y c e s) 属、
パラバクテロイデス (P a r a b a c t e r o i d e s) 属、
ラクノクロストリジウム (L a c h n o c l o s t r i d i u m) 属
、
バクテロイデス (B a c t e r o i d e s) 属、
フェカリバクテリウム (F a e c a l i b a c t e r i u m) 属、
u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、
ロセブリア (R o s e b u r i a) 属、
ルミノコッカス (R u m i n o c o c c u s) 属、
u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、
ドレア (D o r e a) 属、
ファスコラークトバクテリウム (P h a s c o l a r c t o b a c t
e r i u m) 属、
サテレラ (S u t t e r e l l a) 属、
メガモナス (M e g a m o n a s) 属、
コリンセラ (C o l l i n s e l l a) 属、
ユーバクテリム (E u b a c t e r i u m) 属、
コプロコッカス (C o p r o c o c c u s) 属、
シャーリア (S c h a a l i a) 属、
アリスティペス (A l i s t i p e s) 属、
ビフィドバクテリウム (B i f i d o b a c t e r i u m) 属、
ラクトバチルス (L a c t o b a c i l l u s) 属、
ヴェイロネラ (V e i l l o n e l l a) 属、
アナエロスティペス (A n a e r o s t i p e s) 属、

ビロフィラ (B i l o p h i l a) 属、
ブチリシコッカス (B u t y r i c i c o c c u s) 属、
バルネシエラ (B a r n e s i e l l a) 属、
フシカテニバクター (F u s i c a t e n i b a c t e r) 属、
フラボニフラクター (F l a v o n i f r a c t o r) 属、
u n c l a s s i f i e d R u m i n o c o c c a c e a e、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a c e a e、
フェカリカテナ (F a e c a l i c a t e n a) 属、
プレボテラ (P r e v o t e l l a) 属、
メガスファエラ (M e g a s p h a e r a) 属、
ロビンソニエラ (R o b i n s o n i e l l a) 属、
フェカリタレア (F a e c a l i t a l e a) 属、
ラクノスピラ (L a c h n o s p i r a) 属、及び
ロンボウツィア (R o m b o u t s i a) 属
からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組
み合わせを含む、GVHDの予防又は治療用組成物。

[請求項2]

ブラウチア属、
クロストリジウム属、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、
アクチノマイセス属、
パラバクテロイデス属、
ラクノクロストリジウム属、
バクテロイデス属、
フェカリバクテリウム属、
u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、
ロセブリア属、
ルミノコッカス属、
u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、

ドレア属、

ファスコラクトバクテリウム属、

サテレラ属、

メガモナス属、

コリンセラ属、

ユーバクテリム属、及び

コプロコッカス属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

[請求項3]

ブラウチア属、

クロストリジウム属、

u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、

アクチノマイセス属、

パラバクテロイデス属、

ラクノクロストリジウム属、

バクテロイデス属、

u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、

ロセブリア属、

ルミノコッカス属、

ファスコラクトバクテリウム属、

フェカリバクテリウム属、

シャーリア属、

アリスティペス属、

ビフィドバクテリウム属、

ラクトバチルス属、

ヴェイロネラ属、

ドレア属、

u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、

アナエロスティペス属、
コリンセラ属、
ブチリシコッカス属、
バルネシエラ属、及び
フシカテニバクター属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

[請求項4]

ブラウチア属、
クロストリジウム属、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、
アクチノマイセス属、
パラバクテロイデス属、
ラクノクロストリジウム属、及び
バクテロイデス属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項3に記載の組成物。

[請求項5]

フェカリバクテリウム属、
u n c l a s s i f i e d C l o s t r i d i a l e s、
u n c l a s s i f i e d L a c h n o s p i r a c e a e、
ロセブリア属、
ルミノコッカス属、
u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、
ドレア属、
ファスコラクトバクテリウム属、
サテレラ属、
バクテロイデス属、
ブラウチア属、
パラバクテロイデス属、

メガモナス属、
コリンセラ属、
ユーバクテリム属、
コプロコッカス属、
アナエロスティペス属、
ビロフィラ属、
フラボニフラクター属、
unclassified Ruminococcaceae、
unclassified Clostridiaceae、
ブチリシコッカス属、
フェカリカテナ属、
プレボテラ属、
クロストリジウム属、
ラクノクロストリジウム属、
アリスティペス属、
メガスファエラ属、
ロビンソニエラ属、
フシカテニバクター属、
バルネシエラ属、
フェカリタレア属、
ラクノスピラ属、及び
ロンボウツィア属
からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

[請求項6]

フェカリバクテリウム属、
unclassified Clostridiales、
unclassified Lachnospiraceae、
ロセブリア属、

ルミノコッカス属、

u n c l a s s i f i e d F i r m i c u t e s、

ドレア属、

ファスコラクトバクテリウム属、

サテレラ属、

バクテロイデス属、

ブラウチア属、

パラバクテロイデス属、

メガモナス属、

コリンセラ属、

ユーバクテリム属、及び

コプロコッカス属

からなる群から選ばれるいずれかの属に属する細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項5に記載の組成物。

[請求項7] 配列番号1～120に示されるいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、GVHDの予防または治療用組成物。

[請求項8] 配列番号121～152に示されるいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項7に記載の組成物。

[請求項9] 配列番号153～198に示されるいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項7に記載の組成物。

[請求項10] 配列番号199～201に示されるいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項9に記載の組成物。

[請求項11] 配列番号202～312に示されるいずれかの塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌、又はこれら

の組み合わせを含む、請求項 7 に記載の組成物。

[請求項12] 配列番号 3 1 3 ～ 3 4 4 に示されるいずれかの塩基配列と 9 4 % 以上の相同性を有する塩基配列からなる DNA を含む細菌、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 1 1 に記載の組成物。

[請求項13] 細菌が、

Bacteroides vulgatus、
Bacteroides stercoris、
Bacteroides uniformis、
Blautia wexlerae、
Bacteroides sp. AR29、
Dorea longicatena、
Phascolarctobacterium faecium、
Blautia massiliensis、
Ruminococcus sp. K-1、
Bacteroides ovatus、
Faecalibacterium prausnitzii、
Megamonas funiformis、
Bifidobacterium adolescentis、
[*Ruminococcus*] *torques*、
Collinsella aerofaciens、
Parabacteroides merdae、
butyrate-producing bacterium M1
04/1、
Bifidobacterium faecale、
Clostridium sp. 826、
Bacteroides coprocola、
Roseburia faecis、
Lachnospiraceae bacterium DJF_V

P18k1、
Clostridium sp. AT4、
Lactobacillus rogosae、
butyrate-producing bacterium A2
-207、
Roseburia sp. 1120、
Bacteroides dorei、
Bifidobacterium pseudocatenu-
latum、
Megasphaera massiliensis、
Bacteroides massiliensis、
Anaerostipes hadrus、
Alistipes putredinis、
Parabacteroides sp. D25、
Roseburia inulinivorans、
Bilophila sp. 4_1_30、
Flavonifractor plautii、
Eubacterium ventriosum、
Clostridiales bacterium 80/3、
Butyricicoccus faecihominis、
Bacteroides cellulosilyticus、
Coproccoccus catus、
Parabacteroides johnsonii、
Lachnospiraceae bacterium DJF_R
P14、
[Ruminococcus] gnavus、
Bifidobacterium longum、
Bacteroides xylanisolvens、

Prevotella stercorea,
Bacteroides plebeius,
Firmicutes bacterium DJF_VR50,
Sutterella wadsworthensis,
Lachnospiraceae bacterium 1__1__5
7FAA,
Blautia obeum,
Barnesiella intestinihominis,
[*Eubacterium*] *eligens*,
Coprococcus comes,
Ruminococcus sp. DJF_VR70k1,
butyrate-producing bacterium A2
-175,
Faecalitalea cylindroides,
Blautia sp. YHC-4,
[*Clostridium*] *glycyrrhizini lyti*
cum,
Ruminococcus sp. 653,
Ruminococcus lactaris,
butyrate-producing bacterium SM
6/1,
butyrate-producing bacterium SS
3/4,
Clostridiaceae bacterium DJF_LS
40,
Bacteroides sp. 1__1__30,
Bacteroides nordii,
Fusicatenibacter saccharivorans

、

butyrate-producing bacterium SL
7/1、

[Clostridium] scindens、
Parabacteroides distasonis、
Schaalia odontolytica、
Bacteroides faecis、
Bacteroides fragilis、
[Clostridium] bolteaе、及び
Clostridium sp. HGF2

からなる群から選ばれる少なくとも1種である、請求項1に記載の組成物。

[請求項14]

細菌が、

Bacteroides vulgatus、
Bacteroides stercoris、
Bacteroides uniformis、
Blautia wexlerae、
Bacteroides sp. AR29、
Dorea longicatena、
Phascolarctobacterium faecium、
Blautia massiliensis、
Ruminococcus sp. K-1、
Bacteroides ovatus、
Faecalibacterium prausnitzii、
Megamonas funiformis、
Bifidobacterium adolescentis、
[Ruminococcus] torques、
Collinsella aerofaciens、

Parabacteroides merdae、
butyrate-producing bacterium M104/1、
Bifidobacterium faecale、
Clostridium sp. 826、
Bacteroides coprocola、
Roseburia faecis、
Lachnospiraceae bacterium DJF_VP18k1、
Clostridium sp. AT4、
Lactobacillus rogosaе、
butyrate-producing bacterium A2-207、
Roseburia sp. 1120、及び
Bacteroides dorei
からなる群から選ばれる少なくとも1種である、請求項13に記載の組成物。

[請求項15]

細菌が、
Bacteroides vulgatus、
Bacteroides stercoris、
Bacteroides uniformis、
Blautia wexlerae、
Bacteroides sp. AR29、
Dorea longicatena、
Phascolarctobacterium faecium、
Blautia massiliensis、
Ruminococcus sp. K-1、及び
Bacteroides ovatus

からなる群から選ばれる少なくとも１種である、請求項１３に記載の組成物。

[請求項16] G V H D が、ステロイド抵抗性又はステロイド依存性の G V H D である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項17] G V H D が、腸管急性 G V H D である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項18] 請求項１～１７のいずれか１項に記載の組成物を含む、G V H D の予防又は治療用カプセル製剤。

[請求項19] 請求項１～１７のいずれか１項に記載の組成物、又は請求項１８に記載のカプセル製剤を G V H D 患者に投与することを特徴とする G V H D の治療方法。

[請求項20] 請求項１～１７のいずれか１項に記載の組成物、又は請求項１８に記載のカプセル製剤を造血幹細胞移植の前、後又はその両時期に、造血幹細胞移植対象患者に投与することを特徴とする、G V H D 予防方法。

[請求項21] ヒトから採取された糞便から、請求項１～１５のいずれか１項に記載された細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便を水性媒体に懸濁することを特徴とする、糞便細菌叢移植用懸濁液の製造方法。

[請求項22] ヒトから採取された糞便から、請求項１～１５のいずれか１項に記載された細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便から当該細菌を分離し、分離された細菌を混合することを特徴とする、糞便細菌叢移植用細菌混合物の製造方法。

[請求項23] ヒトから採取された糞便から、請求項１～１５のいずれか１項に記載された細菌の存在を確認し、存在が確認された糞便から当該細菌を分離し、分離された細菌を製剤化することを特徴とする、糞便細菌叢移植用製剤の製造方法。

[請求項24] 製剤がカプセル製剤である請求項２３に記載の方法。

[請求項25] 細菌の存在確認が、１６Ｓ r R N A 遺伝子解析によるものである

、請求項 2 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[図1]

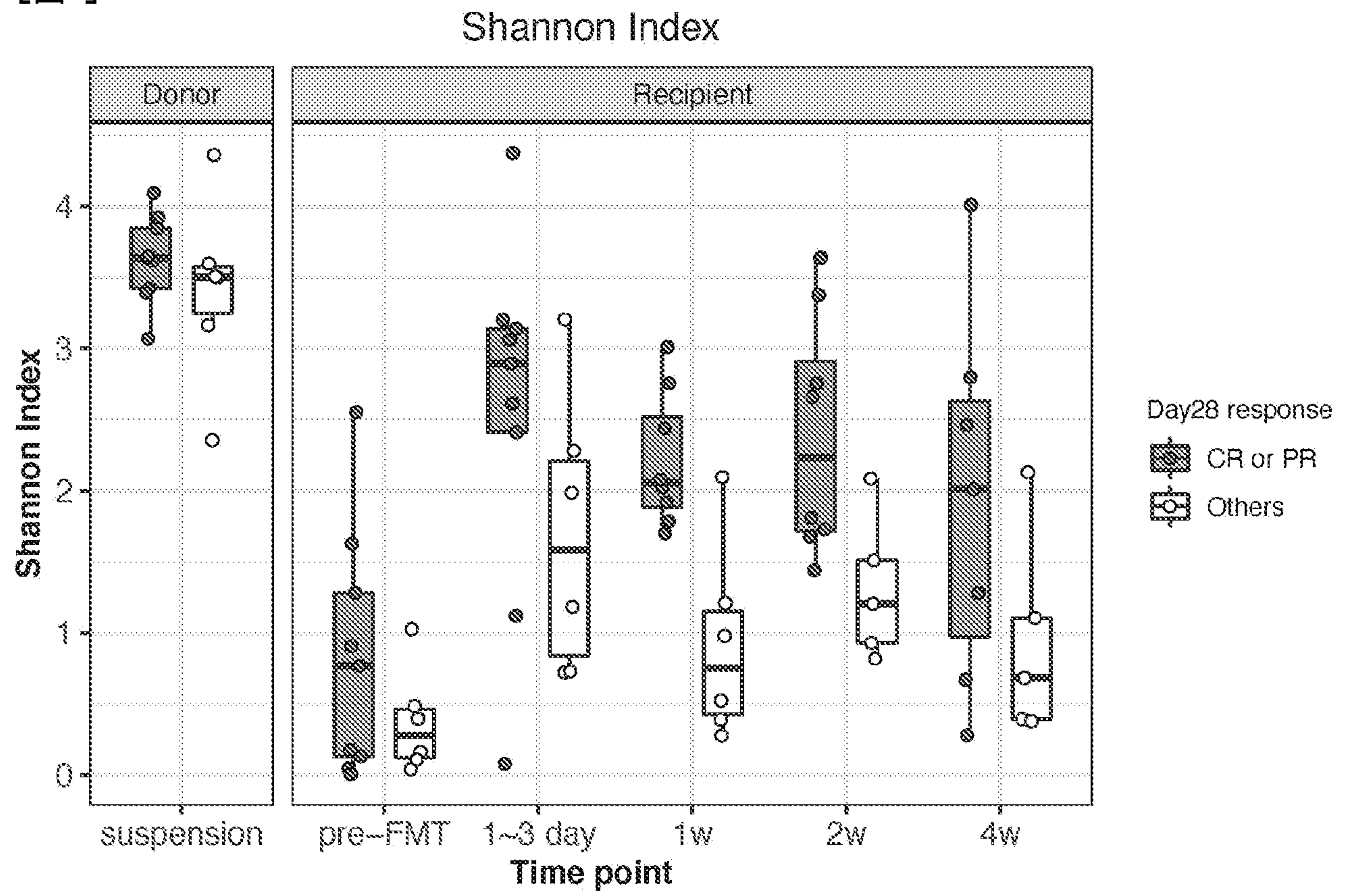
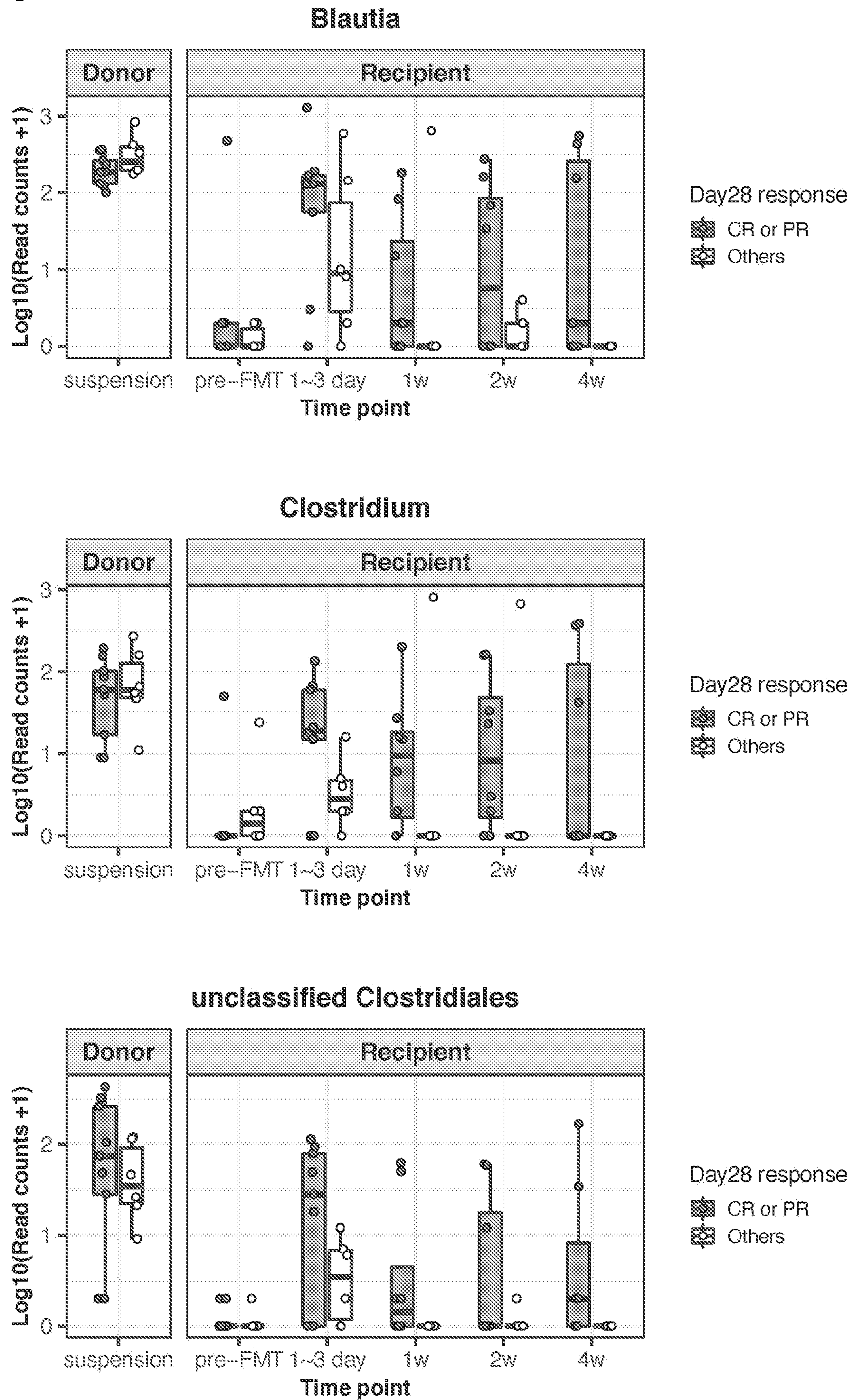


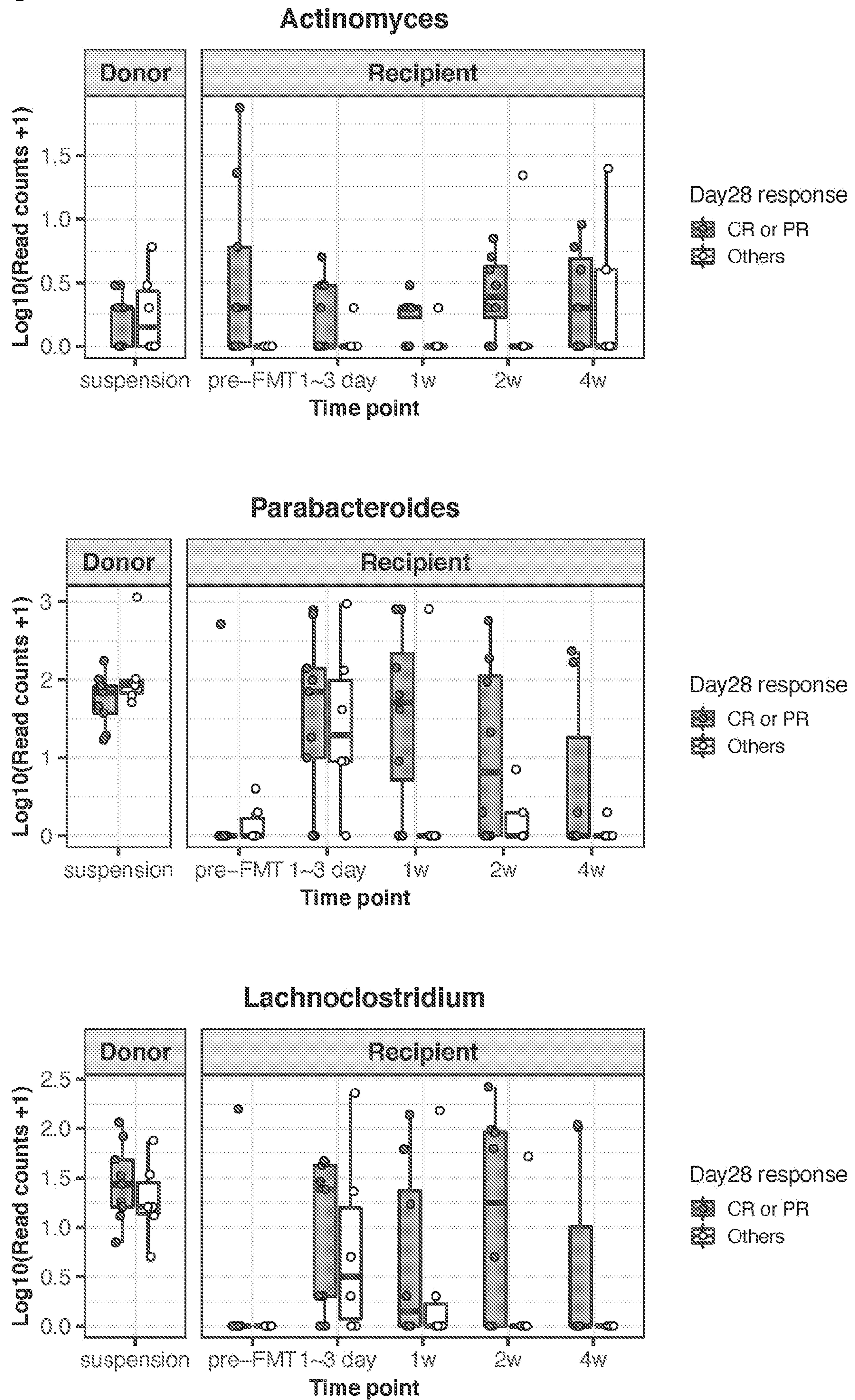
Figure 2 displays the relative abundance of bacterial taxa in the CR or PR and Others groups at different time points (Donor, pre-FMT, 1~3 Day, 1w, 2w, 4w). The y-axis represents the relative abundance from 0% to 100%. The x-axis shows the CR or PR and Others groups. The legend identifies the following taxa:

- Bacteroides
- Enterococcus
- Staphylococcus
- Escherichia
- Bifidobacterium
- Lactobacillus
- Blautia
- Parabacteroides
- Streptococcus
- Fusobacterium
- Prevotella
- Klebsiella
- Faecalibacterium
- Clostridium
- Corynebacterium
- Megamonas
- unclassified Clostridiales
- Okadaella
- Lachnospiraceae
- Roseburia
- Ruminococcus
- unclassified Firmicutes
- Collinsella
- Dorea
- Alistipes
- Megasphaera
- Erysipelatoclostridium
- Anaerostipes
- Phascolarctobacterium
- Robinsoniella
- Sutterella
- Fusicatenibacter
- Abiotrophia
- Veillonella
- Prevotellamassilia
- Rothia
- Schaalia
- Eubacterium
- Coprococcus
- Holdemanella
- Parasutterella
- Barnesiella
- Actinomyces
- Catenibacterium
- Drancourtella
- Acidaminococcus
- Bilophila
- Ruthenibacterium
- Flavonifractor
- unclassified Ruminococcaceae
- Peptostreptococcus
- Eggerthella
- Faecalimonas
- Paraprevotella
- Faecalitalea
- unclassified Clostridiaceae
- Butyricoccus
- Faecalicatena
- Haemophilus
- Akkermansia
- Campylobacter
- Lachnospira
- Dialister
- Finexgoldia
- Coprobacter
- unclassified Erysipelotrichaceae
- Peptoniphilus
- Romboutsia
- Lachnobacterium
- Paenibacillus
- Olsenella
- Others

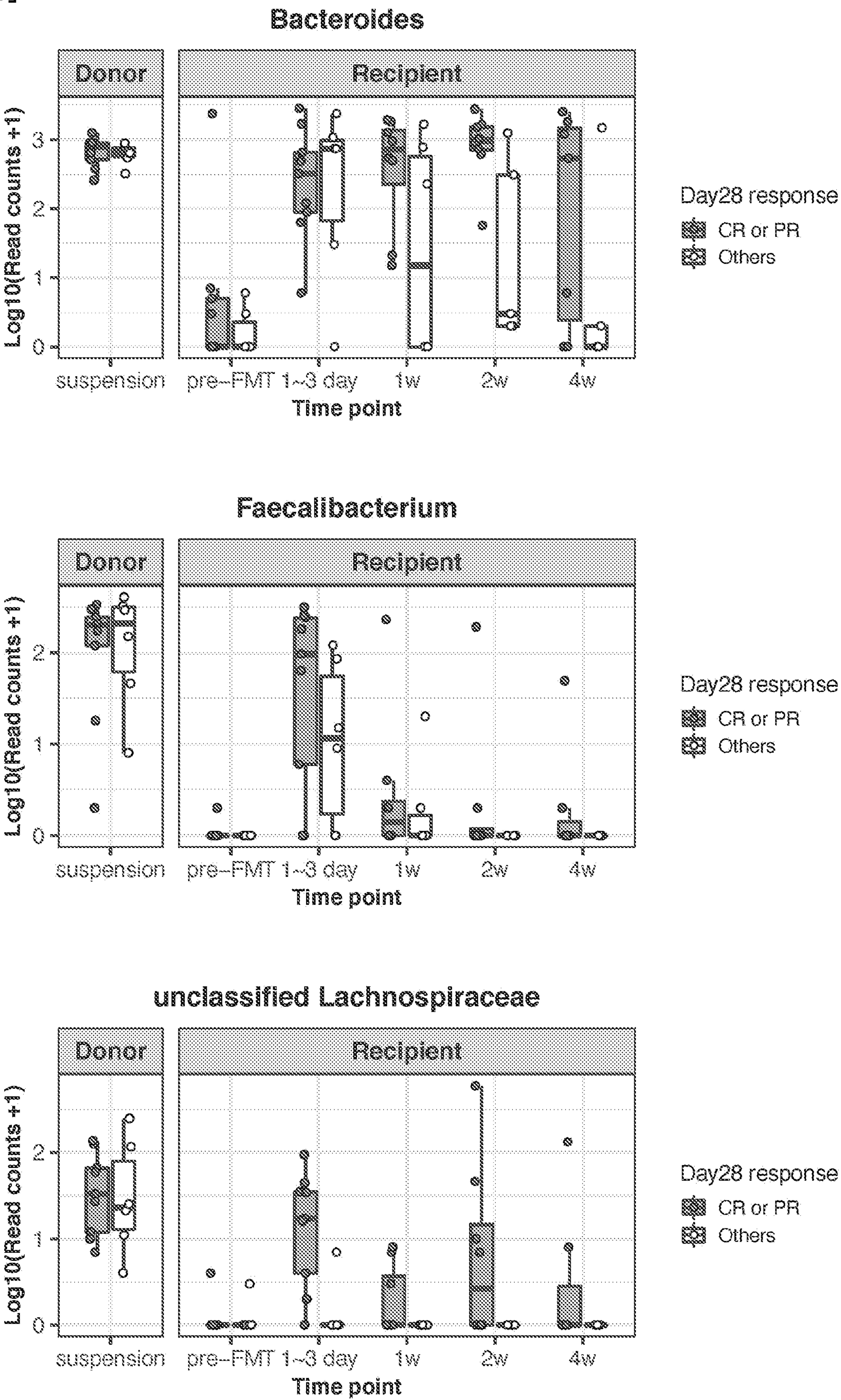
[図3]



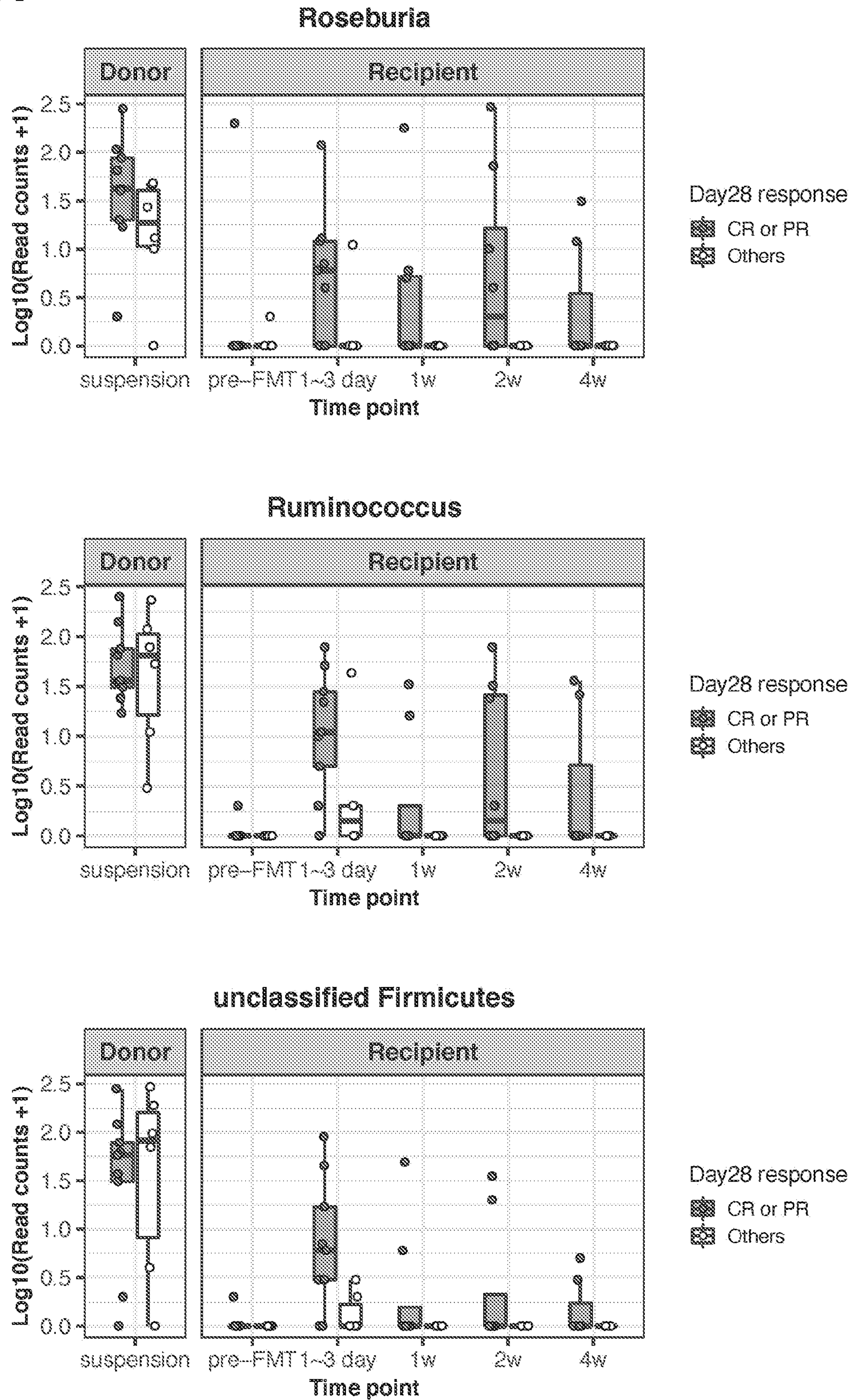
[図4]



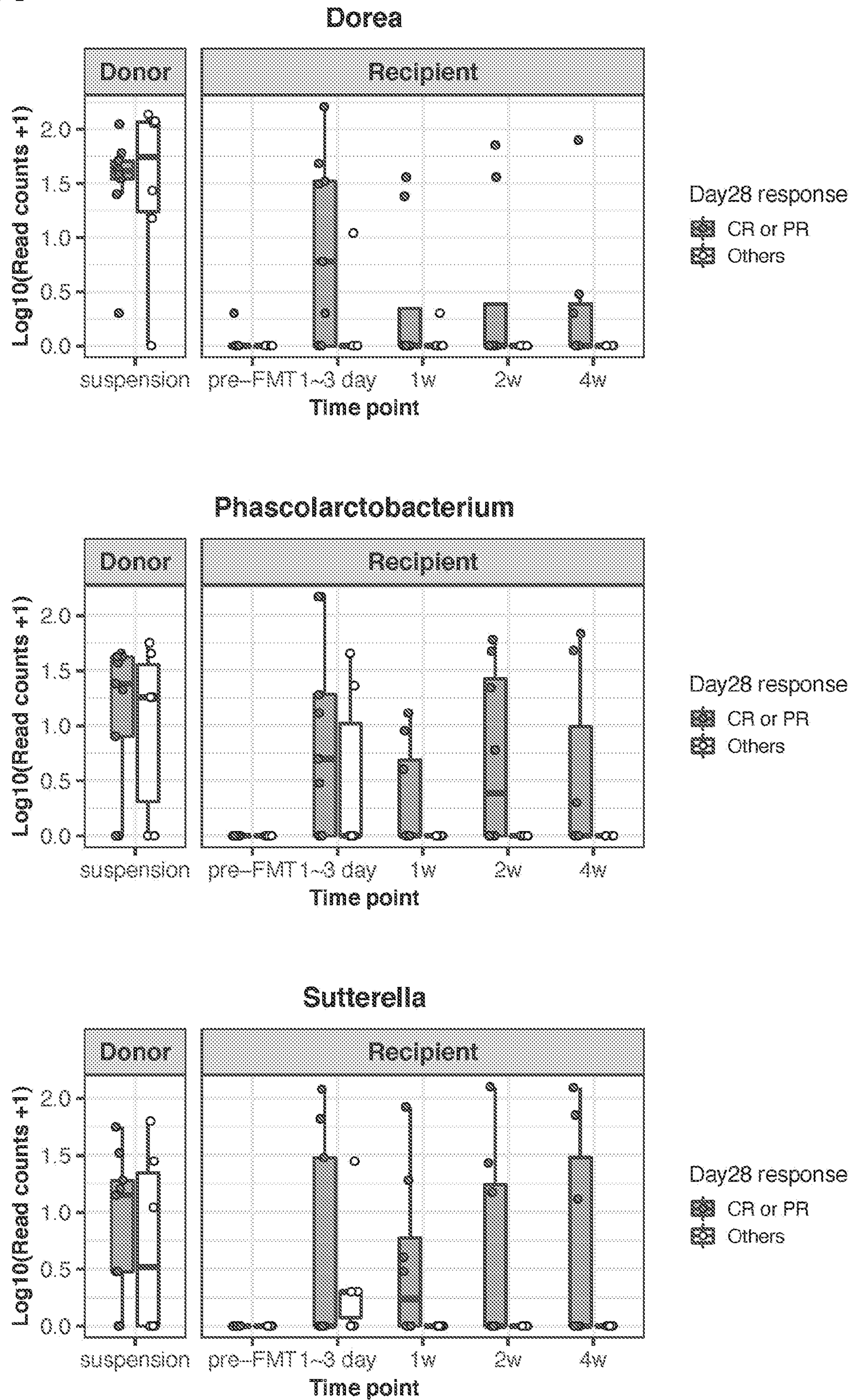
[図5]



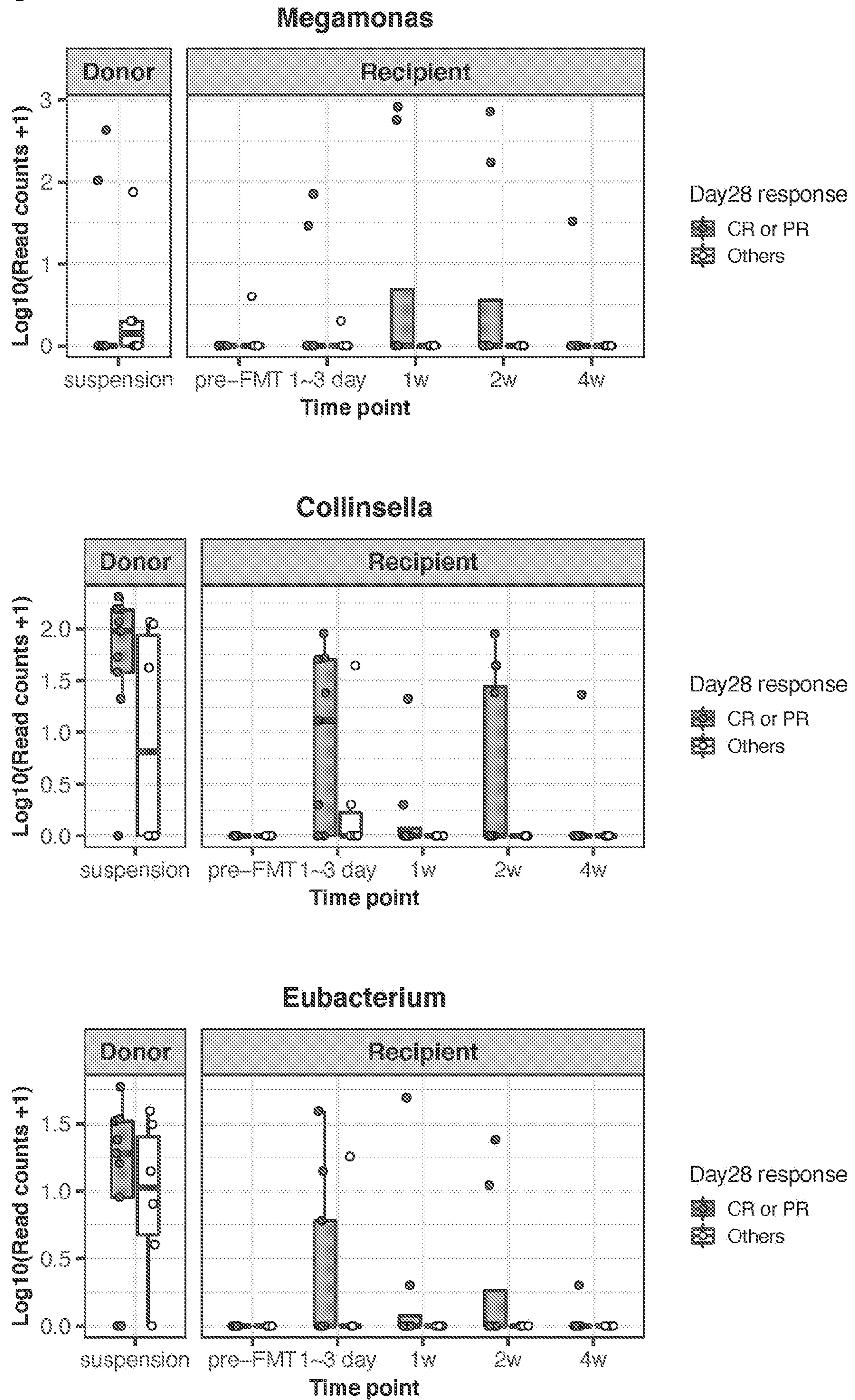
[図6]



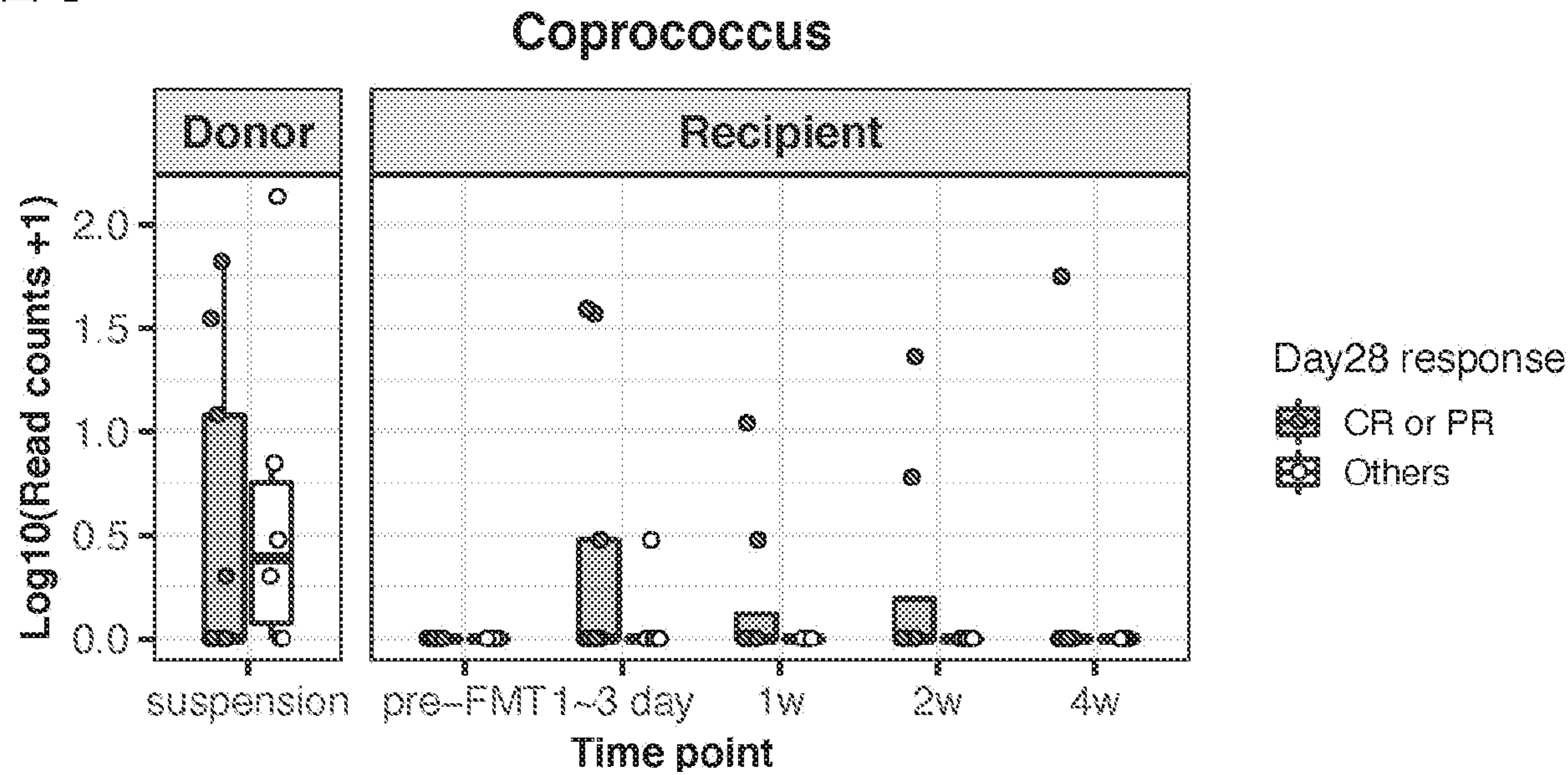
[図7]



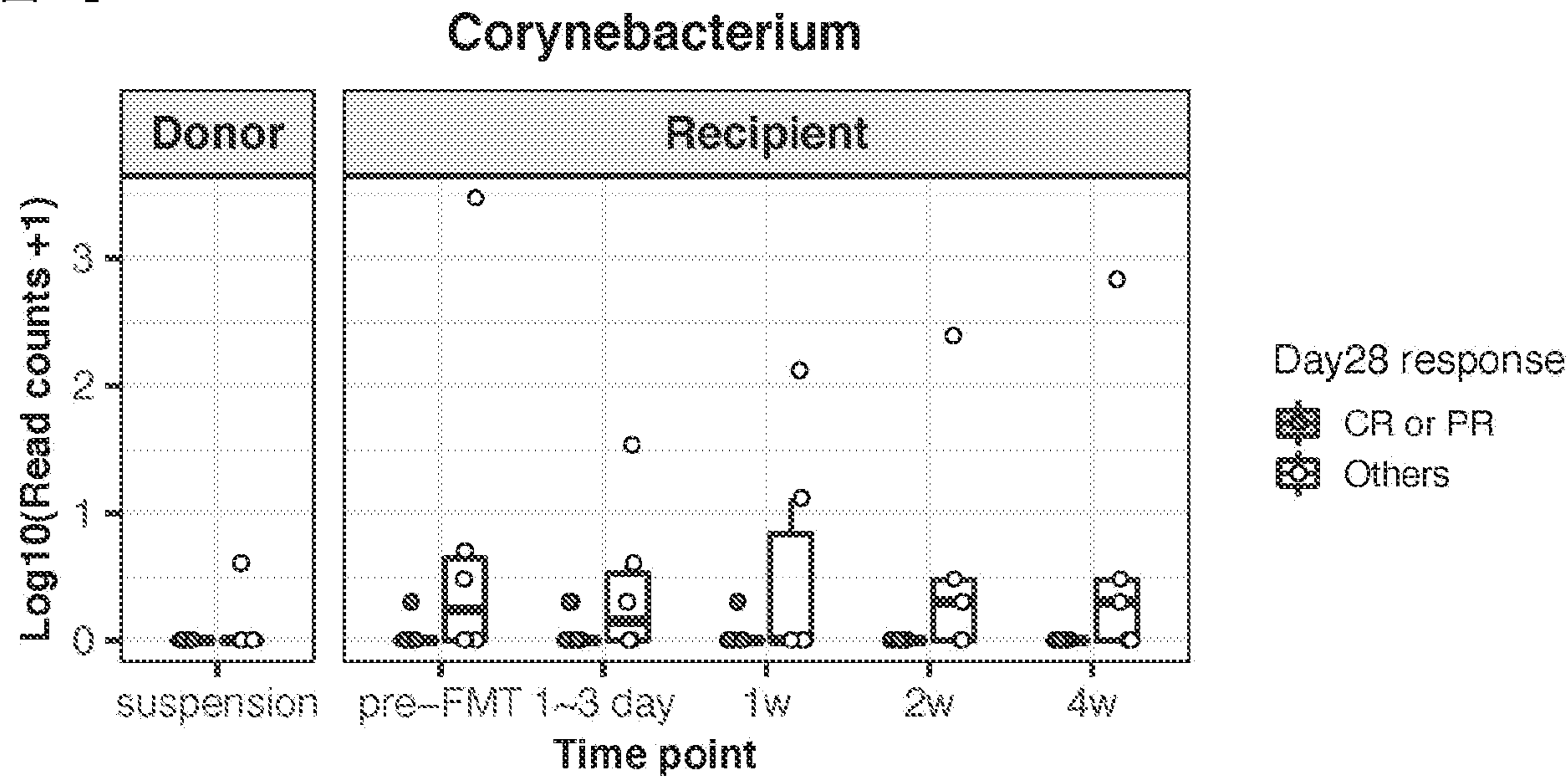
[図8]



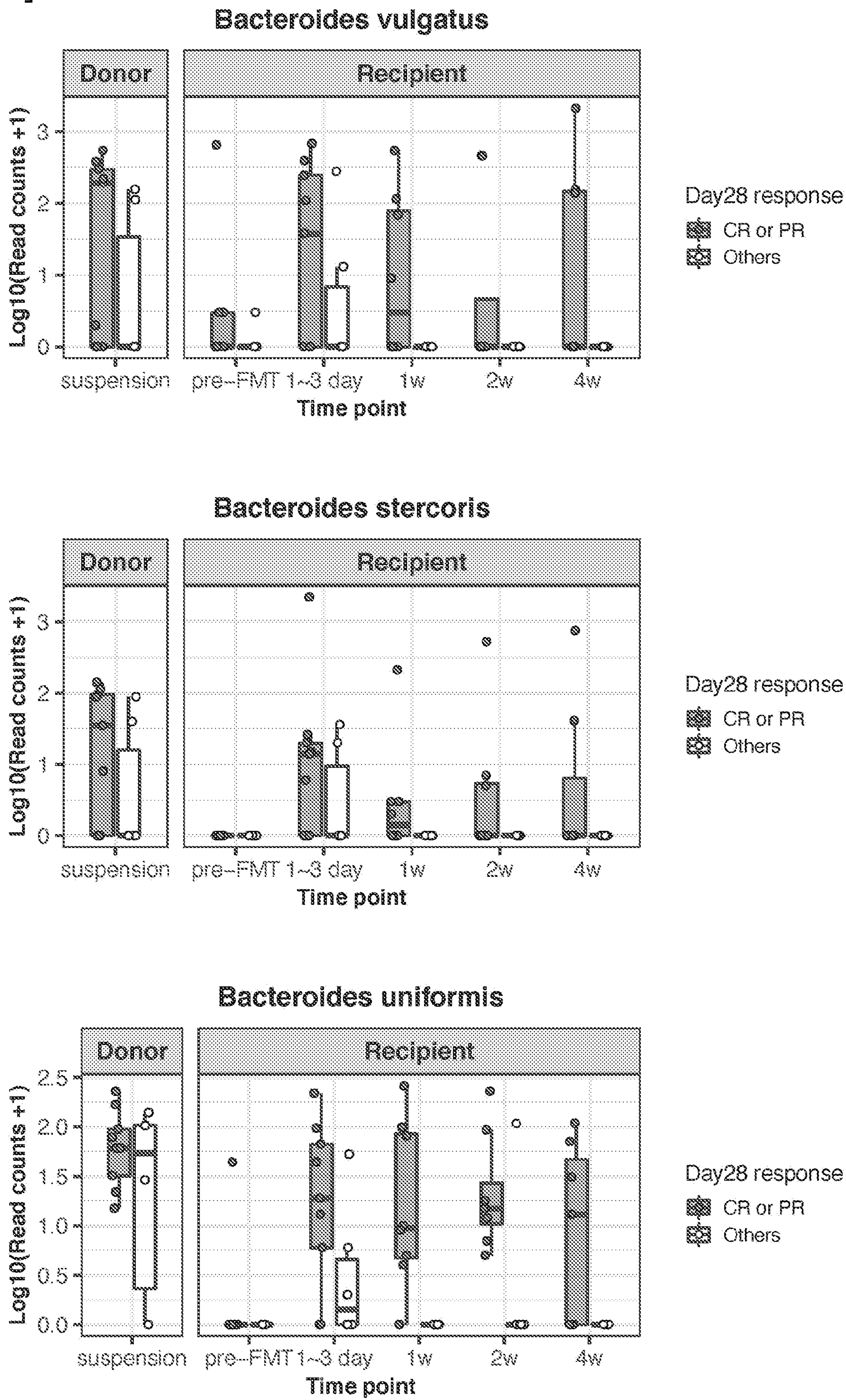
[図9]



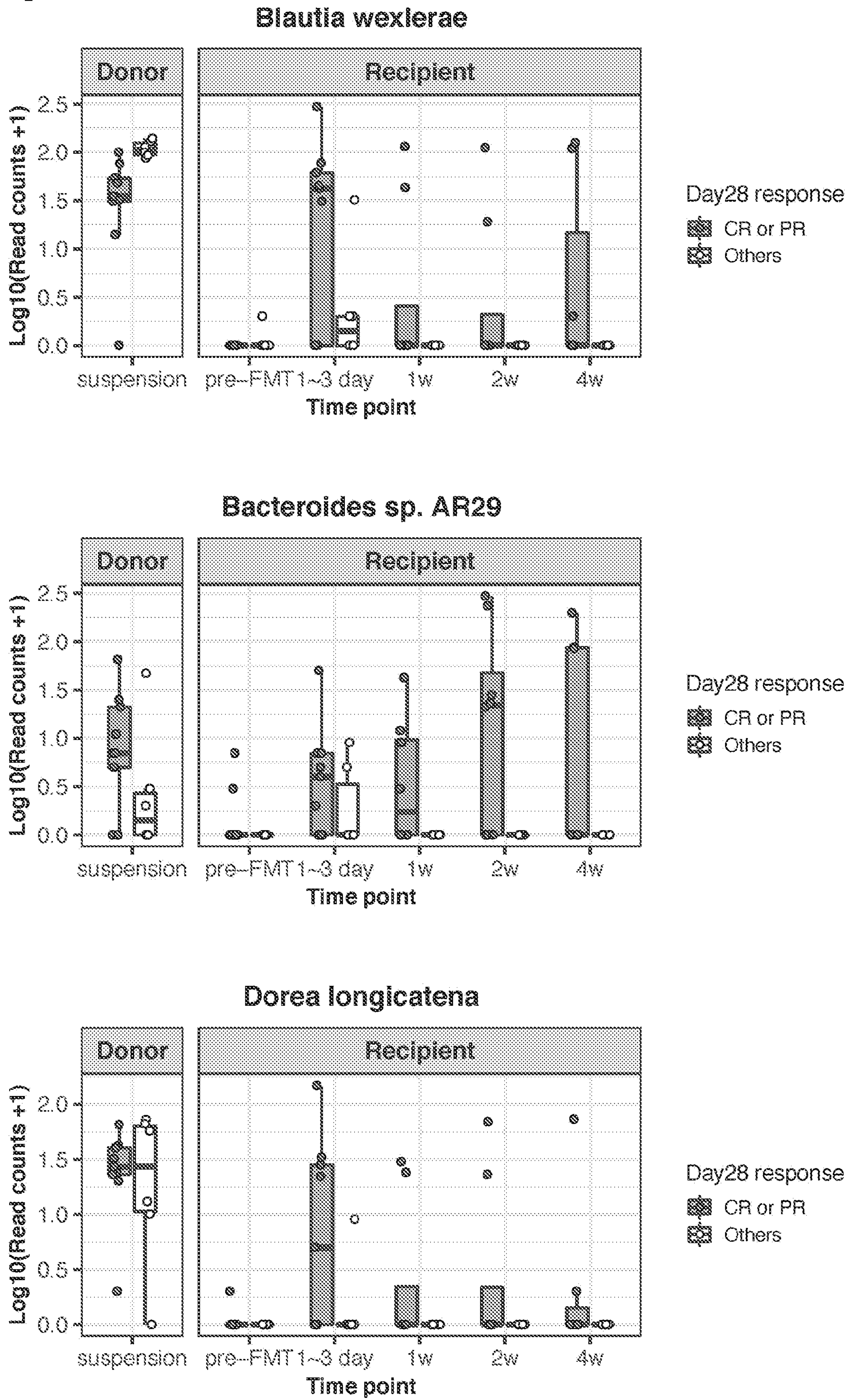
[図10]



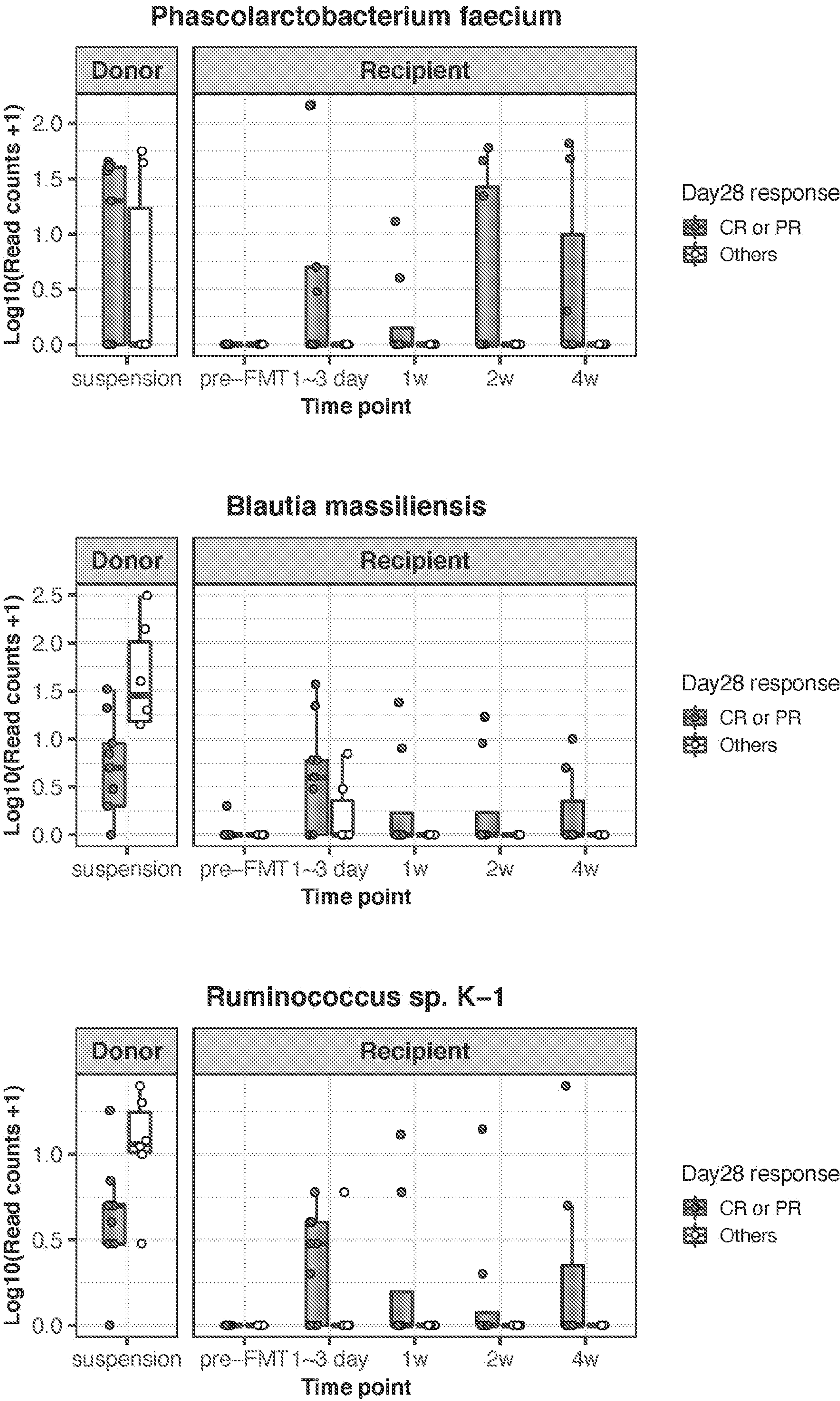
[図11]



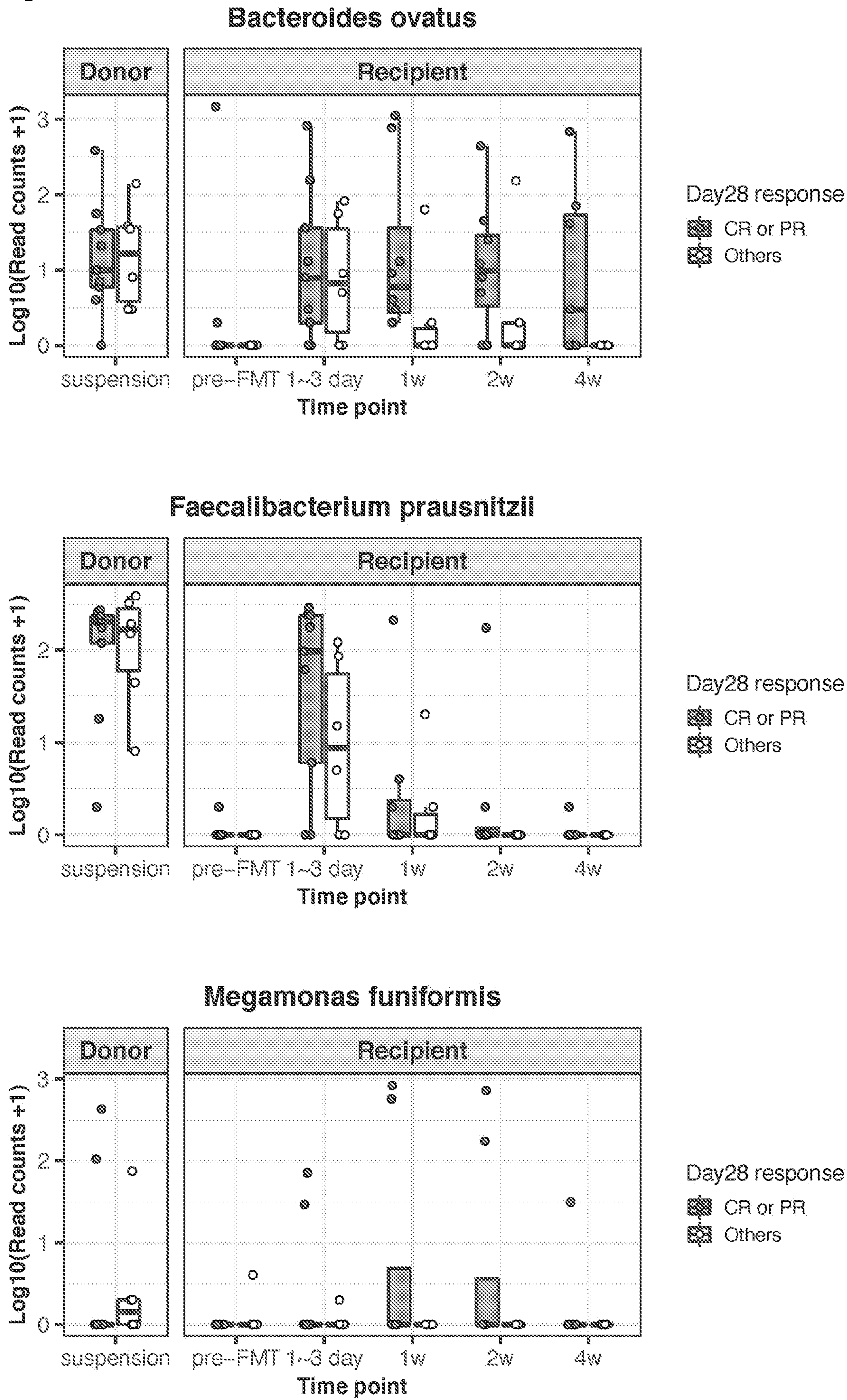
[図12]



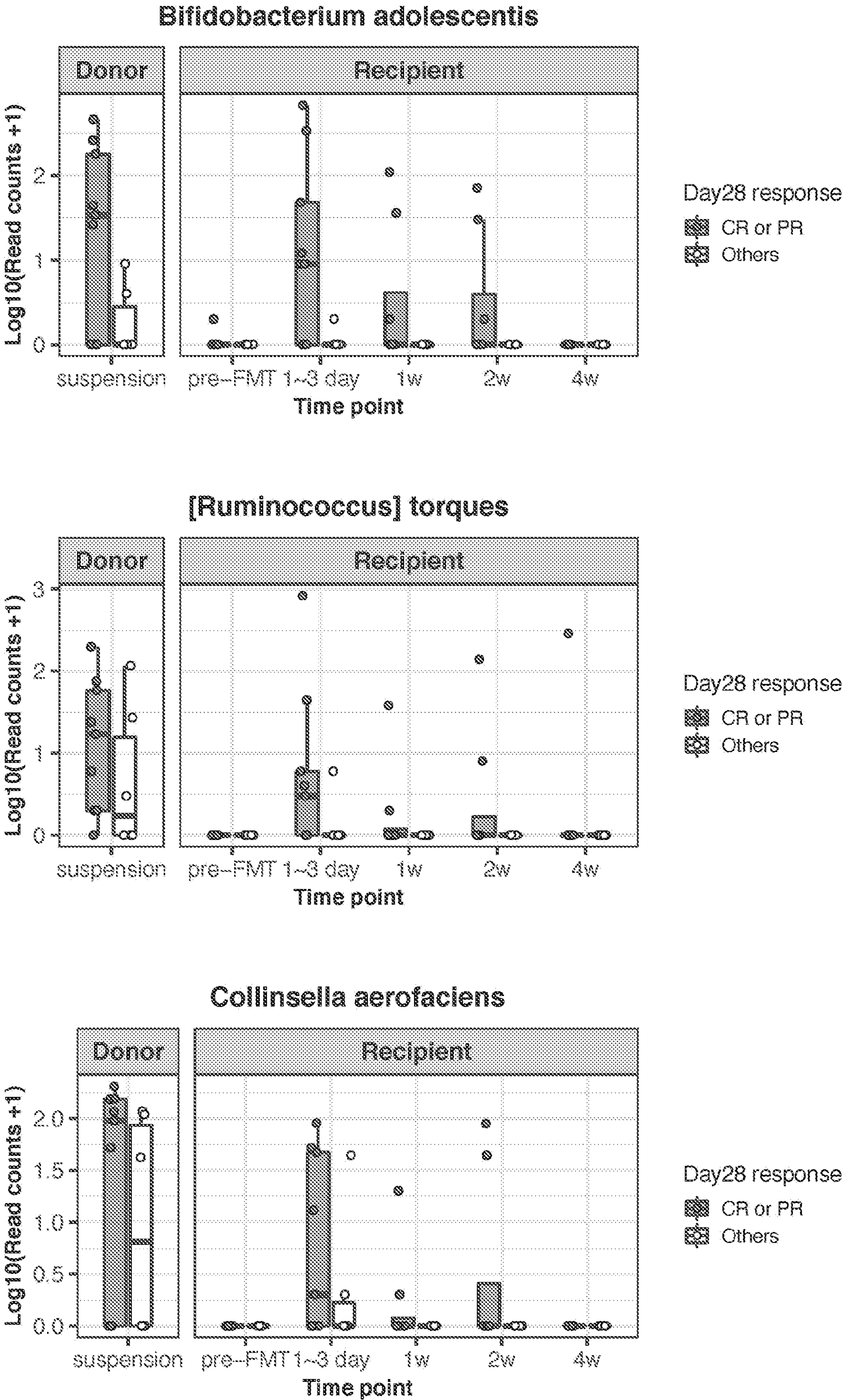
[図13]



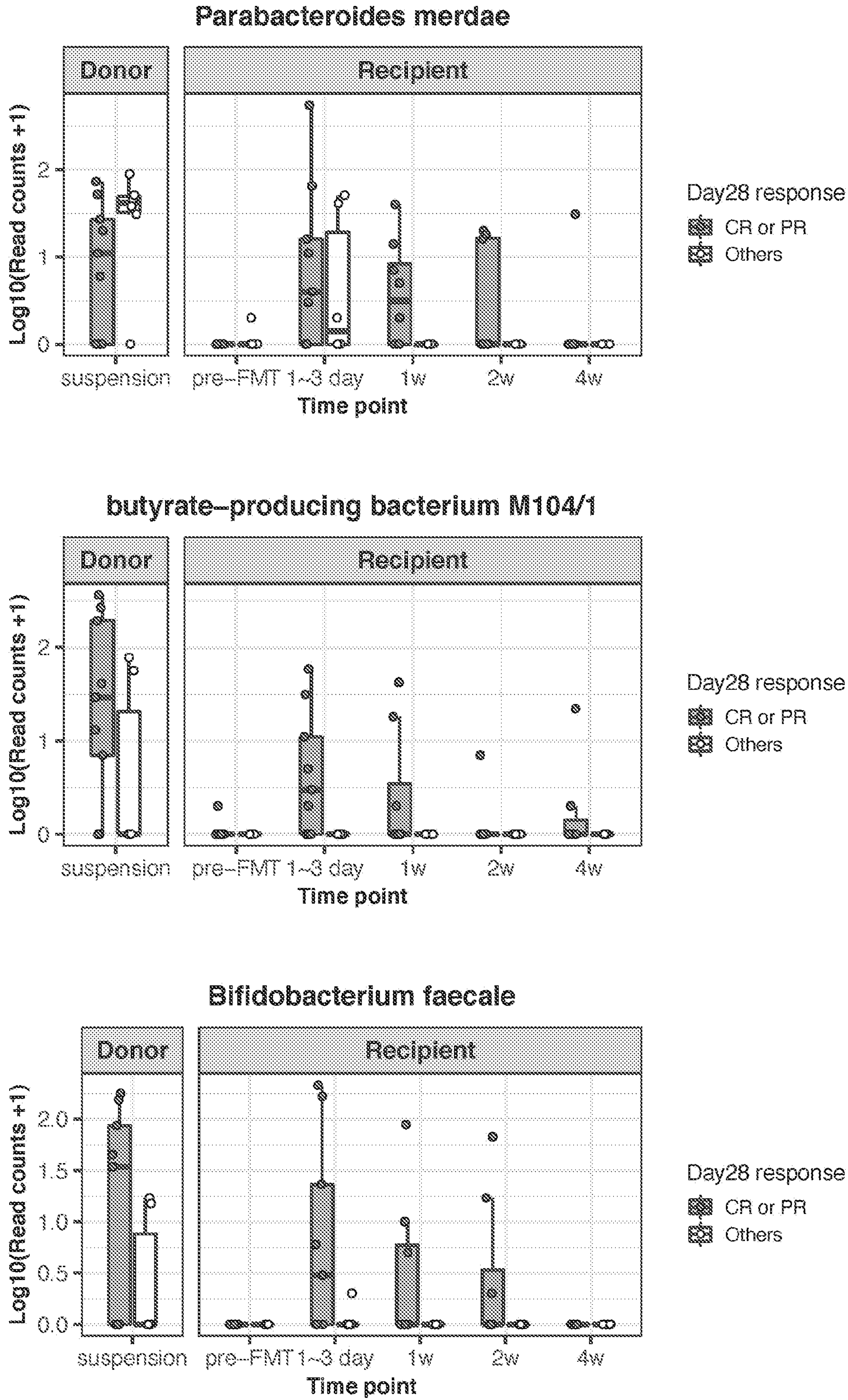
[図14]



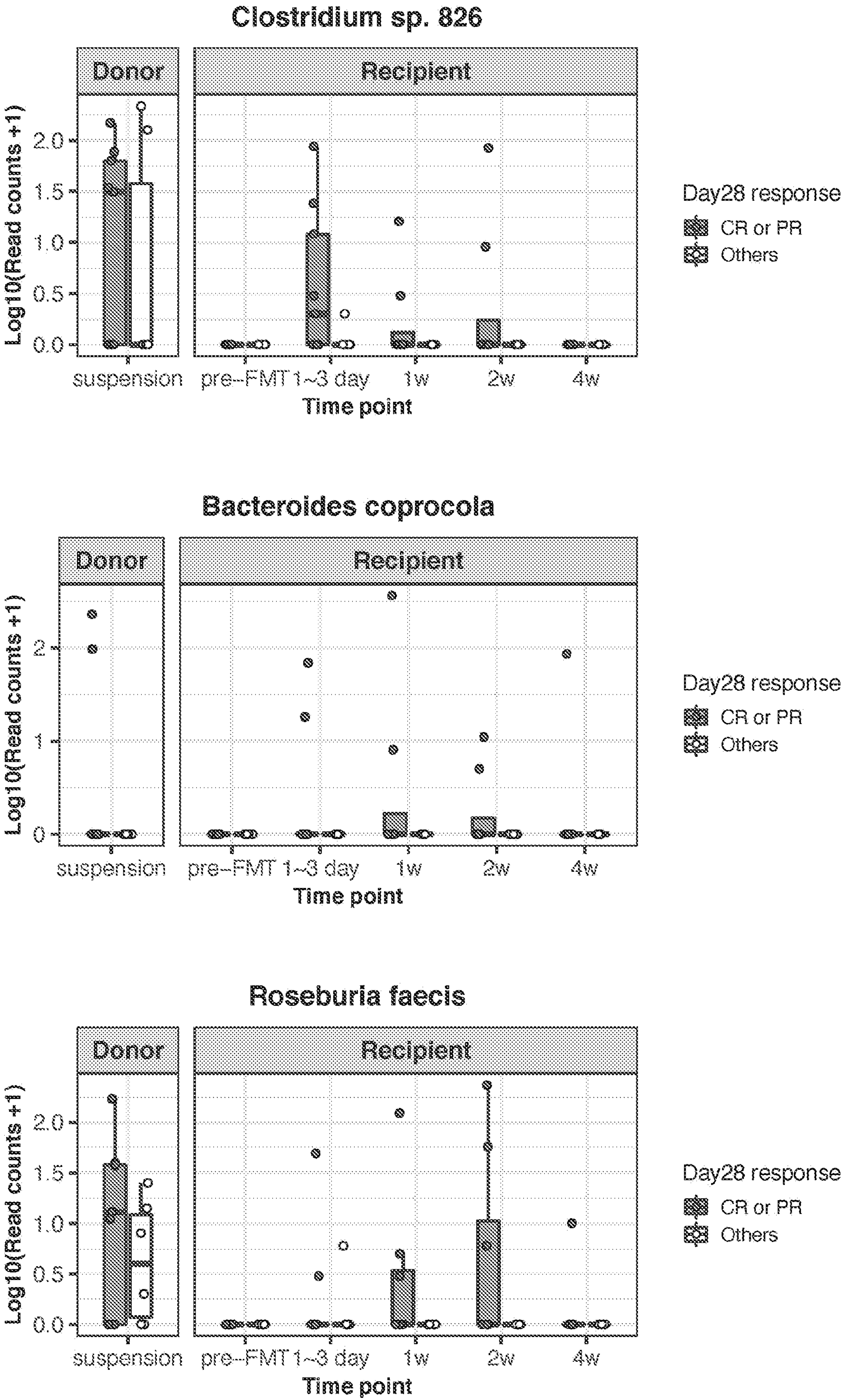
[図15]



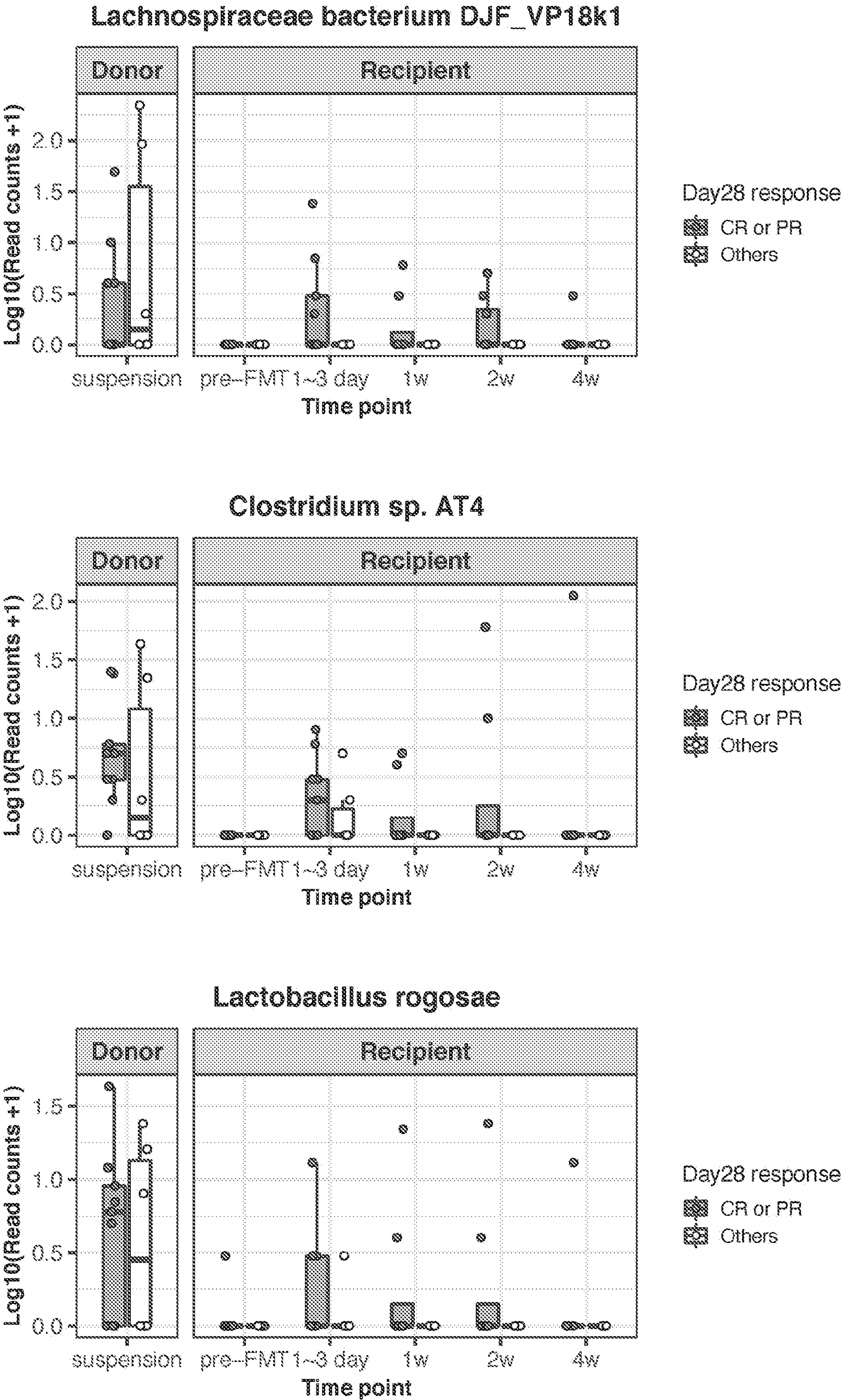
[図16]



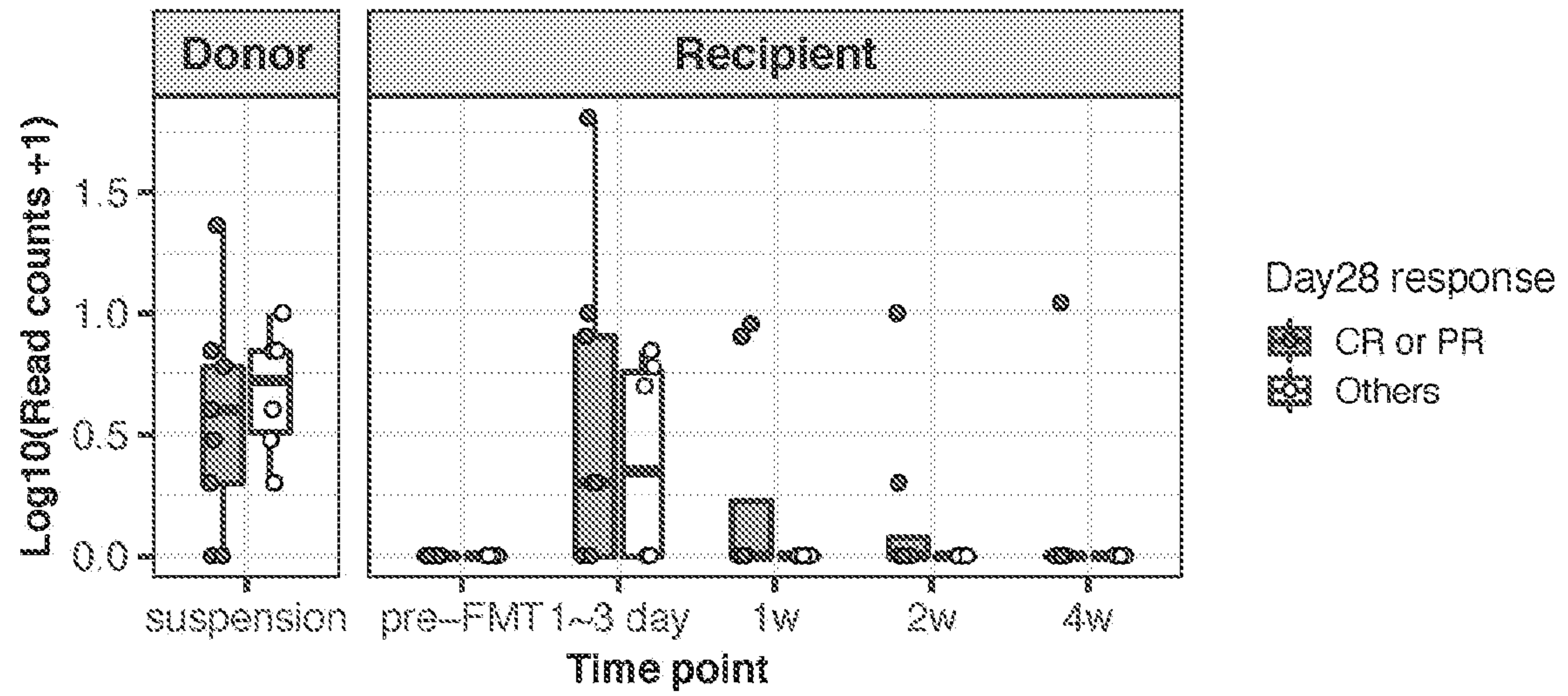
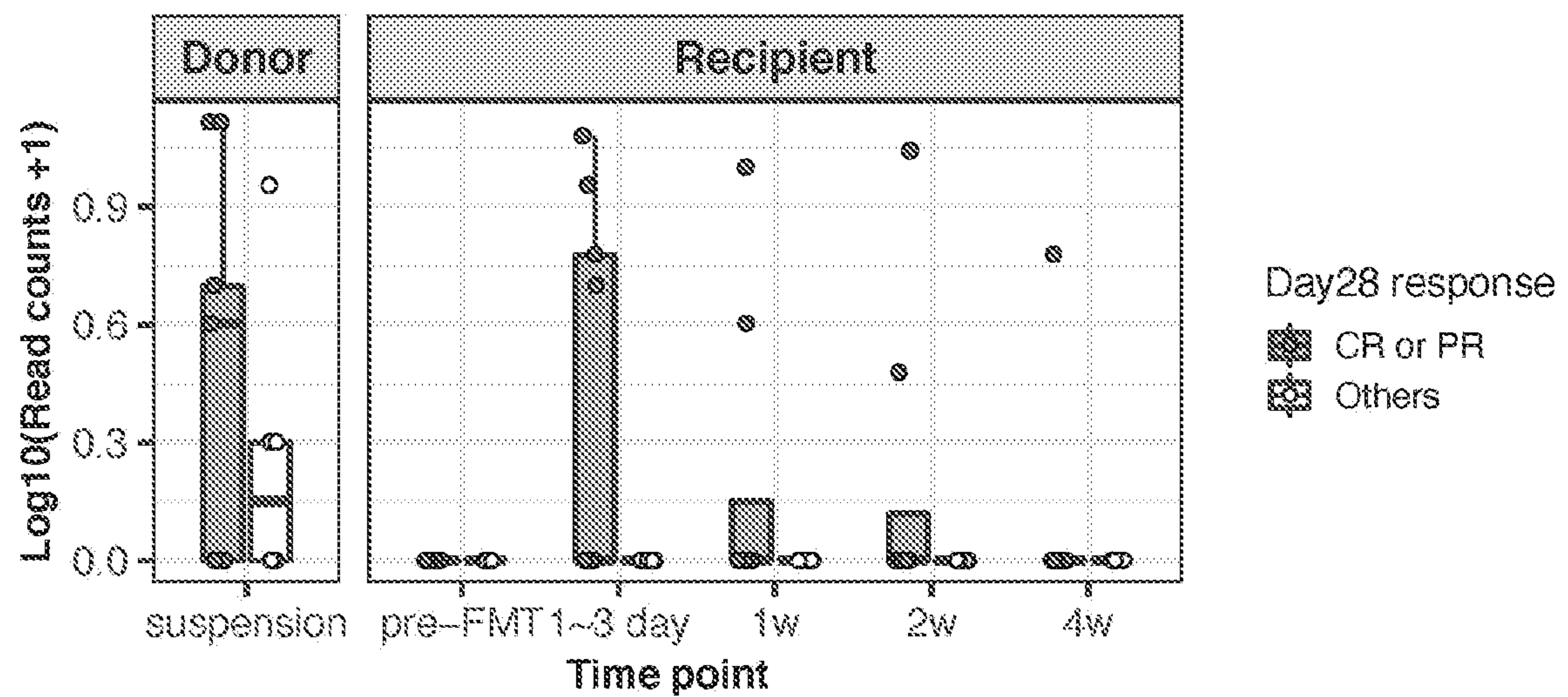
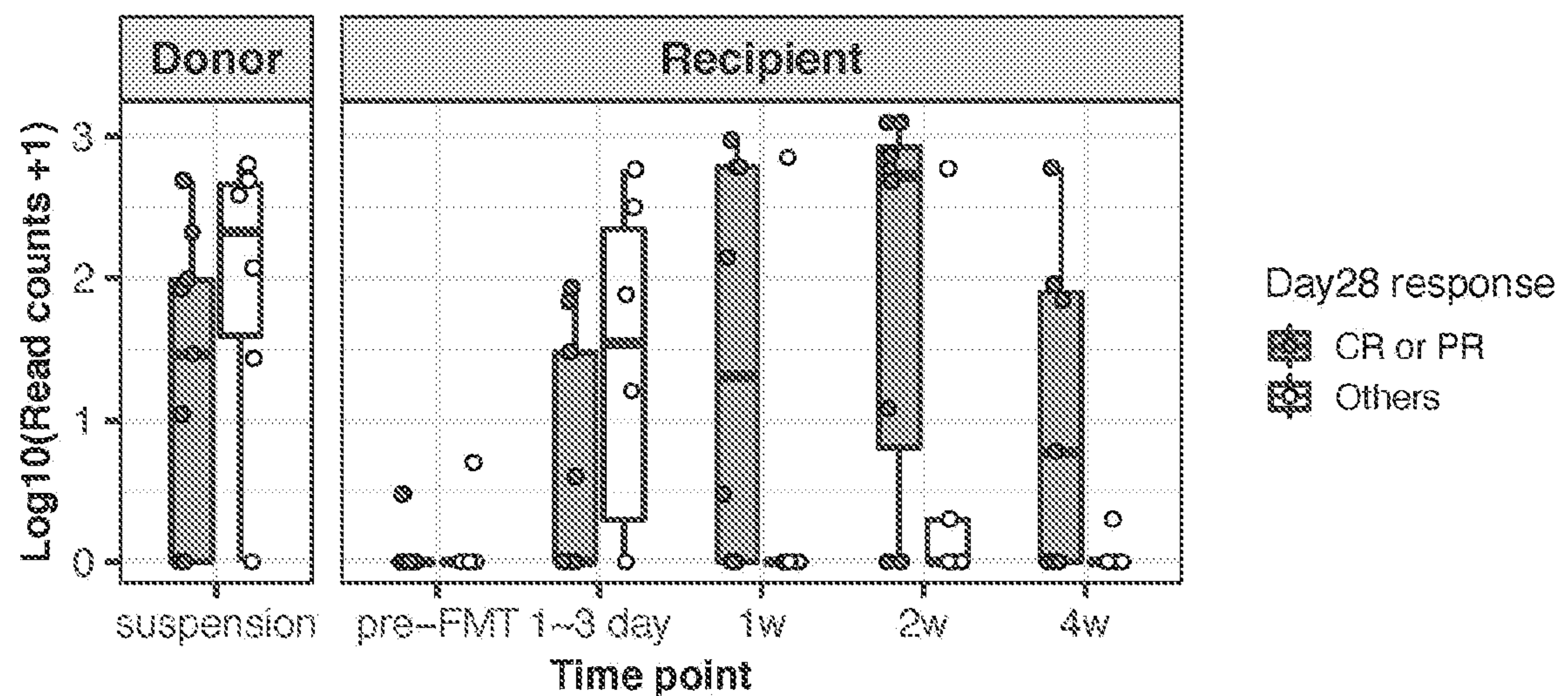
[図17]



[図18]



[図19]

butyrate-producing bacterium A2-207**Roseburia sp. 1120****Bacteroides dorei**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/043883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 35/74(2015.01)i; A61K 35/741(2015.01)i; A61K 35/742(2015.01)i; A61K 35/744(2015.01)i; A61K 35/745(2015.01)i; A61K 35/747(2015.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; C12N 1/20(2006.01)i; C12N 15/11(2006.01)i

FI: A61K35/74 A; A61K35/741; A61K35/742; A61K35/745; A61K35/747;

A61K35/744; A61P37/06; C12N15/11; C12N1/20 E ZNA

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)

A61K35/74; A61K35/741; A61K35/742; A61K35/744; A61K35/745; A61K35/747;
A61P37/06; C12N1/20; C12N15/11

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021

Registered utility model specifications of Japan 1996-2021

Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2017-537979 A (MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER) 21 December 2017 (2017-12-21) paragraphs [0047], [0085], [0094], [0109], fig. 9	1-9, 11-25
X	KAITO, S. et al., "Fecal microbiota transplantation with frozen capsules for a patient with refractory acute gut graft-versus-host disease.", Blood Adv., 2018, 2 (22), pp. 3097-3101 fig. 1, Results and discussion	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 February 2021 (08.02.2021)

Date of mailing of the international search report
02 March 2021 (02.03.2021)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/043883

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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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.: Invention including the genus Blautia in claims 1-9 and 11-25

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/043883

<Continuation of Box No. III>

Claims are classified into the following 39 inventions.

(Invention 1) Invention including the "genus Blautia" in claims 1-9 and 11-25

Document 1 discloses: a therapeutic composition for preventing and/or treating graft-versus-host disease (GVHD) after bone marrow transplantation (BMT) or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the therapeutic composition including at least one purified population of bacteria in the order Clostridiales (claim 1); the therapeutic composition set forth in claim 1, wherein the bacteria includes 16Sr DNA having one nucleotide sequence of SEQ ID NO: 1, etc. or a nucleotide sequence having about 98-100% identity to said sequence (claim 2); and the therapeutic composition set forth in claim 1, wherein the bacteria is selected from the genus Blautia, the genus Ruminococcus, the genus Eubacterium, the genus Holdemania, and the genus Clostridium, or Blautia-like species (claim 3). Document 1 also indicates that: in examples, mice are treated with intubation feeding of any one of isolated Blautia or liquid suspension (control) of cultured Enterococcus faecalis, the mice are then exposed to a single myeloablative total body irradiation, and then bone marrow and purified T cells from fully MHC-mismatched mice are intravenously transplanted into the mice (from H2k to H2b), and the effects on the pathology of intestine and overall survival of the mice are evaluated, and from the results of the evaluation, the mice colonized by Blautia are protected from GVHD and have improved survival compared to the mice having Enterococcus (paragraph [0085], fig. 9); isolated Blautia from mice which is known to ferment xylose is orally inoculated into mice, and xylose in beverage is administered to some mice before seven days of BMT using B10. BR BM and T cells, and as a result, these mice which have received xylose show an increase in Blautia in intestinal flora even though there is GVHD after 14 days of BMT and the long-term administration of xylose leads to the improvement of survival rate of mice having GVHD (paragraph [0094], fig. 9); and while clinical risk factors are adjusted, the relation between the amount present of Blautia and GVHD prognosis are further tested, and as a result, it is suggested that the relation between the amount present of Blautia and decrease in GVHD lethality be exhibited (paragraph [0109]).

Since it is considered that document 1 discloses a therapeutic composition of GVHD including bacteria belonging to the genus Blautia, a "therapeutic composition of GVHD including bacteria belonging to the genus Blautia" in the invention in claim 1 cannot be said to provide a new use and lacks novelty in light of the disclosure of document 1, and thus does not have a special technical feature.

Therefore, parts "including bacteria belonging to the genus Blautia" of the invention in claims 1-6, which have been evaluated with respect to whether or not a special technical feature is present, are classified as invention 1.

So are parts "including bacteria belonging to the genus Blautia" of the invention in claims 13-25 referring to claim 1.

In addition, parts "including bacteria belonging to the genus Blautia" of the invention in claims 7-9, 11, and 12, that is, bacteria including DNA consisting of base sequences having homology of 94% or more with base sequences represented by SEQ ID Nos: 9, 126, 167, 205, 316, etc. are classified as invention 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/043883

(Invention 2) Invention including the "genus Clostridium" in claims 1-9 and 11-25

The invention including bacteria in the "genus Clostridium" in claims 1-6 cannot be said to have a special technical feature because it is considered that the genus Blautia and the Clostridium share the common technical feature of "bacteria in the order Clostridiales," but the feature of a therapeutic composition of GVHD including bacteria in the order Clostridiales does not make a contribution over the prior art in light of the disclosure of document 1 as above. Furthermore, there are no other identical or corresponding special technical features. Furthermore, the invention including the "genus Clostridium" in claims 1-6 is not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, the invention including the "genus Clostridium" in claims 1-6 cannot be classified as invention 1, and thus are classified as invention 2. So are parts including bacteria belonging to the "genus Clostridium" in claims 13-25.

In addition, parts "including bacteria belonging to the genus Clostridium" of the invention in claims 7-9, 11, and 12, that is, bacteria including DNA consisting of base sequences having homology of 94% or more with base sequences represented by SEQ ID NOs: 45, 139, 179, 219, 330, etc. are classified as invention 2.

Similarly, inventions including different 37 bacteria set forth in claim 1 are classified as inventions 3 to 39, respectively.

(Invention 3) Invention including "unclassified Clostridiales" in claims 1-9 and 11-25

(Invention 4) Invention including the "genus Actinomyces" in claims 1-9 and 11-25

(Invention 5) Invention including the "genus Parabacteroides" in claims 1-9 and 11-25

(Invention 6) Invention including the "genus Lachnoclostridium" in claims 1-9 and 11-25

(Invention 7) Invention including the "genus Bacteroides" in claims 1-25

(Invention 8) Invention including the "genus Faecalibacterium" in claims 1-9 and 11-25

...

(Invention 39) Invention including the "genus Romboutsia" in claims 1-9 and 11-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/043883

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2017-537979 A	21 Dec. 2017	US 2017/0258854 A1 paragraphs [0105], [0114], [0129], fig. 9 WO 2016/086161 A1 EP 3223835 A1 AU 2015353465 A1 CA 2968325 A1 CN 107249609 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K 35/74(2015.01)i; A61K 35/741(2015.01)i; A61K 35/742(2015.01)i; A61K 35/744(2015.01)i; A61K 35/745(2015.01)i; A61K 35/747(2015.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; C12N 1/20(2006.01)i; C12N 15/11(2006.01)i

FI: A61K35/74 A; A61K35/741; A61K35/742; A61K35/745; A61K35/747; A61K35/744; A61P37/06; C12N15/11; C12N1/20 E ZNA

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

A61K35/74; A61K35/741; A61K35/742; A61K35/744; A61K35/745; A61K35/747; A61P37/06; C12N1/20; C12N15/11

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報

1922 - 1996年

日本国公開実用新案公報

1971 - 2021年

日本国実用新案登録公報

1996 - 2021年

日本国登録実用新案公報

1994 - 2021年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2017-537979 A（メモリアル スローン-ケタリング キャンサー センター） 21.12.2017（2017 - 12 - 21） 段落0047, 0085, 0094, 0109, 図9	1-9, 11-25
X	KAITO S. et al., Fecal microbiota transplantation with frozen capsules for a patient with refractory acute gut graft-versus-host disease., Blood Adv., 2018, 2 (22), p.3097-3101 Figure1, Results and discussion	1-25

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.02.2021

国際調査報告の発送日

02.03.2021

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

〒100-8915

日本国

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

六笠 紀子 4U 9735

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2015年1月）

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式（PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号）
2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見：

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

- （発明3）請求項1乃至9、11乃至25のうち、unclassified Clostridialesを含む発明

（発明4）請求項1乃至9、11乃至25のうち、アクチノマイセス（Actinomyces）属を含む発明

（発明5）請求項1乃至9、11乃至25のうち、パラバクテロイデス（Parabacteroides）属を含む発明

（発明6）請求項1乃至9、11乃至25のうち、ラクノクロストリジウム（Lachnoclostridium）属を含む発明

（発明7）請求項1乃至25のうち、バクテロイデス（Bacteroides）属を含む発明

（発明8）請求項1乃至9、11乃至25のうち、フェカリバクテリウム（Faecalibacterium）属を含む発明

...

（発明39）請求項1乃至9、11乃至25のうち、ロンボウツィア（Romboutsia）属を含む発明
1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。
請求項1-9, 11-25のうちブラウチア（Blautia）属を含む部分

- 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。
請求の範囲は、以下39個の発明に区分される。

（発明1）請求項1乃至9、11乃至25のうち、「ブラウチア（*Blautia*）属」を含む発明

文献1には、クロストリジウム目の細菌の1つ以上の精製された集団を含む、骨髄移植（BMT）または造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）の予防及び／または治療のための治療用組成物（特許請求の範囲請求項1）、前記細菌が、配列番号1などのうちの1つのヌクレオチド配列または前記配列と約98%～100%同一のヌクレオチド配列を有する16S rDNAを含む、請求項1に記載の治療用組成物（特許請求の範囲請求項2）、前記細菌が、ブラウチア（*Blautia*）属、ルミノコッカス属、ユーバクテリウム属、ホールディマニア属、及びクロストリジウム属、またはブラウチア様種より選択される、請求項1に記載の治療用組成物（特許請求の範囲請求項3）について記載され、実施例において、マウスを、培養されたエンテロコッカスフェカーリスの液体懸濁液（対照）またはブラウチア分離株のいずれかでの経管栄養で処置した後、マウスを骨髄破壊的な1回量の全身照射に曝露し、次いで静脈内注射により完全にMHC不適合のマウスからの骨髄及び精製したT細胞を移植し（H2kをH2bへ）腸の病理及び全生存に対する影響を評価したところ、ブラウチアによってコロニー化されたマウスは、エンテロコッカスを持っているものと比較して、GVHDから保護され、改善された生存率を有したこと（段落0085、図9）、マウスに、キシロースを発酵させることで知られるマウスブラウチア分離株を経口接種し、一部のマウスに、B10.BR BM及びT細胞を用いたBMTの7日前から飲料水中のキシロースを投与したところ、キシロースを受けるこれらのマウスは、BMTの14日後にGVHDの存在にもかかわらず腸内フローラにおいてブラウチアの増加を呈し、キシロースの長期的投与もGVHDを有するマウスの生存率の改善をもたらしたこと（段落0094、図9）、臨床リスク因子を調整しながらブラウチア存在量とGVHD予後との関連性をさらに検査したところ、ブラウチア存在量とGVHD致死性の減少との関連性を示し得ることを示唆すること（段落0109）が記載されている。

文献1には、ブラウチア（*Blautia*）属に属する細菌を含むGVHDの治療用組成物が記載されていると認められるから、請求項1に係る発明のうち「ブラウチア（*Blautia*）属に属する細菌を含むGVHDの治療用組成物」は、文献1の記載に照らして新たな用途を提供するとはいえず、新規性がないので特別な技術的特徴を有しない。

よって、特別な技術的特徴の有無を判断した請求項1乃至6に係る発明のうち、「ブラウチア（*Blautia*）属に属する細菌を含む」部分について発明1に区分する。

請求項1を引用する請求項13乃至25に係る発明のうち「ブラウチア（*Blautia*）属に属する細菌を含む」部分についても同様である。

また、請求項7乃至9、11、12に係る発明のうち、「ブラウチア（*Blautia*）属に属する細菌を含む」部分、すなわち配列番号9、126、167、205、316などに示される塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌については、発明1に区分する。

（発明2）請求項1乃至9、11乃至25のうち、「クロストリジウム（*Clostridium*）属」を含む発明

請求項1乃至6のうち、「クロストリジウム（*Clostridium*）属」の細菌を含む発明について、ブラウチア（*Blautia*）属とクロストリジウム（*Clostridium*）属は「クロストリジウム目の細菌」という共通する技術的特徴を有しているものと認められるが、クロストリジウム目の細菌を含むGVHDの治療用組成物であるという特徴は上記のように、文献1の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。さらに、請求項1乃至6のうち、「クロストリジウム（*Clostridium*）属」を含む発明については、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項1乃至6のうち、「クロストリジウム（*Clostridium*）属」を含む発明は、発明1に区分できず、発明2に区分する。請求項13乃至25の「クロストリジウム（*Clostridium*）属に属する細菌を含む」部分についても同様である。

また、請求項7乃至9、11、12に係る発明のうち、「クロストリジウム（*Clostridium*）属に属する細菌を含む」部分、すなわち配列番号45、139、179、219、330などに示される塩基配列と94%以上の相同性を有する塩基配列からなるDNAを含む細菌については、発明2に区分する。

同様に、請求項1に記載された他の37種の細菌を含む発明ごとに、それぞれ発明3乃至39に区分する。

PCT/JP2020/043883

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-537979	A	21.12.2017	US	2017/0258854	A1	
					0105, 0114, 0129, Figure9		
				WO	2016/086161	A1	
				EP	3223835	A1	
				AU	2015353465	A1	
				CA	2968325	A1	
				CN	107249609	A	