

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525776
(P2024-525776A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/6869(2018.01)	C 1 2 Q 1/6869	Z 2 G 0 4 5
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 2 9
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	G 4 B 0 6 3

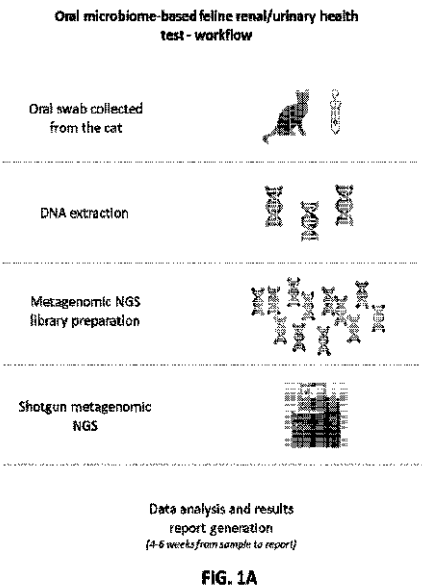
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全84頁)

(21)出願番号	特願2024-501959(P2024-501959)	(71)出願人	523399555
(86)(22)出願日	令和4年7月14日(2022.7.14)		ベースポーズ
(85)翻訳文提出日	令和6年3月8日(2024.3.8)		B A S E P A W S
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073735		アメリカ合衆国 9 0 5 0 2 カリフォル
(87)国際公開番号	WO2023/288273		ニア州 トーランス ダブリュ カーソン
(87)国際公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)		ストリート 1 1 2 4 エムアールエル
(31)優先権主張番号	63/221,558		ビルディング サード フロア
(32)優先日	令和3年7月14日(2021.7.14)	(74)代理人	100105957
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 恩田 誠
(31)優先権主張番号	63/221,559	(74)代理人	100068755
(32)優先日	令和3年7月14日(2021.7.14)		弁理士 恩田 博宣
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100142907
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 本田 淳
	最終頁に続く	(74)代理人	100152489
			弁理士 中村 美樹
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 飼いネコの様々な病気状態を検出するための口腔スワブ基盤の検査

(57)【要約】

飼いネコの腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内
分泌疾患状態をスクリーニング、診断、表示、治療及び
確認するためのシステム及び方法。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ネコの腎臓／泌尿器疾患をスクリーニング、検出、及び／又は予防するための方法であって、前記方法は、

ネコの口腔微生物プロファイルを得るステップであって、前記口腔微生物プロファイルが該当ネコの口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種と前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種の量又は存在量を含むステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患の発生及び／又は有病率、及び

(i i) ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は、前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む）、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記ネコを前記 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患を発症するものと分類し、任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患の発症、進行又は再発を治療、緩和又は予防するのに適切な治療的処置プロトコルを処方するステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

ネコに治療的処置プロトコルを実施するステップ、又は前記治療的処置プロトコルがネコに実施されたかを確認するステップをさらに含み、前記治療的処置プロトコルは、ネコの口腔微生物プロファイルを変更するのに十分である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ネコの口腔微生物プロファイルを得るステップは、

口腔サンプルから得た微生物核酸に対応する核酸配列データを修得するステップと、

前記核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種を確認し、前記 1 つ以上の微生物種を定量化するステップと、

前記確認され、任意に定量化された 1 つ以上の微生物種に基づいてネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記微生物核酸配列データを得るステップは、

前記口腔サンプルの微生物核酸を配列決定するステップと、任意に、

前記口腔サンプルから微生物核酸を分離するステップと、

を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記口腔サンプルから微生物核酸を分離するステップは、

口腔サンプルに熱処理を実行するステップと、

タンパク質消化試薬及び界面活性剤の存在又は不在下で、前記熱処理された口腔サンプルに対して磁気 S P R I ビーズベースの核酸抽出を実行し、前記口腔サンプルから微生物核酸を抽出するステップと、

を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記微生物核酸配列データを分析するステップは、

前記核酸配列データをデマルチプレックスするステップと、

前記核酸配列データをトリミングするステップと、

1 つ以上のマッピングされていないリードをネコの参照ゲノム及び／又は既存の微生物参照ゲノムにマッピングするステップと、

マッピング後の核酸配列データから 1 つ以上のリードをネコ科動物として分類するステ

10

20

30

40

50

ップと、

マッピング後の核酸配列データから1つ以上のリードを微生物として分類するステップと、

前記1つ以上の微生物リードを定量化するステップと、

配列カバレッジバイアスを把握するためにペアワイズ対数比変換などの方法を使用して前記定量化された1つ以上の微生物リードを変換させるステップと、

前記変換された1つ以上の微生物リードの組成的存在量パターンを、腎臓／泌尿器疾患を患っていないネコのサンプルだけでなく、特定の腎臓／泌尿器疾患を患っているネコのサンプルも含む参照データベースの変換されたデータの組成的存在量パターンに対して比較するステップと、

10

のうちの1つ以上のステップを含む、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

前記口腔微生物プロファイルをデータベースの情報と比較するステップは、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の存在量を計算するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種を確認するステップと、

前記口腔サンプル内で確認された1つ以上の微生物種の存在量を、ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量と比較するステップと、

のうちの1つ以上のステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記リスクスコアを生成するステップは、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の組成的存在量とデータベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の組成的存在量との間に1つ以上の類似性を確認するステップと、

20

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の正体とデータベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在との間に1つ以上の一致を確認するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の組成的存在量とデータベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の1つ以上の微生物種の組成的存在量との間に確認された1つ以上の類似性を定量化するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の予測微生物種の存在を確認するステップと、

30

のうちの1つ以上のステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記1つ以上の腎臓／泌尿器疾患が慢性腎臓病、シスチン尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、ストルバイト尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎からなる群より選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

(i) 前記リスクスコア、(ii) 前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を発症することに対する表示、(iii) 時期推奨、(iv) 任意に、腎臓／泌尿器健康を改善するための1つ以上の在宅実践方法、(v) 任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を診断する1つ以上の診断ステップ、及び(vi) 任意に、治療的処置プロトコルに対する処方を提供する報告書を生成するステップと、任意に、

40

前記生成された報告書をネコの飼い主及び／又はこれらの獣医師に電子文書に伝送するステップと、

をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記治療的処置プロトコルは、ネコの口腔微生物プロファイルを変更するに十分である、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

ネコの腎臓／泌尿器疾患を表示又は予測するように構成されたコンピュータシステムで

50

あって、

1つ以上のプロセッサ、及び、

1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置を含み、

前記1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置は、

前記コンピュータシステムが、

ネコから採取した口腔サンプルから得た微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを受信し、

前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種を確認し、前記1つ以上の微生物種を定量化し、

前記確認された1つ以上の微生物種とこれらの各存在量に基づいてネコの口腔微生物プロファイルを生成し、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの1つ以上の腎臓／泌尿器疾患の発生及び／又は有病率、及び

(ii) ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は、前記口腔サンプル内の1つ以上の微生物種を含む）、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較し、

前記口腔微生物プロファイルとデータベースの情報との間に1つ以上の一致を確認し、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の1つ以上の一致に基づいて、該当ネコが1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成し、及び任意に、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコを前記1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を「発症」していると診断し、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を治療又は予防するのに適切な治療的処置プロトコルを処方し、

(i) 前記リスクスコア、(ii) 前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を発症することに対する表示、(iii) 時期推奨、

(iv) 任意に、腎臓／泌尿器健康を改善するための1つ以上の在宅実践方法、(v) 任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を診断する1つ以上の診断ステップ、及び(vi) 治療的処置プロトコルに対する処方を表示する報告書を生成し、及び／又は

前記生成された報告書をネコの飼い主及び／又はこれらの獣医師に電子文書に伝送するように設定するための前記1つ以上のプロセッサによって実行可能な命令が格納されている、

コンピュータシステム。

【請求項13】

前記命令は、1つ以上のマッピングされていないリードをネコ参照ゲノムにマッピングし、及び／又は1つ以上のリードを微生物参照ゲノムにマッピングし、任意に、前記リードを微生物又はネコ科動物として分類するように、コンピュータシステムをさらに設定する、請求項12に記載のコンピュータシステム。

【請求項14】

前記命令は、メタゲノム配列データのうち少なくとも1つのマッピングされていない配列リードを確認し、任意に前記少なくとも1つのマッピングされていないリードを分類するように、コンピュータシステムをさらに設定する、請求項13に記載のコンピュータシステム。

【請求項15】

確立された微生物プロファイルのデータベースに対する該当ネコの口腔微生物プロファイルの比較から10,000個未満と分類された微生物リード又は500,000個以上と分類された微生物リードを有するネコ口腔マイクロバイオームサンプルは除外される、請求項13に記載のコンピュータシステム。

【請求項16】

前記命令は、口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種の存在量を計算するようにコンピュータシステムをさらに設定する、請求項12に記載のコンピュータシステム。

【請求項17】

前記口腔サンプルに存在する1つ以上の特定の微生物種の存在量は、前記1つ以上の特定の微生物種が特定の腎臓／泌尿器病気に対する予測微生物種であるか否かに相関関係がある、請求項16に記載のコンピュータシステム。

【請求項18】

前記命令は、該当ネコ口腔サンプルの微生物存在量をデータベース内の情報に対してペアワイズ対数比の比較を行うようにコンピュータシステムをさらに設定する、請求項16に記載のコンピュータシステム。

10

【請求項19】

1つ以上の特定の微生物種は、病気コホートと対照群コホートとを比較したときに、該当微生物に関連して最大可能なペアワイズ対数比の比較のうち50%以上が有意に異なる場合、予測微生物種になる、請求項18に記載のコンピュータシステム。

【請求項20】

ネコの腎臓／泌尿器疾患の発症を予測する方法であって、前記方法は、
ネコから1つ以上の微生物種を含む口腔サンプルを得るステップと、
前記口腔サンプルから前記1つ以上の微生物種の微生物核酸を分離するステップと、
前記微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを得るステップと、
前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種を確認し、任意に前記1つ以上の微生物種を定量化するステップと、
前記確認された（任意に、定量化された）1つ以上の微生物種、前記1つ以上の微生物種を含む口腔微生物プロファイル、及び、任意に、口腔サンプル内の前記1つ以上の微生物種の量又は相対的存在量に基づいて、該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

20

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの1つ以上の腎臓／泌尿器疾患の発生及び／又は有病率、及び

(ii) ネコ分類の動物における口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の1つ以上の微生物種を含む）、

30

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の1つ以上の一致に基づいて、該当ネコが1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を発症する可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を発症すると表示するステップと、

を含む、方法。

【請求項21】

前記ネコの口腔微生物プロファイルが一定の割合のグラム陽性微生物をさらに含み、ネコ分類の動物における口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種が一定の割合のグラム陽性微生物をさらに含む、請求項20に記載の方法。

40

【請求項22】

ネコの腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を治療する方法であって、前記方法は、

ネコから1つ以上の微生物種を含む口腔サンプルを得るステップと、

前記口腔サンプルから前記1つ以上の微生物種の微生物核酸を分離するステップと、

前記微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを得るステップと、

前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種を確認し、任意に前記1つ以上の微生物種を定量化するステップと、

前記確認された（任意に、定量化された）1つ以上の微生物種、前記1つ以上の微生物

50

種を含む口腔微生物プロファイル及び、任意に、口腔サンプル内の前記 1 つ以上の微生物種の量又は相対的存在量に基づいて、該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患の発生及び／又は有病率、及び

(i i) ネコ分類の動物における口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む）、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を発症する可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を発症していると診断するステップと、

該当ネコに前記 1 つ以上の腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を治療するに十分な治療的処置を実施するステップと、

を含む、方法。

【請求項 2 3】

前記 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患が炎症性腸疾患（ I B D ） 、 真性糖尿病（ D M ） 、 慢性腎臓病、シスチン尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、ストルバイト尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎からなる群より選ばれる、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

ネコの 1 つ以上の疾患をスクリーニング、検出及び／又は予防する方法であって、前記方法は、

ネコの口腔微生物プロファイルを得るステップであって、前記口腔微生物プロファイルが該当ネコの口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種と前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種の量又は存在量を含む、ステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの 1 つ以上の病気の発生及び／又は有病率、及び

(i i) ネコの口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は、前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む）、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記ネコを前記 1 つ以上の疾患を発症するものとして分類し、任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記 1 つ以上の疾患の発症、進行又は再発を治療、緩和又は予防するのに適切な治療的処置プロトコルを処方するステップと、

を含む、方法。

【請求項 2 5】

ネコに治療的処置プロトコルを実施するステップ、又は前記治療的処置プロトコルがネコに実施されているかを確認するステップをさらに含み、前記治療的処置プロトコルは、ネコの口腔微生物プロファイルを変更するに十分である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記ネコの口腔微生物プロファイルを得るステップは、

口腔サンプルから得た微生物核酸に対応する核酸配列データを修得するステップと、

前記核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種を確認

10

20

30

40

50

し、前記 1 つ以上の微生物種を定量化するステップと、

前記確認され、任意に定量化された 1 つ以上の微生物種に基づいてネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、
を含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記微生物核酸配列データを得るステップは、

前記口腔サンプルの微生物核酸を配列決定するステップと、任意に、

前記口腔サンプルから微生物核酸を分離するステップと、

を含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記口腔サンプルから微生物核酸を分離するステップは、

口腔サンプルに熱処理を実行するステップと、

タンパク質消化試薬及び界面活性剤の存在又は不在下で、前記熱処理された口腔サンプルに対して磁気 S P R I ビーズベースの核酸抽出を実行し、前記口腔サンプルから微生物核酸を抽出するステップと、

を含む、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記微生物核酸配列データを分析するステップは、

前記核酸配列データをデマルチプレックスするステップと、

前記核酸配列データをトリミングするステップと、

1 つ以上のマッピングされていないリードをネコの参照ゲノム及び／又は既存の微生物参照ゲノムにマッピングするステップと、

マッピング後の核酸配列データから 1 つ以上のリードをネコ科動物として分類するステップと、

マッピング後の核酸配列データから 1 つ以上のリードを微生物として分類するステップと、

前記 1 つ以上の微生物リードを定量化するステップと、

配列カバレッジバイアスを把握するためにペアワイズ対数比変換のような方法を使用して前記定量化された 1 つ以上の微生物リードを変換させるステップと、

前記変換された 1 つ以上の微生物リードの組成的存在量パターンを、前記 1 つ以上の疾患を患っていないネコのサンプルだけでなく、特定の疾患を患っているネコのサンプルも含む参照データベースの変換されたデータの組成的存在量パターンに対して比較するステップと、

のうちの 1 つ以上のステップを含む、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記口腔微生物プロファイルをデータベースの情報と比較するステップは、

口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種の存在量を計算するステップと、

口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を確認するステップと、

前記口腔サンプル内で確認された 1 つ以上の微生物種の存在量を、ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量と比較するステップと、

のうちの 1 つ以上のステップを含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記リスクスコアを生成するステップは、

口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種の組成的存在量とデータベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の組成的存在量との間に 1 つ以上の類似性を確認するステップと、

口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種の正体とデータベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在との間に 1 つ以上の一致を確認するステップと、

口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種の組成的存在量とデータベースに含まれたネコの

10

20

30

40

50

口腔マイクロバイオーム内の1つ以上の微生物種の組成的存在量との間に確認された1つ以上の類似性を定量化するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の予測微生物種の存在を確認するステップと、
のうちの1つ以上のステップを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項32】

前記1つ以上の疾患が炎症性腸疾患、真性糖尿病、慢性腎臓病、シスチン尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、ストルバイト尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎からなる群より選ばれる、請求項24に記載の方法。

【請求項33】

(i) 前記リスクスコア、(ii) 前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の疾患を発症することに対する表示、(iii) 時期推奨、(iv) 任意に、健康を改善するための1つ以上の在宅実践方法、(v) 任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の疾患を診断する1つ以上の診断ステップ、及び(vi) 任意に、治療的処置プロトコルに対する処方を提供する報告書を生成するステップと、任意に、

前記生成された報告書をネコの飼い主及び／又はこれらの獣医師に電子文書に伝送するステップと、

をさらに含む、請求項24に記載の方法。

【請求項34】

前記治療的処置プロトコルは、ネコの口腔微生物プロファイルを変更するに十分である、請求項24に記載の方法。

【請求項35】

ネコの1つ以上の病気状態を表示又は予測するように構成されたコンピュータシステムであって、

1つ以上のプロセッサ、及び、

1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置を含み、

前記1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置は、

前記コンピュータシステムが、

ネコから採取した口腔サンプルから得た微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを受信し、

前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種を確認し、前記1つ以上の微生物種を定量化し、

前記確認された1つ以上の微生物種とこれらの各存在量に基づいてネコの口腔微生物プロファイルを生成し、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの1つ以上の病気状態の発生及び／又は有病率、及び

(ii) ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の1つ以上の微生物種を含む）、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較し、

前記口腔微生物プロファイルとデータベースの情報との間に1つ以上の一致を確認し、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の1つ以上の一致に基づいて、該当ネコが1つ以上の病気状態を有する可能性を示すリスクスコアを生成し、及び任意に、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコを前記1つ以上の病気状態を「発症」していると診断し、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記1つ以上の病気状態を治療又は予防するのに適切な治療的処置プロトコルを処方し、

(i) 前記リスクスコア、(ii) 前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の病気状態を発症することに対する表示、(iii) 時期推奨、(iv) 任意に、健康を改善するための1つ以上の在宅実践方法、(v) 任意に、前記リスクスコ

10

20

30

40

50

アが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の病気状態を診断する1つ以上の診断ステップ、及び(vi)治療的処置プロトコルに対する処方を表示する報告書を生成し、及び／又は

前記生成された報告書をネコの飼い主及び／又はこれらの獣医師に電子文書に伝送するように設定された、前記1つ以上のプロセッサによって実行可能な命令が格納されている

、コンピュータシステム。

【請求項36】

前記命令は、1つ以上のマッピングされていないリードをネコ参照ゲノムにマッピングし、及び／又は1つ以上のリードを微生物参照ゲノムにマッピングし、任意に、前記リードを微生物又はネコ科動物として分類するように、コンピュータシステムをさらに設定する、請求項35に記載のコンピュータシステム。

10

【請求項37】

前記命令は、メタゲノム配列データのうち少なくとも1つのマッピングされていない配列リードを確認し、任意に前記少なくとも1つのマッピングされていないリードを分類するように、コンピュータシステムをさらに設定する、請求項36に記載のコンピュータシステム。

【請求項38】

確立された微生物プロファイルのデータベースに対する該当ネコの口腔微生物プロファイルの比較から10,000個未満と分類された微生物リード又は500,000個以上と分類された微生物リードを有するネコ口腔マイクロバイオーマサンプルは除去される、請求項36に記載のコンピュータシステム。

20

【請求項39】

前記命令は、口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種の存在量を計算するようにコンピュータシステムをさらに設定する、請求項35に記載のコンピュータシステム。

【請求項40】

前記口腔サンプルに存在する1つ以上の特定の微生物種の存在量は、前記1つ以上の特定の微生物種が特定の病気状態に対する予測微生物種であるか否かに相関関係がある、請求項39に記載のコンピュータシステム。

【請求項41】

30

前記命令は、該当ネコ口腔サンプルの微生物存在量をデータベース内の情報に対してペアワイズ対数比の比較を行うようにコンピュータシステムをさらに設定する、請求項39に記載のコンピュータシステム。

【請求項42】

1つ以上の特定の微生物種は、病気コホートと対照群コホートとを比較したときに、該当微生物に関連して最大可能なペアワイズ対数比の比較のうち50%以上が有意に異なる場合、予測微生物種になる、請求項41に記載のコンピュータシステム。

【請求項43】

ネコの腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内分泌疾患の発症を予測する方法であって、前記方法は、

40

ネコから1つ以上の微生物種を含む口腔サンプルを得るステップと、

前記口腔サンプルから前記1つ以上の微生物種の微生物核酸を分離するステップと、

前記微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを得るステップと、

前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種を確認し、任意に前記1つ以上の微生物種を定量化するステップと、

前記確認された(任意に、定量化された)1つ以上の微生物種、前記1つ以上の微生物種を含む口腔微生物プロファイル、及び、任意に、口腔サンプル内の前記1つ以上の微生物種の量又は相対的存在量に基づいて、該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

50

(i) ネコの 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内分泌疾患の発生及び／又は有病率、及び

(i i) ネコ分類の動物における口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む）、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内分泌疾患を発症する可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内分泌疾患を発症すると表示するステップと、を含む、方法。

10

【請求項 4 4】

前記ネコの口腔微生物プロファイルが一定の割合のグラム陽性微生物をさらに含み、ネコ分類の動物における口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種が一定の割合のグラム陽性微生物をさらに含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2021 年 7 月 14 日に出願された米国仮出願第 63 / 221, 559 号の利益及びこれに対する優先権を主張する。また、本出願は、2021 年 7 月 14 日に出願された米国仮出願第 63 / 221, 558 号の利益及びこれに対する優先権も主張する。前述した各文献の全門は、具体的な引用により本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

本発明は、飼いネコの腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患、又は内分泌疾患の状態をスクリーニング、検出、診断及び確認するためのシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

疾患状態のみならず、栄養因子及び環境因子は、口腔の力学的な微生物組成（すなわち、口腔マイクロバイーム（microbiome））に重要に作用する。口は外来微生物の絶え間ない攻撃から守る最前線であるため、口腔マイクロバイームは競争的で縄張り意識を持つように進化してきた。口腔マイクロバイームの状態は、歯と全身の健康の両方に強い相関関係があることを示した。例えば、ヒトを対象とした既存の研究では、ヒトの口腔マイクロバイームと慢性腎臓病（CKD）の存在との間の関連性又は相関関係が示されている。ネコなどの家畜も、腎臓及び／又は泌尿器疾患、例えば、CKD が発生するリスクがある。

30

【0004】

多くのネコは、定期的な獣医ケアを受けていないため、腎臓及び／又は泌尿器疾患の初期の兆候が見逃されることが多い。CKD などの一部の病気の初期の兆候又は症状は、通常、臨床症状を示さないため、認識されず、診断されないことがある。さらに、CKD などの一部の腎臓及び／又は泌尿器疾患の初期症状は非特異的（無気力、衰弱、嘔吐など）であるため、ペットの飼い主はその症状が獣医師の援助や診断が必要な状態を示すものであると認識できない可能性がある。

40

【0005】

このような問題を悪化させるのは、ネコ科動物の尿サンプルを入手することが難しいため、腎臓及び／又は泌尿器疾患を診断するために重要な尿検査が定期的な動物病院訪問の一部として行われることはほとんどない点から始まる。尿サンプルを入手するには、滅菌針と注射器を使用して膀胱から尿を採取する手順である膀胱穿刺を行う必要がある。膀胱穿刺が常に効果的ではない理由は、動物病院を訪問する際にネコの膀胱が満杯ではない可能性があるためである。検査中に腎臓及び／又は泌尿器疾患の発症の初期兆候を見逃さな

50

いようにするには、動物に定期的な血液検査と尿検査を行うことが必要である。すでに言及した尿検査の難しさと予防的な獣医治療の費用によって、これらの検査を定期的に受けているネコは珍しい。その結果、ほとんどの慢性腎臓病（CKD）の場合は、治療の選択肢が限られ、病気の進行が急速である後期ステージで発見される。尿中結晶と尿路結石も、ネコが激しい痛みを感じるまで診断されない場合が多いので、獣医師の診察を受ける前に尿道の閉塞が起こることもある。

【0006】

腎臓／泌尿器疾患の早期診断又は発見のための現在の方法では、ペットの飼い主が6～12ヶ月ごとに動物病院訪問を続ける必要があるか、それに依存することだけである。すでに言及したように、多くのペットの飼い主は定期的な動物病院訪問を続けていない。さらに、現在の方法では、動物病院を定期訪問する際に獣医師が血清及び尿の診断スクリーニングを行う必要もある。これは、ネコの年が約6～8歳以上であるか、ネコがすでにCKDの症状を示していない限り、現在一般的ではない。炎症性腸疾患（IBD）及び真性糖尿病（DM）などの他の病気もネコに問題となる可能性がある。このような病気も獣医師によって見逃され、該当病気が後期に進行して治療の選択肢が十分ではないまでも診断されないこともある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内分泌疾患を含む様々なネコ科動物の疾患を定期的に検出するために使用できる堅牢かつ正確でありながら安全で、痛みがなく、手頃な価格の手段が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の実施形態には、ネコにおける1つ以上の病気状態をスクリーニング、検出、診断、治療及び／又は確認するためのシステム及び方法が含まれる。例えば、本発明の実施形態は、腎臓疾患、泌尿器疾患、炎症性疾患及び／又は内分泌疾患をスクリーニング、検出、診断及び／又は確認するためのシステム及び方法を含む。このような手段を使用して獣医師の健康評価を導き、補完すると、腎臓及び／又は泌尿器の健康状態を大幅に向上させることができる。本発明の実施形態は、動物病院訪問のみに頼る場合と比較して、悪化する腎臓又は泌尿器機能を早期に発見して早期に治療を行うことができる。開示された発明対象の実施形態は、ネコの口腔マイクロバイームを調査する方法について説明している。開示された方法は、ネコの腎臓及び／又は泌尿器疾患に関連する可能性がある微生物の組成的存在量の傾向を検出するために口腔マイクロバイームを調査する。微生物の組成的存在量の傾向を検出、確認及び／又は定量によって、医師はネコが特定の腎臓及び／又は泌尿器疾患の状態にあるかどうかをスクリーニング及び／又は表示することができる。腎臓及び／又は泌尿器疾患の状態を検出して確認することにより、医師及び／又はネコの飼い主は該当腎臓／泌尿器疾患の状態を治療及び／又は予防することができる。

【0009】

いくつかの実施形態では、ネコの腎臓／泌尿器疾患の検出及び／又は表示方法が開示される。この方法には、ネコから採取した口腔スワブサンプルを受け取るステップと、前記サンプルを操作するステップ、例えば、前記口腔サンプルを熱処理するステップと、前記熱処理されたサンプルから微生物デオキシリボ核酸（DNA）を抽出するステップと、を含む。この方法は、前記微生物DNAを配列決定して該当口腔サンプルにいずれか1つ以上の特定の微生物が存在するのか（及びどのような相対的割合で存在するのか）を確認するステップであって、前記1つ以上の特定の微生物に対する確認によって、ネコの口腔微生物プロファイルの生成が可能になる、ステップをさらに含むことができる。この方法は、該当ネコの口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルを含む参照データベースと比較するステップであって、前記データベースは、（i）1つ以上の微生物を含むプロファイルと、（ii）それに対応する腎臓／泌尿器疾患との間の相関関係を確認す

る、ステップ、及び、前記口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較した結果に基づいて、該当ネコが特定の腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成するステップをさらに含むことができる。

【0010】

この方法は、特定の腎臓／泌尿器疾患を治療するステップ及び／又は治療的処置を実施するステップをさらに含む得る。いくつかの実施形態では、治療的処置は、治療用化合物、例えば、哺乳動物の口腔マイクロバイームに存在する1つ以上の特定の微生物の成長を抑制又は促進するように考案された化合物を投与することを含む得る。いくつかの実施形態では、治療用化合物は、プレバイオティクス、ポストバイオティクス、プロバイオティクス、薬剤、又はこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、治療用化合物は、他の治療用化合物の中でも特に、リン酸塩結合剤、抗生剤、ネコの高血圧及び／又は血圧を調節する化合物、及びエリスロポエチンを含む。いくつかの実施形態では、治療的処置は、局所治療として哺乳動物をブラッシングすることも含む得る。

10

【0011】

いくつかの実施形態では、治療的処置は、腎臓／泌尿器疾患の状態を解決及び／又は緩和するように考案された食餌療法を含む得る。例えば、タンパク質、リン、ナトリウムの含量が制限され、水溶性ビタミン、繊維質、抗酸化物質の濃度が高い食餌療法は、CKDを患っているネコの寿命を延ばし、生活の質を向上させることができる。いくつかの実施形態では、食餌療法は、ネコの適切な水分供給を維持するのに助けるためにウェットフードに切り替えることを含んでもよい。いくつかの実施形態では、食餌療法は、IBD及び／又はDMを治療又は管理するように設計され得る。治療的処置には、カリウムの補給、及びその他の栄養分又はビタミンの補給が含まれ得る。

20

【0012】

いくつかの実施形態では、ネコの病気（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）を表示する方法は、ネコから採取した口腔スワブサンプルを受け取って前記口腔サンプルに対して熱処理を実行することを含む。また、前記方法は、熱処理された口腔サンプルに対して磁気ビーズベースのデオキシリボ核酸（DNA）を抽出して、前記口腔スワブサンプルに存在する微生物DNAを抽出するステップ、及び前記微生物DNAを配列決定して前記口腔サンプルにいずれか1つ以上の特定の微生物が存在するのか（及びいずれかの組成的存在量で存在するのか）を確認するステップであって、前記1つ以上の特定の微生物の確認によってネコの口腔微生物プロファイルを生成できる、ステップも含み得る。この方法は、該当ネコの口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較するステップであって、前記データベースは、（i）1つ以上の微生物（及びこれらの組成的存在量）を含むプロファイルと、（ii）該当疾患（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）との間の相関関係を確認し、前記口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較した結果に基づいて、該当ネコが疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成する、ステップをさらに含む得る。この方法は、リスクスコアを生成して特定の病気（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）を確認したことに応答して、特定の病気を治療するために考案された治療的処置を実施するステップ、獣医師による注意又は追跡検査を推奨するステップ、及び／又は特定の病気（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）に対する在宅ケアを推奨するステップを含む得る。

30

40

【0013】

また、コンピュータシステムも開示される。いくつかの実施形態では、コンピュータシステムは、ネコの1つ以上の病気（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）を表示するように設定されており、1つ以上のプロセッサ及び前記1つ以上のプロセッサによって実行可能な命令を格納する1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置を含む。前記命令は、ネコから採取した口腔スワブサンプルの配列決定された微生物DNAデータを受け取り、前記配列決定された微生物DNAをマッピング（mapping）して前記口腔サンプルにいずれか1つ以上の特定の微生物種が存在するかを確認（前記1

50

つ以上の特定の微生物種の確認を通じて該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成する) し、異なる微生物種の相対的存在量を計算して前記口腔微生物プロファイルをさらに構築し、前記口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較 (前記データベースは、(i) 1つ以上の微生物種及びこれらの相対的存在量を含むプロファイルと、(ii) それに対応する1つ以上の病気 (例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病) との間の相関関係を確認させる) し、前記口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較した結果に基づいて、該当ネコが特定の疾患 (例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病) に患っている可能性を示すリスクスコアを生成するようにコンピュータシステムを設定することができる。前記命令は、リスクスコア生成に応答して、前記リスクスコアを概略化及び／又は提供して特定の疾患を解決 (例えば、治療、阻止及び／又は防止) するのに適切な治療的処置及び／又は在宅治療プロトコルを処方する報告書を生成するようにコンピュータシステムをさらに設定することもできる。治療プロトコルは、病気状態の重症度 (リスクスコアによって示される、又はリスクスコアに関連する) によって影響を受ける可能性がある。

10

20

30

40

【0014】

例えば、いくつかの実施形態では、リスクスコアは生成されたリスク／確率スコアに基づいて、下記約3つのリスク評価カテゴリーを含むか、又はそれに関連させることができる。すなわち、0.0～0.33のグループは、腎臓又は泌尿器疾患に対して「低リスク」として分類され、>0.33～0.66は、腎臓又は泌尿器疾患に対して「中リスク」として分類され、>0.66～1.0は、腎臓又は泌尿器疾患に対して「高リスク」として分類される。例えば、リスクスコア0.34は、ネコを腎臓又は泌尿器疾患に対して中リスクとして分類する閾値を満たす。該当システムと方法により多くのデータが追加されることによってリスクスコアの具体化程度 (granularity) 及び／又はカテゴリーの数は変更され得る。

【0015】

いくつかの実施形態では、治療的処置又は在宅ケアプロトコルは、ネコの口腔マイクロバイオームの組成を直接的に変化させる、又はネコの口腔マイクロバイオームの組成を特定の疾患 (例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病) に対する治療の副次的な結果として変化させ得る。いくつかの実施形態では、ネコの口腔マイクロバイオーム組成の変更によって、特定の病気又は疾患を治療及び／又は解決する。いくつかの実施形態では、治療的処置は、ネコの口腔マイクロバイオームを修復する。いくつかの実施形態では、ネコの口腔マイクロバイオームを修復すると、該当ネコの口腔マイクロバイオームが健康なネコの口腔マイクロバイオーム (又は確立された口腔マイクロバイオーム) に (存在する1つ以上の特定の微生物種とこれらの相対的存在量の両方で) より類似するようになる。いくつかの実施形態では、治療的処置又は在宅ケアプロトコルは、ネコの口腔マイクロバイオームの組成を維持するように設計される。いくつかの実施形態では、治療的処置プロトコルは、ネコの口腔マイクロバイオームの代謝出力 (metabolic output) を刺激するように設計される。ネコの口腔マイクロバイオームの代謝出力を刺激することは、公知の酵素経路分析ツールを使用して既存の微生物組成データに追加の観点を提供し、病気の兆候をさらに特性化して、予測病気モデルを改善することを含み得る。

【0016】

本発明の例示的な実施形態及び非制限的な例には、以下が含まれる。

例1. 飼いネコの1つ以上の病気をスクリーニング、検出及び／又は予防する方法であって、前記方法は、

ネコの口腔微生物プロファイルを得るステップであって、前記口腔微生物プロファイルは、該当ネコの口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種と前記口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の量 (quantity) 又は存在量 (abundance) を含む、ステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

50

(i) ネコの 1 つ以上の病気 (例えば、腎臓／泌尿器疾患、I B D 及び／又は糖尿病) の発生及び／又は有病率、及び

(i i) ネコの口腔マイクロバイーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量 (ここで、前記様々な微生物種は、前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む) 、
の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記ネコを 1 つ以上の病気 (例えば、腎臓／泌尿器疾患、I B D 及び／又は糖尿病) を発症していると分類し、任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記 1 つ以上の病気の発症、進行又は再発を治療、緩和又は予防するのに適切な治療的処置プロトコルを処方するステップと、を含む、方法。

10

【 0 0 1 7 】

例 2 . ネコに治療的処置プロトコルを実施するステップ、又は前記治療的処置プロトコルがネコに実施されたかを確認するステップをさらに含み、前記治療的処置プロトコルは、ネコの口腔微生物プロファイルを変更するのに十分である、例 1 に記載の方法。

【 0 0 1 8 】

例 3 . ネコの口腔微生物プロファイルを得るステップは、

口腔サンプルから得られた微生物核酸に対応する核酸配列データを取得するステップと

20

、
前記核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種を確認し、任意に前記 1 つ以上の微生物種を定量化するステップと、

前記確認され、任意に定量化された 1 つ以上の微生物種に基づいてネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、を含む、例 1 に記載の方法。

【 0 0 1 9 】

例 4 . 前記微生物核酸配列データを得るステップは、

前記口腔サンプルの微生物核酸を配列決定するステップと、任意に、

前記口腔サンプルから微生物核酸を分離するステップと、を含む、例 3 に記載の方法。

【 0 0 2 0 】

例 5 . 前記口腔サンプルから微生物核酸を分離するステップは、

口腔サンプルに熱処理を実行するステップと、

タンパク質消化試薬及び界面活性剤の存在又は不在下で、前記熱処理された口腔サンプルに対して磁気 S P R I ーズベースの核酸抽出を実行し、前記口腔サンプルから微生物核酸を抽出するステップと、を含む、例 4 に記載の方法。

30

【 0 0 2 1 】

例 6 . 前記微生物核酸配列データを分析するステップは、

前記核酸配列データをデマルチプレックスする (d e m u l t i p l e x i n g) ステップと、

前記核酸配列データをトリミングするステップと、

40

1 つ以上のマッピングされていないリードをネコの参照ゲノム及び／又は既存の微生物参照ゲノムにマッピングするステップと、

マッピング後の核酸配列データから 1 つ以上のリードをネコ科動物として分類するステップと、

マッピング後の核酸配列データから 1 つ以上のリードを微生物として分類するステップと、

前記 1 つ以上の微生物リードを定量化するステップと、

配列カバレッジバイアス (s e q u e n c e c o v e r a g e b i a s) を把握するために、ペアワイズ対数比変換 (p a i r w i s e l o g r a t i o t r a n s f o r m a t i o n) などの方法を使用して、前記定量化された 1 つ以上の微生物リード

50

を変換させるステップと、

前記変換された1つ以上の微生物リードの組成的存在量パターンを、腎臓／泌尿器疾患を患っていないネコのサンプルだけでなく、特定の疾患（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）を患っているネコのサンプルも含む参照データベースの変換されたデータの組成的存在量パターンに対して比較するステップと、

のうちの1つ以上のステップを含む、例3に記載の方法。

【0022】

例7．前記ネコの口腔微生物プロファイルデータベースの情報と比較するステップは、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の存在量を計算するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種を確認するステップと、

前記口腔サンプル内で確認された1つ以上の微生物種の存在量を、前記データベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量と比較するステップと、

のうちの1つ以上のステップを含む、例1に記載の方法。

【0023】

例8．前記リスクスコアを生成するステップは、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の組成的存在量とデータベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の組成的存在量との間の1つ以上の類似性を確認するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の正体（identity）と、データベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在との間に1つ以上の一致を確認するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の微生物種の組成的存在量と、データベースに含まれたネコの口腔マイクロバイオーム内の1つ以上の微生物種の組成的存在量との間に確認された1つ以上の類似性を定量化するステップと、

口腔サンプル内の1つ以上の予測微生物種の存在を確認するステップと、

のうちの1つ以上のステップを含む、例1に記載の方法。

【0024】

例9．前記1つ以上の疾患は、IBD、DM、CKD、ストルバイト（struvite）尿中結晶又は結石、尿中シュウ酸カルシウム結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎からなる群より選ばれる、例1に記載の方法。

【0025】

例10．（i）前記リスクスコア、（ii）前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の疾患（例えば、腎臓／泌尿器疾患、IBD及び／又は糖尿病）を発症することに対する表示、（iii）時期推奨、（iv）任意に、腎臓／泌尿器の健康を改善するための1つ以上の在宅実践方法、（v）任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を診断する1つ以上の診断ステップ、及び（vi）任意に、治療的処置プロトコルに対する処方を提供する報告書を生成するステップと、任意に、

前記生成された報告書をネコの飼い主及び／又はこれらの獣医師に電子文書に伝送するステップと、をさらに含む、例1に記載の方法。

【0026】

例11．前記治療的処置プロトコルは、ネコの口腔微生物プロファイルを変更するに十分である、例1に記載の方法。

例12．ネコの1つ以上の病気状態を表示又は予測するように設定されたコンピュータシステムであって、

1つ以上のプロセッサ、及び、

1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置を含み、

前記1つ以上のコンピュータ可読ハードウェア記憶装置は、

10

20

30

40

50

前記コンピュータシステムが、
ネコから採取した口腔サンプルから得た微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを受信し、
前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種を確認し、前記1つ以上の微生物種を定量化し、
前記確認された1つ以上の微生物種とこれらの各存在量に基づいてネコの口腔微生物プロフィールを生成し、
前記口腔微生物プロフィールを、
(i) ネコの1つ以上の疾患の発生及び／又は有病率、及び
(ii) ネコの口腔マイクロバイオーーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（
ここで、前記様々な微生物種は、前記口腔サンプル内の1つ以上の微生物種を含む）、
の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較し、
前記口腔微生物プロフィールとデータベースの情報との間に1つ以上の一致を確認し、
前記口腔微生物プロフィールと前記データベース内の情報との間の1つ以上の一致に基づいて、該当ネコが1つ以上の腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成し、及び任意に、
前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記1つ以上の病気状態を「発症」していると診断し、
前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、前記1つ以上の病気状態を治療又は予防するのに適切な治療的処置プロトコルを処方し、
(i) 前記リスクスコア、(ii) 前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の病気状態を発症することに対する表示、(iii) 時期推奨、(iv) 任意に、健康を改善するための1つ以上の在宅実践方法、(v) 任意に、前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、1つ以上の病気状態を診断する1つ以上の診断ステップ、及び(vi) 治療的処置プロトコルに対する処方を表示する報告書を生成し、及び／又は
前記生成された報告書をネコの飼い主及び／又はこれらの獣医師に電子文書に伝送するように設定された、前記1つ以上のプロセッサによって実行可能な命令が格納されている、
コンピュータシステム。
【0027】
例13．前記命令は、口腔サンプルのメタゲノム配列データを分析して1つ以上のマッピングされていない配列リードをネコ科動物参照ゲノムにマッピングし、及び／又は1つ以上の配列リードを微生物参照ゲノムにマッピングし、任意に、前記リードを微生物又はネコ科動物に分類するように、コンピュータシステムをさらに設定する、例12に記載のコンピュータシステム。
【0028】
例14．前記命令は、メタゲノム配列データのうち少なくとも1つのマッピングされていない配列リードを確認し、任意に前記少なくとも1つのマッピングされていないリードを分類するように、コンピュータシステムをさらに設定する、例13に記載のコンピュータシステム。
【0029】
例15．確立された微生物プロフィールのデータベースに対する該当ネコの口腔微生物プロフィールの比較から10,000個未満に分類された微生物リード又は500,000個以上に分類された微生物リードを有するネコ口腔マイクロバイオーームサンプルは除外される、例13に記載のコンピュータシステム。
【0030】
例16．前記命令は、口腔サンプルに存在する1つ以上の微生物種の存在量を計算するようにコンピュータシステムをさらに設定する、例12に記載のコンピュータシステム。
例17．前記口腔サンプルに存在する1つ以上の特定の微生物種の存在量は、前記1つ

10

20

30

40

50

以上の特定の微生物種が特定の病気状態の予測微生物種であるか否かに相関関係がある、例 16 に記載のコンピュータシステム。

【0031】

例 18. 前記命令は、該当ネコ口腔サンプルの微生物存在量をデータベース内の情報に対してペアワイズ対数比の比較を行うようにコンピュータシステムをさらに設定する、例 16 に記載のコンピュータシステム。

【0032】

例 19. 1 つ以上の特定の微生物種は、病気コホートと対照群コホートとを比較したときに、該当微生物に関連して最大可能なペアワイズ対数比の比較のうち 50 % 以上が有意に異なる場合、予測微生物種になる、例 18 に記載のコンピュータシステム。

【0033】

例 20. ネコの病気状態の発症を予測する方法であって、前記方法は、ネコから 1 つ以上の微生物種を含む口腔サンプルを得るステップと、前記口腔サンプルから前記 1 つ以上の微生物種の微生物核酸を分離するステップと、前記微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを得るステップと、前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種を確認し、任意に前記 1 つ以上の微生物種を定量化するステップと、前記確認された（任意に、定量化された）1 つ以上の微生物種、前記 1 つ以上の微生物種を含む口腔微生物プロファイル、及び、任意に、口腔サンプル内の前記 1 つ以上の微生物種の量又は相対的存在量に基づいて、該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの 1 つ以上の病気の発生及び／又は有病率、及び

(ii) ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む）、の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の病気を発症する可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記 1 つ以上の病気を発症すると表示するステップと、を含む、方法。

【0034】

例 21. ネコの病気を診断する方法であって、前記方法は、ネコから 1 つ以上の微生物種を含む口腔サンプルを得るステップと、前記口腔サンプルから前記 1 つ以上の微生物種の微生物核酸を分離するステップと、前記微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを得るステップと、前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種を確認し、任意に前記 1 つ以上の微生物種を定量化するステップと、前記確認された（任意に、定量化された）1 つ以上の微生物種、前記 1 つ以上の微生物種を含む口腔微生物プロファイル、及び、任意に、口腔サンプル内の前記 1 つ以上の微生物種の量又は相対的存在量に基づいて、該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

(i) ネコの 1 つ以上の病気の発生及び／又は有病率、及び

(ii) ネコの口腔マイクロバイオーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量（ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む）、の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の病気を発症する可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

10

20

30

40

50

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記 1 つ以上の病気を発症していると診断するステップと、を含む、方法。

【0035】

例 22. 前記 1 つ以上の疾患が、炎症性腸疾患、真性糖尿病、慢性腎臓病、ストルバイト (struvite) 尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、システン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎からなる群より選ばれる、例 21 に記載の方法。

【0036】

例 23. ネコの腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を治療する方法であって、前記方法は、

10

ネコから 1 つ以上の微生物種を含む口腔サンプルを得るステップと、

前記口腔サンプルから前記 1 つ以上の微生物種の微生物核酸を分離するステップと、

前記微生物核酸に対応する微生物核酸配列データを得るステップと、

前記微生物核酸配列データを分析して前記口腔サンプルに存在する 1 つ以上の微生物種を確認し、任意に前記 1 つ以上の微生物種を定量化するステップと、

前記確認された (任意に、定量化された) 1 つ以上の微生物種、前記 1 つ以上の微生物種を含む口腔微生物プロファイル、及び、任意に、口腔サンプル内の前記 1 つ以上の微生物種の量又は相対的存在量に基づいて、該当ネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップと、

前記口腔微生物プロファイルを、

20

(i) ネコの 1 つ以上の腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患の発生及び／又は有病率、及び

(ii) ネコの口腔マイクロバイオーーム内の様々な微生物種の存在及び／又は存在量 (ここで、前記様々な微生物種は前記口腔サンプル内の 1 つ以上の微生物種を含む)、

の間の重み付け相関関係を確認するデータベースの情報と比較するステップと、

前記口腔微生物プロファイルと前記データベース内の情報との間の 1 つ以上の一致に基づいて、該当ネコが 1 つ以上の腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を発症する可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、

前記リスクスコアが所定の閾値を満たす又は超える場合、該当ネコが前記 1 つ以上の腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を発症していると診断するステップと、

30

前記 1 つ以上の腎臓及び／又は泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を治療するに十分な治療的処置を実施するステップと、を含む、方法。

【0037】

この要約は、本発明の概念を簡略化した形で紹介するために提供したものであり、これについては下記の詳細な説明でさらに詳細に説明する。この要約は、本発明で請求する発明対象の重要な特徴又は必須な特徴を確認するためのものではなく、請求する発明対象の範囲を表示するために使用しようとするものでもない。

【0038】

本発明の様々な目的、特徴、特性及び利点は、本明細書の一部を構成する添付の図面及び特許請求の範囲と併せて、以下の実施形態の説明から明らかとなり、より容易に理解されるであろう。図面において、類似の参照番号は、様々な図面における相応又は類似する部分を示すために使用される場合があり、図示されている様々な構成要素は、必ずしも一定の割合で描かれているわけではない。

40

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図 1 A】腎臓／泌尿器の健康検査のワークフロー及び口腔マイクロバイオーーム参照データベース構築を示す。

【図 1 B】同上。

【図 2 A】健康なコホートと (A) CKD、(B) ストルバイト結晶又は結石、(C) シ

50

シュウ酸カルシウム結晶又は結石、(D)シスチン結晶又は結石、(E)特発性膀胱炎に関連するペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布を示す。

【図2B】同上。

【図2C】同上。

【図2D】同上。

【図2E】同上。

【図3A】2成分ガウス混合モデルに基づくネコの腎臓／泌尿器の健康検査の敏感度及び特異性を示す。敏感度とは、腎臓／泌尿器疾患を患っていることが知られているネコを探知する、開示された実施形態の能力を意味する。特異性とは、健康な対照群コホートのネコを腎臓／泌尿器疾患を患っていないことと探知する、開示された実施形態の能力を意味する。

【図3B】同上。

【図3C】同上。

【図3D】同上。

【図3E】同上。

【図4A】(A)ネコ科動物CKD及び歯周疾患、ならびに(B)ネコ科動物CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎の特徴を有する口腔マイクロバイオーーム予測微生物の共通部分を示す。

【図4B】同上。

【図5】配列リード数の関数として微生物種の存在量を示すものであって、ここで配列リード数は、2つの異なる種類のメタゲノム全ゲノム配列(WGS)ライブラリー調製(結紮ベースのアプローチとタグメンテーションベースのアプローチ(例えば、Illumina Nextera DNA Flexライブラリー調製キット))のデータが比較されている。

【図6】診断に対する臨床記録の検証を提供し、該当ネコがCKDと診断されたか、健康である(過去6ヶ月間に慢性及び急性の健康上の問題はなかった)とみなされた、市民科学主催で募集されたコホートの口腔マイクロバイオーームに基づくCKDリスク評価を示す。

【図7】口腔サンプル収集時にCKDのステップが知られた臨床的に募集された5匹のネコに対する口腔マイクロバイオーームに基づくCKDリスク評価を示す。

【図8A】健康なコホートと、(A)真性糖尿病(DM)及び(B)炎症性腸疾患(IBD)に関連するペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布を示す。

【図8B】同上。

【図9A】2成分ガウス混合モデルに基づく、(A)ネコ科動物真性糖尿病及び(B)IBD検査に対する敏感度及び特異性を示す。敏感度とは、IBD又は糖尿病を患っていることが知られているネコを探知する、開示された実施形態の能力を意味する。特異性とは、健康な対照群コホートのネコをIBD又は糖尿病を患っていないと探知する、開示された実施形態の能力を意味する。

【図9B】同上。

【発明を実施するための形態】

【0040】

口の微生物組成(すなわち、口腔マイクロバイオーーム)の変化は、特定の歯科疾患及び全身性疾患に関連している可能性がある。この研究分野はまだ初期段階であるため、これらの関連性を包括的に立証するヒトを対象とした研究は、過去10年以内に発表されただけである。ネコやイヌなどのペットを対象としたこのテーマに関する研究も限られていた。現在、疾患状態のみならず、栄養的及び環境的要因は、ネコの口腔の力学的な微生物組成(すなわち、これらの口腔マイクロバイオーーム)において重要な役割を果たしている可能性がある。口は外来微生物への絶え間ない曝露からの防御の最前線であるため、口腔マイクロバイオーームは競争的で縄張り意識を持つように進化してきた。口腔マイクロバイ

10

20

30

40

50

オーームは自分の領域を防御するのに優れている微生物で構成されており、通常は病原体などの外来侵入者によって取り替えられることを避けることができる。しかし、不適切な食事、清潔ではない歯牙衛生、全身性疾患の発症又は環境の変化などの場内細菌不均衡（*dysbiosis*）を誘発する事件によって、病原性微生物が口腔の多くの部分に棲息するようになるが（これによって、口腔マイクロバイオーームが変化する）、これは、病理学に関連している可能性がある。口腔マイクロバイオーームの組成を理解すると、口腔組織の健康だけでなく、動物やヒトの全般的な健康に関する情報も得ることができる。例えば、口腔マイクロバイオーーム特性は、特に炎症性腸疾患（IBD）、様々ながん、慢性腎臓病（CKD）などの病気に関連している。口腔マイクロバイオーームの状態によって提供される情報は、ペットの健康と幸福を管理するために活用されることもできる。

10

【0041】

ペットの口腔マイクロバイオーーム研究分野は、ほとんど注目されておらず、まだ初期段階にある。既存の研究は、小さなサンプルサイズとマイクロバイオーームの真偽を確認する時代遅れの培養ベース技術に基づいて結論を導き出している。既存の全てのバクテリアのうち約2%のみが実験室で培養できると推定されるが、これは、微生物の分類においてこのような方法に依存する研究では、多くの重要な微生物有機体が見逃される可能性が高く、単に微生物が培養されて測定できるため、特定の種が誤って強調される可能性があることを意味する。実験室の培養がマイクロバイオーームに対して非常にバクテリア中心の観点を提供して、他の微生物、例えば、真菌類、原生動物、古細菌、及びウイルスが無視されることが多いという事実によってこのような問題点はさらに深刻になる。

20

【0042】

ネコの口腔マイクロバイオーームに対する調査は、口腔（唾液）サンプルを使用することによって行うことができる。唾液サンプリングキットは、系統（*ancestry*）及び微生物感染症に対する検査がさらに普及するにつれて、近年、数年間人気を集めた。消費者が直接利用可能なマイクロバイオーーム検査は通常、次世代配列決定（NGS、*Next Generation Sequencing*）を活用した「16S rRNA遺伝子配列決定」という技術に依存する。この技術は、初期のバクテリア培養の取り組みよりも実質的に多くの情報を提供してくれるが、該当マイクロバイオーームに存在するバクテリア種（及び一部の古細菌）を確認する場合にのみ使用できる。ほとんどの場合、これらの検査は、分類学的分類の属レベルを越えてバクテリアを確実に一貫して確認するのに十分な解答を提供しない。したがって、ほとんどの場合、検査結果はマイクロバイオーームを含むバクテリアの正確な種又は株を提供しない。このような理由で、これらの結果を使用したデータベースの結論は曖昧であり、近似値に依存する。さらに、身体の様々な部位のマイクロバイオーームは、バクテリアと古細菌に加えて、ウイルス、原生動物、真菌種で構成され得ることはよく知られている。これは、16S rRNA遺伝子配列決定アプローチがマイクロバイオーームの一部のみに焦点を当て、残りの部分を無視することを意味する。本発明の実施形態は、これらの問題及び他の問題についても扱っている。

30

【0043】

本発明の様々な実施形態を詳細に説明する前に、本発明は、特定のパラメータ、用語、及び実施形態ごとに様々な具体的に例示されたシステム、方法及び／又は製品の説明のみに限定されないということを理解されたい。したがって、本発明の特定の実施形態を具体的な特徴（例えば、構成、パラメータ、特性、ステップ、構成要素、成分、部材、要素、部品及び／又は一部など）を参照して詳細に説明するが、この説明は例示的なものであり、本発明及び／又は特許請求される発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。さらに、本明細書で使用される用語は、実施形態を説明するために使用されたものであり、本発明及び／又は特許請求される発明の範囲を限定することを意図するものではない。

40

【0044】

本明細書では、ネコの腎臓及び／又は泌尿器疾患の状態の確認、スクリーニング、表示、診断及び／又は治療のためのコンピュータシステム、システム及び方法が開示される。

50

開示された発明対象の実施形態は、ネコの腎臓／泌尿器疾患に関連する微生物の組成的存在量傾向を検出する目的で、飼いネコの口腔マイクロバイームを調査する方法を記述している。微生物の組成的存在量傾向を検出、確認及び／又は定量化することにより、医師はネコが特定の腎臓及び／又は泌尿器疾患の状態にあるかどうかをスクリーニング及び／又は表示することができる。腎臓／泌尿器疾患の状態を検出及び確認することで、医師やペットの飼い主は該当病気の治療を行ってその進行を遅らせることができ、場合によっては将来の腎臓／泌尿器疾患の状態の再発を防止することもできる。

【0045】

開示された方法は、例えば、ネコの口腔マイクロバイームを、ネコの飼い主及び／又は獣医師によってIBD、DM、CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎であると診断されたと報告したネコの口腔マイクロバイームと比較することができる。前記比較は、確立された微生物プロファイルが含まれた参照データベースを用いて行い、1つ以上の微生物種とこれらの各組成的存在量を1つ以上の腎臓／泌尿器疾患と関連付ける。

【0046】

開示されたシステム及び方法は、無痛証の口腔スワブサンプル収集を含むことができる。これによれば、口腔マイクロバイームは、頬側、歯肉縁上（supragingival）及び／又は歯肉縁下（subgingival）のサンプリングを介して調査することができる。このようなサンプリングは該当動物麻酔が必要ではなく、家にいるペットの飼い主や診療所の獣医師が行うことができる。開示されたシステム及び方法は、潜在的には、まだ公式的に診断されていない、又は臨床的兆候を示していない腎臓／泌尿器疾患関連プロセスに対する初期標識者の役割を果たすことができる。定期的に使用することで、初期段階の腎臓／泌尿器疾患を確認することができ、より多くのネコが早期に動物病院に運ばれ、結局としては動物病院応急訪問の回数を減らすことができる。腎臓／泌尿器、炎症及び／又は内分泌疾患状態を早期に確認すると、応急訪問費用を有益に節減し、さらにネコの命を救うことができる。早期に1つ以上の病気状態を確認することは、前記1つ以上の病気が診断されて確認される場合により多くの治療の選択肢を活用することに意味がある。

【0047】

〔参照データベースに含まれた確立された微生物プロファイル〕

口は外来微生物への絶え間ない曝露に対する防御の最前線であるため、口腔マイクロバイームは競争的に縄張り意識を持つように進化した。口腔マイクロバイームは、自分の領域を防御するのに卓越な微生物で構成され、通常は病原体を含めた外来侵入者によって取り替えられることに抵抗する。このような微生物は通常、ネコが健康なときに存在しており、ネコの口腔マイクロバイームの健康な微生物プロファイルを示す。ネコが腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患（例えば、IBD）又は内分泌疾患（例えば、DM）を患っている場合、口腔マイクロバイームの組成は外来又は病原性微生物種の存在及び／又は様々な微生物間の存在量割合の変化によって変更され得る。このような口腔マイクロバイーム組成の変化は、病原性プロファイルによって示されることができる。場合によっては、特定の外来微生物種及び／又は病原性微生物種の存在と口腔内の他の微生物に対するこれらの存在量は、特定の腎臓／泌尿器疾患を患っているネコと相関関係がある。

【0048】

特定の腎臓／泌尿器疾患の状態と相関関係がある特定の（1つ以上の）微生物種（及びこれらの各相対的存在量）を確認することによって、前記確認された（1つ以上の）微生物種の存在を示すネコにおいて腎臓／泌尿器疾患の状態に対する事前診断スクリーニングが可能である。言い換えれば、腎臓／泌尿器疾患の状態の確認及び／又は表示は、特定の病原性プロファイルを示すネコと関連付けることができる。

【0049】

マイクロバイームに対する包括的な研究のための最適標準は、バクテリアと古細菌だけでなく、全ての生命体領域にわたって有機体の全ゲノム又は略完全なゲノムを捕獲でき

10

20

30

40

50

るショットガンメタゲノム配列である。メタゲノムDNA抽出に対する最適標準には、ビーズビーティング (bead-beating) と呼ばれるプロセスが含まれる。このプロセスは、マイクロバイオームの存在量と組成研究の際に、完全な微生物細胞溶解のために推奨される。このプロセスは、グラム陽性菌の細胞壁などの厚い細胞壁を粉砕するのに役立つ。このプロセスは、ビーズビーターで粉砕媒体 (ボール又はビーズ) を使用してサンプルを急速に攪拌することによって行われる。

【0050】

本発明の例示的な一実施形態では、開示されたシステム及び方法は、メタゲノムDNA抽出のためにビーズビーティングを使用せず、そのようなプロセスを意図的に放棄した。その理由は、ビーズビーティングもまたダウンストリームサンプル処理過程を妨げるDNA分解を相当部分導入するため、生成されたメタゲノム配列決定ライブラリーの品質を低下させる可能性があるためである。一実施形態によれば、開示されたシステム及び方法は、ビーズビーティングを使用しないため、結果分析における口腔マイクロバイオームデータは、グラム陽性菌が過小評価を受ける問題を経験する可能性がある。そうにもかかわらず、病気の特徴的なパターンを認識することはできる。いくつかの実施形態では、開示されたシステム及び方法は、16S遺伝子配列決定とは異なり、微生物確認及び分類を種のレベルまで、又は場合によっては、菌株のレベルまで可能にする。

【0051】

獣医の診療において、歯周疾患などの歯科疾患は、CKDを患っているネコによく見られる併存症である。その理由はよく知られていないが、一部の理論では治療されない歯周疾患が進行することによって、病原性微生物が歯肉を通して血流に入り、身体のような臓器に移動するが、該当臓器においてこれらの存在が病理に関連していると見ている。前記理論は、CKD病理が治療されない歯周疾患に遡ることができる場合が多いという事実を示唆している。この理論は、前記2つの疾患に重要な微生物種にいくつかの重複が観察されるという事実によって裏付けられている。様々なネコの泌尿器／腎臓疾患に関連する微生物種の間にも、いくつかの重複が存在する。しかし、口腔マイクロバイオームにおける組成的存在量が特にCKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎を予測する多くの微生物も確認された。このような事実は、通常、腎臓／泌尿器疾患に関連する核心微生物セットの存在に加えて、特定の腎臓／泌尿器病理に関連する微生物プロファイルが存在することを示唆している。また、これは、IBDやDMなどの他の病気に関連する微生物プロファイルが存在する可能性があることも示唆している。

【0052】

38,000匹の飼いネコに対するショットガンメタゲノム口腔マイクロバイオーム配列決定と組成データ分析技術を使用して、ネコ科動物口腔マイクロバイオームに関する包括的な調査を実施してネコ科動物口腔マイクロバイオームに存在する8,344個の微生物種を確認した。ショットガンメタゲノム配列に含まれた飼いネコが特定の腎臓／泌尿器疾患を患っているか否かは、該当ネコが獣医師によって特定の腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患 (例えば、IBD、DM、CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎など) を患っていると公式的に診断されたことがあるか否かを該当ネコの飼い主に調査を通じて尋ねることによって決定した。

【0053】

参照データベースは重み付け相関関係データベースであり、ネコ科動物口腔マイクロバイオームに存在する、少なくとも前記確認された8,344個の微生物種を含んでいる。平均的に、ネコ1匹あたり606個の微生物種が確認され、そのうち97%はバクテリアと古細菌に分類され、0.27%はDNAウイルス (RNAウイルスはショットガンメタゲノム配列では検出できない)、0.02%はファージ、<2%は真菌類として分類された。特定の腎臓／泌尿器疾患に関与し、それに寄与していると確認された様々な微生物種は、「確立された微生物プロファイル」にまとめる。前記確立された微生物プロファイル

は、特定の腎臓／泌尿器疾患の状態に寄与及び／又は関与することが知られている、確認された1つ以上の微生物種とこれらの各相対的存在量に関するリスト又はコレクションである。いくつかの実施形態では、確立された微生物プロファイルは、微生物の正体（すなわち、属及び種）に加えて、グラム陽性微生物の百分率とグラム陽性微生物対グラム陰性微生物の割合を含むこともできる。いくつかの実施形態では、確立された微生物プロファイルは、1つ以上の微生物種の相対的存在量（増加又は減少）を示すことができる（下記表1～16を参照）。

【0054】

例えば、確立された微生物プロファイルには、5つの腎臓／泌尿器疾患（CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、特発性膀胱炎）を予測する38個の微生物だけでなく、5つの腎臓／泌尿器疾患（CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、特発性膀胱炎）のうち1つを特異的に予測する微生物からなるセットが含まれる。「予測微生物」については、以下でさらに詳しく説明する。前記確立された微生物プロファイルは、参照データベースを参照して推論の際、特定の腎臓／泌尿器疾患を患っているネコ科動物において特定の微生物がいくら頻繁にどんな割合で観察されるかによって含まれた各微生物種のランク付け及び／又は重み付けすることができる。任意の1微生物種が特定の腎臓／泌尿器疾患の状態に寄与する程度は、ネコ科動物が特定の腎臓／泌尿器疾患の状態を患っているうちに、口腔マイクロバイオームに微生物種がどの程度の頻度で現れるか（又は存在するか）に相関関係がある。また、任意の1微生物種が特定の腎臓／泌尿器疾患の状態に寄与する程度は、そのような微生物種が健康な対照群サンプルと比較した場合に、他の口腔微生物とどの程度一貫して有意に他の相対的存在量を示すかにも相関関係がある。

【0055】

参照データベースに含まれる確立された微生物プロファイルには、腎臓／泌尿器疾患を患っていない健康なネコの確立された微生物プロファイルも含まれる。例えば、健康なネコの確立された微生物プロファイルは、腎臓／泌尿器疾患がない場合、口腔マイクロバイオームに存在する微生物種とこれらの相対的存在量を並べて確認される。確立された健康な微生物プロファイルは、存在する微生物種とこれらの相対的存在量に対する基準や対照群を確立することができる。このプロファイルとの偏差により、医師は、例えば、ネコが腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を予測及び／又は表示することができる。同様に、確立された健康な微生物プロファイルとの偏差により、医師は、腎臓／泌尿器疾患に対する症状が現れる前に、ネコが該当腎臓／泌尿器疾患を患っていると診断することができる。

【0056】

各腎臓／泌尿器疾患の状態に対して確立された微生物プロファイルを健康なネコに対して確立された微生物プロファイルと比較して、該当腎臓／泌尿器疾患の状態と健康状態との間の差を確認する。いくつかの実施形態では、前記比較はペアワイズ対数比の比較である。例えば、健康なネコとCKDを患っているネコの口腔マイクロバイオームには一部の重複があり得る。確立された健康な微生物プロファイルと確立されたCKD微生物プロファイルとを比較すると、両者の間で同様の存在量で現れる共通の微生物種を確認することができる。2つの微生物プロファイル間で共通しない任意の微生物種、又は2つのプロファイル間で著しく異なる割合で現れる微生物種があると、その微生物種がCKDの発症に関与することを確認することができる。ネコの口腔マイクロバイオームにおけるそのような微生物種に対する確認は、該当ネコがCKDを患っていることを示すことになる。

【0057】

図1A～1Bは、腎臓／泌尿器の健康検査のワークフロー及びネコ科動物被験体を使用した口腔マイクロバイオーム参照データベースの構築を示すものである。図1Aでは、ネコ腎臓／泌尿器の健康検査のワークフローには、DNA保存溶液にネコの口腔スワブを収集するステップ、ショットガンメタゲノム次世代配列決定（NGS）のためのDNA抽出

及び準備ステップ、前記DNAを配列決定するステップ、データ分析ステップ、及び口腔マイクロバイオームの状態に基づいて様々な腎臓／泌尿器疾患に関するリスク評価を示し、該当結果に合わせた治療の推奨事項を提供する報告書を生成するステップが含まれる。図1Bで、ネコ38,000匹の初期データベースに順次フィルタを適用してネコ科の口腔マイクロバイオーム参照データベースを構築した。まず、タグメンテーションベースのNGSライブラリー調製サンプルから全てのデータを除去した。このステップは、微生物種の存在量に対するライブラリー調製方法の観察された効果により行われた（図5を参照）。サンプルあたりの配列リード数は検出された微生物種の数に対して最小限の影響を与えるため、結紮ベースの方法が好まれた。さらに、Tn5トランスポザーゼ（*transposase*）補助タグメンテーションは、特にメタゲノムコミュニティにおいてGC配列決定偏向を導入することが知られている。しかし、いくつかの実施形態では、タグメンテーションベースのNGSライブラリー調製が含まれてもよい。

10

【0058】

次に、ネコに対する関連表現型／健康履歴記録が随伴されないサンプルは除いた。サンプルのメタゲノム配列データから微生物配列データを確認し、分類してマッピングする。KRAKEN2とBrackenを使用して各サンプルの微生物リードを分類した後、分類された微生物リードが10,000個未満のサンプル及び500,000個以上のサンプルを除去した。残りのネコ／サンプルをコホートに配置した。これによって、慢性腎臓病コホート（CKD； $n=201$ ）、ストルバイト尿中結晶又は結石コホート（SUCS； $n=207$ ）、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石コホート（UCOCS； $n=89$ ）、シスチン尿中結晶又は結石コホート（CUCS； $n=109$ ）、特発性膀胱炎コホート（IC； $n=178$ ）及び健康なコホート（ $n=3,081$ ）が生成された。

20

【0059】

図1A～1Bは、腎臓／泌尿器の健康検査のワークフロー及び口腔マイクロバイオーム参照データベースの構築を示しているが、同じ健康検査のワークフローを炎症性疾患（例えば、IBD）及び内分泌疾患（例えば、DM）に対しても実行したことを理解されたい。これによって、IBDコホート（ $n=279$ ）とDMコホート（ $n=33$ ）を得て、分類してマッピングし、同様に口腔マイクロバイオーム参照データベースに追加した。開示されたコンピュータシステム、システム及び方法と併せて口腔マイクロバイオーム参照データベースを使用することにより、医師はネコの病気状態をスクリーニング、表示、確認、診断及び／又は治療することができる。病気状態には、少なくとも、IBD、DM、CKD、SUCS、UCOCS、CUCS及びICが含まれる。

30

【0060】

〔予測微生物の確認〕

各腎臓及び／又は泌尿器疾患と有意に相関関係がある微生物を確認するための最初ステージとして、Brackenが出力した種レベルのリード総数に対してペアワイズ対数比（PLR）変換を実行した。次に、 z 検査を実行することにより、対照群（すなわち、健康なコホート）と疾患との間の有意なPLR比較（ p -値 <0.01 ）を確認した。健康なコホートをCKD、SUCS、UCOCS、CUCS及びICコホートと比較した。健康なコホートをIBDコホートとDMコホートとも比較した（図8A～9Bを参照）。

40

【0061】

有意な全てのPLRにおける各微生物種の頻度を評価した。他の種との最大可能比較のうち50%以上が有意である微生物種のみ維持した。この尺度は、関心対象となる5つの腎臓／泌尿器疾患における様々な微生物種の重要性の代用として使用した。これらの微生物種は、各腎臓／泌尿器疾患に対する「予測微生物種」である。

【0062】

CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎の特徴的な個体群全般にわたる微生物の組成的存在量パターンを確認するために、各サンプルの予測型ペアワイズ対数比（pPLR）を対照群の平均pPLRと比較することによってスコアを付け、その差の方向と大きさを考

50

慮して入れた。図 2 A～2 E は、C K D、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石と特発性膀胱炎及び健康なコホートに関連するペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布を示すものである。

【0063】

次に、我々は、それぞれ 2 つの成分（健康なコホート及び泌尿器及び／又は腎臓疾患コホート）を含む 5 つのガウス混合モデル（各腎臓／泌尿器疾患あたり 1 モデル）をペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布に当てはめた。このモデリングアプローチは、各サンプルに対して 0～1 のスコアを生成するが、これは該当サンプルが対照群コホートに属する確率又は各腎臓／泌尿器疾患コホートに属する確率を示す。図 3 A～図 3 E は、5 つの腎臓／泌尿器疾患コホート（C K D、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎）に属するサンプルと対照群サンプルが各サンプルの予測微生物に対する組成的存在量に基づいて、これらの各コホートに属するものとして分類される可能性をグラフで示したものである。全ての場合において、腎臓／泌尿器疾患と対照群との間でサンプル正体性と一致する二峰性の確率分布が観察された。0 に近い小さなピークを形成する少数の病気サンプルと 1 に近いわずかなピークを形成する小さなセットの対照群サンプルが存在した。

【0064】

各腎臓／泌尿器疾患の状態（C K D、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石及び特発性膀胱炎）に対して確立された微生物プロファイルと健康なネコに対して確立された微生物プロファイルと比較して、微生物種の相違点と共通点、及び腎臓／泌尿器疾患の状態と健康な状態でのこれらの存在量を測定して定量化する。また、各腎臓／泌尿器疾患の状態に対して確立された微生物プロファイルも相互に比較して、各腎臓／泌尿器疾患の状態に共通して示される重複する微生物種も確認する。I B D 及び D M に対して確立された微生物プロファイルは、同様の比較を経て微生物種の相違点と共通点、及び I B D／D M と健康な状態でのこれらの存在量を測定して定量化し、各病気状態で共通して重複する微生物種も確認した。

【0065】

各病気状態と健康な対照群状態に対して確立された微生物プロファイルにペアワイズ対数比（P L R）変換を受ける。前記 P L R 変換は、一定のスケール係数（*s c a l i n g f a c t o r*）の代りに、各微生物に対する微生物存在量をスケールリング（*s c a l l i n g*）してサンプル間の潜在的な配列決定適用範囲の違いを補正する。次に、各病気状態と対照群状態の P L R 間の *z* 検査を実行する。約 0.01 未満の *p* 値は、有意な P L R 比較のための閾値機能をする。腎臓／泌尿器疾患の状態について確立された微生物プロファイルで確認された各微生物種の場合、その微生物種が現れる有意な P L R 比較の数（*p* 値で定義される）を係数する。有意な P L R 比較の数が、該当微生物の場合に全ての可能な P L R 比較の少なくとも 50% である場合、該当微生物種を「予測微生物」とみなす。このプロセスを関心対象である各腎臓／泌尿器疾患の状態に対して繰り返すことができる。言い換えれば、有意な P L R 比較の *z* 検査確認を通じて、I B D、D M、C K D、ストルバイト尿中結晶／結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶／結石、シスチン尿中結晶／結石及び特発性膀胱炎に対する予測微生物が確認できる。表 1 は、C K D、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎に対して確認された予測微生物の例を示している。表 2 は、I B D 及び D M に対して確認された予測微生物の例を示している。

【0066】

表 1 に概括されるように、予測微生物は C K D の場合 110 個、ストルバイト尿中結晶又は結石の場合 94 個、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石の場合 56 個、シスチン尿中結晶又は結石の場合 90 個、及び特発性膀胱炎の場合 94 個が確認された。各腎臓／泌尿器疾患に対する予測微生物は、健康な対照群に確立された微生物プロファイルと、5 つの腎臓／泌尿器疾患のいずれかを患っているネコの確立された微生物プロファイルとの間の P L R 微生物存在量の比較に基づいて確認された（図 4 を参照）。38 個の微生物が 5

つの腎臓／泌尿器疾患（CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎）を予測するものとして確認されたが、各疾患にはその自体の特異的な予測微生物セットがあって他の疾患と区別される。腎臓／泌尿器疾患サンプルと対照群サンプルにおける有意なペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差をプロットすることで、これらの腎臓／泌尿器疾患の状態に基づいてサンプル個体群を分離することができた（図2A～2Eを参照）。しかし、個体群間に一部の重複が観察されたが、これは特定のサンプルセットの場合、予測微生物の組成的存在量が対照群個体群又は各腎臓／泌尿器疾患個体群と一致していると解釈できることを意味するものである。

【0067】

表3～9は、関心対象である様々な病気状態（例えば、IBD、DM、CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎）に関連があるか、これによって確認された微生物の百分率を概括したものである。表10～16は、関心対象である各病気状態に対する各予測微生物の相対的に増加又は減少された存在量を概括したものである。（存在するグラム陽性菌の相対的存在量、百分率及び割合に関する）このデータも、各病気状態について確立された微生物プロファイルに含まれ得る。ネコの口腔マイクロバイオーームで1つ以上のグラム陽性菌の検出（又は、これらのグラム陽性菌の1つ以上の割合又は百分率の修得）によって、このシステム及び方法は、該当ネコが特定の病気（例えば、IBD、DM、CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石及び特発性膀胱炎）を患っていると表示又は診断することができる。

【0068】

IBD及びDMコホートに対しては、同一の手続き（比較、PLR変換、z検査など）を実行した。図8A～8Bは、健康なコホートと、（A）真性糖尿病（DM）、及び（B）炎症性腸疾患（IBD）に関連するペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布を示すものである。図9A～9Bは、2成分ガウス混合モデルに基づくネコ科動物IBD及び真性糖尿病健康検査に対する敏感度と特異性を示すものである。表2には、IBDとDMに関連する予測微生物を示した。表3と4は、それぞれDM及びIBDと関連がある又は確認されたグラム陽性予測バクテリアの百分率を概括したものであって、様々な分類学的分類（様々なバクテリア、真菌類及びウイルスの属）に属する予測微生物に対する病気ごとの説明も共に記載した。表10及び11は、それぞれDM及びIBDに対する各予測微生物で相対的に増加又は減少した存在量を概括したものである。

【0069】

「（を）予測（する）（predictive）」という単語の使用は、「の原因になる」として解釈するものではなく、単にある微生物が対照群と比較したとき、特定の腎臓／泌尿器疾患において有意に他の組成的存在量を有するという事実を反映することに留意することが重要である。これは、該当微生物が病気の病理において積極的な役割を果たしているか、又は該当微生物の組成的存在量の変化が病理の副産物であることも意味することができる。どちらのシナリオでも、他の微生物に比べて特定の存在量で微生物が存在することは、腎臓／泌尿器疾患の状態と直接的な相関関係がある。

【0070】

予測微生物を確認するアルゴリズム及び開示された方法は、持続的に発展することができる。確認された予測微生物のセット又はグループは、コホート（健康なネコと腎臓又は泌尿器疾患のあるネコ）の個体群が変化及び進化するにつれて、わずかに変化及び進化することができる。微生物とこれらの腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患状態への存在又は寄与に関するより多くの情報を活用することが可能になるにつれて、確認された予測微生物のセットも変化し、進化するであろう。確認された新しい予測微生物セットは、初期セットと100%異なるわけではなく、むしろ約25%～85%の差異が予想される場合がある。例えば、確認された新しい予測微生物セットは、確認された初期の予測微生物セットと30、35、40、45、50、55、60、65、70、75又は80

10

20

30

40

50

%異なる場合があるか、又は前記値のいずれか2つの値で定義された差ほど異なる場合がある。さらに多くのネコをコホートに追加することによって、確認された予測微生物セットは変化し、進化するであろう。

【0071】

〔配列決定及び抽出プロトコル〕

少なくとも1つのネコ口腔スワブを採取して検査用サンプルを提供することができる。口腔スワブは、動物の歯肉線（上部及び下部）を標的とすることができ、及び／又は、動物の口全体を標的とすることもできる。口腔スワブサンプルから微生物DNAを抽出してネコの口腔マイクロバイオームにどの微生物種がどの程度の相対的存在量で存在するかを確認することができる。

【0072】

メタゲノムDNAは、ビーズビーティングをする又はすることなく、又はタンパク質分解酵素Kなどのタンパク質分解試薬及び界面活性剤の添加の有無にかかわらず、振とう器で約1時間の熱処理を通じて口腔サンプルから抽出され得る。いくつかの実施形態では、口腔サンプルは、約45℃～75℃、例えば、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃又は前記値のいずれか2つの値によって定義された範囲内で熱処理する。

【0073】

マイクロバイオームに対する包括的な研究のための最適標準は、バクテリアと古細菌だけでなく、全ての生命体領域にわたる有機体の全ゲノム又はほぼ完全なゲノムを捕獲できるショットガンメタゲノム配列である。メタゲノムDNA抽出に対する最適標準には、ビーズビーティングと呼ばれるプロセスが含まれる。このプロセスは、マイクロバイオームの存在量と組成を研究する場合、完全な微生物細胞溶解のために推奨される。このプロセスは、グラム陽性菌の細胞壁などの厚い細胞壁を粉砕するのに役立つ。このプロセスは、ビーズビーターで粉砕媒体（ボール又はビーズ）を使用してサンプルを急速に攪拌して実行される。

【0074】

例示的な一実施形態では、開示されるシステム及び方法は、メタゲノムDNA抽出のためにビーズビーティングを使用せず、そのようなプロセスを意図的に放棄した。その理由は、ビーズビーティングもまたダウンストリームサンプル処理過程を妨げるDNA分解を相当部分導入するため、生成されたメタゲノム配列決定ライブラリーの品質を低下させる可能性があるためである。一実施形態によれば、開示されるシステム及び方法はビーズビーティングを使用しないため、結果分析における口腔マイクロバイオームデータはグラム陽性菌が過小評価を受ける問題を経験する可能性がある。それにもかかわらず、病気の特徴的なパターンを認識することは可能になる。

【0075】

口腔サンプルを熱処理した後、精製用80%エタノールを使用するSPRI磁気ビーズベースのDNA抽出（MCLAB、MBC-200）によってメタゲノムDNAを抽出することができる。前記DNAをGloMaxプレートリーダー（Promega）を使用して定量化することができる。メタゲノムDNAを抽出及び定量化した後、製造業社の説明にしたがって、LOTUS DNAライブラリー調製キット（IDT）、Next Ultra II FS DNAライブラリー調製キット（NEB）又は別の結紮又はタグメンテーションベースのDNAライブラリー調製キットを使用して、NGSのための口腔サンプルを作製することができる。口腔サンプルには、iTRUインデックスを使用したデュアルバーコードを付けることができる。用意した配列決定ライブラリーは、GloMaxプレートリーダー（Promega）を使用して定量化し、同質量で96個のサンプルプールに集めることができる。次に、前記プールを視覚化し（断片サイズ分布を評価し）、2100 Bioanalyzer機器（Agilent）を使用して定量化することができる。標準的なQCステップに従い、前記96個のサンプルプールをIllumina HiSeq X又はNovaSeq 6000次世代配列決定機械にロードすることができる。

10

20

30

40

50

【0076】

生の配列データは、例えば、Trimomatic 0.32プログラムを使用してデマルチプレックスしトリミングして低品質データを除去することができる。次に、前記データを、例えば、ネコ科ゲノムFelis_catus_9.0の最新バージョンにマッピングできる。全ての口腔サンプルにおいて、ネコ科ゲノムにマッピングされていない約5～7%の配列リードがあり得る。前記マッピングされていないリードは、各サンプルに存在する微生物有機体を確認するKRAKEN2メタゲノム配列分類機（又は適切な代替案）を使用して分類され得る。メタゲノムサンプルのDNA配列分析データにおける種の存在量を計算するための統計的方法であるBrackenをKRAKEN2分析と共に配列決定されたデータに対して使用できる。Brackenは種レベルのリード総数を出力することができる。KRAKEN2メタゲノム配列分類機及びBracken計算の結果に基づいて、ネコの口腔微生物プロファイルを生成することができる。前記生成された口腔微生物プロファイルには、存在する微生物種の正体性及びこれらの相対的存在量に関するデータが含まれ得る。前記生成された口腔微生物プロファイルには、グラム陽性菌の百分率に関するデータも含まれ得る。

10

【0077】

約0.1（例えば、0.08～0.15）の信頼度スコアは、KRAKEN2分類アルゴリズムに対するカットオフ（又は閾値）として使用され得る。分類された微生物リードが10,000個未満又は500,000個を超える全てのサンプルは、フィルタリングされて除去できる。0ではなく平均10個未満のリードを有する微生物種に対するリードもフィルタリングされて除去できる。

20

【0078】

〔表示及び比較方法〕

ネコが1つ以上の病気（例えば、腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患）を患っているか否かに対する表示は、ペットの現在の口腔マイクロバイオーム状態と、ペットの飼い主より該当ネコが獣医師の診断によってIBD、DM、CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、又は特発性膀胱炎があると報告されたネコの口腔マイクロバイオームとを比較する方式に依存する。このような比較は、各疾患を予測できる分析によって測定された微生物の組成的存在量に基づいている。

30

【0079】

口腔マイクロバイオームに存在する様々な微生物の組成的存在量に対するコンピュータ分析には、様々な疾患を患っていることが知られているネコだけでなく、知られた任意の腎臓／泌尿器疾患、IBD又はDMを患っていないネコのサンプルデータベースと該当サンプルとを比較するステップが伴われる。言い換えれば、コンピュータ分析は、口腔スワブサンプルから確認された口腔マイクロバイオームを参照データベースに含まれる確立された微生物プロファイルと比較する（上記で詳しく議論される）。

【0080】

いくつかの実施形態では、ネコの腎臓／泌尿器疾患を表示する方法は、ネコから採取した口腔スワブサンプルを受け取るステップと、前記口腔サンプルを熱処理するステップと、前記熱処理された口腔サンプルに対して磁気ビーズベースのデオキシリボ核酸（DNA）抽出を実行して口腔スワブサンプルに存在する微生物DNAを抽出するステップと、を含む。また、前記方法は、微生物DNAを配列決定してどの特定の1つ以上の微生物が前記口腔サンプル中に存在するかとどのような割合（すなわち、存在量）で存在するかを確認するステップであって、前記特定の1つ以上の微生物とこれらの存在量に対する確認で該当ネコの微生物プロファイルを生成するステップ、及び、該当ネコの口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較するステップであって、前記データベースが（i）1つ以上の微生物を含むプロファイルと、（ii）それに対応する腎臓／泌尿器疾患との間の相関関係を確認するステップと、を含む。

40

【0081】

50

前記ネコの口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較した結果に基づいて、前記方法は、ネコが特定の腎臓／泌尿器疾患を有する可能性を示すリスクスコアを生成するステップをさらに含み得る。リスクスコアは、病気状態のステージ又は重症度に相関関係があり得る（例えば、2期のCKDに関連するリスクスコアがより高い）。

【0082】

いくつかの実施形態では、ネコの腎臓／泌尿器疾患を表示する方法は、ネコから採取した口腔スワブサンプルを受け取るステップと、前記口腔サンプルを熱処理するステップと、前記熱処理された口腔サンプルに対して磁気ビーズベースのデオキシリボ核酸（DNA）抽出を実行して、口腔スワブサンプルに存在する微生物DNAを抽出するステップと、を含む。また、この方法は、前記微生物DNAを配列決定して該当口腔サンプルにいずれか1つ以上の特定の微生物が存在するかを確認するステップであって、前記1つ以上の特定の微生物及びこれらの存在量に対する確認によってネコの口腔微生物プロファイルを生成するステップも含み得る。

10

【0083】

この方法は、該当ネコの口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較するステップであって、前記データベースは、（i）1つ以上の微生物を含むプロファイルと、（ii）それに対応する腎臓／泌尿器疾患間の相関関係を確認するステップと、前記口腔微生物プロファイルを確認された微生物プロファイルのデータベースと比較した結果に基づいて、該当ネコが特定の腎臓／泌尿器疾患を患っている可能性を示すリスクスコアを生成するステップと、前記リスクスコアを生成して特定の腎臓／泌尿器疾患を確認したことによって、前記特定の腎臓／泌尿器疾患を治療するように設計された治療的処置を実施するステップと、をさらに含むことができる。

20

【0084】

いくつかの実施形態では、治療的処置は、治療用化合物、例えば、ネコの口腔マイクロバイオームに存在する1つ以上の特定の微生物種の成長を抑制又は促進するように考案された化合物を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、治療用化合物は、プレバイオティクス、ポストバイオティクス、プロバイオティクス、薬剤又はこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、治療的処置は、局所治療によってネコを歯ブラッシングすることを含むことができる。

30

【0085】

いくつかの実施形態では、治療用化合物は、他の治療用化合物の中でも特に、リン酸塩結合剤、抗生剤、ネコの高血圧及び／又は血圧を調節する化合物、及びエリスロポエチンを含む。いくつかの実施形態では、治療的処置は腎臓／泌尿器疾患の状態を解決及び／又は緩和するように考案された食餌療法を含むことができる。例えば、タンパク質、リン、ナトリウム含量が制限され、水溶性ビタミン、繊維質、抗酸化濃度が高い治療用食餌は、CKDを患っているネコの寿命を延ばし、生活の質を向上させることができる。いくつかの実施形態では、食餌療法は、ネコの適切な水分供給を維持するのに助けるためにウェットフードに切り替えることを含むことができる。治療的処置には、カリウムの補給が含まれ得る。

40

【0086】

いくつかの実施形態では、治療的処置プロトコルは、ネコの口腔マイクロバイオームの組成を変更するように設計される。いくつかの実施形態では、ネコの口腔マイクロバイオーム組成の変更によって特定の腎臓／泌尿器疾患を治療及び／又は解決する。いくつかの実施形態では、治療的処置はネコの口腔マイクロバイオームを修復する。いくつかの実施形態では、ネコの口腔マイクロバイオームを修復すると、存在する特定の1つ以上の微生物種及びそれらの相対的存在量の両方の点で、該当ネコの口腔マイクロバイオームが健康なネコの口腔マイクロバイオーム（又は確立された口腔マイクロバイオーム）とより一致するようになる。いくつかの実施形態では、治療的処置プロトコルは、ネコの口腔マイクロバイオームの組成を維持するように設計される。いくつかの実施形態では、治療的処置

50

プロトコルは、ネコの口腔マイクロバイオームの代謝出力を刺激するように設計される。ネコの口腔マイクロバイオームの代謝出力を刺激することは、公知の酵素経路分析ツールを使用して既存の微生物組成データに追加の観点を提供して、病気の兆候をさらに特性化して予測病気モデルを改善することを含み得る。

【実施例】

【0087】

コンピュータを使用した腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患及び内分泌疾患分類アルゴリズムの構築を開示するために、Brackenが出力した種レベルのリード総数に対してペアワイズ対数比（PLR）変換を実行した。Brackenは、メタゲノムサンプルのDNA配列データにおける種存在量を計算する統計的方法である。次に、z検査を実行することにより、対照群と疾患群との間の有意なPLR比較（閾値p値<0.01）を確認した。変換されたデータはデータベースに格納され得る。健康なコホートをCKD、SCS、UCOCs、CUCs及びICコホートと比較した。健康なコホートもIBD及びDMコホートと比較した（図8A～9Bを参照）。

10

【0088】

有意な全てのPLRにおける各微生物種の頻度を評価した。他の種との最大可能比較のうち50%以上が有意な微生物種のみ維持した。この尺度は、関心対象となる5つの腎臓／泌尿器疾患の状態、炎症性疾患（IBD）及び内分泌疾患（DM）における様々な微生物種の重要性に対する代用物として使用した。このような微生物種は、各腎臓／泌尿器疾患に対する「予測微生物種」である。

20

【0089】

CKD、ストルバイト尿中結晶又は結石、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石、シスチン尿中結晶又は結石、及び特発性膀胱炎の特徴的な個体群全般にわたる微生物の組成的存在量パターンを確認するために、各疾患に対して、各サンプルの予測型ペアワイズ対数比（pPLR）を対照群の平均pPLRと比較することによってスコアを付けて、その差の方向と大きさを考慮して入れた。図2A～2Eは、CKD及び健康なコホート、ストルバイト尿中結晶又は結石及び健康なコホート、シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石及び健康なコホート、シスチン尿中結晶又は結石及び健康なコホートと特発性膀胱炎及び健康なコホートに関連するペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布を示すものである。図8A～8Bは、DM及び健康なコホートとIBD及び健康なコホートに関連するペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布を示すものである。

30

【0090】

次に、我々は、それぞれ2つの成分（健康なコホートと腎臓／泌尿器疾患コホート）を含む5つのガウス混合モデル（各腎臓／泌尿器疾患当たり1モデル）をペアワイズ微生物相互作用間の平均対数比差スコアの分布に当てはめた。このモデリングアプローチは、各サンプルに対して0～1のスコアを生成するが、これは該当サンプルが対照群コホートに属する確率又は各腎臓／泌尿器疾患コホートに属する確率を示す。図3A～図3Eは、5つの腎臓／泌尿器疾患コホートに属するサンプルと対照群サンプルが、各サンプルの予測微生物に対する組成的存在量に基づいて、これらの各コホートに属するものとして分類される可能性をグラフで示すものである。全ての場合において、腎臓／泌尿器疾患と対照群間にサンプル正体性と一致する二峰性の確率分布が観察された。5つの場合の全てにおいて、0に近い小さなピークを形成する少数の病気サンプルと1に近いわずかなピークを形成する小さなセットの対照群サンプルが存在した。図9A～9Bは、IBD又はDMコホートに属するサンプルと対照群サンプルが各サンプルの予測微生物に対する組成的存在量に基づいて、これらの各コホートに属するものとして分類される可能性をグラフで示すものである。

40

【0091】

このグラフは、腎臓／泌尿器疾患コホート、IBDコホート及びDMコホートのネコのうち少数は（ペットの飼い主が提供した、古く、間違っている、又は、不完全な健康情報によって）実際には健康な状態であるか寛解している可能性がある一方、対照群コホート

50

の一部のネコは、まだ診断又は発見されない腎臓／泌尿器疾患、炎症性疾患又は内分泌疾患を患っている可能性があることを示唆している。各疾患に対するリスク分類法の敏感度（病気に罹患していることが知られているネコを検出する能力）と特異性（対照群コホートのネコを病気に罹患していないものとして検出する能力）を試験した（図3A～図3E及び9A～9Bを参照）。この方法の敏感度は、シスチン尿中結晶又は結石に対して最も高く、IBDに対しては最も低い一方、特異性はDMに対して最も高く、シスチン尿中結晶又は結石に対して最も低い。

【0092】

相当な規模の飼いネココホート（ $n = 3,929$ ）を使用して参照データベースを開発したが、これらのネコの健康履歴データはペットの飼い主によって提供されたものであった。ペットの飼い主に自分のネコが獣医師によってCKD、SUCS、CUCS、UCOCS又はICと診断されたか否かを尋ねられたが、診断精度のうち一部はペットの飼い主によって伝えられたため、診断精度のうち一部は損傷しているに違いない。この問題を緩和し、ペットの飼い主が健康である（すなわち、既知の全身性疾患又は腎臓／泌尿器疾患を患っていない）と報告されたネコがまだ診断されない病気を実際に発症し始めた事例を制限するために、対照群である健康なコホートに1～3歳の年齢制限を置いた。この制限は、年齢と腎臓／泌尿器及び全身性疾患との間の関連性が十分に確立されているために設定した。子ネコ特有の任意の潜在的な口腔マイクロバイーム偏りを避ける目的で、1歳未満のネコは意図的にこのグループから除外させた。健康な対照群コホートは、若齢ネコの口腔マイクロバイームに偏っている可能性があり、腎臓／泌尿器疾患又は全身性疾患のない高齢ネコを代表できない可能性がある。

【0093】

対照群である健康なコホートには年齢制限を設定したが、本発明のいくつかの実施形態では年齢制限を設定しない。いくつかの実施形態では、ネコの年齢は、該当ネコが腎臓／泌尿器疾患の状態を有する、又は発症するリスクを識別する因子として含まれる。いくつかの実施形態では、年齢は、該当コホートのグループ化に影響を及ぼすことができ、高齢のネコは同一の腎臓／泌尿器疾患の場合にも若齢ネコとは別のコホートに属する可能性がある。いくつかの実施形態では、年齢は、ネコの口腔微生物プロファイル（健康及び病理学的）コホートと比較した後のネコのリスク評価に適用される因子である。いくつかの実施形態では、年齢は、該当ネコに対して修得及び生成された口腔微生物プロファイルに含まれる。

【0094】

前述に加えて、病気に関連する、又は病気を予測するものとして確認された微生物は、該当病気のステージ又はグレードもさらに予測することができる。例えば、CKDに対する予測微生物の下位群は、2期のCKDの指標になり得る。病気のステージを早期に発見すると、治療の選択肢をより広げることができる。したがって、病気のステージの早期発見のための予測微生物の下位群を使用すると、病気が治療できないレベルに進行する前に健康でないネコを病院に連れて行くことができるため、ネコとその飼い主に有用である。また、獣医師にとっても、疾患のステージやグレードに基づいてネコとその飼い主に治療の選択肢をより適切に選択できるようになるというメリットがある。

【0095】

〔研究1〕

ペットの飼い主から（電子メールで）書面による同意を得た後、様々なステージのCKDを患っているネコから32個のネコ科の口腔スワブサンプルを収集したが、前記サンプルはペットの飼い主がDNA Genotek PERFORMAGENE P-100収集装置を使用して家庭で採取した。15匹の健康なネコから口腔スワブサンプルを収集する場合にも同じアプローチを使用した。この試験に参加する各ネコには最新の獣医記録が添付されていた。この試験に参加するには、CKDコホートのネコはCKD診断を明確に言及する臨床記録が必要であり、健康なコホートのネコは慢性又は急性疾患に対するいかなる診断もないことを立証する過去6ヶ月以内の臨床記録が必要であった。

【0096】

これらのサンプルからDNAを抽出した後、ショットガンメタゲノム配列を実行し、前述したコンピュータによる腎臓／泌尿器疾患リスク評価方法及び／又はコンピュータシステムを使用してデータを分析した。このアルゴリズムは前記2つのコホートに対するCKDリスク評価を生成した。

【0097】

平均的に生成された口腔マイクロバイームに基づくCKDリスク評価（すなわち、リスクスコア）は、健康なコホートに比べてCKDコホートの方が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。図6は、これらの結果を示すものである。水平線は各コホートの平均リスクスコアを示し（リスクスコア範囲は0～1であり、値が高いほど病気のリスクが増加すること示す）、エラーバー（error bar）は平均の標準誤差（SEM）を示す。各比較には、不等分散（unequal variance）を仮定する両側t検定が使用された。 $*p < 0.05$ 。

【0098】

〔研究2〕

ペットの飼い主から書面による同意を得た後、免許を取得した獣医師のテクニシャン（veterinary technician）は、1期又は2期のCKDと診断されたネコから動物病院訪問中に口腔スワブサンプルを収集した。DNA Genotek PERFORMAGENE P-100収集装置が使用された。これらのサンプルからDNAを抽出した後、ショットガンメタゲノム配列を実行し、前述したコンピュータによる腎臓／泌尿器疾患リスク評価方法及び／又はコンピュータシステムを使用してデータを分析した。このアルゴリズムは、各サンプルに対するCKDリスク評価を生成した。このアルゴリズムは、1期のCKDネコを該当病気のリスクが低いと分類し、2期のCKDネコを該当病気のリスクが中又は高いと分類した。その結果を図7に要約した。

【0099】

前述に加えて、例えば、CKDに関連する、又はCKDを予測するものとして確認された微生物は、CKDのステージ又はグレードもさらに予測することができる。例えば、CKDに対する予測微生物の下位群は、2期のCKDの指標になり得る。腎臓／泌尿器疾患ステージを早期に発見すると、治療の選択肢をさらに広げることができる。したがって、腎臓／泌尿器疾患のステージの早期発見のための予測微生物の下位群を使用すると、病気が治療できないレベルに進行する前に健康でないネコを病院に連れて行くことができるので、ネコとその飼い主に有用である。また、獣医師にとっても、疾患のステージやグレードに基づいてネコとその飼い主に治療の選択肢をより適切に選択できるようになるというメリットがある。同様に、IBD及びDMに対する予測微生物の下位群を使用しても該当疾患の様々なステージ又は重症度を示すことができる。

【0100】

〔議論〕

様々な炎症性疾患、内分泌疾患、腎臓及び泌尿器疾患はステージ又はグレードを経て進行する。IBDのような疾患は、より深刻な症状の発症とともに徐々に悪化し、治療が困難になることが知られている。CKDは通常4期となっており、通常、3期はネコが該当病気と公式的に診断されるステージである。CKDの1期及び2期を公式的に診断するために、獣医師は身体検査を実施し、血液検査又はその他の検査も実施することができる。身体検査では、獣医師は明らかな腎臓の異常、体重減少の証拠、脱水、淡い粘膜、尿毒症性潰瘍、及び高血圧の証拠（すなわち、網膜出血／剥離）を探ることができる。対称ジメチルアルギニン（symmetric dimethyl arginine、SDMA）は早期発見の血液マーカーとみなされるため、獣医師は血中のSDMA数値を測定することもできる。

【0101】

CKDの後期ステージ（すなわち、3期及び4期）を公式的に診断するために、獣医師は血中のクレアチン及びSDMA数値を測定することができる。診断の一部としてネコの

尿の比重を測定することもできる。病気のステージに応じて、治療プロトコルは異なる場合がある。例えば、1期のCKDと診断されると、様々な治療及び予防選択肢がある。特に、SDMA及びクレアチン数値の推移をモニタリングすることができ、高血圧及びリン数値を管理するために食事を調節し、根本原因に対する調査を行うことができる。ネコがCKDの多くのステージを経て治療の選択肢は変わり得る。

【0102】

開示された方法及びシステムは、腎臓／泌尿器又は全身性疾患と診断されていないネコとCKDと診断されたネコとを区別するのに成功的に使用された。研究1では市民科学主催で募集したネコ科の口腔サンプルを使用した。全てのサンプルの病気状態は該当ネコの臨床記録によって確認した。開示されたアルゴリズムは、健康なネコに対して生成されたCKDリスク評価と比較して、CKDと診断されたネコの場合に有意に高い平均CKDリスク評価（すなわち、リスクスコア）を生成した。研究1で、少数のCKDサンプルが低リスクとして分類され、少数の健康なサンプルが高リスクとして分類されたという事実は、おそらく、病気予測アルゴリズムを訓練するために市民科学データを使用することに関連する、陥りやすい誤りの一部を反映していると考えられる。このような陥りやすい誤りには、ペットの飼い主が自分のネコの病気状態を十分に認識しておらず、診断されていない病気（例えば、1期のCKD）のネコを健康であると報告したり、寛解中のネコを特定の病気に罹患していると報告したりする可能性が含まれる。今後のCKD訓練アルゴリズムの繰り返しには、報告された動物の病気状態が獣医師から直接提供される、臨床的に募集された大量のサンプルが含まれる予定である。これにより、開示された予測アルゴリズムの特異性と感度を向上する結果をもたらすことになる。

10

20

【0103】

研究2は、開示されたアルゴリズムが1期のCKDを患っているネコを病気にかかるリスクがあるものとして分類できないことを立証した。前記議論したように、1期のネコをCKDを患っていると分類できないことは、おそらく、CKD予測アルゴリズムの開発に使用した健康な訓練用コホートに、ネコの飼い主が自分のネコが腎臓疾患を発症していることをまだ認識していない初期段階のCKDネコが含まれていた可能性がある事実に関連していると考えられる。しかし、開示されたアルゴリズムは、2期のCKDを患っているネコは該当病気にかかるリスクがあるものとして分類することができた。CKDを患っているほとんどのネコが3期の病気に対しては公式的に病気診断されるという事実を考慮すると、開示されたCKDリスク予測アルゴリズムは、ペットの飼い主が家庭で病気をスクリーニングするに使用されるか、又は獣医師による定期的な動物病院訪問の一部として使用される有用な臨床前ツールとなる可能性がある。このツールを使用すると、CKDをより早期に発見できるので、病気の進行を遅らせる時期適切な標的化治療計画を構想するのに役立つ。2期のCKDと診断されたネコが腎臓向けの処方食によく反応することはよく知られており、多くの場合、さらなる治療を必要とせずに、病気の進行を大幅に遅らせることができる。

30

【0104】

研究1及び2は、事例研究としてCKDに焦点を当てた。研究1及び2の結果は、開示されたコンピュータシステム、システム、アルゴリズム及び方法が、病気状態を検出し、該当病気状態及び／又は該当病気状態の重症度もしくはグレードにしたがってネコを分類できることを示している。開示された方法は、炎症性腸疾患、真性糖尿病、シュウ酸カルシウム尿中結晶／結石、ストルバイト尿中結晶／結石、シスチン尿中結晶／結石及び特発性膀胱炎を有するネコを検出及び分類するにあって類似した活用度及び臨床的有用性を有することが理解されるべきである。

40

【0105】

本明細書に開示されたリスクスコア生成方法論は、口腔マイクロバイオームの組成的分析に基づいている。また、開示された方法の他の実施形態は、腎臓／泌尿器疾患のリスクを予測する目的で口腔マイクロバイオームの組成的存在量の分析と共に、口腔マイクロバイオームの代謝出力（酵素的経路分析ツール又はメタボロミクスによって生成される）に

50

対する予測を統合することを含んでもよい。開示された方法の他の実施形態は、リスク評価の因子として年齢を含んでもよい。

【0106】

〔追加の用語及び定義〕

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本発明の属する技術分野における通常の技術者に通常的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0107】

システム、方法及び／又は製品を含む、本発明の様々な「態様」は、本質的に例示的な1つ以上の「実施形態」を参照して説明することができる。本明細書で使用される「態様」及び「実施形態」という用語は、交換的に使用できる。「実施形態」という用語は、「例、実例、又は例示としての役割を果たすこと」を意味することもあり、必ずしも本明細書に開示された他の態様よりも好ましい又は有利であると解釈されるべきではない。さらに、本開示内容又は発明の「実施形態」への言及は、添付の特許請求の範囲によって示される本発明の範囲を制限することなく、例示的な実施例を提供しようとするものである。

【0108】

本明細書と添付の特許請求の範囲で使用された単数形（「a」、「an」及び「the」）は、各々、文脈上、明らかに異なる意味を持たない限り、該当単数形と複数形の両方を考慮し、含み、具体的に開示する。例えば、「タンパク質」への言及は、1つのタンパク質だけでなく、複数（例えば、2つ以上、3つ以上など）のタンパク質を考慮して具体的に開示するものである。同様に、複数の指示対象の使用は、そのような指示対象の複数を必ずしも必要とするものではなく、文脈上、明らかに異なる意味を持たない限り、単一の指示対象だけでなく、複数のそのような指示対象を考慮し、含み、具体的に開示し、及び／又はそれを裏付ける。

【0109】

本明細書全般にわたって使用された「できる（can及びmay）」という用語は、義務的な意味（すなわち、しなければならないという意味）ではなく、許容的な意味（すなわち、する可能性があるという意味）として使用される。さらに、「含む（including）」、「有する（having）」、「伴う（involving）」、「含有する（containing）」、「特徴とする（characterized by）」という用語とこれらの変形態（例えば、「含む（includes）」、「有する（has）」及び「伴う（involves）」、「含有する（contains）」など）、及び特許請求の範囲を含め、本明細書で使用される同様の用語は、包括的及び／又は制限のないものとし、「含む（comprising）」及びその変形態（例えば、「含む」（「comprise」及び「comprises」））と同一の意味を有し、例示として言及されていない追加の構成要素又は方法のステップを排除しない。

【0110】

「疾患」という用語は、当業者が理解するように、患者において発見又は予想される任意の障害、疾患、損傷又は病気を指す。このような疾患の兆候は、疾患前の症状、兆候、又はマーカーを含めて、当業界において公知のような初期、中期又は末期の兆候であり得る。このような疾患の予想は、科学的又は医学的証拠、リスク評価又は単なる憂慮や不安に基づいているか否かにかかわらず、該当疾患に対する予測、予想、想定、推定、仮定及び／又は推測された発症であり得るが、これらを含み得る。

【0111】

本明細書で使用される「患者」という用語は、「被験体（subject）」という用語と同義語であり、一般に、医療専門家のケア下にいる任意の動物を指し、前記用語は、本明細書で定義されるように、特に（i）（医師、看護師又は医療助手又はボランティアの管理下にいる）ヒト及び（ii）（獣医師又はその他の獣医学専門家、医療助手又はボランティアの管理下にいる）ヒトではない動物、例えば、ヒトではない哺乳動物を指す。

【0112】

本明細書で使用される「治療する」又は「治療（処置）」は、関心対象である病気又は

疾患を有するネコの関心対象である病気又は疾患の治療を網羅し、以下のことを含む。(i) 特にネコが実際に該当疾患を発症し始めているが、まだ該当疾患に発症していると診断されていない場合、そのようなネコに病気又は状態が発生することを予防すること。(ii) 前記病気又は疾患を抑制する、すなわち、その発症を阻止すること。(iii) 前記病気又は疾患を緩和させる、すなわち、前記病気又は疾患の退行を誘発すること。又は(iv) 前記病気又は疾患によって発生する症状を緩和する、すなわち、根本的な病気又は疾患に対する解決なしに痛みを緩和すること。本明細書で使用される「病気」及び「疾患」という用語は、交換的に使用することができる、又は特定の病気又は状態が公知の原因物質を持たないので(そのため、病因学がまだ解決されていない)、それによって1つの病気として認識されておらず、臨床医によって程度の差はあっても具体的な一連の症状が確認されたことがある望ましくない疾患又は症候群としてのみ認識される点では異なる場合もある。

10

【0113】

簡潔にするために、本発明は、数値のリスト又は範囲を言及することができる。しかし、このような数値のリスト又は範囲(例えば、超過、未満、最大、少なくとも、及び／又は略特定値及び／又は言及された2つの値の間)が開示又は言及される場合、開示された値又は該当値のリスト又は範囲内に属する任意の特定値又は該当値の範囲も同様に本明細書に具体的に開示され、考慮される。

【0114】

理解をより容易にするように、可能であれば、類似の参照符号(すなわち、成分及び／又は構成要素の類似の名称)を使用して本発明の異なる実施形態に共通する類似の構成要素を指定した。同様に、類似の構成要素又は類似の機能を有する成分は、可能な場合であれば、類似の参照指定符号が提供されるであろう。本明細書では、例示的な実施形態を説明するために具体的な言語が使用されるであろう。しかし、それによって本発明の範囲を制限しようとするものではない。むしろ、例示的な実施形態を説明するために使用された言語は、単に例示的なものであるだけで、(そのような言語が本明細書で必須であると明白に記載されていない限り)本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

20

【0115】

詳細な説明をセクションに分けたが、各セクション内のセクション題目及び目次は、構成目的のみのものであり、独立した詳細な説明及び実施形態であることを意図したり、詳細な説明又は特許請求の範囲を制限することを意図したりしたものではない。むしろ、詳細な説明内の各セクションの内容は、1つのセクションの構成要素が他のセクションに関連し、及び／又は他のセクションに情報を提供できる、集合的な全体として読み理解させることを意図している。したがって、あるセクション内で具体的に開示された実施形態は、同じ及び／又は類似の製品、方法及び／又は用語を有する別のセクションの追加的及び／又は代案的实施形態に関連し、及び／又はその役割を果たすこともできる。

30

【0116】

本発明の特定の実施形態を具体的な構成、パラメータ、成分、構成要素などを参照して詳細に説明するが、これらの説明は例示的なものであり、特許請求された発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

40

【0117】

さらに、説明された実施形態の成分の任意の与えられた構成要素において、該当構成要素又は成分に対して列挙された任意の可能な代案物は、暗黙的又は明示的に特に明示されていない限り、一般的に別々に使用するか、又は相互に組み合わせて使用できることを理解すべきである。

【0118】

さらに、他に明示しない限り、明細書及び特許請求の範囲に使用された数量、成分、距離又はその他の測定値を示す数字は、任意に「約」という用語又はその同義語によって修飾されるものとして理解されるべきである。「約」、「およそ」、「実質的に」などの用

50

語が、言及された量、値、又は条件と共に使用される場合、それは、前記言及された量、値又は条件の20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、0.1%未満又は0.01%未満から外れる量、値又は条件を意味するものとみなすことができる。少なくとも、均等論の適用の特許請求の範囲に制限しようとする試みではなく、各数値パラメータは、記録された有効桁数を考慮し、通常の丸め手法を適用して解釈されるべきである。

【0119】

本明細書で使用された任意の題目及び副題目は、構成的な目的のみで使用したものであり、詳細な説明又は特許請求の範囲を制限するために使用したものではない。

また、本明細書及び添付の特許請求の範囲に使用される単数形（「a」、「an」及び「the」）は、文脈上、明らかに異なる意味を持たない限り、複数の指示対象も排除しないことに留意されたい。したがって、例えば、単一の指示対象（例えば、「ウィジェット」）を言及する実施形態は、2つ以上のそのような指示対象を含むこともできる。

10

【0120】

また、本明細書に説明された実施形態は、1つ以上の個別の実施形態で説明される属性及び／又は特徴（例えば、成分、構成要素、部材、要素、部品及び／又は部分）も含んでもよく、該当特定の実施形態で明示的に説明された特徴に必ずしも厳しく限定されないことも理解されるであろう。したがって、提供された実施形態の様々な特徴は、本発明の他の実施形態と組み合わせ及び／又はそれに統合されることもできる。したがって、本発明の特定の実施形態についての具体的な特徴の開示は、該当特定の実施形態についての前記特徴の応用又は包含を制限するものとして解釈されるべきではない。むしろ、他の実施形態もそのような特徴を含むことができるということも理解されるであろう。

20

【0121】

〔表〕

表1：慢性腎臓病（CKD）、シスチン尿中結晶／結石（CUCS）、ストルバイト尿中結晶／結石（SUCS）、シュウ酸カルシウム尿中結晶／結石（UCOCS）、特発性膀胱炎（IC）を予測する微生物。

【0122】

30

40

50

【表 1 - 1】

CKD	CUCS	SUCS	UCOCS	IC
プレデリックセニアカニコラ:123824	プレデリックセニアカニコラ:123824	プレデリックセニアカニコラ:123824	パスツレラ・ダグマティス:754	プレデリックセニアカニコラ:123824
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	アビバクテリウム・パラガリナルム:728	グラセセラ属 15-184:2030797	アビバクテリウム・パラガリナルム:728	ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105
グラセセラ属 15-184:2030797	ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	プレデリックセニアカニコラ:123824	アビバクテリウム・パラガリナルム:728
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	アビバクテリウム・パラガリナルム:728	ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	パスツレラ・ダグマティス:754
パスツレラ・ダグマティス:754	グラセセラ属 15-184:2030797	ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	グラセセラ属 15-184:2030797	ヘモフィルス・ヘモリティカス:726
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	パスツレラ・ダグマティス:754	パスツレラ・ダグマティス:754	ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	グラセセラ属 15-184:2030797
モラクセラ・ボーボクリー:386891	サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	コンキホルミビウス・スティダエ:153493	サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	ナイセリア・ズーデグマチス:326523
モラクセラ・クニクリ:34061	コンキホルミビウス・スティダエ:153493	モラクセラ・クニクリ:34061	ナイセリア・ズーデグマチス:326523	コンキホルミビウス・スティダエ:153493
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	ナイセリアカニス:493	モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	コンキホルミビウス・スティダエ:153493	モラクセラ・クニクリ:34061
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	ナイセリア・アニマルリス 326522	モラクセラ・ボーボクリー:386891	モラクセラ・クニクリ:34061	モラクセラ・カタラーリス BBH18:480
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	ナイセリア・ムスカリ:1815583	サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	モラクセラ・ボーボクリー:386891

【 0 1 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

カブノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	ナイセリア・ズーデグマチス:326523	ナイセリア・ズーデグマチス:326523	モラクセラ・ボーボクリー:386891	ヒストフィルス・ソムニ 2336:731
カブノサイトファーガ属 H4358:1945658	ナイセリア・ウィーベリ:28091	モラクセラ・オスロエンシス:34062	ナイセリア・ウィーベリ:28091	フソバクテリウム・シュードペリオドンティカム:2663009
ナイセリア・ウィーベリ:28091	サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	モラクセラ・オヴィス:29433	ナイセリア・アニマルリス 326522	モラクセラ・オヴィス:29433
ナイセリア・アニマルリス 326522	パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	ナイセリア・アニマルリス 326522	ナイセリア・ワズワーティ:607711	ナイセリア・ウィーベリ:28091
モラクセラ・オスロエンシス:34062	モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	ナイセリア・ウィーベリ:28091	サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	ナイセリア・アニマルリス 326522
モラクセラ・オヴィス:29433	シュドモナス属 TKP:1415630	ナイセリア・ムスカリ:1815583	ナイセリア・ムスカリ:1815583	サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349
カブノサイトファーガ属 H2931:1945657	フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	シュドモナス属 TKP:1415630	モラクセラ・オスロエンシス:34062
ナイセリアカニス:493	モラクセラ・クニクリ:34061	ナイセリアカニス:493	モラクセラ・オスロエンシス:34062	サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932
ナイセリア・ムスカリ:1815583	モラクセラ・ボーボクリー:386891	ナイセリア・ワズワーティ:607711	ナイセリアカニス:493	フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	モラクセラ・オヴィス:29433	フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211
ナイセリア・ワズワーティ:607711	ナイセリア・ワズワーティ:607711	シュドモナス属 TKP:1415630	アロプロボテラ属 E39:2133944	ナイセリア・ワズワーティ:607711
ラウトロピア・ミラビリス:47671	カブノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	フソバクテリウム・ヌクレアタム亜種 vincentii ChDC F8:851
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	フソバクテリウム・シュードペリオドンティカム:2663009	カブノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	フソバクテリウムペリオドンティカム:860

10

20

30

40

【 0 1 2 4】

50

【表 1 - 3】

パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	炭疽菌 str. ボリ ューム:1392	クチバクテリウ ム・アクネス亜 種デペンデンス ATCC 11828:1747	サイクロバク ター属 PRwf- 1:349106	ナイセリア・ム カリ:1815583
リゾバクターオキ ュルリ:2698682	カンピロバクター 属 CFSAN093226:2572 065	アロプロボテラ 属 E39:2133944	フソバクテリ ウム属 oral taxon 203:671211	カブノサイトファ ーガ・カニモルサ ス Cc5:28188
ナイセリアデンテ ィエ:194197	ビブリオ属 THAF191d:2661922	フソバクテリウ ム属 oral taxon 203:671211	ナイセリアデ ンティ エ:194197	パスツレラ・ム ルトシダ亜種 septica:747
ヒストフィルス・ ソムニ 2336:731	セラチア属 JKS000199:193882 0	フソバクテリウ ム・ファスキー ChDC F300:1583098	アシネトバク ター・ジョン ソニー XBB1:40214	クチバクテリウ ム・アクネス亜 種デペンデンス ATCC 11828:1747
ディケロバクター ノドサス VCS1703A:870	セラチア属 LS- 1:2485839	ナイセリアデン ティエ:194197	カブノサイト ファーガ属 H2931:1945657	ポルフィロモナ ス・カンジンジバ リス:36874
ウォリネラサクシ ノゲネス DSM 1740:844	バクテリア:スピ ロヘータ:トレポ ネマパリダム亜種 ペルテヌ菌株サモ ア D:160	フソバクテリウ ム・シュードペ リオドンティカ ム:2663009	バルビモナ ス・ミク ラ:33033	カブノサイトファ ーガ属 H4358:1945658
ナイセリアシャエ がニイ:607712	カブノサイトファ ーガストマティ ス:1848904	アクチノマイセ イスラエルリ イ:1659	カブノサイト ファーガ属 H4358:1945658	カブノサイトファ ーガ属 H2931:1945657
フソバクテリウム ペリオドンティク ム:860	フソバクテリウ ム・ネクロフォラ ム亜種ネクロフォ ラス:859	フソバクテリウ ム・ヌクレアタ ム亜種 vincentii ChDC F8:851	カンピロバク ター属 CCUG 57310:2517362	ナイセリアカニ ス:493
フソバクテリウム 属 oral taxon 203:671211	ポルピロモナス レビオリカニ ス:393921	カブノサイトフ アーガ属 H2931:1945657	ポルフィロモ ナス・カンジ ンジバリ ス:36874	パルビモナス・ミ クラ:33033
フソバクテリウ ム・シュードペリ オドンティカ ム:2663009	ベルゲイエラ・カ ーディウ ム:1585976	カブノサイトフ アーガ属 H4358:1945658	ポルフィロモ ナス・アサカ ロリチカ DSM 20707:28123	アロプロボテラ属 E39:2133944
ポルフィロモナ ス・アサカロリチ カ DSM 20707:28123	ストレプトコッカ ス・シュードボル シヌス:361101	サイクロバクタ ー属 PRwf- 1:349106	ザントモナ ス・ベルフォ ランス 91- 118:442694	ストレプトコッカ ス・エクイ亜種ズ エビデミクス MGCS10565:1336

【 0 1 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	カンピロバクター 属 CCUG 57310:2517362	フソバクテリウムペリオドンテ イクム:860	デスルポビブ リオ属 G11:631220	レプトトリキア属 oral taxon 212:712357
ストレプトコッカ ス・ディスガラク ティア亜種エキ シミリ RE378:1334	ブレボテラインタ ーメディア ATCC 25611 = DSM 20706:28131	サルモネラ・エ ンテリカ亜種サ ラマセロバル 57:z29:z42:289 01	ザントモナ ス・トランス ルーセンス pv. アンドウ ローサ:343	ストレプトコッカ ス・ケニス:1329
フソバクテリウム・スクレアタム 亜種 vincentii ChDC F8:851	ブレボテラオリ ス:28135	ウォリネラサク シノゲネス DSM 1740:844	[アルコバクタ ー] ボルシヌ ス:1935204	ボルフィロモナ ス・アサカロリチ カ DSM 20707:28123
コリネバクテリウム・ムステラエ 571915	クリセオバクテリ ウム・ガリナル ム:1324352	アシネトバクタ ー・ジョンソニ ー XBB1:40214	オットウィア 属 oral taxon 894:1658672	ストレプトコッカ ス・ディスガラク ティア亜種エキ シミリ RE378:1334
カプノサイトファ ーガ・シノデグ ミ:28189	カーディオバクテ リウム・ホミニ ス:2718	ボルフィロモナ ス・カンジンジ バリ:36874	バクテロイデ ス・インテス ティナリ ス:329854	カプノサイトファ ーガ・シノデグ ミ:28189
マラセチアレスト リクタ 76775	フィラファクター アルシス ATCC 35896:143361	レプトトリキア 属 oral taxon 212:712357	バクテロイデ ス・ヘパリノ リティク ス:28113	ザントモナス属 gxlp16:2776703
サイクロバクター 属 PRwf-1:349106	ゲメラ属 oral taxon 928:1785995	ボルフィロモナ ス・アサカロリ チカ DSM 20707:28123	バクテロイデ スカッカ エ:47678	サルモネラ属 S13:2686305
サルモネラ・エン テリカ亜種サラマ セロバル 57:z29:z42:28901	シュドプロピオニ バクテリウムプロ ピオニウム F0230a:1750	ディケロバクタ ーノドサス VCS1703A:870	バクテロイデ スユニボルミ ス:820	シトロバクター属 RHB36-C18:2742627
アシネトバクタ ー・ジョンソニー XBB1:40214	アエロコッカス・ サンギニコ ラ:119206	パルビモナス・ ミクラ:33033	シュドプロピ オニバクテリ ウムプロピオ ニウム F0230a:1750	シトロバクター属 RHBSTW- 01044:2742678
パルビモナス・ミ クラ:33033	エロモナス・サル モニシダ亜種スミ シア:645	ブレボテラフス カ JCM 17724:589436	バクテロイデ ス・セルロシ リティカ ス:246787	サルモネラ属 SSDFZ54:2500542

10

20

30

40

【 0 1 2 6 】

50

【表 1 - 5】

アロプロボテラ属 E39:2133944	ストレプトコッカ ス・アンギノーサ 亜種 whileyi MAS624:1328	ストレプトコッ カス・ディスガ ラクティア亜種 エキシミリス RE378:1334	オットウィ ア・オリ ゼ:2109914	[ブレビバクテリウ ム] flavum ZL- 1:92706
ボルフィロモナ ス・カンジンジバ リス:36874	カンピロバクタ ー・ショーエ:204	ストレプトコッ カス・エクイ亜 種ズエピデミク ス MGCS10565:1336	ディアフォロ バクターポリ ヒドロキシブ チラチボラン ス:1546149	シュドモナス属 WCS374:1495331
サイクロバクター 属 P11G5:1699624	ゲメラ・モルビロ ールム:29391	ブレボテラエノ エカ:76123	デスルホミク ロビウムオー ラル DSM 12838:132132	シュドモナス属 J380:2605424
ラクノアナエロバ キュラム・ウメア エンセ:617123	ストレプトコッカ ス・イントメデー ウス JTH08:1338	アクチノマイセ スオリ ス:544580	アシドボラッ クス・エブレ ウス TPSY:721785	ザントモナス・ペ ルフォランス 91- 118:442694
エンテロクロスタ ー・クロストリデ イオフォルミ ス:1531	フラボニフラクタ ープルウテ イ:292800	ストレプトコッ カス・ケニ ス:1329	デルマバクタ ー・ジンジュ エンシ ス:1667168	アルコバクターテ リウス LMG 24486:544718
レプトトリキア属 oral taxon 212:712357	[アルコバクター] ボルシヌ ス:1935204	カンピロバクタ ー属 CCUG 57310:2517362	ラルストニ ア・マンニト リリティ カ:105219	キサントモナス・ ユーロキサンテ ア:2259622
アエロコッカス・ サンギニコ ラ:119206	コマモナスアクア ティカ:225991	ストレプトコッ カス・オラリス 亜種ティグリヌ ス:1303	ボルフィロモ ナス・ジンジ バリス W83:837	シゲラソネイ:624
アシネトバクター リュオピイ WJ10621:28090	ザントモナス・ト ランスルーセン pv. アンドゥロー サ:343	ラクノアナエロ バキュラム・ウ メアエン セ:617123	バクテロイデ ス・カエシム リス:1796613	タンネレラ・レン ギョウ KS16:28112
ストレプトコッカ ス・ケニス:1329	ブレボテラ・デン ティコラ F0289:28129	炭疽菌 str. ボ リューム:1392	バクテロイデ ス・キシラニ ソルベン ス:371601	大腸菌 str. サン ジ 562
サイクロバクター 属 YP14:2203895	ディアフォロバク ターポリヒドロキ シブチラチボラン ス:1546149	バチルス属 FDAARGOS_527:2 576356	デスルホブル バス・オラリ ス:1986146	デスルポビブリオ 属 G11:631220

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

50

【表 1 - 6】

セラチアファージ モアブバイ ト:2587814	プレボテラ・デン タルリス DSM 3688:52227	ストレプトミセ ス属 S1D4- 14:2594461	バクテロイデ ス・ズーグレ オフォルマン ス:28119	バクテロイデス属 A1C1:2528203
ザントモナス属 gxlp16:2776703	タンネレラ・レン ギョウ KS16:28112	エシェリキア属 SCLE84:2725997		プレボテラ・デン ティコラ F0289:28129
ブドウ球菌ピシフ エルメンタン ス:70258	デスルボビブリオ 属 G11:631220	アルコバクター テリウス LMG 24486:544718		エロモナス・サル モニシダ亜種スミ シア:645
ストレプトミセス 属 PVA_94- 07:1225337	アシドボラック ス・カロリネンシ ス 553814	カプノサイトフ ァーガストマテ イス:1848904		バクテロイデス・ セルロシリティカ ス:246787
エンテロバクター 属 RHBSTW- 00593:2742656	オットウィア属 oral taxon 894:1658672	ステノトロフォ モナス・ニトリ レデュセン ス:83617		[アルコバクター] ポルシヌ ス:1935204
メチリビウム属 T29-B:1437443	アシドボラックス 属 T1:1858609	デルフティア・ ツルハテンシ ス:180282		コマモナスアクア ティカ:225991
シトロバクター属 RHBSTW- 00599:2742657	アリサイクリフィ ルス・デニトリフ ィカンス K601:179636	カンジダトゥ ス・ナノシンバ クターリチカ ス:2093824		ディアフォロバク ターポリヒドロキ シブチラチボラン ス:1546149
エロモナス属 ASNIH7:1920107	デルマバクター・ ジンジュエンシ ス:1667168	タンネレラ・レ ンギョウ KS16:28112		シュドプロピオニ バクテリウムプロ ピオニウム F0230a:1750
シュドモナス属 ADPE:2774873	バクテリア: スピ ロヘータ: トレポ ネーマ pedis 菌株 T A4:409322	バクテロイデス ユニポルミ ス:820		バクテロイデス・ インテスティナリ ス:329854
シトロバクター属 RHBSTW- 00570:2742655	カンピロバクタ ー・レクトウ ス:203	コマモナス属 NL F-7-7:2597701		バクテロイデスユ ニポルミス:820
サルモネラ属 SSDFZ69:2500543	バクテロイデスユ ニポルミス:820	[アルコバクタ ー] ポルシヌ ス:1935204		コマモナス属 NLF- 7-7:2597701
クレブシエラ属 MPUS7:2697371	カンジダトゥス・ ナノシンバクター リチカス:2093824	バクテロイデス 属 A1C1:2528203		バクテロイデス・ フラジリス YCH46:817

10

20

30

40

【 0 1 2 8】

50

【表 1 - 7】

セラチア属 JKS000199:1938820	バクテロイデス・ インテスティナリ ス:329854	アリサイクリフ イルス・デニト リフィカンズ K601:179636		バクテロイデスカ ッカエ:47678
クレブシエラ属 WP4-W18-ESBL- 05:2675713	バクテリア:スピ ロヘータ:トレポ ネーマ属 OMZ 838:1539298	カーディオバク テリウム・ホミ ニス:2718		デルフティア・ツ ルハテンシ ス:180282
シュドモナス属 WCS374:1495331	バクテリア:スピ ロヘータ:トレポ ネーマ属 OMZ 804:120683	バクテロイデ ス・フラジリス YCH46:817		オットウィア属 oral taxon 894:1658672
カンピロバクター 属 CFSAN093260:25720 85	メラミニボラ属 SC2-9:2109913	アシドボラック ス・カロリネン シス 553814		カーディオバクテ リウム・ホミニ ス:2718
シュドモナス属 J380:2605424	オットウィア・オ リゼ:2109914	シュドプロピオ ニバクテリウム プロピオニクム F0230a:1750		ステノトロフォモ ナス・ニトリレデ ュセンス:83617
テサラコッカス・ ラピディカプトウ ス 1427523	バクテロイデス・ セルロシリティカ ス:246787	エロモナス属 ASNIH3:1636608		バクテロイデス・ ヘパリノリティク ス:28113
セラチア属 LS- 1:2485839	バクテリア:スピ ロヘータ:トレポ ネーマ・ファージェ デニス:162	オットウィア属 oral taxon 894:1658672		リゾバクターオキ ュルリ:2698682
キサントモナス・ ユーロキサント ア:2259622	カンピロバクター 属 RM16192:1660080	アシドボラック ス属 T1:1858609		アシドボラック ス・カロリネンシ ス 553814
バクテロイデス属 HF-162:2785531	バクテリア:スピ ロヘータ:トレポ ネマプティド ム:221027	バクテロイデ ス・セルロシリ ティカ ス:246787		アシドボラックス 属 T1:1858609
コリネバクテリウ ムサングイニ ス:2594913	アシドボラックス 属 JS42:232721	ザントモナス・ トランスルーセ ンス pv. アンド ウローサ:343		ザントモナス・ト ランスルーセンス pv. アンドウロー サ:343
バクテロイデス属 A1C1:2528203	ラルストニア・マ ンニトリリティ カ:105219	オットウィア・ オリゼ:2109914		メラミニボラ属 SC2-9:2109913

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

アルコバクターテ リウス LMG 24486:544718	バクテリア:スピ ロヘータトレボネ ーマ・デンティコ ラ OTK:158	メラミニボラ属 SC2-9:2109913		エロモナス属 ASNIH3:1636608
プレボテラオリ ス:28135	バクテロイデスカ ッカエ:47678	ラルストニア・ マンニトリリテ ィカ:105219		ステノトロフォモ ナスアシダミニフ ィラ:128780
カンジダトウス・ ナノシンバクター リチカス:2093824	バクテロイデス・ ヘパリノリティク ス:28113	バクテロイデ ス・インテステ ィナリ ス:329854		オットウィア・オ リゼ:2109914
コマモナス属 NLF- 7-7:2597701	バクテロイデス・ フラジリス YCH46:817	バクテロイデ ス・ヘパリノリ ティクス:28113		デルマバクター・ ジンジュエンシ ス:1667168
オットウィア・オ リゼ:2109914	ボルフィロモナ ス・ジンジバリス W83:837	バクテロイデス カッカエ:47678		ボルフィロモナ ス・ジンジバリス W83:837
アクチノマイセス 属 oral taxon 171 菌株 F0337:706438	バクテロイデス・ キシラニソルベン ス:371601	デスルボピブリ オ属 G11:631220		デスルホミクロビ ウムオーラル DSM 12838:132132
コリネバクテリウ ム・ミセトイデス 38302	デスルホミクロビ ウムオーラル DSM 12838:132132	デルマバクタ ー・ジンジュエ ンシス:1667168		アリサイクリフィ ルス・デニトリフ ィカンズ K601:179636
ディアフォロバク ターポリヒドロキ シブチラチボラン ス:1546149	アシドボラック ス・エブレウス TPSY:721785	アシドボラック ス属 JS42:232721		バクテロイデス・ カエシムリ ス:1796613
ディアフォロバク ター属 JS3050:2735554	ディアフォロバク ター属 JS3050:2735554	アシドボラック ス・エブレウス TPSY:721785		ラルストニア・マ ンニトリリティ ィカ:105219
[アルコバクター] ボルシヌ ス:1935204	デスルホブルバ ス・オラリ ス:1986146	バクテロイデ ス・カエシムリ ス:1796613		デスルホブルバ ス・オラリ ス:1986146
プレボテラ・デン ティコラ F0289:28129	バクテロイデス・ ズーグレオフォル マンズ:28119	ボルフィロモナ ス・ジンジバリ ス W83:837		バクテロイデス・ キシラニソルベン ス:371601
タンネレラ・レン ギョウ KS16:28112	バクテロイデス・ カエシムリ ス:1796613	バクテロイデ ス・キシラニソ ルベン ス:371601		シュードモナス・ デニトリフィカン ス (nom. rej.) :43306

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785		デスルホミクロ ビウムオーラル DSM 12838:132132		アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785
アシドボラックス 属 T1:1858609		ディアフォロバ クター属 JS3050:2735554		バクテロイデス・ ズーグレオフォル マンス:28119
デスルボビブリオ 属 G11:631220		デスルホブルバ ス・オラリ ス:1986146		アシドボラックス 属 JS42:232721
バクテロイデス・ フラジリス YCH46:817		バクテロイデ ス・ズーグレオ フォルマン ス:28119		ディアフォロバク ター属 JS3050:2735554
アクチノマイセス 属 oral taxon 169:712116				
アシドボラックス・カロリネンシ ス 553814				
ボルフィロモナ ス・ジンジバリス W83:837				
アシドボラックス 属 JS42:232721				
バクテロイデス・ ヘパリノリティク ス:28113				
デルマバクター・ ジンジュエンシ ス:1667168				
シュドプロピオニ バクテリウムプロ ピオニウム F0230a:1750				
デスルホミクロビ ウムオーラル DSM 12838:132132				
バクテロイデスユ ニボルミス:820				
バクテロイデス・ セルロシリティカ ス:246787				

10

20

30

40

【 0 1 3 1】

50

【表 1－10】

バクテロイデスカ ッカエ:47678				
バクテロイデス・ インテスティナリ ス:329854				
デスルホブルバ ス・オラリ ス:1986146				
バクテロイデス・ カエシムリ ス:1796613				
バクテロイデス・ ズーグレオフォル マンス:28119				
バクテロイデス・ キシラニソルベン ス:371601				

【0132】

表 2：真性糖尿病（DM）及び炎症性腸疾患（IBD）を予測する微生物。

【0133】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

第 2 型糖尿病	IBD
プレデリックセニアカニコ ラ:123824	プレデリックセニアカニコラ:123824
アビバクテリウム・パラガリナル ム:728	ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105
グラセセラ属 15-184:2030797	アビバクテリウム・パラガリナル ム:728
パスツレラ・ダグマティス:754	パスツレラ・ダグマティス:754
ナイセリア・ズーデグマチ ス:326523	グラセセラ属 15-184:2030797
コンキホルミビウス・スティダ エ:153493	ナイセリア・ズーデグマチス:326523
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	ヘモフィルス・ヘモリティカス:726
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	コンキホルミビウス・スティダ エ:153493
モラクセラ・クニクリ:34061	ナイセリア・アニマルリス 326522
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	ナイセリア・ウィーベリ:28091
ストレプトバチルス・モニリホルミ ス DSM 12112:34105	モラクセラ・カタラーリス BBH18:480
ナイセリア・アニマルリス 326522	モラクセラ・ボーボクリー:386891
ナイセリア・ウィーベリ:28091	ナイセリア・ワズワーティ:607711
クチバクテリウム・アクネス亜種デ ペンデンス ATCC 11828:1747	モラクセラ・クニクリ:34061
カプノサイトファーガ・カニモルサ ス Cc5:28188	ナイセリアカニス:493
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	ナイセリア・ムスカリ:1815583
モラクセラ・ボーボクリー:386891	モラクセラ・オスロエンシス:34062
ナイセリア・ムスカリ:1815583	ヒストフィルス・ソムニ 2336:731
ナイセリアカニス:493	サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349
モラクセラ・オヴィス:29433	モラクセラ・オヴィス:29433
モラクセラ・オスロエンシス:34062	フソバクテリウム・シェードペリオド ンティカム:2663009
カプノサイトファーガ属 H4358:1945658	カプノサイトファーガ・カニモルサ ス Cc5:28188
カプノサイトファーガ属 H2931:1945657	クチバクテリウム・アクネス亜種デ ペンデンス ATCC 11828:1747

【0 1 3 4】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

マラセチアレストリクタ 76775	ウォリネラサクシノゲネス DSM 1740:844
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	カプノサイトファーガ属 H4358:1945658
ナイセリアデンティエ:194197	カプノサイトファーガ属 H2931:1945657
ナイセリア・ワズワーティ:607711	フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211
フソバクテリウム・シュードペリオ ドンティカム:2663009	サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932
ナイセリアシャエがニイ:607712	アロプロボテラ属 E39:2133944
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	ボルフィロモナス・カンジンジバリ ス:36874
ストレプトコッカス・ディスガラク ティア亜種エキシミリス RE378:1334	バルビモナス・ミクラ:33033
ディケロバクターノドサス VCS1703A:870	フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098
カプノサイトファーガ・シノデグ ミ:28189	パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747
ボルフィロモナス・カンジンジバリ ス:36874	ボルフィロモナス・アサカロリチカ DSM 20707:28123
ブレビバクテリウム属 PAMC23299:2762330	マラセチアレストリクタ 76775
セラチア属 LS-1:2485839	レプトトリキア属 oral taxon 212:712357
サルモネラ属 SSDFZ69:2500543	ディケロバクターノドサス VCS1703A:870
シトロバクター属 RHBSTW- 00570:2742655	フソバクテリウム・ヌクレアタム亜種 vincentii ChDC F8:851
イェルシニアペスティスビオバルメ デーエバルリス菌株ハルビン 35:632	ブレボテラフスカ JCM 17724:589436
クレブシエラ属 MPUS7:2697371	ストレプトコッカス・エキイ亜種ズエ ビデミクス MGCS10565:1336
クレブシエラ属 WP4-W18-ESBL- 05:2675713	ラクノアナエロバキュラム・ウメアエ ンセ:617123
バクテロイデス・セルロシリティカ ス:246787	ストレプトコッカス・ディスガラクテ ィア亜種エキシミリス RE378:1334
バクテロイデス・インテスティナリ ス:329854	アシネトバクター・ジョンソニー XBB1:40214
バクテロイデス・カエシムリ ス:1796613	カンピロバクター属 CCUG 57310:2517362

10

20

30

40

【0135】

50

【表 2 - 3】

デスルボビブリオ属 G11:631220	ナイセリアデンティエ:194197
バクテロイデス・キシラニソルペン ス:371601	カンピロバクター・レクトゥス:203
デルマバクター・ジンジュエンシ ス:1667168	フソバクテリウムペリオドンティク ム:860
クルロストリデーオイデスデーピシ ル R20291:1496	ナイセリアシャエガニイ:607712
バクテロイデス・ズーグレオフォル マンズ:28119	カプノサイトファーガ・シノデグ ミ:28189
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	ストレプトコッカス・オラリス亜種テ ィグリヌス:1303
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	サイクロバクター属 PRwf-1:349106
デスルホブルバス・オラリ ス:1986146	プレボテラエノエカ:76123
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	ゲメラ属 oral taxon 928:1785995
	ラウトロピア・ミラビリス:47671
	ストレプトコッカス・ケニス:1329
	アシネトバクターリュオピイ WJ10621:28090
	アエロコッカス・サンギニコラ:119206
	フソバクテリウム・ネクロフォラム亜 種ネクロフォラス:859
	エンテロクロスター・クロストリディ オフォルミス:1531
	フィラファクターアルシス ATCC 35896:143361
	ポルビロモナスクレビオリカニ ス:393921
	エロモナス属 ASNIH1:1636606
	エンテロバクター属 CRENT-193:2051905
	ストレプトミセス属 ICC4:2099584
	シトロバクター属 RHBSTW- 01013:2742677
	バチルス属 FDAARGOS_527:2576356
	ディエツィア属 DQ12-45-1b:912801
	シトロバクター属 RHBSTW- 01044:2742678

10

20

30

40

【0136】

50

【表 2 - 4】

	ストレプトミセス属 S1D4-14:2594461	
	クレブシエラ属 WP4-W18-ESBL-05:2675713	
	セラチア属 JKS000199:1938820	
	シュドモナス属 EGD-AKN5:1524461	
	サルモネラ属 S13:2686305	
	テサラコッカス・ラピディカプトゥス 1427523	10
	キサントモナス・ユーロキサンテア:2259622	
	ザントモナス・ペルフォランス 91-118:442694	
	デスルポビブリオ属 G11:631220	
	アクチノマイセス属 oral taxon 169:712116	
	コリネバクテリウム・ミセトイデス 38302	
	エロモナス属 ASNIH3:1636608	20
	カーディオバクテリウム・ホミニス:2718	
	バクテロイデス・ヘパリノリティクス:28113	
	コマモナスアクアティカ:225991	
	バクテロイデス属 A1C1:2528203	
	アクチノマイセス属 oral taxon 171 菌株 F0337:706438	
	大腸菌 str. サンジ 562	
	ディアフォロバクターポリヒドロキシブチラチボランス:1546149	30
	ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	
	シュードモナス・デニトリフィカンス (nom. rej.):43306	
	カンジダトゥス・ナノシンバクターリチカス:2093824	
	バクテロイデス・フラジリス YCH46:817	
	オットウィア属 oral taxon 894:1658672	40

【 0 1 3 7 】

【表 2 - 5】

	バクテロイデス・セルロシリティカ ス:246787
	コマモナス属 NLF-7-7:2597701
	ステノトロフォモナス・ニトリレデュ センス:83617
	アシドボラックス・カロリネンシス 553814
	バクテロイデスユニボルミス:820
	バクテロイデスカッカエ:47678
	デルフティア・ツルハテンシス:180282
	アリサイクリフィルス・デニトリフィ カンズ K601:179636
	オットウィア・オリゼ:2109914
	ラルストニア・マンニトリリティ カ:105219
	メラミニボラ属 SC2-9:2109913
	ザントモナス・トランスルーセンス pv. アンドウローサ:343
	シュドプロピオニバクテリウムプロピ オニクム F0230a:1750
	バクテロイデス・インデスティナリ ス:329854
	アシドボラックス属 T1:1858609
	デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132
	デルマバクター・ジンジュエンシ ス:1667168
	アシドボラックス属 JS42:232721
	バクテロイデス・カエシムリ ス:1796613
	ディアフォロバクター属 JS3050:2735554
	デスルホブルバス・オラリス:1986146
	バクテロイデス・ズーグレオフォルマ ンス:28119
	アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785
	バクテロイデス・キシラニソルベン ス:371601

10

20

30

40

【0138】

表 3：DM に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。DM に対する合計 53 の予測微生物（表 2 を参照）のうち、約 9.43 % がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス (candidatus)」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0139】

【表 3】

バクテリア	プロテオバクテリア	60%
バクテリア	フソバクテリア	4%
バクテリア	ファーミキューテス	4%
バクテリア	バクテロイデス	21%
バクテリア	スピロヘータ	0%
バクテリア	アクチノバクテリア	6%
バクテリア	カンディダタス	0%
真菌類		6%
ウイルス		0%

10

【0140】

表 4：IBD に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。IBD に対する合計 116 の予測微生物（表 2 を参照）のうち、約 18.1% がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0141】

【表 4】

バクテリア	プロテオバクテリア	53.45%
バクテリア	フソバクテリア	7%
バクテリア	ファーミキューテス	9%
バクテリア	バクテロイデス	18%
バクテリア	スピロヘータ	0%
バクテリア	アクチノバクテリア	9%
バクテリア	カンディダタス	1%
真菌類		3%
ウイルス		0%

30

【0142】

表 5：ストルバイト尿中結晶／結石（SUCS）に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。SUCS に対する合計 94 の予測微生物（表 1 を参照）のうち、約 13.83% がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0143】

40

【表 5】

バクテリア	プロテオバクテリア	52%
バクテリア	フソバクテリア	7%
バクテリア	ファーミキューテス	9%
バクテリア	バクテロイデス	22%
バクテリア	スピロヘータ	0%
バクテリア	アクチノバクテリア	6%
バクテリア	カンディダタス	1%
真菌類		2%
ウイルス		0%

10

【0144】

表 6：特発性膀胱炎（IC）に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。IC に対する合計 94 の予測微生物（表 1 を参照）のうち、約 8.51% がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0145】

20

【表 6】

バクテリア	プロテオバクテリア	61%
バクテリア	フソバクテリア	7%
バクテリア	ファーミキューテス	4%
バクテリア	バクテロイデス	21%
バクテリア	スピロヘータ	0%
バクテリア	アクチノバクテリア	4%
バクテリア	カンディダタス	0%
真菌類		2%
ウイルス		0%

30

【0146】

表 7：シスチン尿中結晶又は結石（CUCS）に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。CUCS に対する合計 90 の予測微生物（表 1 を参照）のうち、約 12.22% がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0147】

40

【表 7】

バクテリア	プロテオバクテリア	49%
バクテリア	フソバクテリア	6%
バクテリア	ファーミキューテス	10%
バクテリア	バクテロイデス	22%
バクテリア	スピロヘータ	8%
バクテリア	アクチノバクテリア	2%
バクテリア	カンディダタス	1%
真菌類		2%
ウイルス		0%

10

【0148】

表 8：慢性腎臓病（CKD）に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。CKD に対する合計 110 の予測微生物（表 1 を参照）のうち、約 14.55 % がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0149】

20

【表 8】

バクテリア	プロテオバクテリア	55%
バクテリア	フソバクテリア	6%
バクテリア	ファーミキューテス	6%
バクテリア	バクテロイデス	20%
バクテリア	スピロヘータ	0%
バクテリア	アクチノバクテリア	8%
バクテリア	カンディダタス	1%
真菌類		3%
ウイルス		1%

30

【0150】

表 9：シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石（UCOCS）に対する予測微生物とこれらの分類学的分類。UCOCS に対する合計 56 の予測微生物（表 1 を参照）のうち、約 5.36 % がグラム陽性バクテリアである。「カンディダタス」は、特性がよく知られているが、まだ培養されていないバクテリアを意味する。

【0151】

40

【表 9】

バクテリア	プロテオバクテリア	63%
バクテリア	フソバクテリア	4%
バクテリア	ファーミキューテス	2%
バクテリア	バクテロイデス	25%
バクテリア	スピロヘータ	0%
バクテリア	アクチノバクテリア	4%
バクテリア	カンディダタス	0%
真菌類		4%

10

【 0 1 5 2 】

表 1 0：真性糖尿病（DM）に対する各予測微生物の相対的存在量の増加又は減少。

【 0 1 5 3 】

20

30

40

50

【表 10-1】

微生物	相対的存在量の増加／減少
ブレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
グラセセラ属 15-184:2030797	減少した
パスツレラ・ダグマティス:754	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
クチバクテリウム・アクネス亜種デペンデンス ATCC 11828:1747	減少した
カブノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
モラクセラ・ボーボクリー:386891	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
モラクセラ・オヴィス:29433	減少した
モラクセラ・オスロエンシス:34062	減少した
カブノサイトファーガ属 H4358:1945658	減少した
カブノサイトファーガ属 H2931:1945657	減少した
マラセチアレストリクタ 76775	減少した
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	減少した
ナイセリアデンティエ:194197	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
フソバクテリウム・シュードペリオドンティカム:2663009	減少した
ナイセリアシャエがニイ:607712	減少した
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
ストレプトコッカス・ディスガラクティア亜種 エクイシミス RE378:1334	減少した
ディケロバクターノドサス VCS1703A:870	減少した
カブノサイトファーガ・シノデグミ:28189	減少した
ボルフィロモナス・カンジンジバリス:36874	減少した

【0154】

10

20

30

40

50

【表 10-2】

ブレバクテリウム属 PAMC23299:2762330	増加した
セラチア属 LS-1:2485839	増加した
サルモネラ属 SSDFZ69:2500543	増加した
シトロバクター属 RHBSTW-00570:2742655	増加した
イエルシニアペスティスビオバルメデーエバル リス菌株ハルビン 35:632	増加した
クレブシエラ属 MPUS7:2697371	増加した
クレブシエラ属 WP4-W18-ESBL-05:2675713	増加した
バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
バクテロイデス・インテスティナリス:329854	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した
デスルポビブリオ属 G11:631220	増加した
バクテロイデス・キシラニソルベンス:371601	増加した
デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
クルロストリデーオイデスデーピシルリ R20291:1496	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマン ス:28119	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した

10

20

【0155】

表 11：炎症性腸疾患（IBD）に対する各予測微生物の相対的存在量の増加又は減少

30

【0156】

40

50

【表 11-1】

微生物	相対的存在量の増加／減少
ブレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
パスツレラ・ダグマティス:754	減少した
グラセセラ属 15-184:2030797	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
モラクセラ・ボーボクリー:386891	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
モラクセラ・オスロエンシス:34062	減少した
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
モラクセラ・オヴィス:29433	減少した
フソバクテリウム・シュードペリオドンティカム:2663009	減少した
カプノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	減少した
クチバクテリウム・アクネス亜種デペンデンス ATCC 11828:1747	減少した
ウォリネラサクシノゲネス DSM 1740:844	減少した
カプノサイトファーガ属 H4358:1945658	減少した
カプノサイトファーガ属 H2931:1945657	減少した
フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
アロプロボテラ属 E39:2133944	減少した
ボルフィロモナス・カンジンジバリス:36874	減少した
パルビモナス・ミクラ:33033	減少した
フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	減少した
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
ボルフィロモナス・アサカロリチカ DSM 20707:28123	減少した

10

20

30

40

【0157】

50

【表 11-2】

マラセチアレストリクタ 76775	減少した
レプトトリキア属 oral taxon 212:712357	減少した
ディケロバクターノドサス VCS1703A:870	減少した
フソバクテリウム・ヌクレアタム亜種 vincentii ChDC F8:851	減少した
プレボテラフスカ JCM 17724:589436	減少した
ストレプトコッカス・エクイ亜種ズエビデミクス MGCS10565:1336	減少した
ラクノアナエロバキュラム・ウメアエンセ:617123	減少した
ストレプトコッカス・ディスガラクティア亜種エキシミリス RE378:1334	減少した
アシネトバクター・ジョンソニー XBB1:40214	減少した
カンピロバクター属 CCUG 57310:2517362	減少した
ナイセリアデンティエ:194197	減少した
カンピロバクター・レクトゥス:203	減少した
フソバクテリウムペリオドンティウム:860	減少した
ナイセリアシャエがニイ:607712	減少した
カブノサイトファーガ・シノデグミ:28189	減少した
ストレプトコッカス・オラリス亜種ティグリヌス:1303	減少した
サイクロバクター属 PRwf-1:349106	減少した
プレボテラエノエカ:76123	減少した
ゲメラ属 oral taxon 928:1785995	減少した
ラウトロピア・ミラビリス:47671	減少した
ストレプトコッカス・ケニス:1329	減少した
アシネトバクターリュオピイ WJ10621:28090	減少した
アエロコッカス・サンギニコラ:119206	減少した
フソバクテリウム・ネクロフォラム亜種ネクロフォラス:859	減少した
エンテロクロスター・クロストリディオフォルミス:1531	減少した
フィラファクターアルシス ATCC 35896:143361	減少した
ボルビロモナスクレビオリカニス:393921	減少した
エロモナス属 ASNIH1:1636606	減少した
エンテロバクター属 CRENT-193:2051905	増加した
ストレプトミセス属 ICC4:2099584	増加した
シトロバクター属 RHBSTW-01013:2742677	増加した
バチルス属 FDAARGOS_527:2576356	増加した
ディエツィア属 DQ12-45-1b:912801	増加した
シトロバクター属 RHBSTW-01044:2742678	増加した
ストレプトミセス属 S1D4-14:2594461	増加した
クレブシエラ属 WP4-W18-ESBL-05:2675713	増加した
セラチア属 JKS000199:1938820	増加した
シュドモナス属 EGD-AKN5:1524461	増加した

10

20

30

40

【0158】

50

【表 11-3】

サルモネラ属 S13:2686305	増加した
テサラコッカス・ラビディカプトゥス 1427523	増加した
キサントモナス・ユーロキサントエア:2259622	増加した
ザントモナス・ペルフォランス 91-118:442694	増加した
デスルボビブリオ属 G11:631220	増加した
アクチノマイセス属 oral taxon 169:712116	増加した
コリネバクテリウム・ミセトイデス 38302	増加した
エロモナス属 ASNIH3:1636608	増加した
カーディオバクテリウム・ホミニス:2718	増加した
バクテロイデス・ヘパリノリテイクス:28113	増加した
コマモナスアクアティカ:225991	増加した
バクテロイデス属 A1C1:2528203	増加した
アクチノマイセス属 oral taxon 171 菌株 F0337:706438	増加した
大腸菌 str. サンジ 562	増加した
ディアフォロバクターポリヒドロキシブチラチボランス:1546149	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した
シュードモナス・デニトリフィカンス (nom. rej.) :43306	増加した
カンジダトウス・ナノシンバクターリチカス:2093824	増加した
バクテロイデス・フラジリス YCH46:817	増加した
オットウィア属 oral taxon 894:1658672	増加した
バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
コマモナス属 NLF-7-7:2597701	増加した
ステノトロフォモナス・ニトリレデュセンス:83617	増加した
アシドボラックス・カロリネンシス 553814	増加した
バクテロイデスユニボルミス:820	増加した
バクテロイデスカッカエ:47678	増加した
デルフティア・ツルハテンシス:180282	増加した
アリサイクリフィルス・デニトリフィカンス K601:179636	増加した
オットウィア・オリゼ:2109914	増加した
ラルストニア・マンニトリリティカ:105219	増加した
メラミニボラ属 SC2-9:2109913	増加した
ザントモナス・トランスルーセンス pv. アンドウローサ:343	増加した
シュドプロピオニバクテリウムプロピオニクム F0230a:1750	増加した
バクテロイデス・インテスティナリス:329854	増加した
アシドボラックス属 T1:1858609	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した

10

20

30

40

【0159】

50

【表 1 1 - 4】

デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
アシドボラックス属 JS42:232721	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した
ディアフォロバクター属 JS3050:2735554	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマンズ:28119	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
バクテロイデス・キシラニソルベンス:371601	増加した

10

【0 1 6 0】

表 1 2：慢性腎臓病（CKD）に対する各予測微生物の相対的存在量の増加又は減少。

【0 1 6 1】

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

微生物	相対的存在量の増加／減少
プレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
グラセセラ属 15-184:2030797	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
パスツレラ・ダグマティス:754	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
モラクセラ・ポーボクリー:386891	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
カプノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	減少した
カプノサイトファーガ属 H4358:1945658	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
モラクセラ・オスロエンシス:34062	減少した
モラクセラ・オヴィス:29433	減少した
カプノサイトファーガ属 H2931:1945657	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
ラウトロピア・ミラビリス:47671	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
リゾバクターオキュルリ:2698682	減少した
ナイセリアデンティエ:194197	減少した
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	減少した
ディケロバクターノドサス VCS1703A:870	減少した
ウォリネラサクシノゲネス DSM 1740:844	減少した
ナイセリアシャエがニイ:607712	減少した
プソバクテリウムペリオドンティクム:860	減少した
フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	減少した
フソバクテリウム・シュードペリオドンティカム:2663009	減少した
ポルフィロモナス・アサカロリチカ DSM 20707:28123	減少した

10

20

30

40

【0 1 6 2】

50

【表 1 2 - 2】

フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	減少した
ストレプトコッカス・ディスガラクティア亜種エ クシミリリス RE378:1334	減少した
フソバクテリウム・ヌクレアタム亜種 vincentii ChDC F8:851	減少した
コリネバクテリウム・ムステラエ 571915	減少した
カブノサイトファーガ・シノデグミ:28189	減少した
マラセチアレストリクタ 76775	減少した
サイクロバクター属 PRwf-1:349106	減少した
サルモネラ・エンテリカ亜種サラマセロバル 57:z29:z42:28901	減少した
アシネトバクター・ジョンソニー XBB1:40214	減少した
パルビモナス・ミクラ:33033	減少した
アロプロボテラ属 E39:2133944	減少した
ポルフィロモナス・カンジンジバリス:36874	減少した
サイクロバクター属 P11G5:1699624	減少した
ラクノアナエロバキュラム・ウメアエン セ:617123	減少した
エンテロクロスター・クロストリディオフォルミ ス:1531	減少した
レプトトリキア属 oral taxon 212:712357	減少した
アエロコッカス・サンギニコラ:119206	減少した
アシネトバクターリュオピイ WJ10621:28090	減少した
ストレプトコッカス・ケニス:1329	減少した
サイクロバクター属 YP14:2203895	減少した
セラチアファージモアブバイト:2587814	増加した
ザントモナス属 gxlpl6:2776703	増加した
ブドウ球菌ピシフェルメンタンス:70258	増加した
ストレプトミセス属 PVA_94-07:1225337	増加した
エンテロバクター属 RHBSTW-00593:2742656	増加した
メチリビウム属 T29-B:1437443	増加した
シトロバクター属 RHBSTW-00599:2742657	増加した
エロモナス属 ASNIH7:1920107	増加した
シュドモナス属 ADPE:2774873	増加した
シトロバクター属 RHBSTW-00570:2742655	増加した
サルモネラ属 SSDFZ69:2500543	増加した
クレブシエラ属 MPUS7:2697371	増加した
セラチア属 JKS000199:1938820	増加した
クレブシエラ属 WP4-W18-ESBL-05:2675713	増加した
シュドモナス属 WCS374:1495331	増加した
カンピロバクター属 CFSAN093260:2572085	増加した
シュドモナス属 J380:2605424	増加した
デサラコッカス・ラビディカプトゥス 1427523	増加した
セラチア属 LS-1:2485839	増加した

【0 1 6 3】

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

キサントモナス・ユーロキサンテア:2259622	増加した
バクテロイデス属 HF-162:2785531	増加した
コリネバクテリウムサングイニス:2594913	増加した
バクテロイデス属 A1C1:2528203	増加した
アルコバクターテリウス LMG 24486:544718	増加した
プレボテラオリス:28135	増加した
カンジダトウス・ナノシンバクターリチカス:2093824	増加した
コマモナス属 NLF-7-7:2597701	増加した
オットウィア・オリゼ:2109914	増加した
アクチノマイセス属 oral taxon 171 菌株 F0337:706438	増加した
コリネバクテリウム・ミセトイデス 38302	増加した
ディアフォロバクターポリヒドロキシブチラチボランス:1546149	増加した
ディアフォロバクター属 JS3050:2735554	増加した
[アルコバクター] ボルシヌス:1935204	増加した
プレボテラ・デンティコラ F0289:28129	増加した
タンネレラ・レンギョウ KS16:28112	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
アシドボラックス属 T1:1858609	増加した
デスルボビブリオ属 G11:631220	増加した
バクテロイデス・フラジリス YCH46:817	増加した
アクチノマイセス属 oral taxon 169:712116	増加した
アシドボラックス・カロリネンシス 553814	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した
アシドボラックス属 JS42:232721	増加した
バクテロイデス・ヘパリノリティクス:28113	増加した
デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
シュドプロピオニバクテリウムプロピオニクム F0230a:1750	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した
バクテロイデスユニボルミス:820	増加した
バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
バクテロイデスカッカエ:47678	増加した
バクテロイデス・インテスティナリス:329854	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマンズ:28119	増加した
バクテロイデス・キシラニソルペンズ:371601	増加した

10

20

30

40

【0 1 6 4】

表 1 3 : ストルバイト尿中結晶／結石 (SUCS) に対する各予測微生物の相対的存在量の増加又は減少。

【0 1 6 5】

50

【表 13-1】

微生物	相対的存在量の増加／減少
プレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
グラセセラ属 15-184:2030797	減少した
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
パスツレラ・ダグマティス:754	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
モラクセラ・ボーボクリー:386891	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
モラクセラ・オスロエンシス:34062	減少した
モラクセラ・オヴィス:29433	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	減少した
シュドモナス属 TKP:1415630	減少した
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
カプノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	減少した
クチバクテリウム・アクネス亜種デペンデンス ATCC 11828:1747	減少した
アロプロボテラ属 E39:2133944	減少した
フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	減少した
フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	減少した
ナイセリアデンティエ:194197	減少した
フソバクテリウム・シュードベリオドンティカム:2663009	減少した
アクチノマイセスイスラエルリイ:1659	減少した
フソバクテリウム・ヌクレアタム亜種 vincentii ChDC F8:851	減少した
カプノサイトファーガ属 H2931:1945657	減少した
カプノサイトファーガ属 H4358:1945658	減少した

【0166】

10

20

30

40

50

【表 13-2】

サイクロバクター属 PRwf-1:349106	減少した
ブソバクテリアムペリオドンティクム:860	減少した
サルモネラ・エンテリカ亜種サラマセロバル 57:z29:z42:28901	減少した
ウォリネラサクシノグネス DSM 1740:844	減少した
アシネトバクター・ジョンソニー XBB1:40214	減少した
ポルフィロモナス・カンジンジバリス:36874	減少した
レプトトリキア属 oral taxon 212:712357	減少した
ポルフィロモナス・アサカロリチカ DSM 20707:28123	減少した
ディケロバクターノドサス VCS1703A:870	減少した
パルビモナス・ミクラ:33033	減少した
プレボテラフスカ JCM 17724:589436	減少した
ストレプトコッカス・デイスガラクティア亜種エ クィシミリス RE378:1334	減少した
ストレプトコッカス・エクイ亜種ズエピデミクス MGCS10565:1336	減少した
プレボテラエノエカ:76123	減少した
アクチノマイセスオリス:544580	減少した
ストレプトコッカス・ケニス:1329	減少した
カンピロバクター属 CCUG 57310:2517362	減少した
ストレプトコッカス・オラリス亜種ティグリヌ ス:1303	減少した
ラクノアナエロバキュラム・ウメアエンセ:617123	減少した
炭疽菌 str. ポリ्यूム:1392	減少した
バチルス属 FDAARGOS_527:2576356	増加した
ストレプトミセス属 S1D4-14:2594461	増加した
エシェリキア属 SCLE84:2725997	増加した
アルコバクターテリウス LMG 24486:544718	増加した
カプノサイトファーガストマティス:1848904	増加した
ステノトロフォモナス・ニトリレデュセン ス:83617	増加した
デルフティア・ツルハテンシス:180282	増加した
カンジダトウス・ナノシンバクターリチカ ス:2093824	増加した
タンネレラ・レンギョウ KS16:28112	増加した
バクテロイデスユニボルミス:820	増加した
コマモナス属 NLF-7-7:2597701	増加した
[アルコバクター] ボルシヌス:1935204	増加した
バクテロイデス属 A1C1:2528203	増加した
アリサイクリフィルス・デニトリフィカンス K601:179636	増加した
カーディオバクテリアム・ホミニス:2718	増加した
バクテロイデス・フラジリス YCH46:817	増加した
アシドボラックス・カロリネンシス 553814	増加した

10

20

30

40

【0167】

50

【表 1 3 - 3】

シュドプロピオニバクテリウムプロピオニクム F0230a:1750	増加した
エロモナス属 ASNIH3:1636608	増加した
オットウィア属 oral taxon 894:1658672	増加した
アシドボラックス属 T1:1858609	増加した
バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
ザントモナス・トランスルーセンス pv. アンドウ ローサ:343	増加した
オットウィア・オリゼ:2109914	増加した
メラミニボラ属 SC2-9:2109913	増加した
ラルストニア・マンニトリリティカ:105219	増加した
バクテロイデス・インテスティナリス:329854	増加した
バクテロイデス・ヘパリノリティクス:28113	増加した
バクテロイデスカッカエ:47678	増加した
デスルポビブリオ属 G11:631220	増加した
デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
アシドボラックス属 JS42:232721	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した
バクテロイデス・キシラニソルベンス:371601	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した
ディアフォロバクター属 JS3050:2735554	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマンズ:28119	増加した

10

20

30

【0 1 6 8】

表 1 4：シュウ酸カルシウム尿中結晶又は結石（UCOCs）に対する各予測微生物の相対的存在量の増加又は減少。

【0 1 6 9】

40

50

【表 1 4 - 1】

微生物	相対的存在量の増加／減少
パストレラ・ダグマティス:754	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
ブレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
グラセラ属 15-184:2030797	減少した
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
モラクセラ・ボーボクリー:386891	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
シュドモナス属 TKP:1415630	減少した
モラクセラ・オスロエンシス:34062	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
モラクセラ・オヴィス:29433	減少した
アロプロボテラ属 E39:2133944	減少した
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	減少した
パストレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
サイクロバクター属 PRwf-1:349106	減少した
フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	減少した
ナイセリアデンティエ:194197	減少した
アシネトバクター・ジョンソニー XBB1:40214	減少した
カプノサイトファーガ属 H2931:1945657	減少した
パルビモナス・ミクラ:33033	減少した
カプノサイトファーガ属 H4358:1945658	減少した
カンピロバクター属 CCUG 57310:2517362	減少した
ポルフィロモナス・カンジンジバリス:36874	減少した
ポルフィロモナス・アサカロリチカ DSM 20707:28123	減少した
ザントモナス・ペルフォランス 91-118:442694	増加した
デスルポビブリオ属 G11:631220	増加した

10

20

30

40

【0 1 7 0】

50

【表 1 4 - 2】

ザントモナス・トランスルーセンス pv. アン ドローサ:343	増加した
[アルコバクター] ポルシヌス:1935204	増加した
オットウィア属 oral taxon 894:1658672	増加した
バクテロイデス・インテステイナリス:329854	増加した
バクテロイデス・ヘパリノリティクス:28113	増加した
バクテロイデスカッカエ:47678	増加した
バクテロイデスユニボルミス:820	増加した
シュドプロピオニバクテリウムプロピオニク ム F0230a:1750	増加した
バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
オットウィア・オリゼ:2109914	増加した
ディアフォロバクターポリヒドロキシブチラ チボランス:1546149	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
ラルストニア・マンニトリリティカ:105219	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した
バクテロイデス・キシラニソルベンス:371601	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマン ス:28119	増加した

10

20

30

【0 1 7 1】

表 1 5 : シスチン尿中結晶又は結石 (C U C S) に対する各予測微生物の相対的存在量
の増加又は減少。

【0 1 7 2】

40

50

【表 15 - 1】

CUCS	相対的存在量の増 加／減少
ブレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
ストレプトバチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
グラセセラ属 15-184:2030797	減少した
パスツレラ・ダグマティス:754	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
シュドモナス属 TKP:1415630	減少した
フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
モラクセラ・ボーボクリー:386891	減少した
フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
カブノサイトファーガ・カニモルサス Ce5:28188	減少した
フソバクテリウム・シュードペリオドンティカ ム:2663009	減少した
炭疽菌 str. ポリ्यूム:1392	減少した
カンピロバクター属 CFSAN093226:2572065	減少した
ビブリオ属 THAF191d:2661922	減少した
セラチア属 JKS000199:1938820	減少した
セラチア属 LS-1:2485839	減少した
バクテリア:スピロヘータ:トレポネマパリダム亜種ペル テヌ菌株サモア D:160	増加した
カブノサイトファーガストマティス:1848904	増加した
フソバクテリウム・ネクロフォラム亜種ネクロフォラ ス:859	増加した
ボルピロモナスクレビオリカニス:393921	増加した
ベルグイエラ・カーディウム:1585976	増加した
ストレプトコッカス・シュードボルシヌス:361101	増加した
カンピロバクター属 CCUG 57310:2517362	増加した

10

20

30

40

【0173】

50

【表 15-2】

ブレボテラインターメディア ATCC 25611 = DSM 20706:28131	増加した
ブレボテラオリス:28135	増加した
クリセオバクテリウム・ガリナルム:1324352	増加した
カーディオバクテリウム・ホミニス:2718	増加した
フィラファクターアルシス ATCC 35896:143361	増加した
ゲメラ属 oral taxon 928:1785995	増加した
シュドプロピオニバクテリウムプロピオニクム F0230a:1750	増加した
アエロコッカス・サンギニコラ:119206	増加した
エロモナス・サルモニシダ亜種スミシア:645	増加した
ストレプトコッカス・アンギノーサス亜種 whileyi MAS624:1328	増加した
カンピロバクター・ショーエ:204	増加した
ゲメラ・モルビローラム:29391	増加した
ストレプトコッカス・イントメデーウス JTH08:1338	増加した
フラボニフラクタープルウティ:292800	増加した
[アルコバクター] ポルシヌス:1935204	増加した
コマモナスアクアティカ:225991	増加した
ザントモナス・トランスルーセンズ pv. アンドウローサ:343	増加した
ブレボテラ・デンティコラ F0289:28129	増加した
ディアフォロバクターポリヒドロキシブチラチボラン ス:1546149	増加した
ブレボテラ・デンタルリス DSM 3688:52227	増加した
タンネレラ・レンギョウ KS16:28112	増加した
デスルボビブリオ属 G11:631220	増加した
アシドボラックス・カロリネンシス 553814	増加した
オットウィア属 oral taxon 894:1658672	増加した
アシドボラックス属 T1:1858609	増加した
アリサイクリフィルス・デニトリフィカンス K601:179636	増加した
デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
バクテリア:スピロヘータ:トレボネーマ pedis 菌株 T A4:409322	増加した
カンピロバクター・レクトゥス:203	増加した
バクテロイデスユニボルミス:820	増加した
カンジダトゥス・ナノシンバクターリチカス:2093824	増加した
バクテロイデス・インテスティナリス:329854	増加した
バクテリア:スピロヘータ:トレボネーマ属 OMZ 838:1539298	増加した
バクテリア:スピロヘータ:トレボネーマ属 OMZ 804:120683	増加した
メラミニボラ属 SC2-9:2109913	増加した
オットウィア・オリゼ:2109914	増加した

10

20

30

40

【0174】

50

【表 15 - 3】

バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
バクテリア:スピロヘータ:トレポネーマ・ファージェデニス:162	増加した
カンピロバクター属 RM16192:1660080	増加した
バクテリア:スピロヘータ:トレポネマプティドム:221027	増加した
アシドボラックス属 JS42:232721	増加した
ラルストニア・マンニトリリティカ:105219	増加した
バクテリア:スピロヘータトレポネーマ・デンティコラ OTK:158	増加した
バクテロイデスカッカエ:47678	増加した
バクテロイデス・ヘパリノリティクス:28113	増加した
バクテロイデス・フラジリス YCH46:817	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した
バクテロイデス・キシラニソルベンス:371601	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
ディアフォロバクター属 JS3050:2735554	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマンズ:28119	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した

10

20

【0175】

表 16：特発性膀胱炎（IC）に対する各予測微生物の相対的存在量の増加又は減少。

【0176】

30

40

50

【表 16-1】

微生物	相対的存在量の増加／減少
ブレデリックセニアカニコラ:123824	減少した
ストレプトパチルス・モニリホルミス DSM 12112:34105	減少した
アビバクテリウム・パラガリナルム:728	減少した
パスツレラ・ダグマティス:754	減少した
ヘモフィルス・ヘモリティカス:726	減少した
グラセラ属 15-184:2030797	減少した
ナイセリア・ズーデグマチス:326523	減少した
コンキホルミビウス・スティダエ:153493	減少した
モラクセラ・クニクリ:34061	減少した
モラクセラ・カタラーリス BBH18:480	減少した
モラクセラ・ボーボクリー:386891	減少した
ヒストフィルス・ソムニ 2336:731	減少した
フソバクテリウム・シュードペリオドンティカム:2663009	減少した
モラクセラ・オヴィス:29433	減少した
ナイセリア・ウィーベリ:28091	減少した
ナイセリア・アニマルリス 326522	減少した
サッカロミセス・ユーバヤヌス 1080349	減少した
モラクセラ・オスロエンシス:34062	減少した
サッカロマイセス・セレビシエ S288C:4932	減少した
フソバクテリウム・ファスキー ChDC F300:1583098	減少した
フソバクテリウム属 oral taxon 203:671211	減少した
ナイセリア・ワズワーティ:607711	減少した
フソバクテリウム・ヌクレアタム亜種 vincentii ChDC F8:851	減少した
フソバクテリウムペリオドンティカム:860	減少した
ナイセリア・ムスカリ:1815583	減少した
カプノサイトファーガ・カニモルサス Cc5:28188	減少した
パスツレラ・ムルトシダ亜種 septica:747	減少した
クチバクテリウム・アクネス亜種デペンデンス ATCC 11828:1747	減少した
ポルフィロモナス・カンジンジバリス:36874	減少した
カプノサイトファーガ属 H4358:1945658	減少した
カプノサイトファーガ属 H2931:1945657	減少した
ナイセリアカニス:493	減少した
パルビモナス・ミクラ:33033	減少した
アロプロボテラ属 E39:2133944	減少した

【0177】

10

20

30

40

50

【表 16-2】

ストレプトコッカス・エクイ亜種ズエピデミクス MGCS10565:1336	減少した
レプトトリキア属 oral taxon 212:712357	減少した
ストレプトコッカス・ケニス:1329	減少した
ボルフィロモナス・アサカロリチカ DSM 20707:28123	減少した
ストレプトコッカス・ディスガラクティア亜種エ クィシミリス RE378:1334	減少した
カプノサイトファーガ・シノデグミ:28189	減少した
ザントモナス属 gxp16:2776703	増加した
サルモネラ属 S13:2686305	増加した
シトロバクター属 RHB36-C18:2742627	増加した
シトロバクター属 RHBSTW-01044:2742678	増加した
サルモネラ属 SSDFZ54:2500542	増加した
[プレビバクテリウム] flavum ZL-1:92706	増加した
シュドモナス属 WCS374:1495331	増加した
シュドモナス属 J380:2605424	増加した
ザントモナス・ペルフォランス 91-118:442694	増加した
アルコバクターテリウス LMG 24486:544718	増加した
キサントモナス・ユーロキサンテア:2259622	増加した
シゲルだとソンネイ:624	増加した
タンネレラ・レンギョウ KS16:28112	増加した
大腸菌 str. サンジ 562	増加した
デスルボビブリオ属 G11:631220	増加した
バクテロイデス属 A1C1:2528203	増加した
プレボテラ・デンティコラ F0289:28129	増加した
エロモナス・サルモニシダ亜種スミシア:645	増加した
バクテロイデス・セルロシリティカス:246787	増加した
[アルコバクター] ボルシヌス:1935204	増加した
コマモナスアクアティカ:225991	増加した
ディアフォロバクターポリヒドロキシブチラチボ ランス:1546149	増加した
シュドプロピオニバクテリウムプロピオニクム F0230a:1750	増加した
バクテロイデス・インテスティナリス:329854	増加した
バクテロイデスユニボルミス:820	増加した
コマモナス属 NLF-7-7:2597701	増加した
バクテロイデス・フラジリス YCH46:817	増加した
バクテロイデスカッカエ:47678	増加した
デルフティア・ツルハテンシス:180282	増加した
オットウィア属 oral taxon 894:1658672	増加した
カーディオバクテリウム・ホミニス:2718	増加した
ステノトロフォモナス・ニトリレデュセン ス:83617	増加した
バクテロイデス・ヘパリノリティクス:28113	増加した

10

20

30

40

【0178】

50

【表 16-3】

リゾバクターオキュルリ:2698682	増加した
アシドボラックス・カロリネンシス 553814	増加した
アシドボラックス属 T1:1858609	増加した
ザントモナス・トランスルーセンス pv. アンドウローサ:343	増加した
メラミニボラ属 SC2-9:2109913	増加した
エロモナス属 ASNIH3:1636608	増加した
ステノトロフォモナスアシダミニフィラ:128780	増加した
オットウィア・オリゼ:2109914	増加した
デルマバクター・ジンジュエンシス:1667168	増加した
ポルフィロモナス・ジンジバリス W83:837	増加した
デスルホミクロビウムオーラル DSM 12838:132132	増加した
アリサイクリフィルス・デニトリフィカンス K601:179636	増加した
バクテロイデス・カエシムリス:1796613	増加した
ラルストニア・マンニトリリティカ:105219	増加した
デスルホブルバス・オラリス:1986146	増加した
バクテロイデス・キシラニソルベンス:371601	増加した
シュードモナス・デニトリフィカンス (nom. rej.) :43306	増加した
アシドボラックス・エブレウス TPSY:721785	増加した
バクテロイデス・ズーグレオフォルマンシス:28119	増加した
アシドボラックス属 JS42:232721	増加した
ディアフォロバクター属 JS3050:2735554	増加した

10

20

30

40

50

【0179】

【結論】

前述した詳細な説明は例示的な特定の実施形態を言及したが、本発明は、その概念又は本質的な特徴から逸脱することなく他の特定の形態で実現することができる。したがって、記述された実施形態は、あらゆる点において例示的なことのみ考慮されるべきであり、制限的なものではない。例えば、本明細書に記述及び／又は例示された本発明の特徴に対する様々な置換、変更、及び／又は変形と、本明細書に記述及び／又は例示された原理の追加の応用は、関連技術分野の熟練者及び本発明を所有する者に生じ得るものであり、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の概念及び範囲から逸脱することなく、前記記述及び／又は例示された実施形態に対して行われることができる。このような置換、変更及び／又は変形は、本開示内容の範囲内であると考慮される。

【0180】

したがって、本発明の範囲は、前述した詳細な説明ではなく、添付の特許請求の範囲によって示される。特許請求の範囲に言及された限定事項は、前述した詳細な説明に記述された特定の実施例に限定されるものではなく、該当特許請求の範囲に使用された言語に基づいて広く解釈されるべきであり、このような実施例は排他的ではなく完全ではないものとして解釈されるべきである。特許請求の範囲と均等の意味及び範囲内にある全ての変更は、その範囲内に含まれるであろう。

【0181】

また、特定の実施形態の様々な特徴が本発明の他の実施形態と両立可能であり、組み合わせられる、含まれる、及び／又は統合されることも理解できるであろう。例えば、本発

明の特定の実施形態によるシステム、方法及び／又は製品は、本明細書に開示及び／又は記述された他の実施形態に記述された特徴を含む、統合する、又は異なるように構成することができる。したがって、本発明の特定の実施形態に関する具体的な特徴の開示は、該当特定の実施形態に対する前記特徴の応用又は含むことを制限するものと解釈されるべきではない。

【0182】

さらに、ある特徴が特定の実施形態において必要であると説明されていない限り、様々な実施形態において記述された特徴は任意なものであってもよく、本発明の他の実施形態に含まれていなくてもよい。さらに、ある特徴がその組み合わせにおいて他の特徴を必要であると説明されていない限り、本明細書の任意の特徴は、本明細書に開示された同じ又は異なる実施形態の任意の他の特徴と組み合わせることもできる。特定の実施形態では該当特徴が任意であり得るが、このような実施形態に該当特徴が含まれる場合、これらは本発明に記述されたような特定の構成を有することが必要であることも分かるであろう。

【0183】

同様に、本明細書に記述及び／又は特許請求の範囲に言及された任意の方法又は工程で引用された任意のステップは、任意の適切な順序で実行することができ、（明示的又は暗黙的に）特に明示されていない限り、必ずしも記述及び／又は言及された順序に限定されるものではない。しかし、このようなステップは、本発明の特定の実施形態では、特定の順序又は任意の適切な順序で実行することが要求される可能性もある。

【0184】

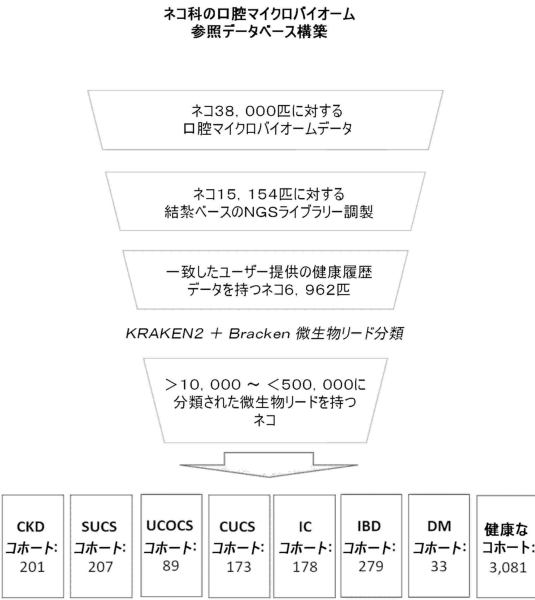
さらに、例示的な実施形態の態様を曖昧にすることを避けるために、例示的なシステム、方法、製品などの様々な周知の態様は、本明細書に特に詳細に記述しない。しかし、そのような態様も本明細書では考慮される。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

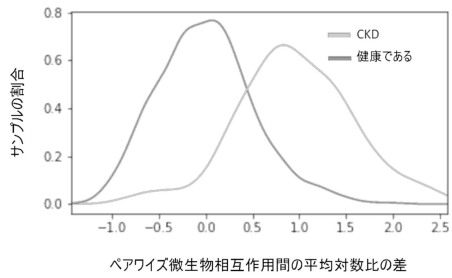
20

30

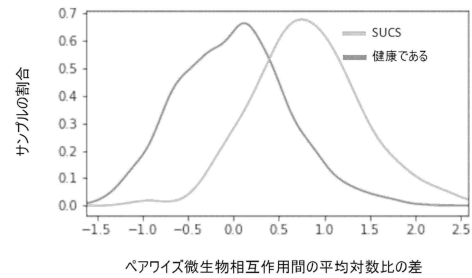
40

50

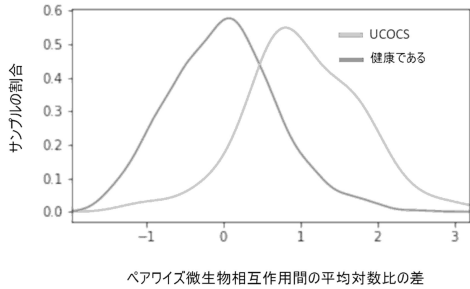
【図 2 A】



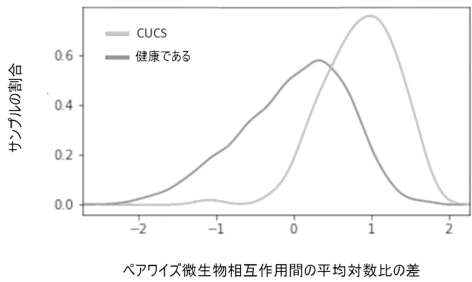
【図 2 B】



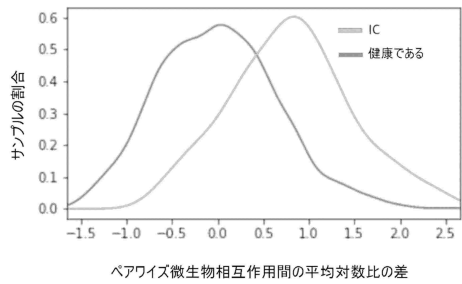
【図 2 C】



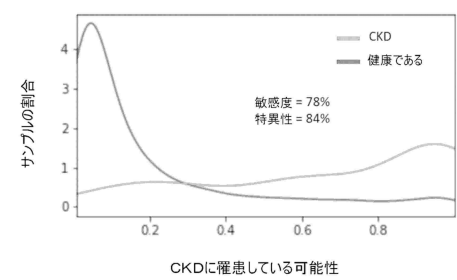
【図 2 D】



【図 2 E】



【図 3 A】



敏感度 = 中リスク又は高リスクに分類された既知の陽性サンプルの割合
特異性 = 低リスクに分類された既知の陰性サンプルの割合

10

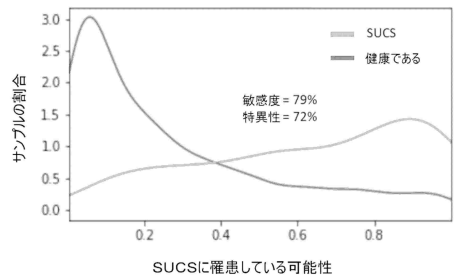
20

30

40

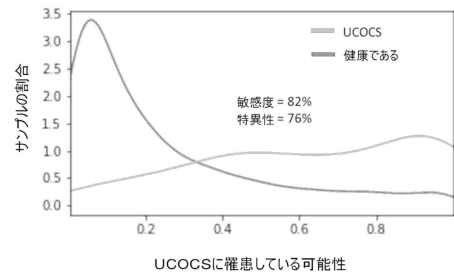
50

【図 3 B】



感 度 = 中リスク又は高リスクに分類された既知の陽性サンプルの割合
特 異 性 = 低リスクに分類された既知の陰性サンプルの割合

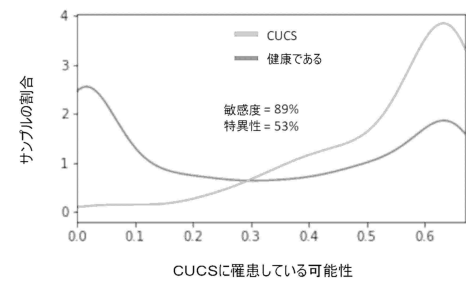
【図 3 C】



感 度 = 中リスク又は高リスクに分類された既知の陽性サンプルの割合
特 異 性 = 低リスクに分類された既知の陰性サンプルの割合

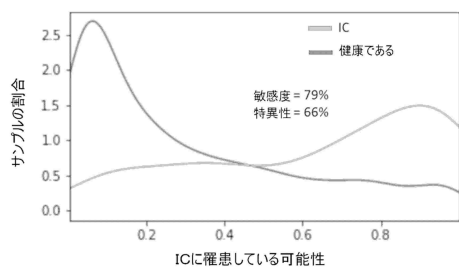
10

【図 3 D】



感 度 = 中リスク又は高リスクに分類された既知の陽性サンプルの割合
特 異 性 = 低リスクに分類された既知の陰性サンプルの割合

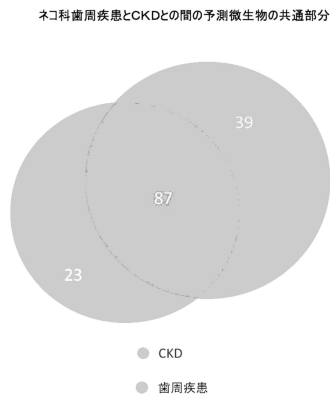
【図 3 E】



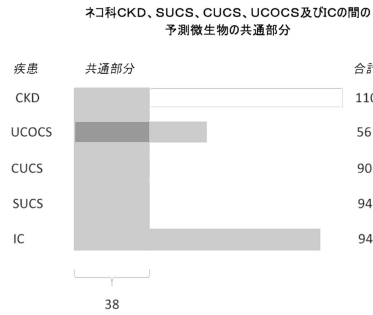
感 度 = 中リスク又は高リスクに分類された既知の陽性サンプルの割合
特 異 性 = 低リスクに分類された既知の陰性サンプルの割合

20

【図 4 A】



【図 4 B】

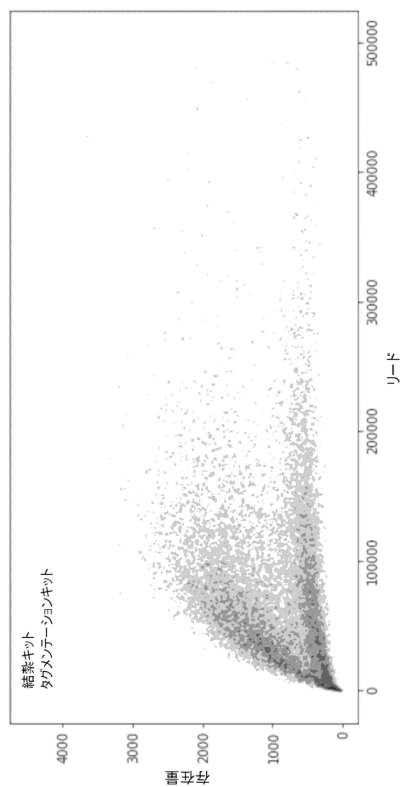


30

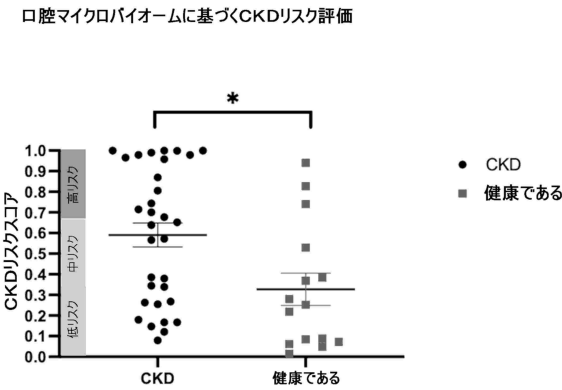
40

50

【図 5】



【図 6】



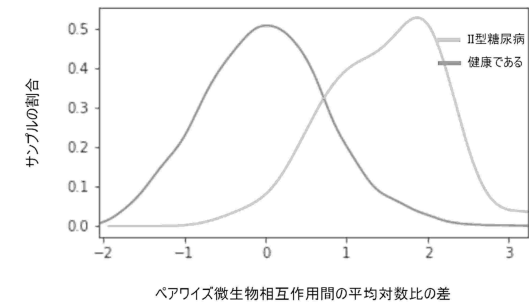
【図 7】

ネコ	口腔サンプル収集時のCKD段階	口腔マイクロバイームに基づくCKDリスク評価
匿名のネコ #1	2	0.99
匿名のネコ #2	1	0.056
匿名のネコ #3	1	0.19
匿名のネコ #4	2	0.65
匿名のネコ #5	1	0.27

リスク評価範囲

高リスク 0.66 – 1
中リスク 0.33 – 0.66
低リスク 0 – 0.33

【図 8 A】



10

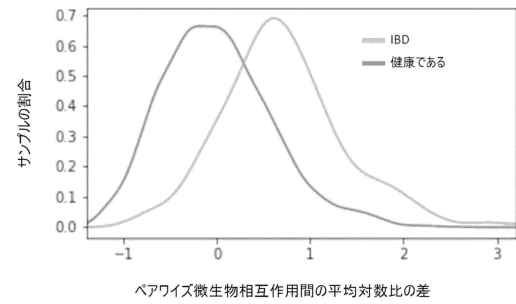
20

30

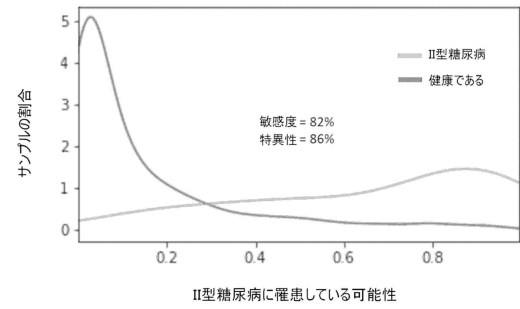
40

50

【図 8 B】

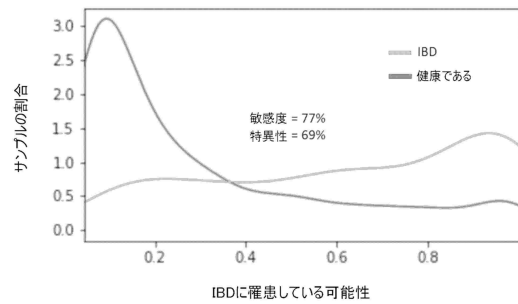


【図 9 A】



10

【図 9 B】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/73735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. C12Q 1/04, A61B 10/00, G16H 50/20, G06N 5/02 (2022.01)

ADD. A61B 5/20, A61B 10/0045, C12Q 1/6888, G16H 70/60 (2022.01)

CPC - INV. C12Q 1/04, A61B 10/0051, G16H 50/20, G06N 5/02

ADD. A61B 5/20, A61B 2503/40, C12Q 2545/113, G16H 70/60, G01N 2001/1031

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	BASEPAWS "Velocity's Health Dental Health Report." 16 January 2021 (16.01.2021) [Retrieved on 2022-11-02]. Retrieved from the Internet: <https://cdn.shopify.com/s/files/1/0087/3798/0475/files/Basepaws_Feline_Dental_Health_Report_1.pdf>, see entire document, especially pg 2, col 1, para 2-4; pg 2, col 2, para 1-4; pg 4, para 2-5; pg 5, para 1-3; pg 6, para 1-3; pg 7, para 1-3; pg 8, col 2, para 3; pg 10, para 1-3	1-4, 7-11, 24-27, 30-34 5-6, 28-29
Y	US 2019/0204317 A1 (CLEAR LABS INC.) 04 July 2019 (04.07.2019), para [0002], [0005], [0037], [0064], [0140]-[0141]	5-6, 28-29
A	WO 2021/113542 A1 (ANIMAL MICROBIOME ANALYTICS, INC. (D/B/A ANIMALBIOMÉ)) 10 June 2021 (10.06.2021), pg 2, ln 3 to pg 49, ln 23	1-11, 24-34
A	WO 2020/160555 A1 (MARS, INCORPORATED) 06 August 2020 (06.08.2020), pg 2, ln 20 to pg 43, ln 11	1-11, 24-34
A	US 2018/0030516 A1 (ALERE INC.) 01 February 2018 (01.02.2018), para [0004]-[0102]	1-11, 24-34
X, E	WO 2022/226526 A1 (BASEPAWS) 27 October 2022 (27.10.2022), para [0007]-[0132], Claims 1-20	1-11, 24-34

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

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 November 2022

Date of mailing of the international search report

NOV 30 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/73735

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-11, 24-34, drawn to methods for screening for, detecting, and/or preventing renal/urinary disease in cats.

Group II: Claims 12-19, 35-42, drawn to systems configured to indicate or predict renal/urinary disease in cats.

Group III: Claims 20-23, 43-44, drawn to methods for predicting the development of a renal/urinary disease in a cat and methods for treating a renal/urinary, inflammatory or endocrine disease in a cat.

– Please See Supplemental Box –

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.: 1-11, 24-34

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/73735

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

The inventions listed as Groups I, II, and III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Groups II and III do not require a method comprising the specific steps of categorizing the cat as developing the one or more renal/urinary diseases when the risk score meets or exceeds a predetermined threshold and, optionally, prescribing a therapeutic treatment protocol suitable for treating, mitigating, or preventing the development, advancement, or recurrence of the one or more renal/urinary diseases when the risk score meets or exceeds a predetermined threshold, as required by Group I.

Groups I and III do not require a system comprising the specific components of diagnose the cat as "developing" the one or more renal/urinary diseases when the risk score meets or exceeds a predetermined threshold, prescribe a therapeutic treatment protocol suitable for treating or preventing the one or more renal/urinary diseases when the risk score meets or exceeds the predetermined threshold, generate a report indicating (i) the risk score, (ii) an indication of developing the one or more renal/urinary diseases when the risk score meets or exceeds the predetermined threshold, (iii) a timing recommendation, (iv) optionally, one or more at home practices to improve renal/urinary health, (v) optionally, one or more diagnostic steps to diagnose the one or more renal/urinary diseases when the risk score meets or exceeds the predetermined threshold, and (vi) a prescription for the therapeutic treatment protocol, and/or communicate the generated report electronically to an owner of the cat and/or their veterinarian; administering a therapeutic treatment to the cat, wherein the therapeutic treatment is sufficient to treat the one or more renal/urinary, inflammatory or endocrine diseases and/or communicate the generated report electronically to an owner of the cat and/or their veterinarian, as required by Group II.

Groups I and II do not require a method comprising the specific steps of obtaining microbial nucleic acid sequence data corresponding to the microbial nucleic acid; analyzing the microbial nucleic acid sequence data to identify one or more microbial species present in the oral sample and, optionally, quantifying the one or more microbial species; optionally, a quantity or relative abundance of the one or more microbial species in the oral sample, as required by Group III.

Shared Common Features

The only feature shared by Groups I, II, and III that would otherwise unify the groups is renal/urinary disease in cats and comparing the oral microbial profile to information in a database that identifies weighted correlations between: (i) occurrence and/or prevalence of one or more renal/urinary diseases in cats; and (ii) presence and/or abundance of various microbial species in the oral microbiome of animals in the classification of the cat, wherein the various microbial species comprise the one or more microbial species in the oral sample; generating a risk score indicating a likelihood that the cat has the one or more renal/urinary diseases based on one or more matches between the oral microbial profile and the information in the database. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is obvious over US 2018/0030516 A1 (Alere Inc.), in view of WO 2020/160555 A1 (Mars, Incorporated). Alere Inc. discloses renal/urinary disease in cats (para [0027], [0045], [0052], urogenital area and renal stenosis... felines.) and comparing the oral microbial profile to information in a database that identifies weighted correlations (para [0024]-[0026], [0034]-[0036], correlations between some or all microorganisms and desirable properties for a care product using data based on other animals.) between: (i) occurrence and/or prevalence of one or more renal/urinary diseases in cats (para [0027], [0034], [0045], presence of microorganisms as indicating a disease or condition of the digestive tract, urogenital, or renal stenosis.); and (ii) presence and/or abundance of various microbial species in the oral microbiome of animals in the classification of the cat, wherein the various microbial species comprise the one or more microbial species in the oral sample (para [0034]-[0037], presence of microorganisms in a dental sample from oral fluid... as indicating a disease or condition of the digestive tract, urogenital, or renal stenosis.); generating a risk indicating a likelihood that the cat has the one or more renal/urinary diseases based on one or more matches between the oral microbial profile and the information in the database (para [0063]-[0064], [0089], determining data indicative of a correlation between a microbiome of an animal and a condition of an animal based on prior data... using molecular markers in determining a prognosis, treatment, or status of a condition of an animal.); but does not specifically disclose that the risk is a score. However, Alere Inc. further discloses determining a correlation that indicates a tendency or severity toward a condition based on data and a microbiome (para [0024]-[0025], [0083]). Further, Mars, Incorporated discloses a method of sampling a microbial species in the oral microbiome of cats (pg 2, ln 25 to pg 3, ln 11; pg 10, ln 25-26) for the purpose of determining a risk score (pg 25, ln 32 to pg 26, ln 9; pg 27, ln 28 to pg 28, ln 4, predicting future risk... score based on oral bacteria and markers indicates likelihood that an animal has a disease.). To a person of ordinary skill in the art, select among known ways of representing a status or condition in a cat as taught by Mars, Incorporated for use in the method as in Alere Inc. would have been obvious in order to ameliorate the condition and prolong survival of the cat (Mars, Incorporated: pg 14, ln 19-29), because Alere and Mars, Incorporated are directed towards methods of determining a condition in a cat using oral microbial samples.

The only feature shared by Groups I and III that would otherwise unify the groups is obtaining an oral microbial profile for a cat, the oral microbial profile comprising one or more microbial species present in an oral sample of the cat and a quantity or abundance of the one or more microbial species in the oral sample. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by Alere Inc. Alere Inc. discloses obtaining an oral microbial profile for a cat, the oral microbial profile comprising one or more microbial species present in an oral sample of the cat and a quantity or abundance of the one or more microbial species in the oral sample (para [0030]-[0036], [0052], abundance of microbial species in a oral fluid of a feline.).

The only feature shared by Groups II and III that would otherwise unify the groups is generating an oral microbial profile for the cat based on the identified one or more microbial species and their respective abundances. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by Alere Inc. Alere Inc. discloses generating an oral microbial profile for the cat based on the identified one or more microbial species and their respective abundances (para [0030]-[0036], [0052], [0090], microbiome profile.).

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I, II, and III therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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

(72)発明者 カオ、ダミアン
アメリカ合衆国 9 0 0 9 4 カリフォルニア州 プラヤ ビスタ サンライズ プレイス 1 2 6 5 6
(72)発明者 ミハイロバ、ユリアナ
アメリカ合衆国 9 0 0 9 4 カリフォルニア州 プラヤ ビスタ サンライズ プレイス 1 2 6 5 6
F ターム (参考) 2G045 AA25 AA28 AA35 CB07 CB21 DA13
4B029 AA07 AA27 BB01 FA01 FA03 FA09 GB10
4B063 QA07 QA13 QA18 QQ03 QQ05 QQ42 QQ52 QR08 QR62 QS39
QX02