

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-193902

(P2016-193902A)

(43) 公開日 平成28年11月17日(2016.11.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 Z N A A	2 G O 4 5
A 6 1 K 39/118 (2006.01)	A 6 1 K 39/118	4 B O 6 5
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K 39/12	4 C O 8 4
A 6 1 K 39/245 (2006.01)	A 6 1 K 39/245	4 C O 8 5
A 6 1 K 39/002 (2006.01)	A 6 1 K 39/002	4 C O 8 6
審査請求 有 請求項の数 10 O L (全 213 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-82754 (P2016-82754)	(71) 出願人	511173619
(22) 出願日	平成28年4月18日 (2016.4.18)		クー バイオロジックス インク.
(62) 分割の表示	特願2013-520933 (P2013-520933) の分割		Q U B I O L O G I C S I N C .
原出願日	平成23年7月26日 (2011.7.26)		カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 プ
(31) 優先権主張番号	61/500,836		リティッシュコロンビア バンクーバー
(32) 優先日	平成23年6月24日 (2011.6.24)	(74) 代理人	グレートノザンウェイ887
(33) 優先権主張国	米国 (US)		100107984
(31) 優先権主張番号	13/019,208	(74) 代理人	弁理士 廣田 雅紀
(32) 優先日	平成23年2月1日 (2011.2.1)		100102255
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	弁理士 小澤 誠次
(31) 優先権主張番号	61/411,371		100096482
(32) 優先日	平成22年11月8日 (2010.11.8)	(74) 代理人	弁理士 東海 裕作
(33) 優先権主張国	米国 (US)		100131093
		(74) 代理人	弁理士 堀内 真
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 免疫原性抗炎症組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 特定の器官又は組織における炎症性状態を処置するための抗炎症組成物を処方する方法の提供。

【解決手段】 特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の病原体を選択するステップと、病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む抗原性組成物を生成するステップと、特定の器官又は組織において抗炎症応答を誘発できる抗炎症組成物として投与するために抗原性組成物を処方するステップとを含み、炎症を特徴とする状態はがんでない方法。抗原性組成物を生成する前に、炎症の症状を示す特定の器官又は組織を同定する診断ステップを更に含む特定の器官又は組織に腫瘍がある。抗原性組成物は、皮下注射又は皮内注射用に処方される方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態を処置するための抗炎症性組成物を処方する方法であって、

- a. 前記特定の器官又は組織において病原性である少なくとも 1 の病原体を選択するステップと、
- b. 前記病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む抗原性組成物を生成するステップと、
- c. 前記特定の器官又は組織において抗炎症応答を誘発できる抗炎症組成物として投与するために前記抗原性組成物を処方するステップと

を含み、炎症を特徴とする前記状態ががんでない、方法。

10

【請求項 2】

抗原性組成物を生成する前に、炎症の症状を示す特定の器官又は組織を同定する診断ステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

特定の器官又は組織に腫瘍がある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

抗原性組成物が、皮下注射又は皮内注射用に処方される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

抗原性組成物が、投与部位にて局所的皮膚免疫応答を生成させるための注射用に処方される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

特定の組織又は器官が X であり、病原体が Y からなる群から選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

【表 1】

Xが以下のものである場合：	Yは以下の1又は2以上である：
血液系、皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、腹膜、髄膜、胆管、胆のう、腎臓、膀胱、尿管	アクロモバクター種
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	アクチノマデューラ種
小腸、結腸、血液系、腹膜	アエロバクター種
血液系、心臓、骨、腎臓、膀胱、尿管、髄膜	アエロコッカス種
肺/気管/気管支	アルカリゲネス種
髄膜、血液系、肝臓、脾臓、骨、肺/気管/気管支	アナプラズマ種
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、髄膜、皮膚、上咽頭、扁桃腺、口腔、小腸、結腸、血液系	バチルス・アントラシス
結腸、眼、血液系	バチルス・セレウス
血液系、骨、髄膜、脳、心臓、肺/気管/気管支、縦隔、皮膚、軟部組織、結腸、胃、小腸、眼	他のバチルス種
肺/気管/気管支、髄膜、血液系	バルネアトリックス種
皮膚、血液系、肝臓、筋肉、リンパ節	バルトネラ・バシリフォルミス
脳、脊髄、血液系、皮膚、肝臓、骨、胸膜、肺/気管/気管支、縦隔、腋窩及び鼠径リンパ節、眼	バルトネラ・ヘンセラ
皮膚、血液系、肝臓、脾臓	バルトネラ・キンタナ
皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、肺/気管/気管支	ベルゲイラ・ズーヘルカム
肺/気管/気管支、血液系	ボルデテラ・ホルメシイ
上咽頭、扁桃腺、肺/気管/気管支	ボルデテラ・パラペルツシス
上咽頭、扁桃腺、肺/気管/気管支	ボルデテラ・ペルツシス
髄膜、脳、脊髄、皮膚、眼、血液系、鼠径/腋窩/頸部リンパ節、筋肉、肝臓、脾臓、上咽頭、肺/気管/気管支、精巣	ボレリア・ブルグドルフェリ
脳、脊髄、血液系、小腸、肝臓、脾臓、唾液腺、肺/気管/気管支、リンパ節、眼、皮膚	ボレリア・リカレンチス
腹膜、血液系、皮膚、軟部組織	ブレバンディモナス種

10

20

30

40

肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、リンパ節、縦隔、骨、眼、小腸、結腸、肝臓、胆道、腎臓、尿管、膀胱、血液系、皮膚、精巣、脾臓、前立腺	ブルセラ種	
血液系、髄膜、肺/気管/気管支	ブルクホルデリア・グラディオリ	
肺/気管/気管支、皮膚、軟部組織、肝臓、脾臓、筋肉、肺門リンパ節、縦隔リンパ節、縦隔、頭頸部リンパ節、血液系	ブルクホルデリア・マレイ	10
肺/気管/気管支、皮膚、腎臓、膀胱、尿管、軟部組織、骨、脳、脊髄、筋肉、血液系、前立腺、腎臓、尿管、髄膜	ブルクホルデリア・シュードマレイ	
皮膚、陰茎、外陰部、軟部組織、膣、子宮頸部、骨、血液系、鼠径リンパ節	カリマトバクテリウム・グラニューロマチス	
小腸、結腸	カンピロバクター・コリ	
肺/気管/気管支、小腸、結腸、髄膜、脳、腹膜、骨、胆のう、卵巣、血液系、心臓、腎臓、膀胱、尿管	カンピロバクター・フェトウス	20
結腸、血液系、胆のう、脾臓、膀胱、骨、髄膜	カンピロバクター・ジェジュニ	
小腸、結腸	カンピロバクター・スプトルム	
皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、骨、肺/気管/気管支、眼	キャプノチオファーガ・カニモルサス	
皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、骨、肺/気管/気管支、眼	キャプノチオファーガ・シノデグミ	
血液系、眼、皮膚、軟部組織	CDC群EF-4a及びEF-4b	30
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、肝臓、脳、髄膜、皮膚、甲状腺、脾臓、血液系	クラミジア・ニューモニエ	
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、肝臓、脳、髄膜、血液系、皮膚、甲状腺、脾臓	クラミジア・シッタシ	
鼠径リンパ節、陰茎、外陰部、膣、子宮頸部、子宮、卵巣及び付属器、腹膜、前立腺、眼	クラミジア・トラコマチス	40
喉頭、気管/気管支、血液系	クラミドフィラ・ニューモニエ	
血液系、肝臓、脾臓、肺/気管/気管支、腎臓、膀胱、尿管、眼/眼窩、骨、脳、髄膜、脊髄	クロモバクテリウム・ビオラセウム	
肺/気管/気管支	クラミドフィラ・シッタシ	
髄膜、肺/気管/気管支、血液系	クリセオバクテリウム種	

小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・ビフェルメンタス	10
結腸、小腸、皮膚	クロストリジウム・ボツリナム	
結腸	クロストリジウム・ディフィシル	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・インドリス	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・マンゲノリイ	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系、心臓	クロストリジウム・パーフリンジェンス	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・ソルデリイ	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・スポロゲネス	20
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・サブテルミナーレ	
皮膚、軟部組織	クロストリジウム・テタニ	
血液系、腹膜、眼	コマモナス種	
頸部/腋窩/鼠径/縦隔リンパ節、肺門リンパ節、肺/気管/気管支、縦隔	コリネバクテリウム・シュードツベルクローシス	
肺/気管支/気管、脳、脊髄、肝臓、骨	コキシエラ・ブルネッティイ	
皮膚、軟部組織、肝臓、髄膜、小腸、結腸、骨、子宮、卵巣	エドワルシエラ・タルダ	
髄膜、脳、脊髄、血液系、骨、肝臓、腎臓、脾臓、リンパ節	エールリキア種	30
皮膚、血液系、骨、脳、腹膜	エリシペロトリクス・ルシオパティエ	
上咽頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、皮膚、腋窩/頭頸部/鼠径リンパ節、血液系、眼、小腸	フランシセラ・ツラレンシス	
皮膚、軟部組織、血液系	フソバクテリウム種	
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜、眼	ゴルドニア種	
皮膚、鼠径リンパ節、陰茎、外陰部、膣	ヘモフィルス・デュークレイ	
胃	ヘリコバクター・ピロリ	
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、血液系、脳、脊髄、筋肉、脾臓	レジオネラ種	40
肺/気管/気管支、脾臓、髄膜、脳、脊髄、皮膚、リンパ節、眼、血液系、上咽頭、口腔、扁桃腺、腎臓、肝臓、脾臓	レプトスピローシス種	
血液系、脳、髄膜、脊髄、小腸、結腸	リステリア・モノシトゲネス	
血液系、腹膜、皮膚、軟部組織、骨	メチロバクテリウム種	

肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、膵臓、脾臓、皮膚、頸部リンパ節、食道、骨、血液系	マイコバクテリウム・アビウム	10
結腸、小腸	マイコバクテリウム・ボビス	
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、骨	マイコバクテリウム・カンサシイ	
皮膚、軟部組織、精巣、眼	マイコバクテリウム・レプレ	
皮膚、軟部組織、骨	マイコバクテリウム・マリナム	
頭頸部リンパ節	マイコバクテリウム・スクロフラセウム	
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、腹膜、膵臓、脾臓、リンパ節、小腸、髄膜、脳、脊髄、腎臓、尿管、膀胱、筋肉、食道、結腸、精巣、眼、卵巣、子宮頸部、膣、子宮、縦隔、喉頭、皮膚、血液系、胸膜	マイコバクテリウム・ツベルクローシス	20
皮膚、軟部組織	マイコバクテリウム・アルセランス	
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、皮膚、軟部組織、骨、頭頸部リンパ節	他のマイコバクテリウム種	
腎臓、膀胱、尿管、皮膚、軟部組織、血液系	ミロイデス種	
上咽頭、口腔、扁桃腺、前立腺、陰茎、膣、子宮頸部、子宮、卵巣/付属器、腹膜、皮膚、筋肉、骨、肝臓、血液系、頭頸部及び鼠径及び腹部内リンパ節、肛門	ナイセリア・ゴノレア	30
血液系、骨、リンパ節、肝臓、脾臓	ネオリケッチア・センネツ	
肺/気管支/気管、膵臓、髄膜、脊髄、脳、皮膚、軟部組織、眼、骨、腎臓、心臓、血液系	ノカルディア種	
髄膜、脳、脊髄、血液系、皮膚、鼠径及び腋窩リンパ節、脾臓、肺/気管支/気管	オリエンチア・ツツガムシ	
肺/気管/気管支、血液系	パンドレア種	40
皮膚、軟部組織、血液系	パスツレラ・カニス	
皮膚、軟部組織、血液系	パスツレラ・ダグマチス	
皮膚、軟部組織、血液系	パスツレラ・ストマチス	
血液系、肝臓、結腸	ペディオコッカス種	
皮膚	ピチロスポルム・オバル	
小腸、結腸、血液系、髄膜、骨、胆のう、皮膚、軟部組織	プレシオモナス・シゲロイデス	

肺/気管/気管支、血液系、皮膚、軟部組織、骨、髄膜、脳、眼、腎臓、膀胱、尿管、心臓	シュードモナス・エルギノサ	
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、血液系	他のシュードモナス種	
血液系、髄膜、骨	ラルストニア種	
血液系、腹膜、眼、腎臓、膀胱、尿管	リゾビウム種	
肺/気管/気管支、血液系、脳、皮膚、リンパ節、骨、縦隔、肝臓、脾臓、軟部組織、脊髄、髄膜	ロドコッカス種	10
皮膚	リケッチア・アカリ	
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、血液系、皮膚、腎臓、肝臓、脾臓、膵臓	リケッチア・コノリイ	
皮膚、脳、脊髄	リケッチア・フェリス	
髄膜、脳、脊髄、血液系、肺/気管支/気管、皮膚、脾臓	リケッチア・プロワゼキイ	20
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、血液系、筋肉、小腸、肝臓、皮膚	リケッチア・リケッチイ	
皮膚、頭頸部リンパ節	リケッチア・スロバカ	
髄膜、血液系、肝臓、腎臓、脳、肺/気管支/気管、脾臓	リケッチア・チフィ	
血液系、腹膜、皮膚、軟部組織、膀胱、腎臓、尿管	ロゼオモナス種	
肺/気管支/気管、膵臓、脾臓、腹部内リンパ節、胃、小腸、結腸、髄膜、皮膚、筋肉、骨、血液系、心臓	サルモネラ種	30
皮膚、軟部組織、眼、骨、血液系、腹膜	シェワネラ種	
結腸	シゲラ・ボイディイ	
結腸	シゲラ・ジセンテリエ	
結腸	シゲラ・フレキシネリ	
結腸	シゲラ・ソンネイ	
脳、髄膜、脊髄、眼、皮膚、軟部組織	スフィンゴバクテリウム種	
血液系、髄膜、腹膜、皮膚、軟部組織、腎臓、膀胱、尿管	スフィンゴモナス種	40
皮膚、腋窩/鼠径/頸部リンパ節、血液系、肝臓、脾臓	スピリラム・ミヌス	
結腸	他のスピリラム種	
髄膜、血液系、腹膜、肺/気管/気管支、眼、腎臓、膀胱、尿管、皮膚、軟部組織	ステノトロフォモナス・マルトフィリア	

皮膚、骨、血液系、肺/気管/気管支、髄膜、脳、肝臓、脾臓	ストレプトバチルス・モニリフォルミス	10
皮膚、血液系、軟部組織	ストレプトコッカス・イニエ	
小腸、上咽頭、骨、髄膜、血液系、頭頸部リンパ節	ストレプトコッカス・ズーエピデミカス	
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	ストレプトミセス種	
上咽頭、扁桃腺、口腔、髄膜、脳、脊髄、陰茎、外陰部、膣、肛門、子宮頸部、眼、血液系、鼠径及び頭頸部リンパ節	トレポネマ・パリダム	20
脳、脊髄、血液系、小腸、結腸、心臓、肺/気管/気管支、眼	トロフェリマ・ウィップレイ	
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	ツカムレラ種	
結腸、小腸	ビブリオ・コレラ	
血液系、髄膜	ビブリオ・シンシナティエンシス	
皮膚、軟部組織	ビブリオ・ダムセラ	
小腸、結腸	ビブリオ・フルビアリス	
小腸、結腸	ビブリオ・フルニッシイ	
小腸、結腸、皮膚、軟部組織	ビブリオ・ホリセ	
血液系	ビブリオ・メツニコビイ	
結腸、小腸	ビブリオ・パラヘモリチカス	30
軟部組織、血液、皮膚	ビブリオ・バルニフィカス	
上咽頭、扁桃腺、小腸、腹部内リンパ節、結腸、筋肉、肺/気管/気管支、肝臓、脾臓、血液系	エルシニア・エンテロコリチカ	
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、鼠径/腋窩/頸部リンパ節、口腔、扁桃腺、血液系、皮膚	エルシニア・ペスチス	
小腸、結腸、腹部リンパ節	エルシニア・シュードツベルクローシス	

【請求項 7】

特定の組織又は器官が X であり、病原体が Y からなる群から選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

【表 2】

Xが以下のものである場合：	Yは以下の1又は2以上である：
皮膚、血液系、リンパ節、脳、脊髄、眼、心臓	ワクシニア
皮膚、血液系、リンパ節、脳	痘瘡（天然痘）
皮膚、血液系、頭頸部リンパ節、脳、眼、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔、上咽頭	サル痘
皮膚、血液系、リンパ節	牛痘
皮膚	パラポックスウイルス
皮膚	伝染性軟属腫
皮膚、血液系、腋窩及び鼠径リンパ節	タナ痘
上咽頭、口腔、扁桃腺、血液系、肺／気管支／気管、脾臓、髄膜、脳、脊髄、鼠径及び頭部／頸部リンパ節、陰茎、外陰部、会陰、食道、肝臓、眼、皮膚、直腸、扁桃腺、縦隔、肛門、膣、子宮頸部	単純ヘルペスウイルス（1及び2）
上咽頭、副鼻腔、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、血液系、脾臓、髄膜、脳、脊髄、食道、肝臓、眼、皮膚、心臓、縦隔	水痘帯状疱疹
上咽頭、リンパ節、扁桃腺、血液系、肺／気管／気管支、脾臓、腹部リンパ節、脳、脊髄、食道、小腸、結腸／直腸、眼、肝臓、心臓、皮膚、縦隔、食道	サイトメガロウイルス
上咽頭、扁桃腺、口腔、リンパ節、血液系、肺、腹部リンパ節、脳、脊髄、筋肉、食道、肝臓、心臓、皮膚、脾臓、腎臓、筋肉、心臓、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔	エプスタイン・バーウイルス
皮膚、血液系、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、脳、髄膜、肝臓	ヒトヘルペスウイルス6
皮膚、脳、肝臓	ヒトヘルペスウイルス7
上咽頭、扁桃腺、血液系、皮膚、脾臓、頭頸部リンパ節	ヒトヘルペスウイルス8
脳、脊髄、皮膚、血液系、リンパ節	サルヘルペスBウイルス

10

20

30

40

上咽頭、口腔、喉頭、気管、気管支、肺、リンパ節、髄膜、脳、脊髄、小腸、結腸、肝臓、腹部内リンパ節、縦隔、膀胱、副鼻腔、血液系、尿管、腎臓、膀胱、甲状腺、心臓	アデノウイルス
腎臓	BKウイルス
皮膚、肛門、陰茎、外陰部、子宮頸部、膣、口腔	ヒトパピローマウイルス
肝臓、脾臓、血液系	B型肝炎ウイルス
肝臓	D型肝炎ウイルス
皮膚、血液系、上咽頭、骨、腎臓、心臓、肝臓、脳、髄膜	パルボウイルスB19
上咽頭、小腸、結腸、口腔、副鼻腔、リンパ節、皮膚、肺/気管/気管支、髄膜、脳、脊髄、肝臓	オルトレオウイルス
脳、筋肉、血液系、	オルビウイルス
血液系、皮膚、筋肉、口腔、脾臓、リンパ節、髄膜、脳	コルチウイルス
小腸、結腸、肝臓、血液系、脾臓、上咽頭、胆道、髄膜、脳	ロタウイルス
脳、脊髄、小腸、結腸、血液系、皮膚、骨	アルファウイルス
皮膚、血液系、頭頸部リンパ節、脾臓、上咽頭、骨、脳、扁桃腺、気管支、肝臓、心臓	風疹
血液系、肝臓、肺/気管/気管支、腎臓、副腎、脾臓、リンパ節、胃、腎臓	黄熱ウイルス
血液系、リンパ節、皮膚、脾臓、筋肉、肝臓、脳、上咽頭	デング熱ウイルス
脳、血液系、脊髄	日本脳炎ウイルス
脳、血液系、脊髄、筋肉、リンパ節、肝臓、脾臓、脾臓、髄膜	西ナイル脳炎ウイルス
脳、血液系、脊髄、髄膜、筋肉、上咽頭	セントルイス脳炎ウイルス
脳、血液系、脊髄、筋肉、髄膜	ダニ媒介性脳炎ウイルス
血液系、脳、髄膜、骨、筋肉、皮膚、リンパ節	他のフラビウイルス
血液系、肝臓	C型肝炎ウイルス
肝臓	G型肝炎ウイルス
上咽頭、副鼻腔、口腔、扁桃腺、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、小腸、結腸、扁桃腺、血液系	コロナウイルス
小腸、結腸、血液系	トロウイルス

10

20

30

40

上咽頭、副鼻腔、扁桃腺、口腔、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、血液系、縦隔	パラインフルエンザウイルス	10
唾液腺、脾臓、脳、脊髄、肝臓、精巣、血液系、髄膜、卵巣、骨、心臓、腎臓、甲状腺、前立腺、乳房	ムンプスウイルス	
上咽頭、扁桃腺、副鼻腔、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、血液系、口腔、胸膜	呼吸器合胞体ウイルス	
上咽頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、扁桃腺、副鼻腔、縦隔、血液系、口腔、胸膜、喉頭、眼、皮膚、小腸、結腸	ヒトメタニューモウイルス	
上咽頭、副鼻腔、血液系、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、腹部内リンパ節、髄膜、脳、脊髄、肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚、胸腺、眼、口腔、心臓	麻疹	20
脳、髄膜、肺/気管/気管支、腎臓、血液系、筋肉	ヘンドラウイルス	
脳、髄膜、脾臓、リンパ節、胸腺、肺/気管/気管支、腎臓、脳、脊髄、髄膜、血液系	ニパーウイルス	
血液系、筋肉、口腔、扁桃腺、上咽頭、リンパ節、小腸、結腸	水疱性口内炎ウイルス	
皮膚、髄膜、脳、脊髄、口腔、上咽頭、唾液腺、血液系	狂犬病ウイルス	30
脳、脊髄	リッサウイルス	
上咽頭、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、筋肉、血液系、縦隔、筋肉、副鼻腔、扁桃腺、口腔、眼、胸膜、脳、脊髄、唾液腺、甲状腺、心臓	インフルエンザウイルス	
血液系、脳、髄膜	カリフォルニア脳炎ウイルス	
血液系、腎臓、眼、皮膚、口腔、筋肉、肺/気管/気管支	ハンタウイルス	40
脳、血液系、筋肉、髄膜、脊髄	他のブニヤウイルス	
血液系、筋肉、リンパ節、皮膚、脳、髄膜、精巣、骨	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	
上咽頭、脳、脊髄、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、筋肉、精巣、眼、心臓、	ラッサウイルス	
脳、髄膜、血液系、筋肉、眼、皮膚、リンパ節、上咽頭、小腸、結腸	マチュポウイルス	

脳、髄膜、血液系、筋肉、眼、皮膚、リンパ節、上咽頭、小腸、結腸	フニンウイルス
血液系、皮膚、リンパ節、筋肉、眼、骨、肺、肺門リンパ節、脊髄、脳	ヒトTリンパ球向性ウイルス
上咽頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、肝臓、脾臓、皮膚、脳、脊髄、髄膜、心臓	ポリオウイルス
上咽頭、喉頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、脾臓、筋肉、脳、髄膜、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、脾臓、皮膚、眼、副鼻腔、肝臓、精巣、骨、胸膜、唾液腺、心臓	コクサッキーウイルス
上咽頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、筋肉、脳、髄膜、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、縦隔、脾臓、皮膚、眼、副鼻腔、肝臓、脾臓、精巣、骨、唾液腺、心臓	エコーウイルス
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、脳、皮膚、心臓	他のエンテロウイルス
小腸、結腸、血液系、肝臓、脾臓、脳、脊髄、胆のう、脾臓、腎臓	A型肝炎ウイルス
上咽頭、副鼻腔、口腔、扁桃腺、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節	ライノウイルス
小腸、結腸	ノロウイルス及び他のカリシウイルス
小腸、結腸	アストロウイルス
小腸、結腸	ピコビルナウイルス
肝臓、小腸、結腸、血液系	E型肝炎ウイルス

10

20

30

【請求項 8】

抗原性組成物が、反復皮下又は皮内投与用に処方される、請求項 1～7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

抗原性組成物が、腸内でない経路による投与用に処方される、請求項 1～7 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 10】

病原体が、細菌、ウイルス、原虫、真菌又は蠕虫である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

病原体を死滅させて、死滅病原体全体の組成物として抗原性組成物を処方するステップをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

病原体が、特定の器官又は組織の内因性フローラである種のメンバーである、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

病原体が外因性の種である、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 14】

特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態について個体を処置する方法であって、前記個体に、抗原決定基を含む抗炎症組成物を投与するステップを含み、前記抗原決定基が、前記特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方される、方法。

【請求項 15】

抗炎症組成物が、投与部位にて、1時間から1ヶ月の投薬間隔で与えられる逐次的な用量で、少なくとも2週間の投薬持続期間にわたって投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態について個体を処置するための抗炎症組成物の使用であって、前記抗炎症組成物が、前記特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を含む、使用。

【請求項 17】

特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態について個体を処置するための医薬品を処方するための抗炎症組成物の使用であって、前記抗炎症組成物が、前記特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を含む、使用。

【請求項 18】

個体が、器官又は組織にあるがんを有する、請求項16又は17に記載の使用。

【請求項 19】

抗炎症組成物が、投与部位にて、1時間から1ヶ月の投薬間隔で与えられる逐次的投与で、少なくとも2週間の投薬持続期間にわたって投与される、請求項16又は17に記載の使用。

【請求項 20】

ヒト患者の胃腸管（GIT）の領域において症状を示す炎症性腸疾患（IBD）を処置するための免疫原性組成物を処方するための方法であって、

- a. 前記腸管の領域において病原性である少なくとも1の病原体を選択するステップと、
 - b. 前記病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む抗原性組成物を生成するステップと、
 - c. 前記患者における前記炎症性腸疾患を処置するための免疫応答を誘発できる免疫原性組成物として投与するために抗原性組成物を処方するステップと
- を含む、方法。

【請求項 21】

抗原性組成物が、皮下注射又は皮内注射用に処方される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

抗原性組成物を生成する前に、IBDが症状を示すGITの領域を同定する診断ステップをさらに含む、請求項20に記載の方法。

【請求項 23】

抗原性組成物が、投与部位にて局所的皮膚免疫応答を生じさせるための注射用に処方される、請求項20に記載の方法。

【請求項 24】

皮膚免疫応答が、炎症性免疫応答である、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

GITの領域が、口腔、胃、小腸、結腸、直腸又は肛門領域である、請求項20に記載の方法。

【請求項 26】

IBDが、クローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、バーチェット症候群又は不確定大腸炎である、請求項20に記載

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 27】

抗原性組成物が、反復皮下又は皮内投与用に処方される、請求項 20～26 のいずれかに記載の方法。

【請求項 28】

抗原性組成物が、腸内でない経路による投与用に処方される、請求項 20～26 のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

病原体が、細菌、ウイルス、真菌、原虫又は蠕虫である、請求項 20～28 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 30】

病原体を死滅させて、死滅病原体全体の組成物として抗原性組成物を処方するステップをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

病原体が、GIT の領域の内因性フローラである種のメンバーである、請求項 29 又は 30 に記載の方法。

【請求項 32】

抗原性組成物が、患者において病原体に特異的な免疫応答を誘発できる、請求項 20～31 のいずれかに記載の方法。

【請求項 33】

病原体が、外因性の種である、請求項 11 に記載の方法。

20

【請求項 34】

抗炎症又は免疫抑制医薬品とともに投与するための抗原性組成物を処方するステップをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 35】

医薬品が、スルファサラジン、メサラミン、コルチコステロイド、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、メトトレキセート、シクロスポリン又はナタリズマブである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

抗原性組成物が GIT の領域においてそれぞれ病原性である 1 又は 2 以上の病原体の抗原決定基から本質的になるように前記抗原性組成物が生成される、請求項 20 に記載の方法。

30

【請求項 37】

胃腸管（GIT）の領域において症状を示す炎症性腸疾患（IBD）についてヒト患者を処置するための方法であって、前記患者に、少なくとも 1 の病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む有効量の抗原性組成物を含む医薬品を投与するステップを含み、前記病原体が前記 GIT の領域において病原性であることに基づいて前記病原体が選択される、方法。

【請求項 38】

医薬品が、投与部位にて、1 時間から 1 ヶ月の投薬間隔で与えられる逐次的な用量で、少なくとも 2 週間の投薬持続期間にわたって投与される、請求項 37 に記載の方法。

40

【請求項 39】

医薬品が、各用量が投与部位にて目視可能な局所的炎症性免疫応答を引き起こすために効果的である用量で投与される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

医薬品が、皮内又は皮下投与される、請求項 37～39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 41】

医薬品が、腸内でない経路により投与される、請求項 37～39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 42】

50

医薬品が、投与部位での目視可能な局所的炎症が1～48時間以内に生じるように投与される、請求項37～41のいずれかに記載の方法。

【請求項43】

患者に、有効量の抗炎症又は免疫抑制医薬品を投与するステップをさらに含む、請求項37～42のいずれかに記載の方法。

【請求項44】

医薬品が、スルファサラジン、メサラミン、コルチコステロイド、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、メトトレキセート、シクロスポリン又はナタリズマブである、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

領域がXであり、病原体がYからなる群から選択される、請求項37～44のいずれかに記載の方法。

【表 3】

Xが以下のものである場合 :	Yは以下の1又は2以上である:
口腔	プレボテラ・メラニノゲニカス、嫌気性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、アクチノミセス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種及び他の口腔嫌気性菌 単純ヘルペス、コクサッキーウイルス、エプスタイン・バー
胃	ストレプトコッカス・ピオゲネス、ヘリコバクター・ピロリ サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、エプスタイン・バー、ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス
小腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス
結腸/直腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス
肛門	ストレプトコッカス・ピオゲネス、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種、シュードモナス・エルギノサ、トレポネマ・パリダム 単純ヘルペス

10

20

30

40

【請求項 46】

抗原性組成物が、GITの領域においてそれぞれ病原性である1又は2以上の病原体の抗原決定基から本質的になる、請求項37～44のいずれかに記載の方法。

【請求項 47】

以前に病原体に対して病原的曝露を受けたか患者を診断するステップをさらに含む、請求項37～46のいずれかに記載の方法。

【請求項 48】

50

病原体が細菌であり、抗原性組成物が死滅細菌細胞全体の組成物である、請求項 37～47 のいずれかに記載の方法。

【請求項 49】

胃腸管（G I T）の領域において症状を示す炎症性腸疾患について患者を処置するための抗原性組成物を選択する方法であって、
前記 G I T の領域を同定するステップと、
抗原性組成物が前記 G I T の領域において病原性である少なくとも 1 の病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含むことに基づいて前記抗原性組成物を選択するステップと
を含む、方法。

10

【請求項 50】

対象の肺にあるがんを処置する方法であって、
a. 前記対象に、肺において病原性である 1 又は 2 以上の微生物種の有効量の抗原を投与するステップと、
b. 前記対象に、有効量の白金含有化学療法剤を投与するステップと
を含む方法。

【請求項 51】

微生物種が、ウイルス病原体、細菌病原体又は真菌病原体である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

ウイルス病原体が、インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス又はパラインフルエンザである、請求項 51 に記載の方法。

20

【請求項 53】

細菌病原体が、ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、スタフィロコッカス・アウレウス、クラミジア・ニューモニエ又はレジオネラ・ニューモフィラである、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 54】

真菌病原体が、アスペルギルス・フミガタス、ブラストミセス種、コクシジオデス・イミチス、コクシジオデス・ポサダシイ、クリプトコッカス・ネオフォルマンس、クリプトコッカス・ガッティ、フサリウム種、ヒストプラズマ・カプスラタム、ペシロミセス種、パラコクシジオデス・ブラシリエンシス、ペニシリウム・マルネッフェイ、ニューモシスチス・ジロベシ、シュードアレシエリア・ボイディイ、セドスポリウム・アピオスペルマム、リゾプス種、ムコール種、アブシジア種、クニンガメラ種、セドスポリウム・プロリフィカンス、スタキボトリス・チャルタルム、トリコデルマ・ロンジブラキアチウム又はトリコスポロン種である、請求項 51 に記載の方法。

30

【請求項 55】

白金含有化学療法剤が、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンである、請求項 50～54 のいずれかに記載の方法。

【請求項 56】

化学療法剤がシスプラチンである、請求項 55 に記載の方法。

40

【請求項 57】

免疫応答を比較する方法であって、
器官又は組織を有する動物に、前記器官又は組織において病原性である少なくとも 1 の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を含む抗原性組成物を含む医薬品を投与するステップと、
前記器官又は組織から定量可能な免疫試料を抽出するステップと、
前記医薬品の投与の後に前記定量可能な免疫試料中の前記器官又は組織における免疫応答の特徴を測定するステップと、
前記定量可能な免疫試料中の免疫応答の特徴を、対応する器官又は組織から得られた参照

50

免疫試料中の免疫応答の対応する特徴と比較するステップとを含む、方法。

【請求項 58】

参照免疫試料が、動物における対応する器官又は組織から、医薬品を投与するステップの前に得られる、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

参照免疫試料が、第 2 の動物における対応する器官又は組織から得られる、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 60】

動物が、器官又は組織にあるがんを有する、請求項 57 に記載の方法。

10

【請求項 61】

免疫応答の特徴を比較するステップが、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞の数の指標を比較するステップを含む、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 62】

マクロファージが、M1 様マクロファージ又はM2 様マクロファージの任意の 1 又は 2 以上を含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

免疫応答の特徴を比較するステップが、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含む、請求項 62 に記載の方法。

20

【請求項 64】

マクロファージが、M2 様マクロファージであることからM1 様マクロファージであることにシフトする、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

マクロファージが、M1 様マクロファージであることからM2 様マクロファージであることにシフトする、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 66】

免疫応答の特徴を比較するステップが、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含む、請求項 57 に記載の方法。

30

【請求項 67】

マクロファージが、M1 様マクロファージ又はM2 様マクロファージの任意の 1 又は 2 以上を含む、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

免疫応答の特徴を比較するステップが、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含む、請求項 57 に記載の方法。

40

【請求項 69】

マクロファージが、M1 様マクロファージ又はM2 様マクロファージの任意の 1 又は 2 以上を含む、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

サイトカインが、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

50

マクロファージが、M 2 様マクロファージであることからM 1 様マクロファージであることにシフトする、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

マクロファージが、M 1 様マクロファージであることからM 2 様マクロファージであることにシフトする、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 3】

個体におけるがん性組織又は器官に対する免疫応答を選択的に標的化する方法であって、
対象に、有効量の病原性抗原性組成物を含む医薬品を投与するステップを含み、
前記抗原組成物が、前記個体の特定の前記がん性器官又は組織において病原性であってよく、かつ病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む、方法。

10

【請求項 7 4】

特定の器官又は組織におけるがんについて処置されている個体における処置レジメの有効性をモニタリングする方法であって、
前記個体がある期間にわたる前記処置レジメの対象になった後に前記特定の器官又は組織から得られた処置後の免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップを含み、前記処置レジメの対象になっていない個体について予期されるよりも規模が大きい免疫応答の特徴の存在が、前記処置レジメの有効性を示し、前記処置レジメが、健常な対象における対応する特定の器官又は組織において病原性である微生物病原体の 1 又は 2 以上の抗原決定基を含む調製物を投与することを含む、方法。

20

【請求項 7 5】

処置前の参照試料における免疫応答の特徴を測定するステップであって、前記処置前の参照試料が、処置レジメの開始の前、同時又は後であるが、処置後の免疫試料を得る前に特定の器官又は組織から得られるステップと、
前記処置前試料及び処置後試料における免疫応答の特徴を比較するステップと
をさらに含み、
前記処置前の参照試料と比較して前記処置後の免疫試料における免疫応答の規模の増加が、前記処置レジメの有効性を示す、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

免疫応答の特徴を測定するステップが、炎症性単球、マクロファージ、C D 1 1 b + G r - 1 + 細胞、樹状細胞、C D 1 1 c + M H C クラスII+細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及びN K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞型の数を決定するステップを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

30

【請求項 7 7】

免疫応答の特徴を比較するステップが、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、C D 1 1 b + G r - 1 + 細胞、樹状細胞、C D 1 1 c + M H C クラスII+細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及びN K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 8】

免疫応答の特徴を比較するステップが、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、C D 1 1 b + G r - 1 + 細胞、樹状細胞、C D 1 1 c + M H C クラスII+細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及びN K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

40

【請求項 7 9】

サイトカインが、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成される、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

マクロファージが、M 2 様マクロファージであることからM 1 様マクロファージであることにシフトする、請求項 7 9 に記載の方法。

50

【請求項 8 1】

マクロファージが、M 1 様マクロファージであることから M 2 様マクロファージであることにシフトする、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

免疫応答の特徴を比較するステップが、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、C D 1 1 b + G r - 1 + 細胞、樹状細胞、C D 1 1 c + M H C クラス II + 細胞、C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及び N K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含む、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 8 3】

マクロファージが、M 1 様マクロファージ又は M 2 様マクロファージの 1 又は 2 以上を含む、請求項 8 2 に記載の方法。

10

【請求項 8 4】

差次的遺伝子発現が、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じる、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 5】

マクロファージが、M 2 様マクロファージであることから M 1 様マクロファージであることにシフトする、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

マクロファージが、M 1 様マクロファージであることから M 2 様マクロファージであることにシフトする、請求項 8 4 に記載の方法。

20

【請求項 8 7】

特定の組織又は器官が、X であり、病原体が、Y からなる群から選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

【表 4】

Xが以下のものである場合：	Yは以下の1又は2以上である：
皮膚	スタフィロコッカス・アウレウス、A、B、C及びG群ベータ溶血性連鎖球菌、コリネバクテリウム・ジフテリエ、コリネバクテリウム・ウルセランス、シュールドモナス・エルギノサ
	麻疹、風疹、水痘帯状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、ワクシニア、単純ヘルペス、パルボB19
軟部組織(すなわち脂肪及び筋肉)(例えば肉腫)	ストレプトコッカス・ピオゲネス、スタフィロコッカス・アウレウス、クロストリジウム・パーフリンジェンス、他のクロストリジウム種
	インフルエンザ、コクサッキーウイルス
乳房	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス
リンパ節:頭頸部	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス
	エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、麻疹、風疹、単純ヘルペス、コクサッキーウイルス、水痘帯状疱疹
リンパ節:腋窩/腕	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、水痘帯状疱疹

10

20

30

40

リンパ節:縦隔	緑色連鎖球菌、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹、アデノウイルス	
リンパ節:肺門	ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	10
	インフルエンザ、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、コクサッキーウイルス	20
リンパ節:腹部内	エルシニア・エンテロコリチカ、エルシニア・シュードツベルクローシス、サルモネラ種、ストレプトコッカス・ピオゲネス、大腸菌、スタフィロコッカス・アウレウス、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	30
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹、アデノウイルス、インフルエンザ、コクサッキーウイルス	
リンパ節:鼠径/脚	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス	
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス	

血液系(例えば白血病、多発性骨髄腫)	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、エンテロコッカス種、大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、プロテウス種、シュエドモナス・エルギノサ、バクテロイデス・フラギリス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、B群連鎖球菌	10
	麻疹、風疹、水痘帯状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス	
骨	スタフィロコッカス・アウレウス、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、他の連鎖球菌種、大腸菌、シュエドモナス種、エンテロバクター種、プロテウス種、セラチア種	20
	パルボウイルスB 19、風疹、B型肝炎	
髄膜	ヘモフィルス・インフルエンザ、髄膜炎菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、リステリア・モノシトゲネス	30
	エコーウイルス、コクサッキーウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス	
脳	ストレプトコッカス種 (S. アンギノサス、S. コンステラタス、S. インターメディウスを含む)、スタフィロコッカス・アウレウス、バクテロイデス種、プレボテラ種、プロテウス種、大腸菌、クレブシエラ種、シュエドモナス種、エンテロバクター種、ボレリア・ブルグドルフェリ	40
	コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、フラビウイルス、ブニヤウイルス	

脊髄	ヘモフィルス・インフルエンザ、髄膜炎菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、リステリア・モノシトゲネス、ボレリア・ブルグドルフェリ	10
	コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、フラビウイルス、ブニヤウイルス	
眼/眼窩	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ミレリ、大腸菌、バチルス・セレウス、クラミジア・トラコマチス、ヘモフィルス・インフルエンザ、シュードモナス種、クレブシエラ種、トレポネマ・パリダム	20
	アデノウイルス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、サイトメガロウイルス	
唾液腺	スタフィロコッカス・アウレウス、緑色連鎖球菌(例えばストレプトコッカス・サリバリウス、ストレプトコッカス・サンギス、ストレプトコッカス・ミュータンス)、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種及び他の口腔嫌気性菌	30
	ムンプス、インフルエンザ、エンテロウイルス、狂犬病	
口腔	プレボテラ・メラニノゲニカス、嫌気性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、アクチノミセス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種及び他の口腔嫌気性菌	40
	単純ヘルペス、コクサッキーウイルス、エプスタイン・バー	

扁桃腺	ストレプトコッカス・ピオゲネス、C及びG群B溶血性連鎖球菌	
	ライノウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、単純ヘルペス	
副鼻腔	ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、モラクセラ・カタラリス、 α 連鎖球菌、嫌気性細菌(例えばプレボテラ種)、スタフィロコッカス・アウレウス	10
	ライノウイルス、インフルエンザ、アデノウイルス、パラインフルエンザ	
上咽頭	ストレプトコッカス・ピオゲネス、C及びG群B溶血性連鎖球菌	20
	ライノウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、単純ヘルペス	
甲状腺	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ	30
	ムンプス、インフルエンザ	
喉頭	マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス	
	ライノウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノウイルス、コロナウイルス、ヒトメタニューモウイルス	
気管	マイコプラズマ・ニューモニエ	40
	パラインフルエンザ、インフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、アデノウイルス	

気管支	マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ	10
	インフルエンザ、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、コクサッキーウイルス	
肺	ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ	20
	インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ	
胸膜	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、バクテロイデス・フラギリス、プレボテラ種、フソバクテリウム・ヌクレアタム、ペプトストレプトコッカス種、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	30
	インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ	
縦隔	緑色連鎖球菌、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種	40
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス	

心臓	ストレプトコッカス種（S. ミティオール、S. ボビス、S. サンギス、S. ミュータンス、S. アンギノサスを含む）、エンテロコッカス種、スタフィロコッカス種、コリネバクテリウム・ジフテリエ、クロストリジウム・パーフリンジェンス、髄膜炎菌、サルモネラ種	10
	エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、アデノウイルス、ムンプス、麻疹、インフルエンザ	
食道	アクチノミセス種、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・ツベルクローシス、ストレプトコッカス種	20
	サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹	
胃	ストレプトコッカス・ピオゲネス、ヘリコバクター・ピロリ	20
	サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、エプスタイン・バー、ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス	
小腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	30
	アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス	
		40

結腸/直腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	10
	アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス	
肛門	ストレプトコッカス・ピオゲネス、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種、シェードモナス・エルギノサ、トレポネマ・パリダム	20
	単純ヘルペス	
会陰	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、シェードモナス・エルギノサ、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種	30
	単純ヘルペス	
肝臓	大腸菌、クレブシエラ種、ストレプトコッカス(アンギノサス群)、エンテロコッカス種、他の緑色連鎖球菌、バクテロイデス種	40
	A型肝炎、エプスタイン・バー、単純ヘルペス、ムンプス、風疹、麻疹、水痘帯状疱疹、コクサッキーウイルス、アデノウイルス	
胆のう	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、腸球菌、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	

胆道	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、腸球菌種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	10
	A型肝炎、エプスタイン・バー、単純ヘルペス、ムンプス、風疹、麻疹、水痘带状疱疹、コクサッキーウイルス、アデノウイルス	
脾臓	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロコッカス種、シュードモナス種、スタフィロコッカス種、マイコプラズマ種、サルモネラ・チフィ、レプトスピローシス種、レジオネラ種	20
	ムンプス、コクサッキーウイルス、B型肝炎、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス2、水痘带状疱疹	
脾臓	ストレプトコッカス種、スタフィロコッカス種、サルモネラ種、シュードモナス種、大腸菌、エンテロコッカス種	20
	エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、麻疹、風疹、コクサッキーウイルス、水痘带状疱疹	
副腎	ストレプトコッカス種、スタフィロコッカス種、サルモネラ種、シュードモナス種、大腸菌、エンテロコッカス種	30
	水痘带状疱疹	
腎臓	大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス・フェカリス、シュードモナス・エルギノサ	30
	BKウイルス、ムンプス	
尿管	大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス種	40

膀胱	大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス・フェカリス、コリネバクテリウム・ジェクム	
	アデノウイルス、サイトメガロウイルス	
腹膜	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、大腸菌、クレブシエラ種、プロテウス種、腸球菌種、バクテロイデス・フラギリス、プレボテラ・メラニノゲニカ、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種	10
後腹膜領域	大腸菌、スタフィロコッカス・アウレウス	20
前立腺	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、プロテウス・ミラビリス、腸球菌種、シュードモナス種、コリネバクテリウム種、ナイセリア・ゴノレア	
	単純ヘルペス	
精巣	大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ、シュードモナス・エルギノサ、スタフィロコッカス種、ストレプトコッカス種、サルモネラ・エンテリディティス	30
	ムンプス、コクサッキーウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	
陰茎	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ナイセリア・ゴノレア、トレポネマ・パリダム	40
	単純ヘルペス、ヒトパピローマウイルス	

卵巣/付属器	ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、ガーデネレラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、ストレプトコッカス種、大腸菌
子宮	ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、ガーデネレラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、ストレプトコッカス種、大腸菌
子宮頸部	ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、トレポネマ・パリダム
	単純ヘルペス
膣	ガーデネレラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、大腸菌、ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、トレポネマ・パリダム
	単純ヘルペス
外陰部	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、トレポネマ・パリダム
	単純ヘルペス

10

20

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

様々な態様において、本発明は、炎症を特徴とする状態を処置するための免疫学的治療に関する。代替の実施形態では、本発明は、炎症状態を処置するための抗原性組成物を処方する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

先進国の国民の3人に1人より多くは、がんと診断される。4人に1人より多くがそれにより死亡する。がんのための治療は、手術、化学療法及び放射線のような処置に主に頼っている。これらのアプローチは、しかし、いくつかの型及び段階のがんには有益であるが、多くの一般的な型及び段階のがんにおいて限定的な効力を有することが示されている。例えば、腫瘍の手術による処置は、再発を妨げるためにがん性組織の完全な除去を必要とする。同様に、放射線療法は、がん性細胞の完全な破壊を必要とする。このことは、困難である。なぜなら、理論的には、単一の悪性細胞はがんの再発を引き起こすために十分に増殖できるからである。また、手術による処置及び放射線療法はともに、がんの限局された領域に向けられ、がんが転移する場合には比較的効果がない。手術若しくは放射線又はそれらの両方は、しばしば、化学療法のような全身的アプローチと組み合わせて用いられる。化学療法は、しかし、有害な副作用が同時におこる問題を非選択的に有するという問題を有するとともに、がん細胞が薬剤に対して耐性になる可能性も有する。

40

【0003】

50

化学療法の固有の欠点のために、がんを治療するための免疫系の様々な態様を採用する種々の努力が行われるようになった。この研究の一部は、微生物ワクチンを用いる免疫化に関する。このアプローチは比較的長い歴史を有するが、以下により詳細に論じるように、この分野は、多くの失敗と時折興味をそそる成功とが混ざり合った非常に混乱した入り混じった状態にあり、これらは同時に、広く臨床的に採用できる強固な治療アプローチを得ることに失敗している。

【0004】

がんの処置のための代替のアプローチは、サイトカイン療法（例えば腎臓がんのための組換えインターロイキン2及びガンマインターフェロン）、樹状細胞療法、自己腫瘍ワクチン療法、遺伝子変更ワクチン療法、リンパ球療法、及び微生物ワクチン療法（後者は、宿主系を非特異的様式に従事させると考えられる）のような免疫系機能の増強に關与する療法を含む。微生物ワクチンは、ヒトパピローマウイルスのようながんに関連する病原体に対して対象にワクチン接種するために用いられている。がんの原因生物を標的にしない免疫賦活性微生物ワクチン、すなわち非特異的免疫賦活性ワクチン、例えば発熱性ワクチンは、様々ながんの処置における成功と失敗の報告を含む長い臨床履歴を有する。例えば、Coleyのワクチン（ストレプトコッカス・ピオゲネス（*Streptococcus pyogenes*）とセラチア・マルセセンス（*Serratia marcescens*）との組み合わせ）は、肉腫及びリンパ腫の処置に役に立つことが報告されている（例えばNauts HC, Fowler GAA, Bogato FH. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products [Coley's toxins] on malignant tumors in man. *Acta Med Scand* 1953; 145 [Suppl. 276]:5-103を参照されたい）。臨床試験は、リンパ腫及びメラノーマに対してのColeyのワクチン処置の有益性を証明していると報告されている（例えばKempin S, Cirrincone C, Myers J et al: Combined modality therapy of advanced nodular lymphomas: the role of nonspecific immunotherapy [MBV] as an important determinant of response and survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983;24:56; Kolmel KF, Vehmeyer K. Treatment of advanced malignant melanoma by a pyrogenic bacterial lysate: a pilot study. *Onkologie* 1991;14:411-17を参照されたい）。

【0005】

いくつかの非特異的細菌がんワクチンの効果は、細菌DNA若しくはエンドトキシン（LPS）のような特定の細菌成分又は生成物に帰することができるか、或いはそれらが腫瘍壊死因子（TNF, tumor necrosis factor）若しくはインターロイキン-12のような具体的な因子の発現を誘導できるからであることが示唆されている。発熱の全般的な効果から抗血管新生機構までの範囲に対応する広い範囲の生理的機構が、このような処置に帰する。これらのさまざまな原理に従って、広い多様性の微生物ワクチンが、がんの処置のための全身的免疫賦活化剤として試験されている。ほとんどが負の結果を示しているが、いくつかは、以下に論じるようにある状況でのいくつかの興味のある正の結果を示している。

【0006】

皮内BCG（マイコバクテリウム・ボビス（*Mycobacterium bovis*））ワクチン処置は、胃がん（例えばOchiai T, Sato J, Hayashi R, et al: Postoperative adjuvant immunotherapy of gastric cancer with BCG-cell wall endoskeleton. Three- to six-year follow-up of a randomized clinical trial. *Cancer Immunol Immunother* 1983; 14:167-171を参照されたい）及び結腸がん（Smith RE, Colangelo L, Wieand HS, Begovic M, Wolmark N. Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-Year results of NSABP protocol C-01. *J. NCI* 2004;96[15]:1128-32; Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna MG, Verboon P, Groot MT, Bonsel GJ, Meijer CJ, Pinedo HM. Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits *Vaccine* 2005; 23[17-18]:2379-87）の処置に効果的であることが報告されている。

【0007】

化学療法及び放射線と組み合わせたマイコバクテリウム・w (*Mycobacterium w*) ワクチン療法は、肺がんの患者における生活の質及び処置に対する応答を著しく改善することが見出された（例えばSur P, Dastidar A. Role of *Mycobacterium w* as adjuvant treatment of lung cancer [non-small cell lung cancer]. J Indian Med Assoc 2003 Feb;101[2]:118-120を参照されたい）。同様に、マイコバクテリウム・バッカエ (*Mycobacterium vaccae*) ワクチン療法は、肺がん患者における生活の質（例えばO'Brien M, Anderson H, Kaukel E, et al. SRL172 [killed *Mycobacterium vaccae*] in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Ann Oncol 2004 Jun;15[6]:906-14を参照されたい）及び症状管理（Harper-Wynne C, Sumpter K, Ryan C, et al. Addition of SRL 172 to standard chemotherapy in small cell lung cancer [SCLC] improves symptom control. Lung Cancer 2005 Feb;47[2]:289-90）を改善することが見出された。

10

【0008】

コリネバクテリウム・パルバム (*Corynebacterium parvum*) ワクチンは、メラノーマの処置において生存の改善に向かう傾向と関連した（例えばBalch CM, Smalley RV, Bartolucci AA, et al. A randomized prospective trial of adjuvant *C. parvum* immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma [stage I]. Cancer 1982 Mar 15;49[6]:1079-84を参照されたい）。

20

【0009】

皮内ストレプトコッカス・ピオゲネスワクチン療法は、胃がんの処置に効果的であることが見出された（例えばHanaue H, Kim DY, Machimura T, et al. Hemolytic streptococcus preparation OK-432; beneficial adjuvant therapy in recurrent gastric carcinoma. Tokai J Exp Clin Med 1987 Nov;12[4]:209-14を参照されたい）。

【0010】

ノカルディア・ルブラ (*Nocardia rubra*) ワクチンは、肺がんの処置に有効であり（例えばYasumoto K, Yamamura Y. Randomized clinical trial of non-specific immunotherapy with cell-wall skeleton of *Nocardia rubra*. Biomed Pharmacother 1984;38[1]:48-54; Ogura T. Immunotherapy of respectable lung cancer using *Nocardia rubra* cell wall skeleton. Gan To Kagaku Ryoho 1983 Feb;10[2 Pt 2]:366-72を参照されたい）、急性骨髄性白血病の処置において生存の改善の傾向と関連した（Ohno R, Nakamura H, Koda Y, et al. Randomized controlled study of chemioimmunotherapy of acute myelogenous leukemia [AML] in adults with *Nocardia rubra* cell-wall skeleton and irradiated allogeneic AML cells. Cancer 1986 Apr 15;57[8]:1483-8）ことが見出された。

30

【0011】

放射線と組み合わせたラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) ワクチン処置は、放射線単独よりも子宮頸がんの処置により有効であることが見出された（例えばOkawa T, Kita M, Arai T, et al. Phase II randomized clinical trial of LC9018 concurrently used with radiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Its effect on tumor reduction and histology. Cancer 1989 Nov 1;64[9]:1769-76を参照されたい）。

40

【0012】

シュードモナス・エルギノサ (*Pseudomonas aeruginosa*) ワクチン処置は、リンパ腫及び肺がんの処置における化学療法の効果を増加させることが見出された（例えばLi Z, Hao D, Zhang H, Ren L, et al. A clinical study on PA_MSHA vaccine used for adjuvant therapy of lymphoma and lung cancer. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao 2000 Sep;31[3]:334-7を参照されたい）。

【0013】

天然痘ワクチン（すなわちワクシニアウイルスワクチン）の小児期のワクチン接種は、高齢期におけるメラノーマの危険性の減少（例えばPfahlberg A, Kolmel KF, Grange JM.

50

et al. Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. *J Invest Dermatol* 2002[119]:570-575を参照されたい) 及びメラノーマを発症した患者における死亡率の減少 (例えばKolmel KF, Grange JM, Krone B, et al. Prior immunization of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with better survival. European Organization for Research and Treatment of Cancer cohort study on 542 patients. *Eur J Cancer* 41[2005]:118-125を参照されたい) と関連することが見出された。

【0014】

狂犬病ウイルスワクチンでの処置は、30名のメラノーマ患者のうち8名の一時的な寛解をもたらすことが見出された (例えばHiggins G, Pack G. Virus therapy in the treatment of tumors. *Bull Hosp Joint Dis* 1951;12:379-382; Pack G. Note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis. *Arch Dermatol* 1950;62:694-695を参照されたい)。

【0015】

非特異的免疫賦活性微生物ワクチンを用いて免疫系をがんと闘うようにするための実質的な努力にもかかわらず、これらの努力の大部分は失敗し、がん患者集団の生存の改善において広まった成功の臨床的及び研究的証拠はほとんどない。免疫賦活性微生物ワクチンアプローチは見込みがあると認識されているが、挑戦が著しいことがこの分野の特徴であることも認識されている (例えばRalf Kleef, Mary Ann Richardson, Nancy Russell, Cristina Ramirez. "Endotoxin and Exotoxin Induced Tumor Regression with Special Reference to Coley Toxins: A Survey of the Literature and Possible Immunological Mechanisms." Report to the National Cancer Institute Office of Alternative and Complementary Medicine August 1997; DL Mager. "Bacteria and Cancer: Cause, Coincidence or Cure? A Review." *Journal of Translational Medicine* 28 March 2006 4[14]:doi:10.1186/1479-5876-4-14を参照されたい)。

【0016】

炎症性腸疾患 (IBD, inflammatory bowel disease) は、結腸及び小腸の炎症状態のグループに頻繁に与えられる名称であり、一般的に、類似の症状及び決定できない病因を特徴とする。IBDの主なサブタイプは、臨床的に、クローン病及び潰瘍性大腸炎と認識されている。クローン病及び潰瘍性大腸炎に加えて、IBDは、以下のいずれか1つとして認識される状態も含むことがある: コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット症候群又は不確定大腸炎。これらの状態の間の違いは、主に場所に関し、炎症の性質は胃腸管 (gastrointestinal tract, GIT) において変化する。例えばクローン病は、口から肛門までの胃腸管の任意の部分に影響する可能性があることが一般的に認識されており、ほとんどの症例が終末回腸及び結腸における消化管の肉芽腫性炎症の再発及び寛解を特徴とする。これとは対照的に、潰瘍性大腸炎は、結腸及び直腸に限定されると一般的に考えられる。これらの炎症性状態が症状を表し得る胃腸管のさまざまな領域は、小腸 (3つの部分: 十二指腸、空腸及び回腸を有する)、大腸 (3つの部分: 盲腸、結腸 (上行結腸、横行結腸、下行結腸及びS字湾曲部を含む) 及び直腸を有する) 並びに肛門を含む腸又は腸管を含む。

【0017】

炎症性腸疾患の理解は進んでいるが、多くの点でまだ不完全である (例えばBaumgart D C, Carding SR (2007) "Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology" *The Lancet* 369 (9573): 1627-40; Baumgart DC, Sandborn WJ (2007) "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies" *The Lancet* 369 (9573): 1641-57; Xavier RJ, Podolsky DK (2007) "Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease" *Nature* 448 (7152): 427-34; J. H. Cho (2008) "The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease" *Nature Reviews Immunology* 8, 458-466を参照されたい)。

【0018】

10

20

30

40

50

スルファサラジン (Azulfidine (商標))、メサラミン (Asacol (商標)、Rowasa (商標))、コルチコステロイド類 (例えばプレドニゾン)、アザチオプリン (Imuran (商標))、メルカプトプリン (Purinethol (商標))、インフリキシマブ (Remicade (商標))、アダリムマブ (Humira (商標))、セルトリズマブペゴール (Cimzia (商標))、メトトレキセート (Rheumatrex (商標))、シクロスポリン (Gengraf (商標)、Neoral (商標) Sandimmune (商標)) 又はナタリズマブ (Tysabri (商標)) のような抗炎症薬及び免疫系抑制薬は、IBDの処置において用いられることがある。

【0019】

IBDに対しての代替の処置は、自然な腸内フローラを調節されている、時折プロバイオティクス処置と呼ばれる様々な生物学的薬剤又は処置の使用を含めて示唆されている (米国特許出願公開第2007/0258953号明細書; 米国特許出願公開第2008/0003207号明細書; 国際公開第2007/076534号パンフレット; 国際公開第2007/136719号パンフレット; 国際公開第2010/099824号パンフレット)。例えば、IBDは、例えばブタ鞭虫の生存卵細胞の消費による故意の寄生虫の寄生により処置できることが報告されている (Summers et al. (2003) "Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease". Am. J. Gastroenterol. 98 (9): 2034-41; Buning et al., (2008) "Helminths as governors of inflammatory bowel disease" Gut 57:1182-1183; Weinstock and Elliott (2009) "Helminths and the IBD hygiene hypothesis" Inflamm Bowel Dis. 2009 Jan;15(1):128-33)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】 米国特許出願公開第2007/0258953号明細書

【特許文献2】 米国特許出願公開第2008/0003207号明細書

【特許文献3】 国際公開第2007/076534号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第2007/136719号パンフレット

【特許文献5】 国際公開第2010/099824号パンフレット

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】 Nauts HC, Fowler GAA, Bogato FH. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products [Coley's toxins] on malignant tumors in man. Acta Med Scand 1953; 145 [Suppl. 276]:5-103

【非特許文献2】 Kempin S, Cirrincone C, Myers J et al: Combined modality therapy of advanced nodular lymphomas: the role of nonspecific immunotherapy [MBV] as an important determinant of response and survival. Proc Am Soc Clin Oncol 1983;24:56; Kolmel KF, Vehmeyer K. Treatment of advanced malignant melanoma by a pyrogenic bacterial lysate: a pilot study. Onkologie 1991;14:411-17

【非特許文献3】 Ochiai T, Sato J, Hayashi R, et al: Postoperative adjuvant immunotherapy of gastric cancer with BCG-cell wall endoskeleton. Three- to six-year follow-up of a randomized clinical trial. Cancer Immunol Immunother 1983; 14:167-171

【非特許文献4】 Smith RE, Colangelo L, Wieand HS, Begovic M, Wolmark N. Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-Year results of NSABP protocol C-01. J. NCI 2004;96[15]:1128-32

【非特許文献5】 Uyl-de Groot CA, Vermorken JB, Hanna MG, Verboon P, Groot MT, Bonsel GJ, Meijer CJ, Pinedo HM. Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits Vaccine 2005; 23[17-18]:2379-87

【非特許文献6】 Sur P, Dastidar A. Role of Mycobacterium w as adjuvant treatment

of lung cancer [non-small cell lung cancer]. J Indian Med Assoc 2003 Feb;101[2]:118-120

【非特許文献 7】O'Brien M, Anderson H, Kaukel E, et al. SRL172 [killed Mycobacterium vaccae] in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Ann Oncol 2004 Jun;15[6]:906-14

【非特許文献 8】Harper-Wynne C, Sumpter K, Ryan C, et al. Addition of SRL 172 to standard chemotherapy in small cell lung cancer [SCLC] improves symptom control. Lung Cancer 2005 Feb;47[2]:289-90

【非特許文献 9】Balch CM, Smalley RV, Bartolucci AA, et al. A randomized prospective trial of adjuvant C. parvum immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma [stage I]. Cancer 1982 Mar 15;49[6]:1079-84 10

【非特許文献 10】Hanaue H, Kim DY, Machimura T, et al. Hemolytic streptococcus preparation OK-432; beneficial adjuvant therapy in recurrent gastric carcinoma. Tokai J Exp Clin Med 1987 Nov;12[4]:209-14

【非特許文献 11】Yasumoto K, Yamamura Y. Randomized clinical trial of non-specific immunotherapy with cell-wall skeleton of Nocardia rubra. Biomed Pharmacother 1984;38[1]:48-54

【非特許文献 12】Ogura T. Immunotherapy of respectable lung cancer using Nocardia rubra cell wall skeleton. Gan To Kagaku Ryoho 1983 Feb;10[2 Pt 2]:366-72 20

【非特許文献 13】Ohno R, Nakamura H, Koderu Y, et al. Randomized controlled study of chemoimmunotherapy of acute myelogenous leukemia [AML] in adults with Nocardia rubra cell-wall skeleton and irradiated allogeneic AML cells. Cancer 1986 Apr 15;57[8]:1483-8

【非特許文献 14】Okawa T, Kita M, Arai T, et al. Phase II randomized clinical trial of LC9018 concurrently used with radiation in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Its effect on tumor reduction and histology. Cancer 1989 Nov 1;64[9]:1769-76

【非特許文献 15】Li Z, Hao D, Zhang H, Ren L, et al. A clinical study on PA_MSH A vaccine used for adjuvant therapy of lymphoma and lung cancer. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao 2000 Sep;31[3]:334-7 30

【非特許文献 16】Pfahlberg A, Kolmel KF, Grange JM, et al. Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. J Invest Dermatol 2002[119]:570-575

【非特許文献 17】Kolmel KF, Grange JM, Krone B, et al. Prior immunization of patients with malignant melanoma with vaccinia or BCG is associated with better survival. European Organization for Research and Treatment of Cancer cohort study on 542 patients. Eur J Cancer 41[2005]:118-125

【非特許文献 18】Higgins G, Pack G. Virus therapy in the treatment of tumors. Bull Hosp Joint Dis 1951;12:379-382; Pack G. Note on the experimental use of rabies vaccine for melanomatosis. Arch Dermatol 1950;62:694-695 40

【非特許文献 19】Ralf Kleef, Mary Ann Richardson, Nancy Russell, Cristina Ramirez. "Endotoxin and Exotoxin Induced Tumor Regression with Special Reference to Coley Toxins: A Survey of the Literature and Possible Immunological Mechanisms." Report to the National Cancer Institute Office of Alternative and Complementary Medicine August 1997; DL Mager. "Bacteria and Cancer: Cause, Coincidence or Cure? A Review." Journal of Translational Medicine 28 March 2006 4[14]:doi:10.1186/1479-5876-4-14

【非特許文献 20】Baumgart DC, Carding SR (2007) "Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology" The Lancet 369 (9573): 1627-40 50

【非特許文献 2 1】 Baumgart DC, Sandborn WJ (2007) "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies" The Lancet 369 (9573): 1641-57

【非特許文献 2 2】 Xavier RJ, Podolsky DK (2007) "Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease" Nature 448 (7152): 427-34

【非特許文献 2 3】 J. H. Cho (2008) "The genetics and immunopathogenesis of Inflammatory bowel disease" Nature Reviews Immunology 8, 458-466

【非特許文献 2 4】 Summers et al. (2003) "Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease". Am. J. Gastroenterol. 98 (9): 2034-41

【非特許文献 2 5】 Buning et al., (2008) "Helminths as governors of inflammatory bowel disease" Gut 57:1182-1183

【非特許文献 2 6】 Weinstock and Elliott (2009) "Helminths and the IBD hygiene hypothesis" Inflamm Bowel Dis. 2009 Jan;15(1):128-33

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0022】

一態様では、特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態（疾患）を処置（治療）するための抗炎症組成物を処方する方法が提供される。この方法は、特定の器官又は組織において病原性である少なくとも 1 の病原体を選択するステップと、病原体と一緒に（together）特異的である抗原決定基を含む抗原性組成物を生成するステップと、特定の器官又は組織において抗炎症応答を誘発できる抗炎症組成物として投与するために抗原性組成物を処方するステップとを含み、炎症を特徴とする状態はがんでない。

【0023】

方法は、抗原性組成物を生成する前に、炎症の症状を示す特定の器官又は組織を同定する診断ステップをさらに含んでもよい。腫瘍又は増殖性の状態は、特定の器官又は組織にあってもよい。

【0024】

抗原性組成物は、皮下注射又は皮内注射用に処方されていてもよい。抗原性組成物は、投与部位にて局所的皮膚免疫応答を生じさせるための注射用に処方されていてもよい。本明細書で詳述する方法は、特定の組織又は器官が X である場合に、病原体が Y からなる群から選択されるように提供されていてもよい。より具体的には、以下の組み合わせがこの方法の範囲内とみなされる。

【0025】

10

20

30

【表 1】

Xが以下のものである場合：	Yは以下の 1 又は 2 以上である：
血液系、皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、腹膜、髄膜、胆管、胆のう、腎臓、膀胱、尿管	アクロモバクター種(<i>Achromobacter</i> spp.)
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	アクチノマデューラ種(<i>Actinomadura</i> spp.)
小腸、結腸、血液系、腹膜	アエロバクター種(<i>Aerobacter</i> spp.)
血液系、心臓、骨、腎臓、膀胱、尿管、髄膜	アエロコッカス種(<i>Aerococcus</i> spp.)
肺/気管/気管支	アルカリゲネス種(<i>Alcaligenes</i> spp.)
髄膜、血液系、肝臓、脾臓、骨、肺/気管/気管支	アナプラズマ種(<i>Anaplasma</i> spp.)
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、髄膜、皮膚、上咽頭、扁桃腺、口腔、小腸、結腸、血液系	バチルス・アントラシス(<i>Bacillus anthracis</i>)
結腸、眼、血液系	バチルス・セレウス(<i>Bacillus cereus</i>)
血液系、骨、髄膜、脳、心臓、肺/気管/気管支、縦隔、皮膚、軟部組織、結腸、胃、小腸、眼	他のバチルス種(<i>Bacillus</i> spp.)
肺/気管/気管支、髄膜、血液系	バルネアトリックス種(<i>Balneatrix</i> spp.)
皮膚、血液系、肝臓、筋肉、リンパ節	バルトネラ・バシリフォルミス(<i>Bartonella bacilliformis</i>)
脳、脊髄、血液系、皮膚、肝臓、骨、胸膜、肺/気管/気管支、縦隔、腋窩及び鼠径リンパ節、眼	バルトネラ・ヘンセラ(<i>Bartonella henselae</i>)
皮膚、血液系、肝臓、脾臓	バルトネラ・キンタナ(<i>Bartonella quintana</i>)
皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、肺/気管/気管支	ベルゲイラ・ズーヘルカム(<i>Bergeyella zoohelcum</i>)
肺/気管/気管支、血液系	ボルデテラ・ホルメシイ(<i>Bordetella holmesii</i>)
上咽頭、扁桃腺、肺/気管/気管支	ボルデテラ・パラペルツシス(<i>Bordetella parapertussis</i>)
上咽頭、扁桃腺、肺/気管/気管支	ボルデテラ・ペルツシス(<i>Bordetella pertussis</i>)
髄膜、脳、脊髄、皮膚、眼、血液系、鼠径/腋窩/頸部リンパ節、筋肉、肝臓、脾臓、上咽頭、肺/気管/気管支、精巣	ボレリア・ブルグドルフェリ(<i>Borrelia burgdorferi</i>)
脳、脊髄、血液系、小腸、肝臓、脾臓、唾液腺、肺/気管/気管支、リンパ節、眼、皮膚	ボレリア・リカレンチス(<i>Borrelia recurrentis</i>)

10

20

30

40

腹膜、血液系、皮膚、軟部組織	ブレバンディモナス種(<i>Brevundimonas</i> spp.)	
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、リンパ節、縦隔、骨、眼、小腸、結腸、肝臓、胆道、腎臓、尿管、膀胱、血液系、皮膚、精巣、脾臓、前立腺	ブルセラ種(<i>Brucella</i> spp.)	
血液系、髄膜、肺/気管/気管支	ブルクホルデリア・グラディオリ(<i>Burkholderia gladioli</i>)	10
肺/気管/気管支、皮膚、軟部組織、肝臓、脾臓、筋肉、肺門リンパ節、縦隔リンパ節、縦隔、頭頸部リンパ節、血液系	ブルクホルデリア・マレイ(<i>Burkholderia mallei</i>)	
肺/気管/気管支、皮膚、腎臓、膀胱、尿管、軟部組織、骨、脳、脊髄、筋肉、血液系、前立腺、腎臓、尿管、髄膜	ブルクホルデリア・シュードマレイ(<i>Burkholderia pseudomallei</i>)	
皮膚、陰茎、外陰部、軟部組織、膣、子宮頸部、骨、血液系、鼠径リンパ節	カリマトバクテリウム・グラニューロマチス(<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>)	20
小腸、結腸	カンピロバクター・コリ(<i>Campylobacter coli</i>)	
肺/気管/気管支、小腸、結腸、髄膜、脳、腹膜、骨、胆のう、卵巣、血液系、心臓、腎臓、膀胱、尿管	カンピロバクター・フェトゥス(<i>Campylobacter fetus</i>)	
結腸、血液系、胆のう、脾臓、膀胱、骨、髄膜	カンピロバクター・ジェジュニ(<i>Campylobacter jejuni</i>)	
小腸、結腸	カンピロバクター・スプトルム(<i>Campylobacter sputorum</i>)	30
皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、骨、肺/気管/気管支、眼	キャプノチオファガー・カニモルサス(<i>Capnocytophaga canimorsus</i>)	
皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、骨、肺/気管/気管支、眼	キャプノチオファガー・シノデグミ(<i>Capnocytophaga cynodegmi</i>)	
血液系、眼、皮膚、軟部組織	CDC群EF-4a及びEF-4b	
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、肝臓、脳、髄膜、皮膚、甲状腺、脾臓、血液系	クラミジア・ニューモニエ(<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、肝臓、脳、髄膜、血液系、皮膚、甲状腺、脾臓	クラミジア・シッタシ(<i>Chlamydia psittaci</i>)	40
鼠径リンパ節、陰茎、外陰部、膣、子宮頸部、子宮、卵巣及び付属器、腹膜、前立腺、眼	クラミジア・トラコマチス(<i>Chlamydia trachomatis</i>)	
喉頭、気管/気管支、血液系	クラミドフィラ・ニューモニエ(<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	

血液系、肝臓、脾臓、肺/気管/気管支、腎臓、膀胱、尿管、眼/眼窩、骨、脳、髄膜、脊髄	クロモバクテリウム・ビオラセウム (<i>Chromobacterium violaceum</i>)	
肺/気管/気管支	クラミドフィラ・シッタシ (<i>Chlamydophila psittaci</i>)	
髄膜、肺/気管/気管支、血液系	クリセオバクテリウム種 (<i>Chryseobacterium</i> spp.)	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・ビフェルメンタス (<i>Clostridium bifermentans</i>)	10
結腸、小腸、皮膚	クロストリジウム・ボツリナム (<i>Clostridium botulinum</i>)	
結腸	クロストリジウム・ディフィシル (<i>Clostridium difficile</i>)	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・インドリス (<i>Clostridium indolis</i>)	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・マンゲノリイ (<i>Clostridium mangenolii</i>)	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系、心臓	クロストリジウム・パーフリンジェン ス(<i>Clostridium perfringens</i>)	20
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・ソルデリイ (<i>Clostridium sordellii</i>)	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・スポロゲネス (<i>Clostridium sporogenes</i>)	
小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	クロストリジウム・サブテルミナーレ (<i>Clostridium subterminale</i>)	
皮膚、軟部組織	クロストリジウム・テタニ(<i>Clostridium tetani</i>)	30
血液系、腹膜、眼	コマモナス種(<i>Comamonas</i> spp.)	
頸部/腋窩/鼠径/縦隔リンパ節、肺門リンパ節、肺/気管/気管支、縦隔	コリネバクテリウム・シュードツベル クローシス(<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>)	
肺/気管支/気管、脳、脊髄、肝臓、骨	コキシエラ・ブルネッティイ(<i>Coxiella burnetii</i>)	
皮膚、軟部組織、肝臓、髄膜、小腸、結腸、骨、子宮、卵巣	エドワルシエラ・タルダ(<i>Edwardsiella tarda</i>)	
髄膜、脳、脊髄、血液系、骨、肝臓、腎臓、脾臓、リンパ節	エールリキア種(<i>Ehrlichia</i> spp.)	40
皮膚、血液系、骨、脳、腹膜	エリシペロトリクス・ルシオパティエ (<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>)	
上咽頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、皮膚、腋窩/頭頸部/鼠径リンパ節、血液系、眼、小腸	フランシセラ・ツラレンシス (<i>Francisella tularensis</i>)	
皮膚、軟部組織、血液系	フソバクテリウム種(<i>Fusobacterium</i> spp.)	

皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜、眼	ゴルドニア種(<i>Gordonia</i> spp.)
皮膚、鼠径リンパ節、陰茎、外陰部、膣	ヘモフィルス・デュクレイ(<i>Haemophilus ducreyi</i>)
胃	ヘリコバクター・ピロリ(<i>Helicobacter pylori</i>)
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、血液系、脳、脊髄、筋肉、脾臓	レジオネラ種(<i>Legionella</i> spp.)
肺/気管/気管支、脾臓、髄膜、脳、脊髄、皮膚、リンパ節、眼、血液系、上咽頭、口腔、扁桃腺、腎臓、肝臓、脾臓	レプトスピロシス種(<i>Leptospirosis</i> spp.)
血液系、脳、髄膜、脊髄、小腸、結腸	リステリア・モノシトゲネス(<i>Listeria monocytogenes</i>)
血液系、腹膜、皮膚、軟部組織、骨	メチロバクテリウム種(<i>Methylobacterium</i> spp.)
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、脾臓、脾臓、皮膚、頸部リンパ節、食道、骨、血液系	マイコバクテリウム・アビウム(<i>Mycobacterium avium</i>)
結腸、小腸	マイコバクテリウム・ボビス
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、骨	マイコバクテリウム・カンサシイ(<i>Mycobacterium kansasii</i>)
皮膚、軟部組織、精巣、眼	マイコバクテリウム・レプレ(<i>Mycobacterium leprae</i>)
皮膚、軟部組織、骨	マイコバクテリウム・マリナム(<i>Mycobacterium marinum</i>)
頭頸部リンパ節	マイコバクテリウム・スクロフラセウム(<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>)
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、腹膜、脾臓、脾臓、リンパ節、小腸、髄膜、脳、脊髄、腎臓、尿管、膀胱、筋肉、食道、結腸、精巣、眼、卵巣、子宮頸部、膣、子宮、縦隔、喉頭、皮膚、血液系、胸膜	マイコバクテリウム・ツベルクローシス(<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
皮膚、軟部組織	マイコバクテリウム・アルセランス(<i>Mycobacterium ulcerans</i>)
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、皮膚、軟部組織、骨、頭頸部リンパ節	他のマイコバクテリウム種(<i>Mycobacterium</i> spp.)
腎臓、膀胱、尿管、皮膚、軟部組織、血液系	ミロイデス種(<i>Myroides</i> spp.)

10

20

30

40

上咽頭、口腔、扁桃腺、前立腺、陰茎、膣、子宮頸部、子宮、卵巣/付属器、腹膜、皮膚、筋肉、骨、肝臓、血液系、頭頸部及び鼠径及び腹部内リンパ節、肛門	ナイセリア・ゴノレア(<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
血液系、骨、リンパ節、肝臓、脾臓	ネオリケッチア・センネツ(<i>Neorickettsia sennetsu</i>)
肺/気管支/気管、脾臓、髄膜、脊髄、脳、皮膚、軟部組織、眼、骨、腎臓、心臓、血液系	ノカルディア種(<i>Nocardia</i> spp.)
髄膜、脳、脊髄、血液系、皮膚、鼠径及び腋窩リンパ節、脾臓、肺/気管支/気管	オリエンチア・ツツガムシ(<i>Orientia tsutsugamushi</i>)
肺/気管/気管支、血液系	パンドレア種(<i>Pandora</i> spp.)
皮膚、軟部組織、血液系	パスツレラ・カニス(<i>Pasteurella canis</i>)
皮膚、軟部組織、血液系	パスツレラ・ダグマチス(<i>Pasteurella dagmatis</i>)
皮膚、軟部組織、血液系	パスツレラ・ストマチス(<i>Pasteurella stomatis</i>)
血液系、肝臓、結腸	ペディオコッカス種(<i>Pediococcus</i> spp.)
皮膚	ピチロスポルム・オバル(<i>Pityrosporum ovale</i>)
小腸、結腸、血液系、髄膜、骨、胆のう、皮膚、軟部組織	プレシオモナス・シゲロイデス(<i>Plesiomonas shigelloides</i>)
肺/気管/気管支、血液系、皮膚、軟部組織、骨、髄膜、脳、眼、腎臓、膀胱、尿管、心臓	シュードモナス・エルギノサ
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、血液系	他のシュードモナス種
血液系、髄膜、骨	ラルストニア種(<i>Ralstonia</i> spp.)
血液系、腹膜、眼、腎臓、膀胱、尿管	リゾビウム種(<i>Rhizobium</i> spp.)
肺/気管/気管支、血液系、脳、皮膚、リンパ節、骨、縦隔、肝臓、脾臓、軟部組織、脊髄、髄膜	ロドコッカス種(<i>Rhodococcus</i> spp.)
皮膚	リケッチア・アカリ(<i>Rickettsia akari</i>)
肺/気管支/気管、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、血液系、皮膚、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓	リケッチア・コノリイ(<i>Rickettsia conorii</i>)
皮膚、脳、脊髄	リケッチア・フェリス(<i>Rickettsia felis</i>)
髄膜、脳、脊髄、血液系、肺/気管支/気管、皮膚、脾臓	リケッチア・プロワゼキイ(<i>Rickettsia prowazekii</i>)

10

20

30

40

肺/気管支/気管、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、血液系、筋肉、小腸、肝臓、皮膚	リケッチア・リケッチイ(Rickettsia rickettsiae)
皮膚、頭頸部リンパ節	リケッチア・スロバカ(Rickettsia slovaca)
髄膜、血液系、肝臓、腎臓、脳、肺/気管支/気管、脾臓	リケッチア・チフィ(Rickettsia typhi)
血液系、腹膜、皮膚、軟部組織、膀胱、腎臓、尿管	ロゼオモナス種(Roseomonas spp.)
肺/気管支/気管、脾臓、脾臓、腹部内リンパ節、胃、小腸、結腸、髄膜、皮膚、筋肉、骨、血液系、心臓	サルモネラ種(Salmonella spp.)
皮膚、軟部組織、眼、骨、血液系、腹膜	シェワネラ種(Shewanella spp.)
結腸	シゲラ・ボイディイ(Shigella boydii)
結腸	シゲラ・ジセンテリエ(Shigella dysenteriae)
結腸	シゲラ・フレキシネリ(Shigella flexneri)
結腸	シゲラ・ソンネイ(Shigella sonnei)
脳、髄膜、脊髄、眼、皮膚、軟部組織	スフィンゴバクテリウム種(Sphingobacterium spp.)
血液系、髄膜、腹膜、皮膚、軟部組織、腎臓、膀胱、尿管	スフィンゴモナス種(Sphingomonas spp.)
皮膚、腋窩/鼠径/頸部リンパ節、血液系、肝臓、脾臓	スピリラム・ミヌス(Spirillum minus)
結腸	他のスピリラム種
髄膜、血液系、腹膜、肺/気管/気管支、眼、腎臓、膀胱、尿管、皮膚、軟部組織	ステノトロフォモナス・マルトフィリア(Stenotrophomonas maltophilia)
皮膚、骨、血液系、肺/気管/気管支、髄膜、脳、肝臓、脾臓	ストレプトバチルス・モニリフォルミス(Streptobacillus moniliformis)
皮膚、血液系、軟部組織	ストレプトコッカス・イニエ(Streptococcus iniae)
小腸、上咽頭、骨、髄膜、血液系、頭頸部リンパ節	ストレプトコッカス・ズーエピデミカス(Streptococcus zooepidemicus)
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	ストレプトミセス種(Streptomices spp.)
上咽頭、扁桃腺、口腔、髄膜、脳、脊髄、陰茎、外陰部、膣、肛門、子宮頸部、眼、血液系、鼠径及び頭頸部リンパ節	トレポネマ・パリダム(Treponema pallidum)

10

20

30

40

脳、脊髄、血液系、小腸、結腸、心臓、肺/気管/気管支、眼	トロフェリマ・ウィップレイ (<i>Tropheryma whipplei</i>)
皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	ツカムレラ種(<i>Tsukamurella</i> spp.)
結腸、小腸	ビブリオ・コレラ(<i>Vibrio cholerae</i>)
血液系、髄膜	ビブリオ・シンシナティエンス (<i>Vibrio cincinnatiensis</i>)
皮膚、軟部組織	ビブリオ・ダムセラ(<i>Vibrio damsela</i>)
小腸、結腸	ビブリオ・フルビアリス(<i>Vibrio fluvialis</i>)
小腸、結腸	ビブリオ・フルニッシイ(<i>Vibrio furnissii</i>)
小腸、結腸、皮膚、軟部組織	ビブリオ・ホリセ(<i>Vibrio hollisae</i>)
血液系	ビブリオ・メツニコバイ(<i>Vibrio metschnikovii</i>)
結腸、小腸	ビブリオ・パラヘモリチカス(<i>Vibrio parahaemolyticus</i>)
軟部組織、血液、皮膚	ビブリオ・バルニフィカス(<i>Vibrio vulnificus</i>)
上咽頭、扁桃腺、小腸、腹部内リンパ節、結腸、筋肉、肺/気管/気管支、肝臓、脾臓、血液系	エルシニア・エンテロコリチカ (<i>Yersinia enterocolitica</i>)
肺/気管/気管支、肺門リンパ節、鼠径/腋窩/頸部リンパ節、口腔、扁桃腺、血液系、皮膚	エルシニア・ペスチス(<i>Yersinia pestis</i>)
小腸、結腸、腹部リンパ節	エルシニア・シュードツベルクローシス (<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>)

10

20

30

【0026】

さらに、本明細書で詳述する方法は、特定の組織又は器官がXである場合に、病原体がYからなる群から選択されるように提供される。より具体的には、以下の組み合わせがこの方法の範囲内とみなされる。

【0027】

【表 2】

Xが以下のものである場合：	Yは以下の1又は2以上である：
皮膚、血液系、リンパ節、脳、脊髄、眼、心臓	ワクシニア
皮膚、血液系、リンパ節、脳	痘瘡（天然痘）
皮膚、血液系、頭頸部リンパ節、脳、眼、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔、上咽頭	サル痘
皮膚、血液系、リンパ節	牛痘
皮膚	パラポックスウイルス
皮膚	伝染性軟属腫
皮膚、血液系、腋窩及び鼠径リンパ節	タナ痘
上咽頭、口腔、扁桃腺、血液系、肺／気管支／気管、脾臓、髄膜、脳、脊髄、鼠径及び頭部／頸部リンパ節、陰茎、外陰部、会陰、食道、肝臓、眼、皮膚、直腸、扁桃腺、縦隔、肛門、膣、子宮頸部	単純ヘルペスウイルス（1及び2）
上咽頭、副鼻腔、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、血液系、脾臓、髄膜、脳、脊髄、食道、肝臓、眼、皮膚、心臓、縦隔	水痘带状疱疹
上咽頭、リンパ節、扁桃腺、血液系、肺／気管／気管支、脾臓、腹部リンパ節、脳、脊髄、食道、小腸、結腸／直腸、眼、肝臓、心臓、皮膚、縦隔、食道	サイトメガロウイルス
上咽頭、扁桃腺、口腔、リンパ節、血液系、肺、腹部リンパ節、脳、脊髄、筋肉、食道、肝臓、心臓、皮膚、脾臓、腎臓、筋肉、心臓、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔	エプスタイン・バーウイルス
皮膚、血液系、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、脳、髄膜、肝臓	ヒトヘルペスウイルス6
皮膚、脳、肝臓	ヒトヘルペスウイルス7
上咽頭、扁桃腺、血液系、皮膚、脾臓、頭頸部リンパ節	ヒトヘルペスウイルス8
脳、脊髄、皮膚、血液系、リンパ節	サルヘルペスBウイルス
上咽頭、口腔、喉頭、気管、気管支、肺、リンパ節、髄膜、脳、脊髄、小腸、結腸、肝臓、腹部内リンパ節、縦隔、膀胱、副鼻腔、血液系、尿管、腎臓、膀胱、甲状腺、心臓	アデノウイルス
腎臓	BKウイルス

10

20

30

40

50

皮膚、肛門、陰茎、外陰部、子宮頸部、膣、口腔	ヒトパピローマウイルス
肝臓、脾臓、血液系	B型肝炎ウイルス
肝臓	D型肝炎ウイルス
皮膚、血液系、上咽頭、骨、腎臓、心臓、肝臓、脳、髄膜	パルボウイルス B 19
上咽頭、小腸、結腸、口腔、副鼻腔、リンパ節、皮膚、肺／気管／気管支、髄膜、脳、脊髄、肝臓	オルトレオウイルス
脳、筋肉、血液系、	オルビウイルス
血液系、皮膚、筋肉、口腔、脾臓、リンパ節、髄膜、脳	コルチウイルス
小腸、結腸、肝臓、血液系、脾臓、上咽頭、胆道、髄膜、脳	ロタウイルス
脳、脊髄、小腸、結腸、血液系、皮膚、骨	アルファウイルス
皮膚、血液系、頭頸部リンパ節、脾臓、上咽頭、骨、脳、扁桃腺、気管支、肝臓、心臓	風疹
血液系、肝臓、肺／気管／気管支、腎臓、副腎、脾臓、リンパ節、胃、腎臓	黄熱ウイルス
血液系、リンパ節、皮膚、脾臓、筋肉、肝臓、脳、上咽頭	デング熱ウイルス
脳、血液系、脊髄	日本脳炎ウイルス
脳、血液系、脊髄、筋肉、リンパ節、肝臓、脾臓、脾臓、髄膜	西ナイル脳炎ウイルス
脳、血液系、脊髄、髄膜、筋肉、上咽頭	セントルイス脳炎ウイルス
脳、血液系、脊髄、筋肉、髄膜	ダニ媒介性脳炎ウイルス
血液系、脳、髄膜、骨、筋肉、皮膚、リンパ節	他のフラビウイルス
血液系、肝臓	C型肝炎ウイルス
肝臓	G型肝炎ウイルス
上咽頭、副鼻腔、口腔、扁桃腺、喉頭、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、小腸、結腸、扁桃腺、血液系	コロナウイルス
小腸、結腸、血液系	トロウイルス
上咽頭、副鼻腔、扁桃腺、口腔、喉頭、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、髄膜、血液系、縦隔	パラインフルエンザウイルス
唾液腺、脾臓、脳、脊髄、肝臓、精巣、血液系、髄膜、卵巣、骨、心臓、腎臓、甲状腺、前立腺、乳房	ムンプスウイルス

10

20

30

40

上咽頭、扁桃腺、副鼻腔、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔、血液系、口腔、胸膜	呼吸器合胞体ウイルス	10
上咽頭、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、扁桃腺、副鼻腔、縦隔、血液系、口腔、胸膜、喉頭、眼、皮膚、小腸、結腸	ヒトメタニューモウイルス	
上咽頭、副鼻腔、血液系、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、腹部内リンパ節、髄膜、脳、脊髄、肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚、胸腺、眼、口腔、心臓	麻疹	
脳、髄膜、肺／気管／気管支、腎臓、血液系、筋肉	ヘンドラウイルス	20
脳、髄膜、脾臓、リンパ節、胸腺、肺／気管／気管支、腎臓、脳、脊髄、髄膜、血液系	ニパーウイルス	
血液系、筋肉、口腔、扁桃腺、上咽頭、リンパ節、小腸、結腸	水疱性口内炎ウイルス	
皮膚、髄膜、脳、脊髄、口腔、上咽頭、唾液腺、血液系	狂犬病ウイルス	30
脳、脊髄	リッサウイルス	
上咽頭、喉頭、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、髄膜、筋肉、血液系、縦隔、筋肉、副鼻腔、扁桃腺、口腔、眼、胸膜、脳、脊髄、唾液腺、甲状腺、心臓	インフルエンザウイルス	
血液系、脳、髄膜	カリフォルニア脳炎ウイルス	40
血液系、腎臓、眼、皮膚、口腔、筋肉、肺／気管／気管支	ハンタウイルス	
脳、血液系、筋肉、髄膜、脊髄	他のブニヤウイルス	
血液系、筋肉、リンパ節、皮膚、脳、髄膜、精巣、骨	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	40
上咽頭、脳、脊髄、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔、筋肉、精巣、眼、心臓	ラッサウイルス	
脳、髄膜、血液系、筋肉、眼、皮膚、リンパ節、上咽頭、小腸、結腸	マチュポウイルス	
脳、髄膜、血液系、筋肉、眼、皮膚、リンパ節、上咽頭、小腸、結腸	フニンウイルス	
血液系、皮膚、リンパ節、筋肉、眼、骨、肺、肺門リンパ節、脊髄、脳	ヒトTリンパ球向性ウイルス	

上咽頭、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、肝臓、脾臓、皮膚、脳、脊髄、髄膜、心臓	ポリオウイルス
上咽頭、喉頭、口腔、扁桃腺、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、縦隔、脾臓、筋肉、脳、髄膜、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、脾臓、皮膚、眼、副鼻腔、肝臓、精巣、骨、胸膜、唾液腺、心臓	コクサッキーウイルス
上咽頭、口腔、扁桃腺、肺／気管／気管支、肺門リンパ節、筋肉、脳、髄膜、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、縦隔、脾臓、皮膚、眼、副鼻腔、肝臓、脾臓、精巣、骨、唾液腺、心臓	エコーウイルス
肺／気管／気管支、肺門リンパ節、髄膜、脳、皮膚、心臓	他のエンテロウイルス
小腸、結腸、血液系、肝臓、脾臓、脳、脊髄、胆のう、脾臓、腎臓	A型肝炎ウイルス
上咽頭、副鼻腔、口腔、扁桃腺、喉頭、肺／気管／気管支、肺門リンパ節	ライノウイルス
小腸、結腸	ノロウイルス及び他のカリシウイルス
小腸、結腸	アストロウイルス
小腸、結腸	ピコビルナウイルス
肝臓、小腸、結腸、血液系	E型肝炎ウイルス

10

20

30

【0028】

抗原性組成物は、反復皮下又は皮内投与用に処方されていてもよい。抗原性組成物は、腸内でない経路による投与用に処方されていてもよい。本明細書で詳述する病原体は、細菌、ウイルス、原虫、真菌又は蠕虫であってもよい。さらに、方法は、病原体を死滅させて、死滅病原体全体の組成物として抗原性組成物を処方するステップを含んでよい。さらに、病原体は、特定の器官又は組織の内因性フローラである種のメンバーであってもよい。さらに、病原体は、外因性の種であってもよい。

【0029】

別の態様では、特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態について個体を処置する方法が提供される。方法は、個体に、抗原決定基を含む抗炎症組成物を投与するステップを含む。抗原決定基は、特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の病原体についてそれらが一緒に特異的であるように選択又は処方される。抗炎症組成物は、投与部位にて、1時間から1ヶ月の投薬間隔で行われる逐次的投与で、少なくとも2週間の投薬持続期間にわたって投与してもよい。

40

【0030】

別の態様では、特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態について個体を処置するための抗炎症組成物の使用が開示される。抗炎症組成物は、特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を含有する。

【0031】

50

別の態様では、特定の器官又は組織における炎症を特徴とする状態について個体を処置するための医薬品を処方するための抗炎症組成物の使用が開示される。抗炎症組成物は、特定の器官又は組織において病原性である少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を含有する。

【0032】

本明細書で開示する使用は、個体が器官又は組織にあるがんを有するものを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、抗炎症組成物は、投与部位にて、1時間から1ヶ月の投薬間隔で与えられる逐次的投与で、少なくとも2週間の持続期間にわたって投与してよい。

【0033】

10

一態様では、免疫応答を比較する方法が提供される。方法は、器官又は組織を有する動物に、器官又は組織において病原性である少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を有する抗原性組成物を有する医薬品を投与するステップと、器官又は組織から、定量可能な免疫試料を抽出するステップと、医薬品の投与の後に、定量可能な免疫試料中の器官又は組織における免疫応答の特徴を測定するステップと、定量可能な免疫試料中の免疫応答の特徴を、対応する器官又は組織から得られた参照免疫試料中の免疫応答の対応する特徴と比較するステップとを含む。参照免疫試料は、動物における対応する器官又は組織から、医薬品を投与するステップの前に得てもよい。参照免疫試料は、第2の動物における対応する器官又は組織から得てもよい。動物は、器官又は組織にあるがんを有していてもよい。

20

【0034】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞の数の指標を比較するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでいてもよい。さらに、免疫応答の特徴を比較するステップは、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含んでよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

30

【0035】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。

【0036】

40

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでいてもよい。本明細書で詳述するように、マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトする。

【0037】

50

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでもよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトする。

10

【0038】

医薬品は、投与部位にて、1時間から1ヶ月の投薬間隔で行われる逐次的投与で、少なくとも1週間の投薬持続期間にわたって投与してもよい。医薬品は、皮内又は皮下投与してもよい。医薬品は、各用量が、投与部位にて目視可能な局所的免疫応答を引き起こすために効果的であるような用量で投与してもよい。医薬品は、投与部位での目視可能な局所的炎症が、1～48時間以内に生じるように投与してもよい。さらにそして場合によって、動物は、哺乳動物であってよい。動物は、ヒト又はマウスであってよい。

【0039】

別の態様では、特定の器官又は組織におけるがんについて個体を処置するために適切な治療用調製物を選択する方法が提供される。方法は、特定の器官又は組織にあるがんを有する動物を準備するステップと、健康な個体における対応する特定の器官又は組織において病原性である微生物病原体の1又は2以上の抗原決定基を有する試験調製物を準備するステップと、動物の器官又は組織から得られた参照免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップと、試験調製物を動物に投与するステップと、動物の対応する器官又は組織から得られた定量可能な免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップと、参照免疫試料及び定量可能な免疫試料における免疫応答の特徴を比較するステップと、参照免疫試料と比較して、定量可能な免疫試料における免疫応答の特徴の亢進を、治療用調製物として試験調製物が適切であることの指標として取り扱うステップとを含む。動物は、定量可能な免疫試料を得る前に屠殺してもよい。

20

【0040】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞の数の指標を比較するステップを含んでもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでもよい。免疫応答の特徴を比較するステップは、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含んでもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

40

【0041】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでもよい。

【0042】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c

50

＋ M H C クラス II＋細胞、C D 4＋ T 細胞、C D 8＋ T 細胞及び N K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M 1 様マクロファージ又は M 2 様マクロファージの任意の 1 又は 2 以上を含んでよい。サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてもよい。マクロファージは、M 2 様マクロファージであることから M 1 様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらに、マクロファージは、M 1 様マクロファージであることから M 2 様マクロファージであることにシフトしてもよい。

【0043】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、C D 1 1 b＋ G r－1＋細胞、樹状細胞、C D 1 1 c＋ M H C クラス II＋細胞、C D 4＋ T 細胞、C D 8＋ T 細胞及び N K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでよい。マクロファージは、M 1 様マクロファージ又は M 2 様マクロファージの任意の 1 又は 2 以上を含んでいてもよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてもよい。マクロファージは、M 2 様マクロファージであることから M 1 様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M 1 様マクロファージであることから M 2 様マクロファージであることにシフトしてよい。

【0044】

別の態様では、ヒト対象におけるがん性組織又は器官に対する免疫応答を選択的に標的化する方法が提供される。方法は、対象に、有効量の微生物病原体抗原性組成物を有する医薬品を投与するステップを含み、微生物病原体は、対象の特定のがん性器官又は組織において病原性であってよく、かつ微生物病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む。抗原性組成物は、死滅細菌細胞全体の組成物を含んでいてもよい。医薬品は、対象に、対象のがん性器官又は組織における免疫応答を上方制御するために効果的な量及び時間で投与してもよい。方法は、免疫応答の特徴を測定するステップをさらに含んでいてもよい。方法は、それらに限定されないが、日光角化症、子宮頸部異形成及び結腸腺腫を含む前がん性病変の処置も含む。

【0045】

別の態様では、組織又は器官にあるがんについてヒト対象を処置するための方法が提供される。方法は、対象に、死滅細菌細胞全体の組成物を含む有効量の微生物病原体抗原性組成物を有する医薬品を投与するステップを含み、微生物病原体は、がんがある対象の特定の器官又は組織において病原性である。医薬品は、対象に、免疫応答を調節するために効果的な量及び時間で投与してよい。免疫応答の調節は、マクロファージの活性化状態のシフトを含んでいてもよい。免疫応答の調節は、M 2 様マクロファージ応答から M 1 様マクロファージ応答へのシフトを含んでいてもよい。免疫応答の調節は、これらの用語が本明細書で定義されるように、M 1 様マクロファージから M 2 様マクロファージへのシフトを含んでよい。場合によってそして限定することなく、方法は、免疫応答の特徴を測定するステップをさらに含んでよい。

【0046】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、C D 1 1 b＋ G r－1＋細胞、樹状細胞、C D 1 1 c＋ M H C クラス II＋細胞、C D 4＋ T 細胞、C D 8＋ T 細胞及び N K 細胞のうち任意の 1 又は 2 以上の細胞数の指標を比較するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M 1 様マクロファージ又は M 2 様マクロファージの任意の 1 又は 2 以上を含んでいてもよい。免疫応答の特徴を比較するステップは、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M 2 様マクロファージであることから M 1 様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M 1 様マクロファージであることから M 2 様マクロファージであることにシフトしてもよい。

10

20

30

40

50

【0047】

さらにそして限定することなく、免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでいてもよい。さらに、サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてもよい。

10

【0048】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

20

【0049】

別の態様では、特定の器官又は組織におけるがんについて処置されている個体における処置レジメ (treatment regime) の効力をモニタリングする方法が提供される。方法は、個体がある期間にわたる処置レジメの対象になった後に特定の器官又は組織から得られた処置後の免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップを含み、処置レジメの対象になっていない個体について予期されるよりも規模が大きい免疫応答の特徴の存在が、処置レジメの有効性を示し、処置レジメが、健常な対象における対応する特定の器官又は組織において病原性である微生物病原体の1又は2以上の抗原決定基を含む調製物を投与することを含む。

30

【0050】

本明細書で詳述する方法は、処置前の参照試料における免疫応答の特徴を測定するステップであって、処置前の参照試料が、処置レジメの開始の前、同時又は後であるが、処置後の免疫試料を得る前に特定の器官又は組織から得られるステップと、処置前試料及び処置後試料における免疫応答の特徴を比較するステップであって、処置前の参照試料と比較して処置後の免疫試料における免疫応答の規模の増加が、処置レジメの有効性を示すステップとをさらに含んでよい。免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中の炎症性単球の数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中のマクロファージの数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。

40

【0051】

免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中のCD11b+ Gr-1+細胞の数の指標を決定するステップ、或いは器官又は組織の試料中の樹状細胞の数の

50

指標を決定するステップを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中のCD11c+ MHCクラスII+細胞の数の指標を決定するステップ、或いは器官又は組織の試料中のCD4+ T細胞の数の指標を決定するステップ、或いは器官又は組織の試料中のCD8+ T細胞の数の指標を決定するステップを含んでよい。

【0052】

免疫応答の規模を測定するステップは、器官又は組織の試料中のNK細胞の数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでいてもよい。

10

【0053】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

20

【0054】

免疫応答の特徴を比較するステップは、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてもよい。

30

【0055】

別の態様において本明細書で詳述するように、本発明は、ヒト患者のような哺乳動物における特定の器官又は組織にあるがんを処置するための免疫原性組成物を処方するための方法を提供する。方法は、がんがある哺乳動物の器官又は組織において天然に病原性である少なくとも1の微生物病原体を選択するステップを含んでよい。抗原性組成物は、微生物病原体について一緒に特異的であるか又は一緒に微生物病原体の特徴である抗原決定基を含んで生成されてよい。

40

【0056】

診断ステップは、がんの部位を標的にする抗原性組成物を生成する前に、がんがある特定の器官又は組織を同定するために用いてよい。がんの部位は、原発部位又は転移の続発的な部位であってよい。抗原性組成物は、微生物病原体に特異的な哺乳動物における免疫応答を誘発できるように十分に特異的であってよい。抗原性組成物は、例えば患者のフローラに対して内因性である1若しくは2以上の細菌種又は外因性である1若しくは2以上の種に由来する細菌組成物であってよい。代替の実施形態では、抗原性組成物は、1又は2以上のウイルスに由来してよい。よって、抗原性組成物が由来する微生物病原体は、ウイルスであってよい。微生物病原体は、死滅していてもよい。代替の実施形態では、微生物

50

病原体は、生存又は弱毒化されていてよい。本発明の免疫原性組成物は、N S A I Dのような抗炎症性の様相とともに処方又は投与されてもよい。投与の部位は、がんの部位から離れた部位、例えばがんがある器官又は組織ではない器官又は組織、例えば皮膚又は皮下組織であってよい。

【0057】

抗原性組成物は、例えば皮下注射、皮内注射又は口腔投与用に処方されてよい。皮下又は皮内注射の実施形態では、抗原性組成物の投与量又は処方は、投与の部位での皮膚において目視可能な局所的免疫応答、例えば投与後2～48時間で現れて例えば2～72時間以上持続する直径2mm～100mmの炎症面積を生成するように調整してよい。抗原性組成物は、例えば交互の逐次的な部位での反復皮下又は皮内投与用に処方されてよい。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、本発明は、組織又は器官にあるがんについて哺乳動物を処置する方法を含む。代替の実施形態では、処置は、組織におけるがんの発達を予想してよく、例えば、原発腫瘍の部位が、具体的な組織又は器官への転移の可能性を示唆するならば、患者は、その組織又は器官への転移を妨げるか又は改善するように予防的に処置されてよい。方法は、対象に、少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む有効量の抗原性組成物を投与するステップを含んでよい。本発明の態様は、がんがある哺乳動物の特異的な器官又は組織において病原性である微生物病原体の使用を含む。抗原性組成物は、例えば皮下又は皮内注射により、投与部位にて、例えば1時間から1ヶ月の投薬間隔で行われる逐次的投与で、例えば少なくとも1週間、2週間、2ヶ月、6ヶ月、1、2、3、4又は5年以上の投薬持続期間にわたって投与してよい。各注射用量は、例えば、例えば注射の1～48時間後に現れる投与部位での目視可能な局所的炎症を引き起こすために効果的であるように計量してよい。

20

【0059】

別の態様では、特定の器官又は組織において病原性である細菌又はウイルス種のような1又は2以上の微生物病原体の1又は2以上の抗原を投与することにより対象における特定の器官又は組織のがんを処置するための方法が提供される。

【0060】

代替の実施形態では、病原性微生物種は、健常な対象の特定の器官又は組織において天然に感染を引き起こし得る（すなわちヒトの介在なしで）か、又は健常な対象の特定の器官又は組織において感染を引き起こしたことがあってよい。代替の実施形態では、抗原は、微生物種全体を投与することにより投与してよい。代替の実施形態では、方法は、例えば、少なくとも2以上の微生物種を投与すること又は少なくとも3以上の微生物種を投与するステップを含んでよく、微生物は、細菌又はウイルスであってよい。代替の実施形態では、方法は、サプリメント又はアジュバントを投与するステップをさらに含んでよい。本発明の態様は、前記対象における免疫応答を誘発するように抗原性組成物を投与するステップを含む。

30

【0061】

代替の実施形態では、抗原性組成物中の微生物病原体は、死滅していてよく、よって非感染性にされていてよい。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、がんの部位から離れた部位にて投与され、この種の選択された実施形態では、本発明の方法は、がんの部位にて感染しないように行ってよい。

40

【0062】

本明細書で詳述するように、本発明の様々な態様は、がんを処置することを含む。この関係において、処置は、様々な転帰をもたらすように行ってよい。例えば、処置は、がんの成長若しくは増殖を阻害又は改善するために効果的である免疫応答を引き起こすか；がん細胞若しくは腫瘍の成長又は増殖を阻害するか；がんの寛解を引き起こすか；生活の質を改善するか；がんの再発の危険性を低減するか；がんの転移を阻害するか；或いは患者集団における患者の生存率を改善してよい。この関係において、患者又は患者集団の平均余命を延長することは、具体的な診断の後の所定の期間生存する患者の数が増加すること

50

を意味する。いくつかの実施形態では、処置は、化学療法又は手術が効果的な処置でなかった患者のような他の処置に回答しなかった患者のものであってよい。代替の実施形態における処置は、例えば、がんの発症の前又は後であってよい。例えば、予防的処置は、例えば具体的ながんの危険性があると診断された患者について着手してよい。例えば、ある組織又は器官のがんに対する遺伝的又は生活様式的な素因を有する患者は、その器官又は組織において病原性である病原体の抗原決定基を含む免疫原性組成物で処置してよい。同様に、転移の予防的処置に着手して、具体的な組織又は器官に転移する傾向を有する原発がんを有する患者が、その器官又は組織において病原性である病原体の抗原決定基を含む免疫原性組成物で処置されるようにしてよい。

【0063】

別の態様では、対象の肺にあるがんを処置する方法が提供される。方法は、対象に、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原を投与するステップと、対象に、有効量の白金含有化学療法剤を投与するステップとを含む。微生物種は、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

【0064】

ウイルス病原体は、限定することなく、インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス又はパラインフルエンザであってよい。細菌病原体は、限定することなく、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、モラクセラ・カタラリス (*Moraxella catarrhalis*)、マイコプラズマ・ニューモニエ (*Mycoplasma pneumoniae*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenza*)、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、クラミジア・ニューモニエ又はレジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) であってよい。真菌病原体は、限定することなく、アスペルギルス・フミガタス (*Aspergillus fumigatus*)、ブラストミセス種 (*Blastomyces* sp.)、コクシジオデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、コクシジオデス・ポサダシイ (*Coccidioides posadasii*)、クリプトコッカス・ネオフォルマンس (*Cryptococcus neoformans*)、クリプトコッカス・ガッティ (*Cryptococcus gattii*)、フサリウム種 (*Fusarium* sp.)、ヒストプラズマ・カプスラタム (*Histoplasma capsulatum*)、ペシロミセス種 (*Paecilomyces* sp.)、パラコクシジオデス・ブラシリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffei*)、ニューモシスチス・ジロベシ (*Pneumocystis jirovecii*)、シュードアレシェリア・ボイディイ (*Pseudallescheria boydii*)、セドスポリウム・アピオスペルマム (*Scedosporium apiospermum*)、リゾプス種 (*Rhizopus* sp.)、ムコール種 (*Mucor* sp.)、アブシジア種 (*Absidia* sp.)、クニンガメラ種 (*Cunninghamella* sp.)、セドスポリウム・プロリフィカンス (*Scedosporium prolificans*)、スタキボトリス・チャルタルム (*Stachybotrys chartarum*)、トリコデルマ・ロンジブラキアチウム (*Trichoderma longibrachiatum*) 又はトリコスボロン種 (*Trichosporon* sp.) であってよい。さらに、白金含有化学療法剤は、限定することなく、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンであってよい。

【0065】

別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原の使用が、対象における肺がんの処置のために白金含有化学療法剤とともに用いるための医薬品を処方するために提供される。別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原の使用が、対象における肺がんの処置のために白金含有化学療法剤とともに用いるために提供される。微生物種は、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

【0066】

ウイルス病原体は、限定することなく、インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス又はパラインフルエンザであってよい。細菌病原体は、限定することなく、ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、スタフィロコッカ

10

20

30

40

50

ス・アウレウス、クラミジア・ニューモニエ又はレジオネラ・ニューモフィラであってよい。真菌病原体は、限定することなく、アスペルギルス・フミガタス、ブラストミセス種、コクシジオデス・イミチス、コクシジオデス・ボサダシイ、クリプトコッカス・ネオフォルマンس、クリプトコッカス・ガッティ、フサリウム種、ヒストプラズマ・カプスラタム、ペシロミセス種、パラコクシジオデス・ブラシリエンシス、ペニシリウム・マルネッフェイ、ニューモシスチス・ジロベシ、シュードアレシエリア・ボイディイ、セドスポリウム・アピオスペルマム、リゾプス種、ムコール種、アブシジア種、クニンガメラ種、セドスポリウム・プロリフィカンس、スタキボトリス・チャルタルム、トリコデルマ・ロンジブラキアチウム又はトリコスポロン種であってよい。さらに、白金含有化学療法剤は、

10

【0067】

別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原が、対象における肺がんの処置のために白金含有化学療法剤とともに用いるための医薬品を処方するために提供される。別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原が、対象における肺がんの処置のために白金含有化学療法剤とともに用いるために提供される。微生物種は、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

【0068】

ウイルス病原体は、限定することなく、インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス又はパラインフルエンザであってよい。細菌病原体は、限定することなく、ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、スタフィロコッカス・アウレウス、クラミジア・ニューモニエ又はレジオネラ・ニューモフィラであってよい。真菌病原体は、限定することなく、アスペルギルス・フミガタス、ブラストミセス種、コクシジオデス・イミチス、コクシジオデス・ボサダシイ、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、クリプトコッカス・ガッティ、フサリウム種、ヒストプラズマ・カプスラタム、ペシロミセス種、パラコクシジオデス・ブラシリエンシス、ペニシリウム・マルネッフェイ、ニューモシスチス・ジロベシ、シュードアレシエリア・ボイディイ、セドスポリウム・アピオスペルマム、リゾプス種、ムコール種、アブシジア種、クニンガメラ種、セドスポリウム・プロリフィカンス、スタキボトリス・チャルタルム、トリコデルマ・ロンジブラキアチウム又はトリコスポロン種であってよい。さらに、白金含有化学療法剤は、

20

30

【0069】

別の態様では、キットが提供される。キットは、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の抗原と、白金含有化学療法剤と、抗原及び白金含有化学療法剤を、それを必要とする対象に提供することについての使用説明書とを含む。微生物種は、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

【0070】

ウイルス病原体は、上記のことを限定することなく、インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス又はパラインフルエンザであってよい。細菌病原体は、限定することなく、ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、スタフィロコッカス・アウレウス、クラミジア・ニューモニエ又はレジオネラ・ニューモフィラであってよい。真菌病原体は、限定することなく、アスペルギルス・フミガタス、ブラストミセス種、コクシジオデス・イミチス、コクシジオデス・ボサダシイ、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、クリプトコッカス・ガッティ、フサリウム種、ヒストプラズマ・カプスラタム、ペシロミセス種、パラコクシジオデス・ブラシリエンシス、ペニシリウム・マルネッフェイ、ニューモシスチス・ジロベシ、シュードアレシエリア・ボイディイ、セドスポリウム・アピオスペルマム、リゾプス種、ムコール種、アブシジア種、クニンガメラ種、セドスポリウム・プロリフィカンス、スタキボトリス・チャルタルム、トリコ

40

50

デルマ・ロンジブラキアチウム又はトリコスボロン種であってよい。さらに、白金含有化学療法剤は、限定することなく、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンであってよい。

【0071】

様々な態様では、本発明は、IBDを処置するために免疫原性組成物を処方して用いるための方法を提供する。IBDは、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎、ベーチェット症候群又は不確定大腸炎のようなヒト患者のGITの1又は2以上の領域において症状を示すIBDであってよい。患者の処置は、IBDが症状を示すGITの領域を同定する診断ステップを含んでよい。製剤は、細菌、ウイルス、原虫又は蠕虫のようなGITの影響される領域において病原性である少なくとも1の病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む抗原性組成物を含んでよい。製剤は、IBDを処置するための免疫反応を誘発できる免疫原性組成物として投与するために調製してよい。組成物は、例えば、皮下注射又は皮内注射のような腸内でない経路用に処方して、例えば、投与部位にて例えば炎症性応答のような局所的皮膚免疫応答を生じてよい。

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1】MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ3B又は4の手術不能の肺がんと診断された患者（全ての患者）の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図2】MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ3B又は4の手術不能の肺がんと診断された患者（MRVで少なくとも2ヶ月処置された患者）の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図3】本発明のMRV組成物での処置の有益性を示し、MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ3B又は4の肺がんと診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図4】少なくとも2ヶ月の処置の効果を示し、MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ3B又は4の肺がんと診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図5】少なくとも6ヶ月の持続期間の処置の効果を示し、MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ3B又は4の肺がんと診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図6】MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、骨及び／又は肺への転移を伴う52名の乳がん患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図7】MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、前立腺（及びそれにより原発腫瘍）を破壊するために手術又は放射線を受け、骨転移に限られた検出可能ながんを有する転移性前立腺がん患者の累積系列についての生存の比較を示す図である。

【図8】PVFで処置した患者、MRVで処置した患者、抗原性組成物で処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ4の結腸直腸がんと初期に診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図9】PVFで処置した患者、MRVで処置した患者、抗原性組成物で処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、患者が処置を受けた日付が診断の3ヶ月以内であるステージ4の結腸直腸がんと初期に診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図10】抗原性組成物を用いなかった患者と比較した、経口抗原療法であるRespivaxで処置したステージ3Bの肺がん患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図11】本発明のMRV組成物での処置の有益性を示し、MRVで処置した患者、MRVで処置しなかった患者及び標準SEER生存曲線を比較する、ステージ3Bの肺がんと

診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図 1 2】本発明の M R V 組成物での処置の有益性を示し、M R V で処置した患者、M R V で処置しなかった患者及び標準 S E E R 生存曲線を比較する、ステージ 3 B の肺がんとして診断された患者の累積系列について最初の訪問の日付から測定した生存曲線を示す図である。

【図 1 3】本発明の M R V 組成物での早期の処置の有益性を示し、M R V で処置した患者及び M R V で処置しなかった患者を比較する、最初の訪問が診断の 3 ヶ月以内であるステージ 3 B の肺がんとして診断された患者の累積系列についての生存曲線を示す図である。

【図 1 4】本明細書の実施例 4 A に記載するように、ルイス肺癌細胞での投与後に K. ニューモニエ細胞のみのワクチンで処置した（列 1）及び処置しなかった（列 2）マウスからの肺の写真を示す。最も下の列（番号付けしていない）は、肺がんのマウスモデルに曝露しなかったマウスからの肺を示す図である。

【図 1 5】本明細書の実施例 4 B に記載するように、B 1 6 メラノーマ細胞での投与後に細菌ワクチンで処置した [A B 1 ~ A B 6] 及び処置しなかった [A B - 7] マウスの平均腫瘍体積を示す図である。

【図 1 6】本明細書の実施例 4 C に記載するように、様々な細菌ワクチンを用いて又は用いずに処置した結腸がんモデルマウス群の生存曲線を示す図である。

【図 1 7】本明細書の実施例 5 A に記載するように、K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S のいずれかでの処置の後の流入領域リンパ節、肺及び脾臓における炎症性単球及び樹状細胞の数を示す図である。

【図 1 8】本明細書の実施例 5 B に記載するように、K. ニューモニエ抗原性組成物、大腸菌抗原性組成物又は P B S のいずれかでの処置の後のマウスの肺、腹膜及び脾臓における単球及び樹状細胞の総数を示す図である。

【図 1 9】本明細書の実施例 5 B に記載するように、K. ニューモニエ抗原性組成物、大腸菌抗原性組成物又は P B S のいずれかで処置したマウスからの C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及び N K 細胞の総数を示す図である。

【図 2 0】本明細書の実施例 5 C に記載するように、熱不活化 K. ニューモニエ抗原性組成物、フェノール不活化 K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S のいずれかで処置したマウスからの 9 日目又は 1 6 日目のいずれかの (A) 炎症性単球並びに (B) C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及び N K 細胞の総数を示す図である。

【図 2 1】本明細書の実施例 5 D に記載するように、熱不活化 K. ニューモニエ抗原性組成物、フェノール不活化 K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S のいずれかで処置したマウスからの (A) 炎症性単球及び樹状細胞並びに (B) C D 4 + T 細胞、C D 8 + T 細胞及び N K 細胞の総数を示す図である。

【図 2 2】P B S 又は異なる投与量の本明細書で記載する K. ニューモニエ抗原性組成物のいずれかで処置したマウスにおける腫瘍小結節の総数を示す図である。

【図 2 3】P B S 又は異なる投与量の本明細書で記載する K. ニューモニエ抗原性組成物のいずれかで処置したマウスの肺の写真を示す図である。

【図 2 4】P B S 又は異なる投与量の本明細書で記載する K. ニューモニエ抗原性組成物のいずれかで処置したマウスにおける腫瘍小結節の総数を示す図である。

【図 2 5】P B S 又は本明細書で記載するシスプラチンと組み合わせた（又は組み合わせていない）K. ニューモニエ抗原性組成物の投与量で処置したマウスにおける腫瘍小結節の総数を示す図である。

【図 2 6】ルイス肺癌細胞を注射し、(i) 媒体対照；(ii) シスプラチン；(iii) 抗原性組成物又は (iv) 抗原性組成物及びシスプラチンで処置したマウスについての生存曲線を示す図である。

【図 2 7】本明細書で詳述する関連する実験の 1 3 日目の血液中の C D 1 1 b + 骨髄系細胞のパーセンテージを示す図である。

【図 2 8】（左パネル）様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物若しくは P B S 対照で処置したマウスの肺からの C D 1 1 b + N K 1 . 1 - 細胞の頻度又は（右パネル）

10

20

30

40

50

様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物若しくは P B S 対照で処置したマウスの肺からの C D 1 1 b + N K 1 . 1 + 細胞の頻度を示す図である。

【図 2 9】様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S 対照で処置したマウスに由来する肺組織から検出された多数のサイトカインの量を (p g / g で) 示す図である。

【図 3 0】様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S 対照で処置したマウスからの B A L 液から検出された多数のサイトカインの量を (p g / m l で) 示す図である。

【図 3 1】様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S 対照で処置したマウスからの A r g 1 に対する N O S 2 の相対的遺伝子発現比率を示す図である。

【図 3 2】様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S 対照で処置したマウスからの肺マクロファージにおける C D 2 0 6 発現の相対的頻度を示す図である。

【図 3 3】様々な投与量の K. ニューモニエ抗原性組成物又は P B S 対照で処置したマウスからの肺マクロファージにおける F 4 / 8 0 発現の相対的頻度を示す図である。

【図 3 4】K. ニューモニエ若しくは大腸菌の抗原性組成物又は P B S 対照のいずれかで処置したマウスの結腸から検出された C D 1 1 b + G r - 1 + 細胞の相対的頻度を示す図である。

【図 3 5】K. ニューモニエ若しくは大腸菌の抗原性組成物又は P B S 対照のいずれかで処置したマウスの肺から検出された C D 1 1 b + G r - 1 + 細胞の相対的頻度を示す図である。

【図 3 6】s u b Q 4 T 1 腫瘍から単離した M 1 様である C D 1 1 b + 細胞の相対的頻度 (左のパネル) 及び s u b Q 4 T 1 腫瘍から単離した M 2 様である C D 1 1 b + 細胞の相対的頻度 (右のパネル) を示す図である。

【図 3 7】インドメタシン及び P B S ; 又はインドメタシン及び S . アウレウス抗原性組成物 ; 又は E t O H 及び P B S ; 又は E t O H 及び S . アウレウス抗原性組成物のいずれかで処置したマウスからの腫瘍体積 (m m ³) を示す図である [左のパネル] 。この図の右のパネルも、本明細書で詳述する関連する実験の 1 1 日目での腫瘍における C D 1 1 b + 細胞の相対的頻度及び構成を示す。

【図 3 8】本明細書で詳述する関連する実験の 2 2 日目での腫瘍における C D 1 1 b + 細胞の相対的頻度及び構成を示す図である。

【図 3 9】インドメタシン、インドメタシン + 抗原性組成物、溶媒単独又は抗原性組成物単独で処置した動物のコホートにおける腫瘍体積を示す図である。

【図 4 0】インドメタシン、インドメタシン + 抗原性組成物、溶媒単独又は抗原性組成物単独で処置した動物の腫瘍における C D 1 1 b + 細胞のパーセンテージを示す図である (1 1 日目のデータ) 。

【図 4 1】インドメタシン、インドメタシン + 抗原性組成物、溶媒単独又は抗原性組成物単独で処置した動物の腫瘍における C D 1 1 b + 細胞のパーセンテージを示す図である (2 2 日目のデータ) 。

【図 4 2】インドメタシン、インドメタシン + 抗原性組成物、溶媒単独又は抗原性組成物単独で処置した動物の腫瘍における C D 1 1 b + C D 9 4 + 細胞のパーセンテージを示す図である (2 2 日目のデータ) 。

【図 4 3】本明細書で記載する切除した腫瘍における (A) F i z z 1 及び (B) Y m 1 の相対的発現を示す図である。

【図 4 4】本明細書で記載する腫瘍及び脾臓 [(C) 及び (D)] からの (A) A r g 1 及び (B) F i z z 1 の相対的発現を示す図である。

【図 4 5】本明細書で記載する腫瘍及び脾臓からの N o s 2 及び Y m 1 の相対的発現を示す図である。

【図 4 6】腫瘍を有する及び有さず、本明細書で記載する抗原性組成物処置を受けた及び受けていないマウスの肺で生成された I F N - γ の量を示す図である。

【図 4 7】K. ニューモニエ抗原性組成物、L P S 及び培地のみを用いて 1 晩培養した骨

10

20

30

40

50

髄マクロファージから生成された I L - 1 0 の量を示す図である。

【図 4 8】本明細書で記載する条件下でのマウスの腫瘍において生じた I L - 1 0 の相対的発現を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0073】

様々な態様では、本発明の実施形態は、例えばがんから離れた部位での具体的な組織又は器官において病原性である死滅微生物病原体のような微生物病原体の投与が、その特定の組織又は器官にあるがんを処置するために効果的であるという驚くべき発見に関する。よって、本発明は、がんの処置のための死滅細菌若しくはウイルス種全体又はそれらの成分を含むこれらの微生物病原体に由来する抗原性組成物及び該組成物を用いる方法を提供する。

10

【0074】

患者の処置についての観察に基づいて、一般的に肺感染を引き起こす多くの細菌種を含む死滅細菌の組成物を投与することが、肺のがんの臨床経過を改善することにおいて驚くべきことにそして予期せぬことに効果的であったことが見出された。同様に、死滅スタフィロコッカス・アウレウス（骨、乳房、皮膚、会陰及びリンパ節の感染並びに敗血症の最も一般的な原因の1つである）を含む組成物を投与することが、骨、乳房、皮膚、会陰のがん及びリンパ腫（リンパ腺のがん）並びに多発性骨髄腫（血液系がんの1種）の臨床経過を改善することにおいて驚くべきことにそして予期せぬことに効果的であったことが見出された。同様に、結腸、腎臓、腹膜、肝臓、腹部、膵臓及び卵巣の感染の一般的な原因である大腸菌を含む組成物を投与することが、結腸、腎臓、腹膜、肝臓、腹部リンパ節、膵臓及び卵巣のがんの臨床経過を改善することにおいて効果的であったことが驚くべきことにそして予期せぬことに見出された。

20

【0075】

これらの結果は、具体的な組織又は器官において感染を引き起こす病原性微生物種の抗原を含む組成物が、その組織又は器官におけるがんを処置するための効果的な製剤であることを示す。例えば、肺のがんは、肺感染を一般的に引き起こす1又は2以上の病原性の種を含む微生物組成物を用いて効果的に処置され、結腸のがんは、結腸感染を一般的に引き起こす病原性微生物種を含む組成物を用いて効果的に処置される。

【0076】

本発明の抗原性組成物は、微生物病原体について一緒に特異的又は特徴的である抗原決定基を含めて生成してよい。この関係において、「特異的」により、抗原決定基を用いて患者における病原体に対する適応免疫応答のような免疫応答を生じさせることができる（そのような効果を有するために適当な様式で抗原決定基を投与したならば）病原体について抗原決定基が十分に特徴的であることを意味する。抗原決定基は、それらが1つだけの具体的な病原体の株又は種について特徴的であるほど特異的である必要はないことが認識される。なぜなら、具体的な病原体に対する特異的免疫応答でさえ、がんがありかつ抗原性組成物が標的にするために処方又は選択された組織又は器官において天然に病原性である他の密接に関連する生物と交差反応性であり得るからである。

30

【0077】

いくつかの実施形態では、病原性微生物の組成物は、がんの原発部位及び／又は転移の部位を処置するために用いてよい。つまり、例えば、微生物組成物は、がんが原発がん又は転移であるかにかかわらず具体的な部位にてがんを処置するために用いてよい。組成物は、それぞれのがんの部位の処置に向けてよい、又は原発がん及び転移部位（複数可）の両方についての組み合わせ組成物であってよい。例えば、肺及び骨に転移した腎臓がんを処置するために、腎臓病原体であることが知られる1若しくは2以上の種、肺病原体であることが知られる1若しくは2以上の種と骨病原体であることが知られる1若しくは2以上の種、又はそれらの組み合わせ組成物を含む3つの異なる組成物を用いてよい。いくつかの実施形態では、組成物は、同時又は異なる時間にて異なる場所に投与してよい。

40

【0078】

50

例えば、骨への転移を伴う肺がんについて、代替の実施形態では、肺感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種（又はウイルス）を含む微生物組成物及び骨感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種（又はウイルス）を含む微生物組成物の両方を用いてよい。同様に、肺への転移を伴う結腸がんについて、結腸感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種（又はウイルス）を含む病原性細菌（又はウイルス）組成物及び肺感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種（又はウイルス）を含む微生物組成物の両方を用いてよく、骨への転移を伴う前立腺がんについて、前立腺感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種（又はウイルス）を含む病原性細菌（又はウイルス）組成物及び骨感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種（又はウイルス）を含む病原性細菌（又はウイルス）組成物の両方を用いてよい。

10

【0079】

以下のリストは、原発がん及び続発的な拡散（転移）についてのそれらの一般的な部位のいくつかの非限定的な例を示す。

原発がん	転移についての一般的な部位
前立腺	骨、肺
乳房	骨、肺、皮膚、肝臓、脳
肺	骨、脳、肝臓、肺
結腸	肝臓、肺、骨、脳
腎臓	肺、骨、脳
膵臓	肝臓、肺
メラノーマ	肺、皮膚、肝臓、脳
子宮	肺、骨、卵巣
卵巣	肝臓、肺
膀胱	骨、肺、肝臓
頭頸部	骨、肺
肉腫	肺、脳
胃	肝臓
子宮頸部	骨、肺
精巣	肺
甲状腺	骨、肺

20

30

【0080】

いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、原発部位にてがんを処置若しくは妨げるため又は転移を処置若しくは予防するために用いてよい。例えば、長期喫煙者において、肺のがんについて特異的な抗原性組成物（例えば肺感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種又はウイルスの抗原決定基を含む）を、肺組織内でのがんの進行に対して防御するために免疫系を適当に刺激するために用いてよい。別の例として、乳房のがんについて特異的な抗原性組成物（例えば乳房感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種の抗原決定基を含む）を、乳がんについての強い家族歴又は遺伝的素因を有する女性において乳がんを予防するために用いることができる。代替の実施形態では、骨感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種を含む抗原性組成物を、前立腺がんの患者における骨転移を予防するか又は処置するために用いてよい。さらなる代替の実施形態では、肺感染を一般的に引き起こす1又は2以上の細菌種又はウイルスを含む抗原性組成物を、悪性メラノーマの患者における肺転移を予防するか又は処置するために用いてよい。

40

【0081】

本発明の様々な代替の実施形態及び例を本明細書に記載する。これらの実施形態及び例は、説明のためであり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。

【0082】

がん

ほとんどのがんは、3つの広い組織学的分類に収まる：主ながんであり、上皮細胞或いは器官、腺若しくは他の体の構造（例えば皮膚、子宮、肺、乳房、前立腺、胃、腸）の外

50

表面又は内表面を覆う細胞のがんであり、転移する傾向にある細胞腫；結合又は支持組織（例えば骨、軟骨、腱、靱帯、脂肪、筋肉）に由来するサルコーマ（carcoma）；並びに骨髓及びリンパ組織に由来する血液腫瘍。癌は、腺癌（乳房、肺、結腸、前立腺又は膀胱のような分泌ができる器官又は腺において通常発達する）であってよい、又は有棘細胞癌（扁平上皮を起源とし、体のほとんどの領域で通常発達する）であってよい。肉腫は、骨肉腫若しくは骨原性肉腫（骨）、軟骨肉腫（軟骨）、平滑筋肉腫（平滑筋）、横紋筋肉腫（骨格筋）、中皮肉腫若しくは中皮腫（体腔の膜状の裏層）、線維肉腫（線維組織）、血管肉腫若しくは血管内皮腫（血管）、脂肪肉腫（脂肪組織）、神経膠腫若しくは星状細胞腫（脳で見出される神経原性結合組織）、粘液肉腫（原始胚性結合組織）又は間葉腫若しくは混合性中胚葉腫瘍（混合性結合組織型）であってよい。血液腫瘍は、骨髓の形質細胞を起源とする骨髓腫；「液状がん」であり、骨髓のがんであり、骨髓性若しくは顆粒球性白血病（骨髓性及び顆粒球性白血球）、リンパ性、リンパ球性若しくはリンパ芽球性白血病（リンパ性及びリンパ球性白血球）又は真性赤血球増加症若しくは赤血症（様々な血球生成物であるが、赤血球が優勢である）；或いは固形腫瘍であり、リンパ系の腺若しくは節で発達し、ホジキン又は非ホジキンリンパ腫であり得るリンパ腫であってよい。さらに、腺扁平上皮癌、混合性中胚葉腫瘍、癌肉腫又は奇形腫のような混合型のがんも存在する。

10

【0083】

原発部位に基づいて命名されるがんは、組織学的分類と相関することがある。例えば、肺がんは、通常、小細胞肺がん又は非小細胞肺がん（これは有棘細胞癌、腺癌又は大細胞癌であり得る）であり、皮膚がんは、通常、基底細胞がん、扁平細胞がん又はメラノーマである。リンパ腫は、頭部、頸部及び胸部に関連するリンパ節並びに腹部リンパ節又は腋窩若しくは鼠径リンパ節において生じることがある。がんの型及びステージの同定及び分類は、例えば、米国におけるがんの発生率及び生存についての権威のある情報源であり、世界中で認められているNational Cancer Instituteの監視疫学遠隔成績（Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER）プログラムにより提供される情報を用いることにより行ってよい。SEERプログラムは、米国の人口のおよそ26パーセントをカバーする14の集団ベースのがん登録及び3の追加登録からのがんの発生率及び生存データを、現在、収集して発表している。このプログラムは、患者の人口統計学、原発腫瘍部位、形態学、診断時のステージ、処置の最初の経過及び生命状態についてのフォローアップについてのデータを定期的に収集し、診断時のがんのステージ及び各ステージにおける生存率を含む米国における集団ベースの情報の唯一の網羅的な供給源である。300万を超える上皮内がん及び浸潤がんの症例についての情報がSEERデータベースに含まれ、およそ170,000の新しい症例が、SEERのカバー領域に毎年加えられる。SEERプログラムの発生率及び生存データは、具体的ながんの部位及びステージについての標準生存を入手するために用いることができる。例えば、最適比較群を確実にするために、データベースから、診断の日付及び正確なステージを含む特定の基準を選択してよい（例えば本明細書における肺がんの症例では、年は遡及的レビューの時間枠に合致するように選択し、ステージ3B及び4の肺がんを選択し、本明細書における結腸がんの症例では、年はこれもまた遡及的レビューの時間枠に合致するように選択し、ステージ4の結腸がんを選択した）。

20

30

40

【0084】

がんは、それらの起源となる器官、すなわち「原発部位」に基づいて命名することもでき、例えば乳房、脳、肺、肝臓、皮膚、前立腺、精巣、膀胱、結腸及び直腸、子宮頸部、子宮などのがんである。この命名は、がんが原発部位とは異なる体の別の部分に転移したとしても持続する。本発明では、処置は、がんの部位に向けられ、がんの型に向けられるのではないので、例えば肺にある任意の型のがんは、肺におけるこの局在に基づいて処置される。

【0085】

「がん」又は「新生物(neoplasm)」は、生理的機能をもたらさない細胞の任意の望まれ

50

ない成長である。一般的に、がん細胞は、その正常細胞分裂制御から離れ、すなわちその増殖が細胞環境における正規の生化学的及び生理的影響により調節されない細胞である。よって、「がん」は、異常な制御されない細胞増殖を特徴とする疾患についての一般的な用語である。ほとんどの場合、がん細胞は、増殖して、悪性であるクローン性細胞を形成する。腫瘍又は細胞塊、「新生物」又は「腫瘍」は、通常、周囲の正常組織に侵入してそれらを破壊できる。本明細書で用いる場合、「悪性腫瘍」により、異常な増殖が生じている生物において有害な影響を有する任意の細胞型又は組織の異常な成長を意味する。用語「悪性腫瘍」又は「がん」は、技術的に良性であるが悪性になる危険性を有する細胞増殖を含む。がん細胞は、「転移」として知られるプロセスにおいてそれらの元の部位から体の他の部分へリンパ系又は血流を介して拡散することがある。多くのがんは、処置に対して抵抗性であり、致命的であることがわかる。がん又は新生物の例は、限定することなく、本明細書で記載するか又は当業者に知られる様々な器官及び組織におけるトランスフォーム及び不死化細胞、腫瘍、癌を含む。

10

【0086】

「細胞」は、生存生物の基本的な構造及び機能的単位である。高等生物、例えば動物では、同様の構造及び機能を有する細胞は、通常、具体的な機能を行う「組織」へと集合する。よって、組織は、同様の細胞の集合及び周囲の細胞間物質、例えば上皮組織、結合組織、筋肉、神経を含む。「器官」は、異なる型の組織で構成されることがあり、いくつかの具体的な機能のために特化された高等生物における完全に分化した構造及び機能的単位、例えば腎臓、心臓、脳、肝臓などである。よって、「特定の器官、組織又は細胞」により、本明細書において、任意の具体的な器官を含み、その器官で見出される細胞及び組織を含むことを意味する。

20

【0087】

「病原性」因子は、天然で宿主において感染を引き起こすことが知られている細菌又はウイルスのような微生物のような因子であり、この観点で、「病原性」は、本発明の関係において「天然に病原性」を意味するために用いられる。広い多様性の微生物が、組織への微生物の人工的な接種のような人工的な条件下で感染を引き起こすことができるが、天然に感染を引き起こす微生物の範囲は必然的に限定され、医療プラクティスにより、よく確立されている。

【0088】

「感染」は、体又はその一部分に病原性因子（例えば細菌のような微生物）が侵入し、好ましい条件下で病原性因子が増殖し、有害な影響を生じる状態（state）又は状態（condition）である（Taber's Cyclopedic Medical Dictionary, 14th Ed., C.L. Thomas, Ed., F.A. Davis Company, PA, USA）。感染は、臨床的に常に明らかでなく、局所的な細胞損傷だけをもたらすことがある。感染は、潜在性のままで、体の防御機構が効果的であるならば一時的であることがある。感染は、局所的に拡散して、急性、亜急性若しくは慢性の臨床感染又は疾患状態として臨床的に明らかになることがある。局所感染も、病原性因子がリンパ又は血管系に近づいた場合に全身性になることがある（On-Line Medical Dictionary, <http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/>）。感染は、通常、炎症を伴うが、炎症は、感染なしで発生することがある。

30

40

【0089】

「炎症」は、損傷に対する特徴的な組織反応（腫脹、発赤、熱及び疼痛が特徴となる）であり、生存組織が損傷した場合に生存組織において発生する逐次的な変化を含む。感染と炎症とは異なる状態であるが、一方から他方が生じることがある（Taber's Cyclopedic Medical Dictionary、既出）。よって、炎症は感染なしで発生することがあり、感染は炎症なしで発生することがある（しかし、炎症は、病原性細菌又はウイルスによる感染に典型的に起因する）。炎症は、以下の症状を特徴とする：発赤（潮紅）、熱（heat）（熱（calor））、腫脹（腫瘍）、疼痛（pain）（疼痛（dolor））。皮膚の局所的で目視可能な炎症は、これらの症状の組み合わせ、特に投与部位での発赤から明らかであることがある。

50

【0090】

様々な対象を、本発明の代替の態様に従って処置してよい。本明細書で用いる場合、「対象」は、本発明の特定の病原性細菌、細菌抗原、ウイルス、ウイルス抗原又はそれらの組成物を投与できる動物、例えば哺乳動物である。よって、対象は、がん罹患しているか又はがんを有する疑いがあるか又はがんが発達する危険性がある患者、例えばヒトであってよい。対象は、実験動物、例えば実施例5に記載するようながんの動物モデルであってもよい。いくつかの実施形態では、用語「対象」及び「患者」は交換可能に用いることがあり、ヒト、非ヒト哺乳動物、非ヒト霊長類、ラット、マウス、イヌなどを含んでよい。健全な対象は、がん罹患していないか若しくはがんを有する疑いがないか又は慢性の障害若しくは状態に罹患していないヒトであってよい。「健全な対象」は、易感染性でない対象であってもよい。易感染性により、免疫系が異常又は不完全な様式で機能する任意の状態を意味する。易感染状態は、疾患、ある薬物療法又は出生時に存在する状態によることがある。易感染性対象は、乳児、高齢者及び長期の薬物又は放射線療法を受ける個体においてより高い頻度で見出されることがある。

10

【0091】

「免疫応答」は、それらに限定されないが、哺乳動物における以下の1又は2以上の応答を含む：組成物又はワクチンの投与の後の組成物又はワクチン中の抗原（複数可）による誘導又は活性化のような抗体、好中球、単球、マクロファージ（本明細書に記載するM1様マクロファージ及びM2様マクロファージの両方を含む）、B細胞、T細胞（ヘルパーT細胞、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞を含む）の誘導又は活性化。組成物又はワクチンに対する免疫応答は、よって、宿主動物における、対象の組成物又はワクチンに対する細胞性及び／又は抗体媒介性の応答の発達を含む。いくつかの実施形態では、免疫応答は、動物におけるがんの進行を遅くするか又は停止させることももたらすようなものである。免疫応答は、当業者により理解されるように細胞性免疫応答及び体液性免疫応答の両方を含む。

20

【0092】

細菌並びに細菌の定着及び感染

ほとんどの動物には、宿主動物と相利共生又は片利共生の関係で通常存在する細菌のような他の生物がある程度定着する。よって、通常無害の細菌の多くの種は、健全な動物において見出され、特定の器官又は組織の表面に通常局在化する。しばしば、これらの細菌は、体の正常な機能を助ける。例えば、ヒトにおいては、相利共生大腸菌が腸で見出され、ここでこれらは免疫を促進し、より毒性が高い病原体への感染の危険性を低減し得る。

30

【0093】

大腸菌のような通常無害の細菌は、健全な対象において感染を引き起こすことができ、その結果は、軽度から死に至る重度の感染までの範囲である。細菌が病原性である（すなわち感染を引き起こす）か否かは、特定の宿主細胞、組織若しくは器官への侵入経路及び接近；細菌の固有の毒性；潜在的感染部位に存在する細菌の量；又は宿主動物の健康のような因子にある程度依存する。よって、通常無害の細菌は、感染にとって好ましい条件が与えられると病原性になることができ、最も毒性が高い細菌でさえ、感染を引き起こす特定の状況を必要とする。よって、通常フローラのメンバーである微生物種は、内因性のフローラにおいてそれらの正常な環境役割を超えたときに病原体になり得る。例えば、内因性の種は、解剖学的に近い領域におけるそれらの環境適所の外側で、例えば隣接拡散により感染を引き起こすことができる。これが発生する場合、これらの通常は無害の内因性細菌は、病原性であるとみなされる。

40

【0094】

特定の細菌種及びウイルス種は、それ以外は健全な対象の特定の細胞、組織又は器官において感染を引き起こすことが知られている。体の特定の器官又は組織で感染を一般的に引き起こす細菌及びウイルスの例を以下に列挙する：これらの例は限定することを意図せず、当業者は、例えば以下の出版物：Manual of Clinical Microbiology 8th Edition, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American Society for Microbiology, Washington

50

n DC, USA; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5th Edition, G. L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Eds., 2000, Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, USA (これらは全て本明細書に参照により組み込まれている) により示される当該分野における知見に基づいて、健常な成体の様々な器官及び組織において感染を引き起こすか又は一般的に感染を引き起こす感染性又は病原性細菌を容易に認識及び同定し得る (そして各細菌種での感染の相対的頻度を認識する)。

【0095】

皮膚の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、A、B、C若しくはG群ベータ溶血性連鎖球菌、コリネバクテリウム・ジフテリエ (*Corynebacterium diptheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*) 又はシェードモナス・エルギノサ；或いはウイルス病原体：麻疹、風疹、水痘帯状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、ワクシニア、単純ヘルペス又はパルボB19により一般的に引き起こされる。

10

【0096】

軟部組織 (例えば脂肪及び筋肉) の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス、スタフィロコッカス・アウレウス、クロストリジウム・パーフリンジェンス (*Clostridium perfringens*) 若しくは他のクロストリジウム種；又はウイルス病原体：インフルエンザ若しくはコクサッキーウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0097】

乳房の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス又はストレプトコッカス・ピオゲネスにより一般的に引き起こされる。

20

【0098】

頭頸部のリンパ節の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス若しくはストレプトコッカス・ピオゲネス；又はウイルス病原体：エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、麻疹、風疹、単純ヘルペス、コクサッキーウイルス若しくは水痘帯状疱疹により一般的に引き起こされる。

【0099】

腕／腋窩のリンパ節の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス若しくはストレプトコッカス・ピオゲネス；又はウイルス病原体：麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス若しくは水痘帯状疱疹により一般的に引き起こされる。

30

【0100】

縦隔のリンパ節の感染は、以下の細菌種：緑色連鎖球菌、ペプトコッカス種 (*Peptococcus* spp.)、ペプトストレプトコッカス種 (*Peptostreptococcus* spp.)、バクテロイデス種 (*Bacteroides* spp.)、フソバクテリウム種 (*Fusobacterium* spp.) 若しくはマイコバクテリウム・ツベルクローシス；又はウイルス病原体：麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹若しくはアデノウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0101】

肺門リンパ節の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス若しくはマイコバクテリウム・ツベルクローシス；又はウイルス病原体：インフルエンザ、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス若しくはコクサッキーウイルスにより一般的に引き起こされる。

40

【0102】

腹部内リンパ節の感染は、以下の細菌種：エルシニア・エンテロコリチカ、エルシニア・シェードツベルクローシス、サルモネラ種、ストレプトコッカス・ピオゲネス、大腸菌、スタフィロコッカス・アウレウス若しくはマイコバクテリウム・ツベルクローシス；又

50

はウイルス病原体：麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹、アデノウイルス、インフルエンザ若しくはコクサッキーウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0103】

脚／鼠径領域のリンパ節の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス若しくはストレプトコッカス・ピオゲネス；又はウイルス病原体：麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス若しくは単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0104】

血液の感染（すなわち敗血症）は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、エンテロコッカス種（Enterococcus spp.）、大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種（Enterobacter spp.）、プロテウス種（Proteus spp.）、シュードモナス・エルギノサ、バクテロイデス・フラギリス（Bacteroides fragilis）、ストレプトコッカス・ニューモニエ若しくはB群連鎖球菌；又はウイルス病原体：麻疹、風疹、水痘帯状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、エプスタイン・バー、単純ヘルペス若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0105】

骨の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア（Streptococcus agalactiae）、他の連鎖球菌種、大腸菌、シュードモナス種、エンテロバクター種、プロテウス種若しくはセラチア種（Serratia spp.）；又はウイルス病原体：パルボウイルスB19、風疹若しくはB型肝炎により一般的に引き起こされる。

【0106】

髄膜の感染は、以下の細菌種：ヘモフィルス・インフルエンザ、髄膜炎菌（Neisseria meningitidis）、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア若しくはリステリア・モノシトゲネス；又はウイルス病原体：エコーウイルス、コクサッキーウイルス、他のエンテロウイルス若しくはムンプスにより一般的に引き起こされる。

【0107】

脳の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス種（S. アンギノサス（S. anginosus）、S. コンステラタス（S. constellatus）、S. インターメディウス（S. intermedius）を含む）、スタフィロコッカス・アウレウス、バクテロイデス種、プレボテラ種（Prevotella spp.）、プロテウス種、大腸菌、クレブシエラ種、シュードモナス種、エンテロバクター種若しくはボレリア・ブルグドルフェリ；又はウイルス病原体：コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、フラビウイルス若しくはブニヤウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0108】

脊髄の感染は、以下の細菌種：ヘモフィルス・インフルエンザ、髄膜炎菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、リステリア・モノシトゲネス若しくはボレリア・ブルグドルフェリ；又はウイルス病原体：コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、フラビウイルス若しくはブニヤウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0109】

眼／眼窩の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ミレリ（Streptococcus milleri）、大腸菌、バチルス・セレウス、クラミジア・トラコマチス、ヘモフィルス・インフルエンザ、シュードモナス種、クレブシエラ種若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：アデノウイルス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹若しくは

はサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0110】

唾液腺の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、緑色連鎖球菌（例えばストレプトコッカス・サリバリウス（*Streptococcus salivarius*）、ストレプトコッカス・サンギス（*Streptococcus sanguis*）、ストレプトコッカス・ミュータンス（*Streptococcus mutans*））、ペプトストレプトコッカス種若しくはバクテロイデス種又は他の口腔嫌気性菌；或いはウイルス病原体：ムンプス、インフルエンザ、エンテロウイルス又は狂犬病により一般的に引き起こされる。

【0111】

口の感染は、以下の細菌種：プレボテラ・メラニノゲニカス（*Prevotella melaninogenicus*）、嫌気性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、アクチノミセス種（*Actinomyces* spp.）、ペプトストレプトコッカス種若しくはバクテロイデス種又はその他の口腔嫌気性菌；或いはウイルス病原体：単純ヘルペス、コクサッキーウイルス又はエプスタイン・バーにより一般的に引き起こされる。

【0112】

扁桃腺の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス又はC若しくはG群B溶血性連鎖球菌；或いはウイルス病原体：ライノウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス又は単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0113】

副鼻腔の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、モラクセラ・カタラリス、α連鎖球菌、嫌気性細菌（例えばプレボテラ種）若しくはスタフィロコッカス・アウレウス；又はウイルス病原体：ライノウイルス、インフルエンザ、アデノウイルス若しくはパラインフルエンザにより一般的に引き起こされる。

【0114】

上咽頭の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス又はC若しくはG群B溶血性連鎖球菌；或いはウイルス病原体：ライノウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス又は単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0115】

甲状腺の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス若しくはストレプトコッカス・ニューモニエ；又はウイルス病原体：ムンプス若しくはインフルエンザにより一般的に引き起こされる。

【0116】

喉頭の感染は、以下の細菌種：マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ若しくはストレプトコッカス・ピオゲネス；又はウイルス病原体：ライノウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノウイルス、コロナウイルス若しくはヒトメタニューモウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0117】

気管の感染は、以下の細菌種：マイコプラズマ・ニューモニエ；又はウイルス病原体：パラインフルエンザ、インフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス若しくはアデノウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0118】

気管支の感染は、以下の細菌種：マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス、ストレプトコッカス・ニューモニエ若しくはヘモフィルス・インフルエンザ；又はウイルス病原体：インフルエンザ、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス若しくはコクサッキーウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0119】

肺の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ若しくはヘモフィルス・インフルエンザ；又はウイルス病原体：インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス若しくはパラインフルエンザにより一般的に引き起こされる。

【0120】

胸膜の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、バクテロイデス・フラギリス、プレボテラ種、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、ペプトストレプトコッカス種若しくはマイコバクテリウム・ツベルクローシス；又はウイルス病原体：インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス若しくはパラインフルエンザにより一般的に引き起こされる。

10

【0121】

縦隔の感染は、以下の細菌種：緑色連鎖球菌、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種若しくはマイコバクテリウム・ツベルクローシス；又はウイルス病原体：麻疹、風疹、エプスタイン・バー若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0122】

心臓の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス種 (*S. ミティオール* (*S. mitior*))、*S. ボビス* (*S. bovis*)、*S. サンギス*、*S. ミュータンス*、*S. アンギノサス*を含む)、エンテロコッカス種、スタフィロコッカス種、コリネバクテリウム・ジフテリエ、クロストリジウム・パーフリンジェンス、髄膜炎菌若しくはサルモネラ種；又はウイルス病原体：エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、アデノウイルス、ムンプス、麻疹若しくはインフルエンザにより一般的に引き起こされる。

20

【0123】

食道の感染は、以下の細菌種：アクチノミセス種、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・ツベルクローシス若しくはストレプトコッカス種；又はウイルス病原体：サイトメガロウイルス、単純ヘルペス若しくは水痘帯状疱疹により一般的に引き起こされる。

【0124】

胃の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス若しくはヘリコバクター・ピロリ；又はウイルス病原体：サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、エプスタイン・バー、ロタウイルス、ノロウイルス若しくはアデノウイルスにより一般的に引き起こされる。

30

【0125】

小腸の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス (*Salmonella enteritidis*)、エルシニア・エンテロコリチカ若しくはシゲラ・フレキシネリ；又はウイルス病原体：アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

40

【0126】

結腸／直腸の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ若しくはシゲラ・フレキシネリ；又はウイルス病原体：アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0127】

50

肛門の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種、シュードモナス・エルギノサ若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0128】

会陰の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ種、エンテロコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、シュードモナス・エルギノサ、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種若しくはエンテロバクター種；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0129】

肝臓の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ種、ストレプトコッカス（アンギノサス群）、エンテロコッカス種、他の緑色連鎖球菌若しくはバクテロイデス種；又はウイルス病原体：A型肝炎、エプスタイン・バー、単純ヘルペス、ムンプス、風疹、麻疹、水痘带状疱疹、コクサッキーウイルス若しくはアデノウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0130】

胆のうの感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、腸球菌、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ又はシゲラ・フレキシネリにより一般的に引き起こされる。

【0131】

胆道の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、腸球菌、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ若しくはシゲラ・フレキシネリ；又はウイルス病原体：A型肝炎、エプスタイン・バー、単純ヘルペス、ムンプス、風疹、麻疹、水痘带状疱疹、コクサッキーウイルス若しくはアデノウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0132】

膵臓の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ種、エンテロコッカス種、シュードモナス種、スタフィロコッカス種、マイコプラズマ種、サルモネラ・チフィ（*Salmonella typhi*）、レプトスピローシス種若しくはレジオネラ種；又はウイルス病原体：ムンプス、コクサッキーウイルス、B型肝炎、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス2若しくは水痘带状疱疹により一般的に引き起こされる。

【0133】

脾臓の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス種、スタフィロコッカス種、サルモネラ種、シュードモナス種、大腸菌若しくはエンテロコッカス種；又はウイルス病原体：エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、麻疹、風疹、コクサッキーウイルス若しくは水痘带状疱疹により一般的に引き起こされる。

【0134】

副腎の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス種、スタフィロコッカス種、サルモネラ種、シュードモナス種、大腸菌若しくはエンテロコッカス種；又はウイルス病原体：水痘带状疱疹により一般的に引き起こされる。

【0135】

腎臓の感染は、以下の細菌種：大腸菌、プロテウス・ミラビリス（*Proteus mirabilis*）、プロテウス・ブルガタス（*Proteus vulgaris*）、プロビデンチア種（*Providentia* sp.）、モルガネラ種（*Morganella* spp.）、エンテロコッカス・フェカリス（*Enterococcus faecalis*）若しくはシュードモナス・エルギノサ；又はウイルス病原体：BKウイルス若しくはムンプスにより一般的に引き起こされる。

【0136】

尿管の感染は、以下の細菌種：大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガ

10

20

30

40

50

タス、プロビデンチア種、モルガネラ種又はエンテロコッカス種により一般的に引き起こされる。

【0137】

膀胱の感染は、以下の細菌種：大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス・フェカリス若しくはコリネバクテリウム・ジェクム（*Corynebacterium jeikeum*）；又はウイルス病原体：アデノウイルス若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0138】

腹膜の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、大腸菌、クレブシエラ種、プロテウス種、腸球菌、バクテロイデス・フラギリス、プレボテラ・メラニノゲニカ（*Prevotella melaninogenica*）、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、フソバクテリウム種又はクロストリジウム種により一般的に引き起こされる。

10

【0139】

後腹膜領域の感染は、以下の細菌種：大腸菌又はスタフィロコッカス・アウレウスにより一般的に引き起こされる。

【0140】

前立腺の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、プロテウス・ミラビリス、腸球菌種、シュードモナス種、コリネバクテリウム種若しくはナイセリア・ゴノレア；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

20

【0141】

精巣の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ、シュードモナス・エルギノサ、スタフィロコッカス種、ストレプトコッカス種若しくはサルモネラ・エンテリディティス；又はウイルス病原体：ムンプス、コクサッキーウイルス若しくはリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0142】

陰茎の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ナイセリア・ゴノレア若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0143】

卵巣／付属器の感染は、以下の細菌種：ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、ガーデネラ・バギナリス（*Gardnerella vaginalis*）、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、ストレプトコッカス種又は大腸菌により一般的に引き起こされる。

30

【0144】

子宮の感染は、以下の細菌種：ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、ガーデネラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、ストレプトコッカス種又は大腸菌により一般的に引き起こされる。

【0145】

子宮頸部の感染は、以下の細菌種：ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

40

【0146】

膣の感染は、以下の細菌種：ガーデネラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、大腸菌、ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0147】

外陰部の感染は、以下の細菌種：スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：単純ヘルペスによ

50

り一般的に引き起こされる。

【0148】

細菌株／ウイルスサブタイプ

細菌種が、取扱上、同様の株のコレクション（これは、通常、同定可能な生理的であるが通常形態学的でない違いを有する共通の祖先を有すると推定される群のことをいい、これは、細菌の表面抗原に対する血清学的技術を用いて同定できる）として分類されることが当業者により理解される。よって、各細菌種（例えばストレプトコッカス・ニューモニエ）は、多数の株（又は血清型）を有し、これらは、感染を引き起こすそれらの能力が異なるか又は具体的な器官／部位において感染を引き起こすそれらの能力が異なることがある。例えば、少なくとも90の血清型のストレプトコッカス・ニューモニエが存在するが、血清型1、3、4、7、8及び12は、ヒトにおける肺炎球菌疾患の原因として最も頻度が高い。

10

【0149】

第2の例として、腸外病原性大腸菌（extraintestinal pathogenic *E. coli*, E x P E C）とよばれる大腸菌のある株は、尿路感染又は新生児髄膜炎のような他の腸外感染を引き起こす可能性がより高いが、毒素原性大腸菌（enterotoxigenic *E. coli*, E T E C）、腸管病原性大腸菌（enteropathogenic *E. coli*, E P E C）、腸管出血性大腸菌（enterohemorrhagic *E. coli*, E H E C）、シガトキシン産生大腸菌（Shiga toxin-producing *E. coli*, S T E C）、腸管凝集性大腸菌（enteroaggregative *E. coli*, E A E C）、腸管組織侵入性大腸菌（enteroinvasive *E. coli*, E I E C）及び散在付着性大腸菌（diffuse adhering *E. coli*, D A E C）を含む他の株は、胃腸感染／下痢を引き起こす可能性がより高い。E x P E C株の下位範疇のうちでさえ、特定の病原因子（例えば1型線毛の生成）により、ある株は膀胱の感染をより引き起こすことができるが、他の病原因子（例えばP線毛の生成）により、他の株は腎臓の感染をより引き起こすことができる。本発明に従って、膀胱の感染を引き起こす可能性がより高いE x P E C株（複数可）は、膀胱がんを標的にする製剤のために選択できるが、腎臓の感染を引き起こす可能性がより高いE x P E C株（複数可）は、腎臓がんを標的にする製剤のために選択できる。同様に、大腸菌のE T E C、E P E C、E H E C、S T E C、E A E C、E I E C又はD A E C株の1又は2以上（すなわち結腸感染を引き起こす株）を、結腸がんを処置する製剤のために選択してよい。

20

30

【0150】

同様に、特定のウイルスの多数のサブタイプが存在し得る。例えば、3つの型のインフルエンザウイルス、インフルエンザA、インフルエンザB及びインフルエンザCが存在し、これらは疫学、宿主範囲及び臨床特徴が異なる。例えば、インフルエンザAは、ウイルス肺感染と関連する可能性がより高いが、インフルエンザBは、筋炎（すなわち筋肉感染）と関連する可能性がより高い。さらに、これらの3つの型のインフルエンザウイルスのそれぞれは、多数のサブタイプを有し、これらも疫学、宿主範囲及び臨床特徴が異なることがある。本発明に従って、肺感染と最も一般的に関連するインフルエンザAサブタイプを、肺がんを標的にするために選択してよいが、筋炎と最も一般的に関連するインフルエンザB株を、筋肉／軟部組織のがんを処置するために選択してよい。

40

【0151】

当該技術における熟練した臨床微生物学者は、よって、本開示及び細菌のそれぞれの種についての細菌株（及びウイルスのそれぞれの型についてのウイルスサブタイプ）に関連する技術の本質に基づいて、具体的な細菌種の株（又は具体的なウイルスのサブタイプ）を選択して、特定の器官又は組織を標的にできることが理解される。

【0152】

細菌組成物、投与量及び投与

本発明の組成物は、特定の組織又は器官において病原性である病原性微生物（細菌又はウイルス）種の抗原を含む。組成物は、細菌種全体を含んでよいが、又は細胞壁若しくは細胞膜抽出物又は細胞全体又は外毒素又は細胞全体及び外毒素のような本発明の病原性細

50

菌種の抽出物又は調製物を含んでよい。組成物は、1又は2以上の本発明の病原性細菌種からの1又は2以上の単離抗原も含んでよい。いくつかの実施形態では、このような組成物は、具体的な抗原の特定の用量を正確に投与することが必要である状況で有用であることがあるか、又は細菌種全体若しくはその成分（例えば毒素）を投与することが有害であるならば有用であることがある。病原性細菌種は、商業的に入手可能である（例えばATCC（Manassas, VA, USA）から）か、又は組織若しくは器官の細菌感染（例えば肺炎）を有する対象からの臨床単離株であってよい。

【0153】

本発明の微生物組成物は、単独又は他の化合物（例えば核酸分子、小分子、ペプチド又はペプチドアナログ）と組み合わせて、リボソーム、アジュバント又は任意の薬学的に許容される担体の存在下で、哺乳動物、例えばヒトへの投与に適する形態で提供できる。本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される担体」又は「賦形剤」は、生理的に適合する任意のそして全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤などを含む。担体は、皮下、皮内、静脈内、非経口、腹腔内、筋内、舌下、吸入、腫瘍内又は経口投与を含む投与の任意の適当な形態のために適切であり得る。薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液又は分散液及び滅菌注射用溶液若しくは分散液の即時調製のための滅菌粉末を含む。薬学的に活性な物質のためにこのような媒体及び因子を用いることは、当該技術において公知である。いずれかの従来の媒体又は因子が活性化化合物（すなわち本発明の特定の細菌、細菌抗原又はその組成物）と適合しないことを除いて、本発明の医薬組成物におけるその使用が構想される。追加の活性化化合物も組成物に組み込むことができる。

【0154】

望ましいならば、本発明に従う細菌抗原を用いる処置は、化学療法、放射線療法、手術などのようなより伝統的で現存するがんの療法と、又は免疫系を刺激するか、炎症を低減するか若しくは栄養素、ビタミン及びサプリメントのようなそうでなければ対象に利益となることを意図する任意の他の療法と組み合わせてよい。例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンC、ビタミンB複合体、セレン、亜鉛、コエンザイムQ10、ベータカロテン、魚油、クルクミン、緑茶、プロメライン、レスベラトロール、粉末亜麻仁、にんにく、リコペン、マリアアザミ、メラトニン、他の抗酸化剤、シメチジン、インドメタシン又はCOX-2阻害剤（例えばCelebrex（商標）[セレコキシブ]又はVioxx（商標）[ロフェコキシブ]）も対象に投与してよい。

【0155】

従来の薬学的プラクティスを採用して、がん罹患している対象に化合物を投与するための適切な製剤又は組成物を提供してよい。任意の適当な投与経路、例えば非経口、静脈内、皮内、皮下、筋内、頭蓋内、眼窩内、点眼、脳室内、関節内、脊髄内、くも膜下腔内、大槽内、腹腔内、鼻内、吸入、エアロソル、局部、腫瘍内、舌下又は経口投与を採用してよい。治療用製剤は、液体の液剤又は懸濁剤の形態であってよく、経口投与のために、製剤は、錠剤又はカプセル剤の形態であってよく、鼻内製剤のために、散剤、点鼻剤又はエアロソルの形態であってよく、舌下製剤のために、滴剤、エアロソル又は錠剤の形態であってよい。

【0156】

製剤を作るための当該技術において公知の方法は、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」(20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Mack Publishing Company, Easton, PAで見出される。非経口投与のための製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水若しくは生理食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物起源の油又は水素添加ナフタレンを含有してよい。生体適合性で生分解性のラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマー又はポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーを用いて、化合物の放出を制御してよい。他の潜在的に有用な非経口送達系は、エチレンー酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入システム及びリボソームを含む。吸入のための製剤は、賦形剤、例えばラクトースを含有してよいか、又は例えばポリ

オキシエチレンー９ーラウリルエーテル、グリココール酸塩及びデオキシコール酸塩を含有する水溶液であってよい、又は点鼻剤の形態若しくはゲルとして投与するための油状溶液であってよい。治療用又は予防用組成物のために、病原性細菌種は、がんの進行若しくは転移を停止若しくは遅くするため又は障害に応じて対象の生存期間を延長する（例えばS E E Rデータベースに由来する予後に対して）ために効果的な量で個体に投与される。

【0157】

本発明による病原性微生物種又はその抗原の「有効量」は、治療有効量又は予防有効量を含む。「治療有効量」は、投与量及び必要な期間にて、がん細胞若しくは腫瘍の低減又は排除、発癌性プロセスの防止、腫瘍の成長の遅延又は例えばS E E Rデータベースを用いて予期されるものを超える生存期間の延長のような、所望の治療結果を達成するために効果的な量のことをいう。病原性微生物（細菌又はウイルス）種又はその抗原（複数可）の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別及び体重、並びに個体において所望の応答を誘発する化合物の能力のような因子により変動し得る。投薬レジメン（Dosage regimen）は、最適な治療応答をもたらすように調整してよい。治療有効量は、病原性細菌種若しくはウイルス又はその抗原の任意の毒性又は有害な影響よりも、治療による有益な効果が勝るものであってもよい。「予防有効量」は、投与量及び必要な期間にて、がんの防止、転移の防止、腫瘍の成長の遅延、がん細胞、組織、器官若しくは腫瘍の低減又は排除、或いは例えばS E E Rデータベースを用いて予期されるものを超える生存時間の増加のような、所望の予防結果を達成するために効果的な量のことをいう。典型的に、予防用量は、がんの前又は早期ステージにて対象において用いるので、予防有効量は、治療有効量未満であり得る。

【0158】

皮下又は皮内注射による投与のために、1又は2以上の病原性細菌種の治療又は予防有効量の例示的範囲は、1mlあたり約100万～1000億の生物であってよい、又は1mlあたり生物1億～70億の生物であってよい、又は1mlあたり生物5億～60億の生物であってよい、又は1mlあたり生物10億～50億の生物であってよい、又は1mlあたり生物20億～40億の生物又はこれらの範囲内の任意の整数であってよい。1mlあたりの細菌の合計濃度は、1mlあたり生物100万～1000億の生物の範囲であってよい、又は1mlあたり生物5000万～70億の生物であってよい、又は1mlあたり生物1億～60億の生物であってよい、又は1mlあたり生物5億～50億の生物であってよい、又は1mlあたり生物10億～40億の生物又はこれらの範囲内の任意の整数であってよい。病原性細菌種の抗原の治療又は予防有効量についての範囲は、0.1nM～0.1M、0.1nM～0.05M、0.05nM～15μM又は0.01nM～10μMの任意の整数であってよい。

【0159】

投薬濃度及び範囲は、軽減される状態の重症度により変動するか、又は対象の免疫応答により変動してよいことが注目される。一般的に、ゴールは、適当な免疫応答を達成することである。皮下又は皮内感染による投与のために、免疫応答の程度を、例えば注射部位での遅延局所的免疫皮膚反応のサイズにより決定してよい（例えば0.25インチから4インチまでの直径）。適当な免疫応答を達成するために必要な用量は、個体（及びそれらの免疫系）及び所望の応答に依存して変動してよい。標準化した投与量も用いてよい。皮下又は皮内投与の関係において、ゴールが、2インチの局所的皮膚反応を達成することであるならば、細菌組成物の全用量は、例えば、200万の細菌（例えば1mlあたり20億の生物の濃度のワクチン0.001ml）から200億を超える細菌（例えば1mlあたり200億の生物の濃度のワクチン1ml）までの範囲であってよい。組成物中の個別の細菌種又はその抗原の濃度も考慮してよい。例えば、ある具体的な病原性細菌種の濃度、その種の細胞サイズ又はその抗原量が、ワクチン中の他の病原性細菌種に対してかなり高いならば、個体の局所的免疫皮膚応答が、この特定の細菌種に対するその応答による可能性がある。いくつかの実施形態では、個体の免疫系は、例えば具体的な種による感

染への曝露の過去の履歴に応じて、組成物中のある細菌種に対して、別のものより強く応答することがあるので、投与量又は組成物は、その個体に従って調整できる。しかし、本明細書で詳述するいくつかの実施形態では、免疫応答は、皮膚反応によりモニタリングされない。例えば、本明細書で利用するいくつかのマウスモデルでは、このような動物の抗原性組成物を用いる効果的な処置は、対応する皮膚反応をもたらさないことがある。当業者は、皮膚反応の存在又は非存在に依存する以外に、免疫応答をモニタリングできる代替の方法があることを理解している。

【0160】

任意の具体的な対象について、処置のタイミング及び用量は、個別の必要性及び組成物を投与するか又は投与を監督する人の専門的な判断に従って、経時的に調整してよい（例えばタイミングは、毎日、1日おき、毎週、毎月であってよい）。例えば、皮下又は皮内投与の関係において、組成物は、隔日で投与してよい。およそ0.05mlの初期用量を皮下で投与し、その後、注射部位にて適当な皮膚反応（例えば注射部位にて目視可能な発赤の1インチ～2インチの直径の遅延反応）が達成されるまで隔日で0.01～0.02ml増加してよい。この適当な免疫反応が一旦達成されると、この投与は、維持用量として継続してよい。維持用量は、時々調整して、注射部位にて所望の目視可能な皮膚反応（炎症）を達成してよい。投与は、例えば少なくとも1週間、2週間、2ヶ月、6ヶ月、1、2、3、4又は5年以上の投薬持続期間にわたってよい。

10

【0161】

経口投与量は、例えば、1又は2以上の種の抗原決定基を含む、用量あたり1000万～1兆の生物の範囲であってよい。経口投与量は、例えば1日あたり4回から、毎日又は毎週与えてよい。投与は、例えば少なくとも1週間、2週間、2ヶ月、6ヶ月、1、2、3、4又は5年以上の投薬持続期間にわたってよい。

20

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明は、舌下若しくは吸入により投与されるか、又は同時に若しくは逐次的に1若しくは2以上の上皮組織（すなわち、皮内又は皮下注射による皮膚；吸入による肺上皮；経口摂取による胃腸粘膜；舌下投与による口腔粘膜）に投与される抗原性組成物を含んでよい。よって、いくつかの実施形態では、本発明の抗原性組成物は、上皮組織において免疫応答を引き起こすように投与される。いくつかの実施形態では、1又は2以上の上皮投与経路を、腫瘍内、筋内又は静脈内投与のような1又は2以上のさらなる投与経路と組み合わせてよい。

30

【0163】

本発明の様々な態様では、患者に投与される抗原性組成物は、抗原性特徴、すなわち抗原性組成物が、適応免疫応答のような具体的な病原体について特異的である免疫応答を誘発できるほど十分に特異的である抗原又はエピトープの組み合わせを有することを特徴としてよい。本発明の驚くべきそして予期せぬ態様は、これらの特異的抗原性組成物により媒介される免疫応答の非適応又は非特異的活性化が、具体的な病原体が病原性である組織にあるがんを処置するために効果的であるということである。

【0164】

本明細書に示す投与経路及び投与量範囲は、単に例示であり、医師により選択され得る投与経路及び投与量範囲を限定しない。組成物中の活性化化合物（例えば病原性細菌種若しくはウイルス又はその抗原）の量は、個体の疾患状態、年齢、性別及び体重のような因子により変動してよい。投薬レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調整してよい。例えば、単一ボラスを投与してよいか、いくつかの分割用量を経時的に投与してよいか、又は治療状況の緊急性により示されるとおりに比例して用量を低減若しくは増加してよい。容易な投与及び投与量の均一性のために、単位剤形の新経口組成物を処方することが有利であることがある。

40

【0165】

抗原性製剤（ワクチンと同じ）の場合、本発明の化合物の免疫学的有効量を、単独又は他の化合物、免疫学的アジュバントと組み合わせて提供できる。化合物は、ウシ血清アル

50

ブミン又はキーホールリンペットヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin) のような担体分子に連結させて、免疫原性を亢進させてもよい。抗原性組成物 (「ワクチン」) は、所望の免疫応答を誘発する物質を含む組成物である。抗原性組成物は、限定することなく、免疫系のメモリーB、T細胞、好中球、単球又はマクロファージを選択、活性化又は増殖させて、例えばがん性細胞又は組織の成長又は増殖を低減又は排除してよい。いくつかの実施形態では、本発明の特定の病原性微生物、ウイルス、ウイルス抗原、細菌、細菌抗原又はそれらの組成物は、いずれの他の因子の非存在下で所望の免疫応答を誘発でき、よって、抗原性組成物とみなすことができる。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、非特異的様式で作用して、特定の抗原又は抗原の群に対する免疫応答を増加させ、任意の所定のワクチン用量における抗原の量の低減又は所望の免疫応答を生じるために必要な投薬の頻度の低減を可能にする因子である、アジュバントのような適切な担体を含む。細菌抗原性組成物は、細菌と通常関連する抗原決定基に対する免疫応答を誘導できる生存又は死滅細菌を含んでよい。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、毒性がより低い (弱毒化された) 株である生存細菌を含んでよく、よって、あまり重度でない感染を引き起こす。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、ウイルスと通常関連する抗原決定基に対する免疫応答を誘導できる生存、弱毒化又は死滅ウイルスを含んでよい。

【0166】

注射による投与のために死滅細菌を含む抗原性組成物は、次のようにして作製することができる。細菌を適切な培地で成長させ、生理的塩溶液で洗浄してよい。細菌を、次いで、遠心分離し、生理食塩水溶液に再懸濁し、熱で死滅させてよい。懸濁液を、直接的な顕微鏡計数により標準化し、所望の量を混合し、適当な容器に貯蔵してよく、これは、承認された様式で安全性、貯蔵寿命、滅菌性について試験してよい。病原性細菌種及び／又はその抗原に加えて、ヒトへの投与に適切な死滅細菌ワクチンは、0.4%フェノール防腐剤及び／又は0.9%塩化ナトリウムを含んでよい。細菌ワクチンは、微量のブレインハートインフュージョン (ウシ)、ペプトン、酵母エキス、寒天、ヒツジ血液、デキストロース、リン酸ナトリウム及び／又は他の培地成分も含んでよい。

【0167】

いくつかの実施形態では、細菌ワクチンを、経口摂取のための錠剤若しくはカプセル剤の形態又は滴剤に、吸入用のエアロソル或いは舌下投与のための滴剤、エアロソル又は錠剤として用いてよい。

【0168】

細菌を含む抗原性組成物では、皮下又は皮内注射のための組成物における特定の細菌種の濃度は、1mlあたり約100万～1000億の生物であってよい、又は1mlあたり1億～70億の生物であってよい、又は1mlあたり5億～60億の生物であってよい、又は1mlあたり10億～50億の生物であってよい、又は1mlあたり20億～40億の生物又はこれらの範囲内の任意の整数であってよい。1mlあたりの細菌の合計濃度は、1mlあたり100万～1000億の生物の範囲であってよい、又は1mlあたり5000万～70億の生物であってよい、又は1mlあたり1億～60億の生物であってよい、又は1mlあたり5億～50億の生物であってよい、又は1mlあたり10億～40億の生物又はこれらの範囲内の任意の整数であってよい。

【0169】

いくつかの実施形態では、肺組織のがんのために選択された死滅細菌ワクチンは、一般的な細菌肺病原体を含み、例えば以下のとおりであってよい。

	1mlあたりの細菌
ストレプトコッカス・ニューモニエ	6億
ヘモフィルス・インフルエンザ	4億
モラクセラ・カタラリス	4億
マイコプラズマ・ニューモニエ	3億
クレブシエラ・ニューモニエ	3億
合計：	20億

又は代わりに：

	1 m l あたりの細菌	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	6 億	
ヘモフィルス・インフルエンザ	3 億	
モラクセラ・カタラリス	3 億	
マイコプラズマ・ニューモニエ	4 億	
クレブシエラ・ニューモニエ	4 億	
合計：	20 億	

【0170】

いくつかの選択された実施形態では、肺組織のがんのために選択された死滅細菌ワクチンは、より一般的な細菌肺病原体だけを含み、例えば以下のとおりであってよい。 10

	1 m l あたりの細菌	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	8 億	
ヘモフィルス・インフルエンザ	6 億	
モラクセラ・カタラリス	6 億	
合計：	20 億	

又は代わりに

	1 m l あたりの細菌	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	8 億	
マイコプラズマ・ニューモニエ	6 億	20
クレブシエラ・ニューモニエ	6 億	
合計：	20 億	

【0171】

さらに選択された実施形態では、肺組織のがんのために選択された死滅細菌ワクチンは、最も一般的な細菌肺病原体だけを含み、例えば以下のとおりであってよい。

	1 m l あたりの細菌	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	20 億	
合計：	20 億	

又は

	1 m l あたりの細菌	30
クレブシエラ・ニューモニエ	20 億	
合計：	20 億	

又は

	1 m l あたりの細菌	
マイコプラズマ・ニューモニエ	20 億	
合計：	20 億	

【0172】

いくつかの実施形態では、具体的な部位にて（例えば肺組織のがん）がんを処置するための抗原性微生物組成物は、その組織又は器官における感染（例えば肺組織における感染、すなわち肺炎）を一般的に、より一般的に又は最も一般的に引き起こす病原性微生物を含んでよい。 40

【0173】

一般的に、本発明の病原性細菌種及びその抗原は、実質的な毒性を引き起こすことなく用いられるはずである。本発明の化合物の毒性は、標準的な技術、例えば細胞培養又は実験動物において試験し、治療インデックス、すなわち LD50（集団の 50% にとって致死的な用量）と LD100（集団の 100% にとって致死的な用量）との比率を決定することにより決定できる。

【0174】

いくつかの態様では、本発明は、ワクチン接種と組み合わせた抗炎症剤の使用を含む。これらの実施形態では、有効量の非ステロイド抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammat 50

ory drug, N S A I D) (それらに限定されないがジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、インドメチシン (indomethicin)、ケトロラクトロメタミン、スリンダク、トメチンナトリウム (tometin sodium)、セレコキシブ、メロキシカム、バルデコキシブ、フロクタフェニン、メフェナム酸、ナブメトン、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、フェノプロフェンカルシウム、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、チアプロフェン酸、アセチルサリチル酸、ジフルニサル、コリンマグネシウムトリサリチル酸、コリンサリチル酸、トリエタノールアミンサリチル酸、COX 1 阻害剤、COX 2 阻害剤 (例えばVioxx (商標) 及びCelebrex (商標)) を含む) を含む広い多様性の抗炎症処置を採用してよい。それらに限定されないが、緑茶、魚油、ビタミンD、抗酸化ビタミン及びミネラル (例えばBカロテン、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、コエンザイムQ10、セレンなど)、レスベラトロール、ターメリック、プロメライン、ボスウェリア、ナツシロギク、ケルセチン、ショウガ、ローズマリー、オレガノ、カイエンヌ、クローブ、ナツメグ、セイヨウシロヤナギを含む様々なハーブ及び天然健康製品も用いて、抗炎症処置を提供してよい。代替の抗炎症性の様相は、運動、体重減少、喫煙停止、ストレス軽減、社会的サポートの探索、うつめの処置、ストレス管理、腹式呼吸作業及び食餌の変化 (例えば地中海ダイエットの採用、低血糖の食餌、オメガ-3 脂肪酸を含む食品を含む非炭化食品の摂取) のような生活様式の改変も含んでよい。

10

【0175】

本明細書及び本発明の態様において詳述するように、免疫応答を比較する方法が提供される。方法は、器官又は組織を有する動物に、本明細書で定義する抗原性組成物を有する医薬品を投与するステップを含む。抗原性組成物は、器官又は組織において病原性である少なくとも1の微生物病原体について一緒に特異的であるように選択又は処方された抗原決定基を有してよく、器官又は組織から定量可能な免疫試料を抽出し、医薬品の投与の後に定量可能な免疫試料中の器官又は組織における免疫応答の特徴を測定し、定量可能な免疫試料中の免疫応答を、対応する器官又は組織から得られた参照免疫試料中の免疫応答の対応する特徴と比較する。本明細書で用いる場合、免疫試料は、免疫応答の特徴を決定するために十分な生体材料を含有する。本明細書で用いる場合、免疫応答の「特徴」は、限定することなく、具体的な免疫細胞型 (例えばマクロファージ) の具体的な数又は具体的な細胞マーカー (例えばインテグリンの上方制御) 又は遺伝子生成物 (例えばサイトカイン) を含み得る。上記は例として与えられ、非限定的である。

20

30

【0176】

参照免疫試料は、動物における対応する器官又は組織から、医薬品を投与するステップの前に得てもよい。別の態様では、参照免疫試料は、少なくとも2の動物 (すなわち参照免疫試料を得る動物と定量可能な免疫試料を得る第2の動物) を本明細書で記載する方法において用い得ることが具体的に企図されるように、第2の動物における対応する器官又は組織から得てよい。動物は、器官又は組織にがんを有していてもよい。

【0177】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞 (これらの細胞は当業者に知られている) の数の指標を比較するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでいてもよい。

40

【0178】

当業者は、マクロファージを、「M1様マクロファージ」又は「M2様マクロファージ」のいずれかと定義できることを認識している。例えば、M1様マクロファージは、Th1 CD4+ T細胞媒介応答を促進することが当業者により通常理解される (例えばBiswas and Mantovani (2010), Nature Immunology 10:889-96を参照されたい)。さらに、M1様マクロファージは、効率的な抗原提示能力を有し、細胞内病原体 (例えばウイルス

50

）を殺すことに堪能であると通常理解される。さらに、M 1 様マクロファージは、少なくともM 2 様マクロファージと比較して、腫瘍破壊において免疫学的役割を演じることが堪能であると通常理解される。当業者は、M 1 様マクロファージとM 2 様マクロファージとを区別するために用いることができる多数の生物学的マーカーがあることを認識している。例えば、そして本明細書で詳述するように、N o s 2 の発現は、M 2 様マクロファージと比較して、M 1 様マクロファージと相関すると通常理解される（例えばLaskin et al. (2010) Annual Rev. Pharmacol. Toxicol. 51: 267-288を参照されたい）。さらに、そして例えば、M 1 様マクロファージは、I L - 1 2 を生成し、I F N - γ によりI F N - γ Rを介して効果的に活性化されると通常理解される（Biswas and Mantovain、既出）。

【0179】

M 1 様マクロファージとは対照的に、当業者は、M 2 様マクロファージが、T h 2 C D 4 + T細胞媒介応答を促進することを通常理解している（全般的に、Biswas and Mantovani (2010), Nature Immunology 10:889-96を参照されたい）。さらに、M 2 様マクロファージは有効であり、細胞外寄生体を被包して浄化などと通常理解される。さらに、そしてM 1 様マクロファージと比較して、M 2 様マクロファージは、当業者により、T r e g 及びB細胞の両方に関する免疫制御においてより重要な役割を演じると通常理解される（Biswas and Mantovain、既出）。当業者は、M 2 様マクロファージとM 1 様マクロファージとを区別するために用いることができる多数の生物学的マーカーがあることを認識している。例えば、そして本明細書に記載するように、N o s 2 の発現の減少は、より高い発現がM 1 様マクロファージにおいて通常見出されることと比較して、M 2 様マクロファージと相関すると通常理解される。さらに、そして本明細書の実験で詳述するように、C D 2 0 6 の発現は、M 2 様マクロファージと相関すると通常理解される（例えばChoi et al. (2010) Gastroenterology 138(7) 2399-409を参照されたい）。さらに、そして本明細書の実験で詳述するように、F 4 / 8 0 の発現は、M 2 様マクロファージと相関すると通常理解される。さらに、そして例えば、M 2 様マクロファージは、I L - 4 又はI L - 1 3 によりI L - 4 R α を介して効果的に活性化されると通常理解される（Biswas and Mantovain、既出）。

【0180】

さらに、免疫応答の特徴を比較するステップは、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含んでよい。マクロファージの活性化状態におけるシフトは、M 2 様マクロファージからM 1 様マクロファージへのシフト又はその逆として特徴付けてもよい。当業者は、マクロファージの活性化をモニタリングするために用いることができる多数の生物学的マーカーがあることを認識している。本明細書で詳述するように、当業者は、マクロファージがM 1 様表現型又はM 2 様表現型のいずれかに向かって活性化されていると定義することは、本明細書で記載するそれぞれの表現型のいずれかと関連すると知られているマーカーを選択することにより達成できることを認識している。M 1 及びM 2 マクロファージと関連する疾患は、少なくとも以下のものを含む：アテローム性動脈硬化症（例えばHirata et al. (2011) J. Am. Coll. Cardiol. 58(3): 248-255を参照されたい）、アレルギー性喘息（例えばMoreira and Hogaboam (2011) J. Interferon. Cytokine Res. 31(6): 485-91を参照されたい）、自己免疫前立腺炎（例えばZhang and Schlesener (2011) Prostateを参照されたい）、大腸炎（例えばWaddell et al. (2011) J. Immunol. 186(10): 5993-6003を参照されたい）、C O P D（例えばKunz et al. (2011) Respir. Res. 22: 34を参照されたい）、糸球体腎炎（例えばFujita et al. (2010) Am. J. Pathol. 177(3): 1143-54を参照されたい）、炎症性腸疾患（例えばWendelsdorf et al. (2010) J. Theor. Biol. 264(4): 1225-39を参照されたい）、慢性肺炎症（例えばRedente et al. (2010) J. Leukoc. Biol. 88(1): 159-68を参照されたい）、脂肪性肝炎（例えばRensen et al. (2009) Am. J. Pathol. 175(4): 1473-82を参照されたい）、膵炎（例えばGea-Sorli and Closa (2009) BMC Immunol. 31: 42を参照されたい）、心筋炎（例えばLi et al. (2009) Circ. Res. 105(4): 353-64を参照されたい）、肝線維症（例えばHeymann et al. (2009) Inflamm. Allergy Drug Targets 8(4): 307-18を参照されたい）

10

20

30

40

50

）、嚢胞性線維症（例えばMeyer et al. (2009) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 41(5) : 590-602を参照されたい）、炎症性腎臓疾患（例えばWang et al. (2007) Kidney Int. 72(3): 290-299を参照されたい）及び珪肺症（例えばMisson et al. (2004) J. Leukoc. Biol. 76(5): 926-232を参照されたい）。

【0181】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでいてもよい（これらは当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。当業者は、免疫応答を同定できる選択可能な多数の細胞マーカー（細胞外及び細胞内の両方）があることを認識している。例えば、本明細書で記載するように、マーカーCD206は、M2様マクロファージと相関すると通常理解される（例えばChoi et al. (2010) Gastroenterology 138(7) 2399-409を参照されたい）。

【0182】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでいてもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。当業者は、サイトカインが、細胞シグナル伝達タンパク質小分子のことをいい、当該技術において知られる多数のサイトカインがあることを認識している。例えば、サイトカインは、免疫学的応答におけるそれらの役割に基づいて1型及び2型の分類に群分けされている。一般的な1型サイトカインは、IFN- γ 及びTGF- β を含む。一般的な2型サイトカインは、それらに限定されないが、IL-4及びIL-13を含む。サイトカインは、当業者に知られる多数の方法により検出できる。例えば、そして本明細書で詳述するように、ELISA実験を用いて肺組織からのサイトカイン生成を決定した（例えば図27を参照されたい）。

【0183】

本明細書で詳述するように、マクロファージは、以下の任意の1又は2以上を含んでよい：本明細書で定義するようにM1様マクロファージ又はM2様マクロファージ。サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトする。

【0184】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでいてもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。用語「差次的遺伝子発現」は、少なくとも2の実験条件からの対象の具体的な遺伝子の発現間の認識可能な差を意味すると理解される。例えば、第1の実験条件下で、具体的な遺伝子が、当業者により用いられる遺伝子発現方法により定義されるような定義された発現レベルを有し、第2の実験条件下で、同じ遺伝子が発現レベルにおいて認識可能な差を有するならば、対象の遺伝子の差次的発現がある。当業者は、差次的遺伝子発現を検出するための多数の方法があることを理解している。例えば、商業的に利用可能な定量PCR技術を、本明細書で詳述するように、相対的Nos2/Arg1比率を決定することに関して用いることができる（例えば図29を参照されたい）。差次的遺伝子発現は、マクロファージの

活性化状態のシフトの結果として生成させてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい（これらの用語は本明細書で定義される）。

【0185】

別の実施形態では、医薬品は、投与部位にて、1時間から1ヶ月の投薬間隔で行われる逐次的投与で、少なくとも1週間の投薬持続期間にわたって投与してよい。医薬品は、皮内又は皮下投与されてもよい。医薬品は、各用量が、投与部位にて目視可能な局所的炎症性免疫応答を引き起こすために効果的であるような用量で投与されてもよい。医薬品は、投与部位での目視可能な局所的炎症が、1～48時間以内に生じるように投与されてもよい。しかし、目視可能な局所的炎症性免疫応答は、免疫応答が開始されているにもかかわらず全ての状況で常に存在しないことがある。当業者は、免疫応答の開始をモニタリングできる他の方法があることを認識している。例えば、免疫反応を経験する対象からの免疫細胞のプロフィール（及び特徴決定における相対的变化）を、免疫反応を経験しない対象からのものと比較できる。

【0186】

本明細書で開示する方法に関してさらにそして場合によって、動物は、哺乳動物であってよい。動物は、ヒト又はマウスであってもよい。上記は、例として与えられ、限定することを意味しない。

【0187】

別の態様では、特定の器官又は組織におけるがんについて個体を処置するために適切な治療用調製物を選択する方法が提供される。方法は、特定の器官又は組織にあるがんを有する動物を準備するステップと、健常な個体における対応する特定の器官又は組織において病原性である微生物病原体の1又は2以上の抗原決定基を有する試験調製物を準備するステップと、動物の器官又は組織から得られた参照免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップと、試験調製物を動物に投与するステップと、動物の対応する器官又は組織から得られた定量可能な免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップと、参照免疫試料及び定量可能な免疫試料における免疫応答の特徴を比較するステップと、参照免疫試料と比較して、定量可能な免疫試料における免疫応答の特徴の亢進を、治療用調製物として試験調製物が適切であることの指標として取り扱うステップとを含む。動物は、定量可能な免疫試料を得る前に屠殺してもよい。

【0188】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+MHCクラスII+細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞の数の指標を比較するステップを含んでもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージ（これらの用語は、本明細書で定義される）の任意の1又は2以上を含んでもよい。免疫応答の特徴を比較するステップは、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含んでもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

【0189】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+MHCクラスII+細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージ（これらの用語は、本明細書で定義される）の任意の1又は2以上を含んでもよい。

【0190】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージ（これらの用語は、本明細書で定義される）の任意の1又は2以上を含んでよい。サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。

10

【0191】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージ（これらの用語は、本明細書で定義される）の任意の1又は2以上を含んでいてもよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1

20

【0192】

別の態様では、ヒト対象におけるがん性組織又は器官に対する免疫応答を選択的に標的化する方法が提供される。方法は、対象に、有効量の微生物病原体抗原性組成物を有する医薬品を投与するステップを含み、微生物病原体は、対象の特定のがん性器官又は組織において病原性であってよく、抗原性組成物は、微生物病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む。抗原性組成物は、死滅細菌細胞全体の組成物を含んでいてもよい。医薬品は、対象に、対象のがん性器官又は組織における免疫応答を上方制御するために効果的な量及び時間で投与してもよい。方法は、免疫応答の特徴を測定するステップをさらに含んでいてもよい。

30

【0193】

別の態様では、組織又は器官にあるがんについてヒト対象を処置するための方法が提供される。方法は、対象に、死滅細菌細胞全体の組成物を含む有効量の微生物病原体抗原性組成物を有する医薬品を投与するステップを含み、微生物病原体は、がんがある対象の特定の器官又は組織において病原性である。医薬品は、対象に、免疫応答を調節するために効果的な量及び時間で投与してよい。免疫応答の調節は、マクロファージの活性化状態のシフトを含んでいてもよい。免疫応答の調節は、M2様マクロファージ応答からM1様マクロファージ応答へのシフトを含んでいてもよい。免疫応答の調節は、M1様マクロファージ応答からM2様マクロファージ応答へのシフトを含んでよい。方法は、免疫応答の特徴を測定するステップをさらに含んでいてもよい。

40

【0194】

免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞の数の指標を比較するステップを含んでいてもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージ（これらの用語は、本明細書で定義される）の任意の1又は2以上を含んでいてもよい。免疫応答の特徴を比較するステップは、マクロファージの活性化状態におけるシフトを比較するステップを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることに

50

シフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

【0195】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージ（これらの用語は、本明細書で定義される）の任意の1又は2以上を含んでよい。免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでいてもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでいてもよい。さらに、サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてもよい。

10

【0196】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、定量可能な免疫試料及び参照免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

20

30

【0197】

別の態様では、特定の器官又は組織におけるがんについて処置されている個体における処置レジメの有効性をモニタリングする方法が提供される。方法は、個体がある期間にわたる処置レジメの対象となった後に特定の器官又は組織から得られた処置後の免疫試料における免疫応答の特徴を測定するステップを含み、処置レジメの対象になっていない個体について予期されるよりも規模が大きい免疫応答の特徴の存在が、処置レジメの有効性を示し、処置レジメが、健常な対象における対応する特定の器官又は組織において病原性である微生物病原体の1又は2以上の抗原決定基を含む調製物を投与することを含む。

【0198】

本明細書で詳述する方法は、処置前の参照試料における免疫応答の特徴を測定するステップであって、処置前の参照試料が、処置レジメの開始の前、同時又は後であるが、処置後の免疫試料を得る前に特定の器官又は組織から得られるステップと、処置前試料及び処置後試料における免疫応答の特徴を比較するステップであって、処置前の参照試料と比較して処置後の免疫試料における免疫応答の規模の増加が、処置レジメの有効性を示すステップとをさらに含んでよい。免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中の炎症性単球の数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中のマクロファージの数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。

40

【0199】

50

免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中のCD11b+ Gr-1+細胞の数の指標を決定するステップ、或いは器官又は組織の試料中の樹状細胞の数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を測定するステップは、器官又は組織の試料中のCD11c+ MHCクラスII+細胞の数の指標を決定するステップ、或いは器官又は組織の試料中のCD4+ T細胞の数の指標を決定するステップ、或いは器官又は組織の試料中のCD8+ T細胞の数の指標を決定するステップを含んでよい。

【0200】

免疫応答の規模を測定するステップは、器官又は組織の試料中のNK細胞の数の指標を決定するステップを含んでいてもよい。さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞上の細胞マーカーを同定するステップを含んでよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでいてもよい。

10

【0201】

さらにそして場合によって、免疫応答の特徴を比較するステップは、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生成されるサイトカインを同定するステップを含んでよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。サイトカインは、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生成されてもよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。さらにそして場合によって、マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてよい。

20

【0202】

免疫応答の特徴を比較するステップは、参照試料及び免疫試料において、炎症性単球、マクロファージ、CD11b+ Gr-1+細胞、樹状細胞、CD11c+ MHCクラスII+細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及びNK細胞のうち任意の1又は2以上の細胞により生じる差次的遺伝子発現を同定するステップを含んでいてもよい（これらは、当業者により一般的に理解される）。マクロファージは、M1様マクロファージ又はM2様マクロファージの任意の1又は2以上を含んでよい。差次的遺伝子発現は、マクロファージの活性化状態のシフトの結果として生じてよい。マクロファージは、M2様マクロファージであることからM1様マクロファージであることにシフトしてよい。マクロファージは、M1様マクロファージであることからM2様マクロファージであることにシフトしてもよい。

30

【0203】

様々な態様では、本発明の実施形態は、対象の肺にあるがんを処置する方法に関する。方法は、対象に、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原を投与するステップと、対象に、有効量の白金含有化学療法剤を投与するステップとを含む。微生物種は、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

40

【0204】

本明細書で用いる場合、「がんを処置（治療）する」との句は、限定することなく、対象における肺腫瘍量を低減するか、肺がんを有する対象における平均余命を増加することを含んでよい。がんが処置されているか否かを決定するために当業者が用いることができる多数の生物学的読出しがあることが理解される。

【0205】

本明細書で用いられるウイルス病原体は、限定することなく、インフルエンザ、アデノ

50

ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ、サル痘、単純ヘルペスウイルス（１及び２）、水痘帯状疱疹、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、コロナウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニパーウイルス、ハンタウイルス（*Hanavirus*）、ラッサウイルス、ヒトＴリンパ球向性ウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、エンテロウイルス若しくはライノウイルス又は肺において病原性である任意のウイルスであってよい。

【０２０６】

本明細書で用いられる細菌病原体は、限定することなく、ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、スタフィロコッカス・アウレウス、クラミジア・ニューモニエ、レジオネラ・ニューモフィラ若しくはボルダテラ・ペルツシス（*Bordetella pertussis*）又は肺において病原性である任意の細菌であってよい。

【０２０７】

本明細書で用いられる真菌病原体は、限定することなく、アスペルギルス・フミガタス、ブラストミセス種、コクシジオデス・イミチス、コクシジオデス・ボサダシイ、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、クリプトコッカス・ガッティ、フサリウム種、ヒストプラズマ・カプスラタム、ペシロミセス種、パラコクシジオデス・ブラシリエンシス、ペニシリウム・マルネッフェイ、ニューモシスチス・ジロベシ、シュードアレシェリア・ボイディイ、セドスポリウム・アピオスペルマム、リゾプス種、ムコール種、アブシジア種、クニンガメラ種、セドスポリウム・プロリフィカンズ、スタキボトリス・チャルタルム、トリコデルマ・ロンジブラキアチウム、トリコスボロン種又は肺において病原性である任意の真菌であってよい。

【０２０８】

本明細書で用いる場合、用語「白金含有化学療法剤」は、それらに限定されないが、シスプラチン、カルボプラチン若しくはオルマプラチン、オキサリプラチン、DWA 2114 R（（－）－（R）－２アミノメチルピロリジン（１，１－シクロブタンジカルボキシラート）白金）、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、CI－973（SP－43（R）－１，１－シクロブタンジカルボキシラート（２－）－（２－メチル－１，４－６５ブタンジアミン－N，N'）白金）、254－Sネダプラチン、JM－216（ビス－アセテート－アンミンジクロロシクロヘキシルアミン白金（IV））、（Weiss, R.B. and Christian, M.C., "New Cisplatin Analogue in Development," *Drugs*. 46:(03) 360-377 (1993)を参照されたい）；CPA) 2 Pt [DOLYM] 及び (DACH) Pt [DOLYM] シスプラチン（Choi et al., *Arch. Pharmacol. Res.* 22(2):151-156, 1999）；254－Sシスプラチンアナログ（Koga et al., *Neurol. Res.* 18(3):244-247, 1996）；シス－１，４－ジアミノシクロヘキサンシスプラチンアナログ（Shamsuddin et al., *J. Inorg. Biochem.* 61(4): 291-301, 1996）；MeOHシスプラチン（Shamsuddin et al., *Inorg. Chem.* 36(25):5969-5971, 1997）；CI－973シスプラチンアナログ（Yang et al. *Int. J. Oncol.* 5(3):597-602, 1994）；シス－ジアミンジクロロ白金（II）及びそのアナログ、シス－１，１－シクロブタンジカルボキシラート（２R）２－メチル－１，４－ブタンジアミン白金（II）及びシス－ジアミン（グリコラート）白金（Claycamp & Zimbrick, *J. Inorg. Biochem.* 26(4):257-67, 1986；Fan et al. *Cancer Res.* 48(11): 3135-9, 1988；Heiger-Bernays et al. *Biochemistry* 29(36): 8461-6, 1990；Kikkawa et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 12(4):233-40, 1993；Murray et al. *Biochemistry* 31(47):11812-17, 1992；Takahashi et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 33(1):31-5, 1993）、gem－ジホスホネートシスプラチンアナログ（FR 2 683 529）、繫留されたダンシル基を含むシスプラチンアナログ（Hartwig et al., *J. Am. Chem. Soc.* 114(21):8292-3, 1992）、アミノアルキルアミノアントラキノン由来シスプラチンアナログ（Kitov et al., *Eur. J. Med. Chem.* 23(4):381-3, 1988）、スピロプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン及びJM 40白金アナログ（Schroyen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24(8): 1309-12, 1988）並びにJM 8及びJM 9シスプラチ

ンアナログ (Harstrick et al., Int. J. Androl. 10(1); 139-45, 1987) を含む。

【0209】

別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原の使用が、対象における肺がんの処置のために白金含有化学療法剤とともに用いるための医薬品を処方するために提供される。別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原の使用が、対象における肺がんの処置のために、本明細書で詳述するように、白金含有化学療法剤とともに用いるために提供される。微生物種は、本明細書で詳述するように、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

【0210】

別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原が、対象における肺がんの処置のために白金含有化学療法剤とともに用いるための医薬品を処方するために提供される。別の態様では、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の有効量の抗原が、対象における肺がんの処置のために、本明細書で詳述するように、白金含有化学療法剤とともに用いるために提供される。微生物種は、本明細書で詳述するように、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。白金含有化学療法剤は、限定することなく、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンであってよい。

10

【0211】

別の態様では、キットが提供される。キットは、肺において病原性である1又は2以上の微生物種の抗原と、白金含有化学療法剤と、抗原及び白金含有化学療法剤を、それを必要とする対象に提供することについての使用説明書とを含む。微生物種は、本明細書で詳述するように、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体であってよい。

20

【0212】

様々な態様では、本発明の実施形態は、胃腸管の感染を引き起こし得る生物の成分を含む組成物に関する（よって、生物は、病原体と特徴付けることができる）。しかし、いくつかの場合において病原性である生物は、常に疾患を引き起こすわけではない。ほとんどの動物には、宿主動物と相利共生又は片利共生の関係で通常存在する細菌のような他の生物がある程度定着する。よって、通常無害の細菌の多くの種は、健常な動物において見出され、特定の器官及び組織の表面に通常局在化する。しばしば、これらの細菌は、体の正常な機能を助ける。例えば、ヒトにおいては、相利共生大腸菌細菌が腸で見出され、こ

30

【0213】

大腸菌のような通常無害の細菌は、健常な対象において感染を引き起こすことができ、その結果は、軽度から死に至る重度の感染までの範囲である。細菌のような生物が病原性である（すなわち感染を引き起こす）か否かは、特定の宿主細胞、組織若しくは器官への侵入経路及び接近；細菌の固有の毒性；潜在的感染部位に存在する細菌の量；又は宿主動物の健康のような因子にある程度依存する。よって、通常無害の生物は、感染にとって好ましい条件が与えられると病原性になることができ、最も毒性が高い生物でさえ、感染を引き起こす特定の状況を必要とすることがある。よって、通常フローラのメンバーである生物は、内因性のフローラにおいてそれらの正常な環境役割を超えたときに病原体になり得る。例えば、内因性の種は、解剖学的に近い領域におけるそれらの環境適所の外側で、例えば隣接拡散により感染を引き起こすことができる。これが発生する場合、そして本発明の関係において、これらの通常は無害の内因性生物は、病原性であるとみなされる。

40

【0214】

細菌種、ウイルス、寄生虫及び原虫のような特定の生物は、それ以外では健常な対象のGITの特定の領域において感染を引き起こすことが知られている。GITの特定の領域において一般的に感染を引き起こす生物の例を、以下に列挙する。これらの例は限定することを意図せず、当業者は、例えば以下の出版物：Manual of Clinical Microbiology 8th Edition, Patrick Murray, Ed., 2003, ASM Press American Society for Microbiology, Washington DC, USA; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of

50

f Infectious Diseases 5th Edition, G. L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, Eds., 2000, Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, USA (これらは全て本明細書に参照により組み込まれている) により示されるように、例えば具体的な患者集団についての知見に基づいて、健常な成体の G I T の様々な領域において感染を引き起こすか又は一般的に感染を引き起こす感染性又は病原性生物を容易に認識及び同定できることが理解される。

【0215】

口腔の感染は、以下の細菌種：プレボテラ・メラニノゲニカス、嫌気性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、アクチノミセス種、ペプトストレプトコッカス種若しくはバクテロイデス種又は他の口腔嫌気性菌；或いはウイルス病原体：単純ヘルペス、コクサッキーウイルス又はエプスタイン・バーにより一般的に引き起こされる。

10

【0216】

食道の感染は、以下の細菌種：アクチノミセス種、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・ツベルクロシス若しくはストレプトコッカス種；又はウイルス病原体：サイトメガロウイルス、単純ヘルペス若しくは水痘帯状疱疹により一般的に引き起こされる。

【0217】

胃の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス若しくはヘリコバクター・ピロリ；又はウイルス病原体：サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、エプスタイン・バー、ロタウイルス、ノロウイルス若しくはアデノウイルスにより一般的に引き起こされる。

20

【0218】

小腸の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ若しくはシゲラ・フレキシネリ；又はウイルス病原体：アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

【0219】

結腸／直腸の感染は、以下の細菌種：大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ若しくはシゲラ・フレキシネリ；又はウイルス病原体：アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス若しくはサイトメガロウイルスにより一般的に引き起こされる。

30

【0220】

肛門の感染は、以下の細菌種：ストレプトコッカス・ピオゲネス、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種、シュールドモナス・エルギノサ若しくはトレポネマ・パリダム；又はウイルス病原体：単純ヘルペスにより一般的に引き起こされる。

【0221】

細菌のような生物は、取扱上、同様の株のコレクション（これは、通常、同定可能な生理的であるが通常形態学的でない違いを有する共通の祖先を有すると推定される群のことをいい、これは、細菌の表面抗原に対する血清学的技術を用いて同定できる）としてしばしば分類される。よって、各細菌種（例えば大腸菌）は、多数の株（又は血清型）を有し、これらは、感染を引き起こすそれらの能力が異なるか又は具体的な器官／部位において感染を引き起こすそれらの能力が異なることがある。毒素原性大腸菌（E T E C）、腸管病原性大腸菌（E P E C）、腸管出血性大腸菌（E H E C）、シガトキシン産生大腸菌（S T E C）、腸管凝集性大腸菌（E A E C）、腸管組織侵入性大腸菌（E I E C）及び散在付着性大腸菌（D A E C）を含む大腸菌のある株は、胃腸感染／下痢を引き起こす可能性がより高い。本発明に従って、大腸菌の E T E C、E P E C、E H E C、S T E C、E

40

50

A E C、E I E C又はD A E C株の1又は2以上（すなわち結腸感染を引き起こす株）を、I B Dを処置する製剤のために選択してよい。

【0222】

同様に、特定のウイルス、寄生虫又は原虫の多くのサブタイプが存在でき、これらは、具体的な集団における疾患と関連し、よって、本発明における使用のために適用できる。

【0223】

本発明の組成物は、G I Tの特定の領域において病原性である生物の抗原を含む。組成物は、生物全体、細胞全体若しくはビリオン全体の成分を含んでよい、或いは細胞壁若しくは細胞膜抽出物のような生物の抽出物又は調製物、又は外毒素を含んでよい。組成物は、これらの生物からの1又は2以上の単離抗原も含んでよい。病原性生物は、商業的に入手可能であるか（例えばAmerican Type Culture Collection、Manassas、VA、USAから）又は感染を有する対象からの臨床単離株であってよい。

【0224】

病原体に由来する本発明の組成物は、単独又は他の化合物（例えば核酸分子、小分子、ペプチド又はペプチドアナログ）と組み合わせて、リボソーム、アジュバント又は任意の薬学的に許容される担体の存在下で、哺乳動物、例えばヒトへの投与に適する形態で提供できる。本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される担体」又は「賦形剤」は、生理的に適合する任意のそして全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤などを含む。担体は、皮下、皮内、静脈内、非経口、腹腔内、筋内、舌下、吸入、腫瘍内又は経口投与を含む投与の任意の適当な形態のために適切であり得る。薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液又は分散液及び滅菌注射用溶液若しくは分散液の即時調製のための滅菌粉末を含む。薬学的に活性な物質のためにこのような媒体及び因子を用いることは、当該技術において公知である。いずれかの従来の媒体又は因子が活性化化合物（すなわち本発明の特定の細菌、細菌抗原又はその組成物）と適合しないことを除いて、本発明の医薬組成物におけるその使用が構想される。追加の活性化化合物も組成物に組み込むことができる。

【0225】

製剤を作るための当該技術において公知の方法は、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」(20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Mack Publishing Company, Easton, PAで見出される。非経口投与のための製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水若しくは生理食塩水、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物起源の油又は水素添加ナフタレンを含有してよい。生体適合性で生分解性のラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマー又はポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーを用いて、化合物の放出を制御してよい。他の潜在的に有用な非経口送達系は、エチレンー酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入システム及びリボソームを含む。吸入のための製剤は、賦形剤、例えばラクトースを含有してよい、又は例えばポリオキシエチレンー9-ラウリルエーテル、グリココール酸塩及びデオキシコール酸塩を含有する水溶液であってよい、又は点鼻剤の形態若しくはゲルとして投与するための油状溶液であってよい。治療用又は予防用組成物のために、製剤は、I B Dの進行を停止又は遅くするために効果的な量で個体に投与してよい。

【0226】

本発明による病原性の種又はその抗原の「有効量」は、治療有効量又は予防有効量を含む。「治療有効量」は、投与量及び必要な期間にて、I B Dの症状の低減又は排除のような所望の治療結果を達成するために効果的な量のことをいう。病原性の種又はその抗原（複数可）の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別及び体重、並びに個体において所望の応答を誘発する化合物の能力のような因子により変動し得る。投薬レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調整してよい。治療有効量は、病原性の種又はその抗原の任意の毒性又は有害な影響よりも、治療による有益な効果が勝るものであってもよい。「予防有効量」は、投与量及び必要な期間にて、I B Dの防止のような所望の予防結果を達成するために効果的な量のことをいう。典型的に、予防用量は、I B Dのより早期のステー

ジの前又は該ステージにて対象において用いるので、予防有効量は、治療有効量未満であり得る。

【0227】

皮下又は皮内注射による投与のために、1又は2以上の病原性細菌種の治療又は予防有効量の例示的範囲は、1mlあたり約100万～1000億の生物であってよい、又は1mlあたり1億～70億の生物であってよい、又は1mlあたり5億～60億の生物であってよい、又は1mlあたり10億～50億の生物であってよい、又は1mlあたり20億～40億の生物又はこれらの範囲内の任意の整数であってよい。1mlあたりの細菌の合計濃度は、1mlあたり100万～1000億の生物の範囲であってよい、又は1mlあたり5000万～70億の生物であってよい、又は1mlあたり1億～60億の生物であってよい、又は1mlあたり5億～50億の生物であってよい、又は1mlあたり10億～40億の生物又はこれらの範囲内の任意の整数であってよい。病原性細菌種の抗原の治療又は予防有効量についての範囲は、0.1nM～0.1M、0.1nM～0.05M、0.05nM～15μM又は0.01nM～10μMの任意の整数であってよい。

10

【0228】

投薬濃度及び範囲は、軽減される状態の重症度により変動するか、又は対象の免疫応答により変動してよいことが注目される。一般的に、ゴールは、適当な免疫応答を達成することである。皮下又は皮内感染による投与のために、免疫応答の程度を、例えば注射部位での遅延局所的免疫皮膚反応のサイズにより決定してよい（例えば0.25インチから4インチまでの直径）。適当な免疫応答を達成するために必要な用量は、個体（及びそれらの免疫系）及び所望の応答に依存して変動してよい。標準化した投与量も用いてよい。

20

【0229】

皮下又は皮内投与の関係において、ゴールが、細菌組成物を用いて2インチの局所的皮膚反応を達成することであるならば、全用量は、例えば、200万の細菌（例えば1mlあたり20億の生物の濃度のワクチン0.001ml）から200億を超える細菌（例えば1mlあたり200億の生物の濃度のワクチン1ml）までの範囲であってよい。組成物中の個別の細菌種又はその抗原の濃度も考慮してよい。例えば、ある具体的な病原性細菌種の濃度、その種の細胞サイズ又はその抗原量が、ワクチン中の他の病原性細菌種に対してかなりより高いならば、個体の局所的免疫皮膚応答は、この特定の細菌種に対するその応答による可能性がある。いくつかの実施形態では、個体の免疫系は、例えば具体的な種による感染への曝露の過去の履歴に応じて、組成物中のある細菌種に対して、別のものより強く応答することがあるので、投与量又は組成物は、その個体に従って調整できる。

30

【0230】

任意の具体的な対象について、処置のタイミング及び用量は、個別の必要性及び組成物を投与するか又は投与を監督する人の専門的な判断に従って、経時的に調整してよい（例えばタイミングは、毎日、1日おき、毎週、毎月であってよい）。例えば、皮下又は皮内投与の関係において、組成物は、隔日で投与してよい。およそ0.05mlの初期用量を皮下で投与し、その後、注射部位にて適当な皮膚反応（例えば注射部位にて目視可能な発赤の1インチ～2インチの直径の遅延反応）が達成されるまで隔日で0.01～0.02ml増加してよい。この適当な免疫反応が一旦達成されると、この投与は、維持用量として継続される。維持用量は、時々調整して、注射部位にて所望の目視可能な皮膚反応（炎症）を達成してよい。投与は、例えば少なくとも2週間、2ヶ月、6ヶ月、1、2、3、4又は5年以上の投薬持続期間にわたってよい。

40

【0231】

いくつかの実施形態では、本発明は、非腸管経路により1又は2以上の上皮組織に投与される抗原性組成物を含んでよい。例えば、皮内又は皮下注射により皮膚に；吸入により肺上皮に。よって、いくつかの実施形態では、本発明の抗原性組成物は、上皮組織のような非腸管組織において免疫応答を引き起こすように投与される。いくつかの実施形態では、1又は2以上の非腸管投与経路を、腫瘍内、筋内又は静脈内投与のような1又は2以上

50

のさらなる投与経路と組み合わせでよい。

【0232】

本発明の様々な態様では、患者に投与される抗原性組成物は、抗原性サイン、すなわち抗原性組成物が、適応免疫応答のような具体的な病原体について特異的である免疫応答を誘発できるほど十分に特異的である抗原又はエピトープの組み合わせを有することを特徴としてよい。

【0233】

本発明の組成物中の活性化合物（例えば細菌種、ウイルス、原虫若しくは蠕虫又はその抗原）の量は、個体の疾患状態、年齢、性別及び体重のような因子により変動してよい。投薬レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調整してよい。例えば、単一ボーラスを投与してよいか、いくつかの分割用量を経時的に投与してよいか、又は治療状況の緊急性により示されるとおりに比例して用量を低減若しくは増加してよい。容易な投与及び投与量の均一性のために、単位剤形の新経口組成物を処方することが有利であることがある。

【0234】

抗原性製剤（ワクチンと同じ）の場合、本発明の化合物の免疫学的有効量を、単独又は他の化合物、免疫学的アジュバントと組み合わせで提供できる。化合物は、ウシ血清アルブミン又はキーホールリンペットヘモシアニンのような担体分子に連結させて、免疫原性を亢進させてもよい。抗原性組成物（「ワクチン」）は、所望の免疫応答を誘発する物質を含む組成物である。抗原性組成物は、免疫系の記憶B、T細胞、好中球、単球又はマクロファージを選択、活性化又は増殖させて、例えばIBDの症状を低減又は排除してよい。いくつかの実施形態では、本発明の特定の病原性微生物、ウイルス、ウイルス抗原、細菌、細菌抗原又はそれらの組成物は、いずれの他の因子の非存在下で所望の免疫応答を誘発でき、よって、抗原性組成物とみなすことができる。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、非特異的様式で作用して、特定の抗原又は抗原の群に対する免疫応答を増加させ、任意の所定のワクチン用量における抗原の量の低減又は所望の免疫応答を生じるために必要な投薬の頻度の低減を可能にする因子である、アジュバントのような適切な担体を含む。細菌抗原性組成物は、細菌と通常関連する抗原決定基に対する免疫応答を誘導できる生存又は死滅細菌を含んでよい。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、毒性がより低い（弱毒化された）株である生存細菌を含んでよく、よって、あまり重度でない感染を引き起こす。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、ウイルスと通常関連する抗原決定基に対する免疫応答を誘導できる生存、弱毒化又は死滅ウイルスを含んでよい。

【0235】

注射による投与のために死滅生物を含む抗原性組成物は、次のようにして作製することができる。生物を適切な培地で増殖させ、生理的塩溶液で洗浄してよい。生物を、次いで、遠心分離し、生理食塩水溶液に再懸濁し、熱で死滅させてよい。懸濁液を、直接的な顕微鏡計数により標準化し、必要量を混合し、適当な容器に貯蔵してよく、これは、承認された様式で安全性、貯蔵寿命、及び滅菌性について試験してよい。生物及び／又はその抗原に加えて、ヒトへの投与に適切な死滅調製物は、フェノール防腐剤（例えば0.4%）及び／又は塩化ナトリウム（例えば0.9%程度）を含んでよい。組成物は、微量のブレインハートインフュージョン（ウシ）、ペプトン、酵母エキス、寒天、ヒツジ血液、デキストロース、リン酸ナトリウム及び／又は他の培地成分も含んでよい。

【0236】

いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、吸入のためのエアロソルとして用いてよい。

【0237】

一般的に、本発明の組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく用いられるはずである。本発明の化合物の毒性は、標準的な技術、例えば細胞培養又は実験動物において試験し、治療インデックス、すなわちLD50（集団の50%にとって致死的な用量）とLD100（集団の100%にとって致死的な用量）との比率を決定することにより決定でき

る。

【0238】

いくつかの実施形態では、GITの具体的な領域の内因性フローラのメンバーである菌を用いて、本発明の抗原性組成物を処方してよい。表1の行は、いくつかの細菌種を、各種が内因性フローラの一部を形成し得る生物学的領域と一緒に列挙する。例えば、アビオトロフィア種 (*Abiotrophia* spp.) は、典型的に、口の内因性フローラのメンバーである。

【0239】

【表 3】

表1:ヒトの細菌正常フローラ(内因性の細菌ヒト病原体)

細菌種	口	胃	十二指腸/空腸	回腸	結腸
CFL /mL	10 ⁵	10 ²	10 ⁵	10 ⁸	10 ¹¹
アビオトロフィア種	+				
アコレプラズマ・レイドラウィイ(Acholeplasma laidlawii)	+				
アシダミノコッカス・ファーマンタンス(Acidaminococcus fermentans)	+		+	+	+
アシネトバクター種(Acinetobacter spp.)	+		+	+	+
アクチノバチルス種(Actinobacillus spp.)	+				
アクチノバクルム種(Actinobaculum spp.)	+		+	+	+
アクチノミセス種	+		+	+	+
アエロモナス種(Aeromonas spp.)			+	+	+
アナエロラブダス・フルコサス(Anaerorhabdus furcosus)				+	+
アナエロコッカス・ヒドロゲナリス(Anaerococcus hydrogenalis)				+	+
アナエロコッカス・ラクトリチカス(Anaerococcus lactolyticus)				+	+
アナエロコッカス・プレボティイ(Anaerococcus prevotii)				+	+
アトポビウム種(Atopobium spp.)	+		+	+	+
バチルス種				+	+
バクテロイデス・カッカエ(Bacteroides caccae)				+	+
バクテロイデス・ディスタソニス(Bacteroides distasonis)				+	+

10

20

30

40

バクテロイデス・エゲル ティイ (<i>Bacteroides</i> <i>eggerthii</i>)				+	+
バクテロイデス・フラギ リス				+	+
バクテロイデス・メルデ (<i>Bacteroides merdae</i>)				+	+
バクテロイデス・オバタ ス(<i>Bacteroides ovatus</i>)				+	+
バクテロイデス・スプラ ンキニカス(<i>Bacteroides</i> <i>splanchnicus</i>)				+	+
バクテロイデス・テタイ オタオミクロン				+	+
バクテロイデス・ブルガ タス				+	+
ビフィドバクテリウム・ アドレセンティス (<i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i>)			+	+	+
ビフィドバクテリウム・ ビフィダム (<i>Bifidobacterium bifidum</i>)			+	+	+
ビフィドバクテリウム・ ブレベ(<i>Bifidobacterium</i> <i>breve</i>)			+	+	+
ビフィドバクテリウム・ カテヌラタム (<i>Bifidobacterium</i> <i>catenulatum</i>)			+	+	+
ビフィドバクテリウム・ デンティウム (<i>Bifidobacterium dentium</i>)	+		+	+	+
ビフィドバクテリウム・ ロンガム(<i>Bifidobacterium</i> <i>longum</i>)			+	+	+
ビロフィラ・ワヅウオー ティア(<i>Bilophila</i> <i>wadsworthia</i>)	+		+	+	+
ブルクホルデリア・セパ シア(<i>Burkholderia cepacia</i>)			+	+	+
ブチリビブリオ・フィブ リソルベンス(<i>Butyrivibrio</i> <i>fibrisolvens</i>)			+	+	+

10

20

30

40

カンピロバクター・コンシサス(Campylobacter concisus)			+	+	+
カンピロバクター・カーブス(Campylobacter curvus)			+	+	+
カンピロバクター・グラシリス(Campylobacter gracilis)			+	+	+
カンピロバクター・ジェジュニ			+	+	+
カンピロバクター・レクタス(Campylobacter rectus)			+	+	+
カンピロバクター・ショウエ(Campylobacter showae)	+		+	+	+
カンピロバクター・スプトルム	+				
キャプノサイトファーガ・グラニューロサム (Capnocytophaga granulorum)	+				
キャプノサイトファーガ・ジンジバリス (Capnocytophaga gingivalis)	+				
カンピロバクター・ヘモリチカ(Campylobacter haemolytica)	+				
キャプノサイトファーガ・オクラッシー (Capnocytophaga ochracea)	+		+	+	+
キャプノサイトファーガ・スプチゲナ (Capnocytophaga sputigena)	+				
カルジオバクテリウム・ホミニス(Cardio bacterium hominis)	+				
セデッシー種(Cedecea spp)					+
センチペダ・ペリオドンティイ(Centipeda periodontii)	+				
シトロバクター・フロインディイ(Citrobacter freundii)			+	+	+

10

20

30

40

シトロバクター・コセリ (Citrobacter koseri)			+	+	+
クロストリジウム種			+	+	+
コリネバクテリウム・ア コレンス(Corynebacterium accolens)	+				
コリネバクテリウム・ア ファーメンタンス (Corynebacterium afermentans)	+				
デサルフォモナス・ピグ ラ(Desulfomonas pigra)			+	+	+
ディスゴノモナス種 (Dysgonomonas spp.)			+	+	+
エキネラ・コロデンス (Eikenella corrodens)	+		+	+	+
エンテロバクター・アエ ロゲネス(Enterobacter aerogenes)			+	+	+
エンテロバクター・クロ アカ(Enterobacter cloacae)			+	+	+
エンテロバクター・ゲル ゴビエ(Enterobacter gergoviae)			+	+	+
エンテロバクター・サカ ザキ(Enterobacter sakazakii)			+	+	+
エンテロバクター・テイ ロレ(Enterobacter taylorae)			+	+	+
エンテロコッカス種			+	+	+
大腸菌			+	+	+
エシェリキア・ファーガ ソニイ(Escherichia fergusonii)			+	+	+
エシェリキア・ハーマニ イ(Escherichia hermannii)			+	+	+
エシェリキア・ブルネリ ス(Escherichia vulneris)			+	+	+
ユーバクテリウム種 (Eubacterium spp.)	+		+	+	+
エウイングセラ・アメリカ ナ(Ewingella americana)	+				
フィネゴルディア・マグ ナス(Finegoldia magnus)			+	+	+

10

20

30

40

フソバクテリウム・アロシス(<i>Fusobacterium alocis</i>)	+				
フソバクテリウム・ゴニディアフォルマンズ(<i>Fusobacterium gonidiaformans</i>)			+	+	+
フソバクテリウム・モルチフェラム(<i>Fusobacterium mortiferum</i>)			+	+	+
フソバクテリウム・ナビフォルメ(<i>Fusobacterium naviforme</i>)			+	+	+
フソバクテリウム・ネクロフォラム(<i>Fusobacterium necrophorum</i>)	+		+	+	+
フソバクテリウム・ヌクレアタム	+				
フソバクテリウム・スルシ(<i>Fusobacterium sulci</i>)	+				
フソバクテリウム・ルシイ(<i>Fusobacterium russii</i>)			+	+	+
フソバクテリウム・バリウム(<i>Fusobacterium varium</i>)			+	+	+
ガードネレラ・バギナリス(<i>Gardnerella vaginalis</i>)			+	+	+
ゲメラ・ヘモリサンス(<i>Gemella haemolysans</i>)	+				
ゲメラ・モービロラム(<i>Gemella morbillorum</i>)	+		+	+	+
グロビカタラ種(<i>Globicatella</i> spp.)	+				+
グラニューリカタラ種(<i>Granulicatella</i> spp.)	+				
ヘモフィルス種	+				
ハフニア・アルベイ(<i>Hafnia alvei</i>)			+	+	+
ヘルココッカス・クンジイ(<i>Helcococcus kunzii</i>)					
ヘリコバクター種			+	+	+
キングセラ種(<i>Kingella</i> spp.)	+				
クレブシエラ種	+		+	+	+

10

20

30

40

ラクトバチルス・アシド フィラス(<i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i>)	+	+	+	+	+
ラクトバチルス・ブレベ (<i>Lactobacillus breve</i>)	+				
ラクトバチルス・カゼイ	+				
ラクトバチルス・ファー メンタム(<i>Lactobacillus</i> <i>fermentum</i>)	+	+	+	+	+
ラクトバチルス・ロイテ リ(<i>Lactobacillus reuteri</i>)		+	+	+	+
ラクトバチルス・サリバ リウス(<i>Lactobacillus</i> <i>salivarius</i>)	+	+	+	+	+
レクレルシア・アデカル ボキシラタ(<i>Leclercia</i> <i>adecarboxylata</i>)			+	+	+
レミノレラ種(<i>Leminorella</i> <i>spp.</i>)			+	+	+
レプトトリキア・バッカ リス(<i>Leptotrichia buccalis</i>)	+				
メガスフェラ・エルスデ ニイ(<i>Megasphaera elsdenii</i>)			+	+	+
マイクロコッカス・ルテウ ス(<i>Micrococcus luteus</i>)	+				
マイクロコッカス・リレ (<i>Micrococcus lylae</i>)	+				
マイクロモナス・ミクロス (<i>Micromonas micros</i>)	+				
ミツオケラ・マルチアシ ダス(<i>Mitsuokella</i> <i>multiacidus</i>)			+	+	+
モビルンカス・クリシイ (<i>Mobiluncus curisii</i>)			+	+	+
モビルンカス・ムリエリ ス(<i>Mobiluncus mulieris</i>)			+	+	+
メレレラ・ウィスコンセ ンシス(<i>Moellerella</i> <i>wisconsensis</i>)			+	+	+
モラクセラ・カタラリス	+				
他のモラクセラ種	+				
モルガネラ・モルガニイ (<i>Morganella morganii</i>)			+	+	+

10

20

30

40

マイコプラズマ・バッカ レ(Mycoplasma buccale)	+				
マイコプラズマ・ファー メンタンス(Mycoplasma fermentans)	+				
マイコプラズマ・ホミニ ス(Mycoplasma hominis)	+				
マイコプラズマ・リポフ ィラム(Mycoplasma lipophilum)	+				
マイコプラズマ・オラー レ(Mycoplasma orale)	+				
マイコプラズマ・ニュー モニエ	+				
マイコプラズマ・サリバ リウム(Mycoplasma salivarium)	+				
パンテア・アグロメラ ンズ(Pantoea agglomerans)			+	+	+
パスツレラ・マルトシダ (Pasteurella multocida)	+				
ペディオコッカス種	+				+
ペプトニフィラス・アサ ッカロリティカス (Peptoniphilus asaccharolyticus)			+	+	+
ペプトストレプトコッカ ス・アナエロバス (Peptostreptococcus anaerobus)	+		+	+	+
ペプトストレプトコッカ ス・プロダクタス (Peptostreptococcus productus)			+	+	+
ポルフィロモナス・アサ ッカロリティカ (Porphyromonas asaccharolytica)	+		+	+	+
ポルフィロモナス・カト ニエ(Porphyromonas catoniae)	+		+		
ポルフィロモナス・エン ドドンタリス (Porphyromonas endodontalis)	+		+		

10

20

30

40

ポルフィロモナス・ジン ジバリス(<i>Porphyromonas</i> <i>gingivalis</i>)	+		+		
プレボテラ・バッカエ (<i>Prevotella buccae</i>)	+		+		
プレボテラ・バッカリス (<i>Prevotella buccalis</i>)	+		+		
プレボテラ・コルポリス (<i>Prevotella corporis</i>)	+		+		
プレボテラ・デンタリス (<i>Prevotella dentalis</i>)	+		+		
プレボテラ・デンティコ ラ(<i>Prevotella denticola</i>)	+		+		
プレボテラ・エノエカ (<i>Prevotella enoecca</i>)	+		+		
プレボテラ・ヘパリノリ チカ(<i>Prevotella</i> <i>heparinolytica</i>)	+		+		
プレボテラ・インターメ ディア(<i>Prevotella</i> <i>intermedia</i>)	+		+		
プレボテラ・レシェイ (<i>Prevotella loescheii</i>)	+		+		
プレボテラ・メラニノゲ ニカ	+		+		
プレボテラ・ニグレセン ス(<i>Prevotella nigrescens</i>)	+		+		
プレボテラ・オラリス (<i>Prevotella oralis</i>)	+		+		
プレボテラ・オリス (<i>Prevotella oris</i>)	+		+		
プレボテラ・オーロラム (<i>Prevotella oulorum</i>)	+		+		
プレボテラ・タンネレ (<i>Prevotella tanneriae</i>)	+		+		
プレボテラ・ベロラリス (<i>Prevotella veroralis</i>)	+		+		
プレボテラ・ズーグレオ フォルマンズ(<i>Prevotella</i> <i>zoogoleoformans</i>)	+		+		
プロピオニバクテリウム ・プロピオニカム (<i>Propionibacterium</i> <i>propionicum</i>)	+				
プロテウス・ミラビリス				+	+

10

20

30

40

プロテウス・ペンネリ (<i>Proteus penneri</i>)				+	+
プロテウス・ブルガリス (<i>Proteus vulgaris</i>)				+	+
プロビデンス・レット ゲリ (<i>Providencia rettgeri</i>)				+	+
プロビデンス・スチュ アルティイ (<i>Providencia stuartii</i>)			+	+	+
シュードモナス・エルギ ノサ			+	+	+
レトルタモナス・インテ スティナリス (<i>Retortamonas intestinalis</i>)			+	+	+
ロチア・デントカリオー サ (<i>Rothia dentocariosa</i>)	+				
ロチア・ムシラギノーサ (<i>Rothia mucilaginoso</i>)	+				
ルミノコッカス・プロダ クタス (<i>Ruminococcus productus</i>)			+	+	+
セレノモナス種 (<i>Selenomonas spp.</i>)	+				
セラチア・リケファシエ ンス (<i>Serratia liquefaciens</i>)				+	+
セラチア・マルセセンス				+	+
セラチア・オドリフェラ (<i>Serratia odorifera</i>)				+	+
スタフィロコッカス・ア ウレウス	+				
スタフィロコッカス・エ ピデルミディス (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	+				
ストレプトコッカス・ア ガラクチア			+	+	+
ストレプトコッカス・ア ンギノサス (<i>Streptococcus anginosus</i>)	+		+	+	+
ストレプトコッカス・ボ ビス (<i>Streptococcus bovis</i>)			+	+	+
ストレプトコッカス・コ ンステラタス (<i>Streptococcus constellatus</i>)	+		+	+	+

10

20

30

40

ストレプトコッカス・クリセチ(<i>Streptococcus criceti</i>)	+				
ストレプトコッカス・クリスタ(<i>Streptococcus crista</i>)	+				
ストレプトコッカス・エキシミリス(<i>Streptococcus equisimilis</i>)	+				
ストレプトコッカス・ゴルドニイ(<i>Streptococcus gordonii</i>)	+				
ストレプトコッカス・インターメディウス(<i>Streptococcus intermedius</i>)	+			+	+
ストレプトコッカス・ミチス(<i>Streptococcus mitis</i>)	+	+			
ストレプトコッカス・ミュータンス	+				
ストレプトコッカス・オラリス(<i>Streptococcus oralis</i>)	+				
ストレプトコッカス・パラサンギス(<i>Streptococcus parasanguis</i>)	+				
ストレプトコッカス・ピオゲネス	+	+			
ストレプトコッカス・サリバリウス	+	+			
ストレプトコッカス・サンギス	+	+			
ストレプトコッカス・ソブリナス(<i>Streptococcus sobrinus</i>)	+				
ストレプトコッカス・ベスチブラリス(<i>Streptococcus vestibularis</i>)	+				
C+G群連鎖球菌	+				+
サクシニビブリオ・デキストリノソルベンス(<i>Succinivibrio dextrinosolvens</i>)			+	+	+
ステレラ種(<i>Sutterella</i> spp.)	+			+	+

10

20

30

40

ストネラ・インドロゲネス(<i>Suttonella indologenes</i>)	+				
ティシエレラ・プラエクタ(<i>Tissierella praeacuta</i>)			+	+	+
トレポネマ・デンティコラ(<i>Treponema denticola</i>)	+				
トレポネマ・マルトフィラム(<i>Treponema maltophilum</i>)	+				
トレポネマ・ソクランスキイ(<i>Treponema socranskii</i>)	+				
トレポネマ・ビンセンティイ(<i>Treponema vincentii</i>)	+				
ユレアプラズマ・ユレアリティカム(<i>Ureaplasma urealyticum</i>)	+				
ベイロネラ種(<i>Veillonella spp.</i>)	+		+	+	+

10

20

【0240】

細菌のような内因性微生物フローラは、隣接拡散又は菌血症的拡散のいずれかにより病変形成のために組織に近づく。好ましい条件下で、全ての内因性生物は病原性になることができ、局所的に侵入し、近接組織及び器官へ隣接拡散により拡散される。皮膚、口及び結腸の内因性細菌フローラは、菌血症的拡散にも適すると理解されている種である。具体的な内因性フローラドメインのメンバーである細菌は、よって、これらの細菌が拡散し得る組織又は器官において感染を引き起こすことがある。よって、本発明の一態様は、内因性細菌が拡散して感染を引き起こし得るGITの領域に局在化した症状を有するIBDを処置するための内因性微生物病原体の使用を含む。表2の列は、内因性フローラのドメインを列挙する。表2の行は、IBDがある可能性があるGITの領域を列挙する。よって、本発明の一態様は、病原体が拡散して感染を引き起こし得るGITの領域にあるIBDを処置するための、抗原性組成物を処方するための内因性微生物病原体の使用又は病原体を有する現存する製剤の選択を含む。よって、代替の実施形態では、表2の第1列に列挙する領域で症状を示すIBDを、表2の第1行に列挙され、適当な行におけるX又はチェックマークで示される1又は2以上の内因性フローラドメインの内因性フローラのメンバーである微生物病原体に特異的である抗原決定基を含む抗原性組成物で処置してよい。

30

【0241】

【表 4】

表2:内因性フローラの組織/器官病原性

組織/器官部位	口	胃	十二指腸 /空腸	回腸	結腸
口腔	x				
扁桃腺	x				
上咽頭/副鼻腔	x				
食道		x			
胃		x			
小腸			x	x	
結腸/直腸					x
肛門					x

10

【0242】

表1及び2の組み合わせた情報に従って、表2の1列目に示したGITの具体的な領域で顕れるIBDは、表1の対応する細菌種の抗原決定基を含む抗原性組成物で処置できるので、表2の列見出しは、事実上、表1の細菌種で置き換えられる。

20

【0243】

いくつかの実施形態では、本発明で用いるための病原体は、外因性細菌病原体であってよい。表3において関連する生物とともに列挙されるGITの領域にあるIBDを処置するための使用のために、例えば、表3に列挙する生物を、抗原性組成物を処方するための微生物病原体として用いてよい。いくつかの実施形態では、特定の組織又は器官を標的にする内因性及び外因性の両方の細菌種の抗原決定基を組み合わせて用いてよい。例えば、クロストリジウム・ディフィシルに由来するか又はそれに特異的な抗原性組成物を用いて、結腸にあるIBDを処置してよい。

30

【0244】

【表 5】

表3 外因性細菌ヒト病原体及びGITにおけるそれらの感染部位

細菌種	GITの領域
アエロバクター種	小腸、結腸
バチルス・アントラシス	口腔、小腸、結腸、血液系
バチルス・セレウス	結腸
他のバチルス種	結腸、胃、小腸
ブルセラ種	小腸、結腸
カンピロバクター・コリ	小腸、結腸
カンピロバクター・ジェジュニ	結腸
カンピロバクター・スプトルム	小腸、結腸
クロストリジウム・ビフェルメンタス	小腸、結腸、胃
クロストリジウム・ボツリナム	結腸、小腸
クロストリジウム・ディフィシル	結腸
クロストリジウム・インドリス	小腸、結腸、胃
クロストリジウム・マンゲノリイ	小腸、結腸、胃
クロストリジウム・パーフリンジェンス	小腸、結腸、胃
クロストリジウム・ソルデライ	小腸、結腸、胃
クロストリジウム・スポロゲネス	小腸、結腸、胃
クロストリジウム・サブテルミナーレ	小腸、結腸、胃
エドワルシエラ・タルダ	小腸、結腸
フランシセラ・ツラレンシス	小腸
ヘリコバクター・ピロリ	胃
レプトスピローシス種	口腔
リステリア・モノシトゲネス	小腸、結腸
マイコバクテリウム・ボビス	結腸、小腸
マイコバクテリウム・ツベルクローシス	小腸、結腸
ペディオコッカス種	結腸
プレシオモナス・シゲロイデス	小腸、結腸
リケッチア・リケッチイ	小腸

10

20

30

40

50

サルモネラ種	胃、小腸、結腸
シゲラ・ボイディイ	結腸
シゲラ・ジセンテリエ	結腸
シゲラ・フレキシネリ	結腸
シゲラ・ソンネイ	結腸
他のスピリラム種	結腸
ストレプトコッカス・ズーエ	小腸
ピデミカス	
トレポネマ・パリダム	口腔、肛門
トロフェリマ・ウィップレイ	小腸、結腸
ビブリオ・コレラ	結腸、小腸
ビブリオ・フルビアリス	小腸、結腸
ビブリオ・フルニッシイ	小腸、結腸
ビブリオ・ホリセ	小腸、結腸
ビブリオ・パラヘモリチカス	結腸、小腸
エルシニア・エンテロコリチカ	小腸、結腸
エルシニア・シュードツベル	小腸、結腸
クローシス	

10

20

【0245】

いくつかの実施形態では、本発明で用いるための病原体は、ウイルス病原体であってよい。表4は、ウイルス病原体の例示的なリストを、各ウイルス種が病原体であると報告されている組織及び器官の部位と一緒に示す。よって、本発明の一態様は、表4におけるウイルスの名称の横に同定されるGITの領域にあるIBDを処置するために、指名されたウイルスに特異的な免疫原性組成物を用いることを含む。

【0246】

【表 6】

表4 ウイルスヒト病原体及びそれらの感染部位

ウイルス	G I Tの領域
単純ヘルペスウイルス(1及び2)	直腸、肛門
サイトメガロウイルス	小腸、結腸/直腸
エプスタイン・バーウイルス	口腔
アデノウイルス	口腔、小腸、結腸
ヒトパピローマウイルス	肛門、口腔
オルトレオウイルス	小腸、結腸、口腔
コルチウイルス	口腔
ロタウイルス	小腸、結腸
アルファウイルス	小腸、結腸、
コロナウイルス	口腔、小腸、結腸
トロウイルス	小腸、結腸
パラインフルエンザウイルス	口腔
呼吸器合胞体ウイルス	口腔
ヒトメタニューモウイルス	口腔、小腸、結腸
水疱性口内炎ウイルス	口腔、小腸、結腸
狂犬病ウイルス	口腔
インフルエンザウイルス	口腔
ハンタウイルス	口腔
マチュポウイルス	小腸、結腸
フニンウイルス	小腸、結腸
ポリオウイルス	小腸、結腸
コクサッキーウイルス	小腸、結腸
エコーウイルス	口腔、小腸、結腸
A型肝炎ウイルス	小腸、結腸
ライノウイルス	口腔
ノロウイルス及び他のカリシウイルス	小腸、結腸
アストロウイルス	小腸、結腸
ピコビルナウイルス	小腸、結腸
E型肝炎ウイルス	小腸、結腸

【0247】

表1～4までの累積情報は、本発明の抗原性組成物の製剤において用い得る病原体の網羅的な同定を、これらの生物が病原性であるG I Tの領域の同定と一緒に示すので、本発明の抗原性製剤で処置できるI B DがあるG I Tの領域を同定する。

【0248】

いくつかの実施形態では、本発明の抗原性組成物で用いるために選択される病原体は、処置されるI B DがあるG I Tの領域における急性感染の一般的な原因であるものであってよい。表5は、この種の細菌及びウイルス病原体を、これらが一般的に感染を引き起こすG I Tの領域と一緒に同定する。よって、選択された実施形態では、表5の第1列で同定されるG I Tの領域にあるI B Dは、表5の第2列に列挙する1又は2以上の病原性生物の抗原決定基を含む抗原性組成物で処置してよい。

【0249】

【表7】

表5:GITの選択された領域についての急性感染の一般的な原因(細菌及びウイルス)

GITの選択された領域	一般的な細菌又はウイルス病原体
口腔	プレボテラ・メラニノゲニカス、嫌気性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、アクチノミセス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種及び他の口腔嫌気性菌
	単純ヘルペス、コクサッキーウイルス、エプスタイン・バー
胃	ストレプトコッカス・ピオゲネス、ヘリコバクター・ピロリ
	サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、エプスタイン・バー、ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス
小腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ
	アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス
結腸/直腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ
	アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス
肛門	ストレプトコッカス・ピオゲネス、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種、シュードモナス・エルギノサ、トレポネマ・パリダム
	単純ヘルペス

【0250】

G I Tの特定の領域において感染を一般的に引き起こす特定の生物は、地理的な場所により変動し得る。表5は、よって、全ての地理的な場所及び人口の群についての一般的な病原体の網羅的なリストでない。当該技術において熟練した臨床微生物学者は、本発明によるG I Tの特定の領域について具体的な地理的領域又は人口の群における一般的な病原体の種を決定できると理解される。

【0251】

ヒトは、様々な原虫及び蠕虫を含む広範囲の胃腸寄生体の宿主であり、これらは、本発明の目的のために、G I Tの病原体を構成する (Schafer, T.W., Skopic, A. Parasites of the small intestine. Curr Gastroenterol Reports 2006;8:312-20; Jernigan, J.,

10

20

30

40

50

Guerrant, R.L., Pearson, R.D. Parasitic infections of the small intestine. Gut 1994;35:289-93; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. 8th ed. 2006; Garcia, L.S. Diagnostic medical parasitology. 5th ed. 2007)。本発明の組成物は、よって、例えばジアルディア・ランブリア (*Giardia lamblia*)、クリプトスポリジウム・パルバム (*Cryptosporidium parvum*)、クリプトスポリジウム・ホミナス (*Cryptosporidium hominus*)、イソスポラ・ベリ (*Isospora belli*)、サルコシスチス (*Sarcocystis*) の種、コクシジウム様物体 (シクロスポラ (*Cyclospora*) の種)、エンテロシトズーン・ビエネウシ (*Enterocytozoon bieneusi*)、エントアメーバ・ヒストリチカ (*Entamoeba histolytica*)、エントアメーバ・ディスパー (*Entamoeba dispar*)、エントアメーバ・コリ (*Entamoeba coli*)、エントアメーバ・ハルトマニイ (*Entamoeba hartmanni*)、エンドリマックス・ナナ (*Endolimax nana*)、ヨードアメーバ・ブシュリイ (*Iodamoeba butschlii*)、ジエントアメーバ・フラギリス (*Dientamoeba fragilis*)、ブラストシスチス・ホミナス (*Blastocystis hominus*)、シクロスポラ・カエタネンシス (*Cyclospora cayetanensis*)、微胞子虫、トリパノゾーマ・クルジ (*Trypanosoma cruzi*)、キロマスティクス・メスニリ (*Chilomastix mesnili*)、ペントトリコモナス・ホミニス (*Pentatrichomonas hominis*)、バランチジウム・コリ (*Balantidium coli*) を含む様々な原虫の抗原性成分を含んでよい。同様に、本発明の組成物は、例えば条虫 (サナダムシ)、テニア・サギナタ (*Taenia saginata*)、テニア・ソリウム (*Taenia solium*)、ジフィロボスリウム (*Diphyllobothrium*) の種、ヒメノレピス・ナナ (*Hymenolepis nana*)、ヒメノレピス・ディミヌタ (*Hymenolepis diminuta*)、ジピリジウム・カニナム (*Dipylidium caninum*)、線虫 (回虫)、アスカリス・ランブリコイデス (*Ascaris lumbricoides*)、ストロンギロイデス・ステルコラリス (*Strongyloides stercoralis*)、ネカトール・アメリカヌス (*Necator americanus*)、アンシロストマ・ドゥオデナーレ (*Ancylostoma duodenale*)、アンシロストマ・カニナム (*Ancylostoma caninum*)、チクリス・トリチュラ (*Tichuris trichiura*)、カピラリア・フィリピネンシス (*Capillaria philippinensis*)、トリコストロンギラス (*Trichostrongylus*) の種、トリキネラ (*Trichinella*) の種、ネカトール・アメリカヌス、アニサキス (*Anisakis*) 及び関連種、アンギオストロンギラス・コスタリセンシス (*Angiostrongylus costaricensis*)、エンテロビウス・ベルミクラリス (*Enterobius vermicularis*)、吸虫 (Trematodes) (吸虫 (flukes))、ファシオロプシス・ブスキ (*Fasciolopsis buski*)、ヘテロフィエス (*Heterophyes*) の種、エキノストマ (*Echinostoma*) の種、クロノルキス・シネンシス (*Clonorchis sinensis*)、オピストルキス (*Opisthorchis*) の種、ファシオラ (*Fasciola*) の種、メタゴニムス・ヨコガウィ (*Metagonimus yokogawi*)、シストソーマ・マンソニ (*Schistosoma mansoni*)、シストソーマ・ジャポニカム (*Schistosoma japonicum*)、シストソーマ・メコンギ (*Schistosoma mekongi*)、シストソーマ・インターカラタム (*Schistosoma intercalatum*)、エキノストマの種及びパラゴニムス (*Paragonimus*) の種を含む様々な蠕虫の抗原性成分を含んでよい。

【0252】

選択された実施形態では、本発明は、患者が以前に生物に曝露されたことを評価する診断ステップを含む。例えば、診断ステップは、選択された病原体への曝露の医療履歴を得ること、及び／又は選択された病原体への患者の免疫応答を評価するステップを含んでよい。例えば、血清試験を行って、患者の血清中の選択された病原体に対する抗体を検出してよい。本発明のこの態様に関連して、選択された病原体の抗原決定基を、例えば患者の血清中のこの病原体の抗原決定基に対する抗体の存在による、患者が病原体に対して1又は2以上曝露 (複数可) されたことの診断的指標に基づいて、選択された患者に対する免疫原性組成物において用いるために選択してよい。

【0253】

さらに選択された実施形態では、本発明は、選択された免疫原性組成物を用いる処置に対する患者の免疫学的応答を評価する診断ステップを含む。例えば、診断ステップは、その免疫原性組成物の抗原決定基に対する患者の免疫応答を、例えばこれらの抗原決定基に

対する抗体を検出する血清学的試験を用いて評価するステップを含んでよい。本発明のこの態様に関連して、選択された免疫原性組成物の抗原決定基に対する活性な免疫学的応答があることを評価が示すならば、その組成物での処置を継続してよく、免疫原性組成物の抗原決定基に対して十分に活性な免疫学的応答がないことを評価が示すならば、ワクチン処置を中止して、異なる免疫原性組成物を用いる代替の処置を開始してよい。

【0254】

本発明の様々な実施形態を本明細書で開示するが、多くの脚色及び改変を、当業者の一般的な通常の知識に従って本発明の範囲内で行うことができる。このような改変は、実質的に同じ様式で同じ結果を達成するために、本発明の任意の態様についての既知の等価物で置換することを含む。数値範囲は、範囲を定義する数を含む。「含む (comprising)」との語句は、本明細書において開放式用語として、「それらに限定されないが、・・・含む (including)」との句と実質的に等価に用いられ、「含む (comprises)」との語句は対応する意味を有する。本明細書で用いる場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈がそうでないことを明確に指図しない限り、複数の指示物を含む。よって、例えば「もの (a thing)」への言及は、1より多いそのようなものを含む。本明細書における参考文献の引用は、そのような参考文献が本発明の従来技術であることを認めるものでない。本明細書で引用する任意の優先権書類（複数可）並びにそれらに限定されないが特許及び特許出願を含む全ての出版物は、各個別の出版物が具体的及び個別に本明細書に参照により組み込まれているがごとく、かつ本明細書において完全に示されるがごとく、参照により本明細書に組み込まれている。本発明は、本明細書に実質的に上記したようなかつ実施例及び図面を参照する全ての実施形態及び変形を含む。

【0255】

いくつかの実施形態では、本発明は、医療又は手術処置を含むステップを排除する。

【0256】

以下の実施例は、本発明の実施形態を説明する。

【実施例1】

【0257】

臨床研究

細菌組成物

5の死滅細菌組成物を用いて、以下のような広い多様性のがんの型及びステージを盲検研究で処置した。

1. 以下の細菌種を含有するBayer Corporation社のMRV（商標）「Bayer MRV」（Hollister-Steir Laboratories社、Spokane, WA, U.S.A.）：

1 mlあたりの生物

スタフィロコッカス・アウレウス	12億
緑色連鎖球菌及び非溶血性連鎖球菌	2億
ストレプトコッカス・ニューモニエ	1億5000万
モラクセラ（ナイセリア）・カタラリス	1億5000万
クレブシエラ・ニューモニエ	1億5000万
ヘモフィルス・インフルエンザ	1億5000万

【0258】

このワクチンは、以下の適応症について製造された：鼻炎、感染型喘息、慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ及び慢性滲出性中耳炎。がんの処置は、このワクチンの意図する使用として示されなかった。ワクチンは、以下の成分も含んだ：0.4%フェノール、0.9% NaCl、微量のブレインハートインフュージョン（ウシ）、ペプトン、酵母エキス、寒天、ヒツジ血液、デキストロース及びリン酸ナトリウム。

2. 以下のものを含有するStallergenes MRV「Stallergenes MRV」（Laboratoires des Stallergenes, S.A.社、Fresnes, France）：

1 mlあたりの生物

スタフィロコッカス・アウレウス	6億
-----------------	----

スタフィロコッカス・アルバス (Staphylococcus albus)	6 億
非溶血性連鎖球菌	2 億
ストレプトコッカス・ニューモニエ	1 億 5 0 0 0 万
モラクセラ (ナイセリア)・カタラリス	1 億 5 0 0 0 万
クレブシエラ・ニューモニエ	1 億 5 0 0 0 万
ヘモフィルス・インフルエンザ	1 億 5 0 0 0 万

【0259】

このワクチンは、MRVワクチンと同じ適応症、すなわち再発性気道感染症について製造され、禁忌症としてがんが列挙された。

【0260】

以下に示すように、驚くべきことに、多くの一般的な肺病原体を含有するこれらのMRVワクチンは、肺がんの処置のために効果的であることが見出された。

3. 以下のものを含有するPolyvaccinum Forte (PVF; Biomed S.A.社、Krakow、Poland) :

1 mlあたりの生物		
スタフィロコッカス・アウレウス	5 億	
スタフィロコッカス・エピデルミディス	5 億	
大腸菌	2 億	
コリネバクテリウムシュードジフテリティカム (Corynebacterium pseudodiphtheriticum)	2 億	20
ストレプトコッカス・ピオゲネス	1 億	
ストレプトコッカス・サリバリウス (緑色連鎖球菌)	1 億	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	1 億	
モラクセラ (ナイセリア)・カタラリス	1 億	
クレブシエラ・ニューモニエ	1 億	
ヘモフィルス・インフルエンザ	1 億	

【0261】

このワクチンは、鼻咽頭炎、再発性咽頭炎、気管炎、気管支炎、中耳炎、三叉神経及び後頭神経の慢性及び再発性の神経痛、坐骨神経痛、腕神経叢炎、肋間神経痛、慢性膀胱尿管炎、膣炎、子宮付属器炎並びに子宮内膜炎症を含む上下気道及び泌尿生殖器の慢性及び再発性の炎症性状態について製造された。がんの処置は、このワクチンについての意図する使用として示されなかった。

【0262】

注意すべきことに、PVF中の細菌の合計濃度はMRV (Bayer社及びStallergenes社)のものと同じであったが、患者は、MRV組成物を用いて同様の皮膚応答を達成するために通常必要とされる用量よりもかなり少ない用量にてPVF組成物の皮下注射に対して目視可能な炎症性免疫応答を典型的に示し、このことは、免疫反応が、大腸菌のようなPolyvaccinum Forteワクチン中の新規な成分の1つに対して生じた可能性を示した。以下に示すように、驚くべきことに、結腸、腹部、腎臓、卵巣、腹膜、肝臓及び脾臓の一般的な病原体である大腸菌を含有するPVFが、結腸、腹部リンパ節、腎臓、卵巣、腹膜、肝臓及び脾臓のがんの処置において効果的であることが見出された。

4. 以下のものを含有するStaphage Lysate (Delmont Laboratories Inc.社、Swarthmore、PA、USA) :

スタフィロコッカス・アウレウス

【0263】

以下に示すように、乳房及び骨の一般的な病原体であるスタフィロコッカス・アウレウスを含有するStaphage Lysateが、乳房及び骨のがんの処置において効果的であることが見出された。

【0264】

MRV、Staphage Lysate及びPVFの投与

10

20

30

40

50

細菌組成物（ワクチン）は、死滅細菌細胞の懸濁液であったので、懸濁液を使用前に穏やかに振とうして均一な分布を確実にした後に、バイアルから用量を抜き出し、月曜日、水曜日及び金曜日の1週間に3回、皮下投与した。患者には、処置を少なくとも6ヶ月継続するように勧めた。必要なワクチンの用量は、ワクチンに対する免疫応答の妥当性により決定した。非常に少ない用量（0.05cc）から開始して、適当な免疫反応が達成されるまで用量を徐々に（各回0.01～0.02cc）増加した。注射部位でのこの遅延局所的反応は、注射後2～48時間以内に出現し、72時間以上まで持続した。ゴールは、適当な免疫刺激を示す、注射部位にて1～2インチの直径のピンク／赤みがかった円形の斑点を達成することであった。この反応が一旦達成されると、用量を、この反応を達成するために必要とされるレベルに維持した。反応が2インチよりも著しく小さい（例えば0.5インチ）ならば、用量を増加し、これが2インチよりも著しく大きい（例えば3インチ）ならば、用量を低減した。この局所的免疫反応は、通常、注射後の最初の24時間以内に生じる。患者には、この反応を確認し、もし存在するならば、それを測定するか又は印をつけるように頼んだ。適当な免疫反応を達成するために必要な維持容量は、個体の免疫応答に依存してかなり多様である（ある人には0.001ccほど少なく、他の人には2ccほど多い）。ワクチンは、冷蔵庫で貯蔵しなければならない（2℃～8℃）。通常の注射部位は、上腕、大腿又は腹部である。各注射の厳密な部位は、ピンク／赤みがまだ存在する部位に注射をしないように変動させた。ワクチンについての既知の禁忌症は、ワクチンの任意の成分に対する過敏症である。

10

【0265】

20

以下のような第5のワクチンである多微生物経口ワクチンを、本発明の代替の態様において用いた。

5. BB-NCIPD Ltd社（Bulgaria）により製造されるRespivax。この経口ワクチンは、以下の凍結乾燥死滅細菌種を含有した：

	1mgあたりの生物
ストレプトコッカス・ニューモニエ	2500万
ナイセリア・カタラリス	2500万
ストレプトコッカス・ピオゲネス	2500万
ヘモフィルス・インフルエンザ	2500万
スタフィロコッカス・アウレウス	2500万
クレブシエラ・ニューモニエ	2500万

30

【0266】

Respivaxの投与

Respivax経口ワクチンは、慢性呼吸器感染症の処置のために製造され、肺感染の最も一般的な原因の多くを含む最も一般的な呼吸器病原体の多くを含有する。患者を1日あたり1つの50mg錠剤の用量で処置し、これは、用量あたり 1.25×10^9 細胞に等しいそれぞれの種を提供した。患者には、上記の用量を、少なくとも6ヶ月の継続した期間にわたって処方した。

【0267】

以下に示すように、驚くべきことに、多くの一般的な肺病原体を含有するRespivax経口ワクチンは、肺のがんの処置について効果的であることが見出された。

40

【0268】

[実施例1A]

肺のがん

この項は、内因性呼吸器細菌フローラのような肺の微生物病原体で処置した肺における原発がん又は肺への転移に関する。

【0269】

患者は、ステージ3B又は4の肺（手術不能）がんでであると初期に診断されたならば、肺がん研究について適任とされた。肺がんのステージ決定は、例えばAJCC: Cancer Staging Handbook (sixth edition) 2002; Springer-Verlag New York: Editors: Fredrick Gr

50

eene, David Page and Irvin Fleming又はInternational Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors (sixth edition) 2002; Wiley-Liss Geneva Switzerland: Editors: L.H. Sobin and C.H. Wittekindに記載されるような標準的な方法を用いて行った。例えば、肺がんは、以下のように分類できる。

T N M肺の臨床的及び病理学的分類

T 原発腫瘍

T X 原発腫瘍を評価できないか、又は腫瘍が痰若しくは気管支洗浄液中の悪性細胞の存在により証明されるが、イメージング若しくは気管支鏡検査により目視可能でない。

T i s 上皮内癌

T 0 原発腫瘍の証拠なし

T 1 最大寸法が3 c m以下で、肺又は臓側胸膜で囲まれた、葉気管支よりも近位の浸潤の気管支鏡検査による証拠がない（すなわち主気管支中にない）腫瘍

T 2 サイズ又は程度についての以下の特徴のいずれかを有する腫瘍：最大寸法が3 c mより大きい、主気管支に関わる、気管分岐部から2 c m以上離れている、臓側胸膜に浸潤している、門部に広がるが肺全体に関わらない無気肺又は閉塞性間質性肺炎を伴う

T 3 以下のいずれかに直接浸潤する任意のサイズの腫瘍：胸壁（肺尖腫瘍を含む）、横隔膜、縦隔胸膜、壁側心膜；又は気管分岐部から2 c m未満離れているが気管分岐部に関わらない主気管支中の腫瘍；又は肺全体の無気肺若しくは閉塞性間質性肺炎を伴う

T 4 以下のいずれかに浸潤する任意のサイズの腫瘍：縦隔、心臓、大血管、気管、食道、椎体、気管分岐部；又は悪性の胸水貯留若しくは心膜液貯留を伴う腫瘍；又は肺の同側の原発腫瘍の葉における別個の腫瘍小結節（複数可）を有する

N 所属リンパ節

N X 所属リンパ節を評価できない

N 0 所属リンパ節転移なし

N 1 直接の拡張による関与を含む同側の気管支周囲並びに／又は同側の肺門リンパ節及び肺内リンパ節の転移

N 2 同側の縦隔及び／又は気管分岐部リンパ節（複数可）の転移

N 3 対側の縦隔、対側の肺門、同側若しくは対側の斜角筋又は鎖骨上リンパ節（複数可）の転移

M 遠隔転移

M X 遠隔転移を評価できない

M 0 遠隔転移なし

M 1 遠隔転移；非原発腫瘍の葉（同側又は対側）における別個の腫瘍小結節（複数可）を含む

【0 2 7 0】

T N Mサブセットのステージの群分け：

潜在性癌	T X	N 0	M 0
ステージ 0	T i s	N 0	M 0
ステージ I A	T 1	N 0	M 0
ステージ I B	T 2	N 0	M 0
ステージ II A	T 1	N 1	M 0
ステージ II B	T 2	N 1	M 0
	T 3	N 0	M 0
ステージ III A	T 3	N 1	M 0
	T 1	N 2	M 0
	T 2	N 2	M 0
	T 3	N 2	M 0
ステージ III B	任意の T	N 3	M 0
	T 4	任意の N	M 0
ステージ IV	任意の T	任意の N	M 1

10

20

30

40

50

【0271】

診断コード162.9（肺がん）及び197（転移性がん）のチャートを、手動及び電子的に収集した。診断の日付、死亡の日付及びがんのステージのような情報をこれらの患者について収集した。患者についてのチャートを再調査して、診断の日付及びがんのステージを確認した。患者は、以下の理由により分析から排除した：1）間違っただけのステージ；2）データの欠落；3）チャートなし；又は4）チャートがデータ分析の時間までに到達しなかった。20名の患者が、彼らのチャートが到着しなかったか又は情報が不十分であったために研究から排除され、そのうち6名はMRV使用者であった。研究群は合計で108名の患者を含み、50名はMRVワクチンを受け、58名はMRVワクチンを受けなかった。

10

【0272】

MRVを受けたステージ3B及び4の肺がんと初期に診断された患者の生存と、MRVを受けなかった患者と、ステージ3B及び4の肺がんと初期に診断された患者についてのSEER標準生存データとの比較は、以下のとおりであった（図1）：

	SEER	非MRV	MRV
生存中央値：	5ヶ月	10.5ヶ月	12.5ヶ月
少なくとも1年の生存：	25%	45%	58%
少なくとも3年の生存：	5%	3%	20%
少なくとも5年の生存：	3%	0%	10%

20

【0273】

MRVを少なくとも2ヶ月受けた患者のみを含む生存の比較（上と同様）は、以下のとおりである（図2）：

生存中央値：	16.5ヶ月
少なくとも1年の生存：	70%
少なくとも3年の生存：	27%
少なくとも5年の生存：	15%

【0274】

生存中央値並びに少なくとも1年、3年及び5年の生存は、MRV（肺感染を一般的に引き起こす細菌を含有する）で処置した群において実質的により良く、肺がんの処置のためのこのワクチンの効果の証拠であった。2ヶ月より長くMRVワクチンで処置した患者はより高い生存率を有し、肺がんの処置のためのこのワクチンの効果のさらなる証拠であった。

30

【0275】

MRV組成物を入手可能でなかった患者集団を含むデータについて代替の分析を行って、より病気が重い患者は新規な処置（MRVを用いる）を選択する可能性がより高く、より健常な患者は本発明の抗原性組成物の使用に申し込む可能性が潜在的により低いことにより引き起こされる偏りの予期される可能性に対処した。MRV組成物を入手可能であったMRV患者（「肺1」と称する）の生存と、MRV組成物が入手可能でなかった非MRV患者（「肺2」と称する）の生存との比較は、この選択の偏りをいくらか除去し、図3に示すような、MRV処置の有益性をより明確かつより正確に示した。

40

【0276】

いくつかの実施形態では、少なくとも2、3、4、5、6若しくは12ヶ月又は2、3、4若しくは5年のような長期間にわたって反復した頻度の高い注射（すなわち1週間に3回）で用いた抗原性細菌組成物を用いて、特に著しい臨床的な有益性が得られた（手術不能の肺がんのような進行がんの関係において、より長い期間が最も有益であり得る）。この種の処置は、持続する延長された免疫刺激をもたらすように行ってもよい。上記の分析を、最小限で2ヶ月にわたってMRVで処置した患者に限定すると、MRV処置の生存の利点は、図4にさらにより明確に示される。

【0277】

図4に示すように、非MRV肺2群についての48%及びSEERデータベース群につ

50

いての23%だけと比較して、少なくとも2ヶ月にわたってMRVで処置したステージ3B又は4の肺がん患者の1年生存は70%であった。MRV群の3年生存は、非MRV患者及びSEER登録の両方のものの4倍を超えていた。肺2研究における非MRV群は誰も5年生存しなかったが、最小限で2ヶ月の期間にわたってMRVで処置した患者の15%は、診断の5年後にまだ生存していた。末期であると考えられ、通常の5年生存率が3%（SEER登録）だけである手術不能の肺がんのような疾病の関係において、上記の結果は、非常に有望であり、驚くべきことである。

【0278】

患者データの分析を、少なくとも6ヶ月にわたってMRVで処置した患者に限定すると、生存曲線は、図5に示すように真に顕著である。患者の60%より多くが3年生存し、これは、非MRV群及びSEER登録の両方における生存の10倍を超えていた。SEERデータベースにおける3%及び非MRV群における0%と比較して、少なくとも6ヶ月にわたってMRVで処置した患者の36%（14名の患者のうち5名）は、診断の5年後に生存した。末期であると考えられるがんの診断の関係におけるこれらの顕著な結果は、非常に有望であり、驚くべきことである。よって、いくつかの実施形態では、進行がん、例えば手術不能の肺がんのようながんは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12ヶ月、2年、3年、4年、5年又は無限の投薬持続期間にわたって処置してよい。

【0279】

最小限の期間（例えば6ヶ月）にわたってMRVで処置した患者に分析を限定することにより、MRV群に好ましい偏りが導入される。なぜなら、その期間より短く生存したMRV患者は、群から排除されるからである（6ヶ月間の処置を完了できる前に死亡した患者を含む）。非MRV及びSEER群の両方における短期間生存者を代償的に排除した、この偏りの詳細な統計分析により、この偏りが、少なくとも6ヶ月にわたってMRVで処置した患者の真に顕著な生存の利点において非常にわずかな役割を演じたことが証明される。

【0280】

ステージ3Bの肺がんでは、がんは肺に限局され、よって、標的抗がん処置応答は、本発明の様々な態様に従って、肺病原体を含むMRVのようなワクチンにより刺激され得る。ステージ4の肺がんでは、がんは、本発明の方法に従う肺病原体による標的刺激を適用できない遠位の器官に転移している。よって、いくつかの実施形態に従って、MRVワクチンでの処置のためにステージ3Bの肺がんの患者を選択し得る。なぜなら、がんの全ては肺に限局され、よって、MRVワクチンが標的にするからである。患者データの分析を、ステージ3Bの肺がんの患者に限定すると、生存曲線の比較は、MRV処置の利点をさらにより明確に示す。図11に示すように、非MRV肺2群についての53%及びSEERデータベース群についての23%だけと比較して、MRVで処置したステージ3Bの肺がん患者の1年生存は76%であった。MRV群の3年生存は、非MRV患者の3倍であり、SEER登録の6倍を超えた。非MRV群は誰も5年生存しなかったが、MRVで処置したステージ3B患者の14%は、診断の5年後にまだ生存していた。末期であると考えられ、通常の5年生存率が5%（SEER登録）だけである手術不能のステージ3Bの肺がんのような疾病の関係では、上記の結果は、非常に有望であり、驚くべきことである。

【0281】

いくらかの患者は、最初の訪問が診断後数ヶ月又は1年若しくは2年にわたってなかったので、彼らを生存曲線に含めると、曲線がより長い生存に向かって歪む。この偏りが生存曲線における差に影響したかを決定するために、生存を、図12に示すように、最初の訪問の日付から分析して、この偏りを排除した。図12におけるステージ3Bの肺がん患者の生存曲線の比較は、図11に示すMRV処置よりもさらにより大きい生存の利点を証明し、MRV処置の利点が図11において部分的に隠されていたことを示す。図12に示すように、MRVで処置しなかったステージ3B患者についての21%だけと比較して、

MRVで処置したステージ3Bの肺がん患者の1年生存（最初の訪問の日付から）は57%であった。MRVで処置しなかったステージ3Bの肺がん患者は3年生存しなかったが、MRVで処置したステージ3B患者の3年生存は33%であり、5年生存は14%であり、著しく、予期できない結果であった。

【0282】

最初の訪問が診断の3ヶ月以内であったステージ3Bの肺がん患者に分析を限定すると、MRVでの早期の処置の利点が明確に示される。図13に示すように、最初の訪問が診断の3ヶ月以内であった全てのステージ3Bの肺がん患者は診断の1年以内に死亡したが、診断の3ヶ月以内にMRVで処置したステージ3Bの肺がん患者の70%は1年生存し、40%は3年生存し、20%は5年生存し、早期のMRV処置についての真に著しい生存の有益性であった。

【0283】

本発明の一態様は、外因性肺病原体又は呼吸系の内因性フローラのメンバーである病原体のような肺病原体であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる原発肺がん又は肺への転移の処置を含む。例えば、肺における感染を最も一般的に引き起こす内因性細菌呼吸器フローラ種の抗原決定基（表5を参照されたい）を用いて、肺にある原発及び転移がんを処置してよい：ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ。同様に、表5からの一般的なウイルス肺病原体を、いくつかの実施形態において用いるために選択してよい。代わりに、表2に示す病原性の情報に基づいて、内因性肺病原体のより網羅的なリストを表1から選択してよい。さらに代替の実施形態では、表4に列挙するウイルス肺病原体を用いてよい。さらに代替の実施形態では、表3からの外因性細菌肺病原体、すなわちアクロモバクター種、アクチノマデューラ種、アルカリゲネス種、アナプラズマ種、バチルス・アントラシス、他のバチルス種、バルネアトリックス種、バルトネラ・ヘンセラ、ベルゲイラ・ズーヘルカム、ボルデテラ・ホルメシイ、ボルデテラ・パラベルツシス、ボルデテラ・ペルツシス、ボレリア・ブルグドルフェリ、ボレリア・リカレンチス、ブルセラ種、ブルクホルデリア・グラディオリ、ブルクホルデリア・マレイ、ブルクホルデリア・シュードマレイ、カンピロバクター・フェトウス、キャプノチオファーガ・カニモルサス、キャプノチオファーガ・シノデグミ、クラミジア・ニューモニエ、クラミジア・シッタシ、クラミドフィラ・ニューモニエ、クロモバクテリウム・ビオラセウム、クラミドフィラ・シッタシ、クリセオバクテリウム種、コリネバクテリウム・シュードツベルクローシス、コキシエラ・ブルネッティイ、フランシセラ・ツラレンシス、ゴールドニア種、レジオネラ種、レプトスピロシス種、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・カンサシイ、マイコバクテリウム・ツベルクローシス、他のマイコバクテリウム種、ノカルディア種、オリエンチア・ツツガムシ、パンドレア種、シュードモナス・エルギノサ、他のシュードモナス種、ロドコッカス種、リケッチア・コノリイ、リケッチア・プロワゼキイ、リケッチア・リケッチイ及びリケッチア・チフィからなる群から選択されるものを用いて、本発明の抗原性組成物を処方してよい。

【0284】

例えば、MRV組成物は、最も一般的な肺病原体の多くを含有するので、これらのワクチンは、本明細書で示す累積データ及びいくつかの症例報告において示すように、原発肺がん又は肺転移を処置するために用いてよい。上記の結果に従って、本発明の一態様は、外因性肺病原体又は気道の内因性フローラのメンバーである病原体のような肺において病原性であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる原発肺がん及び肺への転移の処置を含む。選択された実施形態では、一般的な肺病原体の抗原決定基、例えば、1又は2以上の以下の細菌種又はウイルス型からの抗原決定基を用いて、肺にある原発及び転移性のがんを処置してよい：ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、呼吸器

合胞体ウイルス及びパラインフルエンザ。さらに選択された実施形態では、細菌肺感染の最も一般的な原因であるストレプトコッカス・ニューモニエの抗原決定基を単独又は肺の最も一般的な他の病原体とともに、肺のがんを処置するために用いてよい。

【0285】

原発肺がんは、気管支組織からも生じることがあるので、いくつかの実施形態では、例えば以下の気管支感染の一般的な原因を含む気管支感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いて、気管支組織にあるがんの患者を処置してよい：マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス又はコクサッキーウイルス。肺及び気管支組織の両方にある肺がん（又は肺転移）は、肺及び気管支感染の両方を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物（例えばストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ及びマイコプラズマ・ニューモニエは全て、一般的な肺及び気管支病原体である）、又は代わりに、肺感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基及び気管支感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物で処置してよい。

【0286】

[実施例1B]

骨又は肺への転移を伴う乳がん

乳房感染及び骨感染の両方の最も一般的な原因は、スタフィロコッカス・アウレウスである。よって、本発明の一態様では、S. アウレウスの抗原決定基を含む抗原性組成物を用いて、骨への転移を伴う乳がんを処置してよい。以下の症例報告において示す、スタフィロコッカス・アウレウスワクチンで処置した患者R (Pt R) の顕著な症例は、骨転移を伴う乳がんを処置するためのこのアプローチの効力を示す。図6に示すように、52名の患者の累積シリーズにおいて、スタフィロコッカス・アウレウスを含有するMRVで処置した骨及び／又は肺への転移を伴う乳がん患者 (n = 19) の生存は、MRVワクチンで処置しなかった患者 (n = 33) の生存よりも良かった：

MRV患者の%生存 非MRV患者の%生存

10ヶ月	95%	76%
20ヶ月	74%	61%
5年	26%	18%

【0287】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、乳房感染を引き起こすことが知られている微生物の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる乳房の原発がん又は乳房への転移の処置、並びに骨感染を引き起こすことが知られている細菌種又はウイルスの抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる骨の原発がん又は骨への転移の処置を含む。選択された実施形態では、乳房及び骨の両方の感染の最も一般的な原因であるスタフィロコッカス・アウレウスの抗原決定基を含むワクチンを、単独若しくは乳房の最も一般的な他の病原体と組み合わせて用いて、乳房のがんを処置してよい、又は単独若しくは骨の最も一般的な他の病原体と組み合わせて用いて、骨のがんを処置してよい。

【0288】

[実施例1C]

骨への転移

前立腺がんの患者における転移の最も一般的な部位の1つは、骨である。本発明の一態様では、骨感染の最も一般的な原因であるS. アウレウスの抗原決定基を含有するMRV組成物を、例えば原発前立腺がんを有するか又は有した患者における骨への転移の処置のために用いてよい。図7のグラフは、前立腺（及びそれにより原発腫瘍）を破壊するために手術又は放射線を受け、骨転移に制限された検出可能ながんを有した転移性前立腺がん患者の累積シリーズの生存の比較である。示すように、MRVで処置した患者 (n = 4)

の生存は、MRVで処置しなかった患者（n = 7）のものよりも実質的に良い。

	MRV患者の生存%	非MRV患者の生存%
2年	100%	57%
3年	75%	43%
5年	50%	0%

【0289】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、外因性骨病原体又は皮膚、口若しくは結腸の内因性フローラのメンバーである病原体のような骨感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる原発骨がん又は骨への転移の処置を含む。例えば、選択された実施形態では、一般的な骨病原体のリストからの1又は2以上の以下の微生物種の抗原決定基を用いて、骨にある原発及び転移性がんを処置してよい：スタフィロコッカス・アウレウス、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、他の連鎖球菌種、大腸菌、シュドモナス種、エンテロバクター種、プロテウス種、セラチア種、パルボウイルスB19、風疹、B型肝炎。さらに選択された実施形態では、骨感染の最も一般的な原因であるスタフィロコッカス・アウレウスを単独又は骨の最も一般的な他の病原体とともに用いて骨のがんを処置してよい。

【0290】

〔実施例1D〕

結腸にあるがん

PVF組成物での処置は、以下の4つの結腸がん患者群の比較により示されるように結腸がん患者の生存を改善することが示されている（図8を参照されたい）：

- ・MRVで処置したステージ4の結腸がん患者。
- ・ワクチンで処置しなかったステージ4の結腸がん患者。
- ・PVFワクチンで処置したステージ4の結腸がん患者。
- ・SEER（監視疫学遠隔成績）データベースからのステージ4の結腸がん患者。

【0291】

本実施例は、結腸の細菌感染の最も一般的な原因である大腸菌を含有するPVFで処置した結腸がんの患者の生存が実質的に改善されたことを示す。

【0292】

患者は、ステージ4の結腸がんを示したならば、本研究の最初の2群について適任とされた。患者は、以下の理由により本分析から排除した：

- ・不正確な診断
- ・不正確なステージ
- ・必須データの欠落（例えば死亡の日付）
- ・チャートなし
- ・チャートがデータ分析の時間までに我々の元に到達しなかった。

【0293】

患者の群は、合計で136名のステージ4の結腸がん患者を含んだ。15名はPVFワクチンを受け、56名はMRVワクチンを受け、65名はワクチンを受けなかった。以下のような結果を図8に示す：

	SEER	ワクチンなし	MRV	PVF
生存中央値：8.4ヶ月		15.1ヶ月	15.0ヶ月	33.6ヶ月
10ヶ月目	45%	69%	71%	100%
20ヶ月目	24%	42%	36%	67%
30ヶ月目	14%	29%	23%	52%
5年目	5%	6%	7%	10%

【0294】

PVF（最も一般的な結腸病原体である大腸菌を含有する）で処置したステージ4の結腸がんの患者の生存中央値は、MRV（結腸病原体を含有しない）で処置した患者又はワ

10

20

30

40

50

クチンで処置しなかった患者のものより2倍高く、SEER登録のものより4倍高かった。MRV群の71%、非ワクチン群の69%及びSEER登録の45%だけと比較して、PVFで処置した15名の患者は全て、診断の10ヶ月後にまだ生存していた。PVF群についての30ヶ月目での生存は、MRV群及び非ワクチン群の両方のものの2倍であり、SEER登録のもののほぼ4倍であった。

【0295】

ウィルコクソン検定は、PVFワクチンで処置した患者と、MRV群 ($p = 0.0246$) 及び非ワクチン群 ($p = 0.0433$) の両方との間の統計学的に有意な生存の差を示す。このことは、PVF群のサイズが小さい ($n = 15$) ことを考慮して、顕著であり、実質的な治療効果を示す。これらの結果により証明されるように、結腸の細菌感染の最も一般的な原因である大腸菌を含有するPVF組成物は、結腸がんの効果的な処置である。

10

【0296】

診断の3ヶ月以内に本発明による免疫学的処置を受けた患者の生存（すなわち処置を受ける前の長期生存者である患者を排除する）も分析した。この分析の結果を図9に示す。示すように、図9における「MRV」及び「ワクチンなし」生存曲線は、実質的に左にシフトするが（「長期」生存者に向かう選択の偏りが図8においてこれらの曲線を人為的に右にシフトさせた可能性があることを示す）、顕著なことに、図9におけるPVF曲線は、図8における曲線よりも実際にさらに右にあり、図9において排除された長期生存者の偏りよりも勝るPVFでのより早期の処置（すなわち診断の3ヶ月以内）の有益性を示す。この分析は、ステージ4の結腸がんについてのPVF処置の利点が、図8に示されるよりさらに大きい可能性があり、本発明の組成物での処置が診断後より早期に開始されるほど、有益性がより大きいという説得力のある証拠を示す。

20

【0297】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、結腸の内因性フローラのメンバーである病原体又は外因性の結腸病原体のような結腸の病原体であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる結腸がんの処置を含む。例えば、以下の微生物種の抗原決定基を用いて、結腸にある原発及び転移性がんを処置してよい：大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ；アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス又はサイトメガロウイルス。例えば、結腸にあるがんは、大腸菌を含有するPVF組成物又は結腸病原体の抗原決定基だけを含む代替の製剤で処置してよい。選択された実施形態では、結腸感染の最も一般的な原因の細菌である大腸菌の抗原決定基を単独又は結腸の一般的な他の病原体の抗原決定基とともに用いて結腸のがんを処置してよい。

30

【0298】

〔実施例1E〕

肺がんを処置するための経口ワクチンであるRespivaxの使用

経口Respivaxワクチンを、上記のように、1日あたり1つの50mg錠剤の用量で投与し、これは、用量あたり 1.25×10^9 細胞に等しいそれぞれの種を提供した。患者には、上記の用量を少なくとも6ヶ月間継続するように勧めた。

40

【0299】

図10に示すように、経口Respivax抗原で処置したステージ3Bの肺がん患者の生存は、抗原性組成物で処置しなかった患者よりも実質的に良かった。生存中央値は、抗原性組成物ワクチンで処置しなかった患者のものについての20ヶ月だけと比較して、Respivaxで処置した患者について37ヶ月であった。Respivaxで処置した患者の40%は、診断の5年後に生存したが、未処置の患者は2年より長く生存しなかった。

【0300】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、肺感染を一般的に引き起こす微生物病原体の

50

抗原決定基を含む抗原性組成物の経口投与を用いる肺の原発又は肺への転移の処置を含む。

【実施例 2】

【0301】

症例報告

これらの症例報告は、上記の累積研究において反映される患者集団を構成する患者を示すとともに、本発明のさらなる態様も示す。特に、患者 A～N の個別の症例報告は、抗炎症剤で処置したいくらかの患者における驚くべき結果を示し、患者 O～A A の症例報告は、抗炎症療法の非存在下で効果的であったワクチン処置の多くの例を含む全般的な患者集団を表す。

10

【0302】

抗炎症剤を用いるか又は用いない肺のがんのための MRV

患者 A (Pt A) : 0 年目の 9 月に、Pt A は、喘鳴を伴う右上胸部痛を生じた。これらの症状は持続し、1 年目の 1 月に、彼女は胸部 x 線を受け、これにより右肺尖に大きい 7 cm × 8 cm の腫瘍が明らかになった。穿刺吸引は、非小細胞肺癌について陽性であった。1 年目の 1 月 27 日に、MRI は、鎖骨下動脈への浸潤を示し、手術による切除が不可能であったので、Pt A は、ステージ 3 B の手術不能の末期肺癌と診断された。彼女は、短期間の対症的放射線を受けて化学療法を辞退した。彼女は、3～6 ヶ月の平均余命の末期がんであると告げられた。

【0303】

20

1 年目の 4 月 29 日に、Pt A は、1 週間に 3 回の MRV ワクチンでの治療を開始した。同じ日に、彼女は、1 日 4 回の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であるインドメチシン 50 mg での処置及び抗酸化サプリメントとビタミン D のレジメも開始した。18 ヶ月後の 2 年目の 10 月までに、腫瘍は直径 3 cm のサイズに著しく減少し、5 年目の 5 月 19 日、すなわち MRV ワクチン、インドメチシン、抗酸化ビタミン類及びビタミン D の組み合わせのレジメの開始の 4 年後に、残存瘢痕だけが残った。Pt A は、MRV ワクチンとアジュバントの抗炎症療法とのこの組み合わせを 5 年目の 5 月の終わりまで 4 年を超えて継続し、このときに、4 年より長く以前に手術不能の末期肺癌と診断されたにも関わらず、残存がんの証拠はなかった。末期肺癌の診断から 14 年を超えて、Pt A は、残存がんの証拠もなく、継続して気分がよい。

30

【0304】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、肺感染を一般的に引き起こす微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる肺のがんの処置を含む。

【0305】

上記の結果に従って、本発明の別の態様は、比較的長期間にわたる比較的頻繁な反復した免疫原性組成物の投与を含む。

【0306】

標的 MRV 療法と組み合わせた抗酸化剤、ビタミン D 及びインドメチシンのような抗炎症剤の併用は、生存の実質的な改善 (これは、これらのアジュバントの抗炎症性の様相を本発明の組成物とともに用いなかった、他の点では同様の症例のものよりも長かった) と関連する。例えば、抗炎症剤を投与しなかった他の点では同様の症例である患者 B は、手術不能のステージ 3 B の非小細胞肺癌と診断され、これは、診断の 3 ヶ月以内に致命的であった。これらの症例は、本発明の抗原性組成物と抗炎症剤処置との間の相乗効果の証拠を示す。

40

【0307】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、標的にする器官又は組織に対して病原性である微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与と、アジュバント抗炎症剤処置との両方を相乗効果のために用いるがんの処置を含む。

【0308】

抗炎症剤を用いるか又は用いない肺のがんのための MRV

50

患者C (Pt C) : 0年目の春に、Pt Cは、右上胸部領域に疼痛を感じ始めた。この疼痛は持続し、0年目の10月5日に、彼は、胸部x線を受け、これにより右上部肺葉全体を事実上占める大きい12cm×11cmの腫瘍が明らかになった。穿刺吸引は、低分化非小細胞肺癌について陽性であった。探索のための開胸術を0年目の12月7日に行い、これにより胸壁及び上大静脈の腫瘍浸潤が明らかになり、よって、Pt Cの腫瘍は、手術不能であった(すなわちステージ3B)。Pt Cは、短期間の対症的放射線を受けて化学療法を辞退した。彼は、3～6ヶ月の平均余命の末期がんであると告げられた。1年目の1月27日までに、腫瘍は迅速に成長し、14cm×11.5cmのサイズに増加した。

【0309】

1年目の2月9日に、Pt Cは、1日4回のインドメチシン50mg、抗酸化ビタミン類及びビタミンDでの処置を開始した。3週間後の1年目の3月1日に、Pt Cは、1週間に3回のMRVワクチンでの処置を開始した。1年目の6月までに、Pt Cは気分がよく、1週間に3～4回8kmを走っていた。1年目の6月4日に、胸部x線により、腫瘍が直径11cmのサイズに減少したことが明らかになった。Pt Cは継続して非常に気分がよく、常勤に戻り、完全な運動を継続して完全に活発な生活を送った。Pt Cは、MRVワクチンとアジュバント抗炎症療法(インドメチシン、抗酸化剤及びビタミンD)の組み合わせでの処置を2年目の6月24日まで16ヶ月を超えて継続し、このときにインドメチシン処置を中止した(長期のインドメチシンの使用による可能性のある既知の副作用である腎臓機能の低下の結果として)。6ヶ月後、すなわち2年目の12月、標的ワクチン療法22ヶ月後に、MRV処置を中止した(その日以降はMRVをもはや入手できなかった)。Pt Cは、6年目の6月まで継続して気分がよく、そのときに、彼は、両方の肺のがんの再発の診断を受け、これにより、7年目の5月26日に、末期肺がんと診断され、3～6ヶ月の余命であると告げられてから6.5年を超えて死亡した。

【0310】

この症例では、標的MRV療法と組み合わせて16ヶ月を超えて用いた抗酸化剤、ビタミンD及びインドメチシンを含むアジュバント抗炎症剤の使用は、通常は1年以内に致命的である診断にも関わらず、生存の実質的な改善(これは、これらのアジュバントの抗炎症性の様相を本発明の組成物とともに用いず、手術不能の肺がんが診断の8ヶ月以内に致命的であった他の点では同様の症例である患者Dのものより長かった)と関連した。これらの症例は、本発明の抗原性組成物と抗炎症剤処置との間の相乗効果の証拠を示す。

【0311】

抗炎症剤を用いない、肝臓及び肺への転移を伴う結腸のがんのためのPVF

患者E (Pt E) : Pt Eは、0年目の6月17日に結腸がんの手術による切除と、その後の化学療法を受けた。0年目の8月15日に、彼は、肝臓及び肺への転移を伴うステージ4のがんであると診断され、非常に悪い予後の診断であった。0年目の10月20日に、Pt Eは、抗酸化剤及びビタミンDのレジメンでの処置を開始し、0年目の12月10日に、彼は、1週間に3回のPVF組成物での処置を開始し、これを抗酸化剤及びビタミンDと組み合わせて継続した。1年目の9月に、彼は、1日2回のCelebrex(商標)100mgでの処置を開始した。非常に悪い初期の予後にもかかわらず、Pt Eは、終末転移性結腸がんの診断後3年を超える前回の接触にて安定であり気分がよかった。

【0312】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、結腸、肝臓及び肺において病原性であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる結腸、肝臓及び肺のがんの処置を含む。

【0313】

Pt Eとは対照的に、ステージ4の結腸がんを診断されPVFで処置した15名の患者のうち、生存が最短の患者である患者Fは、抗炎症剤で処置しなかった。これらの症例は、標的PVF療法とともに行われた抗炎症性の様相(すなわちCelebrex(商標)、抗酸化剤及びビタミンD)が相乗効果を有し、Pt Eの生存の延長(これは、これらのアジュバ

10

20

30

40

50

ントの抗炎症性の様相を本発明の組成物とともに用いなかった他の点では同様の症例のものより長かった）に貢献することの説得力のある証拠を示す。

【0314】

抗炎症剤を用いる肺への転移を伴う結腸のがんのためのP V F

患者G（P t G）：P t Gは、0年目の5月に直腸出血を生じ、結腸がんであると診断された。彼は、手術、化学療法及び放射線を受けたが、1年目の8月16日に肺への転移を生じ（ステージ4のがん）、悪い予後の末期の診断であった。彼は、抗酸化剤のビタミン類及びビタミンDのレジメを0年目の6月に開始し、1年目の9月23日にNSAIDであるCelebrex 100mgを1日2回服用し始めた。3年目の3月に、彼は、1週間に3回のP V Fワクチンを開始し、これを4年目の4月まで継続し、このときに、彼は脳への転移を生じ、これにより、ステージ4の末期結腸がんの診断のほぼ3年後の4年目の6月2日に死亡した。P t Gは、肺への転移を伴うステージ4の結腸がんの診断について通常予期されるよりも実質的に長く生存した。この関係において、本発明は、抗炎症性の様相と、P V Fのような免疫原性組成物との相乗効果のための使用を提供する。

10

【0315】

患者H（P t H）：P t Hは、0年目の2月13日に肝臓及び肺への転移を伴う結腸がんであると診断された。1年目の1月11日に、彼は、抗酸化剤及びビタミンDのレジメを処方された。しかし、1年目の3月に、彼は、化学療法研究に参加し、研究のコーディネータの要求によりそのときにこれらのサプリメントを中止した。彼は、いずれのNSAIDでも処置されなかった。1年目の5月12日に、彼は、P V Fでの処置を開始し、これを彼はわずか2.5ヶ月後の死亡まで1週間に3回受けた。抗炎症剤の使用を含む同様の症例と比較した場合、この症例は、アジュバントの抗炎症性の様相を標的抗原活性化療法とともに行わないならば、アジュバントの抗炎症性の様相の使用に付随して生じたと考えられる相乗効果がないことを示す。

20

【0316】

まとめると、標的P V Fワクチン療法で処置したステージ4の結腸がんの症例では、標的抗原活性化療法とともに用いる抗酸化剤、ビタミンD及びCelebrexを含むアジュバント抗炎症剤の使用が、これらのアジュバントの抗炎症性の様相をワクチンとともに用いなかった2つの症例のものよりかなり大きい生存の実質的な改善と関連し、相乗効果を示唆する証拠を示す。

30

【0317】

肺、肝臓及び腹部リンパ節への転移を伴う膵臓のがんのための抗炎症剤を用いるか又は用いないP V F

患者I（P t I）：P t Iは、1年目の8月に膵臓がんであると診断され、このときに、彼は、膵臓を除去する手術を受けた（すなわちウィップル処置）。しかし、2年目の7月に、彼は、両側の肺に転移を生じ、4年目の2月に、腹部及び肝臓への転移を伴う膵臓領域のがんの再発を生じた。これは、非常に悪い予後の末期診断である。P t Iは、抗酸化ビタミン類、ビタミンD、多量のターメリック（クルクミン）、魚油（1日あたり9g m）、レスベラトロール及び緑茶（1日あたり36杯に相当）のレジメを2年目の9月27日に開始し、これらは全て抗炎症性の様相であり、彼はこれらを全て服用し続けた。3年目の3月に、彼は、1日2回のCelebrex 100mgでの処置を開始し、これを彼は20ヶ月を超えて服用した。P t Iは、1週間に3回のP V Fでの処置を4年目の5月に開始し、これを彼は3年を超えて定期的に使用し続けた。P t Iは、末期転移性膵臓がんの診断の5年後に生存し、これは、非常に悪い予後の診断の関係において、生存が著しく延長されている。この症例は、P V F組成物とともに服用した高用量の複数の抗炎症性の様相（すなわちCelebrex、抗酸化剤、ビタミンD、ターメリック、魚油、レスベラトロール、緑茶）が、通常は6ヶ月以内に致命的である診断である転移性膵臓がんを生じた5年後のP t Iの著しい生存に貢献する相乗効果をもたらしたことの証拠を示す。

40

【0318】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、膵臓、腹部リンパ節、肝臓及び肺における感

50

染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる膵臓、腹部リンパ節、肝臓及び肺のがんの処置を含む。

【0319】

患者J (Pt J) は、Pt I と本質的に同一の診断であった (すなわち腹部リンパ節、肺及び肝臓への転移を伴う膵臓がん)。PVF ワクチンとともに抗酸化剤及びビタミンD 以外のいずれの他の抗炎症剤も服用しなかったPt J は、診断の4ヶ月以内に死亡したが、多量の多数の他の抗炎症性の様相 (すなわちCelebrex、ターメリック、魚油、レスベラトロール及び緑茶) をPVF ワクチンとともに受けたPt I は、診断の5年後に生存した。これらの症例は、多量の複数の抗炎症性の様相と標的ワクチン療法の相乗効果の証拠を示す。

10

【0320】

骨への転移を伴う乳房のがんのためのMRV

患者K (Pt K) : 0年目の3月に、Pt K は、頸部痛及び背部痛を生じ、これは持続した。0年目の7月28日に、彼女は、頸椎への転移を伴うステージ4の乳がんとして診断され、不治の診断であった。彼女は、2つの乳房腫瘍を除去するための手術 (腋窩リンパ節陽性) 及び脊椎の転移への対症的放射線を受けた。1年目の1月18日に、Pt K は、抗酸化剤及びビタミンD の用量並びに1日4回のNSAIDであるインドメチシン50mgでの処置を開始した。3日後の1年目の1月21日に、彼女は、乳房及び骨の両方の最も一般的な病原体であるスタフィロコッカス・アウレウスを含有するMRV組成物での処置を開始した。MRV/インドメチシン/抗酸化剤/ビタミンDのこの組み合わせでの処置を継続した正確な期間の長さについての文書はないが、患者は、通常の用量及び頻度 (すなわち1週間に3回) にておよそ2年間の処置で十分なワクチン (20ml) を受け、Pt K は、彼女が、家で推奨された処置経過を完了したと述べた。著しいことに、Pt K は、骨への転移を伴うステージ4の転移性乳がんとして診断されてから13年後の前回の接触時にまだ生存していた。

20

【0321】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、乳房及び骨の感染において病原性であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる乳房及び骨のがんの処置を含む。

【0322】

患者Kとは対照的に、患者L (Pt L) は、0年目の10月11日に骨への転移を伴う乳がんであると診断された。彼女には、NSAID又は他の抗炎症剤は処方されなかった。Pt L は、MRVでの処置を1年目の2月27日に開始した。彼女は、9ヶ月後である1年目の11月4日に、骨への転移を伴うステージ4の乳がんとして診断された後わずか1年余りで死亡した。他の点では同様のPt K及びPt Lの症例間の対比は、抗炎症剤と本発明の抗原性組成物との相乗的な処置の可能性を示す。

30

【0323】

骨への転移を伴う乳房のがんのための抗炎症剤を用いるか又は用いないMRV

患者M (Pt M) : Pt M は、0年目の6月15日に骨への転移を伴うステージ4の乳がんとして診断された。彼女は、1日2回のNSAIDであるNaprosyn 250mgを疼痛緩和のために進行形のベースで開始し、3年目の10月に、抗酸化剤及びビタミンDの用量を開始した。3ヶ月後の4年目の1月15日に、彼女は、これらの抗炎症療法 (すなわちNaprosyn、抗酸化剤及びビタミンD) と組み合わせてMRVワクチン (これは、最も一般的な乳房及び骨の病原体であるスタフィロコッカス・アウレウスを含有する) での処置を開始した。Pt M は、骨への転移を伴うステージ4の転移性乳がんとして最初に診断された後9年を超えて生存し、これは、この診断に関連する通常は悪い予後を考慮すると並はずれて長い生存であった。

40

【0324】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、乳房及び骨の感染の一般的な原因であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる乳房及び骨

50

のがんの処置を含む。

【0325】

P t Mとは対照的な患者N (P t N) : P t Nは、0年目の4月8日に骨への転移を伴うステージ4のがんであると診断された。彼女は、0年目の4月24日に抗酸化剤及びビタミンDの用量を開始した。しかし、MRVを開始する前に、彼女は、血液希釈剤であるワルファリンを処方され、これはワルファリンとともに用いると合併症の可能性を導き得る2つの重要な抗酸化剤であるビタミンE及びビタミンCの補充を制限した。さらに、NSAIDは、この症例では処方できなかった。なぜなら、これらはワルファリンと一緒に使用に禁忌を示すからである。1年目の6月2日に、P t NはMRVでの処置を開始した。彼女は、14ヶ月後の2年目の8月に死亡した。この関係において、アジュバント抗炎症剤（すなわちNSAID、ビタミンE及び治療用量のビタミンC）の相乗効果なしでの標的ワクチン療法の使用は、その有益性の可能性を制限する可能性がある。

10

【0326】

まとめると、上記で詳述した標的MRV療法で処置した骨への転移を伴うステージ4の乳がんの症例では、アジュバント抗炎症剤とMRVとの使用は、これらのアジュバントの抗炎症性の様相をワクチンとともに用いなかった2つの症例のものよりかなり長い生存の実質的な改善と関連し、相乗効果を示唆する証拠を示した。

【0327】

肺への転移のためのMRV

患者O (P t O) は、0年目の6月に両側の肺及び骨（左大腿骨）への転移を伴う腎臓がんとして診断された。これは、通常、悪い予後の不治の末期診断であると考えられる。彼は、MRVでの処置を0年目の8月10日に開始し、定期的な処置（1週間に3回）を16ヶ月間継続した（この後はMRVがもはや利用可能でなかった）。0年目の9月に、彼は、実験薬物であるpeg化インターフェロナルファ-2aでの7ヶ月の処置を開始した。彼の左大腿骨は、転移の結果としての骨折の危険性のために「ピンで固定」されたが、手術合併症のために、大腿の中央からの左脚の切断が必要であった。2年目の9月に、がん性の右の腎臓を除去した。2年目の10月に、PETスキャンにより、肺でのがんの証拠及び骨転移のさらなる証拠は見出されなかった。P t Oは、両側の肺への転移の診断の後9年を超えて、肺でのがんの証拠なく生存しており、著しい結果である。

20

【0328】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、肺病原体であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる肺への転移の処置を含む。

30

【0329】

骨及び肺への転移のためのMRV

患者P (P t P) は、0年目の7月に腎臓がんであると診断され、この右の腎臓の切除を受けた。4年目の12月に、彼は、骨（両側の大腿骨）及び肺（両側）への転移を生じた。P t Pは、従来の処置を辞退し、MRVでの処置を5年目の4月に開始し、これを定期的に1週間に3回、18ヶ月にわたって継続した。P t Pの健康は改善し、通常の日常的活動に戻った。胸部及び大腿骨のX線及びイメージングは、進行を示さず、P t PがMRV処置を受けた18ヶ月の間に肺及び大腿骨において安定な疾患であった。

40

【0330】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、肺及び骨の感染の一般的な原因である微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる肺及び骨への転移の処置を含む。

【0331】

肺への転移のためのMRV

患者Q (P t Q) は、0年目の6月におそらく肺への転移を伴う結腸がんであると診断された。このときに、原発結腸腫瘍を完全に切除し、いくつかの肺転移だけを残した。P t Qは、MRVでの処置を0年目の12月11日に開始し、彼女はこれを1週間に3回、4ヶ月間継続した。1年目の4月19日に、6ヶ月の化学療法での処置の後に、彼女は、手術を受けて、残存している目視可能な肺病変だけを切除し、これは、転移性病変である

50

ことが確認された。肺転移を伴う結腸がんの診断は、化学療法とその後の目視可能な転移を切除するための手術の関係においてさえ、予後が悪い。元々の悪い予後にもかかわらず、P t Qは、肺への転移を伴う初期の診断及びMR Vでの処置の後10年を超えてがんの証拠なく、非常に優れた健康状態のままである。

【0332】

骨への転移を伴う乳がんのためのS. アウレウス抗原

患者R (P t R) : 0年目の5月に、P t Rは、胸骨、大腿骨及び頸椎への転移を伴う乳がん、すなわち悪い予後の不治のがんであると診断された。彼女を、放射線及びタモキシフェン (Tamoxefen) で処置した。4年目の5月に、彼女は、腰椎へのさらなる領域の転移を生じ、Megaceでの処置を開始した。4年目の11月に、彼女は、乳房及び骨の両方の感染の最も一般的な原因であるスタフィロコッカス・アウレウスだけを含む、よって乳房及び骨のがんの処置のための選択された製剤であるワクチン (Staphage Lystate ワクチン) での処置を開始した。彼女は、このワクチンでの定期的な治療を5年間継続した。複数の骨転移を伴う転移性乳がんの診断にも関わらず、P t Rは17年を超えて生存し、不治の転移性乳がんの関係において著しい生存であり、乳がんの処置のための標的ワクチン療法の有望性の証拠であった。

【0333】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、乳房及び骨の感染の最も一般的な原因であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる乳房及び骨のがんの処置を含む。

【0334】

本実施形態は、組織にとって最も頻繁に病原性である1又は2以上の生物だけの抗原決定基を含む製剤が、以下に示すマウスモデルデータにおいても示されるように、具体的な利点を提供し得ることを示す。このことに一致して、我々は、肺にあるがんを処置することについてMR Vとは反対のRespivaxの効果の亢進を見出し、これは、Respivax製剤が、より高い相対的濃度の肺感染を最も一般的に引き起こす病原性種を含むので、いくらかより最適であるという事実を反映する (すなわち、Respivaxの細菌細胞カウントの67%は肺感染を最も一般的に引き起こす種を含むが、MR Vワクチンの30%だけが、肺感染を最も一般的に引き起こす種を含む)。

【0335】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、感染の一般的な原因であることが知られている微生物病原体の抗原決定基が、製剤の割合において優先性を有して与えられ、感染の最も一般的な原因が最大の優先性を受けるように抗原性組成物を処方することを含む。例えば、感染の一般的な原因であることが知られている病原体に由来する抗原決定基の割合は、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%又は100%であってよい。

【0336】

よって、いくつかの実施形態では、本発明は、組成物中の任意の他の抗原決定基に対して閾値割合の本発明に従って選択された抗原決定基が用いられる抗原性組成物を提供する。例えば、抗原性組成物は、X%を超える病原性 (又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性) の種に由来する抗原決定基を組成物中に有してよい (ここで、Xは、例えば10、20、30、40、50、60、70、80、90、95又は100 (又は10~100の任意の値の整数) である)。例えば、抗原性組成物中の少なくともX%の抗原決定基は、がんがある患者の特定の器官又は組織において病原性 (又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性) である微生物病原体について特異的であってよい。代替の指標を用いて、抗原性組成物中の微生物病原体の総数のうち、少なくともX%が、がんがある患者の特定の器官又は組織において病原性 (又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性) である微生物病原体であるように選択してよい。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、よって、がんがある特定の器官又は組織においてそれぞれ病原性である1又は2以上の微生物病原体の抗原決定基から本質的になってよい。選択された実施形態では、抗原性組成物

は、がんがある患者の特定の器官又は組織において一般的に病原性である微生物病原体の抗原決定基から本質的又は完全になってよい。さらに選択された実施形態では、抗原性抗原性組成物は、がんがある患者の特定の器官又は組織において最も一般的に病原性である微生物病原体（又は2以上の病原体）の抗原決定基から本質的又は完全になってよい。

【0337】

本発明の様々な態様の関係では、生物は、それらが病原性である頻度により特徴付けられる。この関係では、本発明は、内因性フローラが病原性である頻度にも関係する。明確のために、この点において、「一般的に病原性である」と称することのような病原性の頻度についての本明細書における特徴付けは、全般的に、具体的な生物に一般的に帰する具体的な器官又は組織における感染の割合に関係し、組織の微生物定着が病原性の感染に変換される頻度には関係しない。北米では、ヒト感染の大多数は、内因性の生物により引き起こされる（これらの生物は、感染を引き起こさずに内因性のフローラの一部として通常存在しているが）と理解される。例えば、S. ニューモニア (S. pneumonia) は、ヒトにおける肺感染（すなわち肺炎）の一般的な原因であるが（よって、肺において「一般的に病原性である」と称する）、それにもかかわらず、S. ニューモニエ (S. pneumoniae) は、感染を引き起こすことなく気道の内因性フローラの一部として一般的に存在し、よって、内因性の定着の性質において、通常、病原性でないことも真実である。

【0338】

多発性骨髄腫のためのMRV

患者S (Pt S) は、0年目の秋に、骨スキャンにおいて頭蓋骨、上腕骨及び骨盤を含む複数の病変を有する多発性骨髄腫（ステージ3A）と診断された。彼は、標準的な化学療法（メルファラン及びプレドニゾン）で6ヶ月処置を受けた。しかし、3年目の12月に、彼は、疾患の結果として右大腿骨の病的骨折を生じ、これはピンでの固定及び局部放射線を必要とした。4年目の4月28日に、Pt Sは、敗血症の一般的な原因であるスタフィロコッカス・アウレウスを含有するMRVでの処置を開始し、これを彼は、このワクチンが17年目の12月にもはや入手可能でなくなるまで13年を超えて継続した。著しいことに、Pt Sは、多発性骨髄腫であると診断されてからほぼ25年間まだ生存しており、彼の「末期」診断を考慮して、真に並はずれた転帰である。

【0339】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、敗血症を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる血液系がんの処置を含む。

【0340】

上記の結果に従って、そして本明細書で詳述する他の患者の症例報告において示すように、本発明の別の態様は、本明細書の他の場所で記載するように、比較的長期間にわたる比較的頻繁な反復した免疫原性組成物の投与を含む。

【0341】

肝臓及び腹部リンパ節への転移を伴う結腸がんのためのPVF

患者T (Pt T) は、結腸がんであると診断され、0年目の9月に原発腫瘍の切除（及びその後の化学療法）で処置された。10ヶ月後に、彼女は、肝臓転移を生じ、これは1年目の7月に手術により切除された。Pt Tは、7年目の6月まで良好なままであり、このときに、彼女は、再発性疾患、すなわち左の尿管を閉塞する、大動脈及び脊椎の近位の腹部リンパ節での手術不能の腫瘤と診断され、腎瘻管の挿入が必要であった。Pt Tは末期であるとみなされ、7年目の10月に対症的放射線の処置を受けた。彼女は、7年目の11月17日にPVFでの処置を開始し、これを彼女は隔日で継続した。Pt Tは、末期の再発性転移性結腸がんであると診断された後ほぼ4年間生存した。

【0342】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、腹部リンパ節における感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる腹部リンパ節におけるがんの処置を含む。

【0343】

10

20

30

40

50

皮膚及び会陰への転移のためのMRV

患者U（PtU）は、結腸がんであると診断され、0年目の11月に原発腫瘍の切除により処置された。彼は、2年目の7月に、会陰（すなわち肛門／性器周囲の軟部組織の領域）及び皮膚への転移を伴うステージ4のがんであると診断された。彼は、会陰におけるがんをできる限り多く（がんは、手術による限界を超えて広がっていた）除去するためのさらなる手術と、フォローアップの放射線及び化学療法を受けた。わかっている残存するがんの部位は、皮膚及び会陰だけであった。PtUは、皮膚及び会陰の感染の一般的な原因であるスタフィロコッカス・アウレウスを含有するMRVでの処置を3年目の5月25日に開始し、これを彼は1週間に3回、5ヶ月間継続した。元々の悪い予後にもかかわらず、PtUは、会陰及び皮膚への転移を伴うステージ4のがんとの診断の後10年を超えて、優れた健康状態にある。

10

【0344】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、皮膚及び会陰における感染の一般的な原因であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる皮膚及び会陰のがんの処置を含む。

【0345】

腹膜への転移のためのPVF

患者V（PtV）は、0年目の5月に乳がんであると診断され、このときに、彼女は、アジュバント化学療法とともに乳房切除術を受けた。12年目の1月に、彼女は、腹部痛及び腹水症を生じ、腹膜転移であると診断され、悪い予後の診断であった。12年目の8月5日に、PtVは、腹膜感染の一般的な原因である大腸菌を含有するPVFでの処置を開始し、これを彼女は定期的に1年間継続した。彼女の腫瘍マーカー及び腹水症は減少し、13年目の8月、PVF処置の1年後に、彼女は無関係の医療状態について腹部手術を受け、そのときに外科医は以前の腹膜がんのいずれの証拠も見出すことができなかった。PtVは、ワクチンの使用を中止した。PtVは、末期の腹膜転移であると診断された3年9ヶ月後の前回の接触にてまだ生存していた。

20

【0346】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、腹膜感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる腹膜転移の処置を含む。

【0347】

卵巣及び骨盤がんのためのPVF

患者W（PtW）は、0年目の秋にステージ3Bの低分化卵巣がんとして診断された。彼女は、0年目の11月に手術を受け、左の卵巣を除去したが、がんは完全に切除できず、よって、彼女は再発の危険性が非常に高かった。彼女は、完全な経過の術後化学療法を受けた。しかし、2年目に、彼女の腫瘍マーカーは上昇し始め、3年目の1月に、彼女は、右の卵巣領域の再発と診断された。彼女は、手術を受けて右の卵巣の腫瘍を3年目の2月に除去したが、ここでもまたがんを完全に切除できず、彼女はフォローアップ化学療法を受けた。しかし、3年目の12月にまた、彼女は、骨盤領域におけるさらなる再発と後腹膜リンパ節腫大を生じた。彼女は、卵巣及び骨盤の感染の原因である大腸菌を含有するPVFワクチンでの処置を4年目の1月5日に開始し、これを彼女は6ヶ月間継続した。2600まで上昇した腫瘍マーカーは、300の範囲まで低下した。PtWは、再発性卵巣がんであると診断された2年9ヶ月後の前回の接触にて生存し、非常に気分がよかった。PVF処置の後の彼女の腫瘍マーカーの低下が注目に値する。

40

【0348】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、卵巣及び骨盤領域において感染を引き起こすことが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる卵巣及び骨盤がんの処置を含む。

【0349】

濾胞性非ホジキンリンパ腫のためのMRV

患者Y（PtY）は、広範で顕著なリンパ節腫大（すなわち肥大したリンパ腺）を伴う

50

ステージ 4 A の濾胞性非ホジキンリンパ腫であると診断された。彼は、全ての従来の処置を辞退した。P t Y は、頭頸部、腋窩、縦隔及び鼠径領域のリンパ節の感染を一般的に引き起こす病原体の多くを含有する M R V 組成物での処置を開始した。さらに、彼は、複数のビタミン／サプリメントレジメンでの処置、健康により食餌及び他の免疫増強処置を開始した。彼は、このワクチンの定期的な使用を 3 年を超えて継続し、このときに彼のリンパ腺のサイズは大きく減少し始め、彼は気分がよかった。リンパ節腫大のこの消散は継続し、イメージングは、以前の広範なリンパ節腫大のほぼ完全な消散を示した。P t Y は、気分がよく、触知可能なリンパ節腫大はなかった。明白な著しい回復であった。ステージ 4 A の濾胞性非ホジキンリンパ腫との初期の診断の 5 年後に、P t Y は、再発の証拠を示さず、活発で健康な生活を送った。M R V ワクチンでの処置は、彼のステージ 4 A の濾胞性非ホジキンリンパ腫の完全な寛解をもたらした。

10

【0350】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、リンパ腫がある領域におけるリンパ節感染の一般的な原因であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いるリンパ腫の処置を含む。

【0351】

肝臓及び腎臓への転移を伴う結腸がんのための P V F

患者 Z (P t Z) は、肝臓への転移とおそらく両方の腎臓への他の転移とを伴う、以前に処置された結腸がんの転移性拡散であると診断された。肝臓転移は切除された。このステージ (すなわちステージ 4) の結腸がんの予後は悪く、さらなる従来の処置 (すなわち化学療法) の有益性は限定されている。P t Z は、化学療法を最初は辞退した。転移性結腸がんとの診断の 3 ヶ月後に、P t Z は、結腸、肝臓及び腎臓の感染の一般的な原因である大腸菌を含有する Polyvaccinum Forte (P V F) での処置を開始した。さらに、P t Z は、複数のビタミン／サプリメントレジメ及び健康により食餌での処置を開始した。彼は、このワクチンの定期的な使用並びにビタミン及びサプリメントのレジメを継続し、化学療法を開始した。彼の疾患の全体的な経過は肺転移と肝臓転移の再発とを発生してゆっくりと進行性であったが、転移性疾患であるとの初期の診断の 28 ヶ月後に、彼の体重は安定し、エネルギーレベルは良好であった。ステージ 4 の結腸がんとの診断の 3 年 (36 ヶ月) 後に、P t Z は、化学療法に関連する悪心及び軽度の体重減少の他は気分がよかった。

20

30

【0352】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、結腸、肝臓及び腎臓において病原性であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用いる結腸、肝臓及び腎臓のがんの処置を含む。

【0353】

肝臓、肝門部リンパ節及び肺への転移を伴う結腸がんのための P V F

患者 A A (P t A A) は、肝臓、肝門部リンパ節及び肺への転移を伴う転移性結腸がんとして診断された。このステージ (すなわちステージ 4) の結腸がんの予後は非常に悪く (すなわち「末期」のがん)、従来の処置 (すなわち化学療法) の有益性は限定されている。P t A A は、化学療法を開始したが、副作用のために診断からおよそ 5 ヶ月後に処置を中止し、このときに、彼は、隔日の Polyvaccinum Forte (結腸、肝臓、腹部リンパ節及び肺における感染を引き起こす細菌種を含有する) での処置及び複数のビタミン／サプリメントレジメ及び健康な食餌を開始した。P t A A のその後の C T スキャンは、壊死性の肝門部リンパ節のサイズは診断時から変わらず、肺転移のサイズに変化はないが、2 つの肝臓転移は中程度にサイズが成長したことを示した (3.4 cm から 4.5 cm と 1.2 cm から 3.0 cm)。非常に悪い予後にもかかわらず、P t A A は、末期のがんの診断のほぼ 1 年後に継続して非常に気分がよい。

40

【0354】

上記の結果に従って、本発明の一態様は、結腸、肝臓、腹部リンパ節及び肺において病原性であることが知られている微生物病原体の抗原決定基を含む抗原性組成物の投与を用

50

いる結腸、肝臓、腹部リンパ節及び肺のがんの処置を含む。

【実施例 3】

【0355】

微生物病原体

代替の態様では、本発明は、抗原性組成物を処方するために、細菌又はウイルス抗原のような微生物の抗原を用い、微生物種は、微生物が感染を引き起こすことが知られている組織又は器官に基づいて選択される。細菌の常在フローラは、ヒトを含むほとんどの動物における細菌感染の大部分を占める、最も一般的な細菌病原体である。常在フローラは、例えば、一次接触又は例えば血管、外傷、化学的侵襲若しくは一次感染に起因する損傷に起因する粘膜損傷の後の接触及び侵入により感染できる。

10

【0356】

微生物病原体について毒性及び感染能力は、付着し、酵素を生成し、免疫生成物（補体、抗体）に対して生存し、マクロファージ及び好中球の殺微生物活性に対して生存する微生物の能力の組み合わせである。内因性細菌を含むいくつかの細菌は、単一微生物感染を引き起こす程度に十分に毒性であり得るが、他のものは、多重微生物感染の相乗作用によってより効果的である。全般的に、混合感染の環境内の個別の微生物の特定の役割に関して正確に知ることはしばしば不可能である。急性感染は、いくつかの場合において、より最適な免疫刺激をもたらすので、いくつかの実施形態では、本発明は、急性感染に関与する微生物種を用いる。

【0357】

いくつかの実施形態では、具体的な領域の内因性フローラのメンバーである細菌を用いて本発明の抗原性組成物を処方してよい。表6の行は、いくつかの細菌種を、それぞれの種が内因性フローラの一部を形成し得る生体の領域とともに列挙する。例えば、アビオトロフィア種は、気道及び口の内因性フローラの典型的なメンバーである。

20

【0358】

【表 8】

表6:ヒトの細菌正常フローラ(内因性の細菌ヒト病原体)

細菌種	呼吸器	口	胃	十二指腸/空腸	回腸	結腸	GU系	性器	皮膚
CFL /mL		10 ⁵	10 ²	10 ⁵	10 ⁸	10 ¹¹			
アビオトロフィア種	+	+							
アコレプラズマ・レイドラウイイ	+	+							
アシダミノコッカス・ファーマンタス	+	+		+	+	+			
アシネトバクター種	+	+		+	+	+	+	+	+
アクチノバチルス種	+	+							
アクチノバクテリウム種	+	+		+	+	+			
アクチノミセス種	+	+		+	+	+	+	+	
アエロコッカス・クリステンセンイ(Aerococcus christensenii)							+		
アエロコッカス・ビリダンス(Aerococcus viridans)									+
アエロコッカス・ユリネ(Aerococcus urinae)							+		
アエロモナス種				+	+	+			
アロイオコッカス・オティティス(Alloiococcus otitis)									+
アナエロラブダス・フルコサス					+	+			
アナエロコッカス・ヒドロゲナリス					+	+	+		+

10

20

30

40

アナエロコッカ ス・ラクトリチ カス					+	+	+		
アナエロコッカ ス・プレボティ イ					+	+	+		
アーカノバクテ リウム種 (Arcanobacterium spp.)	+								+
アトポビウム種	+	+		+	+	+			
バチルス種					+	+			+
バクテロイデス ・カッカエ					+	+			
バクテロイデス ・ディスタソニ ス					+	+			
バクテロイデス ・エゲルティイ					+	+			
バクテロイデス ・フラギリス					+	+	+	+	
バクテロイデス ・メルデ					+	+			
バクテロイデス ・オバタス					+	+			
バクテロイデス ・スプランキニ カス					+	+			
バクテロイデス ・テタイオタオ ミクロン					+	+			
バクテロイデス ・ブルガタス					+	+			
ビフィドバクテ リウム・アドレ センティス				+	+	+			
ビフィドバクテ リウム・ビフィ ダム				+	+	+	+	+	
ビフィドバクテ リウム・ブレベ				+	+	+	+	+	

10

20

30

40

ビフィドバクテ リウム・カテヌ ラタム				+	+	+	+	+	
ビフィドバクテ リウム・デンテ イウム	+	+		+	+	+	+	+	
ビフィドバクテ リウム・ロンガ ム				+	+	+	+	+	
ビロフィラ・ワ ツウオーティア	+	+		+	+	+	+	+	
ブレビバクテリ ウム・カゼイ (<i>Brevibacterium casei</i>)									+
ブレビバクテリ ウム・エピデル ミディス (<i>Brevibacterium epidermidis</i>)									+
ブルクホルデリ ア・セパシア	+			+	+	+			
ブチリビブリオ ・フィブリソル ベンス				+	+	+			
カンピロバクタ ー・コンシサス	+			+	+	+			
カンピロバクタ ー・カーブス	+			+	+	+			
カンピロバクタ ー・グラシリス	+			+	+	+			
カンピロバクタ ー・ジェジュニ				+	+	+			
カンピロバクタ ー・レクタス				+	+	+			
カンピロバクタ ー・ショウエ	+	+		+	+	+			
カンピロバクタ ー・スプトルム	+	+							
キャプノサイト ファーガ・グラ ニューロサム	+	+							

10

20

30

40

キャプノサイト ファーガ・ジン ジバリス	+	+							
カンピロバクテ ー・ヘモリチカ	+	+							
キャプノサイト ファーガ・オク ラッシー	+	+		+	+	+	+	+	
キャプノサイト ファーガ・スプ チゲナ	+	+							
カルジオバクテ リウム・ホミニ ス	+	+							
セデッシー種						+			
センチペダ・ペ リオドンティイ	+	+							
シトロバクター ・フロインディ イ				+	+	+			
シトロバクター ・コセリ				+	+	+			
クロストリジウ ム種				+	+	+			
コリネバクテリ ウム・アコレン ス	+	+							+
コリネバクテリ ウム・アフアー メンタンス	+	+							+
コリネバクテリ ウム・アミコラ タム (Corynebacterium amycolatum)									+
コリネバクテリ ウム・アウリス (Corynebacterium auris)									+
コリネバクテリ ウム・ジフテリ エ (Corynebacterium diphtheriae)	+								+

10

20

30

40

コリネバクテリ ウム・ドウラム (<i>Corynebacterium durum</i>)	+								
コリネバクテリ ウム・グルクロ ノリティカム (<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>)							+		
コリネバクテリ ウム・ジェイケ イウム (<i>Corynebacterium jeikeium</i>)									+
コリネバクテリ ウム・マクギン レイ (<i>Corynebacterium macginleyi</i>)									+
コリネバクテリ ウム・マトルコ ティイ (<i>Corynebacterium matruchotii</i>)	+								
コリネバクテリ ウム・ミヌティ ッシマム (<i>Corynebacterium minutissimum</i>)									+
コリネバクテリ ウム・プロピン クウム (<i>Corynebacterium propinquum</i>)	+								
コリネバクテリ ウム・シュード ジフテリティカ ム	+								
コリネバクテリ ウム・リーゲリ イ (<i>Corynebacterium riegelii</i>)							+		

10

20

30

40

コリネバクテリ ウム・シミュラ ンス (<i>Corynebacterium simulans</i>)									+
コリネバクテリ ウム・ストリア タム (<i>Corynebacterium striatum</i>)	+								+
コリネバクテリ ウム・ウルセラ ンス	+								
コリネバクテリ ウム・ユレアリ ティカム (<i>Corynebacterium urealyticum</i>)							+		+
デルマバクター ・ホミニス (<i>Dermabacter hominis</i>)									+
デルマコッカス ・ニシノミヤエ ンシス (<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>)									+
デサルフォモナ ス・ピグラ				+	+	+			
ディスゴモナス 種				+	+	+			
エキネラ・コロ デンス	+	+		+	+	+			
エンテロバクタ ー・アエロゲネ ス				+	+	+			
エンテロバクタ ー・クロアカ				+	+	+			
エンテロバクタ ー・ゲルゴビエ				+	+	+			
エンテロバクタ ー・サカザキ				+	+	+			
エンテロバクタ ー・テイロレ				+	+	+			

10

20

30

40

エンテロコッカ ス種				+	+	+			
大腸菌				+	+	+	+	+	
エシェリキア・ ファーガソニイ				+	+	+			
エシェリキア・ ハーマニイ				+	+	+			
エシェリキア・ ブルネリス				+	+	+			
ユーバクテリウ ム種	+	+		+	+	+			
エウイングラ・ アメリカナ	+	+							
フィネゴルディ ア・マグナス				+	+	+	+		+
フソバクテリウ ム・アロシス	+	+							
フソバクテリウ ム・ゴニディア フォルマンス				+	+	+	+	+	
フソバクテリウ ム・モルチフェ ラム				+	+	+			
フソバクテリウ ム・ナビフォル メ				+	+	+	+	+	
フソバクテリウ ム・ネクロフォ ラム	+	+		+	+	+			
フソバクテリウ ム・ヌクレアタ ム	+	+							
フソバクテリウ ム・スルシ	+	+							
フソバクテリウ ム・ルシイ				+	+	+			
フソバクテリウ ム・バリウム				+	+	+			
ガードネレラ・ バギナリス				+	+	+	+	+	
ゲメラ・ヘモリ サンス	+	+							

10

20

30

40

ゲメラ・モービ ロラム	+	+		+	+	+			
グロビカテラ種		+				+			
グラニュリカテ ラ種	+	+							
ヘモフィルス種	+	+						+	
ハフニア・アル ベイ				+	+	+			
ヘルココッカス ・クンジイ									+
ヘリコバクター 種				+	+	+			
キングセラ種	+	+							
クレブシエラ種	+	+		+	+	+			
コクリア種 (Kocuria spp.)									+
キトコッカス・ セデンタリウス (Kytococcus sedentarius)									+
ラクトバチルス ・アシドフィラ ス	+	+	+	+	+	+	+	+	
ラクトバチルス ・ブレベ	+	+							
ラクトバチルス ・カゼイ	+	+					+	+	
ラクトバチルス ・セロビオサス (Lactobacillus cellobiosus)							+	+	
ラクトバチルス ・ファーメンタ ム	+	+	+	+	+	+	+	+	
ラクトバチルス ・ロイテリ			+	+	+	+			
ラクトバチルス ・サリバリウス	+	+	+	+	+	+			
ラクトコッカス 種(Lactococcus spp.)							+	+	

10

20

30

40

レクレルシア・ アデカルボキシ ラタ				+	+	+			
レミノネラ種				+	+	+			
レプトトリキア ・バッカリス	+	+					+	+	
ロイコノストッ ク種(<i>Leuconostoc</i> <i>spp.</i>)							+	+	
メガスフェラ・ エルスデニイ				+	+	+			
マイクロコッカス ・ルテウス	+	+							+
マイクロコッカス ・リレ	+	+							+
マイクロモナス・ ミクロス	+	+							
ミツオケラ・マ ルチアシダス				+	+	+			
モビルンカス・ クリシイ				+	+	+		+	
モビルンカス・ ムリエリス				+	+	+		+	
メレレラ・ウィ スコンセンシス				+	+	+			
モラクセラ・カ タラリス	+	+							
他のモラクセラ 種	+	+					+		+
モルガネラ・モ ルガニイ				+	+	+			
マイコプラズマ ・バッカレ	+	+							
マイコプラズマ ・ファウシウム (<i>Mycoplasma</i> <i>faucium</i>)	+								
マイコプラズマ ・ファーメンタ ンス	+	+					+		

10

20

30

40

マイコプラズマ ・ゲニタリウム (Mycoplasma genitalium)	+						+		
マイコプラズマ ・ホミニス	+	+					+		
マイコプラズマ ・リポフィラム	+	+							
マイコプラズマ ・オラーレ	+	+							
マイコプラズマ ・ペネトランス (Mycoplasma penetrans)							+		
マイコプラズマ ・ニューモニエ	+	+							
マイコプラズマ ・プリマタム (Mycoplasma primatum)							+		
マイコプラズマ ・サリバリウム	+	+							
マイコプラズマ ・スペルマトフ ィラム (Mycoplasma spermatophilum)							+		
ナイセリア・シ ネレア(Neisseria cinerea)	+								
ナイセリア・フ ラベセンス (Neisseria flavescens)	+								
ナイセリア・ラ クタミカ (Neisseria lactamica)	+								
髄膜炎菌	+							+	
ナイセリア・ム コサ(Neisseria mucosa)	+								

10

20

30

40

ナイセリア・ポリサッカレア (<i>Neisseria polysaccharea</i>)	+								
ナイセリア・シッカ (<i>Neisseria sicca</i>)	+								
ナイセリア・サブフラバ (<i>Neisseria subflava</i>)	+								
オリゲラ・ユレオリティカ (<i>Oligella ureolytica</i>)							+	+	
オリゲラ・ユレトラリス (<i>Oligella urethralis</i>)							+	+	
パンテア・アグロメランス				+	+	+			
パスツエレラ・ベティエ (<i>Pastuerella bettyae</i>)							+	+	
パスツレラ・マルトシダ	+	+							
ペディオコッカス種		+				+			
ペプトコッカス・ニガー (<i>Peptococcus niger</i>)							+	+	+
ペプトニフィラス・アサッカロリティカス				+	+	+	+	+	+
ペプトニフィラス・ラクリマリス (<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>)	+								
ペプトストレプトコッカス・アナエロバス	+	+		+	+	+			

10

20

30

40

ペプトストレプト コッカス・プロ ダクタス				+	+	+			
ペプトストレプト コッカス・バ ギナリス (<i>Peptostreptococcus vaginalis</i>)							+	+	+
ポルフィロモナ ス・アサッカロ リティカ		+		+	+	+	+	+	
ポルフィロモナ ス・カトニエ	+	+		+					
ポルフィロモナ ス・エンドドン タリス	+	+		+					
ポルフィロモナ ス・ジンジバリ ス	+	+		+					
プレボテラ・ビ ビア(<i>Prevotella bivia</i>)							+	+	
プレボテラ・バ ッカエ	+	+		+					
プレボテラ・バ ッカリス	+	+		+			+	+	
プレボテラ・コ ルポリス	+	+		+					
プレボテラ・デ ンタリス	+	+		+					
プレボテラ・デ ンティコラ	+	+		+					
プレボテラ・デ イシエンス (<i>Prevotella disiens</i>)							+	+	
プレボテラ・エ ノエカ	+	+		+					
プレボテラ・ヘ パリノリチカ	+	+		+					
プレボテラ・イ ンターメディア	+	+		+					

10

20

30

40

プレボテラ・レ シェイ	+	+		+			+	+	
プレボテラ・メ ラニノゲニカ	+	+		+			+	+	
プレボテラ・ニ グレセンス	+	+		+					
プレボテラ・オ ラリス	+	+		+			+	+	
プレボテラ・オ リス	+	+		+					
プレボテラ・オ ーロラム	+	+		+					
プレボテラ・タ ンネレ	+	+		+					
プレボテラ・ベ ロラリス	+	+		+			+	+	
プレボテラ・ズ ーグレオフォル マンス	+	+		+					
プロピオニバク テリウム・アク ネス (<i>Propionibacteriu m acnes</i>)									+
プロピオニバク テリウム・アビ ダム (<i>Propionibacteriu m avidum</i>)									+
プロピオニバク テリウム・グラ ニュロサム (<i>Propionibacteriu m granulosum</i>)									+
プロピオニバク テリウム・プロ ピオニカム	+	+							
プロピオンフェ ラックス・イノ キュウム (<i>Propioniferax innocuum</i>)									+
プロテウス・ミ ラビリス					+	+	+		

10

20

30

40

プロテウス・ペンネリ					+	+	+		
プロテウス・ブルガリス					+	+	+		
プロビデンシア・レットゲリ					+	+			
プロビデンシア・スチュアルティイ				+	+	+			
シュードモナス・エルギノサ				+	+	+			
レトルタモナス・インテスティナリス				+	+	+			
ロチア・デントカリオーサ	+	+							
ロチア・ムシラギノーサ	+	+							
ルミノコッカス・プロダクタス				+	+	+			
セレノモナス種	+	+							
セラチア・リケファシエンス					+	+			
セラチア・マルセセンス					+	+			
セラチア・オドリフェラ					+	+			
スタフィロコッカス・アウレウス	+	+					+	+	+
スタフィロコッカス・アウリキュラリス (Staphylococcus auricularis)									+
スタフィロコッカス・カピティス (Staphylococcus capiti)									+
スタフィロコッカス・カプレ (Staphylococcus caprae)									+

10

20

30

40

スタフィロコッカス・コーニイ (Staphylococcus cohnii)									+
スタフィロコッカス・エピデルミデイス	+	+					+	+	+
スタフィロコッカス・ヘモリチカス (Staphylococcus haemolyticus)									+
スタフィロコッカス・ホミニス (Staphylococcus hominis)									+
スタフィロコッカス・ラグドゥネンシス (Staphylococcus lugdunensis)									+
スタフィロコッカス・パスツースリ (Staphylococcus pasteurii)									+
スタフィロコッカス・サッカロリテिकास (Staphylococcus saccharolyticus)									+
スタフィロコッカス・サプロフィテिकास (Staphylococcus saprophyticus)							+		+
スタフィロコッカス・シュレイフェリア (Staphylococcus schleiferia)									+

10

20

30

40

スタフィロコッカス・シミュランス (Staphylococcus simulans)									+
スタフィロコッカス・キシロサス (Staphylococcus xylosus)									+
スタフィロコッカス・ワーネリ (Staphylococcus warneri)									+
ストレプトコッカス・アガラクチア				+	+	+	+	+	
ストレプトコッカス・アンギノサス	+	+		+	+	+	+	+	
ストレプトコッカス・ボビス				+	+	+			
ストレプトコッカス・コンステラタス	+	+		+	+	+	+	+	
ストレプトコッカス・クリセチ	+	+							
ストレプトコッカス・クリスタ	+	+							
ストレプトコッカス・エキシミリス	+	+							
ストレプトコッカス・ゴルドニイ	+	+							
ストレプトコッカス・インターメディウス	+	+			+	+	+	+	
ストレプトコッカス・ミチス	+	+	+						
ストレプトコッカス・ミュータンス	+	+							

10

20

30

40

ストレプトコッカス・オラリス	+	+							
ストレプトコッカス・パラサンギス	+	+							
ストレプトコッカス・ニューモニエ	+								
ストレプトコッカス・ピオゲネス	+	+	+						+
ストレプトコッカス・サリバリウス	+	+	+						
ストレプトコッカス・サンギス	+	+	+						
ストレプトコッカス・ソブリナス	+	+							
ストレプトコッカス・ベスチブラリス	+	+							
C+G群連鎖球菌		+				+			
サクシニビブリオ・デキストリノソルベンス				+	+	+			
ステレラ種	+	+			+	+	+		
ストネラ・インドロゲネス	+	+							
ティシエレラ・プラエクタ				+	+	+			
トレポネマ・デントンティコラ	+	+							
トレポネマ・マルトフィラム	+	+							
トレポネマ・ミヌタム (Treponema minutum)							+		
トレポネマ・ファゲデニス (Treponema phagedenis)							+		

10

20

30

40

トレポネマ・レ フリンジェンス (<i>Treponema refringens</i>)							+		
トレポネマ・ソ 克蘭スキイ	+	+							
トレポネマ・ビ ンセンティイ	+	+							
ツリセラ・オテ イティディス (<i>Turicella otitidis</i>)									+
ユレアプラズマ ・ユレアリティ カム	+	+					+		
ベイロネラ種	+	+		+	+	+			
ウィークセラ・ ビロサ(<i>Weeksella virosa</i>)							+	+	

10

20

【0359】

細菌のような内因性微生物フローラは、隣接拡散又は菌血症的拡散のいずれかにより病変形成のために組織に近づく。好ましい条件下で、全ての内因性生物は病原性になることができ、局所的に侵入し、近接組織及び器官へ隣接拡散により拡散される。皮膚、口及び結腸の内因性細菌フローラは、菌血症的拡散にも適すると理解されている種である。具体的な内因性フローラドメインのメンバーである細菌は、よって、これらの細菌が拡散し得る組織又は器官において感染を引き起こすことがある。よって、本発明の一態様は、内因性細菌が拡散して感染を引き起こし得る組織又は器官のがんを処置するための内因性微生物病原体の使用を含む。表7の列は、内因性フローラの9つのドメインを列挙する：皮膚、呼吸器系、性器、GU系、口、胃、十二指腸／空腸、回腸及び結腸。表7の行は、がんがある可能性がある器官又は組織を列挙する。よって、本発明の一態様は、病原体が拡散して感染を引き起こし得る組織又は器官にあるがんを処置するための、抗原性組成物を処方するための内因性微生物病原体の使用又は病原体を有する現存する製剤の選択を含む。よって、代替の実施形態では、表7の第1列に列挙する組織又は器官にある腫瘍を、表7の第1行に列挙され、適当な行におけるX又はチェックマークで示される1又は2以上の内因性フローラドメインの内因性フローラのメンバーである微生物病原体に特異的な抗原決定基を含む抗原性組成物で処置できる。例えば、前立腺にある腫瘍は、GU系及び／又は性器系について内因性である1又は2以上の微生物病原体に特異的な抗原決定基を有する抗原性組成物で処置できる。表7に列挙する内因性フローラドメインについて内因性であるいくつかの細菌種を、表6において対応する内因性フローラドメインとともに列挙する。よって、本発明の一態様は、表6に列挙する細菌種の抗原決定基を含む抗原性組成物を用いる表7に列挙する組織にあるがんの処置を含み、表7における腫瘍の部位と関連する内因性フローラの領域は、表6の細菌種と関連する内因性フローラの領域と一致する。

30

40

【0360】

【表 9】

表7:内因性フローラの組織/器官病原性

組織/器官部位	皮膚	呼吸器	性器	GU系	口	胃	十二指腸/空腸	回腸	結腸
皮膚	x				x				
軟部組織(すなわち脂肪及び筋肉)(例えば肉腫)	x								
乳房	x				x				
リンパ節:頭頸部	x	x			x				
リンパ節:腋窩/腕	x				☐				☐
リンパ節:縦隔		x			☐				☐
リンパ節:肺門		x							
リンパ節:腹部内				x	☐	x	x	x	x
リンパ節:鼠径/脚	x		X		☐				☐
血液系(例えば白血病、多発性骨髄腫)	☐				☐				☐
骨	x				☐				☐
髄膜		x			x				
脳	☐				☐				☐
脊髄	☐				☐				☐
眼/眼窩	x	x	X		x				
唾液腺					x				
口腔					x				
扁桃腺		x			x				
上咽頭/副鼻腔		x			x				
甲状腺	☐				☐				☐
喉頭		x			x				
肺/気管/気管支		x							
胸膜	☐	x			☐				☐
縦隔		x							
心臓	☐				☐				☐

10

20

30

40

50

食道						x			
胃						x			
小腸							x	x	
結腸/直腸									x
肛門	x								x
会陰	x								x
肝臓	☐				☐				☐
胆のう							x		
胆道							x		
膵臓							x		
脾臓	☐				☐				☐
副腎	☐				☐				☐
腎臓	☐			x	☐				☐
尿管				x					
膀胱	☐		x	x					
腹膜						x	x	x	x
後腹膜領域				x		x	x	x	x
前立腺			x	x					
精巣			x	x					
陰茎	x		x	x					
卵巣/付属器			x	x					x
子宮			x	x					x
子宮頸部			x	x					x
膣			x						x
外陰部			x						x

*細菌は、隣接拡散(X)又は菌血症的拡散(□)のいずれかにより組織/器官に近づく

【0361】

表6及び7の組み合わせた情報に従って、表7の1列目に示した組織又は器官にあるがんは、表6の対応する細菌種の抗原決定基を含む抗原性組成物で処置できるので、表7の列見出しは、事実上、表6の細菌種で置き換えられる。

【0362】

いくつかの実施形態では、本発明で用いるための微生物病原体は、外因性細菌病原体であってよい。例えば、表8に列挙する生物を、抗原性組成物を処方するための微生物病原体として用いてよい。又はこれらの病原体を有する抗原性組成物を、表8の関連する生物とともに列挙する組織又は器官にあるがんを処置するための使用のために選択してよい。いくつかの実施形態では、特定の組織又は器官を標的にする内因性及び外因性の両方の細菌種の抗原決定基を組み合わせて用いてよい。例えば、クロストリジウム・ディフィシ

ルに由来するか又はそれに特異的な抗原性組成物を用いて、結腸にあるがんを処置してよい。

【0363】

【表10】

表8 外因性細菌ヒト病原体及びそれらの感染部位

細菌種	組織/器官部位
アクロモバクター種	血液系、皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、腹膜、髄膜、胆管、胆のう、腎臓、膀胱、尿管
アクチノマデューラ種	皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜
アエロバクター種	小腸、結腸、血液系、腹膜
アエロコッカス種	血液系、心臓、骨、腎臓、膀胱、尿管、髄膜
アルカリゲネス種	肺/気管/気管支
アナプラズマ種	髄膜、血液系、肝臓、脾臓、骨、肺/気管/気管支
バチルス・アントラシス	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、髄膜、皮膚、上咽頭、扁桃腺、口腔、小腸、結腸、血液系
バチルス・セレウス	結腸、眼、血液系
他のバチルス種	血液系、骨、髄膜、脳、心臓、肺/気管/気管支、縦隔、皮膚、軟部組織、結腸、胃、小腸、眼
バルネアトリックス種	肺/気管/気管支、髄膜、血液系
バルトネラ・バシリフォルミス	皮膚、血液系、肝臓、筋肉、リンパ節
バルトネラ・ヘンセラ	脳、脊髄、血液系、皮膚、肝臓、骨、胸膜、肺/気管/気管支、縦隔、腋窩及び鼠径リンパ節、眼
バルトネラ・キンタナ	皮膚、血液系、肝臓、脾臓
ベルゲイラ・ゾーヘルカム	皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、肺/気管/気管支
ボルデテラ・ホルメシイ	肺/気管/気管支、血液系
ボルデテラ・パラペルツシス	上咽頭、扁桃腺、肺/気管/気管支
ボルデテラ・ペルツシス	上咽頭、扁桃腺、肺/気管/気管支
ボレリア・ブルグドルフェリ	髄膜、脳、脊髄、皮膚、眼、血液系、鼠径/腋窩/頸部リンパ節、筋肉、肝臓、脾臓、上咽頭、肺/気管/気管支、精巣
ボレリア・リカレンチス	脳、脊髄、血液系、小腸、肝臓、脾臓、唾液腺、肺/気管/気管支、リンパ節、眼、皮膚
ブレバンディモナス種	腹膜、血液系、皮膚、軟部組織
ブルセラ種	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、リンパ節、縦隔、骨、眼、小腸、結腸、肝臓、胆道、腎臓、尿管、膀胱、血液系、皮膚、精巣、脾臓、前立腺
ブルクホルデリア・グラデイオリ	血液系、髄膜、肺/気管/気管支

10

20

30

40

50

ブルクホルデリア・マレイ	肺/気管/気管支、皮膚、軟部組織、肝臓、脾臓、筋肉、肺門リンパ節、縦隔リンパ節、縦隔、頭頸部リンパ節、血液系	
ブルクホルデリア・シュードマレイ	肺/気管/気管支、皮膚、腎臓、膀胱、尿管、軟部組織、骨、脳、脊髄、筋肉、血液系、前立腺、腎臓、尿管、髄膜	
カリマトバクテリウム・グラニューロマチス	皮膚、陰茎、外陰部、軟部組織、膣、子宮頸部、骨、血液系、鼠径リンパ節	10
カンピロバクター・コリ	小腸、結腸	
カンピロバクター・フェトウス	肺/気管/気管支、小腸、結腸、髄膜、脳、腹膜、骨、胆のう、卵巣、血液系、心臓、腎臓、膀胱、尿管	
カンピロバクター・ジェジュニ	結腸、血液系、胆のう、膵臓、膀胱、骨、髄膜	
カンピロバクター・スプトルム	小腸、結腸	
キャプノチオファーガ・カニモルサス	皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、骨、肺/気管/気管支、眼	20
キャプノチオファーガ・シノデグミ	皮膚、軟部組織、髄膜、血液系、骨、肺/気管/気管支、眼	
CDC群EF-4a及びEF-4b	血液系、眼、皮膚、軟部組織	
クラミジア・ニューモニエ	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、肝臓、脳、髄膜、皮膚、甲状腺、膵臓、血液系	
クラミジア・シッタシ	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、肝臓、脳、髄膜、血液系、皮膚、甲状腺、膵臓	
クラミジア・トラコマチス	鼠径リンパ節、陰茎、外陰部、膣、子宮頸部、子宮、卵巣及び付属器、腹膜、前立腺、眼	30
クラミドフィラ・ニューモニエ	喉頭、気管/気管支、血液系	
クロモバクテリウム・ビオラセウム	血液系、肝臓、脾臓、肺/気管/気管支、腎臓、膀胱、尿管、眼/眼窩、骨、脳、髄膜、脊髄	
クラミドフィラ・シッタシ	肺/気管/気管支	
クリセオバクテリウム種	髄膜、肺/気管/気管支、血液系	
クロストリジウム・ビフェルメンタス	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	
クロストリジウム・ボツリナム	結腸、小腸、皮膚	40
クロストリジウム・ディフィシル	結腸	
クロストリジウム・インドリス	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	
クロストリジウム・マンゲノリイ	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	

クロストリジウム・パーフリンジエンス	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系、心臓	10
クロストリジウム・ソルデリイ	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	
クロストリジウム・スポロゲネス	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	
クロストリジウム・サブテルミナーレ	小腸、結腸、胃、皮膚、軟部組織、血液系	
クロストリジウム・テタニ	皮膚、軟部組織	
コマモナス種	血液系、腹膜、眼	20
コリネバクテリウム・シュードツベルクローシス	頸部/腋窩/鼠径/縦隔リンパ節、肺門リンパ節、肺/気管/気管支、縦隔	
コキシエラ・ブルネッティイ	肺/気管支/気管、脳、脊髄、肝臓、骨	
エドワルシエラ・タルダ	皮膚、軟部組織、肝臓、髄膜、小腸、結腸、骨、子宮、卵巣	
エールリキア種	髄膜、脳、脊髄、血液系、骨、肝臓、腎臓、脾臓、リンパ節	
エリシペロトリクス・ルシオパティエ	皮膚、血液系、骨、脳、腹膜	30
フランシセラ・ツラレンシス	上咽頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、皮膚、腋窩/頭頸部/鼠径リンパ節、血液系、眼、小腸	
フソバクテリウム種	皮膚、軟部組織、血液系	
ゴルドニア種	皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜、眼	
ヘモフィルス・デュクレイ	皮膚、鼠径リンパ節、陰茎、外陰部、膣	
ヘリコバクター・ピロリ	胃	40
レジオネラ種	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、血液系、脳、脊髄、筋肉、脾臓	
レプトスピローシス種	肺/気管/気管支、脾臓、髄膜、脳、脊髄、皮膚、リンパ節、眼、血液系、上咽頭、口腔、扁桃腺、腎臓、肝臓、脾臓	
リステリア・モノシトゲネス	血液系、脳、髄膜、脊髄、小腸、結腸	
メチロバクテリウム種	血液系、腹膜、皮膚、軟部組織、骨	
マイコバクテリウム・アビウム	肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、脾臓、皮膚、頸部リンパ節、食道、骨、血液系	40
マイコバクテリウム・ボビス	結腸、小腸	
マイコバクテリウム・カンサシイ	肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、骨	
マイコバクテリウム・レブレ	皮膚、軟部組織、精巣、眼	

マイコバクテリウム・マリナム	皮膚、軟部組織、骨	
マイコバクテリウム・スクロフラセウム	頭頸部リンパ節	
マイコバクテリウム・ツベルクローシス	肺/気管支/気管、肺門リンパ節、前立腺、腹膜、脾臓、脾臓、リンパ節、小腸、髄膜、脳、脊髄、腎臓、尿管、膀胱、筋肉、食道、結腸、精巣、眼、卵巣、子宮頸部、膣、子宮、縦隔、喉頭、皮膚、血液系、胸膜	10
マイコバクテリウム・アルセランス	皮膚、軟部組織	
他のマイコバクテリウム種	肺/気管支/気管、肺門リンパ節、皮膚、軟部組織、骨、頭頸部リンパ節	
ミロイデス種	腎臓、膀胱、尿管、皮膚、軟部組織、血液系	
ナイセリア・ゴノレア	上咽頭、口腔、扁桃腺、前立腺、陰茎、膣、子宮頸部、子宮、卵巣/付属器、腹膜、皮膚、筋肉、骨、肝臓、血液系、頭頸部及び鼠径及び腹部内リンパ節、肛門	20
ネオリケッチア・センネツノカルディア種	血液系、骨、リンパ節、肝臓、脾臓	
オリエンチア・ツツガムシ	肺/気管支/気管、脾臓、髄膜、脊髄、脳、皮膚、軟部組織、眼、骨、腎臓、心臓、血液系	
パンドレア種	髄膜、脳、脊髄、血液系、皮膚、鼠径及び腋窩リンパ節、脾臓、肺/気管支/気管	
パスツレラ・カニス	肺/気管/気管支、血液系	
パスツレラ・カニス	皮膚、軟部組織、血液系	
パスツレラ・ダグマチス	皮膚、軟部組織、血液系	30
パスツレラ・ストマチス	皮膚、軟部組織、血液系	
ペディオコッカス種	血液系、肝臓、結腸	
ピチロスポルム・オバル	皮膚	
プレシオモナス・シゲロイデス	小腸、結腸、血液系、髄膜、骨、胆のう、皮膚、軟部組織	
シュードモナス・エルギノサ	肺/気管/気管支、血液系、皮膚、軟部組織、骨、髄膜、脳、眼、腎臓、膀胱、尿管、心臓	
他のシュードモナス種	皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、血液系	
ラルストニア種	血液系、髄膜、骨	
リゾビウム種	血液系、腹膜、眼、腎臓、膀胱、尿管	40
ロドコッカス種	肺/気管/気管支、血液系、脳、皮膚、リンパ節、骨、縦隔、肝臓、脾臓、軟部組織、脊髄、髄膜	
リケッチア・アカリ	皮膚	
リケッチア・コノリイ	肺/気管支/気管、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、血液系、皮膚、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓	
リケッチア・フェリス	皮膚、脳、脊髄	

リケッチア・プロワゼキイ	髄膜、脳、脊髄、血液系、肺/気管支/気管、皮膚、脾臓	
リケッチア・リケッチイ	肺/気管支/気管、肺門リンパ節、髄膜、脳、脊髄、血液系、筋肉、小腸、肝臓、皮膚	
リケッチア・スロバカ	皮膚、頭頸部リンパ節	
リケッチア・チフィ	髄膜、血液系、肝臓、腎臓、脳、肺/気管支/気管、脾臓	
ロゼオモナス種	血液系、腹膜、皮膚、軟部組織、膀胱、腎臓、尿管	10
サルモネラ種	肺/気管支/気管、脾臓、脾臓、腹部内リンパ節、胃、小腸、結腸、髄膜、皮膚、筋肉、骨、血液系、心臓	
シェワネラ種	皮膚、軟部組織、眼、骨、血液系、腹膜	
シゲラ・ボイディイ	結腸	
シゲラ・ジセンテリエ	結腸	
シゲラ・フレキシネリ	結腸	
シゲラ・ソンネイ	結腸	20
スフィンゴバクテリウム種	脳、髄膜、脊髄、眼、皮膚、軟部組織	
スフィンゴモナス種	血液系、髄膜、腹膜、皮膚、軟部組織、腎臓、膀胱、尿管	
スピリラム・ミヌス	皮膚、腋窩/鼠径/頸部リンパ節、血液系、肝臓、脾臓	
他のスピリラム種	結腸	
ステノトロフォモナス・マルトフィリア	髄膜、血液系、腹膜、肺/気管/気管支、眼、腎臓、膀胱、尿管、皮膚、軟部組織	
ストレプトバチルス・モニリフォルミス	皮膚、骨、血液系、肺/気管/気管支、髄膜、脳、肝臓、脾臓	30
ストレプトコッカス・イニエ	皮膚、血液系、軟部組織	
ストレプトコッカス・ズーエピデミカス	小腸、上咽頭、骨、髄膜、血液系、頭頸部リンパ節	
ストレプトミセス種	皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	
トレポネマ・パリダム	上咽頭、扁桃腺、口腔、髄膜、脳、脊髄、陰茎、外陰部、膣、肛門、子宮頸部、眼、血液系、鼠径及び頭頸部リンパ節	40
トロフェリマ・ウィップレイ	脳、脊髄、血液系、小腸、結腸、心臓、肺/気管/気管支、眼	
ツカムレラ種	皮膚、軟部組織、肺/気管/気管支、縦隔、脳、脊髄、血液系、髄膜	
ビブリオ・コレラ	結腸、小腸	
ビブリオ・シンシナティエンシス	血液系、髄膜	

ビブリオ・ダムセラ	皮膚、軟部組織
ビブリオ・フルビアリス	小腸、結腸
ビブリオ・フルニッシイ	小腸、結腸
ビブリオ・ホリセ	小腸、結腸、皮膚、軟部組織
ビブリオ・メツニコビイ	血液系
ビブリオ・パラヘモリチカ ス	結腸、小腸
ビブリオ・バルニフィカス	軟部組織、血液、皮膚
エルシニア・エンテロコリ チカ	上咽頭、扁桃腺、小腸、腹部内リンパ節、結腸 、筋肉、肺/気管/気管支、肝臓、脾臓、血液系
エルシニア・ペスチス	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、鼠径/腋窩/頸部 リンパ節、口腔、扁桃腺、血液系、皮膚
エルシニア・シュードツベ ルクローシス	小腸、結腸、腹部リンパ節

10

【0364】

いくつかの実施形態では、本発明で用いるための微生物病原体は、ウイルス病原体であってよい。表9は、ウイルス病原体の例示的なリストを、各ウイルス種が病原体であると報告されている組織及び器官の部位と一緒に示す。よって、本発明の一態様は、表9におけるウイルスの名称の横に同定される器官又は組織にあるがんを処置するために、指名されたウイルスに特異的な免疫原性組成物を用いることを含む。例えば、ワクシニアウイルスに由来するか又はそれに特異的な抗原性組成物を用いて、皮膚、血液系組織、リンパ節、脳、脊髄、眼又は心臓にあるがんを処置してよい。

20

【0365】

【表 1 1】

表9:ウイルスヒト病原体及びそれらの感染部位

ウイルス	組織/器官部位
ワクシニア	皮膚、血液系、リンパ節、脳、脊髄、眼、心臓
痘瘡(天然痘)	皮膚、血液系、リンパ節、脳
サル痘	皮膚、血液系、頭頸部リンパ節、脳、眼、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、上咽頭
牛痘	皮膚、血液系、リンパ節
パラポックスウイルス	皮膚
伝染性軟属腫	皮膚
タナ痘	皮膚、血液系、腋窩及び鼠径リンパ節
単純ヘルペスウイルス(1及び2)	上咽頭、口腔、扁桃腺、血液系、肺/気管支/気管、脾臓、髄膜、脳、脊髄、鼠径及び頭部/頸部リンパ節、陰茎、外陰部、会陰、食道、肝臓、眼、皮膚、直腸、扁桃腺、縦隔、肛門、膣、子宮頸部
水痘帯状疱疹	上咽頭、副鼻腔、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、血液系、脾臓、髄膜、脳、脊髄、食道、肝臓、眼、皮膚、心臓、縦隔
サイトメガロウイルス	上咽頭、リンパ節、扁桃腺、血液系、肺/気管/気管支、脾臓、腹部リンパ節、脳、脊髄、食道、小腸、結腸/直腸、眼、肝臓、心臓、皮膚、縦隔、食道
エプスタイン・バーウイルス	上咽頭、扁桃腺、口腔、リンパ節、血液系、肺、腹部リンパ節、脳、脊髄、筋肉、食道、肝臓、心臓、皮膚、脾臓、腎臓、筋肉、心臓、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔
ヒトヘルペスウイルス6	皮膚、血液系、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、脳、髄膜、肝臓
ヒトヘルペスウイルス7	皮膚、脳、肝臓
ヒトヘルペスウイルス8	上咽頭、扁桃腺、血液系、皮膚、脾臓、頭頸部リンパ節
サルヘルペスBウイルス	脳、脊髄、皮膚、血液系、リンパ節
アデノウイルス	上咽頭、口腔、喉頭、気管、気管支、肺、リンパ節、髄膜、脳、脊髄、小腸、結腸、肝臓、腹部内リンパ節、縦隔、膀胱、副鼻腔、血液系、尿管、腎臓、膀胱、甲状腺、心臓
BKウイルス	腎臓
ヒトパピローマウイルス	皮膚、肛門、陰茎、外陰部、子宮頸部、膣、口腔
B型肝炎ウイルス	肝臓、脾臓、血液系
D型肝炎ウイルス	肝臓

10

20

30

40

パルボウイルスB19	皮膚、血液系、上咽頭、骨、腎臓、心臓、肝臓、脳、髄膜	
オルトレオウイルス	上咽頭、小腸、結腸、口腔、副鼻腔、リンパ節、皮膚、肺/気管/気管支、髄膜、脳、脊髄、肝臓	
オルビウイルス	脳、筋肉、血液系、	
コルチウイルス	血液系、皮膚、筋肉、口腔、脾臓、リンパ節、髄膜、脳	
ロタウイルス	小腸、結腸、肝臓、血液系、脾臓、上咽頭、胆道、髄膜、脳	10
アルファウイルス	脳、脊髄、小腸、結腸、血液系、皮膚、骨	
風疹	皮膚、血液系、頭頸部リンパ節、脾臓、上咽頭、骨、脳、扁桃腺、気管支、肝臓、心臓	
黄熱ウイルス	血液系、肝臓、肺/気管/気管支、腎臓、副腎、脾臓、リンパ節、胃、腎臓	
デング熱ウイルス	血液系、リンパ節、皮膚、脾臓、筋肉、肝臓、脳、上咽頭	
日本脳炎ウイルス	脳、血液系、脊髄	20
西ナイル脳炎ウイルス	脳、血液系、脊髄、筋肉、リンパ節、肝臓、脾臓、膵臓、髄膜	
セントルイス脳炎ウイルス	脳、血液系、脊髄、髄膜、筋肉、上咽頭	
ダニ媒介性脳炎ウイルス	脳、血液系、脊髄、筋肉、髄膜	
他のフラビウイルス	血液系、脳、髄膜、骨、筋肉、皮膚、リンパ節	
C型肝炎ウイルス	血液系、肝臓	
G型肝炎ウイルス	肝臓	
コロナウイルス	上咽頭、副鼻腔、口腔、扁桃腺、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、小腸、結腸、扁桃腺、血液系	30
トロウイルス	小腸、結腸、血液系	
パラインフルエンザウイルス	上咽頭、副鼻腔、扁桃腺、口腔、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、血液系、縦隔	
ムンプスウイルス	唾液腺、膵臓、脳、脊髄、肝臓、精巣、血液系、髄膜、卵巣、骨、心臓、腎臓、甲状腺、前立腺、乳房	
呼吸器合胞体ウイルス	上咽頭、扁桃腺、副鼻腔、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、血液系、口腔、胸膜	40
ヒトメタニューモウイルス	上咽頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、扁桃腺、副鼻腔、縦隔、血液系、口腔、胸膜、喉頭、眼、皮膚、小腸、結腸	
麻疹	上咽頭、副鼻腔、血液系、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、腹部内リンパ節、髄膜、脳、脊髄、肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚、胸腺、眼、口腔、心臓	

ヘンドラウイルス	脳、髄膜、肺/気管/気管支、腎臓、血液系、筋肉、	
ニパーウイルス	脳、髄膜、脾臓、リンパ節、胸腺、肺/気管/気管支、腎臓、脳、脊髄、髄膜、血液系	
水疱性口内炎ウイルス	血液系、筋肉、口腔、扁桃腺、上咽頭、リンパ節、小腸、結腸	
狂犬病ウイルス	皮膚、髄膜、脳、脊髄、口腔、上咽頭、唾液腺、血液系	10
リッサウイルス	脳、脊髄	
インフルエンザウイルス	上咽頭、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、筋肉、血液系、縦隔、筋肉、副鼻腔、扁桃腺、口腔、眼、胸膜、脳、脊髄、唾液腺、甲状腺、心臓	
カリフォルニア脳炎ウイルス	血液系、脳、髄膜	
ハンタウイルス	血液系、腎臓、眼、皮膚、口腔、筋肉、肺/気管/気管支	20
他のブニヤウイルス	脳、血液系、筋肉、髄膜、脊髄	
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	血液系、筋肉、リンパ節、皮膚、脳、髄膜、精巣、骨	
ラッサウイルス	上咽頭、脳、脊髄、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、筋肉、精巣、眼、心臓、	
マチュポウイルス	脳、髄膜、血液系、筋肉、眼、皮膚、リンパ節、上咽頭、小腸、結腸	
フニンウイルス	脳、髄膜、血液系、筋肉、眼、皮膚、リンパ節、上咽頭、小腸、結腸	30
ヒトTリンパ球向性ウイルス	血液系、皮膚、リンパ節、筋肉、眼、骨、肺、肺門リンパ節、脊髄、脳	
ポリオウイルス	上咽頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、肝臓、脾臓、皮膚、脳、脊髄、髄膜、心臓	
コクサッキーウイルス	上咽頭、喉頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、縦隔、脾臓、筋肉、脳、髄膜、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、脾臓、皮膚、眼、副鼻腔、肝臓、精巣、骨、胸膜、唾液腺、心臓	40
エコーウイルス	上咽頭、口腔、扁桃腺、肺/気管/気管支、肺門リンパ節、筋肉、脳、髄膜、小腸、頸部及び腹部内リンパ節、結腸、血液系、縦隔、脾臓、皮膚、眼、副鼻腔、肝臓、脾臓、精巣、骨、唾液腺、心臓	
他のエンテロウイルス	肺/気管/気管支、肺門リンパ節、髄膜、脳、皮膚、心臓	

A型肝炎ウイルス	小腸、結腸、血液系、肝臓、脾臓、脳、脊髄、胆のう、膵臓、腎臓
ライノウイルス	上咽頭、副鼻腔、口腔、扁桃腺、喉頭、肺/気管/気管支、肺門リンパ節
ノロウイルス及び他のカリシウイルス	小腸、結腸
アストロウイルス	小腸、結腸
ピコビルナウイルス	小腸、結腸
E型肝炎ウイルス	肝臓、小腸、結腸、血液系

10

【0366】

表6～9までの累積情報は、本発明の抗原性組成物の製剤において用い得る微生物病原体の網羅的な同定を、これらの生物が病原性である組織又は器官の同定と一緒に示すので、抗原性製剤で処置できるがんがある組織又は器官を同定する。

【0367】

いくつかの実施形態では、本発明の抗原性組成物で用いるために選択される微生物病原体は、処置されるがんがある組織又は器官における急性感染の一般的な原因であるものであってよい。表10は、この種の細菌及びウイルス病原体を、これらが一般的に感染を引き起こす組織及び器官と一緒に同定する。よって、選択された実施形態では、表10の第1列で同定される組織にあるがんは、表10の第2列に列挙する1又は2以上の病原性生物の抗原決定基を含む抗原性組成物で処置してよい。例えば、皮膚にあるがんは、以下の1又は2以上の生物の抗原決定基を含む抗原性組成物で処置できる：スタフィロコッカス・アウレウス、A、B、C及びG群ベータ溶血性連鎖球菌、コリネバクテリウム・ジフテリエ、コリネバクテリウム・ウルセランス、シュードモナス・エルギノサ、麻疹、風疹、水痘带状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、ワクシニア、単純ヘルペス又はパルボB19。

20

【0368】

30

【表 1 2】

表10:各組織/器官部位についての急性感染の一般的な原因(細菌及びウイルス)

組織/器官部位	特定の組織/器官部位の一般的な細菌又はウイルス病原体
皮膚	スタフィロコッカス・アウレウス、A、B、C及びG群ベータ溶血性連鎖球菌、コリネバクテリウム・ジフテリエ、コリネバクテリウム・ウルセランス、シュールドモナス・エルギノサ
	麻疹、風疹、水痘带状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、ワクシニア、単純ヘルペス、パルボB19
軟部組織(すなわち脂肪及び筋肉)(例えば肉腫)	ストレプトコッカス・ピオゲネス、スタフィロコッカス・アウレウス、クロストリジウム・パーフリンジェンス、他のクロストリジウム種
	インフルエンザ、コクサッキーウイルス
乳房	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス
リンパ節:頭頸部	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス
	エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、麻疹、風疹、単純ヘルペス、コクサッキーウイルス、水痘带状疱疹
リンパ節:腋窩/腕	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、水痘带状疱疹
リンパ節:縦隔	緑色連鎖球菌、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、マイコバクテリウム・ツベルクローシス
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、水痘带状疱疹、アデノウイルス

10

20

30

40

リンパ節:肺門	ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	10
	インフルエンザ、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、コクサッキーウイルス	
リンパ節:腹部内	エルシニア・エンテロコリチカ、エルシニア・シュードツベルクローシス、サルモネラ種、ストレプトコッカス・ピオゲネス、大腸菌、スタフィロコッカス・アウレウス、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	20
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹、アデノウイルス、インフルエンザ、コクサッキーウイルス	
リンパ節:鼠径/脚	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス	
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス	
血液系(例えば白血病、多発性骨髄腫)	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、コアグラージェ陰性ブドウ球菌、エンテロコッカス種、大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、プロテウス種、シュードモナス・エルギノサ、バクテロイデス・フラギリス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、B群連鎖球菌	30
	麻疹、風疹、水痘帯状疱疹、エコーウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス	
骨	スタフィロコッカス・アウレウス、コアグラージェ陰性ブドウ球菌、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクチア、他の連鎖球菌種、大腸菌、シュードモナス種、エンテロバクター種、プロテウス種、セラチア種	40
	パルボウイルスB19、風疹、B型肝炎	

髄膜	ヘモフィルス・インフルエンザ、髄膜炎菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクタ、リステリア・モノシトゲネス	
	エコーウイルス、コクサッキーウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス	
脳	ストレプトコッカス種(S.アンギノサス、S.コンステラタス、S.インターメディウスを含む)、スタフィロコッカス・アウレウス、バクテロイデス種、プレボテラ種、プロテウス種、大腸菌、クレブシエラ種、シュードモナス種、エンテロバクター種、ボレリア・ブルグドルフェリ	10
	コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、フラビウイルス、ブニヤウイルス	
脊髄	ヘモフィルス・インフルエンザ、髄膜炎菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・アガラクタ、リステリア・モノシトゲネス、ボレリア・ブルグドルフェリ	20
	コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、他のエンテロウイルス、ムンプス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、フラビウイルス、ブニヤウイルス	
眼/眼窩	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ミレリ、大腸菌、バチルス・セレウス、クラミジア・トラコマチス、ヘモフィルス・インフルエンザ、シュードモナス種、クレブシエラ種、トレポネマ・パリダム	30
	アデノウイルス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、サイトメガロウイルス	
唾液腺	スタフィロコッカス・アウレウス、緑色連鎖球菌(例えばストレプトコッカス・サリバリウス、ストレプトコッカス・サンギス、ストレプトコッカス・ミュータンス)、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種及び他の口腔嫌気性菌	40
	ムンプス、インフルエンザ、エンテロウイルス、狂犬病	

口腔	プレボテラ・メラニノゲニカス、嫌気性連鎖球菌、緑色連鎖球菌、アクチノミセス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種及び他の口腔嫌気性菌	10
	単純ヘルペス、コクサッキーウイルス、エプスタイン・バー	
扁桃腺	ストレプトコッカス・ピオゲネス、C及びG群B溶血性連鎖球菌	20
	ライノウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、単純ヘルペス	
副鼻腔	ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、モラクセラ・カタラリス、 α 連鎖球菌、嫌気性細菌(例えばプレボテラ種)、スタフィロコッカス・アウレウス	30
	ライノウイルス、インフルエンザ、アデノウイルス、パラインフルエンザ	
上咽頭	ストレプトコッカス・ピオゲネス、C及びG群B溶血性連鎖球菌	40
	ライノウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、単純ヘルペス	
甲状腺	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ	
	ムンプス、インフルエンザ	
喉頭	マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス	
	ライノウイルス、インフルエンザ、パラインフルエンザ、アデノウイルス、コロナウイルス、ヒトメタニューモウイルス	
気管	マイコプラズマ・ニューモニエ	
	パラインフルエンザ、インフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、アデノウイルス	

気管支	マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ、ボルデテラ・ペルツシス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ	10
	インフルエンザ、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、コクサッキーウイルス	
肺	ストレプトコッカス・ニューモニエ、モラクセラ・カタラリス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クレブシエラ・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ	20
	インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ	
胸膜	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ヘモフィルス・インフルエンザ、バクテロイデス・フラギリス、プレボテラ種、フソバクテリウム・ヌクレアタム、ペプトストレプトコッカス種、マイコバクテリウム・ツベルクローシス	30
	インフルエンザ、アデノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ	
縦隔	緑色連鎖球菌、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種	40
	麻疹、風疹、エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス	
心臓	ストレプトコッカス種(S.ミチオール、S.ボビス、S.サンギス、S.ミュータンス、S.アンギノサスを含む)、エンテロコッカス種、スタフィロコッカス種、コリネバクテリウム・ジフテリエ、クロストリジウム・パーフリンジェンス、髄膜炎菌、サルモネラ種	40
	エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス、アデノウイルス、ムンプス、麻疹、インフルエンザ	
食道	アクチノミセス種、マイコバクテリウム・アビウム、マイコバクテリウム・ツベルクローシス、ストレプトコッカス種	40
	サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹	

胃	ストレプトコッカス・ピオゲネス、ヘリコバクター・ピロリ	
	サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、エプスタイン・バー、ロタウイルス、ノロウイルス、アデノウイルス	
小腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	10
	アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス	
結腸/直腸	大腸菌、クロストリジウム・ディフィシル、バクテロイデス・フラギリス、バクテロイデス・ブルガタス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、クロストリジウム・パーフリンジェンス、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	20
	アデノウイルス、アストロウイルス、カリシウイルス、ノロウイルス、ロタウイルス、サイトメガロウイルス	
肛門	ストレプトコッカス・ピオゲネス、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種、シェードモナス・エルギノサ、トレポネマ・パリダム	30
	単純ヘルペス	
会陰	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロコッカス種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、シェードモナス・エルギノサ、嫌気性連鎖球菌、クロストリジウム種、大腸菌、エンテロバクター種	
	単純ヘルペス	
肝臓	大腸菌、クレブシエラ種、ストレプトコッカス(アンギノサス群)、エンテロコッカス種、他の緑色連鎖球菌、バクテロイデス種	40
	A型肝炎、エプスタイン・バー、単純ヘルペス、ムンプス、風疹、麻疹、水痘帯状疱疹、コクサッキーウイルス、アデノウイルス	

胆のう	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、腸球菌、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	
胆道	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、腸球菌種、バクテロイデス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種、サルモネラ・エンテリディティス、エルシニア・エンテロコリチカ、シゲラ・フレキシネリ	10
	A型肝炎、エプスタイン・バー、単純ヘルペス、ムンプス、風疹、麻疹、水痘帯状疱疹、コクサッキーウイルス、アデノウイルス	
脾臓	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロコッカス種、シュードモナス種、スタフィロコッカス種、マイコプラズマ種、サルモネラ・チフィ、レプトスピローシス種、レジオネラ種	20
	ムンプス、コクサッキーウイルス、B型肝炎、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス2、水痘帯状疱疹	
脾臓	ストレプトコッカス種、スタフィロコッカス種、サルモネラ種、シュードモナス種、大腸菌、エンテロコッカス種	
	エプスタイン・バー、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、麻疹、風疹、コクサッキーウイルス、水痘帯状疱疹	
副腎	ストレプトコッカス種、スタフィロコッカス種、サルモネラ種、シュードモナス種、大腸菌、エンテロコッカス種	30
	水痘帯状疱疹	
腎臓	大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス・フェカリス、シュードモナス・エルギノサ	
	BKウイルス、ムンプス	
尿管	大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス種	40
膀胱	大腸菌、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガタス、プロビデンチア種、モルガネラ種、エンテロコッカス・フェカリス、コリネバクテリウム・ジェクム	
	アデノウイルス、サイトメガロウイルス	

腹膜	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニエ、大腸菌、クレブシエラ種、プロテウス種、腸球菌種、バクテロイデス・フラギリス、プレボテラ・メラニノゲニカ、ペプトコッカス種、ペプトストレプトコッカス種、フソバクテリウム種、クロストリジウム種	10
後腹膜領域	大腸菌、スタフィロコッカス・アウレウス	
前立腺	大腸菌、クレブシエラ種、エンテロバクター種、プロテウス・ミラビリス、腸球菌種、シュードモナス種、コリネバクテリウム種、ナイセリア・ゴノレア	
	単純ヘルペス	
精巣	大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ、シュードモナス・エルギノサ、スタフィロコッカス種、ストレプトコッカス種、サルモネラ・エンテリディティス	20
	ムンプス、コクサッキーウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	
陰茎	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ナイセリア・ゴノレア、トレポネマ・パリダム	
	単純ヘルペス、ヒトパピローマウイルス	
卵巣/付属器	ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、ガーデネレラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、ストレプトコッカス種、大腸菌	30
子宮	ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、ガーデネレラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、ストレプトコッカス種、大腸菌	
子宮頸部	ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、トレポネマ・パリダム	40
	単純ヘルペス	

膣	ガーデネレラ・バギナリス、プレボテラ種、バクテロイデス種、ペプトコッカス種、大腸菌、ナイセリア・ゴノレア、クラミジア・トラコマチス、トレポネマ・パリダム、
	単純ヘルペス
外陰部	スタフィロコッカス・アウレウス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、トレポネマ・パリダム
	単純ヘルペス

10

【0369】

選択された実施形態では、具体的な微生物病原体が具体的ながんの処置のために適することがあり、選択された実施形態の例を表10に示す。これらは、例示の実施形態であり、本発明に従って用いるための代替の製剤の網羅的なリストではない。

【0370】

特定の組織又は器官において感染を一般的に引き起こす特定の微生物は、地理的な場所により変動し得る。例えば、マイコバクテリウム・ツベルクローシスは、いくつかの地理的場所及び人口において、他のものよりも肺感染をより一般的に引き起こすので、M. ツベルクローシスは、いくつかの地理及び人口の群において一般的な肺病原体でないが、他

20

【0371】

選択された実施形態では、本発明は、患者が以前に微生物病原体に曝露されたことを評価する診断ステップを含む。例えば、診断ステップは、選択された病原体への曝露の医療履歴を得ること、及び／又は選択された病原体への患者の免疫応答を評価するステップを

30

【0372】

さらに選択された実施形態では、本発明は、選択された免疫原性組成物を用いる処置に対する患者の免疫学的応答を評価する診断ステップを含む。例えば、診断ステップは、その免疫原性組成物の抗原決定基に対する患者の免疫応答を、例えばこれらの抗原決定基に対する抗体を検出する血清学的試験を用いて評価するステップを含んでよい。本発明のこ

40

【0373】

患者Rの関係において論じたように、選択された実施形態では、本発明の抗原性組成物において用いるために選択される微生物病原体は、処置されるがんがある組織又は器官における急性感染の最も一般的な原因であるものであってよく、これは、患者Rの症例により示されるように、具体的な有益性をもたらし得る。例えば、骨がんの処置のために、スタフィロコッカス・アウレウスが選択される細菌種であり得；肺組織のがんの処置のため

50

に、ストレプトコッカス・ニューモニエを選択でき；乳がんの処置のために、スタフィロコッカス・アウレウスを選択でき；腎臓又は膀胱がんの処置のために、大腸菌を選択でき；結腸がんの処置のために、大腸菌が選択される細菌種であり得る。当該技術における臨床微生物学者は、本発明に従ってそれぞれの特定の組織又は器官について最も頻繁に病原性である種、細菌又はウイルスを選択できると理解される。選択された実施形態では、具体的な組織又は器官について最も一般的な病原体の抗原決定基だけを用いて、その組織又は器官のがんを処置できる。代替の実施形態では、具体的な組織又は器官について最も一般的な病原体の抗原決定基を、その具体的な組織又は器官において病原性であることが知られている他の病原体の抗原決定基（より一般的な病原体から優先的に選択される）と組み合わせる用いることができる。

10

【0374】

いくつかの実施形態では、本発明は、組成物中の任意の他の抗原決定基に対して閾値割合の本発明に従って選択された抗原決定基が用いられる抗原性組成物を提供する。例えば、抗原性組成物は、X%を超える病原性（又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性）の種に由来する抗原決定基を組成物中に有してよい（ここで、Xは、例えば10、30、40、50、60、70、80、90、95又は100（又は10～100の任意の値の整数）である）。例えば、抗原性組成物中の少なくともX%の抗原決定基は、がんがある患者の特定の器官又は組織において病原性（又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性）である微生物病原体について特異的であってよい。代替の指標を用いて、抗原性組成物中の微生物病原体の総数のうち、少なくともX%が、がんがある患者の特定の器官又は組織において病原性（又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性）である微生物病原体であるように選択してよい。いくつかの実施形態では、抗原性組成物は、よって、がんがある患者の特定の器官又は組織においてそれぞれ病原性（又は一般的に病原性又は最も一般的に病原性）である1又は2以上の微生物病原体の抗原決定基から本質的になってよい。以下のデータは、これらの選択された製剤の驚くべき効果を示す：

20

【0375】

(1) MRVの使用（これは、多くの一般的な気道病原体と乳房及び骨の両方の最も一般的な病原体であるスタフィロコッカス・アウレウスとを含有する）は、骨への転移を伴う乳がんの処置のために有用であることが見出された（図6を参照されたい）。しかし、生存の有益性（MRVで処置しなかった患者と比較したMRVで処置した患者の生存）は大きくなかった（すなわちワクチンで処置した患者についての31ヶ月の生存中央値と比較してワクチンで処置しなかった患者についての26ヶ月）。他方、乳がん及び骨がんを特異的に標的にしたワクチン（すなわち乳房及び骨の両方の感染の断然最も一般的な原因であるスタフィロコッカス・アウレウスだけを含有する）で処置した1名の患者（患者R）は、17年を超えて生存し、著しい生存の有益性を有した。骨感染を引き起こさず（又はかなり一般的でない）、他の場所（すなわち気道）で感染を一般的に引き起こす他の細菌種をMRVに含めることにより、乳房及び骨のがんの処置のためのこのワクチンの有益性が実質的に低減されるとみられる。

30

【0376】

(2) Respivax（商標）で処置したステージ3Bの肺がん患者の生存（すなわち38ヶ月の生存中央値及び40%の5年生存）は、MRVで処置したステージ3Bの肺がん患者の生存（すなわち18ヶ月の生存中央値及び14%の5年生存）よりも実質的に大きかった。Respivax（商標）は、MRVよりも、実質的により大きい相対濃度の肺感染を一般的に引き起こす細菌種を含有する。Respivax（商標）の細菌細胞カウントの67%は肺感染を一般的に引き起こす細菌種を含むが、MRVの細菌細胞カウントの30%だけが、肺感染を一般的に引き起こす細菌種を含む。よって、肺感染を最も一般的に引き起こす細菌の割合がより大きい組成物、すなわちRespivax（商標）は、MRV製剤よりも肺がんの処置のためにより効果的であることが示される。

40

【0377】

(3) MRV（これは、いずれの結腸病原体も含有しない）で処置したステージ4の結腸

50

がん患者の生存は、ワクチンで処置しなかった患者よりも悪かった。これは、がんがある器官又は組織において病原性である微生物に由来しない抗原決定基を用いる処置が、効果的でないだけでなく、有害でもあり得ることを示す。

【0378】

(4) 以下に示すマウスでの研究及び特にクレブシエラ・ニューモニエ抗原決定基単独での処置を含むがん細胞モデルデータを、さらなる抗原と組み合わせたクレブシエラ・ニューモニエ抗原での処置と比較した。

【0379】

本明細書に示すデータは、特定の器官又は組織について病原性である微生物病原体に由来する標的抗原性組成物を用いるその特定の器官又は組織内のがんの処置のために、病原性から、一般的に病原性、最も一般的に病原性へと利益が徐々に増加することの証拠を示す。

【0380】

いくつかの実施形態では、本発明は、表6～10を参考にしてがんがある患者の特定の器官又は組織において病原性である病原体（又は病原体の抗原性構成要素）を含有するワクチンを選択することによる、他の目的のために承認された細菌又はウイルスワクチン（例えば灰白髄炎ワクチン、H. インフルエンザワクチン、髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチン、A型肝炎ワクチン、ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン、百日咳ワクチン、麻疹ワクチン、ムンプスワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、BCGワクチン、コレラワクチン、日本脳炎ワクチン、狂犬病ワクチン、腸チフスワクチン、黄熱ワクチン、痘瘡ワクチンなど）の、がんの処置として用いるための使用を含む。例えば、細胞全体のワクチン又はS. ニューモニエの1若しくは2以上の抗原性成分を含むワクチン（例えば23価肺炎球菌多糖体）のいずれかのS. ニューモニエワクチンを用いて、表10においてS. ニューモニエが一般的な病原体として列挙されている以下の任意の部位でのがんを処置できる：肺門リンパ節、血液系がん、骨、髄膜、脊髄、眼／眼窩、副鼻腔、甲状腺、気管支、肺、胸膜又は腹膜。さらなる例として、B型肝炎ワクチンを用いて、以下のように、表9においてB型肝炎ウイルスが病原体として列挙されている以下の任意の部位でのがんを処置できる：肝臓、脾臓又は血液系がん。

【0381】

いくつかの実施形態では、選択された組成物及び方法は、本発明の範囲から特異的に排除される。例えば、以下のがんの処置における以下の微生物病原体の使用は、いくつかの実施形態から排除されるので、請求される発明は、以下の1又は2以上の例外を有する具体的な実施形態に及ぶことがある：

- a) 例えば注射による胃がん及び結腸がんの処置のためのBCG（マイコバクテリウム・ボビス）；
- b) 例えば注射による肺がんの処置のためのマイコバクテリウム・w；
- c) 例えば注射による非小細胞肺がんの処置のためのマイコバクテリウム・バッカエ；
- d) 例えば注射によるメラノーマの処置のためのコリネバクテリウム・パルバム；
- e) 例えば注射による胃がんの処置のためのストレプトコッカス・ピオゲネス；
- f) 例えば注射による肺がん又は急性骨髄性白血病の処置のためのノカルディア・ルブラ；
- g) 例えば注射による子宮頸がんの処置のためのラクトバチルス・カゼイ；
- h) 例えば注射によるリンパ腫及び肺がんの処置のためのシュードモナス・エルギノサ；
- i) 例えば注射によるメラノーマの処置のためのワクシニア；
- j) 例えば注射によるメラノーマの処置のための狂犬病ウイルス；
- k) 肺にある原発（又は代わりに転移性）がんのための、例えば経口投与による獣医学的（又は代わりにヒト）処置のための以下の細菌種の組み合わせた抗原からなる組成物：ストレプトコッカス・ニューモニエ；ナイセリア・カタラリス；ストレプトコッカス・ピオゲネス；ヘモフィルス・インフルエンザ；スタフィロコッカス・アウレウス；クレブシエ

10

20

30

40

50

ラ・ニューモニエ。

1) 肺にある原発（又は代わりに転移性）がんのための、例えば経口投与による獣医学的（又は代わりにヒト）処置のための以下の細菌種の組み合わせた抗原からなる組成物：ストレプトコッカス・ニューモニエ；ナイセリア・カタラリス；ストレプトコッカス・ピオゲネス；ヘモフィルス・インフルエンザ；スタフィロコッカス・アウレウス；クレブシエラ・ニューモニエ；クレブシエラ・オゼネ（*Klebsiella ozaenae*）；ストレプトコッカス・ビリダンス（*Streptococcus viridans*）。

【実施例 4】

【0382】

マウスでの研究

以下のマウスでの研究では、以下の共通する材料を用い：PBS（Gibco）、マウスは、7週齢の雌C57BL/6であった。

【0383】

〔実施例 4A〕

肺のがん

この項は、ルイス肺癌マウスモデルに関する。この実験で用いた細菌ワクチンは、以下のとおりであった：ストレプトコッカス・ニューモニエ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット#J049-1〔 2×10^9 〕；クレブシエラ・ニューモニエ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット#J046-1〔 2×10^9 〕；スタフィロコッカス・アウレウス〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット#J041-2〔 10×10^9 〕；大腸菌（結腸単離株）〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット#J047-1〔 6×10^9 〕；サルモネラ・エンテリカ（*Salmonella enterica*）〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット#J31〔 15×10^9 〕；クレブシエラ・ニューモニエ〔細胞のみ〕ワクチン（ロット#J048-1〔 2×10^9 〕；及び培地のみ（クレブシエラ・ニューモニエ培地）（ロット#J046-1）。マウスは、表11で定義する実験群分けに従って処置した。

【0384】

10

20

【表 1 3】

表11:肺がんマウスモデルのための実験群分け

群	マウス	ルイス肺 i.v.10e5 細胞 /100 μ l 0日目	バイ アル #	ワクチン	s.c.注射投与スケジュール 日:-10、-8、-6、-4、-2 、+2、+4、+6、+8、 +10、+12、+14、+16な ど
1AB	8	↓	1	S.ニューモニエ[細胞及 びブロス]	200x10e6 CFUs/150 μ l/ マウス
2AB	8		2	K.ニューモニエ[細胞及 びブロス]	150x10e6 CFUs/75 μ l/ マウス
3AB	8		3	S.アウレウス[細胞及び ブロス]	1x10e9 CFUs/100 μ l/ マウス
4AB	8		4	大腸菌(結腸) [細胞及び ブロス]	0.9x10e9 CFUs/150 μ l/ マウス
5AB	8		5	S.エンテリカ[細胞及び ブロス]	1.5 x10e9 CFUs/100 μ l/ マウス
6AB	8		1+2	S.+K.ニューモニエ[細 胞及びブロス]*	S. 200x10e6 CFUs/75 μ l/マウス K. 150x10e6 CFUs/75 μ l/マウス
7AB	8		8	K.ニューモニエ[細胞の み]	150x10e6 CFUs/75 μ l/ マウス
8ABC	12		9	培地のみ(K.ニューモニ エ培地) (対照)	75 μ l/マウス
9AB	8	PBSのみ		なし	なし

【0385】

具体的に、マウスの群を、-10、-8、-6、-4及び-2日目に細菌ワクチンを用いて皮下で予備処置した。0日目に、マウスを、10e5ルイス肺癌細胞(Cedarlane社ロット#508714)の投与量で静脈内投与した。その後、マウスを、表11で定義する実験期間にわたって隔日のワクチンの皮下注射で処置した。対照群は培地のみで処置した。動物の体重を測定し、4日毎に記録した。マウスが病的状態を示し始めたときに、実験を終了した。その後、全てのマウスを人道的に屠殺し、肺を手術により取り出して秤量した。肺を、ブオン(Buoin)液とともにバイアルに入れ、各群における肺小結節の数を計数した。これらの結果を表12に示す。これらの肺の代表的な例を、図14に示す。

【0386】

10

20

30

40

【表 1 4】

表12:各群におけるマウスでの目視可能な肺腫瘍の数

群	ワクチン	目視可能な肺腫瘍の数	平均	中央値
1	S.ニューモニエ	13、1、7、1、20、38、50、35	20.6	16.5
2	K.ニューモニエ	1、10、0、0、1、2、50	9.1	1
3	S.アウレウス	1、5、3、15、10、57、43、38	21.5	12.5
4	大腸菌	4、3、0、9、16、3、42、40	14.6	6.5
5	S.エンテリカ	0、0、2、5、2、57、52	16.8	2
6	S+K.ニューモニエ	1、6、0、0、8、5、47、48	14.3	5.5
7	K.ニューモニエ(細胞のみ)	0、3、0、0、0、1、46、49	12.3	0.5
8	対照(培地)	2、3、12、25、39、26、62、39、78	31.7	26

10

【0 3 8 7】

20

次いで、腫瘍細胞を注射したマウスの肺の重量を、PBSのみを注射したマウスの肺の重量と比較して、腫瘍量、よってワクチン処置の治療効果を決定した。これらの結果を表13に示す。

【0 3 8 8】

【表 1 5】

表13:静脈内移植ルイス肺癌モデルでの、死滅細菌ワクチンで免疫したマウスにおける平均肺重量(mg)及び腫瘍重量阻害(対照と比較)

群	ワクチン	平均肺重量(mg)	健常マウスとの差	腫瘍重量阻害(%)
1	S.ニューモニア(細胞及びブロス)	495	318	30
2	K.ニューモニア(細胞及びブロス)	298	121	73
3	S.アウレウス(細胞及びブロス)	485	308	32
4	大腸菌(細胞及びブロス)	372	195	57
5	S.エンテリカ(細胞及びブロス)	331	154	66
6	S+K.ニューモニア(細胞及びブロス)	374	197	57
7	K.ニューモニエ(細胞のみ)	294	117	74
8	対照(培地のみ)	633	456	-
9	健常マウス	177	-	

30

40

【0 3 8 9】

[実施例 4 B]

皮膚のがん

50

この項は、皮膚がんのマウスモデルに関する。この実験で用いた細菌ワクチンは、以下のとおりであった：ストレプトコッカス・ニューモニエ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 9 - 1 $[2 \times 10^9]$ ）；クレブシエラ・ニューモニエ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 6 - 1 $[2 \times 10^9]$ ）；スタフィロコッカス・アウレウス〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 1 - 2 $[10 \times 10^9]$ ）；大腸菌（結腸単離株）〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 7 - 1 $[6 \times 10^9]$ ）；サルモネラ・エンテリカ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 3 1 $[15 \times 10^9]$ ）；スタフィロコッカス・アウレウス〔細胞のみ〕ワクチン（ロット# J 0 4 1 - 2 $[10 \times 10^9]$ ）；及び培地のみ（S. アウレウス培地）（ロット# J 0 4 1 - 1）。マウスは、表 1 4 で定義する実験群分けに従って処置した。

【0390】

【表 1 6】

表14:皮膚がんマウスモデルのための実験群分け

群	マウス	B16メラノーマs.c. 2×10^5 細胞 / 0.1mL 0日目	ワクチン	s.c.注射投与スケジュール 日:-10、-8、-6、-4、-2、+2、+4、+6、+8、+10、+12、+14、+16など
AB1	8	↓	S.ニューモニエ〔細胞及びブロス〕	300x10e6 CFUs/150 μ l/マウス
AB2	8		K.ニューモニエ〔細胞及びブロス〕	150x10e6 CFUs/75 μ l/マウス
AB3	8		S.アウレウス〔細胞及びブロス〕	1x10e9 CFUs/100 μ l/マウス
AB4	8		大腸菌(結腸)〔細胞及びブロス〕	0.9x10e9 CFUs/150 μ l/マウス
AB5	8		S.エンテリカ〔細胞及びブロス〕	1.5 x10e9 CFUs/100 μ l/マウス
AB6	8		S.アウレウス〔細胞のみ〕	1x10e9 CFUs/100 μ l/マウス
ABC7	12		培地のみ(S.アウレウス培地)(対照)	100 μ l/マウス

【0391】

具体的に、マウスの群を、-10、-8、-6、-4及び-2日目に細菌ワクチンを用いて皮下で予備処置した。0日目に、マウスを、 2×10^6 のB16メラノーマ細胞（ロット# 3995448；ATCC CRL-6323）の投与量で静脈内投与した。その後、マウスを、表 1 4 で定義する実験期間にわたって隔日のワクチンの皮下注射で処置した。対照群は培地のみで処置した。動物の体重を測定し、4日毎に記録した。腫瘍が一旦触知可能になったら、カリパスを用いて腫瘍の直径を隔日で測定した。マウスが病的状態を示し始めたとき又はいずれかの群において腫瘍の直径が20mmに達したときに、実験を終了した。その後、全てのマウスを人道的に屠殺した。本明細書に記載するマウスの群に存在する平均腫瘍体積を、図 1 5 に示す。

【0392】

〔実施例 4 C〕

結腸のがん

この項は、結腸がんのマウスモデルに関する。この実験で用いた細菌ワクチンは、以下

のとおりであった：ストレプトコッカス・ニューモニエ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 9 - 1 $[2 \times 10^9]$ ）；クレブシエラ・ニューモニエ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 6 - 1 $[2 \times 10^9]$ ）；スタフィロコッカス・アウレウス〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 1 - 2 $[10 \times 10^9]$ ）；大腸菌（結腸単離株）〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 7 - 1 $[6 \times 10^9]$ ）；大腸菌（前立腺単離株）〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 0 4 0 - 2 $[6 \times 10^9]$ ）；サルモネラ・エンテリカ〔細胞及びブロス〕ワクチン（ロット# J 3 1 $[15 \times 10^9]$ ）；及び培地のみ（大腸菌培地）（ロット# J 0 4 0 - 1）。マウスは、表 1 5 で定義する実験群分けに従って処置した。

【0393】

【表 1 7】

表15:結腸がんマウスモデルのための実験群分け

群	マウス	MC-38 結腸 i.p.2 × 10e5 0日目	ワクチン	s.c.注射投与スケジュール 日:-10、-8、-6、-4、-2、+2、+4、+6、+8、+10、+12、+14、+16など
1AB	8	↓	S.ニューモニエ〔細胞及びブロス〕	300x10e6 CFUs/150 μ l/マウス
2AB	8		K.ニューモニエ〔細胞及びブロス〕	150x10e6 CFUs/75 μ l/マウス
3AB	8		S.アウレウス〔細胞及びブロス〕	1x10e9 CFUs/100 μ l/マウス
4AB	8		大腸菌(結腸)〔細胞及びブロス〕	0.9x10e9 CFUs/150 μ l/マウス
5AB	8		大腸菌(前立腺)〔細胞及びブロス〕	0.9x10e9 CFUs/150 μ l/マウス
6AB	8		S.エンテリカ〔細胞及びブロス〕	1.5x10e9 CFUs/100 μ l/マウス
7ABC	12		培地のみ(大腸菌培地)(対照)	150 μ l/マウス

【0394】

具体的に、マウスの群を、-10、-8、-6、-4及び-2日目に細菌ワクチンを用いて皮下で予備処置した。0日目に、マウスを、 2×10^5 のMC-38結腸腺癌細胞（Jeff Schlom博士の研究室、NCIからの寄贈）の投与量で腹腔内投与した。その後、マウスを、表 1 5 で定義する実験期間にわたって隔日のワクチンの皮下注射で処置した。対照群は培地のみで処置した。マウスを、以下の臨床因子について観察した：体重、触ると冷たい、下痢、呼吸が早い、眼を閉じる、運動の低下、立毛及び痙攣。マウスが臨床的な病的状態の徴候を示し始めたときに、マウスを人道的に屠殺し、その日を死亡の日と定義した。この実施例の生存データを図 1 6 に示す。

【0395】

さらに、この実施例に含めたマウスの健常対罹患率／死亡率を、表 1 6 で定義するように実験の 2 9 日目に算出した。

【0396】

10

20

30

40

【表 18】

表16:健常対罹患率/死亡率の群スコア**

群	29日目の健康状態	ワクチン	群スコア
1	7匹死亡;1匹腫瘍+腹水症	S.ニューモニエ	2
2	5匹死亡;1匹腫瘍+腹水症;1匹腫瘍のみ;1匹健常	K.ニューモニエ	17
3	4匹死亡;2匹腫瘍+腹水症;2匹腫瘍のみ	S.アウレウス	14
4	3匹死亡;3匹腫瘍のみ;2匹健常	大腸菌(結腸感染単離株)	35
5	3匹死亡;3匹腫瘍のみ;2匹健常	大腸菌(前立腺感染単離株)	35
6	3匹死亡;5匹健常	S.エンテリカ	50
7	12匹死亡	対照 (培地のみ)	0

**健常=10点;腫瘍のみ=5点;腫瘍+腹水症=2点;及び死亡=0点。

【0397】

【表 19】

表17.結腸がん実験からの各マウス群についての生存のまとめ

ワクチン	マウス/群	MST* (日)	ILS** (%)	治癒された#	P値***
S.ニューモニエ	8	27	12	0	0.29
K.ニューモニエ	8	36	50	3	0.061
S.アウレウス	8	30	25	2	0.002
大腸菌(結腸)	8	35	46	3	0.008
大腸菌(前立腺)	8	>78	>100	4	0.001
S.エンテリカ	8	>78	>100	5	0.003
対照	12	24	0	0	-

*MST-生存時間中央値

**ILS-対照群に対する寿命の増加

***プラセボ処置対照群との比較

【0398】

生存の全体的な比較

ログランク (マンテルコックス) $p = 0.001$

ブレスロー (一般化ウィルコクソン) $p = 0.003$

タローン-ウェア $p = 0.002$

【0399】

実施例4のまとめ

皮膚モデル:

スタフィロコッカス・アウレウス (細胞のみ) で処置した群について、著しい治療上の利点がある。この研究は、S. アウレウスがマウスにおける皮膚感染の最も一般的な原因であるという事実と一貫して、マウスモデルにおける皮膚がんの処置に対する死滅 S. ア

10

20

30

40

50

ウレウスワクチンの効果を証明する。データは、がんの成長を遅くするか又は阻害する本発明の免疫原性組成物の使用と一貫する。S. アウレウス細胞のみのワクチン（培地及び外毒素は、細胞及びブロスを遠心分離して細胞のみを回収し、通常の生理食塩水で再構築することにより除去した）は、S. アウレウスの細胞及びブロスのワクチン（培地及び外毒素を含有する）よりも効果的であった。これは、白血球を死滅させることができるロイオシジン（leuocidin）のようなS. アウレウスの外毒素が免疫機能を阻害するからであると考えられる。本発明は、よって、免疫原性組成物で用いられる抗原決定基が、対象の微生物病原体により生成される免疫調節化合物から分離された実施形態を含む。

【0400】

肺モデル：

本実施例に示すデータは、K. ニューモニエがマウスにおける肺感染の一般的な原因であるという事実と一貫して、K. ニューモニエに由来する免疫原性組成物を用いて実質的な腫瘍阻害があったことを示す。マウスにおいて（しかし、通常、ヒトではない）、S. エンテリカは肺炎を引き起こすことができ、これは、マウス肺モデルにおけるこのワクチンの有利な効果と一貫する。S. ニューモニエが一般的な肺病原体であるヒトと違って、S. ニューモニエは、マウスにおいて比較的希な肺病原体である（マウスにおいてS. ニューモニエ肺炎を誘導することはできるが）。大腸菌及びS. アウレウスは、マウスにおいて肺感染を引き起こすことは一般的でなく、これは、本明細書で示すこれらの有益性が軽度であることと一貫する。本実施例は、死滅K. ニューモニエワクチンが、マウスにおける肺のがんの処置について著しく効果的であること、特に免疫原性組成物が最も一般的に病原性の生物のみの抗原を含む実施形態を証明する（群2対群6を参照されたい）。

【0401】

結腸モデル：

S. エンテリカは、マウスにおける胃腸及び腹腔内の感染の最も一般的な原因の1つであり、これは、マウスにおける胃腸及び腹腔内のがんの処置における本明細書で示す有益な効果と一貫している。

【0402】

本実施例で用いた免疫原性組成物（すなわちS. エンテリカ、大腸菌、S. アウレウス、K. ニューモニエ、S. ニューモニエ）のうち、S. エンテリカは、マウスにおける最も一般的なg. i. /腹部病原体である。大腸菌は、マウスにおける次に最も一般的なg. i. /腹部病原体である。S. アウレウス及びK. ニューモニエは、結腸フローラの一部として見出すことができ、g. i. /腹部感染を引き起こすことができるが、より一般的でない。S. ニューモニエは、g. i. /腹部感染を引き起こさない。これに従って、S. エンテリカワクチンは、このマウス結腸腫瘍モデルにおいて実質的に有益であることが示され、大腸菌ワクチンは、中程度に有益であることが示され、S. アウレウス及びK. ニューモニエワクチンは、軽度に有益であることが示され、S. ニューモニエワクチンは有益でないことが示される。ヒトにおいて、サルモネラ種は、g. i. 感染を引き起こすので、S. エンテリカ及び他のサルモネラワクチンがヒトにおける結腸がんの処置に有用であると期待できる。

【実施例5】

【0403】

動物モデル

【0404】

〔実施例5A〕

マウスでの単球／マクロファージ及び樹状細胞集団に対する熱不活化クレブシエラ・ニューモニエ抗原性組成物の影響を示す。

以下の方法及び材料を本実施例で用いた。

【0405】

マウス。7～8週齢のC57BL/6雌マウスを、これらの研究のためにHarlan Labs社（Livermore, CA）に注文した。

10

20

30

40

50

【0406】

抗体及び試薬。以下の抗体を本実施例で用いた：抗I-A/I-E FITC抗体（MHCクラスII；M5/114.15.2）；抗Gr-1 PE抗体（RB6-8C5）；抗CD11b PerCP-Cy5抗体（M1/70）；抗CD11c APC抗体（N418）；抗CD4 FITC抗体（GK1.5）；抗NK1.1 PE抗体（PK136）；抗CD8a eFluor780抗体（53-6.7）；抗CD44 APC抗体（IM7）。抗体は全てeBioscience社（San Diego, CA）から得た。Liberase（商標）及びDNAアーゼIは、Roche社から得た。培地は全てHyClone（Fisher社）からであった。

【0407】

抗原性組成物での処置。フェノール含有熱死滅K. ニューモニエ（KO12 [5.0 OD600単位]）を、0.4%フェノール含有PBSで1/10に希釈し、100 μ lを0、2、4及び6日目に4匹のマウスに皮下注射した。対照マウス（n=5）には、0、2、4及び6日目にPBSを注射した。

10

【0408】

気管支肺胞洗浄。7日目にマウスを屠殺し、気管を露出させた後に1mlシリンジを装着した22Gカテーテルを挿入することにより、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage, BAL）を行った。1mlのPBSを肺に注入し、取り出して1.5mlの遠心管に入れた。その後、肺を1mlのPBSでさらに3回洗浄し、流体をプールした。各マウスからの最初の洗浄液を400 $\times$ gで遠心分離し、サイトカイン分析のために上清を凍結した。洗浄液の最終の3mlを遠心分離し、最初の洗浄からの細胞ペレットとともにプールした。細胞を計数し、MHCクラスII、Ly6G/C、CD11b及びCD11cに特異的な抗体で染色した。染色後、細胞を洗浄し、FACS Caliburフローサイトメータで分析した。

20

【0409】

肺の消化。BALを行った後に、肺を、417.5 μ g/mlのLiberase TL（Roche社製）及び200 μ g/mlのDNAアーゼI（Roche社製）を含有する5mlのRPMIに入れた。肺を、次いで、37℃にて30分間消化した。消化の後に、肺を70 μ mの細胞ストレーナーに強制的に通過させて、単細胞懸濁液を創出した。細胞を次いで遠心分離し、洗浄し、FACS緩衝液（2% FCS及び5mM EDTAを含有するPBS）に再懸濁して計数した。計数の後に、BAL細胞についてと同じ抗体を用いて細胞を染色し、FACSにより分析した。

30

【0410】

腹膜洗浄。1mlのPBSを、BALの後に、25Gの針を装着した1mlシリンジを用いてマウスの腹膜に注入した。腹部を1分間マッサージし、1mlピペットを用いて0.5mlのPBSを腹膜から回収した。洗浄液を1.5mlの遠心管に入れ、400 $\times$ gで5分間遠心分離し、FACS緩衝液に再懸濁した後に染色及びFACS分析を行った。

【0411】

脾臓及びリンパ節の分析。脾臓及び流入領域リンパ節を、BAL及び腹膜洗浄の後に取り出し、PBS中に入れた。脾臓を、70 μ mの細胞ストレーナー（Fisher社）を通してすりつぶすことにより粉碎し、リンパ節を、1mlシリンジからのプランジャーのゴム側の端を用いて粉碎した。粉碎の後に、脾臓及びリンパ節からの単細胞懸濁液を遠心分離し、FACS緩衝液で1回洗浄し、FACS緩衝液に再懸濁した後に計数、染色及びFACS分析を行った。

40

【0412】

FACS分析。細胞を、氷上で20分間、96ウェルプレート中で、FACS緩衝液で希釈した50 μ lの抗体を用いて染色した。20分後に、100 μ lのFACS緩衝液をウェルに加え、プレートを400 $\times$ gにて5分間遠心分離した。その後、培地を除去し、細胞をFACS緩衝液でさらに1回洗浄した。最終洗浄の後に、細胞を200 μ lのFACS緩衝液に再懸濁し、FACS Caliburフローサイトメータ（BD社製）を用いてデータを取得した。最小限で20,000のライブイベントをBAL（最小限で5,000のイベン

50

トを収集した) 以外の全ての試料について収集した。

【0413】

以下の結果が本実施例で得られた。

【0414】

腫瘍を有さない正常マウスを、0、2、4及び6日目にK. ニューモニエ抗原性組成物で処置した。7日目にマウスを屠殺し、気管支肺胞洗浄液、肺組織、腹膜洗浄液、リンパ節及び脾臓を、単球及びマクロファージの変化について分析した。CD11b及びGr-1 (Ly6cと同じマーカー) 並びに流入領域リンパ節、K. ニューモニエ抗原性組成物の注射部位におけるF4/80の高発現により定義される急性炎症性血液単球/マクロファージの数の増加が観察された(図17Aを参照されたい)。これらの急性炎症性単球/マクロファージは、非常に高いレベルのMHCクラスII分子も発現し、細菌抗原への曝露を示唆する。重要なことには、1週間のK. ニューモニエ抗原性組成物でのマウスの処置は、気管支肺胞洗浄液及び肺(すなわち標的にした器官)での急性炎症性単球の頻度の著しい増加を導いたが、処置マウスの脾臓又は腹膜での増加を導かず、このことは、処置が、他の器官に影響せず肺への特異的な単球のホーミングを誘導できることを示唆した(図17Bを参照されたい)。単球は、肺において樹状細胞(dendritic cell, DC)に分化でき、単球の動員における著しい増加についての我々の知見と一貫して、成熟DCについてのマーカーを提示する細胞の頻度が著しく増加した(図17Cを参照されたい)。

10

【0415】

図17に示すように、7日間のK. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、マウスの肺での急性炎症性単球及び樹状細胞の両方の著しい増加(プラセボ=PBSでの処置と比較して)をもたらした。図17に示すように、マウスは、K. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSで0、2、4及び6日目に処置した。7日目にマウスを屠殺し、A) 及びB) 炎症性単球(CD11b+ Gr-1+細胞)並びにC) 樹状細胞(CD11c+ MHCクラスII+細胞)の総数を、肺及び脾臓においてフローサイトメトリーにより決定した。A) における誤差バーは、群あたり4~5匹のマウスの平均を表す。

20

【0416】

[実施例5B]

マウスでの単球/マクロファージ、樹状細胞及びエフェクター細胞の集団に対する熱不活化クレブシエラ・ニューモニエ抗原性組成物及び熱不活化大腸菌抗原性組成物の影響を示す。

30

以下の方法及び材料を本実施例で用いた。

【0417】

マウス。7~8週齢のC57BL/6雌マウスを、これらの研究のためにHarlan Labs社(Livermore, CA)に注文した。

【0418】

抗体及び試薬。以下の抗体を用いた: 抗I-A/I-E FITC抗体(MHCクラスII; M5/114.15.2); 抗Gr-1 PE抗体(RB6-8C5); 抗CD11b PerCP-Cy5抗体(M1/70); 抗CD11c APC抗体(N418); 抗CD4 FITC抗体(GK1.5); 抗NK1.1 PE抗体(PK136); 抗CD8a eFluor780抗体(53-6.7); 抗CD44 APC抗体(IM7)。抗体は全てeBioscience社(San Diego, CA)から得た。Liberase(商標)及びDNAアーゼIは、Roche社から得た。培地は全てHyClone(Fisher社)からであった。

40

【0419】

抗原性組成物での処置。フェノール含有熱死滅K. ニューモニエ(K. ニューモニエ; ロットKO12; 5.0 OD600単位)を、0.4%フェノール含有PBSで1/10に希釈し、100µlを0、2、4及び6日目に5匹のマウスに皮下注射した。熱死滅大腸菌(ロット; 5.0 OD600単位)を、0.4%フェノール含有で1/10に希釈し、100µlを0、2、4及び6日目に5匹のマウスに皮下注射した。対照マウス(n=5)には、0、2、4及び6日目にPBSを注射した。

50

【0420】

気管支肺胞洗浄。7日目にマウスを屠殺し、気管を露出させた後に1mlシリンジを装着した22Gカテーテルを挿入することにより、気管支肺胞洗浄(BAL)を行った。1mlのPBSを肺に注入し、取り出して1.5mlの遠心管に入れた。その後、肺を1mlのPBSでさらに3回洗浄し、流体をプールした。各マウスからの最初の洗浄液を400×gで遠心分離し、サイトカイン分析のために上清を凍結した。洗浄液の最終の3mlを遠心分離し、最初の洗浄からの細胞ペレットとともにプールした。細胞を計数し、MHCクラスII、Ly6G/C、CD11b及びCD11cに特異的な抗体で染色した。染色後、細胞を洗浄し、FACS Caliburフローサイトメータで分析した。

【0421】

肺の消化。BALを行った後に、肺を、417.5µg/mlのLiberase TL (Roche社製)及び200µg/mlのDNAアーゼI (Roche社製)を含有する5mlのRPMIに入れた。肺を、次いで、37℃にて30分間消化した。消化の後に、肺を70µmの細胞ストレーナーに強制的に通過させて、単細胞懸濁液を創出した。細胞を次いで遠心分離し、洗浄し、FACS緩衝液(2%FCS及び5mMEDTAを含有するPBS)に再懸濁して計数した。計数の後に、BAL細胞についてと同じ抗体を用いて細胞を染色し、FACSにより分析した。

【0422】

腹膜洗浄。1mlのPBSを、BALの後に、25Gの針を装着した1mlシリンジを用いてマウスの腹膜に注入した。腹部を1分間マッサージし、1mlピペットを用いて0.5mlのPBSを腹膜から回収した。洗浄液を1.5mlの遠心管に入れ、400×gで5分間遠心分離し、FACS緩衝液に再懸濁した後に染色及びFACS分析を行った。

【0423】

脾臓及びリンパ節の分析。脾臓及び流入領域リンパ節を、BAL及び腹膜洗浄の後に取り出し、PBS中に入れた。脾臓を、70µmの細胞ストレーナー(Fisher社)を通してすりつぶすことにより粉碎し、リンパ節を、1mlシリンジからのプランジャーのゴム側の端を用いて粉碎した。粉碎の後に、脾臓及びリンパ節からの単細胞懸濁液を遠心分離し、FACS緩衝液で1回洗浄し、FACS緩衝液に再懸濁した後に計数、染色及びFACS分析を行った。

【0424】

FACS分析。細胞を、氷上で20分間、96ウェルプレート中で、FACS緩衝液で希釈した50µlの抗体を用いて染色した。20分後に、100µlのFACS緩衝液をウェルに加え、プレートを400×gにて5分間遠心分離した。その後、培地を除去し、細胞をFACS緩衝液でさらに1回洗浄した。最終洗浄の後に、細胞を200µlのFACS緩衝液に再懸濁し、FACS Caliburフローサイトメータ(BD社製)を用いてデータを取得した。最小限で20,000の生イベントをBAL(最小限で5,000のイベントを収集した)以外の全ての試料について収集した。

【0425】

以下の結果が本実施例で得られた。

【0426】

図18に示すように、マウスを、0、2、4及び6日目にK.ニューモニエ抗原性組成物、大腸菌抗原性組成物又はPBSのいずれかで処置した。7日目にマウスを屠殺し、炎症性単球(CD11b+Gr-1+細胞)及び樹状細胞(CD11c+MHCクラスII+細胞)の総数を、腹膜洗浄液、肺、リンパ節及び脾臓においてフローサイトメトリーにより決定した。図18の誤差バーは、5匹のマウスからの標準偏差を表す。*p値スチューデントのt検定を用いて、0.05未満。

【0427】

図18は、K.ニューモニエ抗原性組成物での処置(しかし大腸菌抗原性組成物での処置ではない)が、マウスの肺における単球及びDCの数を著しく増加させたことを示す。肺とは対照的に、K.ニューモニエは、マウスの腹膜における単球を増加させなかったが

10

20

30

40

50

、大腸菌は増加させた。重要なことには、K. ニューモニエ又は大腸菌のいずれかで処置したマウスの脾臓において炎症性単球の数がわずかに増加しただけで、DCは増加せず、このことは、この療法の効果が全般的でなく、実際に、具体的な器官部位に特異的であることを示唆した。マウスの肺における炎症性単球及びDCに対する処置の効果を見ることに加えて、我々は、細胞傷害性CD8⁺ T細胞、CD4⁺ Tヘルパー細胞及びナチュラルキラー（natural killer, NK）細胞（これらは全て抗腫瘍免疫において役割を演じる可能性がある）のような他の白血球の変化も検討した。

【0428】

図19は、K. ニューモニエ抗原性組成物（しかし、PBS又は大腸菌抗原性組成物でない）が、処置マウスの肺におけるNK細胞、CD4⁺及びCD8⁺ T細胞の頻度及び総数を著しく増加させたことを示す。本実施例は、肺感染を通常引き起こす死滅細菌種の皮下注射が、肺でのいずれの炎症の存在もなくその部位における白血球の蓄積を促進できることについての、我々の知る限りでの最初の証拠である。さらに、我々は、この効果が標的にした部位に特異的であり、用いる処置の細菌構成成分にも特異的であることを証明した。

10

【0429】

図19に示すように、マウスを、0、2、4及び6日目に、K. ニューモニエ抗原性組成物、大腸菌抗原性組成物又はPBSのいずれかで処置した。7日目に、マウスを屠殺し、CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞の総数をフローサイトメトリーにより決定した。誤差バーは、群あたり5匹のマウスから得られた値のs.d.を表す。* p値スチューデントのt検定を用いて、0.05未満。

20

【0430】

〔実施例5C〕

マウスにおける抗腫瘍応答に対する熱及びフェノール不活化クレブシエラ・ニューモニエ（K. ニューモニエ）抗原性組成物の影響、並びに腫瘍保持マウスでの処置の後の炎症性単球及び樹状細胞の状態を示す。

以下の方法及び材料を本実施例で用いた。

【0431】

腫瘍細胞接種。C57BL/6バックグラウンドに由来するルイス肺癌株化細胞を、ATCC（Manassas, VA）から得た。細胞を、10% FCSを含有するダルベッコ改変イーグル培地（ATCC, Manassas, VA）で維持した。細胞は、湿潤37℃インキュベータ中で5% CO₂を用いて成長させた。腫瘍接種の前に、細胞を、0.25%トリプシン及び0.53 mM EDTAを用いて培養プレートから剥した。細胞をPBSで洗浄し、 8×10^6 細胞/mlで再懸濁し、200 μ l（ 4×10^5 細胞）をマウスに静脈内注射した。

30

【0432】

抗原性組成物での処置。以下の抗原性組成物を本研究で用いた：フェノール含有熱不活化K. ニューモニエ抗原性組成物（ロットKO12）及びフェノール不活化K. ニューモニエ抗原性組成物（ロットKO25）。熱不活化K. ニューモニエ及びフェノール不活化K. ニューモニエはともに、5.0 OD600単位に濃縮する。0.4%フェノール含有PBSで1/10に希釈した0.1 mlのK. ニューモニエを、腫瘍注射の2日後に開始して2日毎に皮下注射した。

40

【0433】

炎症性単球、DC、T細胞及びNK細胞の分析。全ての分析は、上記の実施例5Bで用いた方法に従って行った。

【0434】

【表 20】

表18.実施例5Cについての実験群分け及び投与スケジュール

群	動物の数/性別	LL/2腫瘍細胞及び用量	LL/2腫瘍の注射部位	処置	K.ニューモニエ(OD単位)注射の濃度	処置スケジュール	注射体積(ml)	屠殺した日
1A	5F	4×10 ⁵ LL/2	静脈内	DPBSWP ¹	なし	2、4、6及び8日目に1日1回	0.1	9日目
2A	5F			HKWP ²	0.05			
3A	5F			PHWP ³	0.05			
1B	5F			DPBSWP ¹	なし	2、4、6、8、10、12及び14日目に1日1回		16日目
2B	5F			HKWP ²	0.05			
3B	5F			PHWP ³	0.05			
1C	5F			DPBSNP ¹	なし	2、4、6、8、10、12、14、16、18、20及び22日目に1日1回		23日目
2C	5F			HKWP ²	0.05			
3C	5F			PHWP ³	0.05			

¹フェノール含有ダルベッコのリン酸塩緩衝生理食塩水 ²フェノール含有熱死滅 ³フェノール含有フェノール死滅

【0435】

以下の結果が本実施例で得られた。

【0436】

本実施例は、腫瘍の存在が肺への細胞の動員に影響するか、及び処置効果が経時的に増加して、進行する処置とともに細胞動員のさらなる増加をもたらし、よって、処置の延長とともにより最適な治療効果の可能性があるかを決定するように設計された。さらに、我々は、フェノールにより不活化されたK. ニューモニエ抗原性組成物が、熱により不活化されたK. ニューモニエ抗原性組成物よりも効果的であることを決定することを望んだ。

【0437】

図20は、9日目（すなわちK. ニューモニエ抗原性組成物での4回の処置）までに、熱又はフェノールで不活化したK. ニューモニエ抗原性組成物で処置したマウスの肺における急性炎症性単球、DC、T細胞及びNK細胞の数が既に著しく増加し、これは、プラセボ（通常の生理食塩水＝PBS）で処置したマウスの肺のものより何倍も大きく、ここでもまた、K. ニューモニエ抗原性組成物療法により誘引された肺での著しい標的細胞免疫応答を明確に証明する。9日目に、フェノール不活化が熱不活化よりも効果的であったことが示唆されたが、この傾向は16日目までに逆転した。重要なことには、しかし、9日目及び16日目の肺における細胞数を参照して、肺への細胞の動員に対する細菌処置の累積的な効果があることが明らかである。例えば、フェノール不活化K. ニューモニエ抗原性組成物で処置した群では、9日目にマウスの肺に約100,000の急性炎症性単球があるが、この数は16日目までに実質的に400,000まで増加し、進行する処置による実質的な増加応答を証明する。進行する処置による同じ処置応答の増加は、熱不活化細菌で処置したマウスで生じた。重要なことには、この累積処置効果は、分析した全ての他の細胞型でも観察される。本研究では、熱又はフェノール不活化K. ニューモニエ抗原性組成物を用いて免疫細胞動員における統計学的に有意な差は証明されなかった。

【0438】

図20に示すように、マウスに、4×10⁵ルイス肺癌細胞を0日目に静脈内注射した。マウスを、その後、2日目に開始して1日おきに、熱不活化若しくはフェノール不活化により作製したK. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSで処置した。9日目及び16日目にマウスを屠殺し、（A）炎症性単球（CD11b＋Gr-1＋）及びDC（CD11c＋Ia b＋）又は（B）CD4 T細胞、CD8 T細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞の総数をフローサイトメトリーにより決定した。バーはそれぞれ、PBS処置群、熱不活化K. ニューモニエ抗原性組成物で処置したマウス及びフェノール不活化K.

ニューモニエ抗原性組成物で処置したマウスを表す。誤差バーは、群あたり5匹のマウスから得られた値のs dを表す。* p値スチューデントのt検定を用いて、0.5未満。

【0439】

本研究の結果は、継続する処置による標的にした組織での免疫応答の増加を証明する。

【0440】

〔実施例5D〕

マウスの肺への白血球の動員を含む、K. ニューモニエ抗原性組成物の熱、放射線照射及びフェノール不活化の影響、及び防腐剤としてのフェノールの影響がいずれかの影響を有するかを示す。

以下の方法及び材料を本実施例で用いた。

10

【0441】

マウス。7～8週齢のC57BL/6雌マウスを、これらの研究のためにHarlan Labs社 (Livermore, CA) に注文した。

【0442】

抗原性組成物。フェノール含有熱死滅K. ニューモニエ抗原性組成物 (KO12)、フェノール非含有熱死滅K. ニューモニエ抗原性組成物 (KO25)、フェノール非含有放射線照射K. ニューモニエ抗原性組成物 (KO24)、及びフェノール非含有フェノール死滅K. ニューモニエ抗原性組成物 (KO25) を本研究で用いた。全ての細菌製剤は、生理食塩水中に5.0 OD単位の濃度であった。1/10希釈のために、1mlの細菌製剤を9mlのDPBSに加え、直ちに混合し、次いで注射の前に再び混合した。1/100希釈のために、0.1mlの細菌製剤を9.9mlのDPBSに加え、直ちに混合し、次いで注射の前に再び混合した。熱死滅クレブシエラ・ニューモニエ抗原性組成物をフェノールで希釈するために、希釈を、上記のようにして、0.4%フェノール (w/v) 含有DPBS溶液を用いて行った。0.4%フェノールをDPBS中で準備するために、まず、0.5gの固体フェノール (Sigma Aldrich社製、St. Louis, MO) を10mlのDPBS (Hyclone社製、Logan, UT) に加えることにより5%フェノール溶液を準備した。この溶液を、0.22µmフィルタ (Millipore社製、Billerica, MA) に通してろ過し、4℃にて貯蔵した。使用直前に、5%フェノール溶液を12.5mlのDPBS中に1mlで希釈し、細菌製剤を準備するために用いた。

20

【0443】

抗原性組成物での処置。群あたり5匹のマウスを、0、2、4及び6日目に、PBS若しくは0.4%フェノール含有PBS中で1/10に希釈した熱死滅K. ニューモニエ抗原性組成物0.1ml、PBS中で1/10に希釈した放射線照射K. ニューモニエ抗原性組成物又はPBS若しくは0.4%フェノール含有PBS中で1/10に希釈したフェノール不活化K. ニューモニエ抗原性組成物0.1mlで皮下処置した。7日目にマウスを屠殺し、肺への白血球の動員を、実施例5Bと同様にして分析した。

30

【0444】

以下の結果が本実施例で得られた。

【0445】

本実施例では、我々は、様々な方法により不活化したK. ニューモニエ抗原性組成物の効力を比較するために、効力の代理として肺への白血球の動員を用いた。図21は、熱死滅及びフェノール死滅の両方のK. ニューモニエ抗原性組成物について、防腐剤としてのフェノール (0.4%) の添加が、細胞動員により測定されるように効力を増加させたことを示す。いくつかの実施形態では、少量のフェノール (すなわち防腐剤として0.4%) が、細菌細胞壁の成分、例えば抗原パターン認識に重要な成分を安定化し、最適な標的応答を活性化し得る。フェノールを防腐剤として含有する3つの製剤 (すなわち熱死滅、フェノール死滅及び放射線死滅) を比較すると、放射線照射K. ニューモニエ抗原性組成物は、急性炎症性単球、DC、NK細胞及びT細胞の肺への最大の動員を導き、次いでフェノール死滅K. ニューモニエ抗原性組成物であり、熱死滅K. ニューモニエ抗原性組成物が最小の細胞動員をもたらした。

40

50

【0446】

図21に示すように、マウスを、0、2、4及び6日目に、熱（HKWP）により不活化したか若しくはフェノール防腐剤を含まない（HKnp）、フェノールで不活化してフェノール防腐剤を含むか（PKWP）若しくは含まない（PKnp）K．ニューモニエ抗原性組成物、或いは放射線照射により不活化してフェノール防腐剤を含む（IRWP）K．ニューモニエ抗原性組成物で処置した。7日目にマウスを屠殺し、（A）炎症性単球（CD11b＋Gr-1＋）及びDC（CD11c＋Iab＋）又は（B）CD4 T細胞、CD8 T細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞の総数をフローサイトメトリーにより決定した。誤差バーは、群あたり5匹のマウスからの値のsdを表す。* p値学生t検定を用いてIRWPで処置したマウスと比較して、0.5未満。

10

【実施例6】

【0447】

進行上皮がんに関与する臨床研究

処置の概要

異なる進行がんの以下の患者は、熱不活化標的細菌抗原性組成物での処置を受けた。完全な告知に基づく書面での同意を各患者及び各件について受領した。処置は、腹部領域への厳密な量のワクチンの反復（3×／週）皮下注射からなった。投与量は、各患者において徐々に増加して、十分な皮膚応答（およそ24時間続く3～5cmの発赤）を達成した。各患者について、症例報告フォーム（case report form, CRF）は、皮膚応答並びに処置に関連する可能性のある臨床効果及び／又は副作用について文書化した。患者の特徴及び並行する処置並びに治療への応答を簡単に記載する。

20

【0448】

患者#1：

進行メラノーマの53歳の男性患者、ICD10：C43、11／2005に最初の診断、右足親指の爪の下の変、1年後の12／2006に組織診断：進行悪性メラノーマ；患者は、親指の切断を辞退した；5／2008右脚へのリンパ性転移、このときに標的細菌抗原性組成物処置の最初の実施（9／2008）脚は周囲長が100％増加して腫脹；カルノフスキー80％、予備処置なし。

【0449】

6ヶ月にわたる処置09／2008～04／2009：

- ・12×腹腔内オゾン（O3）ガス注入；
- ・42×局所領域高周波温熱療法（13.56MHz）；
- ・18×中度全身温熱療法38.5℃；
- ・6ヶ月のスタフィロコッカス・アウレウス抗原性組成物でのs.c.処置；
- ・分子矯正医療：高用量のビタミンC注入（0.5g/kg/BW）、ビタミンD3；2,000iu／日、アルテスナート200mg／日、Celebrex100mg／日、低用量のナルトレキソン、医薬；キノコ（冬虫夏草、レイシ、シイタケ）、セレン200uc／日、クルクミン3.000mg／日、タンパク質分解酵素（ウォーブムゴ（Wobemugos））

30

。

【0450】

分析的研究の詳細：

- ・PET 7／2008：右足親指のSUV 4.81、膝：5.01
- ・PET 12／2008：右足親指のSUV 3.80、膝：4.02
- ・我々は9／2008末に処置を開始した。
- ・このときに（9／2008）、鼠径部リンパ節で既に臨床的に触知可能であった（これは7／2008からのPETでは見られなかった）
- ・05／2010：良好な臨床状態、PETは完全寛解を示す、カルノフスキー100％

40

。

【0451】

患者#2：

50

進行両側乳がんの48歳の女性患者、ICD10：C50.9、4/2008に最初の診断；乳管浸潤性の乳房の腺癌の組織診断、ER/PRpos.、Her2未知、T1/T2、N1（センチネルリンパ節腋窩）、M0 G3；重炭酸ナトリウム注射と両方の乳房への手術の反復との多重処置；患者は、両側乳房切除術の提案を辞退し、「インサノ（in sano）」切除は行わなかった（例えば、乳腺腫瘍切除術の周縁部が腫瘍細胞を含まなくなることはなかった）。患者は、化学療法及び／又はホルモン療法も辞退した。カルノフスキー90%、予備処置なし。

【0452】

8ヶ月にわたる処置03/2009～11/2009：

- ・3×以下と組み合わせた自己樹状細胞療法：10
- ・3×長時間中度全身温熱療法8時間にわたり40℃
- ・57×両方の乳房への局所領域高周波温熱療法（13.56MHz）
- ・6ヶ月のスタフィロコッカス・アウレウス抗原性組成物でのs.c.処置
- ・分子矯正医療：高用量のビタミンC注入（0.5g/kg/BW）、低用量のナルトレキソン、医薬キノコ（冬虫夏草、レイシ、シイタケ）、クルクマ3.000mg/日、亜鉛

【0453】

分析的研究の詳細：

- ・処置は3/2009末に開始した。
- ・05/2010：両側乳房のMRIは、異常が検出されず良好な臨床状態を示し、カルノフスキー100%20

【0454】

患者#3：

進行NSCLCがんの73歳の女性患者FIGO IIc、ICD10：C34、6/2009に最初の診断；肺の明細胞腺癌の組織診断、T4、N1、M0 G3；彼女は、ネオアジュバントCHTを受けた；3サイクルのネオアジュバントCHTの後の再ステージ分けは、T2腫瘍を示した；彼女は、次いで、左の肺切除R0切除及び縦隔リンパ節郭清術を受けた；カルノフスキー90%。

【0455】

7ヶ月にわたる処置08/2009～03/2010：

- ・08/2009にタキサン/シスプラチンでの化学療法を以下と組み合わせて10/2009まで開始した：30
- ・4×長時間中度全身温熱療法8時間にわたり40℃（1～2/2009）
- ・20×胸郭への局所領域高周波温熱療法（13.56MHz）（8～10/2009）
- ・10/2009 1e肺切除R0切除（腫瘍内科学により、さらなるアジュバントCHTに反対の決定がなされた）
- ・6ヶ月のクレブシエラ・ニューモニエ抗原性組成物でのs.c.処置（08/2009～02/2010）
- ・分子矯正医療：胸腺ペプチドi.m.、インドメタシン、シメチジン、高用量のビタミンC注入（0.5g/kg/BW）、ALA/Nプロトコール（低用量のナルトレキソン及びアルファリポ酸）、医薬キノコ（レイシ）、クルクマ3.000mg/日、亜鉛、メラトニン、イオン化酸素の吸入40

【0456】

分析的研究の詳細：

- ・08/2009末に処置を開始。
- ・05/2010：胸郭CT並びに腫瘍マーカーCEA、NSE及びCYFRAは、完全寛解、良好な臨床状態を示す、カルノフスキー100%。

【0457】

患者#4：

進行乳がんの50歳の女性患者、ICD10：C50、播種性の肝臓及び肺転移を伴う50

、8/1990に最初の診断；乳房の未分化硬変型腺癌の組織診断、pT1c、N1、M0 G3；彼女は、20年にわたって多重の化学療法経過を経た；11/2004に最初の癰痕再発生、12/2004に左乳房アブレーション、6×CHT E p i t a x及び胸壁の放射線；9/2005に播種性肝臓及び肺転移の最初の診断；再び8×CHT及びE p i t a x 3/2006まで。再ステージ分けは、進行性疾患を示し、このときに彼女は、標的細菌抗原性組成物処置を開始した。カルノフスキー90%。

【0458】

4年にわたる処置03/2006～03/2010：

- ・03/2006にPolyvaccinum forteワクチンでの処置を以下と組み合わせて開始した：
- ・3×以下と組み合わせた自己樹状細胞療法（6～8/2006）：
- ・3×長時間中度全身温熱療法（LD-WBH）8時間にわたり40℃（1～2/2009）
- ・25×胸郭及び肝臓への局所領域高周波温熱療法（13.56MHz）（3～6/2006）
- ・8ヶ月のクレブシエラ・ニューモニエ抗原性組成物での処置（11/2008～7/2009）
- ・10/2009 TM CEA及びCA15/3が再上昇し始めた
- ・02～03/2009 2×LD-WBHなしでの自己樹状細胞療法
- ・04/2010肝臓転移の熱アブレーション（肺転移に変化なし）
- ・分子矯正医療：胸腺ペプチドi.m.、インドメタシン、シメチジン、高用量のビタミンC注入（0.5g/kg/BW）、クルクマ3.000mg/日、亜鉛、タンパク質分解酵素

【0459】

分析的研究の詳細：

- ・我々は、03/2006末に処置を開始した。
- ・05/2010：胸郭CTは、4年にわたる安定疾患、肝臓転移の進行性疾患、良好な臨床状態を示す、カルノフスキー100%。

【0460】

患者#5：

進行前立腺がんの66歳の男性患者、ICD10：C61、播種性骨及びリンパ転移、01/1997に最初の診断；前立腺の未分化腺癌の組織診断、pT3、N1、M1 G3；彼は、多重のホルモン及びCHTを13年にわたって受けた；患者は、診断から13年にわたって転移性前立腺がんを生存する良好な臨床状態にある；カルノフスキー90%。

【0461】

11年にわたる処置11/1999～05/2010：

- ・13年のSuprefact、Zoladex、Casodex、Trenantone、Estracyt、β-シトステロールでの抗アンドロゲン
- ・06/2006～12/2007にPolyvaccinum forteワクチンでの混合細菌ワクチン処置を開始した
- ・03/2008から、3～4週間毎にTaxotere140mgでの定期的な化学療法
- ・50×中度全身温熱療法3時間にわたり39℃（1999～2009）
- ・18ヶ月のスタフィロコッカス・アウレウス抗原性組成物での処置（11/2008～05/2010、進行中）
- ・05～06/2009 2×中度WBH39℃、3時間なしでの自己樹状細胞療法
- ・分子矯正医療：カモジグサ、シメチジン、Zometa、高用量のビタミンC注入（0.5g/kg/BW）、クルクマ3.000mg/日、ボスウェリアセラータ（インド）400mg 4×4/日、亜鉛、タンパク質分解酵素

【0462】

分析的研究の詳細：

- ・我々は、1999年末に処置を開始した。
- ・05/2010：骨スキャンは安定疾患を示す；現在のPSA 89 ng/ml、良好な臨床状態、カルノフスキー90%。

【0463】

患者#6：

腹膜の進行原発がんの52歳の女性患者、ICD10：C48.2、播種性腹膜癌腫症を伴う、06/2003に最初の診断；腹膜の未分化腺癌の組織診断、pT3、N1、M1 G3；彼女は、両側卵巣切除術及び子宮切除術を伴う減量手術と、Taxol/Paraplatinでのアジュバント化学療法を受けた；進行性疾患及びSDとTaxol/Paraplatinとへの変更を8/2008まで；播種性腹膜LK転移を伴う進行性疾患及びカルボプラチンを用いる3回目のCHT及び標的細菌抗原性組成物での処置を開始；患者は良好な臨床状態にあった；カルノフスキー100%。

【0464】

4ヶ月にわたる処置05~09/2009：

- ・5×カルボプラチン化学療法（3回目）と、その後に以下のもの：
- ・5×長時間中度全身温熱療法（LD-WBH）8時間にわたり40℃（05~09/2009）
- ・20×腹部への局所領域高周波温熱療法（13.56 MHz）（05~09/2009）
- ・2ヶ月の大腸菌（結腸）抗原性組成物での処置（05~07/2009）
- ・分子矯正医療：高用量のビタミンC注入（0.5 g/kg/BW）、高用量のアーティチョーク及びシリマリン抽出物（肝臓）

【0465】

分析的研究の詳細：

- ・我々は、5/2009末に処置を開始した。
- ・04/2010：腹部CT及び腫瘍マーカーは、完全寛解を示した；良好な臨床状態、カルノフスキー100%

【0466】

患者#7：

手術不能の膵臓がんの50歳の女性患者、ICD10：C25.9、大血管に浸潤するがんを伴う；超音波検査及びCTによる証拠は、上腸間膜静脈への侵入を示唆した。02/2009に最初の診断；膵臓の未分化腺癌の組織診断、pT3、N1、M1 G3腹膜癌腫症を伴う；彼女は、局部放射線及び放射線増感剤として低用量のXelodaを受けた；彼女が我々の診療所で処置を開始したときに、がんはまだ切除不能であった；カルノフスキー100%。

【0467】

2ヶ月にわたる処置06~07/2009：（大腸菌SSIは11ヶ月）

- ・1×以下と組み合わせた自己NDV刺激樹状細胞療法：
- ・1×長時間中度全身温熱療法8時間にわたり40℃（7~10/2009）
- ・4×中度全身温熱療法38.5℃
- ・15×腹部への局所領域高周波温熱療法（13.56 MHz）（06~07/2009）
- ・11ヶ月の大腸菌（結腸）抗原性組成物での処置（06/2009、現在まで、進行中）
- ・分子矯正医療：胸腺ペプチド i.m；医薬キノコ（レイシ、冬虫夏草、シイタケ）高用量のビタミンC注入（0.5 g/kg/BW）、高用量のタンパク質分解酵素療法（wobenzym phlogenzym）、シメチジン。

【0468】

分析的研究の詳細：

10

20

30

40

50

・我々は、6/2009末に処置を開始した。

・05/2010：完全寛解、NED；PET 02/2010は、グルコース摂取がないことを示した；腫瘍マーカー正常CA19/9：4；良好な臨床状態、カルノフスキー100%

【実施例7】

【0469】

投与量研究（QB28研究）

用量決定の役割を調べるための努力において、マウスを、異なる用量のK. ニューモニエ抗原性組成物又はPBS対照のいずれかで処置した。全てのマウス（C57BL/6）は、K. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSでの処置を、-10、-8、-6、-4及び-2日目に以下の注射部位（1回目の注射：右腹側鼠径；2回目の注射：右腹側腋窩、3回目の注射：左腹側腋窩；4回目の注射：左腹側鼠径など）を用いて開始した。全てのマウスは、次いで、マウスの外側尾静脈への静脈内注射により 3×10^5 のルイス肺癌細胞での腫瘍接種用量を受けた。抗原性組成物又はPBSの用量は、以下のとおりであった：i) PBS 0.1 ml；ii) OD600=1.67のK. ニューモニエ0.1 mL；iii) OD600=0.5のK. ニューモニエ0.1 mL。マウスは、K. ニューモニエ抗原性組成物又はPBS処置を2、4、6及び8日目に受けた。実験は10日目に終了した；全てのマウスを屠殺し、肺を手術により取り出し、水ですすぎ、秤量し、次いで、固定のためにブアン液に入れ、24時間後に計数した。図22に示すように、各データ点は、1匹のマウスからの腫瘍小結節の数を表す。これらの実験からの代表的な肺の写真を図23に示す。図23は、PBS対照で処置したマウスからの肺が、著しい数の小結節を示すことを示す。比較により、図23は、K. ニューモニエ抗原性組成物で処置したマウスからの肺が、図22に示すものと同等の割合にてより少ない数の小結節を示すことを証明する。

【0470】

QB30研究。K. ニューモニエ抗原性組成物の投与量の効果についてのさらなる研究において、K. ニューモニエ抗原性組成物の投与量が少なすぎると、肺がんの処置について効果的でないことが証明された。これらの研究（その結果を図24に示す）では、全てのマウス（C57BL/6）は、K. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSでの処置を-10、-8、-6、-4及び-2日目に以下の注射部位（1回目の注射：右腹側鼠径；2回目の注射：右腹側腋窩、3回目の注射：左腹側腋窩；4回目の注射：左腹側鼠径など）を用いて開始した。全てのマウスは、次いで、マウスの外側尾静脈への静脈内注射により 3×10^5 のルイス肺癌細胞での腫瘍接種用量を受けた。抗原性組成物又はPBSの用量は、以下のとおりであった：i) PBS 0.1 ml；ii) OD600=0.5のK. ニューモニエ0.1 mL；iii) OD600=0.05のK. ニューモニエ0.1 mL。マウスは、K. ニューモニエ抗原性組成物又はPBS処置を2、4、6、8、10、12、14及び16日目に継続して受けた。実験は、18日目に終了した；全てのマウスを屠殺し、肺を手術により取り出し、水ですすぎ、秤量し、次いで固定のためにブアン液に入れ、24時間後に計数した。図24に示すように、各データ点は、1匹のマウスからの腫瘍小結節の数を表す。

【0471】

QB28及びQB30研究からの結果は、非常に高用量のK. ニューモニエ抗原性組成物は、おそらく宿主免疫系の過剰刺激により効果がないことを示唆する。これらの研究からの結果は、低用量は、おそらく宿主免疫系の不十分な刺激により効果がないことも示唆する。

【実施例8】

【0472】

シスプラチン効力研究

シスプラチンと化学療法とK. ニューモニエ抗原性組成物の用量との間の役割を調べるための努力において、QB38研究を完了した。簡単に述べると、全てのマウスは、研究

の0日目に外側尾静脈への静脈内注射により 3×10^5 のルイス肺癌細胞の腫瘍接種用量を受けた。この接種の後に、全てのマウスを単一のケージにプールし、その後、偏ったデータに対して制御するために無作為に各ケージに分配した。本研究の+2日目の午前に、シスプラチン群のマウスに 10 mg/kg のこの薬物を腹腔内注射した。対照マウスには対照 (PBS) を注射した。その後、本研究の+2日目の午後に、マウスにK. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSを与えた；これらの注射は、4、6、8、10及び12日目に継続した。研究は14日目に終了した。その後、全てのマウスを屠殺し、肺を手術により取り出し、水ですすぎ、秤量し、次いで固定のためにブアン液に入れ、24時間後に計数した。図25に示すように、各データ点は、マウスをPBS、K. ニューモニエ抗原性組成物、シスプラチンと組み合わせたK. ニューモニエ抗原性組成物又はシスプラチン単独のいずれで処置したかに基づいて、1匹のマウスからの腫瘍小結節の数を表す。図25にまとめる結果は、シスプラチン単独、K. ニューモニエ抗原性組成物単独又はPBS対照で処置したものと比較して、K. ニューモニエ抗原性組成物及びシスプラチンで処置したマウスにおいて小結節がより少なかったことを示す。

【0473】

K. ニューモニエ抗原性組成物療法が、肺のルイス肺腫瘍を有するマウスの生存を延長するために、白金ベースの化学療法と相乗的に作用できるかを決定するためにさらなる研究を設計した。5匹のC57BL/6雌マウスの4つの群全てに、0日目に 10^5 のルイス肺癌細胞をi.v. で与えた。2日目に、群3及び4は、 10 mg/kg シスプラチンの単回i.p. 用量を受けた。4日目から開始して、マウスは、K. ニューモニエ又はプラセボ (PBS) のいずれかを死亡まで2日毎に受けた。図26は、全てのマウスの生存を示し、表は、ログランク検定を用いて算出した様々な生存曲線のp値を示す。シスプラチン単独でのマウスの処置は、肺腫瘍を有するマウスの生存を増加させ、PBS群での16日の生存中央値がPBS+シスプラチン群では23日まで増加した。K. ニューモニエ単独での処置も、PBSと比較してマウスの生存を増加させた (K. ニューモニエについての19日の生存中央値対PBSについて16日)。最も重要なことには、シスプラチン化学療法はK. ニューモニエ療法と一緒に、最大の治療上の有益性を有し (32日の生存中央値)、このことは、白金ベースの化学療法と抗原性組成物療法との、肺がんのマウスモデルにおける相乗性を証明した。このQB45研究で得たデータについてのp値を以下の表19に示す。

【0474】

【表21】

表19.生存の日付(QB45)

	PBS	K.ニューモニエ	PBS+ シスプラチン	K.ニューモニエ+ シスプラチン
生存中央値(日)	16	19	23	32
P値(PBSに対して)		0.037	0.002	0.002
P値(PBS+シスプラチンに対して)				0.008

【0475】

本実施例に示すように、抗原性組成物は、シスプラチンと同じ日又はシスプラチン投与後の期間に用いることができる。本明細書で用いる場合、用語「抗原性組成物」は、1又は2以上の微生物種の抗原を含む組成物のことをいう。本明細書で用いる場合、用語「微

生物種」は、本明細書で詳述するように、ウイルス病原体又は細菌病原体又は真菌病原体のことをいうことがある。

【0476】

マウスにおける肺がんの処置について白金ベースの化学療法とK. ニューモニエ抗原性組成物療法との間にいずれかの相乗性があるかを調べるためにさらなる研究を設計した。全てのマウスに、0日目に 10^5 のルイス肺癌細胞をi.vで与えた。マウスは、抗原性組成物又はPBSを、0日目に開始して2日毎に皮下で受けた。12日目に、いくらかのマウスをシスプラチン(10 mg/kg)で腹腔内処置した。次の日(13日目)に、各群からの3匹のマウスから出血させ、血球を抗CD11b抗体で染色してFACSにより分析した。図27のプロットは、13日目の血液中のCD11b+骨髄系細胞の頻度を示す。各点は、単一のマウスを表す。この研究の結果は、抗原性組成物療法が、シスプラチンとともに与えられた場合に血液中の骨髄系細胞(単球、マクロファージ、顆粒球、樹状細胞)の頻度を亢進できることを証明する。このことは、腫瘍又は病原体に対して応答できるこれらの生得の骨髄系細胞の数がより多くなることにより、動物における免疫を亢進し得る。さらに、骨髄抑制は、血液中の骨髄系細胞の減少をもたらす(これは化学療法の延期/中止又は感染への易罹患性をもたらし得る)化学療法処置の臨床上重要な副作用であるので、化学療法中に抗原性組成物療法を用いて骨髄系細胞を亢進させることは、化学療法のこの重要で臨床的に関連する副作用の危険性を低減するために有用であり得る。

【実施例9】

【0477】

マクロファージ研究(MOA13研究)

本発明の実施形態に関してマクロファージの役割を調べるために、MOA13研究を完了した。簡単に述べると、マウスに、 3×10^5 のルイス肺癌細胞を接種したか、又は媒体対照としてHBSSを注射した。ルイス肺癌細胞を接種したマウスについて、これらを単一のケージにプールし、ここでこれらをその後無作為にそれぞれのケージに移した。その後、マウスをK. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSのいずれかで、2、4、6及び8日目に処置した。その後、全てのマウスを9日目に屠殺した。骨髄系及びNK細胞の頻度についての情報を得るために、20匹のマウス(各群から5匹)の肺を手術により取り出し、肺を、Liberase TL及びDNAアーゼを用いて消化した。消化及び細胞調製の後に、単細胞懸濁液を得た。その後、細胞の一部を96丸底プレートに、骨髄系特異的抗体(CD11b+、NK1.1+)及びNK特異的抗体(NK1.1+、CD11b+)を用いる染色のために移した。前者の細胞型について、CD11b+及びNK1.1-細胞集団だけを選択するようにゲートを用いた。その後、BD FACSCaliburを用いて細胞データを取得し、FlowJoを用いて分析を行った。統計分析及びグラフの提示はExcel及びGraphPad Prismを用いて行った。結果を図28に示す。簡単に述べると、K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、このようにして処置したマウスの肺における骨髄系細胞(単球及びマクロファージのような)及びCD11b+ NK細胞の両方の増加を導く。

【0478】

肺組織内で生成されるサイトカインについての情報を得ることに焦点を当てて、以下の実験を行った。マウスに、 3×10^5 のルイス肺癌細胞を接種したか、又は媒体対照としてHBSSを注射した。ルイス肺癌細胞を接種したマウスについて、これらを単一のケージにプールし、ここでこれらをその後無作為にそれぞれのケージに移した。その後、マウスをK. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSのいずれかで、2、4、6及び8日目に処置した。その後、全てのマウスを9日目に屠殺した。肺組織内のサイトカインに関する情報を得るために、肺に対して気管支肺泡洗浄を行った。その後、肺を洗浄の後直ちに手術により取り出し、PBS及びプロテアーゼ阻害剤を含有する予め秤量したバイアルに入れた。その後、肺組織をホモジナイズし、遠心分離し、上清をELISAキット(eBioscience社製)に供した。ELISAアッセイを、製造業者のガイドラインに従って行った。統計分析及びグラフの提示はExcel及びGraphPad Prismを用いて行った。データは、元の肺組織1mgあたりのサイトカインのpgとして表す。図29の各データ点は、単一のマ

ウスからの値である。図 29 に示すように、K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、肺組織における抗腫瘍（IL-12、MCP-1、GM-CSF、IL-6）サイトカイン生成の増加を導く。

【0479】

気管支肺胞洗浄（BAL）液中のサイトカイン生成についての情報を得ることに焦点を当て、以下の実験を行った。マウスに、 3×10^5 のルイス肺癌細胞を接種したか、又は媒体対照として HBSS を注射した。ルイス肺癌細胞を接種したマウスについて、これらを単一のケージにプールし、ここでこれらをその後無作為にそれぞれのケージに移した。その後、マウスを K. ニューモニエ抗原性組成物又は PBS のいずれかで、実験の 2、4、6 及び 8 日目に処置した。その後、全てのマウスを 9 日目に屠殺した。肺におけるサイトカイン生成に関する情報を得るために、マウスの肺に対して気管支肺胞洗浄を行った。洗浄からの流体をバイアルに入れ、ELISA アッセイを行う時まで -80°C にて貯蔵した。その後、ELISA アッセイを、製造業者のガイドラインに従って行った。統計分析及びグラフの提示は Excel 及び GraphPad Prism を用いて行った。データは、図 30 に示すように、洗浄液 1 ml あたりの pg として表す。各データ点は、1 匹のマウスから得た値を表す。図 30 に示すように、K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、BAL 液中のサイトカイン生成に対して影響しなかった。

【0480】

本明細書で記載するモデルにおける M1/M2 マクロファージ表現型を調べることに焦点を当て、NOS2 及び Arg1 のレベルを肺においてモニタリングした。実験は、以下のようにして行った。簡単に述べると、マウスに、 3×10^5 のルイス肺癌細胞を接種したか、又は媒体対照として HBSS を注射した。ルイス肺癌細胞を接種したマウスについて、これらを単一のケージにプールし、ここでこれらをその後無作為にそれぞれのケージに移した。その後、マウスを K. ニューモニエ抗原性組成物又は PBS のいずれかで、実験の 2、4、6 及び 8 日目に処置した。その後、全てのマウスを 9 日目に屠殺した。NOS2 及び Arg1 遺伝子発現についての情報を得るために、20 匹のマウス（各群から 5 匹）の肺を手術により取り出した。その後、これらの肺の小さい部分を、滅菌法を用いて切断し、将来の遺伝子分析のために RNA 物質を安定化するために RNAlater に入れた。トータル RNA を、Qiagen 社からのキットを製造業者のプロトコールに従って用いて肺組織から抽出した。cDNA キットを用いて、ある量の RNA を、これもまた製造業者により供給された使用説明に従って cDNA に変換した（Qiagen 社）。qPCR を、NOS2 及び Arg1 を特異的に増幅するように設計されたプライマーを用いて行った（NOS2：フォワード-CGCTTTGCCACGGACGAGA；リバー-AGGAAGGCAGCGGCACAT；Arg1：フォワード-GGTCCACCTGACCTATGTG；リバー-GCAAGCCAATGTACACGATG）。統計分析は、Excel 及び GraphPad Prism を用いて行った。図 31 に示すように、K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、肺における NOS2/Arg1 比率の増加を導き、これは、抗腫瘍応答の亢進と相関する。

【0481】

本明細書で記載するインビボモデルにおける M1/M2 応答を調べることに焦点を当て、CD206（マンノース受容体）の発現をモニタリングした。簡単に述べると、マウスに、 3×10^5 のルイス肺癌細胞を接種したか、又は媒体対照として HBSS を注射した。ルイス肺癌細胞を接種したマウスについて、これらを単一のケージにプールし、ここでこれらをその後無作為にそれぞれのケージに移した。その後、マウスを K. ニューモニエ抗原性組成物又は PBS のいずれかで、実験の 2、4、6 及び 8 日目に処置した。その後、全てのマウスを 9 日目に屠殺した。CD206 発現についての情報を得るために、20 匹のマウス（各群から 5 匹）の肺を手術により取り出し、Liberase TL 及び DNA アーゼを用いて消化した。消化及び細胞調製の後に、単細胞懸濁液を得た。細胞の一部分を 96 丸底プレートに、CD206 特異的抗体（クローン MR5D3）（Cedarlane Labs 社（Burlington, ON）から得た）を用いる染色のために移した。CD206 は細胞内及び細胞外の両方にあるので、細胞をまずパラホルムアルデヒドを用いて固定し、透過溶液中で抗

体を用いて染色した。分析は、FlowJoを用いて行った。統計分析及びグラフの提示はExcel及びGraphPad Prismを用いて行った。結果を図32に示す。図32に示すように、K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、肺腫瘍の存在下（PBS＋LL2及びK. ニューモニエ1／10X＋LL2）又は非存在下（PBS及びK. ニューモニエ1／10X）の両方で肺マクロファージ上のCD206発現の低減を導く。肺がんの存在下で、K. ニューモニエ抗原性組成物は、CD206発現の頻度を約20%（PBS＋LL2群）から約10%（K. ニューモニエ1／10X＋LL2群）まで低減する。CD206発現の同様の低減が、いずれの肺がんも有さないK. ニューモニエ処置動物（PBS及びK. ニューモニエ1／10X）で見られた。

【0482】

本明細書で記載するインビボモデルにおけるM1／M2表現型を調べることに焦点を当てて、F4／80＋マクロファージの発現をモニタリングした。簡単に述べると、マウスに、 3×10^5 のルイス肺癌細胞を接種したか、又は媒体対照としてHBSSを注射した。ルイス肺癌細胞を接種したマウスについて、これらを単一のケージにプールし、ここでこれらをその後無作為にそれぞれのケージに移した。その後、マウスをK. ニューモニエ抗原性組成物又はPBSのいずれかで、実験の2、4、6及び8日目に処置した。その後、全てのマウスを9日目に屠殺した。マクロファージにおけるF4／80＋発現についての情報を得るために、20匹のマウス（各群から5匹）の肺を手術により取り出し、Liberase TL及びDNAアーゼを用いて消化した。消化及び細胞調製の後に、単細胞懸濁液を得た。細胞の一部分を96丸底プレートに、F4／80モノクローナル抗体を用いる染色のために移した。細胞データは、BD FACSCaliburを用いて取得した。分析は、FlowJoを用いて行った。統計分析及びグラフの提示はExcel及びGraphPad Prismを用いて行った。図33に示すように、K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、肺におけるF4／80＋マクロファージの低減を導く。この低減は、M2様マクロファージの低減と相関すると考えられる。

【実施例10】

【0483】

部位特異性研究（MOA14研究）

本明細書で記載する抗原性組成物とともに用いられる本明細書で記載するインビボモデルにおけるM1／M2表現型を調べることに焦点を当てて、以下の実験を行った。簡単に述べると、群あたり5匹のマウスを、0、2、4及び6日目に、PBS、大腸菌結腸抗原性組成物又はK. ニューモニエ抗原性組成物のいずれかで処置した。実験の7日目にマウスを屠殺し、気管支肺胞洗浄を行った。その後、肺及び近位結腸を取り出し、酵素により消化した。消化の後に、回収した細胞を洗浄し、I-A／I-E FITCに特異的な抗体（MHCクラスII；M5／114.15.2）；抗Gr-1 PE抗体（RB6-8C5）；抗CD11b PerCP-Cy5抗体（M1／70）；抗CD11c APC抗体（N418）で染色した。抗体は全て、eBioscience社（San Diego, CA）から得た。肺細胞を計数して細胞の総数を決定した（我々は試料間で等しい量の結腸を取り出さなかったので、結腸は計数しなかった）。20分間の染色の後に、細胞を洗浄し、FACSにより分析した。対応する図34に示す各データ点は、1匹のマウスについてのライブゲートにおけるCD11b＋Gr-1＋細胞の頻度を表す。図34に示すように、大腸菌抗原性組成物での処置は、処置マウスの結腸における炎症性単球の頻度の増加を導く。

【0484】

さらに、そして図35に示すように、肺の単球を、本明細書に詳述する実験方法に基づいて調べたときに、大腸菌及びK. ニューモニエの両方の抗原性組成物はマウスの肺における単球の頻度を増加させたが、K. ニューモニエ抗原性組成物は、総数を計数したときにより効果的であったことが見出された。図35を参照して、最も左のパネルは、肺におけるCD11b＋Gr-1＋（炎症性単球）細胞の頻度を示し、最も右のパネルは、肺におけるCD11b＋Gr-1＋細胞の総数を示す。

【0485】

本明細書で記載する抗原性組成物とともに用いられる本明細書で記載するインビボモデルを用いて腫瘍に存在するマクロファージの表現型を調べるための努力において、M1様及びM2様マクロファージを調べた。図36に示すように、この図は、腫瘍移植後8日目のsubQ 4T1腫瘍におけるM1様（図36の左のパネルを参照されたい）組織関連マクロファージ（TAM, tissue associated macrophage）又はM2様（図36の右のパネルを参照されたい）の頻度を表す。本明細書で詳述するように、M1様マクロファージは、CD11b+/Gr-1-/MHCクラスII highであると定義し、M2様マクロファージはCD11b+/Gr-1-/MHCクラスII lowであると定義した。

【実施例11】

【0486】

インドメタシンの効力及び抗炎症性の研究

インドメタシンと組み合わせた抗原性組成物処置の効力を調べるための努力において。簡単に述べると、実験は、4群のそれぞれが10又は11匹のマウスを含み、全ての処置を腫瘍接種後4日目に開始するように設計した。全てのマウスは、50,000の4T1

乳癌細胞subQを0日目に受けた。その後、4群を以下のように処置した：1) 毎日のインドメタシン（飲料水中）+2日毎のPBS subQ；2) 毎日のインドメタシン（飲料水中）+2日毎のS. アウレウス抗原性組成物subQ；3) 毎日の対照媒体（飲料水中）+2日毎のPBS subQ；及び4) 毎日の対照媒体（飲料水中）+2日毎のS. アウレウス抗原組成物subQ。図37に関して、この図の最も左のパネルは、実験の15日目の様々な群についての腫瘍体積を示す。最も右のパネルは、実験の11日目の腫瘍におけるCD11b+細胞の頻度及び構成を示す。CD11b+細胞の頻度は、対照と比較して、両方のインドメタシン処置群において著しく増加する。これらの結果は、インドメタシンのような抗炎症剤と組み合わせたスタフィロコッカス・アウレウス抗原性組成物の効力を証明する。さらに、そして本明細書の図38に示すように、22日目の時点で、インドメタシン処置は、CD11b+細胞の増加をもたらした。

【0487】

抗原性組成物処置をインドメタシンと組み合わせることの効力をさらに調べるために、研究を設計した。簡単に述べると、群あたり10～11匹のBalb/cマウスの4群に、10,000の4T1癌細胞SQを0日目に与えた。その後、処置は以下のとおりであった：第1群には、4日目に開始するインドメタシン（水中に14 µg/ml）+4、6、8日目などのPBSを与え、第2群には、4日目に開始するインドメタシン（水中に14 µg/ml）及びS. アウレウス抗原性組成物[0.1 mlの0.5 OD600 nmストック]+4、6、8日目などのPBSを与え、第3群には、4、6、8日目などに開始するPBSを与え、第4群には、4、6、8日目などにS. アウレウス抗原性組成物[0.1 mlの0.5 OD600 nmストック]を与えた。腫瘍体積測定は、15、19及び22日目に行い、4群のマウスについてのこのデータを図39に示す。図39に示すデータは、皮下がんモデルにおいて抗原性組成物処置と抗炎症剤（例えばインドメタシン）との間に相乗性があることを示す。

【0488】

上で詳述した実験の11日目に、腫瘍を切除して消化した。その後、消化した腫瘍を抗CD11b抗体で染色し、FACSにより分析した（マウスの群あたりn=3）。結果を本明細書の図40に示し、これは、接種後11日目にインドメタシン処置マウスの腫瘍におけるCD11b+細胞の頻度が増加することを証明する。

【0489】

上で詳述した実験の22日目に、腫瘍を切除して消化した。その後、消化した腫瘍を抗CD11b抗体で染色し、FACSにより分析した（マウスの群あたりn=7～8）。結果を本明細書の図41に示し、これは、接種後22日目にインドメタシン処置マウスの腫瘍におけるCD11b+細胞の頻度が増加することを証明する。さらに、図42は、インドメタシン処置が、接種後22日目で見出されるように、腫瘍におけるCD11b+ CD94+骨髄系細胞の増加を引き起こすことを証明する。

10

20

30

40

50

【0490】

抗原性組成物処置が抗炎症応答と関連するかをさらに調べるために、上で記載した実験の22日目に、腫瘍試料全体を、既知の方法による定量PCRに供した。遺伝子生成物*Fizz1*及び*Ym1*を標的にした。*Fizz1*及び*Ym1*はともに、M2マクロファージと関連すると報告されている（例えばWong et al. (2010) Eur. J. Immunol. 40(8): 229 6-307を参照されたい）。結果を本明細書の図43に示す。図43に示すように、*Fizz1*及び*Ym1*の両方の相対的発現は、インドメタシン及び抗原性組成物の両方での処置がある場合に（例えばインドメタシン単独と比較して）、腫瘍において増加した。

【0491】

*Arg1*及び*Fizz1*の相対的発現レベルを、実験の22日目にマウスの腫瘍及び脾臓の両方において調べた。図44に示すように、*Arg1*及び*Fizz1*の発現はともに、インドメタシン及び抗原性組成物で処置したマウスの脾臓において増加した。*Nos2*及び*Ym1*の相対的発現レベルを、実験の22日目にマウスの腫瘍及び脾臓の両方において調べた。相対的発現レベルを、マウスの4群について本明細書の図45に示す。

【0492】

抗原性組成物処置に関する抗炎症応答をさらに調べるために、実験を以下のように設計した。簡単に述べると、マウスに0日目にルイス肺腫瘍〔PBS及びK. ニューモニエ抗原性組成物〕又は腫瘍なし〔PBS（腫瘍なし）〕又はK. ニューモニエ抗原性組成物（腫瘍なし）〕を与えた。マウスに、K. ニューモニエ抗原性組成物〔0.1mlの0.5 OD500nmストック〕又はPBSを2、4、6、8日目に与えた。マウスを9日目に屠殺し、それらの肺を取り出してホモジナイズした。IFN γ を、肺ホモジネート中でELISAを用いて測定した。結果を本明細書の図46に示す。K. ニューモニエ抗原性組成物での処置は、肺腫瘍を有する及び有さないマウスの肺におけるIFN γ 生成を低減した。

【0493】

抗原性組成物処置に関連する抗炎症応答をさらに調べるために、以下の実験を設計した。簡単に述べると、骨髄マクロファージを、培地、LPSに取って代わる培地又はK. ニューモニエ抗原性組成物に取って代わる培地のいずれかで1晩培養した。培地をIL-12及びIL-10について試験した。結果を本明細書の図47に示し、これは、IL-12が同定されなかったことを証明する。図47に示すように、K. ニューモニエ抗原性組成物を用いて1晩培養した骨髄マクロファージは、IL-10を生成した。IL-10は、抗炎症応答と関連することが知られている（例えばBazzoni et al. (2010) Eur. J. Immunol. 40(9): 2360-8を参照されたい）。

【0494】

抗原性組成物処置に関連する抗炎症応答をさらに調べるために、以下の実験を設計した。簡単に述べると、4T1腫瘍モデルを用いて、スタフィロコッカス・アウレウス（SA）抗原性組成物療法が抗炎症剤であるインドメタシンと相乗的に作用する効果を決定した。本研究では、10匹のBalb/c雌マウスの4群があり、これらは全て50,000の4T1乳癌細胞を0日目に皮下で受けた。群1は、4日目に開始して2日毎にPBSを皮下で受けた。群2は、4日目に開始して2日毎にSA〔0.1mlの0.5 OD600nm〕を皮下で受けた。群3及び4は、14 μ g/mlのインドメタシン（indo）を飲料水中で、並びに4日目に開始して2日毎にPBS及びSAをそれぞれ皮下で受けた。22日目にマウスを屠殺し、群あたり7～8匹のマウスからの腫瘍を採集して、RNA保存剤中に入れた。その後、我々は、腫瘍中のIL-10の発現をリアルタイムPCRにより分析した。図48の結果は、インドメタシン及びPBSで処置したマウスの腫瘍中のIL-10発現が著しく増加することを示す。インドメタシン及びSAでの処置は、さらにより多い量のIL-10を導き、これは、SAがこの腫瘍モデルにおけるインドメタシンの抗炎症効果を亢進することを示唆する。IL-10は抗炎症サイトカインであることが広く知られているので、これらの結果は、SAが、抗炎症の様式でインドメタシンと相乗的に作用することを証明する。PBS群の腫瘍は、最大であり、それに続いてSA群及

10

20

30

40

50

び I n d o - P B S 群であったことに注目することが重要である。I n d o - S A 群の腫瘍は、22 日目に最小であった。本明細書で詳述する抗炎症の特性は、様々な炎症性疾患に対して用いるために採用できる（本明細書の表 20 を参照されたい）。

【0495】

【表 2 2】

表20.慢性炎症性疾患のリスト

尋常性ざ瘡	
急性播種性脳脊髄炎	
急性出血性白質脳炎	
アジソン病	
無ガンマグロブリン血症	
アレルギー	10
円形脱毛症	
アルツハイマー	
筋萎縮性側索硬化症	
自己免疫性溶血性貧血	
悪性貧血	
強直性脊椎炎	
抗GBM/TBM腎炎	
抗リン脂質抗体症候群	
抗合成酵素抗体症候群	20
側頭動脈炎(「巨細胞動脈炎」としても知られる)	
若年性関節炎	
乾癬性関節炎	
反応性関節炎(ライター症候群、rea)	
関節リウマチ	
喘息	
アテローム性動脈硬化症	
アトピー性アレルギー	
アトピー性皮膚炎	30
自己免疫性腸疾患	
自己免疫性再生不良性貧血	
バロー病/バロー同心円性硬化症	
バーター症候群	
ベーチェット症候群	
ベルジェ病	
ビッカースタッフ型脳炎	
ブラウ症候群	
慢性気管支炎	40
水疱性類天疱瘡	
滑液包炎	
自己免疫性心筋症	
キャッスルマン病	
小児脂肪便病	
小児脂肪便病	
慢性疲労性症候群	
慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	

慢性再発性多巣性骨髓炎	
チャージ-ストラウス症候群	
癒痕性類天疱瘡	
原発性胆汁性肝硬変	
コーガン症候群	
寒冷凝集素症	
大腸炎	
補体成分2欠損症	10
混合性膠原病	
未分化膠原病	
慢性閉塞性肺疾患 (COPD, chronic obstructive lung disease)	
頭蓋動脈炎	
CREST症候群	
クリオグロブリン血症	
クッシング症候群	
皮膚白血球破砕性血管炎	20
間質性膀胱炎	
涙腺炎(Dacryadenitis)	
デゴス病	
ダーカム病	
皮膚炎	
ヘルペス状皮膚炎	
自己免疫性プロゲステロン皮膚炎	
皮膚筋炎	
糖尿病	30
腎性尿崩症	
1型糖尿病	
びまん皮膚硬化型全身性強皮症	
円板状エリテマトーデス	
憩室炎	
ドレスラー症候群	
月経困難症(月経痙攣/月経痛)	
湿疹	
湿疹	40
子宮内膜症	
腱付着部炎関連関節炎	
好酸球性筋膜炎	
好酸球性胃腸炎	
後天性表皮水疱症	
結節性紅斑	
本態性混合性クリオグロブリン血症	

エバンス症候群	
進行性骨化性線維異形成症	
線維筋痛症	
線維化性肺胞隔炎	
萎縮性胃炎	
萎縮性胃炎	
胃腸類天疱瘡	
巨細胞動脈炎	10
糸球体腎炎	
糸球体腎炎	
グッドパスチャー症候群	
急性痛風	
痛風関節炎	
グレーブス'病	
ギリアン-バレー症候群(Gilliaian-Barre syndrome, GBS)	
溶血性貧血	
橋本脳炎	20
橋本甲状腺炎	
自己免疫性溶血性貧血	
ヘノッホ-シェーンライン紫斑病	
自己免疫性肝炎	
ウイルス性肝炎	
妊娠性疱疹	
低ガンマグロブリン血症	
特発性炎症性脱髄性疾患	
特発性肺線維症	30
Iga腎症	
イレウス(腸閉塞)	
封入体筋炎	
炎症性腸疾患、クローン病	
炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎	
炎症性脱髄性多発ニューロパチー	
自己免疫性内耳疾患	
間質性膀胱炎	
過敏性腸症候群(Irritable bowel syndrome, IBS)	40
若年性特発性関節炎	
若年性関節リウマチ	
川崎病	
腎結石	
ランバート-イトン筋無力症症候群	
白血球破砕性血管炎	
扁平苔癬	

硬化性苔癬
線状iga病(Linear iga disease, LAD)
ルーゲーリック病(筋萎縮性側索硬化症でもある)
ルポイド肝炎
ループス
エリテマトーデス
自己免疫性リンパ球増殖性症候群
マジード症候群
メニエール病
髄膜炎
顕微鏡的多発血管炎
ミラー-フィッシャー症候群
モルフェア
ムッハ-ハーベルマン病
多発性硬化症
多発性硬化症
重症筋無力症
筋炎
封入体筋炎
腎炎
ネフローゼ症候群
視神経脊髄炎(デビック病でもある)
神経性筋強直症
眼部瘢痕性類天疱瘡
眼の炎症(前眼部の急性及び慢性の非細菌性炎症)
眼球クロウヌスミオクロウヌス症候群
オールド(Ord)甲状腺炎
変形性関節症
骨パジェット病
回帰性リウマチ
自己免疫性脾炎
連鎖球菌関連小児自己免疫性精神神経障害(PANDAS, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus)
傍腫瘍性小脳変性症
パーキンソン
発作性夜間ヘモグロビン尿症(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)
ペイリーロンバーク症候群
周辺部ぶどう膜炎
パーソネージ-ターナー症候群
骨盤内炎症性疾患
天疱瘡

10

20

30

40

尋常性天疱瘡	
非リウマチ性心膜炎	
自己免疫性末梢神経障害	
静脈周囲脳脊髄炎	
POEMS症候群	
結節性多発動脈炎	
再発性多発性軟骨炎	
自己免疫性多腺性症候群	10
リウマチ性多発筋痛	
リウマチ性多発筋痛	
多発筋炎	
原発性硬化性胆管炎	
進行性炎症性ニューロパチー	
慢性前立腺炎	
偽痛風	
乾癬	
乾癬	20
赤芽球ろう	
壊疽性膿皮症	
ラスマッセン脳炎	
レイノー現象	
ライター症候群	
下肢静止不能症候群	
未熟児網膜症	
後腹膜線維症	
リウマチ熱	30
アレルギー性鼻炎	
サルコイドーシス	
サルコイドーシス	
シュミット症候群	
シュニッツラー症候群	
強膜炎	
強皮症	
全身性硬化症	
シェーグレン症候群	40
脊椎関節症	
スチール病	
亜急性細菌性心内膜炎(subacute bacterial endocarditis, SBE)	
スザック症候群	
スイート症候群	
シデナム舞踏症	

交感性眼炎
高安動脈炎
顎関節症(Temporomandibular joint disorder, TMJD又はTMD)、又はTMJ症候群
自己免疫性血小板減少性紫斑病
特発性血小板減少性紫斑病
トロサ-ハント症候群
移植片拒絶
横断性脊髄炎
未分化脊椎関節症
じんま疹
自己免疫性ぶどう膜炎
非リウマチ性弁膜症
血管炎
白斑
ウェゲナー肉芽腫症

10

20

【実施例 1 2】

【0 4 9 6】

炎症性腸疾患研究

本実施例は、3ヶ月の処置経過にわたるクローン病の患者の処置における死滅大腸菌を含む抗原性製剤の臨床的に効果のある使用を説明する。処置経過中に、患者は症状がなくなり、抗炎症医薬の使用を停止した。

【0 4 9 7】

患者は、プレドニゾン及びImuran（商標）での処置の下で、大腸の領域に疼痛があることを初期に報告していた。

【0 4 9 8】

処置は、大腸菌結腸感染の患者から回収した大腸菌株に由来する死滅大腸菌全体の製剤の皮下接種で開始した。投与スケジュールは、0.05mlの用量で開始し、2インチの直径の淡いピンク／赤色の皮膚応答が注射部位にて注射の24時間以内に達成されるまで容量を徐々に増加する、隔日の皮下用量を含んだ。この皮膚応答を達成するために必要な最終的な用量は、この患者において0.09～0.11mlであり、この用量を、維持容量として隔日で継続した。

30

【0 4 9 9】

死滅大腸菌全体の抗原性調製物での処置の開始の1週間後に、患者は、疼痛がなくなったと報告した。約2ヶ月以内に、患者はプレドニゾンでの処置を停止したが、150mgの1日用量のImuran（商標）は継続した。その後、患者は、Imuran（商標）の使用も停止した。

40

【0 5 0 0】

大腸菌組成物での処置の開始の2ヶ月後までに、患者は、1日おきに0.09～0.11mlの大腸菌調製物を自己投与していた。患者は、投与部位にて約2日間持続するおよそ2インチの直径のピンクの斑点により示される局所的炎症反応を引き起こすようにこの投与量を自分で調節した。

【実施例 1 3】

【0 5 0 1】

真菌研究

本明細書で詳細に記載する肺マウスモデル系を用いる実験を行ったが、これは、マウス

50

及びヒトの両方で呼吸器感染症を引き起こすことが知られている具体的な真菌種（ペニシリウム・マルネッフェイ）が混入した水を与えられたマウスが、細菌肺病原体に関して証明され、議論されているのと同様に腫瘍量の減少を示したことを決定した。

【0502】

多数の真菌種は、以下の表21に詳述するように様々な器官又は組織に関連することが知られており、真菌種が混入した水ももたらされる。よって、そして本明細書で詳述する実験原理に基づいて、細菌及びウイルス病原体について本明細書で証明された特異性は、真菌病原体にも拡張可能であるはずである。

【0503】

【表 2 3】

表21.真菌種及び器官/組織との関連

真菌	皮膚	呼吸器	性器	GU系	口	胃	十二指腸 空腸	回腸	結腸	その他
アクチノマデューラ種	X									
アルテルナリア種	X									副鼻腔
アスペルギルス・フミガタス		X								副鼻腔、脳
ビポラリス(Bipolaris)種	X									副鼻腔
ブラストミセス種	X	X		X						骨
カンジダ・アルビカンス(Candida albicans)	X		X	X	X					食道
カンジダ・クルセイ(Candida krusei)										
クラドフィアロフォラ・カリオニイ(Cladophialophora carrionii)	X									副鼻腔
コクシジオデス・イミチス コクシジオデス・ポサダシイ		X								
クリプトコッカス・ネオフォルマンヌ クリプトコッカス・ガッティ		X								
カーブラリア(Curvularia)種	X									副鼻腔
エピデルモフィトン(Epidermophyton)種	X									
エキソフィアラ(Exophiala)種	X									副鼻腔

10

20

30

40

フォンセカ・ペドロ ソイ(Fonsecaea ped rosoi)	X									
フサリウム種	X	X								副鼻腔
ヒストプラズマ・カ プストラタム		X								
ミクロスポラム(Mi crosporum)種	X									
ノカルディア種	X									
ペシロミセス(Paeci lomyces)種	X	X								副鼻腔
パラコクシジオイ デス・ブラシリエン シス(Paracoccidioide s brasiliensis)	X	X			X					
ピチロスポルム種	X									
ペニシリウム・マル ネッフエイ	X	X								全身感染
ニューモシスチス ・ジロベシ		X								
シュードアレシェ リア・ボイディイ(セドスポリウム・ア ピオスペルマム)	X	X								副鼻腔
リゾプス種 (リゾ)ムコール((Rh izo)Mucor)種 アブシジア種 クニンガメラ種	X	X				X		X	X	副鼻腔、眼 窩、脳
セドスポリウム・プ ロリフィカンス	X	X								副鼻腔
スポロトリックス ・シェンキイ(Sporot hrix schenckii)	X									
スタキボトリス・チ ャルタルム		X								

10

20

30

40

頭部白癬										
股部白癬	X									
足白癬										
トリコデルマ・ロン ジブラキアチウム	X	X								副鼻腔
トリコフィトン(Tri chophyton)種	X									
トリコスポロン種	X	X								副鼻腔

10

【0504】

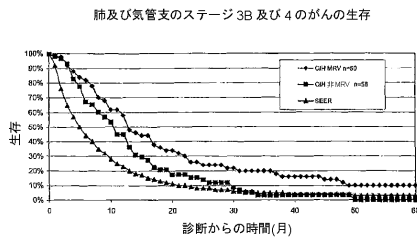
他の実施形態

本発明の様々な実施形態を本明細書で開示するが、多くの脚色及び改変を、当業者の一般的な通常の知識に従って本発明の範囲内で行うことができる。このような改変は、実質的に同じ様式で同じ結果を達成するために、本発明の任意の態様についての既知の等価物で置換を含む。数値範囲は、範囲を定義する数を含む。本明細書において「含む (comprising)」との語句は、開放式の用語として、「それらに限定されないが、・・・含む (including)」との句と実質的に等価に用いられ、「含む (comprises)」との語句は対応する意味を有する。本明細書における参考文献の引用は、そのような参考文献が本発明の従来技術であることを認めるものではない。全ての出版物は、各個別の出版物が具体的及び個別に本明細書に参照により組み込まれていると示されるがごとく、かつ本明細書において完全に示されるがごとく、参照により本明細書に組み込まれている。本発明は、本明細書に実質的に上記したようなかつ実施例及び図面を参照する全ての実施形態及び変形を含む。

20

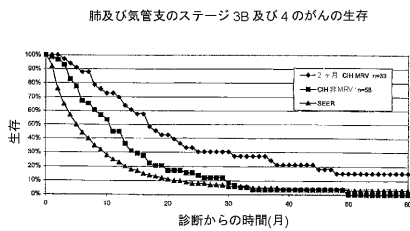
【図 1】

FIGURE 1

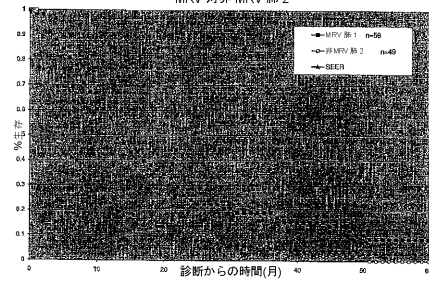


【図 2】

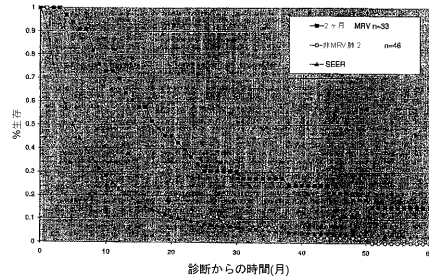
FIGURE 2



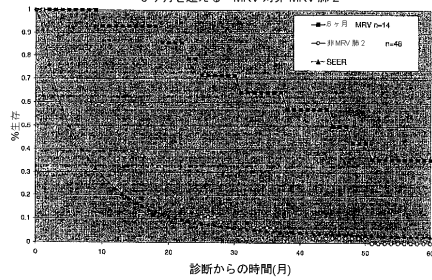
【図 3】

Figure 3.組み合わせた分析
MRV 対非 MRV 肺 2

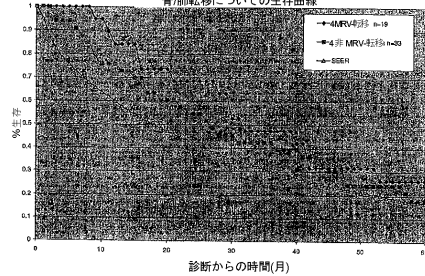
【図 4】

Figure 4.組み合わせた分析
2ヶ月を超える MRV 対非 MRV 肺 2

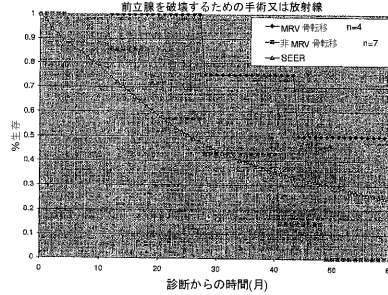
【図 5】

Figure 5.組み合わせた分析
6ヶ月を超える MRV 対非 MRV 肺 2

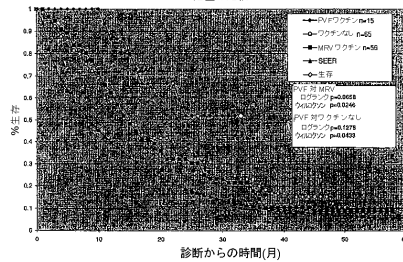
【図 6】

Figure 6
ステージ4乳がん
骨/肺転移についての生存曲線

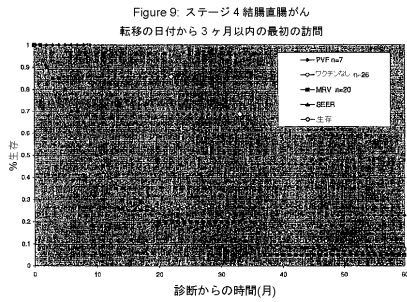
【図 7】

Figure 7
骨転移を有するステージ4前立腺がん患者の生存
前立腺を破壊するための手術又は放射線

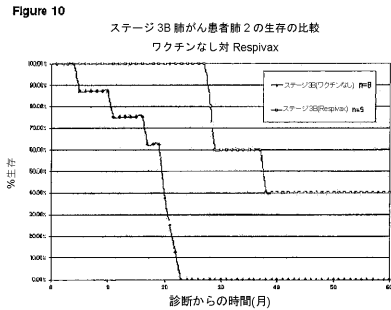
【図 8】

Figure 8. ステージ4 結腸直腸がん
処置の比較

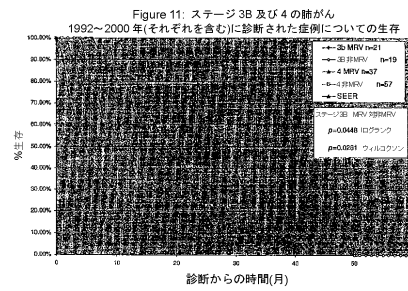
【図 9】



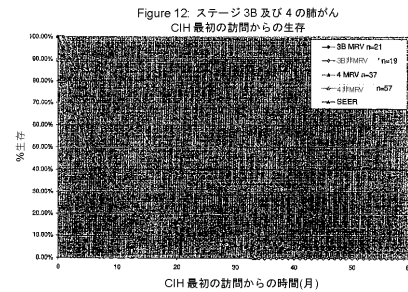
【図 10】



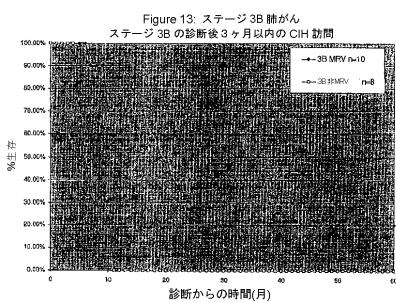
【図 11】



【図 12】



【図 13】



【図 14】

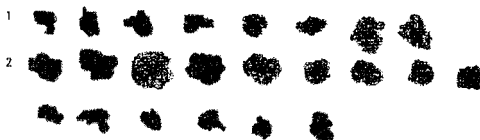


FIG. 14

【図 15】

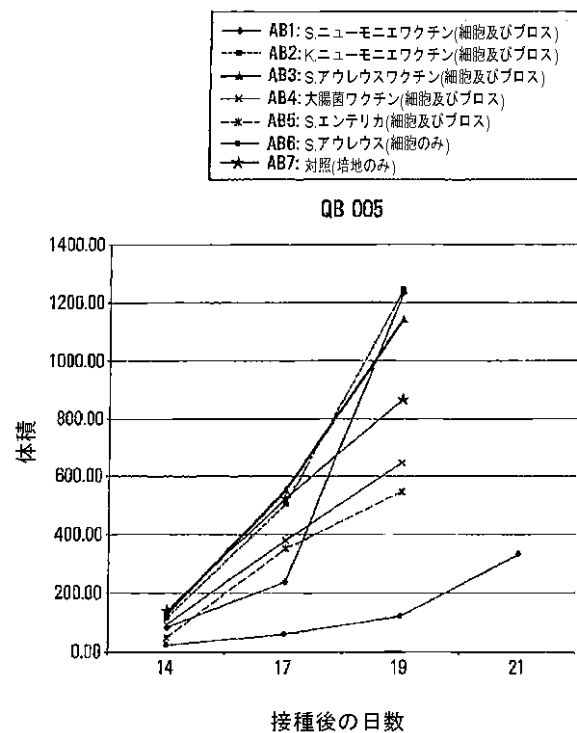


FIG. 15

【図 16】

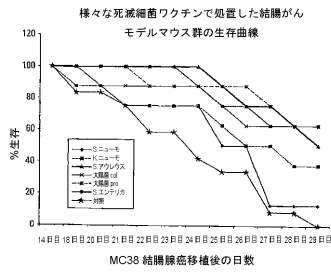


FIG. 16

【図 17】

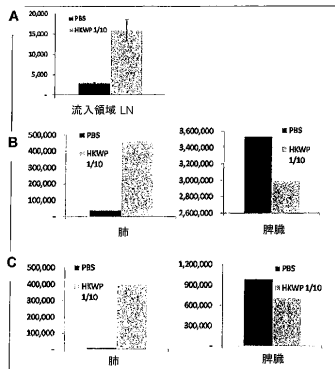


FIGURE 17

【図 18】

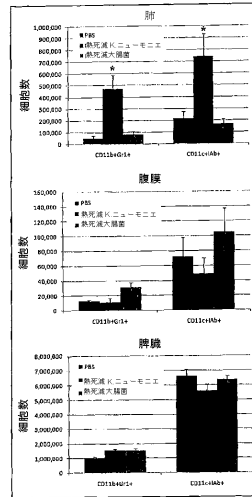


FIGURE 18

【図 19】

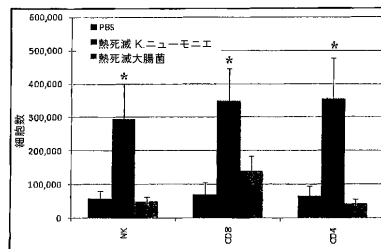


FIGURE 19

【図 20】

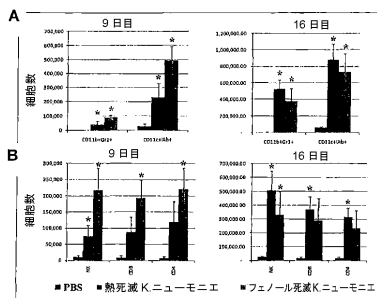


FIGURE 20

【図 22】

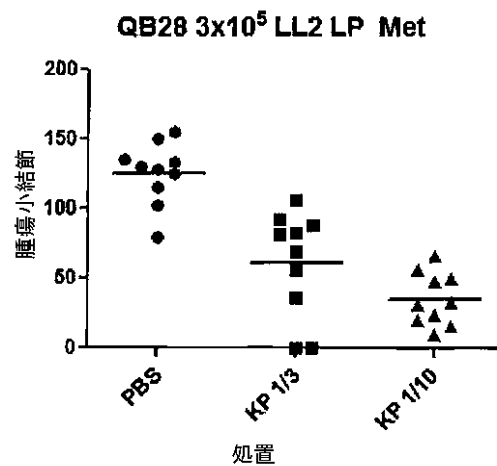


Figure 22

【図 21】

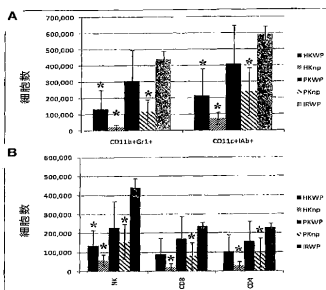


FIGURE 21

【図 2 3】



Figure 23

【図 2 4】

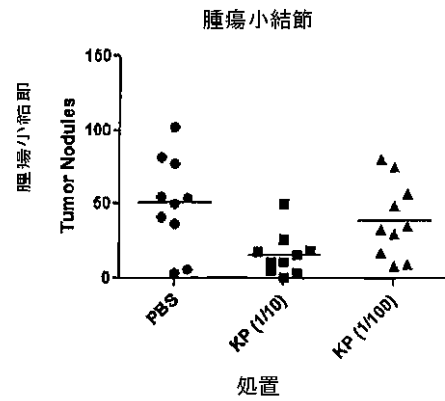


Figure 24

【図 2 5】

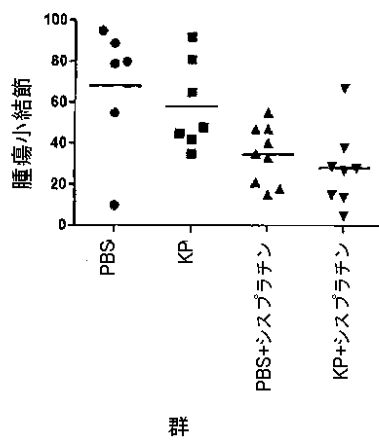


Figure 25

【図 2 7】

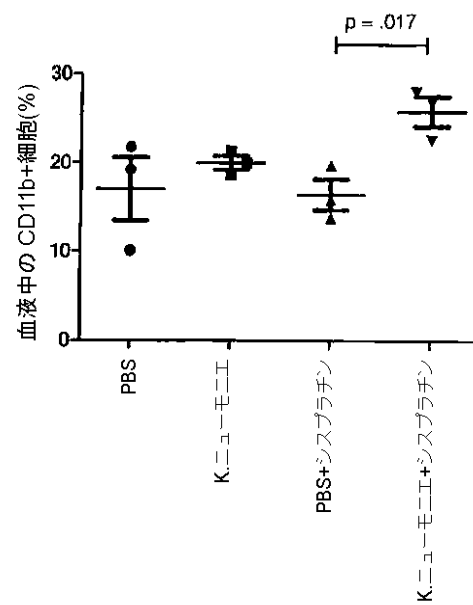


Figure 27

【図 2 6】

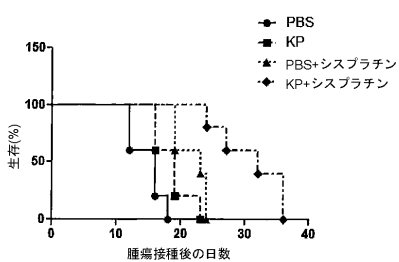


Figure 26

【図 28】

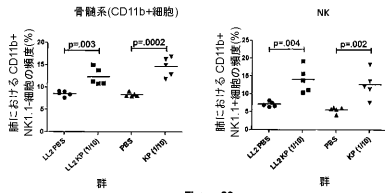


Figure 28

【図 29】

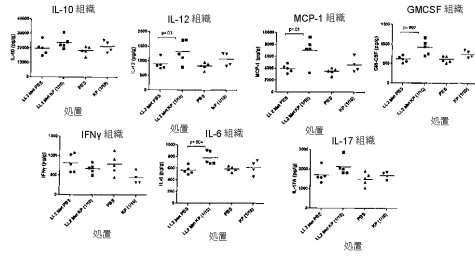


Figure 29

【図 30】

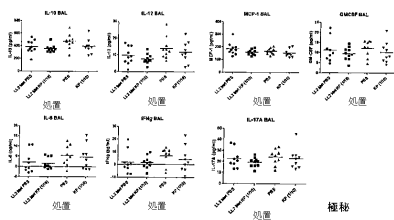


Figure 30

【図 32】

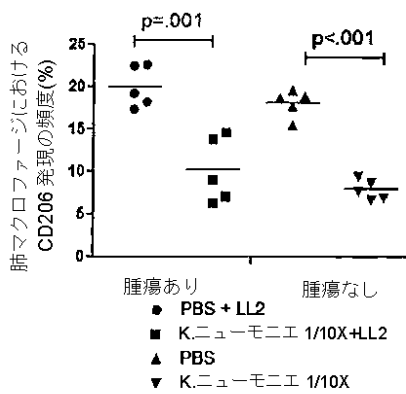


Figure 32

【図 31】

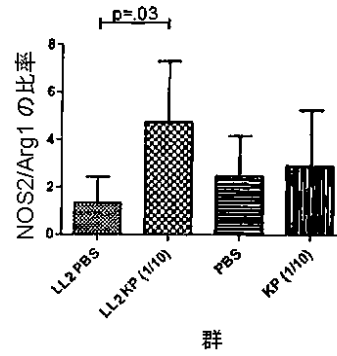


Figure 31

【図 33】

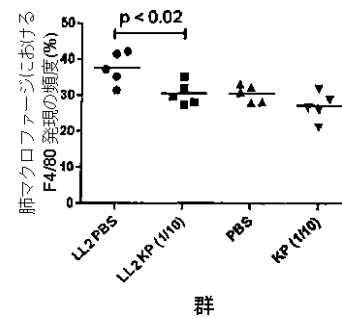


Figure 33

【図 3 4】

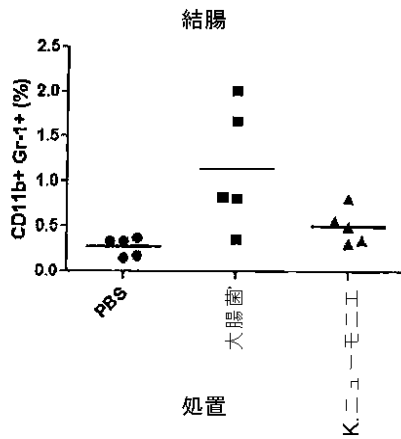


Figure 34

【図 3 5】

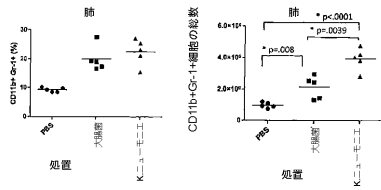


Figure 35

【図 3 8】

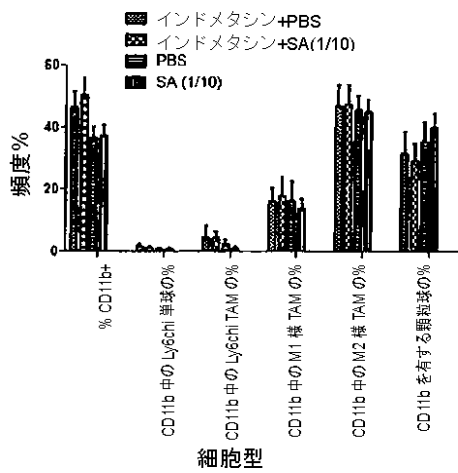


Figure 38

【図 3 9】

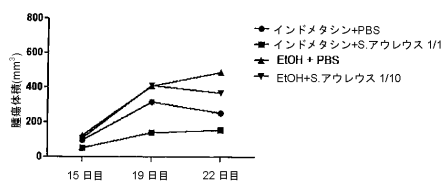


Figure 39

【図 3 6】

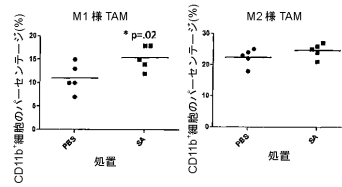


Figure 36

【図 3 7】

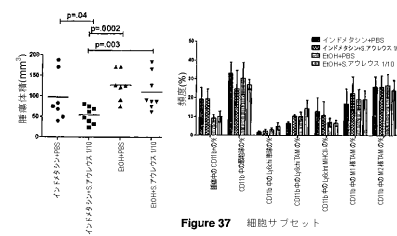


Figure 37 細胞サブセット

【図 4 0】

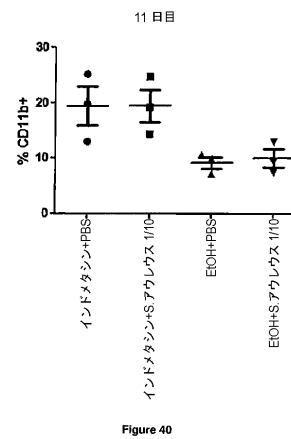


Figure 40

【図 4 1】

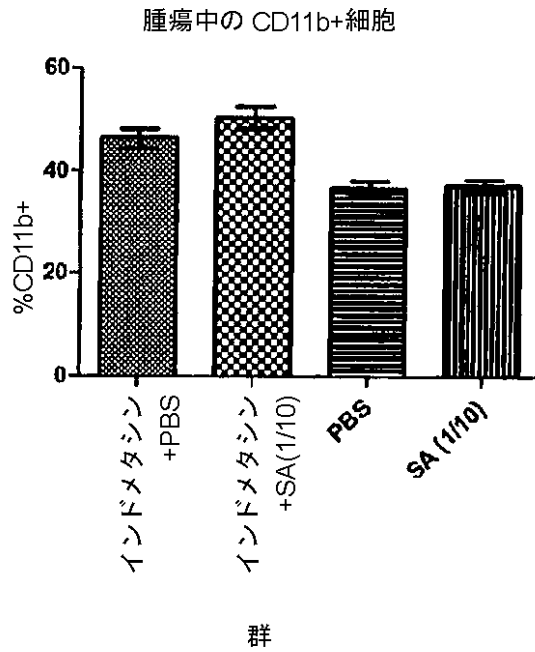


Figure 41

【図 4 2】

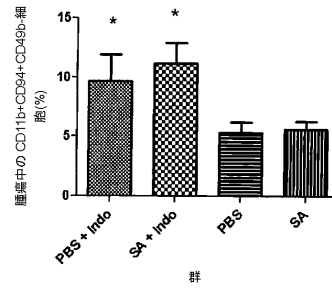
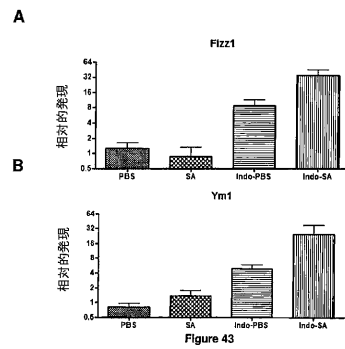


Figure 42

【図 4 3】



【図 4 4 A B】

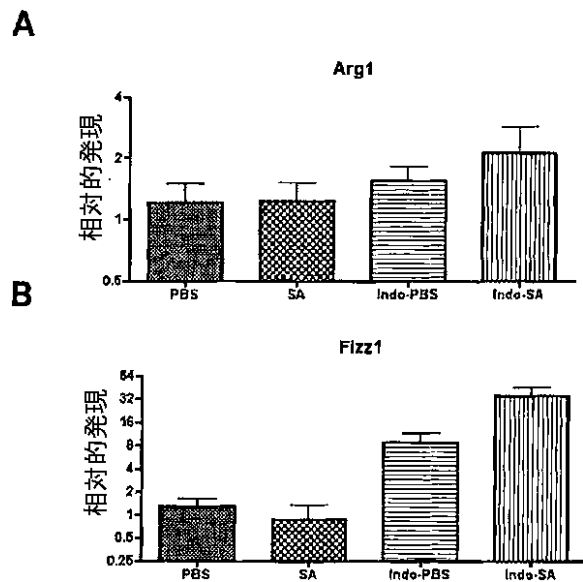


Figure 44

【図 4 4 C D】

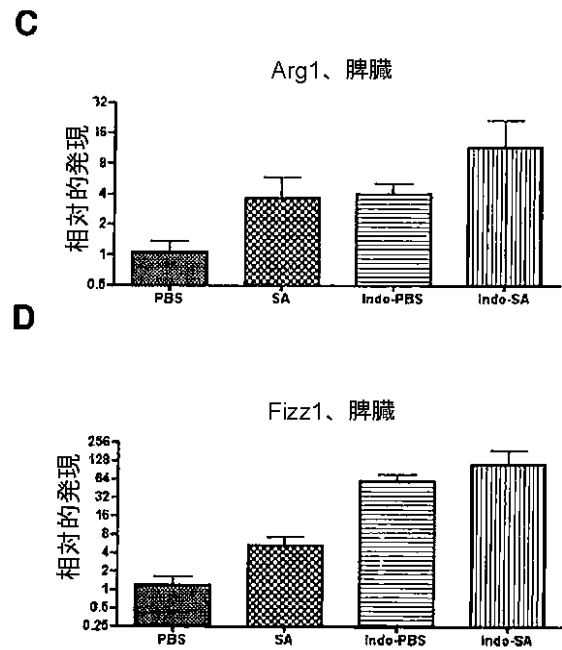
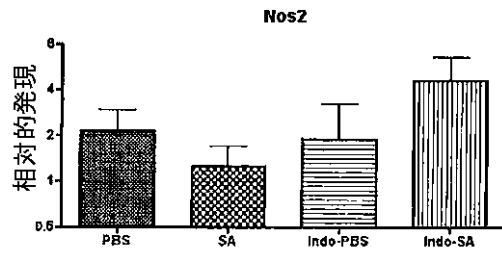


Figure 44 Cont'd

【図 4 5 A B】

A



B

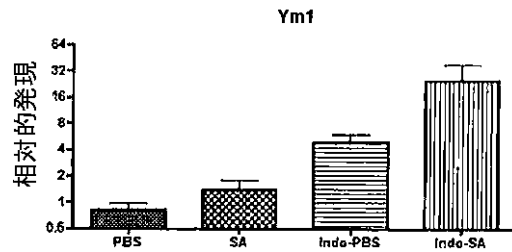
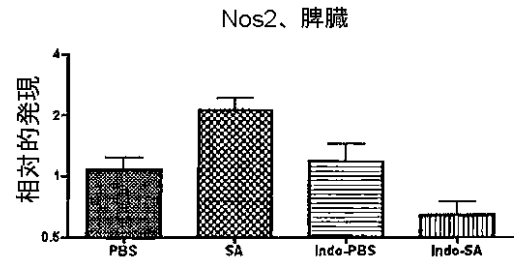


Figure 45

【図 4 5 C D】

C



D

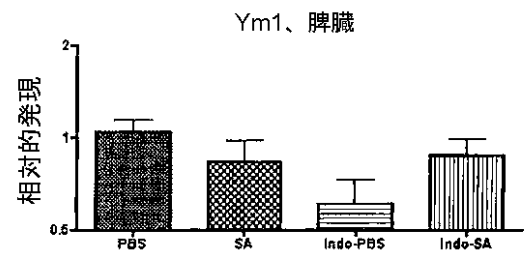


Figure 45 Cont'd

【図 4 6】

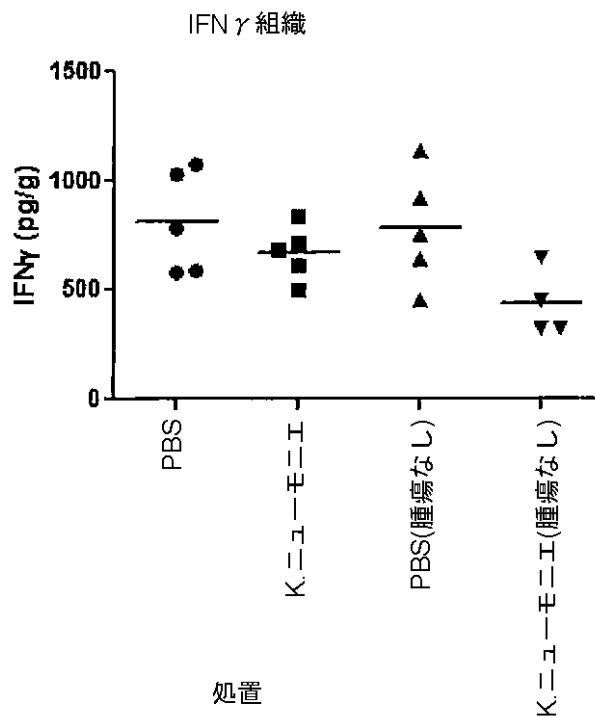


Figure 46

【図 4 7】

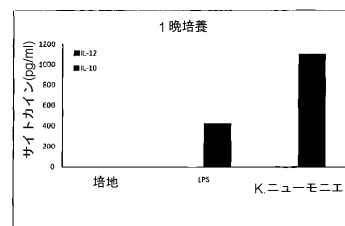


Figure 47

【図 4 8】

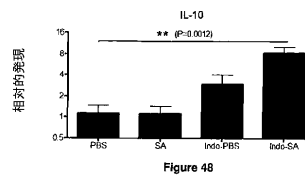


Figure 48

【配列表】

2016193902000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月17日(2016.5.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃腸管（G I T）において症状を示す潰瘍性大腸炎を有するヒト患者の処置のための抗原性組成物であって、前記抗原性組成物が、少なくとも 1 の病原体について一緒に特異的である抗原決定基を含む死滅細菌細胞全体を含む組成物であり、前記病原体が、前記 G I T において病原性であることに基づいて前記病原体が選択され、腸内でない経路により投与され、前記病原体が大腸菌である、前記抗原性組成物。

【請求項 2】

投与部位にて、1 時間から 1 ヶ月の投薬間隔で与えられる逐次的な用量で、少なくとも 2 週間、2 カ月、又は 6 カ月の投薬持続期間にわたって投与される、請求項 1 に記載の抗原性組成物。

【請求項 3】

各用量が投与部位にて目視可能な局所的炎症性免疫応答を引き起こすために効果的である用量で投与される、請求項 1 又は 2 に記載の抗原性組成物。

【請求項 4】

皮内又は皮下投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の抗原性組成物。

【請求項 5】

投与部位での目視可能な局所的炎症が 1 ～ 4 8 時間以内に生じるように投与される、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の抗原性組成物。

【請求項 6】

目視可能な局所的炎症が、直径 2 mm ～ 1 0 0 mm の面積の炎症であり、投与の 2 ～ 4 8 時間後に現れてよく、2 ～ 7 2 時間持続してよい、請求項 5 に記載の抗原性組成物。

【請求項 7】

ヒト患者に、有効量の抗炎症又は免疫抑制医薬品がさらに投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の抗原性組成物。

【請求項 8】

医薬品が、スルファサラジン、メサラミン、コルチコステロイド、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、メトトレキサート、シクロスポリン又はナタリズマブである、請求項 7 に記載の抗原性組成物。

【請求項 9】

大腸菌の抗原決定基から本質的になる、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の抗原性組成物。

【請求項 1 0】

患者が、以前に病原体に対して病原的曝露を受けたことがあると診断される、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の抗原性組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	4 C 2 0 6
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	33/24 (2006.01)	A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
G 0 1 N	33/50 (2006.01)	G 0 1 N	33/50	T
C 1 2 N	1/10 (2006.01)	C 1 2 N	1/10	
C 1 2 N	1/14 (2006.01)	C 1 2 N	1/14	A
C 1 2 N	1/20 (2006.01)	C 1 2 N	1/20	E
C 1 2 N	5/0784 (2010.01)	C 1 2 N	5/0784	
C 1 2 N	5/0786 (2010.01)	C 1 2 N	5/0786	
C 1 2 N	5/0783 (2010.01)	C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/00	A

(31)優先権主張番号 12/843,296

(32)優先日 平成22年7月26日(2010.7.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ガン ハロルド デイビッド

カナダ国 ヴイ 6 エイチ 3 ピー 1 ブリテッシュコロンビア バンクーバー アイアンワークパ
ッセージ 1 1 1 6

(72)発明者 ダンジ サリム

カナダ国 ヴイ 7 エル 4 ピー 4 ブリテッシュコロンビア ノースバンクーバー サザーランド
アヴェニュー 1 4 2 5

F ターム(参考) 2G045 AA13 AA25 AA28 AA29 AA40 CA11 CA12 CA18 CA19 CA20
CA26 CB01 CB02 CB07 CB13 CB17 CB21 CB26 DA14 DA36
DA37 FA37 FB01 FB03 JA01
4B065 AA01X AA23X AA26X AA41X AA49X AA58X AA60X AA66X AA67X AA69X
AA86X AA90X AA95X AC20 BA14 CA45
4C084 AA19 MA66 NA05 NA14 ZA661 ZA662 ZA671 ZA672 ZA681 ZA682
ZB082 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZC752
4C085 AA03 BA01 BA07 BA45 BA47 BA51 CC07 CC08 DD01 EE01
GG04 GG05
4C086 AA01 AA02 HA12 MA02 MA04 MA65 NA05 NA14 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA04 MA86 NA05 NA14 ZB26 ZC75