(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-538765
(P2022-538765A)
(43)公表日　令和4年9月6日(2022.9.6)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/74*	*(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/74	Ｚ	４Ｂ０６５
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10		４Ｃ０８７
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全272頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-573327(P2021-573327)
(86)(22)出願日　令和2年6月11日(2020.6.11)
(85)翻訳文提出日　令和4年1月31日(2022.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/037210
(87)国際公開番号　WO2020/252149
(87)国際公開日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(31)優先権主張番号　62/860,029
(32)優先日　令和1年6月11日(2019.6.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/991,767
(32)優先日　令和2年3月19日(2020.3.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/979,545
最終頁に続く

(71)出願人　520000490
エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，スイート ２００ ウェスト，メモリアル ドライブ ６２０
(74)代理人　110002572
特許業務法人平木国際特許事務所
(72)発明者　バロック，アリシア
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者　ボドマー，マーク
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　処理された微生物細胞外小胞

(57)【要約】
本明細書では、治療薬として有用であり得る処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）に関する方法及び医薬組成物が提供される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
単離された処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）を含む医薬組成物。
【請求項２】
前記医薬組成物の微生物由来の含量の少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は少なくとも９９％は、ｐｍＥＶである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
免疫抑制を介した疾患の処置に使用するための、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
免疫活性化を介した疾患の処置に使用するための、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項５】
対象における１つ又は複数の応答の活性化又は増強を介した疾患の処置に使用するための、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項６】
対象における免疫抑制の促進を介した疾患の処置に使用するための、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記疾患は、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患又は代謝性疾患である、請求項２～６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
治療有効量の前記ｐｍＥＶを含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
自然抗原提示細胞を活性化する、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
経口投与されるとき、胃腸管の外部で１つ又は複数の有益な免疫作用を有する、請求項１～９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
経口投与されるとき、前記対象の胃腸管の外部で免疫作用を調節する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
１つの細菌株に由来するｐｍＥＶを含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記ｐｍＥＶは、凍結乾燥される（例えば、凍結乾燥製剤は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む）、請求項１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記ｐｍＥＶは、γ線照射される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記ｐｍＥＶは、ＵＶ照射される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記ｐｍＥＶは、加熱不活性化される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記ｐｍＥＶは、約５０℃で２時間にわたって又は９０℃で２時間にわたって加熱不活性化される、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】

前記ｐｍＥＶは、酸処理される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記ｐｍＥＶは、酸素スパージされる、請求項１～１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記ｐｍＥＶは、約０．１ｖｖｍで少なくとも２時間にわたって酸素スパージされる、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
ｐｍＥＶの用量は、約２×１０^{6}～約２×１０^{16}粒子である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
前記ｐｍＥＶの用量は、約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
固体剤形である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
前記固体剤形は、錠剤、ミニタブレット、カプセル、ピル若しくは粉末又は上記のものの組み合わせを含む、請求項２３に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記固体剤形は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項２３又は２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記固体剤形は、腸溶コーティングを含む、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
前記固体剤形は、経口投与のために製剤化される、請求項２３～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
懸濁液の形態である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
前記懸濁液は、経口投与のために製剤化される、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
前記懸濁液は、ＰＢＳと、任意選択でスクロース又はグルコースとを含む、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記懸濁液は、静脈内投与、腹腔内投与又は腫瘍内投与のために製剤化される、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
前記懸濁液は、ＰＢＳを含む、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記懸濁液は、薬学的に許容される賦形剤又はバッファーをさらに含む、請求項２８～３２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記ｐｍＥＶは、グラム陽性菌に由来する、請求項１～３３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記ｐｍＥＶは、グラム陰性菌に由来する、請求項１～３３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記グラム陰性菌は、ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱に属する

、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
前記ｐｍＥＶは、好気性細菌、嫌気性細菌、抗酸細菌、好アルカリ細菌、好中性細菌、難培養性細菌、非難培養性細菌又はこれらの組み合わせに由来する、請求項１～３６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
前記ｐｍＥＶは、表１、表２又は表３に列挙される１つ又は複数の細菌株に由来する、請求項１～３７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
１つ又は複数の追加の治療薬をさらに含む、請求項１～３８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
疾患の処置のための医薬品の調製のための、請求項１～３９のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４１】
前記疾患は、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、腸内毒素症及び／又は代謝性疾患である、請求項４９に記載の使用。
【請求項４２】
対象を処置する方法であって、請求項１～４１のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項４３】
前記ｐｍＥＶは、γ線照射、ＵＶ照射、加熱不活性化、酸処理、酸素スパージ又はこれらの組み合わせを施された細菌に由来する、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記ｐｍＥＶは、生存細菌に由来する、請求項４２に記載の方法。
【請求項４５】
前記組成物は、前記対象における１つ又は複数の免疫応答を活性化又は増強する、請求項４２～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記１つ又は複数の免疫応答は、全身性免疫応答を含む、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記組成物は、前記対象における免疫応答を抑制する、請求項４２～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記組成物は、前記対象における免疫活性化を促進する、請求項４２～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記ｐｍＥＶを含む前記医薬組成物は、前記ｐｍＥＶが産生された同じ細菌株からの全微生物を含有する医薬組成物と比較して、同等の効力又は増大した効力を有する、請求項４２～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記ｐｍＥＶを含む前記医薬組成物は、前記ｐｍＥＶが得られた全微生物を含有する医薬組成物と比較して、より治療的に有効な微生物材料を有する、請求項４２～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記対象は、癌の処置を必要とする、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記対象は、自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患の処置を必要とする、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】

前記対象は、腸内毒素症の処置を必要とする、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５４】
前記対象は、代謝性疾患の処置を必要とする、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
前記医薬組成物は、追加の治療薬と組み合わせて投与される、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記組成物は、１つの細菌株に由来するｐｍＥＶを含む、請求項４２～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記ｐｍＥＶは、凍結乾燥される、請求項４２～５６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記医薬組成物は、経口投与される、請求項４２～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記医薬組成物は、静脈内投与される、請求項４２～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記医薬組成物は、腫瘍内投与される、請求項４２～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記医薬組成物は、腫瘍下投与される、請求項４２～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
前記医薬組成物は、注射によって投与される、請求項４２～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
懸濁液中のｐｍＥＶを含む医薬組成物を調製する方法であって、ｐｍＥＶを薬学的に許容されるバッファーと組み合わせ、それにより前記医薬組成物を調製することを含む方法。
【請求項６４】
前記薬学的に許容されるバッファーは、ＰＢＳを含む、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記懸濁液は、スクロース又はグルコースをさらに含む、請求項６３又は６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記ｐｍＥＶは、ｐｍＥＶの約２×１０^{6}～約２×１０^{16}粒子を含む、請求項６３～６５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
前記ｐｍＥＶは、約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質を含む、請求項６３～６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
請求項６２～６７のいずれか一項に記載の方法によって調製される医薬組成物。
【請求項６９】
固体剤形中にｐｍＥＶ（例えば、その治療有効量）を含む医薬組成物の固体剤形を調製する方法であって、
ａ）ｐｍＥＶを薬学的に許容される賦形剤と組み合わせること；及び
ｂ）前記組み合わされたｐｍＥＶ及び薬学的に許容される賦形剤を圧縮し、それにより医薬組成物の固体剤形を調製すること

を含む方法。
【請求項７０】
前記固体剤形を腸溶コーティングすることをさらに含む、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記固体剤形は、錠剤又はミニタブレットを含む、請求項６９又は７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記組成物は、１つの細菌株に由来するｐｍＥＶを含む、請求項６９～７１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７３】
前記ｐｍＥＶは、凍結乾燥される、請求項６９～７２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
前記ｐｍＥＶは、約２×１０^{6}～約２×１０^{16}粒子を含む、請求項６９～７３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
前記ｐｍＥＶは、約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質を含む、請求項６９～７４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７６】
請求項６９～７５のいずれか一項に記載の方法によって調製される医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１９年６月１１日に出願された米国仮特許出願第６２／８６０，０２９号明細書；２０１９年６月１１日に出願された米国仮特許出願第６２／８６０，０４９号明細書；２０２０年２月２１日に出願された米国仮特許出願第６２／９７９，５４５号明細書；及び２０２０年３月１９日に出願された米国仮特許出願第６２／９９１，７６７号明細書の利益を主張し、これらのそれぞれの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００２】
本明細書に開示されるように、微生物（例えば、細菌など）から得られる処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）など、特定のタイプの微生物細胞外小胞（ｍＥＶ）は、治療効果を有し、疾患及び／又は健康障害の処置及び／又は予防に有用である。
【０００３】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、１つ又は複数の微生物供給源、例えば１つ又は複数の細菌株由来のｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、１つの微生物供給源、例えば１つの細菌株に由来するｍＥＶを含有し得る。ｍＥＶの供給源として使用される細菌株は、細菌の特性（例えば、増殖特性、収率、アッセイ又は対象において免疫応答を調節する能力）に基づいて選択することができる。ｍＥＶを含む医薬組成物は、ｐｍＥＶを含有し得る。医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤を含み得る。
【０００４】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む本明細書に記載の医薬組成物は、例えば、対象（例えば、ヒト）の疾患及び／又は健康障害の処置又は予防に使用することができる。
【０００５】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む本明細書に記載の医薬組成物は、粉末（例えば、再懸濁用）又は固体剤形、例えば錠剤、ミニタブレット、カプセル、ピル若しくは粉末；或いはこれらの剤形の組み合わせ（例えば、カプセル内に含

まれるミニタブレット）として調製することができる。固体剤形は、コーティング（例えば、腸溶コーティング）を含み得る。

【０００６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、凍結乾燥ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含み得る。凍結乾燥ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）は、錠剤、ミニタブレット、カプセル、ピル若しくは粉末などの固体剤形に製剤化するか；又は溶液中に再懸濁することもできる。

【０００７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、γ線照射ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含み得る。γ線照射ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）は、錠剤、ミニタブレット、カプセル、ピル若しくは粉末などの固体剤形に製剤化するか；又は溶液中に再懸濁することもできる。

【０００８】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む本明細書に記載の医薬組成物は、経口投与することができる。

【０００９】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む本明細書に記載の医薬組成物は、静脈内投与することができる。

【００１０】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む本明細書に記載の医薬組成物は、例えば、腫瘍を有する対象に腫瘍内又は腫瘍下投与することができる。

【００１１】

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、疾患又は健康障害（例えば、有害な健康障害）（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、腸内毒素症又は代謝性疾患）の処置及び／又は予防に有用なｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物であり、さらにそのようなｍＥＶを製造及び／又は同定する方法並びに（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、腸内毒素症又は代謝性疾患の処置のために、単独で又は他の治療薬との組み合わせで）そのような医薬組成物を使用する方法である。いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、ｍＥＶと、それらが得られた全微生物、例えば細菌（例えば、生存細菌、死滅細菌、弱毒化細菌）との両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｍＥＶが得られた微生物、例えば細菌の非存在下でｍＥＶを含む（例えば、医薬組成物の微生物由来含量の約９５％超（又は約９９％超）がｍＥＶを含む）。

【００１２】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、表１、表２及び／又は表３に列挙される細菌株又は細菌種の１つ又は複数に由来するｍＥＶを含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単離されたｍＥＶ（例えば、１つ又は複数の細菌株（例えば、目的の細菌）由来の）（例えば、その治療有効量）を含む。例えば、医薬組成物の含量の少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は少なくとも９９％は、細菌（例えば、目的の細菌）の単離されたｍＥＶである。

【００１４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単離されたｍＥＶ（例えば、１つの細菌株（例えば、目的の細菌）由来の）（例えば、その治療有効量）を含む。例えば、医薬組成物の含量の少なくとも５０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％又は少なくとも９９％は、細菌（例えば、目的の細菌）の単離されたｍＥＶである。

【００１５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、処理されたｍＥＶ（ｐｍＥＶ）を含む。

【００１６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｐｍＥＶを含み、ｐｍＥＶは、γ線照射、ＵＶ照射、熱不活性化、酸処理又は酸素スパージされた細菌から産生される。

【００１７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｐｍＥＶを含み、ｐｍＥＶは、生存細菌から産生される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｐｍＥＶを含み、ｐｍＥＶは、死滅細菌から産生される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｐｍＥＶを含み、ｐｍＥＶは、非複製細菌から産生される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｍＥＶを含み、ｍＥＶは、１つの細菌株に由来する。

【００２１】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｍＥＶを含み、ｍＥＶは、１つの細菌株に由来する。

【００２２】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、凍結乾燥される（例えば、凍結乾燥製剤は、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む）。

【００２３】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、γ線照射される。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ＵＶ照射される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、熱不活性化（例えば、５０℃で２時間又は９０℃で２時間）される。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、酸処理される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、酸素スパージ（例えば、０．１ｖｖｍで２時間）される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、グラム陽性菌に由来する。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、グラム陰性菌に由来する。

【００３０】

いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱に属する。

【００３１】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好気性細菌に由来する。

【００３２】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、嫌気性細菌に由来する。

【００３３】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好酸細菌に由来する。

【００３４】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好アルカリ細菌に由来する。

【００３５】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好中性細菌に由来する。

【００３６】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、難培養性細菌に由来する。
【００３７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、非難培養性細菌に由来する。
【００３８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、表１、表２又は表３に列挙される細菌株に由来する。
【００３９】
いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱に属する。
【００４０】
いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、ベイロネラセアエ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａｃｅａｅ）、セレノモナダセアエ（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｄａｃｅａｅ）、アシダミノコッカス（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ）又はスポロムサセアエ（Ｓｐｏｒｏｍｕｓａｃｅａｅ）科に属する。
【００４１】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、メガスフェラ（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ）、セレノモナス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ）、プロピオノスポラ（Ｐｒｏｐｉｏｎｏｓｐｏｒａ）又はアシダミノコッカス（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ）属の細菌に由来する。
【００４２】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）、セレノモナス・フェリックス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ　ｆｅｌｉｘ）、アシダミノコッカス・インテスティン（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）又はプロピオノスポラ種（Ｐｒｏｐｉｏｎｏｓｐｏｒａ　ｓｐ．）細菌である。
【００４３】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ラクトコッカス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）又はベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）属の細菌に由来する。
【００４４】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｃｒｅｍｏｒｉｓ）細菌に由来する。
【００４５】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、プレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）細菌に由来する。
【００４６】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｎｉｍａｌｉｓ）細菌に由来する。
【００４７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｐａｒｖｕｌａ）細菌に由来する。
【００４８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｃｒｅｍｏｒｉｓ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｃｒｅｍｏｒｉｓ）細菌は、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｃｒｅｍｏｒｉｓ）株Ａ（ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５３６８）のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ラクトコッカス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）細菌は、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｃｒｅｍｏｒｉｓ）株Ａ（ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５３６８）のヌクレオチド配列に対して少なくとも９

９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ラクトコッカス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）細菌は、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｌａｃｔｉｓ　ｃｒｅｍｏｒｉｓ）株Ａ（ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５３６８）に由来する。

【００４９】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌は、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）株Ｂ　５０３２９（ＮＲＲＬアクセッション番号Ｂ　５０３２９）のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌は、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）株Ｂ　５０３２９（ＮＲＲＬアクセッション番号Ｂ　５０３２９）のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌は、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）株Ｂ　５０３２９（ＮＲＲＬアクセッション番号Ｂ　５０３２９）に由来する。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５０９７として寄託されたビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５０９７として寄託されたビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５０９７として寄託されたビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌に由来する。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５６９１として寄託されたベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５６９１として寄託されたベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５６９１として寄託されたベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌に由来する。

【００５２】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９５として寄託されたルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９５として寄託されたルミノコッカス・グ

ナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９５として寄託されたルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）細菌に由来する。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６７７０として寄託されたメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６７７０として寄託されたメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６７７０として寄託されたメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａｓｐ．）細菌に由来する。

【００５４】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、フォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、フォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９４として寄託されたフォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、フォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９４として寄託されたフォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、フォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９４として寄託されたフォルニエレラ・マシリエンシス（Ｆｏｕｒｎｉｅｒｅｌｌａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌に由来する。

【００５５】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９６として寄託されたハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％（又は少なくとも９７％）ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９６として寄託されたハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌は、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２６６９６として寄託されたハリィフリンティア・アセティスポラ（Ｈａｒｒｙｆｌｉｎｔｉａ　ａｃｅｔｉｓｐｏｒａ）細菌に由来する。

【００５６】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、アッカーマンシア（Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａ）、クリステンセネラ（Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎｅｌｌａ）、ブラウティア（Ｂｌａｕｔｉａ）、エンテロコッカス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ）、ユーバクテリウム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ロゼブリア（Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ）、バクテロイデス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）、パラバクテロイデス（Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）又はエリシペラトクロストリジウム（Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ）属の細菌に由来する。
【００５７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ブラウティア・ヒドロゲノトロフィカ（Ｂｌａｕｔｉａ ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｔｒｏｐｈｉｃａ）、ブラウティア・ステルコリス（Ｂｌａｕｔｉａ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ）、ブラウティア・ウェキシレラエ（Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ）、ユーバクテリウム・フェシウム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｆａｅｃｉｕｍ）、ユーバクテリウム・コントルタム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｃｏｎｔｏｒｔｕｍ）、ユーバクテリウム・レクターレ（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｒｅｃｔａｌｅ）、エンテロコッカス・フェカーリス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ）、エンテロコッカス・デューランス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｄｕｒａｎｓ）、エンテロコッカス・ビロルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｖｉｌｌｏｒｕｍ）、エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）；ビフィドバクテリウム・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌａｃｔｉｓ）、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ）、ビフィドバクテリウム・ロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｏｎｇｕｍ）、ビフィドバクテリウム・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ）又はビフィドバクテリウム・ブレーベ（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｒｅｖｅ）細菌に由来する。
【００５８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ＢＣＧ（バチルス・カルメット・ゲラン）、パラバクテロイデス（Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）、ブラウティア（Ｂｌａｕｔｉａ）、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）、ラクトバチルス・サリバリウス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ）、アガトバキュラム（Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ）、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｇｎａｖｕｓ）、パラクロストリジウム・ベンゾエリチカム（Ｐａｒａｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｅｎｚｏｅｌｙｔｉｃｕｍ）、ツリシバクター・サングイニス（Ｔｕｒｉｃｉｂａｃｔｅｒ ｓａｎｇｕｉｎｉｓ）、バークホルデリア（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ）、クレブシエラ・クアシニューモニアエ亜種シミルニューモニアエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｑｕａｓｉｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ ｓｓｐ ｓｉｍｉｌｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、クレブシエラ・オキシトカ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ）、チゼレラ・ネキシリス（Ｔｙｚｚｅｒｅｌａ ｎｅｘｉｌｉｓ）又はナイセリア（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）細菌に由来する。
【００５９】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ブラウティア・ヒドロゲノトロフィカ（Ｂｌａｕｔｉａ ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｔｒｏｐｈｉｃａ）細菌に由来する。
【００６０】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ブラウティア・ステルコリス（Ｂｌａｕｔｉａ ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ）細菌に由来する。
【００６１】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ブラウティア・ウェキシレラエ（Ｂｌａｕｔｉａ ｗｅｘｌｅｒａｅ）細菌に由来する。
【００６２】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）細菌に由来する。

【００６３】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、エンテロコッカス・フェシウム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ）細菌に由来する。
【００６４】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｉｆｉｄｕｍ）細菌に由来する。
【００６５】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム・ブレーベ（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｒｅｖｅ）細菌に由来する。
【００６６】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム・ロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｏｎｇｕｍ）細菌に由来する。
【００６７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ロゼブリア・ホミニス（Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ　ｈｏｍｉｎｉｓ）細菌に由来する。
【００６８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、バクテロイデス・シータイオタオミクロン（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ）細菌に由来する。
【００６９】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、バクテロイデス・コプロコーラ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｃｏｐｒｏｃｏｌａ）細菌に由来する。
【００７０】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、エリシペラトクロストリジウム・ラモーザム（Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｒａｍｏｓｕｍ）細菌に由来する。
【００７１】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、メガスフェラ・マシリエンシス（Ｍｅｇａｓｐｈｅｒａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）細菌に由来する。
【００７２】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ユーバクテリウム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌に由来する。
【００７３】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、パラバクテロイデス・ジスタソニス（Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）細菌に由来する。
【００７４】
特定の態様では、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶ）は、特定の望ましい特性、例えば毒性及び有害な作用の低減（例えば、リポ多糖（ＬＰＳ）の除去若しくは欠失により）、経口送達の増強（例えば、酸耐性、粘膜付着及び／若しくは浸透並びに／又は胆汁酸に対する耐性、抗菌性ペプチド及び／若しくは抗体中和に対する耐性の改善により）、標的とする所望の細胞タイプ（例えば、Ｍ細胞、杯細胞、腸細胞、樹状細胞、マクロファージ）、全身的な又は適切なニッチ（ｎｉｃｈｅ）（例えば、腸間膜リンパ節、パイエル板、粘膜固有層、腫瘍排出リンパ節及び／若しくは血液）でのバイオアベイラビリティの改善、免疫調節及び／若しくは治療効果の増強（例えば、単独で若しくは別の治療薬との組み合わせで）、免疫活性化の増強並びに／又は製造特性（例えば、増殖特性、収率、より高い安定性、凍結解凍耐性の改善、より短い生成時間）に基づいて選択された細菌から得られる。
【００７５】
特定の態様では、ｍＥＶは、特定の望ましい特性を増強するように改変されている操作された細菌に由来する。いくつかの実施形態では、この操作された細菌は、そこから産生されるｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶ）が、毒性及び有害な作用の低減（例えば、リポ多糖（ＬＰＳ）の除去若しくは欠失により）、経口送達の増強（例えば、酸耐性、粘膜付着及び／若しくは浸透並びに／又は胆汁酸に対する耐性、抗菌性ペプチド及び／若しくは抗体中

和に対する耐性の改善により）、標的とする所望の細胞タイプ（例えば、Ｍ細胞、杯細胞、腸細胞、樹状細胞、マクロファージ）、全身的な又は適切なニッチ（例えば、腸間膜リンパ節、パイエル板、粘膜固有層、腫瘍排出リンパ節及び／若しくは血液）でのバイオアベイラビリティの改善、免疫調節及び／若しくは治療効果の増強（例えば、単独で若しくは別の治療薬との組み合わせで）、免疫活性化の増強並びに／又は製造特性の改善（例えば、増殖特性、収率、より高い安定性、凍結解凍耐性の改善、より短い生成時間）を有するように改変されている。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、そのようなｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶ）を製造する方法である。

【００７６】

特定の態様では、本明細書には、疾患又は健康障害（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患又は代謝性疾患）の処置及び／又は予防に有用なｍＥＶ（ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物、さらにこうしたｍＥＶを製造及び／又は同定する方法並びに単独で又は１つ若しくは複数の別の治療薬との組み合わせでこうした医薬組成物を使用する（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患又は代謝性疾患の処置のために）方法が提供される。

【００７７】

ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶ）を含有する医薬組成物は、ｍＥＶが得られる全微生物を含有する医薬組成物と同等以上の効力を提供することができる。例えば、ｍＥＶの同じ用量（例えば、粒子数又はタンパク質含量に基づく）において、ｍＥＶを含有する医薬組成物は、ｍＥＶが得られる同じ微生物株の全微生物を含有する医薬組成物と同等以上の効力を提供することができる。こうしたｍＥＶ含有医薬組成物は、より高い用量の投与を可能にし、ｍＥＶが得られる同じ微生物株の全微生物を含有する医薬組成物で認められるものと同等以上の（例えば、より有効な）応答を誘発することができる。

【００７８】

別の例として、同じ用量（例えば、粒子数又はタンパク質含量に基づく）において、ｍＥＶを含有する医薬組成物は、ｍＥＶが得られる同じ微生物株の全微生物を含有する医薬組成物と比較してより低い微生物由来材料（粒子数又はタンパク質含量に基づく）を含有し得るが、このような医薬組成物を受ける対象に対して同等以上の治療利益を提供する。

【００７９】

さらに別の例として、ｍＥＶは、ＮＴＡにより測定して、例えば約１×１０^{7}～約１×１０^{15}粒子の用量で投与することができる。

【００８０】

別の例として、ｍＥＶは、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイにより測定して、例えば約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質の用量で投与することができる。別の例として、ｍＥＶは、ＢＣＡアッセイにより測定して、例えば約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質の用量で投与することができる。

【００８１】

特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、癌を有する対象を処置する方法であって、この対象に、本明細書で説明されている医薬組成物を投与することを含む方法である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、免疫障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー）を有する対象を処置する方法であって、この対象に、本明細書で説明されている医薬組成物を投与することを含む方法である。特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、代謝性疾患を有する対象を処置する方法であって、この対象に、本明細書で説明されている医薬組成物を投与することを含む方法である。特定の実施形態では、神経疾患を有する対象を処置する方法が本明細書で提供され、これは、本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む。

【００８２】

いくつかの実施形態では、本方法は、抗生物質を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に１つ又は複数の他の癌治療を施すことをさらに含む（例えば、腫瘍の外科的除去、化学療法剤の投与、放射線療法の投与及び／又は癌免疫療法、例えば免疫チェックポイント阻害剤、癌特異的抗体、癌ワクチン、初回刺激抗原

提示細胞、癌特異的Ｔ細胞、癌特異的キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞、免疫活性化タンパク質及び／又はアジュバントの投与）。いくつかの実施形態では、この方法は、１つ又は複数の他の細菌株（例えば、治療用の細菌）からの別の治療用の細菌及び／又はｍＥＶ（ｐｍＥＶなど）の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、この方法は、免疫抑制剤及び／又は抗炎症剤の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、この方法は、代謝性疾患の治療薬の投与をさらに含む。

【００８３】

特定の実施形態では、単独で又は他の治療薬との組み合わせにおいて、疾患（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、腸内毒素症若しくは代謝性疾患）又は健康障害の処置及び／又は予防に使用するためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【００８４】

特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の癌の処置及び／又は予防に使用するためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独で又は癌の処置のための１つ若しくは複数の他の治療薬との組み合わせで使用することができる。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の免疫障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー）の処置及び／又は予防に使用するためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独で又は免疫疾患の処置のための１つ又は複数の他の治療薬との組み合わせで使用することができる。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の腸内毒素症の処置及び／又は予防に使用するためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独で又は腸内毒素症の処置のための他の治療薬との組み合わせで使用することができる。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の代謝性疾患の処置及び／又は予防に使用するためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独で又は代謝性疾患の処置のための他の治療薬との組み合わせで使用することができる。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の神経疾患の処置及び／又は予防に使用するためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独で又は神経疾患の処置のための他の治療薬との組み合わせで使用することができる。

【００８５】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、抗生物質との併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、１つ又は複数の他の癌療法（例えば、腫瘍の外科的切除、化学療法薬の使用、放射線療法の使用及び／又は癌免疫療法、例えば免疫チェックポイント阻害剤、癌特異的抗体、癌ワクチン、感作抗原提示細胞、癌特異的Ｔ細胞、癌特異的キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞、免疫活性化タンパク質及び／又はアジュバントの使用）との併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、別の治療用細菌及び／又は１つ若しくは複数の他の細菌株（例えば、治療用細菌）から得られたｍＥＶとの併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、１つ又は複数の免疫抑制剤及び／又は抗炎症剤との併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、１つ又は複数の他の代謝性疾患治療薬との併用のためのものであり得る。

【００８６】

特定の実施形態では、単独で又は他の治療薬との組み合わせにおいて、疾患（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、腸内毒素症又は代謝性疾患）の処置及び／又は予防のための医薬品の調製のためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、上記の使用は、別の治療用細菌及び／又は１つ若しくは複数の他の細菌株（例えば、治療用細菌）から得られたｍＥＶと組み合わせて行われる。

【００８７】

特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の癌の処置及び／又は予防のための医薬品の調製のためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物の使用が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独での使用又は癌の別の治療薬との併用のためのものであり得る。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の免疫障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー）の処置及び／又は予防のための医薬品の調製のためのｍＥＶを含む医薬組成物の使用が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独での使用又は免疫疾患の別の治療薬との併用のためのものであり得る。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の腸内毒素症の処置及び／又は予防のための医薬品の調製のためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物の使用が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独での使用又は腸内毒素症の別の治療薬との併用のためのものであり得る。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の代謝性疾患の処置及び／又は予防のための医薬品の調製のためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物の使用が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独での使用又は代謝性疾患の処置のための別の治療薬との併用のためのものであり得る。特定の実施形態では、対象（例えば、ヒト）の神経疾患の処置及び／又は予防のための医薬品の調製のためのｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む医薬組成物の使用が本明細書で提供される。医薬組成物は、単独での使用又は神経疾患の処置のための別の治療薬との併用のためのものであり得る。

【００８８】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、抗生物質との併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、１つ又は複数の他の癌療法（例えば、腫瘍の外科的切除、化学療法薬の使用、放射線療法の使用及び／又は癌免疫療法、例えば免疫チェックポイント阻害剤、癌特異的抗体、癌ワクチン、感作抗原提示細胞、癌特異的Ｔ細胞、癌特異的キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞、免疫活性化タンパク質及び／又はアジュバントの使用）との併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、別の治療用細菌及び／又は１つ若しくは複数の他の細菌株（例えば、治療用細菌）から得られたｍＥＶとの併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、ｍＥＶを含む医薬組成物は、１つ又は複数の免疫抑制剤及び／又は抗炎症剤との併用のためのものであり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１つ又は複数の代謝性疾患治療薬との併用のためのものであり得る。

【００８９】

ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む、例えば本明細書に記載の医薬組成物は、対象、例えばヒトに治療有効量のｍＥＶを提供することができる。

【００９０】

ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む、例えば本明細書に記載の医薬組成物は、対象、例えばヒトに非天然量の（例えば、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）中に存在する）治療に有効な要素を提供することができる。

【００９１】

ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む、例えば本明細書に記載の医薬組成物は、対象、例えばヒトに人為的量の（例えば、ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）中に存在する）治療に有効な要素を提供することができる。

【００９２】

ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む、例えば本明細書に記載の医薬組成物は、対象、例えばヒトに、例えば疾患又は健康障害を処置又は予防するための１つ又は複数の変化をもたらすことができる。

【００９３】

ｍＥＶ（例えば、ｐｍＥＶなど）を含む、例えば本明細書に記載の医薬組成物は、対象、例えばヒトに影響を与えるために、例えば疾患又は健康障害を処置又は予防するために重要な有益性の可能性を有する。

【図面の簡単な説明】

【００９４】

【図１】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＢ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）由来の処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）の有効性を示す。
【図２】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたアナエロスティペス・ハドラス（Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ　ｈａｄｒｕｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図３】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＳ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図４】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＰ．ベンゾエリチカム（Ｐ．ｂｅｎｚｏｅｌｙｔｉｃｕｍ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図５】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたフンガテラ種（Ｈｕｎｇａｔｅｌｌａ　ｓｐ．）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図６】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与された黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図７】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＲ．グナバス（Ｒ．ｇｎａｖｕｓ）由来ｐｍＥＶの有効性を示す。
【図８】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＢ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）及びメガスフェラ・マシリエンシス（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図９】９日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＲ．グナバス（Ｒ．ｇｎａｖｕｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図１０】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＲ．グナバス（Ｒ．ｇｎａｖｕｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図１１】９日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、抗ＰＤ－１（単独）又はビヒクルの有効性と比較した、単独で又は抗ＰＤ－１と組み合わせてｉ．ｖ．投与されたＢ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図１２】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、抗ＰＤ－１（単独）又はビヒクルの有効性と比較した、単独で又は抗ＰＤ－１と組み合わせてｉ．ｖ．投与されたＢ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図１３】９日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＰ．ジスタソニス（Ｐ．ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図１４】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＰ．ジスタソニス（Ｐ．ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。
【図１５】デキサメタゾンと比較した、強制経口投与されたＰ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）由来のｐｍＥＶの有効性を示す。Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）由来のｐｍＥＶは、低用量（６．０Ｅ＋０７）、中用量（６．０Ｅ＋０９）及び高用量（６．０Ｅ＋１１）用量で試験した。

【図１６】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＶ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）由来のｓｍＥＶの有効性を示す。
【図１７】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＶ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）由来のｓｍＥＶの有効性を示す。Ｖ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）由来のｓｍＥＶは、２ｕｇ／用量、５ｕｇ／用量及び１０ｕｇ／用量で試験した。
【図１８】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＶ．アティピカ（Ｖ．ａｔｙｐｉｃａ）由来のｓｍＥＶの有効性を示す。Ｖ．アティピカ（Ｖ．ａｔｙｐｉｃａ）由来のｓｍＥＶは、２．０ｅ＋１１ＰＣ、７．０ｅ＋１０ＰＣ及び１．５ｅ＋１０ＰＣで試験した。
【図１９】１１日目のマウス結腸直腸癌モデルにおいて、ｉ．ｐ．投与された抗ＰＤ－１又はビヒクルの有効性と比較した、ｉ．ｖ．投与されたＶ．トベツエンシス（Ｖ．ｔｏｂｅｔｓｕｅｎｓｉｓ）由来のｓｍＥＶの有効性を示す。Ｖ．トベツエンシス（Ｖ．ｔｏｂｅｔｓｕｅｎｓｉｓ）由来のｓｍＥＶは、２ｕｇ／用量、５ｕｇ／用量及び１０ｕｇ／用量で試験した。
【図２０】ＫＬＨベースの遅延型過敏症モデルにおいて抗原チャレンジ後のビヒクル（陰性コントロール）及びデキサメタゾン（陽性コントロール）と比較した、２４時間時点で耳介腫脹（耳の厚さ）の低減における高（６．０ｅ＋１１粒子数）、中（６．０ｅ＋９粒子数）及び低（６．０ｅ＋７粒子数）濃度で経口投与されたプレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）由来のｓｍＥＶ及び凍結乾燥ｓｍＥＶの有効性を示す。
【図２１】ＤＴＨモデルにおいて２４時間時点で耳の厚さの低減における、同じプレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）株由来の粉末の有効性と比較した、プレボテラ・ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）株由来のｐｍＥＶ及び凍結乾燥ｐｍＥＶの３つの用量（低、中及び高）の有効性（２４時間の耳の測定により決定される）を示す。デキサメタゾンを陽性コントロールとして使用した。
【図２２】ＤＴＨモデルにおいて２４時間時点で耳の厚さの低減における、同じベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｐａｒｖｕｌａ）株由来のγ線照射（ＧＩ）粉末の有効性と比較した、ベイロネラ・パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）株由来のｓｍＥＶ及び同じベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｐａｒｖｕｌａ）株由来のｐｍＥＶ及びγ線照射（ＧＩ）ｐｍＥＶの３つの用量（低、中及び高）の有効性（２４時間の耳の測定により決定される）を示す。デキサメタゾンを陽性コントロールとして使用した。
【図２３】メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　Ｓｐ．）株Ａ由来のｓｍＥＶの２つの用量（低及び高）の有効性（２４時間の耳の測定により決定される）を示す。
【図２４】メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　Ｓｐ．）株Ｂ由来のｓｍＥＶの２つの用量（低及び高）の有効性（２４時間の耳の測定により決定される）を示す。
【図２５】セレノモナス・フェリックス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ　ｆｅｌｉｘ）由来のｓｍＥＶの２つの用量（低及び高）の有効性（２４時間の耳の測定により決定される）を示す。
【図２６】メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　Ｓｐ．）株Ａ由来のｓｍＥＶがＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からサイトカイン産生を誘導することを示す。Ｕ９３７細胞は、1×10^{6}～1×10^{9}濃度のｓｍＥＶ並びにＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニスト対照で２４時間処理し、サイトカイン産生を測定した。「ブランク」は、培地コントロールを表す。
【図２７】陰性コントロール（ビヒクルＰＢＳ）及び陽性コントロール（抗ＰＤ－１）と、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）株ＡｓｍＥＶとを比較する、２２日目の腫瘍体積概要（図２７Ａ）及び腫瘍体積曲線（図２７Ｂ）を示す。

【図２８】陰性コントロール（ビヒクルＰＢＳ）及び陽性コントロール（抗ＰＤ－１）と、３つの用量（２ｅ１１、２ｅ９及び２ｅ７）ＢＩＤのメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）株ＡｓｍＥＶｓｍＥＶ並びにメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶ（２ｅ１１）ＱＤとを比較する、２３日目の腫瘍体積概要（図２８Ａ）及び腫瘍体積曲線（図２８Ｂ）を示す。
【図２９】Ｅ．ガリナルム（Ｅ．ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）株Ａ及びＢ由来のｐｍＥＶをｄ１０腫瘍に１４日間毎日１回投与した後の腫瘍体積を示す。
【図３０】メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　Ｓｐ．）株Ａ由来のＥＶがＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からサイトカイン産生を誘導することを示す。サイトカイン放出は、ＭＳＤ　ＥＬＩＳＡにより測定した。ＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストをコントロールとして使用した。ブランクは、培地コントロールを表す。
【図３１】メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　Ｓｐ．）株Ｂ由来のＥＶがＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からサイトカイン産生を誘導することを示す。サイトカイン放出は、ＭＳＤ　ＥＬＩＳＡにより測定した。ＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストをコントロールとして使用した。ブランクは、培地コントロールを表す。
【図３２】セレノモナス・フェリックス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ　ｆｅｌｉｘ）由来のＥＶがＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からサイトカイン産生を誘導することを示す。サイトカイン放出は、ＭＳＤ　ＥＬＩＳＡにより測定した。ＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストをコントロールとして使用した。ブランクは、培地コントロールを表す。
【図３３】アシダミノコッカス・インテスチニ（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｉ）由来のＥＶがＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からサイトカイン産生を誘導することを示す。サイトカイン放出は、ＭＳＤ　ＥＬＩＳＡにより測定した。ＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストをコントロールとして使用した。ブランクは、培地コントロールを表す。
【図３４】プロピオノスポラ種（Ｐｒｏｐｉｏｎｏｓｐｏｒａ　ｓｐ．）由来のＥＶがＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からサイトカイン産生を誘導することを示す。サイトカイン放出は、ＭＳＤ　ＥＬＩＳＡにより測定した。ＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストをコントロールとして使用した。ブランクは、培地コントロールを表す。
【発明を実施するための形態】
【００９５】
定義
「アジュバント」又は「アジュバント療法」は、患者又は対象（例えば、ヒト）の免疫学的又は生理学的応答に影響を及ぼす薬剤を広く指す。例えば、アジュバントは、時間と共に抗原の存在を増加させる又は腫瘍のような目的の領域における抗原の存在を増加させ、抗原提示細胞抗原の吸収を助け、マクロファージ及びリンパ球を活性化し、且つサイトカインの産生を支援する可能性がある。免疫応答を変えることにより、アジュバントは、より少ない用量の免疫相互作用剤が特定の用量の免疫相互作用剤の有効性又は安全性を高めることができる可能性がある。例えば、アジュバントは、Ｔ細胞の枯渇を防止し、従って特定の免疫相互作用剤の有効性又は安全性を高める可能性がある。
【００９６】
「投与」は、対象への組成物（例えば、医薬組成物）の投与経路を広く指す。投与経路の例には、経口投与、直腸投与、局所投与、吸入（鼻）、又は注射が含まれる。注射による投与には、静脈内（ＩＶ）投与、筋肉内（ＩＭ）投与、腫瘍内（ＩＴ）投与、及び皮下（ＳＣ）投与が含まれる。本明細書に記載の医薬組成物は、限定されるものではないが、腫瘍内、経口、非経口、腸内、静脈内、腹腔内、局所、経皮（例えば、任意の標準的なパッチを使用）、皮内、眼内、経鼻（鼻腔内）、局所、非経口、例えば、エアロゾル、吸入、皮下、筋肉内、口腔、舌下、（経）直腸、膣内、動脈内、及び髄腔内、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬、（経）尿道、膣（例えば、経膣及び膣周囲）、埋め込み、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、及び気管支内を含む任意の効果的な経路によって任意の形態で投与することができる。好ましい実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、経口

、直腸、腫瘍内、局所、膀胱内、排出リンパ節内又はその近傍への注射により、静脈内、吸入若しくはエアロゾルにより、又は皮下投与される。別の好ましい実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、経口、腫瘍内、又は静脈内に投与される。

【００９７】

本明細書で使用される「抗体」という用語は、無傷の抗体及びその抗原結合断片の両方を指し得る。無傷の抗体は、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも２つの重（Ｈ）鎖及び２つの軽（Ｌ）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではV_Hと略記）及び重鎖定常領域を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではV_Lと略記）及び軽鎖定常領域を含む。V_H及びV_L領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれるより保存された領域が散在する、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変領域にさらに細分化することができる。各V_H及びV_Lは、３つのＣＤＲ及び４つのＦＲで構成され、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって次の順序で配置されている：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。「抗体」という用語には、例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、単鎖抗体、及び抗原結合抗体断片が含まれる。

【００９８】

本明細書で使用される抗体の「抗原結合断片」及び「抗原結合部分」という用語は、抗原に結合する能力を保持した抗体の１つ又は複数の断片を指す。抗体の「抗原結合断片」という用語に含まれる結合断片の例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ジスルフィド結合Ｆｖ、Ｆｄ、ダイアボディ、単鎖抗体、ＮＡＮＯＢＯＤＩＥＳ（登録商標）、単離ＣＤＲＨ３、及び無傷の抗体の可変領域の少なくとも一部を保持した他の抗体断片が含まれる。これらの抗体断片は、従来の組換え技術及び／又は酵素技術を用いて得ることができ、無傷の抗体と同じ要領で抗原結合についてスクリーニングすることができる。

【００９９】

「癌」は、周囲組織への侵入及び可能性として宿主の異常な細胞増殖の原発部位より遠位の組織への侵入をもたらす、宿主自体の細胞の制御されない異常な増殖を広く指す。主なクラスには、上皮組織（例えば、皮膚、扁平上皮細胞）の癌である癌腫；結合組織（例えば、骨、軟骨、脂肪、筋肉、血管など）の癌である肉腫；血液形成組織（例えば、骨髄組織）の癌である白血病；免疫細胞の癌であるリンパ腫及び骨髄腫；並びに脳及び脊髄組織の癌を含む中枢神経系癌が含まれる。「癌」及び「新生物」は、本明細書では互換的に使用される。本明細書で使用される「癌」は、初発又は再発にかかわらず、白血病、癌腫、及び肉腫を含む全ての種類の癌又は新生物又は悪性腫瘍を指す。癌の具体例は：癌腫、肉腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、及び混合型腫瘍である。癌の非限定的な例は、脳、黒色腫、膀胱、乳房、子宮頸部、結腸、頭頸部、腎臓、肺、非小細胞肺、中皮腫、卵巣、前立腺、肉腫、胃、子宮、及び髄芽腫の初発又は再発癌である。いくつかの実施形態では、癌は、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は、転移を含む。

【０１００】

「炭水化物」は、糖又は糖のポリマーを指す。「糖類」、「多糖」、「炭水化物」及び「オリゴ糖」という用語は、互換可能に使用され得る。ほとんどの炭水化物は、多数のヒドロキシル基（通常、分子の各炭素原子に１つ）を備えるアルデヒド又はケトンである。炭水化物は、一般に、分子式$C_nH_{2n}O_n$を有する。炭水化物は、単糖、二糖、三糖、オリゴ糖又は多糖であり得る。ほとんどの基本的糖は、単糖、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、リボース、キシロース、及びフルクトースである。二糖は、２つの連結した単糖である。例示的な二糖として、スクロース、マルトース、セロビオース、及びラクトースが挙げられる。典型的に、オリゴ糖は、３～６つの単糖単位（例えば、ラフィノース、スタキオース）を含み、多糖は、６つ以上の単糖単位を含む。例示的な多糖として、デンプン、グリコーゲン、及びセルロースが挙げられる。炭水化物は、修飾糖単位、例えば、ヒドロキシル基が除去された２’－デオキシリボース、ヒドロキシル基がフ

ッ素で置換された２’－フルオロリボース、又はＮ－アセチルグルコサミン、グルコースの窒素含有形態（例えば、２’－フルオロリボース、デオキシリボース、及びヘキソース）などを含み得る。炭水化物は、例えば、配座異性体、環状構造、非環状構造、立体異性体、互変異性体、アノマー、及び異性体といった多くの異なる形態で存在し得る。

【０１０１】

「細胞増加」は環境中における細胞の流入又は細胞の拡大を広く指し、この細胞は、組成物の投与前にはこの環境中に実質的に存在せず、且つこの組成物自体に存在しない。この環境を増加する細胞として、免疫細胞、間質細胞、細菌細胞、及び真菌細胞が挙げられる。特に興味深い環境は、癌細胞が存在するか又は位置する微小環境である。いくつかの場合、この微小環境は、腫瘍微小環境、又は腫瘍排出リンパ節である。他の場合、この微小環境は、前癌性組織部位、又は組成物の局所投与部位、又は遠隔投与後に組成物が蓄積する部位である。

【０１０２】

「クレード」は、系統樹における統計的に妥当なノードの下流であるＯＴＵ又は系統樹のメンバーを指す。このクレードは、別個の単系統進化単位であり、且つある程度の配列類似性を共有する、系統樹における末端葉のセットを含む。

【０１０３】

２つ以上の微生物株由来のｍＥＶの「組み合わせ」は、同一の材料若しくは製剤か又は物理的に連結された製剤のいずれかにおいて、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶなど）が得られる微生物の物理的な共存並びにこれら２つの株由来のｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶなど）の一時的な共投与又は共局在化を含む。

【０１０４】

「腸内毒素症」とは、宿主腸内マイクロバイオーム生態学的ネットワーク（「マイクロバイオーム」）の正常な多様性及び／若しくは機能が破壊されている腸、又は粘膜若しくは皮膚表面を含む他の身体領域（又はいずれか他のマイクロバイオームニッチ）のマイクロバイオータ又はマイクロバイオームの状態を指す。腸内毒素症の状態は、病的状態を招き得るか、又は特定の条件下でのみ、又は長期にわたって存在する場合にのみ不健康になり得る。腸内毒素症は、環境因子、感染因子、宿主の遺伝子型、宿主の食事及び／又はストレスを含め、様々な要因に起因し得る。腸内毒素症は、１つ若しくは複数の細菌の種類（例えば、嫌気性）の優越性、種及び／若しくは株の変化、宿主マイクロバイオーム集団組成の多様性の変化（例えば、増加若しくは減少）；１つ若しくは複数の有益な効果の低下又は喪失を招く共生生物の１つ若しくは複数の集団の変化（例えば、増加若しくは減少）；病原体集団（例えば、病原菌）の１つ若しくは複数の集団の異常増殖；並びに／又は特定の条件が存在する場合にのみ疾患を招く共生生物の存在及び／又は異常増殖を引き起こし得る。

【０１０５】

「減少（低減）する」又は「枯渇する」という用語は、状況に応じて、処置前の状態と比較したときに処置後に、差が少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１／１００、１／１０００、１／１０，０００、１／１００，０００、１／１，０００，０００、又は検出不能であるような変化を意味する。減少し得る特性としては、免疫細胞、細菌細胞、間質細胞、骨髄由来抑制性細胞、線維芽細胞、代謝産物の数；サイトカインのレベル；又は別の物理的パラメータ（例えば、耳の厚さ（例えば、ＤＴＨ動物モデルにおいて）若しくは腫瘍サイズ（例えば、動物腫瘍モデルにおいて）が挙げられる。

【０１０６】

「生態学的コンソーシアム」という用語は、改善された有効性のために相補的宿主経路の活性化を介して宿主相乗効果を誘導する２つの細菌とは対照的に、代謝産物を交換し、互いにプラスに同時制御する１群の細菌である。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「操作された細菌」とは、人間の介入により自然状態から

遺伝的に変更されているあらゆる細菌と、あらゆるそのような細菌の子孫とのことである。操作された細菌は、例えば、標的とされた遺伝子改変の産物、ランダム変異誘発スクリーニングの産物、及び定向進化の産物を含む。

【０１０８】

「エピトープ」という用語は、抗体又はＴ細胞受容体に特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは通常、アミノ酸又は糖側鎖などの化学的に活性な表面分子群で構成されている。特定のエピトープは、抗体が結合できる特定のアミノ酸配列によって定義することができる。

【０１０９】

「遺伝子」という用語は、生物学的機能に関連する任意の核酸を指すために広く使用される。「遺伝子」という用語は、特定のゲノム配列、及びそのゲノム配列によってコードされるｃＤＮＡ又はｍＲＮＡに適用される。

【０１１０】

２つの核酸分子の核酸配列間の「同一性」は、例えば、Ｐｅａｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９８８） Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：２４４４ （他のプログラムには、ＧＣＧプログラムパッケージ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １２（Ｉ）：３８７ （１９８４））、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、ＦＡＳＴＡ Ａｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｏｌｅｃ Ｂｉｏｌ ２１５：４０３ （１９９０）； Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｈｕｇｅ Ｃｏｍｐｕｔｅｒｓ，Ｍｒｔｉｎ Ｊ．Ｂｉｓｈｏｐ，ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，１９９４、及びＣａｒｉｌｌｏ ｅｔ ａｌ．（１９８８） ＳＩＡＭ Ｊ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ ４８：１０７３が含まれる）に記載されているようにデフォルトパラメータを使用する「ＦＡＳＴＡ」プログラムなどの既知のコンピューターアルゴリズムを使用して同一性のパーセンテージとして決定することができる。例えば、国立バイオテクノロジー情報センター（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）のデータベースのＢＬＡＳＴ機能を使用して同一性を決定することができる。その他の市販又は公的に利用可能なプログラムには、ＤＮＡＳｔａｒ「ＭｅｇＡｌｉｇｎ」ｐｒｏｇｒａｍ （Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓ．）及びＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ （ＵＷＧ）「Ｇａｐ」ｐｒｏｇｒａｍ （Ｍａｄｉｓｏｎ Ｗｉｓ．））が含まれる。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「免疫障害」という用語は、免疫系の活性により引き起こされるあらゆる疾患、障害又は疾患症状（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、及びアレルギー）を指す。免疫障害として下記が挙げられるが、これらに限定されない：自己免疫疾患（例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、ループス、強皮症、溶血性貧血、血管炎、１型糖尿病、グレーブス病、関節リウマチ、多発性硬化症、グッドパスチャー症候群、悪性貧血及び／若しくはミオパチー）、炎症性疾患（例えば、尋常性ざ瘡、喘息、小児脂肪便症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、関節リウマチ、サルコイドーシス、移植片拒絶、血管炎及び／若しくは間質性膀胱炎）並びに／又はアレルギー（例えば、食物アレルギー、薬物アレルギー及び／若しくは環境アレルギー）。

【０１１２】

「免疫療法」とは、対象の免疫系を使用して疾患（例えば、免疫疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、癌）を処置する処置のことであり、この免疫療法として、例えば、チェックポイント阻害剤、癌ワクチン、サイトカイン、細胞療法、ＣＡＲ－Ｔ細胞、及び樹状細胞療法が挙げられる。

【０１１３】

「増加する」という用語は、状況に応じて、処置前の状態と比較したときに処置後に、差が少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９

０％、２倍、４倍、１０倍、１００倍、10^3倍、10^4倍、10^5倍、10^6倍、及び／又は10^7倍超であるような変化を意味する。増加し得る特性としては、免疫細胞、細菌細胞、間質細胞、骨髄由来抑制性細胞、線維芽細胞、代謝産物の数；サイトカインのレベル；又は別の物理的パラメータ（例えば、耳の厚さ（例えば、ＤＴＨ動物モデルにおいて）若しくは腫瘍サイズ（例えば、動物腫瘍モデルにおいて）が挙げられる。

【０１１４】

「自然免疫アゴニスト」又は「免疫アジュバント」とは、自然免疫レセプター（例えば、Ｔｏｌｌ様レセプター（ＴＬＲ）、ＮＯＤレセプター、ＲＬＲ、Ｃ型レクチンレセプター、ＳＴＩＮＧ－ｃＧＡＳ経路成分、インフラマソーム複合体）を特異的に標的とする小分子、タンパク質、又は他の作用物質のことである。例えば、ＬＰＳは、細菌由来であるか又は合成されたＴＬＲ－４アゴニストであり、アルミニウムを免疫刺激アジュバントとして使用し得る。免疫アジュバントは、より広範なアジュバント又はアジュバント療法の特定のクラスである。ＳＴＩＮＧアゴニストの例として、２’３’－ｃＧＡＭＰ、３’３’－ｃＧＡＭＰ、ｃ－ジ－ＡＭＰ、ｃ－ジ－ＧＭＰ、２’２’－ｃＧＡＭＰ、及び２’３’－ｃＧＡＭ（ＰＳ）２（Ｒｐ／Ｓｐ）（２’３’－ｃＧＡＭＰのビス－ホスホロチオエート類似体のＲｐ，Ｓｐ－異性体）が挙げられるが、これらに限定されない。ＴＬＲアゴニストの例として、ＴＬＲｌ、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲｌＯ、及びＴＬＲＩｌが挙げられるが、これらに限定されない。ＮＯＤアゴニストの例として、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－イソグルタミン（ムラミルジペプチド（ＭＤＰ））、γ－Ｄ－グルタミル－メソ－ジアミノピメリン酸（ｉＥ－ＤＡＰ）、及びデスムラミルペプチド（ＤＭＰ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１５】

「内部転写スペーサー」又は「ＩＴＳ」は、特定の真菌において真核生物種の同定に使用されることが多い一般的な前駆体転写産物上の構造リボソームＲＮＡ（ｒＲＮＡ）の間に位置する非機能的ＲＮＡの一部である。リボソームのコアを形成する真菌のｒＲＮＡはシグナル遺伝子として転写され、８Ｓ領域、５．８Ｓ領域及び２８Ｓ領域からなり、８Ｓ領域及び５．８Ｓ領域並びに５．８Ｓ領域及び２８Ｓ領域それぞれの間にＩＴＳ４及び５が存在する。１８Ｓ領域及び５．８Ｓ領域並びに５．８Ｓ領域及び２８Ｓ領域の間のこれら２つのシストロン間セグメントはスプライシングにより除去され、既に説明されているようにバーコーディング目的で種間に有意な変動を含む（Ｓｃｈｏｃｈ ｅｔ ａｌ Ｎｕｃｌｅａｒ ｒｉｂｏｓｏｍａｌ ｉｎｔｅｒｎａｌ ｔｒａｎｓｃｒｉｂｅｄ ｓｐａｃｅｒ（ＩＴＳ）ｒｅｇｉｏｎ ａｓ ａ ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ＤＮＡ ｂａｒｃｏｄｅ ｍａｒｋｅｒ ｆｏｒ Ｆｕｎｇｉ．ＰＮＡＳ １０９：６２４１－６２４６．２０１２）。系統発生の再構築には１８Ｓ ｒＤＮＡが伝統的に使用されているが、ＩＴＳはこの機能を果たし得、なぜならば、ＩＴＳは、一般的に高度に保存されているが、ほとんどの真菌の属及び種を区別するのに十分なヌクレオチド多様性を保有する超可変領域を含むからである。

【０１１６】

「単離された」又は「濃縮された」という用語は、（１）（天然又は実験的設定にかかわらず）最初に産生されたときに結合していた成分の少なくとも一部から単離された、且つ／又は（２）人間の手によって生産、調製、精製、且つ／若しくは製造された、微生物、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）、又は他の実体若しくは物質を含む。単離された微生物又はｍＥＶは、最初に結合していた他の成分の少なくとも約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％又はそれを超えるものから単離することができる。いくつかの実施形態では、単離された微生物又はｍＥＶは、約８０％超、約８５％超、約９０％超、約９１％超、約９２％超、約９３％超、約９４％超、約９５％超、約９６％超、約９７％超、約９８％超、約９９％超、又は約９９％超の純度である、例えば他の成分を実質的に含まない場合に「純粋」である。「精製する（ｐｕｒｉｆｙ）」、「精製する（ｐｕｒｉｆｙｉｎｇ）」、及び「精製された」という用語は、（

例えば、自然又は実験的設定にかかわらず）最初に生産又は生成されたとき、又は最初の生産後の任意の時間に結合していた成分の少なくとも一部から単離された微生物若しくはｍＥＶ又はその他の材料を指す。微生物若しくは微生物集団又はｍＥＶは、生産時又は生産後に単離された場合、微生物若しくは微生物集団又はｍＥＶを含む材料又は環境などから精製されたと見なすことができ、精製された微生物又は微生物若しくはｍＥＶ集団は、最大約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、又は約９０％超までの他の材料を含み得、それでも「単離された」と見なされる。いくつかの実施形態では、精製された微生物若しくはｍＥＶ又は微生物集団は、約８０％、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、又は約９９％超の純度である。本明細書で提供される微生物組成物の場合、組成物中に存在する１つ又は複数の微生物種を、微生物種を含む材料又は環境で生産される及び／又は存在する１つ又は複数の他の微生物とは別に精製することができる。微生物組成物及びｍＥＶなどのその微生物成分は、一般に、残存生息産物から精製される。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、「脂質」は、脂肪、油、トリグリセリド、コレステロール、リン脂質、遊離脂肪酸を含むあらゆる形態の脂肪酸を包含する。脂肪、油及び脂肪酸は、飽和、不飽和（シス若しくはトランス）又は部分不飽和（シス若しくはトランス）であり得る。

【０１１８】

「ＬＰＳ変異体又はリポ多糖変異体」という用語は、ＬＰＳの欠失を含む選択された細菌を広く指す。ＬＰＳの欠失は、脂質Ａ生合成に関与する遺伝子、例えば、ｌｐｘＡ、ｌｐｘＣ、及びｌｐｘＤなどの変異又は破壊に起因し得る。ＬＰＳ変異体を含む細菌は、アミノグリコシド並びにポリミキシン（ポリミキシンＢ及びクロスチン）に対して耐性であり得る。

【０１１９】

「代謝産物」は、本明細書で使用される場合、あらゆる細胞の若しくは微生物の代謝反応において基質として使用されるありとあらゆる分子化合物、組成物、分子、イオン、補助因子、触媒若しくは栄養素を指すか、又はあらゆる細胞の若しくは微生物の代謝反応から生成物として得られる化合物、組成物、分子、イオン、補助因子、触媒、又は栄養素を指す。

【０１２０】

「微生物」は、古細菌、寄生虫、細菌、真菌、微細藻類、原生動物、及び生物と関連する発達段階又はライフサイクル段階（例えば、栄養、胞子（例えば、胞子形成、休眠、及び発芽）、潜伏、バイオフィルム）を特徴とするあらゆる天然の又は操作された生物を指す。腸内微生物の例として下記が挙げられる：アクチノマイセス・グラエベニッツィイ（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｓ ｇｒａｅｖｅｎｉｔｚｉｉ）、アクチノマイセス・オドントリティカス（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｓ ｏｄｏｎｔｏｌｙｔｉｃｕｓ）、アッカーマンシア・ムシニフィラ（Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａ ｍｕｃｉｎｉｐｈｉｌａ）、バクテロイデス・カッカエ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｃａｃｃａｅ）、バクテロイデス・フラギリス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ）、バクテロイデス・プトレディニス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｐｕｔｒｅｄｉｎｉｓ）、バクテロイデス・シータイオタオミクロン（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ）、バクテロイデス・ブルターガス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｖｕｌｔａｇｕｓ）、ビフィドバクテリウム・アドレスセンティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｄｏｌｅｓｃｅｎｔｉｓ）、ビフィドバクテリウム・ビフィドゥム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｂｉｆｉｄｕｍ）、ビロフィラ・ワーズワーシア（Ｂｉｌｏｐｈｉｌａ ｗａｄｓｗｏｒｔｈｉａ）、ブラウティア（Ｂｌａｕｔｉａ）、ブチリビブリオ（Ｂｕｔｙｒｉｖｉｂｒｉｏ）、カンピロバクター・グラシリス（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｇｒａｃｉｌｉｓ）、クロストリジア・クラスターＩＩＩ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＩＩＩ）、クロ

ストリジア・クラスターＩＶ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＩＶ）、クロストリジア・クラスターＩＸ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＩＸ）（アシダミノコッカス科群（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ ｇｒｏｕｐ））、クロストリジア・クラスターＸＩ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＸＩ）、クロストリジア・クラスターＸＩＩＩ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＸＩＩＩ）（ペプトストレプトコッカス属群（Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｇｒｏｕｐ））、クロストリジア・クラスターＸＩＶ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＸＩＶ）、クロストリジア・クラスターＸＶ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉａ ｃｌｕｓｔｅｒ ＸＶ）、コリンセラ・アエロファシエンス（Ｃｏｌｌｉｎｓｅｌｌａ ａｅｒｏｆａｃｉｅｎｓ）、コプロコッカス（Ｃｏｐｒｏｃｏｃｃｕｓ）、コリネバクテリウム・サンスバレンセ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｕｎｓｖａｌｌｅｎｓｅ）、デスルホモナス・ピグラ（Ｄｅｓｕｌｆｏｍｏｎａｓ ｐｉｇｒａ）、ドレア・フォルミシゲネランス（Ｄｏｒｅａ ｆｏｒｍｉｃｉｇｅｎｅｒａｎｓ）、ドレア・ロンギカテナ（Ｄｏｒｅａ ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ）、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、ユウバクテリウム・ハドルム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｈａｄｒｕｍ）、ユウバクテリウム・レクタレ（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｒｅｃｔａｌｅ）、フィーカリバクテリア・プラウスニッツ（Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉａ ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ）、ゲメラ（Ｇｅｍｅｌｌａ）、ラクトコッカス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）、ラクノスピラ（Ｌａｎｃｈｎｏｓｐｉｒａ）、モリキュート・クラスターＸＶＩ（Ｍｏｌｌｉｃｕｔｅｓ ｃｌｕｓｔｅｒ ＸＶＩ）、モリキュート・クラスターＸＶＩＩＩ（Ｍｏｌｌｉｃｕｔｅｓ ｃｌｕｓｔｅｒ ＸＶＩＩＩ）、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）、ロシア・ムシラギノサ（Ｒｏｔｈｉａ ｍｕｃｉｌａｇｉｎｏｓａ）、ルミノコッカス・カリダス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｃａｌｌｉｄｕｓ）、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｇｎａｖｕｓ）、ルミノコッカス・トルキース（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ ｔｏｒｑｕｅｓ）、及びストレプトコッカス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）。

【０１２１】

「微生物細胞外小胞」（ｍＥＶ）は、細菌、古細菌、真菌、微細藻類、原生動物、及び寄生体などの微生物から得ることができる。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、細菌から得られる。ｍＥＶは、分泌微生物細胞外小胞（ｓｍＥＶ）及び処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）を含む。「分泌微生物細胞外小胞」（ｓｍＥＶ）とは、微生物由来の自然に産生された小胞のことである。ｓｍＥＶは、微生物脂質及び／又は微生物タンパク質及び／又は微生物核酸及び／又は微生物炭水化物部分から構成され、培養物上清から単離される。これらの小胞の自然の産生は、細菌細胞が培養される環境の操作により（例えば、培地若しくは温度変化により）人為的に増強（例えば、増加）又は低減することができる。さらに、有効性、免疫刺激、安定性、免疫刺激能力、安定性、器官ターゲティング（例えば、リンパ節）、吸収（例えば、胃腸）、及び／又は収率を改変する（例えば、それにより有効性を改変する）目的で、微生物成分若しくは外来物質を低減、増加、付加若しくは除去するように、ｓｍＥＶ組成物を修飾し得る。本明細書で使用される場合、「精製されたｓｍＥＶ組成物」又は「ｓｍＥＶ組成物」という用語は、原材料中に見出される少なくとも１つの付随する物質から分離されている（例えば、少なくとも１つの他の微生物成分から分離されている）ｓｍＥＶの調製物か、又はこの調製物を生成するために使用される任意のプロセスにおいてｓｍＥＶに付随する任意の物質から分離されているｓｍＥＶを含む調製物を指す。この用語は、特定の成分が有意に富化されている組成物も指し得る。「処理された微生物細胞外小胞」（ｐｍＥＶ）とは、人為的に溶解させた微生物（例えば、細菌）（例えば、他の細胞内微生物細胞成分から分離された微生物膜成分）から精製されており、精製方法に応じて、多様な若しくは選択されたサイズ範囲の粒子を含み得る微生物膜成分の天然には存在しない集団のことである。ｐｍＥＶのプールは、微生物細胞を化学的に破壊（例えば、リゾチーム及び／若しくはリゾスタフィンにより）並びに／又は物理的に破壊（例えば、機械的力により）した後、遠心分離及び／若しくは超遠心分離、又は他の方法により細胞内成分から微生物膜成分を分離することによって得られる。得

られたｐｍＥＶ混合物は、微生物膜及びその成分（例えば、周辺に付随するか若しくは内在性の膜タンパク質、脂質、グリカン、多糖、炭水化物、他のポリマー）の富化を含み、その結果、全微生物と比較して、高い濃度の微生物膜成分と、低い濃度（例えば、希釈物）の細胞内内容物が存在する。グラム陰性菌の場合、ｐｍＥＶは、細胞又は細胞質膜を含み得る。グラム陰性菌の場合、ｐｍＥＶは、内膜及び外膜を含み得る。グラム陰性菌は、ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱に属し得る。ｐｍＥＶは、組成物を修飾して、組成物の純度を高め、粒子のサイズを調節し、且つ／又は有効性、免疫刺激、安定性、免疫刺激能力、安定性、器官ターゲティング（例えば、リンパ節）、吸収（例えば、胃腸）及び／若しくは収率を改変する（例えば、それにより有効性を改変する）目的で、微生物成分若しくは外来物質を低減、増加、付加若しくは除去することができる。ｐｍＥＶは、同じ若しくは他の微生物由来の細胞内成分を含め、特定の成分を付加、除去、富化、又は希釈することにより修飾することができる。本明細書で使用される場合、「精製されたｐｍＥＶ組成物」又は「ｐｍＥＶ組成物」は、原材料中に見出される少なくとも１つの付随する物質から分離されている（例えば、少なくとも１つの他の微生物成分から分離されている）ｐｍＥＶの調製物か、又はこの調製物を生産するために使用される任意のプロセスにおいてｐｍＥＶに付随する任意の物質から分離されているｐｍＥＶの調製物を指す。この用語は、特定の成分が有意に富化されている組成物も指し得る。

【０１２２】

「マイクロバイオーム」は、対象又は患者の身体部位上に存在するか又は身体部位中に存在する微生物を広く指す。マイクロバイオーム中の微生物は、細菌、ウイルス、真核微生物、及び／又はウイルスを含み得る。マイクロバイオーム中の個々の微生物は、代謝的に活性であり得、休眠中であり得、潜伏性であり得るか若しくは胞子として存在し得るか、浮遊状態で（ｐｌａｎｋｔｏｎｉｃａｌｌｙ）若しくはバイオフィルム中に存在し得えるか、又は持続的に若しくは一時的にマイクロバイオーム中に存在し得る。マイクロバイオームは、共生状態の若しくは健康状態のマイクロバイオームであり得るか、又は疾患状態のマイクロバイオームであり得る。マイクロバイオームは、対象若しくは患者に固有であり得るか、又はマイクロバイオームの構成成分は、健康状態（例えば、前癌状態若しくは癌状態）若しくは処置条件（例えば、抗生物質による処置、様々な微生物への曝露）の変化に起因して調節、導入若しくは枯渇され得る。いくつかの態様では、マイクロバイオームは粘膜表面で生じる。いくつかの態様では、マイクロバイオームは腸内マイクロバイオームである。いくつかの態様では、マイクロバイオームは腫瘍マイクロバイオームである。

【０１２３】

組織又はサンプルの「マイクロバイオームプロファイル」又は「マイクロバイオームシグネチャ」は、マイクロバイオームの細菌構造の少なくとも部分的な特徴を指す。いくつかの実施形態では、マイクロバイオームプロファイルは、マイクロバイオーム中に少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００又はより多くの細菌株が存在するか存在しないかを示す。いくつかの実施形態では、マイクロバイオームプロファイルは、サンプル中に少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００又はより多くの癌関連細菌株が存在するかどうかを示す。いくつかの実施形態では、マイクロバイオームプロファイルは、サンプルで検出された各細菌株の相対量又は絶対量を示す。いくつかの実施形態では、マイクロバイオームプロファイルは癌関連マイクロバイオームプロファイルである。癌関連マイクロバイオームプロファイルは、一般集団においてよりも癌を有する対象において頻繁に生じるマイクロバイオームプロファイルである。いくつかの実施形態では、癌関連マイクロバイオームプロファイルは、癌を有しない個体から採取された以外は等価の組織又はサンプルのマイクロバイオーム中に通常存在するよりも多い数又は量の癌関連細菌を含む。

【０１２４】
細菌に関する「改変された」は、野生型から変化を受けている細菌を広く指す。細胞改変は、細菌の操作によって達成することができる。細菌改変の例として、遺伝子改変、遺伝子発現改変、表現型改変、製剤化改変、化学的改変、及び用量又は濃度が挙げられる。改善された特性の例は、本明細書全体を通して説明されており、例えば、弱毒化、栄養素要求性、ホーミング、又は抗原性が挙げられる。表現型改変として、例えば、病原性を増加させるか又は減少させる細菌の表現型を改変する培地中での細菌増殖を挙げることができる。
【０１２５】
「オンコバイオーム（ｏｎｃｏｂｉｏｍｅ）」は、本明細書で使用される場合、腫瘍形成性及び／又は癌関連マイクロバイオータを含み、このマイクロバイオータは、ウイルス、細菌、真菌、原生生物、寄生生物、又は別の微生物の内の１つ又は複数を含む。
【０１２６】
「腫瘍栄養性（ｏｎｃｏｔｒｏｐｈｉｃ）」又は「腫瘍親和性（ｏｎｃｏｐｈｉｌｉｃ）」の微生物及び細菌とは、癌微小環境に高度に関連するか又は存在する微生物のことである。これらの微生物は、この環境内で優先的に選択され得るか、癌微小環境中で優先的に増殖するか、又は前記環境に磨きをかけ得る。
【０１２７】
「操作的分類単位」及び「ＯＴＵ」は、系統樹における末端の葉を指し、核酸配列、例えば、全ゲノム又は特定の遺伝子配列、及びこの核酸配列と種のレベルで配列同一性を共有する全ての配列によって定義される。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子配列は、１６Ｓ配列又は１６Ｓ配列の一部であり得る。他の実施形態では、２つの実体の全ゲノムが配列決定され、比較される。別の実施形態では、多遺伝子座配列タグ（ＭＬＳＴ）、特定の遺伝子、又は遺伝子のセットなどの選択領域を遺伝的に比較することができる。１６Ｓの場合、１６Ｓ全体又は１６Ｓの一部の可変領域で９７％以上の平均ヌクレオチド同一性を共有するＯＴＵは、同じＯＴＵと見なされる。例えば、Ｃｌａｅｓｓｏｎ ＭＪ，Ｗａｎｇ Ｑ，Ｏ’Ｓｕｌｌｉｖａｎ Ｏ，Ｇｒｅｅｎｅ－Ｄｉｎｉｚ Ｒ，Ｃｏｌｅ ＪＲ，Ｒｏｓｓ ＲＰ，ａｎｄ Ｏ’Ｔｏｏｌｅ ＰＷ．２０１０．Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｔｗｏ ｎｅｘｔ－ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ｆｏｒ ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ ｈｉｇｈｌｙ ｃｏｍｐｌｅｘ ｍｉｃｒｏｂｉｏｔａ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ｕｓｉｎｇ ｔａｎｄｅｍ ｖａｒｉａｂｌｅ １６Ｓ ｒＲＮＡ ｇｅｎｅ ｒｅｇｉｏｎｓ．Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ３８：ｅ２００．Ｋｏｎｓｔａｎｔｉｎｉｄｉｓ ＫＴ，Ｒａｍｅｔｔｅ Ａ，ａｎｄ Ｔｉｅｄｊｅ ＪＭ．２００６．Ｔｈｅ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｓｐｅｃｉｅｓ ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｏｍｉｃ ｅｒａ．Ｐｈｉｌｏｓ Ｔｒａｎｓ Ｒ Ｓｏｃ Ｌｏｎｄ Ｂ Ｂｉｏｌ Ｓｃｉ ３６１：１９２９－１９４０を参照されたい。完全なゲノムの場合、ＭＬＳＴ、１６Ｓ以外の特定の遺伝子、又は９５％以上の平均ヌクレオチド同一性を共有する遺伝子セットＯＴＵは、同じＯＴＵと見なす。例えば、Ａｃｈｔｍａｎ Ｍ，ａｎｄ Ｗａｇｎｅｒ Ｍ．２００８．Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｄｉｖｅｒｓｉｔｙ ａｎｄ ｔｈｅ ｇｅｎｅｔｉｃ ｎａｔｕｒｅ ｏｆ ｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｓｐｅｃｉｅｓ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．６：４３１－４４０．Ｋｏｎｓｔａｎｔｉｎｉｄｉｓ ＫＴ，Ｒａｍｅｔｔｅ Ａ，ａｎｄ Ｔｉｅｄｊｅ ＪＭ．２００６．Ｔｈｅ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｓｐｅｃｉｅｓ ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｇｅｎｏｍｉｃ ｅｒａ．Ｐｈｉｌｏｓ Ｔｒａｎｓ Ｒ Ｓｏｃ Ｌｏｎｄ Ｂ Ｂｉｏｌ Ｓｃｉ ３６１：１９２９－１９４０を参照されたい。ＯＴＵは、多くの場合、生物間の配列を比較することにより定義される。一般に、９５％未満の配列同一性を有する配列は、同じＯＴＵの部分を形成するとは見なされない。ＯＴＵは、ヌクレオチドマーカー又は遺伝子、特に高度に保存された遺伝子（例えば、「ハウスキーピング」遺伝子）の任意の組み合わせ又はそれらの組み合わせによっても特徴付けることができる。本明細書では、例えば、属、種、及び系統分岐群に分類学的に割り当てられた操作的分類単位

（ＯＴＵ）が提供される。
【０１２８】
本明細書で使用される場合、遺伝子が細菌で「過剰発現」されるとは、同じ条件下で同じ種の野生型細菌によって発現されるよりも、少なくともいくつかの条件下でエンジニアリングされた細菌でより高いレベルで発現される場合である。同様に、遺伝子が細菌で「過少発現」されるとは、同じ条件下で同じ種の野生型細菌によって発現されるよりも、少なくともいくつかの条件下でエンジニアリングされた細菌でより低いレベルで発現される場合である。
【０１２９】
「ポリヌクレオチド」及び「核酸」という用語は互換的に使用される。それらは、デオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド又はそれらの類似体である任意の長さのポリマー型のヌクレオチドを指す。ポリヌクレオチドは、任意の三次元構造を有し得、あらゆる機能を果たし得る。以下は、ポリヌクレオチドの非限定的な例である：遺伝子又は遺伝子断片のコード領域又は非コード領域、連鎖解析から定義される遺伝子座、エクソン、イントロン、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、サイレンシングＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、トランスファーＲＮＡ、リボソームＲＮＡ、リボザイム、ｃＤＮＡ、組換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離ＤＮＡ、任意の配列の単離ＲＮＡ、核酸プローブ、及びプライマー。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びヌクレオチド類似体などの修飾ヌクレオチドを含み得る。存在する場合、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーのアセンブリの前又は後に付与され得る。ポリヌクレオチドは、標識成分との結合などによりさらに修飾され得る。本明細書で提供される全ての核酸配列において、ＵヌクレオチドはＴヌクレオチドと交換可能である。
【０１３０】
本明細書で使用される場合、物質は、他の成分を実質的に含まない場合には「純粋」である。「精製する（ｐｕｒｉｆｙ）」、「精製する（ｐｕｒｉｆｙｉｎｇ）」、及び「精製された（ｐｕｒｉｆｉｅｄ）」という用語は、（例えば、自然界で若しくは実験的な設定で）最初に産生されたか若しくは生成された際に付随したか又は最初の産生後の任意の時間にわたり付随した成分の少なくとも一部から分離されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）調製物又は他の物質を指す。ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）調製物又は組成物は、産生時に又は産生後に、例えば１つ又は複数の他の細菌成分から単離されている場合に精製されたと見なされ得、精製された微生物又は微生物集団は、他の物質を最大約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、又は約９０％超含み得、それでもなお「精製された」と見なされる。いくつかの実施形態では、精製されたｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）は、約８０％超、約８５％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、又は約９９％超純粋である。ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）組成物（又は調製物）は、例えば、残存生息環境産物（ｒｅｓｉｄｕａｌ　ｈａｂｉｔａｔ　ｐｒｏｄｕｃｔ）から精製されている。
【０１３１】
本明細書で使用される場合、「精製されたｍＥＶ組成物」又は「ｍＥＶ組成物」という用語は、原材料中に見出される少なくとも１つの付随する物質から分離されている（例えば、少なくとも１つの他の細菌成分から分離されている）ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む調製物か、又はこの調製物を生成するために使用される任意のプロセスにおいてｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）に付随する任意の物質から分離されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む調製物を指す。この用語は、有意に富化されているか又は濃縮されている組成物も指す。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）は、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、１００倍、１０００倍、１０，０００倍、又は１０，０００倍超濃縮されている。
【０１３２】
「残存生息環境産物」は、対象内の又は対象上のマイクロバイオータの生息環境に由来する物質を指す。例えば、微生物の発酵培養物は、混入物、例えば、他の微生物株又は形

態（例えば、細菌、ウイルス、マイコプラズマ、及び／若しくは真菌）を含有し得る。例えば、微生物は、胃腸管内の糞便中に、皮膚それ自体上に、唾液中に、気道の粘膜中に、又は尿生殖路の分泌物（即ち、微生物群衆に関連する生物学的物質）中に生息する。残存生息環境産物を実質的に含まないということは、細菌組成物が、培養物又はヒト若しくは動物対象上又は内の微生物環境と関連する生物学的物質をもはや含んでおらず、且つ微生物群衆と関連するあらゆる混入性生物学的物質を１００％含まず、９９％含まず、９８％含まず、９７％含まず、９６％含まず、又は９５％含まないことを意味する。残存生息環境産物は、非生物的物質（例えば未消化の食物）を含み得るか、又は不要な微生物を含み得る。残存生息環境産物を実質的に含まないということは、細菌生成物が培養物の汚染物質又はヒト若しくは動物に由来する検出可能な細胞を含まず、且つ微生物細胞のみが検出可能であることも意味し得る。一実施形態では、残存生息環境産物を実施的に含まないということは、細菌組成物が検出可能なウイルス（例えば細菌、ウイルス（例えばファージ））混入物、真菌混入物、マイコプラズマ混入物を含まないことも意味し得る。別の実施形態では、残存生息環境産物を実施的に含まないということは、微生物細胞と比較して、微生物組成物中の生細胞の１×１０－２％、１×１０－３％、１×１０－４％、１×１０－５％、１×１０－６％、１×１０－７％、１×１０－８％未満がヒト又は動物であることを意味する。この純度を達成するための複数の方法が存在しており、これらのいずれも限定するものではない。そのため、一連の単一コロニーからの反復（例えば、限定されないが２回）画線が単一コロニー形態のみを示しているまで固体培地上で単一コロニーを画線する複数の工程により所望の構成物を単離することによって混入を減少させ得る。代わりに、単一の所望される細胞に対する、複数回の１０倍連続希釈等の複数回の連続希釈（例えば１０－８又は１０－９の希釈）により、混入の減少を達成し得る。このことは、複数の単離コロニーが類似の細胞形状及びグラム染色挙動を有することを示すことにより、さらに裏付けられ得る。十分な純度を確認する他の方法として、遺伝子解析（例えば、ＰＣＲ、ＤＮＡ配列決定）、血清学的分析及び抗原分析、酵素学的分析及び代謝分析並びに混入物から所望の構成物を区別する試薬によるフローサイトメトリー等の計測手段を使用する方法が挙げられる。

【０１３３】

本明細書で使用される「特異的結合」は、抗体が所定の抗原に結合する能力、又はポリペプチドがその所定の結合パートナーに結合する能力を指す。典型的には、抗体又はポリペプチドは、約10^{-7}Ｍ以下のK_Dに対応する親和性でその所定の抗原又は結合パートナーに特異的に結合し、非特異的及び無関係な抗原／結合パートナー（例えば、ＢＳＡ、カゼイン）に結合する親和性に対して少なくとも１０倍未満、少なくとも１００倍未満、又は少なくとも１０００倍未満である親和性（K_Dで表される）で所定の抗原／結合パートナーに結合する。代わりに、特異的結合は、１つの成分がタンパク質、脂質、又は炭水化物又はそれらの組み合わせであり、且つタンパク質、脂質、炭水化物又はそれらの組み合わせである第２の成分と特異的に結合する２成分系により広く当てはまる。

【０１３４】

「菌株（株）」とは、同じ細菌種の密接に関連するメンバーと区別できるような遺伝的特徴を有する細菌種のメンバーを指す。遺伝的特徴は、少なくとも１つの遺伝子の全て又は一部の欠如、少なくとも１つの調節領域（例えば、プロモーター、ターミネーター、リボスイッチ、リボソーム結合部位）の全て又は一部の欠如、少なくとも１つの天然プラスミドの欠如（「キュアリング」）、少なくとも１つの組換え遺伝子の存在、少なくとも１つの変異遺伝子の存在、少なくとも１つの外来遺伝子（別の種に由来する遺伝子）の存在、少なくとも１つの変異した調節領域（例えば、プロモーター、ターミネーター、リボスイッチ、リボソーム結合部位）の存在、少なくとも１つの非天然プラスミドの存在、少なくとも１つの抗生物質耐性カセットの存在、又はそれらの組み合わせであり得る。異なる菌株間の遺伝的特徴は、ＰＣＲ増幅、及び任意選択によるそれに続く目的のゲノム領域又はゲノム全体のＤＮＡ配列決定によって特定することができる。１つの菌株（同じ種の別の菌株と比較した）が抗生物質耐性を獲得若しくは喪失した場合、又は生合成能力（栄養

要求性菌株など）を獲得若しくは喪失した場合、抗生物質を使用した選択又は栄養素／代謝産物を使用した逆選択によって菌株を区別することができる。

【０１３５】

「対象」又は「患者」という用語は、任意の哺乳動物を指す。「それを必要とする」として記載される対象又は患者は、疾患の処置（又は予防）を必要とする者を指す。哺乳類（すなわち、哺乳動物）には、ヒト、実験動物（例えば、霊長類、ラット、マウス）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ）、及びペット（例えば、イヌ、ネコ、齧歯類）が含まれる。対象は、ヒトであり得る。対象は、ヒト以外であり得、そうしたものとして、限定されないが、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ロバ、ヤギ、ラクダ、マウス、ラット、モルモット、ヒツジ、ラマ、サル、ゴリラ又はチンパンジーが挙げられる。対象は、健康であり得るか、又は任意の進行ステージ（いずれのステージも、癌関連病原体若しくは発癌性病原体に起因するか又は日和見的に支持されるかのいずれかである）の癌に罹患し得るか、或いは癌を発症するリスクがあるか又は癌関連病原体若しくは発癌性病原体を他者に伝染するリスクがある者であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、肺癌、膀胱癌、前立腺癌、形質細胞腫、大腸癌、直腸癌、メルケル細胞癌、唾液腺癌、卵巣癌、及び／又は黒色腫を有する。対象は、腫瘍を有し得る。対象は、増大したマクロピノサイトーシスを示す腫瘍を有し得るが、それは、Ｒａｓ活性化を含むこのプロセスの潜在的なゲノミクスを含む。他の実施形態では、対象は、別の癌を有する。いくつかの実施形態では、対象は、癌療法を受けたことがある。

【０１３６】

本明細書で使用される、対象の疾患を「処置する」又は疾患を有する若しくは有すると疑われる対象を「処置する」という用語は、疾患の少なくとも１つの症状が軽減されるか又は悪化が防止されるように、対象に薬学的な処置を投与すること、例えば１つ又は複数の薬剤を投与することを指す。従って、一実施形態では、「処置する」は、とりわけ、進行の遅延、寛解の促進、寛解の誘発、寛解の増強、回復の加速、代替治療薬の有効性の増加若しくは耐性の低下、又はそれらの組み合わせを指す。本明細書で使用される、対象の疾患を「予防する」という用語は、疾患の少なくとも１つの症状が遅延されるか、又は防止されるように、対象に、薬学的治療薬を投与する、例えば、１つ若しくは複数の薬剤を投与することを指す。

【０１３７】

細菌

特定の態様では、本明細書で提供されるのは、細菌から得られるｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む医薬組成物である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）が得られる細菌は、毒性又は他の負の影響を低減するように改変されており、（例えば、耐酸性、粘膜付着及び／若しくは浸透並びに／又は胆汁酸、消化酵素に対する耐性、抗菌性ペプチド及び／若しくは抗体中和に対する耐性の改善により）ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）の送達（例えば、経口送達）を増強するように改変されており、所望の細胞タイプ（例えば、Ｍ細胞、杯細胞、腸細胞、樹状細胞、マクロファージ）を標的とするように改変されており、（例えば、単独で若しくは別の治療薬との組み合わせで）産生されたｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）の免疫調節効果及び／若しくは治療効果を増強するように改変されており、且つ／又は（例えば、多糖、線毛（ｐｉｌｉ）、線毛（ｆｉｍｂｒｉａｅ）、アドヘシンの産生の改変を通じて）ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）による免疫の活性化若しくは抑制を増強するように改変されている。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている操作された細菌は、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）の製造を改善する（例えば、より高い酸素耐性、安定性、改善された凍結解凍耐性、より短い生成時間）ように改変されている。例えば、いくつかの実施形態では、説明されている操作された細菌として、１つ又は複数の遺伝的変化を保有する細菌が挙げられ、そのような変化は、細菌染色体若しくは内因性プラスミド及び／又は１つ若しくは複数の外来性プラスミドで含まれる１つ又は複数のヌクレオチドの挿入、欠失、転座若しくは置換又

はこれらの任意の組み合わせであり、この遺伝的変化により、１つ又は複数の遺伝子の過剰発現及び／又は過小発現が引き起こされ得る。操作された細菌を、当技術分野で既知の任意の技術（例えば、限定されないが、部位特異的変異誘発、トランスポゾン変異誘発、ノックアウト、ノックイン、ポリメラーゼ連鎖反応変異誘発、化学的変異誘発、紫外線変異誘発、形質転換（化学的若しくはエレクトロポレーションによる）、ファージ形質導入、定向進化、又はこれらの任意の組み合わせ）を使用して生成し得る。

【０１３９】

本明細書で説明されているｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の供給源として使用され得る細菌の種及び／又は株の例が、表１、表２、及び／又は表３並びに本明細書全体の他の箇所に記載されている。いくつかの実施形態では、この細菌株は、表１、表２、及び／又は表３に列挙された株に対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％の配列同一性を有するゲノムを有する細菌株である。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは腫瘍栄養性細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは免疫刺激細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは免疫抑制細菌に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは免疫調節細菌に由来する。特定の実施形態では、ｍＥＶは、本明細書に記載された細菌株の組み合わせから生成される。いくつかの実施形態では、この組み合わせは、少なくとも２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５又は５０の細菌株の組み合わせである。いくつかの実施形態では、組み合わせは、表１、表２及び／若しくは表３に列挙された細菌株に由来するｍＥＶ並びに／又は表１、表２及び／若しくは表３に列挙された株に対して少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、９９．８％、又は９９．９％の配列同一性を有するゲノムを有する細菌株に由来するｍＥＶを含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、グラム陰性菌から得られる。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、グラム陰性菌は、ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱に属する。ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）は、それらが、ファーミキューテス（Ｆｉｒｍｉｃｕｔｅｓ）門の唯一のディダーム（ｄｉｄｅｒｍ）メンバーであるため、ユニークなクラスの微生物である。これらの嫌気性生物は、環境中に見出すことができ、ヒトの口腔及び消化管の通常の片利共生生物に見出すことができる。これらの生物は外膜を有するため、このクラスのｓｍＥＶの収率を調べた。１細胞当たり、これらの微生物は、多数の小胞（１０～１５０ＥＶ／細胞）を産生することが見出された。これらの生物からのｓｍＥＶは、広範に刺激性であり、インビトロアッセイで極めて強力である。いくつかの腫瘍学及び炎症インビボモデルにおけるそれらの治療適用についての検証は、それらの治療可能性を示すものであった。ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱は、ベイロネラセアエ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａｃｅａｅ）、セレノモナダセアエ（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｄａｃｅａｅ）、アシダミノコッカス（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃａｃｅａｅ）、及びスポロムサセアエ（Ｓｐｏｒｏｍｕｓａｃｅａｅ）科を含む。ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）綱は、メガスフェラ（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ）、セレノモナス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ）、プロピオノスポラ（Ｐｒｏｐｉｏｎｏｓｐｏｒａ）、及びアシダミノコッカス（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ）属を含む。例示的なネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）種として、限定されないが、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）、セレノモナス・フェリックス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ　ｆｅｌｉｘ）、アシダミノコッカス・インテスティン（Ａｃｉｄａｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）、及びプロピオノスポラ種（Ｐｒｏｐｉｏｎｏｓｐｏｒａ　ｓｐ．）が挙げられる。

【０１４２】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、グラム陽性菌から得られる。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好気性細菌から得られる。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、嫌気性細菌から得られる。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好酸細菌から得られる。
【０１４６】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好アルカリ細菌から得られる。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、好中性細菌から得られる。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、難培養性細菌から得られる。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、非難培養性細菌から得られる。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶが得られる細菌は、凍結乾燥される。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶが得られる細菌は、γ線照射（例えば、１７．５又は２５ｋＧｙで）される。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶが得られる細菌は、ＵＶ照射される。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶが得られる細菌は、加熱不活性化（例えば、５０℃で２時間又は９０℃で２時間）される。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶが得られる細菌は、酸処理される。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶが得られる細菌は、酸素スパージ（例えば、０．１ｖｖｍで２時間）される。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、凍結乾燥される。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、γ線照射（例えば、１７．５又は２５ｋＧｙで）される。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ＵＶ照射される。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、加熱不活性化（例えば、５０℃で２時間又は９０℃で２時間）される。
【０１６０】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、酸処理される。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、酸素スパージ（例えば、０．１ｖｖｍで２時間）される。
【０１６２】
増殖期は、細菌の量若しくは特性及び／又は細菌により産生されるｓｍＥＶに影響を及ぼし得る。例えば、本明細書に記載されるｓｍＥＶ調製方法において、例えば、対数増殖期の開始時に、対数増殖期の途中で、及び／又は一旦定常期増殖に達した後に、ｓｍＥＶ

を単離することができる。

【０１６３】

【表１】

表 1: 例示的な細菌株

OTU	公的 DB アクセッション
アビオトロフィア・デフェクティバ(Abiotrophia defectiva)	ACIN02000016
アビオトロフィア・パラ_アディアセンス(Abiotrophia para_adiacens)	AB022027
アビオトロフィア種口腔クローン P4PA_155 P1(Abiotrophia sp. oral clone P4PA_155 P1)	AY207063
アセタナエロバクテリウム・エロンガツム(Acetanaerobacterium elongatum)	NR_042930
アセチビブリオ・セルロリチカス (Acetivibrio cellulolyticus)	NR_025917
アセチビブリオ・エタノルギグネンス(Acetivibrio ethanolgignens)	FR749897
アセトバクター・アセチ (Acetobacter aceti)	NR_026121
アセトバクター・ファバルム (Acetobacter fabarum)	NR_042678
アセトバクター・ロバニエンシス(Acetobacter lovaniensis)	NR_040832
アセトバクター・マロルム (Acetobacter malorum)	NR_025513
アセトバクター・オリエンタリス(Acetobacter orientalis)	NR_028625
アセトバクター・パステウリアヌス(Acetobacter pasteurianus)	NR_026107
アセトバクター・ポモルム (Acetobacter pomorum)	NR_042112
アセトバクター・シジギイ (Acetobacter syzygii)	NR_040868
アセトバクター・トロピカリス (Acetobacter tropicalis)	NR_036881
アセトバクテラセアエ・バクテリウム AT_5844 (Acetobacteraceae bacterium AT_5844)	AGEZ01000040
アコレプラズマ・レイドロウイ(Acholeplasma laidlawii)	NR_074448
アクロモバクター・デニトリフィカンス(Achromobacter denitrificans)	NR_042021
アクロモバクター・ピエシャウディ(Achromobacter piechaudii)	ADMS01000149
アクロモバクター・キシロソキシダンス(Achromobacter xylosoxidans)	ACRC01000072
アシダミノコッカス・フェルメンタンス(Acidaminococcus fermentans)	CP001859
アシダミノコッカス・インテスチニ(Acidaminococcus intestini)	CP003058
アシダミノコッカス種 D21 (Acidaminococcus sp. D21)	ACGB01000071
アキディロブス・サッカロボランス(Acidilobus saccharovorans)	AY350586
アシドチオバシラス・フェリボランス(Acidithiobacillus ferrivorans)	NR_074660
アシドボラックス種 98_63833 (Acidovorax sp. 98_63833)	AY258065
アシネトバクター・バウマニ (Acinetobacter baumannii)	ACYQ01000014
アシネトバクター・カルコアセティカス(Acinetobacter calcoaceticus)	AM157426
アシネトバクターゲノム種 C1 (Acinetobacter genomosp. C1)	AY278636

【０１６４】

【表２】

アシネトバクター・ヘモリティカス(*Acinetobacter haemolyticus*)	ADMT01000017
アシネトバクター・ジョンソニイ(*Acinetobacter johnsonii*)	ACPL01000162
アシネトバクター・ジュニイ (*Acinetobacter junii*)	ACPM01000135
アシネトバクター・ルオフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)	ACPN01000204
アシネトバクター・パルブス (*Acinetobacter parvus*)	AIEB01000124
アシネトバクター・レイディオレジステンス (*Acinetobacter radioresistens*)	ACVR01000010
アシネトバクター・シンドレリ(*Acinetobacter schindleri*)	NR_025412
アシネトバクター種 56A1 (*Acinetobacter sp. 56A1*)	GQ178049
アシネトバクター種 CIP 101934 (*Acinetobacter sp. CIP 101934*)	JQ638573
アシネトバクター種 CIP 102143 (*Acinetobacter sp. CIP 102143*)	JQ638578
アシネトバクター種 CIP 53.82 (*Acinetobacter sp. CIP 53.82*)	JQ638584
アシネトバクター種 M16_22 (*Acinetobacter sp. M16_22*)	HM366447
アシネトバクター種 RUH2624 (*Acinetobacter sp. RUH2624*)	ACQF01000094
アシネトバクター種 SH024 (*Acinetobacter sp. SH024*)	ADCH01000068
アクチノバチルス・アクチノミセテムコミタンス (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*)	AY362885
アクチノバチルス・ミノー (*Actinobacillus minor*)	ACFT01000025
アクチノバチルス・プルロニューモニエ(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)	NR_074857
アクチノバチルス・サクシノゲネス(*Actinobacillus succinogenes*)	CP000746
アクチノバチルス・ウレアエ (*Actinobacillus ureae*)	AEVG01000167
アクチノバクラム・マッシリアーエ(*Actinobaculum massiliae*)	AF487679
アクチノバクラム・シャアリイ(*Actinobaculum schaalii*)	AY957507
アクチノバクラム種 BM#101342 (*Actinobaculum sp. BM#101342*)	AY282578
アクチノバクラム種 P2P_19 P1 (*Actinobaculum sp. P2P_19 P1*)	AY207066
アクチノマイセス・カーディフェンシス(*Actinomyces cardiffensis*)	GU470888
アクチノマイセス・ユーロパエウス(*Actinomyces europaeus*)	NR_026363
アクチノマイセス・フンケイ (*Actinomyces funkei*)	HQ906497
アクチノマイセスゲノム種 C1 (*Actinomyces genomosp. C1*)	AY278610
アクチノマイセスゲノム種 C2(*Actinomyces genomosp. C2*)	AY278611
アクチノマイセスゲノム種 P1 口腔クローン MB6_C03 (*Actinomyces genomosp. P1 oral clone MB6_C03*)	DQ003632

【０１６５】

【表３】

アクチノマイセス・ゲオルギアエ(*Actinomyces georgiae*)	GU561319
アクチノマイセス・イスレリイ (*Actinomyces israelii*)	AF479270
アクチノマイセス・マシリエンシス(*Actinomyces massiliensis*)	AB545934
アクチノマイセス・メイエリー (*Actinomyces meyeri*)	GU561321
アクチノマイセス・ネスランディイ(*Actinomyces naeslundii*)	X81062
アクチノマイセス・ナシコーラ (*Actinomyces nasicola*)	AJ508455
アクチノマイセス・ノウイイ (*Actinomyces neuii*)	X71862
アクチノマイセス・オドントリティカス(*Actinomyces odontolyticus*)	ACYT01000123
アクチノマイセス・オリコーラ (*Actinomyces oricola*)	NR_025559
アクチノマイセス・オリホミニス(*Actinomyces orihominis*)	AJ575186
アクチノマイセス・オリス (*Actinomyces oris*)	BABV01000070
アクチノマイセス種 7400942 (*Actinomyces sp. 7400942*)	EU484334
アクチノマイセス種 c109 (*Actinomyces sp. c109*)	AB167239
アクチノマイセス種 CCUG 37290 (*Actinomyces sp. CCUG 37290*)	AJ234058
アクチノマイセス種 ChDC B197 (*Actinomyces sp. ChDC B197*)	AF543275
アクチノマイセス種 GEJ15 (*Actinomyces sp. GEJ15*)	GU561313
アクチノマイセス種 HKU31 (*Actinomyces sp. HKU31*)	HQ335393
アクチノマイセス種 ICM34 (*Actinomyces sp. ICM34*)	HQ616391
アクチノマイセス種 ICM41 (*Actinomyces sp. ICM41*)	HQ616392
アクチノマイセス種 ICM4 (*Actinomyces sp. ICM47*)	HQ616395
アクチノマイセス種 ICM54 (*Actinomyces sp. ICM54*)	HQ616398
アクチノマイセス種 M2231_94_1 (*Actinomyces sp. M2231_94_1*)	AJ234063
アクチノマイセス種口腔クローン GU009 (*Actinomyces sp. oral clone GU009*)	AY349361
アクチノマイセス種口腔クローン GU067 (*Actinomyces sp. oral clone GU067*)	AY349362
アクチノマイセス種口腔クローン IO076 (*Actinomyces sp. oral clone IO076*)	AY349363
アクチノマイセス種口腔クローン IO077 (*Actinomyces sp. oral clone IO077*)	AY349364
アクチノマイセス種口腔クローン IP073 (*Actinomyces sp. oral clone IP073*)	AY349365
アクチノマイセス種口腔クローン IP081 (*Actinomyces sp. oral clone IP081*)	AY349366
アクチノマイセス種口腔クローン JA063 (*Actinomyces sp. oral clone JA063*)	AY349367

【０１６６】

【表４】

アクチノマイセス種口腔タクソン170 (*Actinomyces sp. oral taxon 170*)	AFBL01000010
アクチノマイセス種口腔タクソン171 (*Actinomyces sp. oral taxon 171*)	AECW01000034
アクチノマイセス種口腔タクソン178 (*Actinomyces sp. oral taxon 178*)	AEUH01000060
アクチノマイセス種口腔タクソン180 (*Actinomyces sp. oral taxon 180*)	AEPP01000041
アクチノマイセス種口腔タクソン848 (*Actinomyces sp. oral taxon 848*)	ACUY01000072
アクチノマイセス種口腔タクソンC55 (*Actinomyces sp. oral taxon C55*)	HM099646
アクチノマイセス種TeJ5 (*Actinomyces sp. TeJ5*)	GU561315
アクチノマイセス・ウロゲニタリス(*Actinomyces urogenitalis*)	ACFH01000038
アクチノマイセス・ビスコーズス(*Actinomyces viscosus*)	ACRE01000096
アドレクラウチア・エクオーリファシエンス (*Adlercreutzia equolifaciens*)	AB306661
アエロコッカス・サンギュニコーラ(*Aerococcus sanguinicola*)	AY837833
アエロコッカス・ウリナエ (*Aerococcus urinae*)	CP002512
アエロコッカス・ウリナエクイー (*Aerococcus urinaeequi*)	NR_043443
アエロコッカス・ビリダンス (*Aerococcus viridans*)	ADNT01000041
アエロミクロビウム・マリヌム(*Aeromicrobium marinum*)	NR_025681
アエロミクロビウム種JC14 (*Aeromicrobium sp. JC14*)	JF824798
アエロモナス・アロサッカロフィラ(*Aeromonas allosaccharophila*)	S39232
アエロモナス・エンテロペロゲネス(*Aeromonas enteropelogenes*)	X71121
アエロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophila*)	NC_008570
アエロモナス・ジャンダエイ (*Aeromonas jandaei*)	X60413
アエロモナス・サルモニシダ (*Aeromonas salmonicida*)	NC_009348
アエロモナス・トロタ (*Aeromonas trota*)	X60415
アエロモナス・ベロニイ (*Aeromonas veronii*)	NR_044845
アフィピアゲノム種4 (*Afipia genomosp. 4*)	EU117385
アグリゲイティバクター・アクチノミセテムコミタンス (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)	CP001733
アグリゲイティバクター・アフロフィルス(*Aggregatibacter aphrophilus*)	CP001607
アグリゲイティバクター・セグニス(*Aggregatibacter segnis*)	AEPS01000017
アグロバクテリウム・ラジオバクター(*Agrobacterium radiobacter*)	CP000628
アグロバクテリウム・ツメファシエンス(*Agrobacterium tumefaciens*)	AJ389893

【０１６７】

【表５】

アグロコッカス・ジェネンシス *(Agrococcus jenensis)*	NR_026275
アッカーマンシア・ムシニフィラ*(Akkermansia muciniphila)*	CP001071
アルガリゲネス・フェカリス *(Alcaligenes faecalis)*	AB680368
アルガリゲネス種 *CO14 (Alcaligenes sp. CO14)*	DQ643040
アルガリゲネス種 *S3 (Alcaligenes sp. S3)*	HQ262549
アリシクロバチルス・アシドカルダリウス*(Alicyclobacillus acidocaldarius)*	NR_074721
アリシクロバチルス・アシドテレストリス*(Alicyclobacillus acidoterrestris)*	NR_040844
アリシクロバチルス・コンタミナンス*(Alicyclobacillus contaminans)*	NR_041475
アリシクロバチルス・シクロヘプタニカス*(Alicyclobacillus cycloheptanicus)*	NR_024754
アリシクロバチルス・ハーバリウス*(Alicyclobacillus herbarius)*	NR_024753
アリシクロバチルス・ポモルム*(Alicyclobacillus pomorum)*	NR_024801
アリシクロバチルス種 *CCUG 53762 (Alicyclobacillus sp. CCUG 53762)*	HE613268
アリスティペス・ファインゴールディイ*(Alistipes finegoldii)*	NR_043064
アリスティペス・インディスティンクタス*(Alistipes indistinctus)*	AB490804
アリスティペス・オンデルドンキイ *(Alistipes onderdonkii)*	NR_043318
アリスティペス・ピュトレディニス *(Alistipes putredinis)*	ABFK02000017
アリスティペス・シャヒイ *(Alistipes shahii)*	FP929032
アリスティペス種 *HGB5 (Alistipes sp. HGB5)*	AENZ01000082
アリスティペス種 *JC50 (Alistipes sp. JC50)*	JF824804
アリスティペス種 *RMA 9912 (Alistipes sp. RMA 9912)*	GQ140629
アルカリフィラス・メタルリレジゲンス*(Alkaliphilus metalliredigenes)*	AY137848
アルカリフィラス・オレムランジイ*(Alkaliphilus oremlandii)*	NR_043674
アロスカルドビア・オムニコレンス*(Alloscardovia omnicolens)*	NR_042583
アロスカルドビア種 *OB7196 (Alloscardovia sp. OB7196)*	AB425070
アネロバクルム・ヒドロゲニホルマンス*(Anaerobaculum hydrogeniformans)*	ACJX02000009
アネロビオスピリルム・スクシニシプロデューセンス *(Anaerobiospirillum succiniciproducens)*	NR_026075
アネロビオスピリルム・トマシイ*(Anaerobiospirillum thomasii)*	AJ420985
アネロコッカス・ヒドロジェナリス*(Anaerococcus hydrogenalis)*	ABXA01000039
アネロコッカス・ラクトリティクス*(Anaerococcus lactolyticus)*	ABYO01000217

【０１６８】

【表６】

アネロコッカス・オクトビウス(*Anaerococcus octavius*)	NR_026360
アネロコッカス・プレボッティ(*Anaerococcus prevotii*)	CP001708
アネロコッカス種 *8404299 (Anaerococcus sp. 8404299)*	HM587318
アネロコッカス種 *8405254 (Anaerococcus sp. 8405254)*	HM587319
アネロコッカス種 *9401487 (Anaerococcus sp. 9401487)*	HM587322
アネロコッカス種 *9403502 (Anaerococcus sp. 9403502)*	HM587325
アネロコッカス種 *gpac104 (Anaerococcus sp. gpac104)*	AM176528
アネロコッカス種 *gpac126 (Anaerococcus sp. gpac126)*	AM176530
アネロコッカス種 *gpac155 (Anaerococcus sp. gpac155)*	AM176536
アネロコッカス種 *gpac199 (Anaerococcus sp. gpac199)*	AM176539
アネロコッカス種 *gpac215 (Anaerococcus sp. gpac215)*	AM176540
アネロコッカス・テトラジウス(*Anaerococcus tetradius*)	ACGC01000107
アネロコッカス・バジナリス *(Anaerococcus vaginalis)*	ACXU01000016
ナエロフスティス・ステルコリホミニス(*Anaerofustis stercorihominis*)	ABIL02000005
アナエログロブス・ゲミナツス(*Anaeroglobus geminatus*)	AGCJ01000054
アナエロスポロバクター・モビリス(*Anaerosporobacter mobilis*)	NR_042953
アナエロスティペス・カカエ *(Anaerostipes caccae)*	ABAX03000023
アナエロスティペス種 *3_2_56FAA (Anaerostipes sp. 3_2_56FAA)*	ACWB01000002
アナエロツルンカス・コリホミニス(*Anaerotruncus colihominis*)	ABGD02000021
アナプラズマ・マージナーレ *(Anaplasma marginale)*	ABOR01000019
アナプラズマ・ファゴサイトフィルム(*Anaplasma phagocytophilum*)	NC_007797
アネウリニバチルス・アネウリニリティカス *(Aneurinibacillus aneurinilyticus)*	AB101592
アネウリニバチルス・ダニカス(*Aneurinibacillus danicus*)	NR_028657
アネウリニバチルス・ミグラヌス(*Aneurinibacillus migulanus*)	NR_036799
アネウリニバチルス・テラノベンシス(*Aneurinibacillus terranovensis*)	NR_042271
アネウリニバチルス・サーモアエロフィルス *(Aneurinibacillus thermoaerophilus)*	NR_029303
アノキシバチルス・コンタミナンス(*Anoxybacillus contaminans*)	NR_029006
アノキシバチルス・フラビサーマス(*Anoxybacillus flavithermus*)	NR_074667
アルカノバクテリウム・ヘモリチカム(*Arcanobacterium haemolyticum*)	NR_025347

【０１６９】

【表７】

アルカノバクテリウム・ピオゲネス(*Arcanobacterium pyogenes*)	GU585578
アクロバクター・ブツェレリ (*Arcobacter butzleri*)	AEPT01000071
アクロバクター・シアエロフィルス(*Arcobacter cryaerophilus*)	NR_025905
アルスロバクター・アギリス (*Arthrobacter agilis*)	NR_026198
アルスロバクター・アリライテンシス(*Arthrobacter arilaitensis*)	NR_074608
アルスロバクター・ベルゲレイ (*Arthrobacter bergerei*)	NR_025612
アルスロバクター・グロビフォルミス(*Arthrobacter globiformis*)	NR_026187
アルスロバクター・ニコチアナエ(*Arthrobacter nicotianae*)	NR_026190
アトポビウム・ミヌタム (*Atopobium minutum*)	HM007583
アトポビウム・パルブルム (*Atopobium parvulum*)	CP001721
アトポビウム・リマエ (*Atopobium rimae*)	ACFE01000007
アトポビウム種 BS2 (*Atopobium sp. BS2*)	HQ616367
アトポビウム種 F0209 (*Atopobium sp. F0209*)	EU592966
アトポビウム種 ICM42b10 (*Atopobium sp. ICM42b10*)	HQ616393
アトポビウム種 ICM57 (*Atopobium sp. ICM57*)	HQ616400
アトポビウム・バギナエ (*Atopobium vaginae*)	AEDQ01000024
アウランティモナス・コラリシダ(*Aurantimonas coralicida*)	AY065627
アウレイモナス・アルタミレンシス(*Aureimonas altamirensis*)	FN658986
アウリチバクター・イグナブス (*Auritibacter ignavus*)	FN554542
アベリエラ・ダルホウシエンシス (*Averyella dalhousiensis*)	DQ481464
バチルス・アエオリウス (*Bacillus aeolius*)	NR_025557
バチルス・アエロフィルス (*Bacillus aerophilus*)	NR_042339
バチルス・アエスツアリイ (*Bacillus aestuarii*)	GQ980243
バチルス・アルカロフィラス (*Bacillus alcalophilus*)	X76436
バチルス・アミロリキファシエンス (*Bacillus amyloliquefaciens*)	NR_075005
バチルス・アンシラシス (*Bacillus anthracis*)	AAEN01000020
バチルス・アトロファエウス (*Bacillus atrophaeus*)	NR_075016
バチルス・バディウス (*Bacillus badius*)	NR_036893
バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*)	ABDJ01000015

【０１７０】

【表８】

バチルス・サーキュランス (Bacillus circulans)	AB271747
バチルス・クラウジイ (Bacillus clausii)	FN397477
バチルス・コアグランス (Bacillus coagulans)	DQ297928
バチルス・フィルムス (Bacillus firmus)	NR_025842
バチルス・フレクサス (Bacillus flexus)	NR_024691
バチルス・フォルディ (Bacillus fordii)	NR_025786
バチルス・ゲラティニ (Bacillus gelatini)	NR_025595
バチルス・ハルマパラス (Bacillus halmapalus)	NR_026144
バチルス・ハロデュランス (Bacillus halodurans)	AY144582
バチルス・ハーバーステイネンシス (Bacillus herbersteinensis)	NR_042286
バチルス・ホルティ (Bacillus horti)	NR_036860
バチルス・イドリエンシス (Bacillus idriensis)	NR_043268
バチルス・レンタス (Bacillus lentus)	NR_040792
バチルス・リケニホルミス (Bacillus licheniformis)	NC_006270
バチルス・メガテリウム (Bacillus megaterium)	GU252124
バチルス・ネールソニー (Bacillus nealsonii)	NR_044546
バチルス・ニアベンシス (Bacillus niabensis)	NR_043334
バチルス・ニアシニ (Bacillus niacin)	NR_024695
バチルス・ポチェオネンシス (Bacillus pocheonensis)	NR_041377
バチルス・プミラス (Bacillus pumilus)	NR_074977
バチルス・サフェンシス (Bacillus safensis)	JQ624766
バチルス・シンプレックス (Bacillus simplex)	NR_042136
バチルス・ソノレンシス (Bacillus sonorensis)	NR_025130
バチルス種 10403023 MM10403188 (Bacillus sp. 10403023 MM10403188)	CAET01000089
バチルス種 2_A_57_CT2 (Bacillus sp. 2_A_57_CT2)	ACWD01000095
バチルス種 2008724126 (Bacillus sp. 2008724126)	GU252108
バチルス種 2008724139 (Bacillus sp. 2008724139)	GU252111
バチルス種 7_16AIA (Bacillus sp. 7_16AIA)	FN397518
バチルス種 9_3AIA (Bacillus sp. 9_3AIA)	FN397519

【０１７１】

【表９】

バチルス種 AP8 (Bacillus sp. AP8)	JX101689
バチルス種 B27(2008) (Bacillus sp. B27(2008))	EU362173
バチルス種 BT1B_CT2 (Bacillus sp. BT1B_CT2)	ACWC01000034
バチルス種 GB1.1 (Bacillus sp. GB1.1)	FJ897765
バチルス種 GB9 (Bacillus sp. GB9)	FJ897766
バチルス種 HU19.1 (Bacillus sp. HU19.1)	FJ897769
バチルス種 HU29 (Bacillus sp. HU29)	FJ897771
バチルス種 HU33.1 (Bacillus sp. HU33.1)	FJ897772
バチルス種 JC6 (Bacillus sp. JC6)	JF824800
バチルス種口腔タクソン F26 (Bacillus sp. oral taxon F26)	HM099642
バチルス種口腔タクソン F28 (Bacillus sp. oral taxon F28)	HM099650
バチルス種口腔タクソン F79 (Bacillus sp. oral taxon F79)	HM099654
バチルス種 SRC_DSF1 (Bacillus sp. SRC_DSF1)	GU797283
バチルス種 SRC_DSF10 (Bacillus sp. SRC_DSF10)	GU797292
バチルス種 SRC_DSF2 (Bacillus sp. SRC_DSF2)	GU797284
バチルス種 SRC_DSF6 (Bacillus sp. SRC_DSF6)	GU797288
バチルス種 tc09 (Bacillus sp. tc09)	HQ844242
バチルス種 zh168 (Bacillus sp. zh168)	FJ851424
バチルス・スフェリカス (Bacillus sphaericus)	DQ286318
バチルス・スポロサーモデュランス (Bacillus sporothermodurans)	NR_026010
バチルス・スブチリス (Bacillus subtilis)	EU627588
バチルス・サーモアミロボランス (Bacillus thermoamylovorans)	NR_029151
バチルス・チューリンゲンシス (Bacillus thuringiensis)	NC_008600
バチルス・ヴェイヘンステファネンシス(Bacillus weihenstephanensis)	NR_074926
バクテロイダレス・バクテリウム ph8 (Bacteroidales bacterium ph8)	JN837494
バクテロイダレスゲノム種 P1 (Bacteroidales genomosp. P1)	AY341819
バクテロイダレスゲノム種 P2 口腔クローン MB1_G13 (Bacteroidales genomosp. P2 oral clone MB1_G13)	DQ003613

【０１７２】

【表１０】

バクテロイダレスゲノム種 P3 口腔クローン MB1_G34 (Bacteroidales genomosp. P3 oral clone MB1_G34)	DQ003615
バクテロイダレスゲノム種 P4 口腔クローン MB2_G17 (Bacteroidales genomosp. P4 oral clone MB2_G17)	DQ003617
バクテロイダレスゲノム種 P5 口腔クローン MB2_P04 (Bacteroidales genomosp. P5 oral clone MB2_P04)	DQ003619
バクテロイダレスゲノム種 P6 口腔クローン MB3_C19 (Bacteroidales genomosp. P6 oral clone MB3_C19)	DQ003634
バクテロイダレスゲノム種 P7 口腔クローン MB3_C19 (Bacteroidales genomosp. P7 oral clone MB3_P19)	DQ003623
バクテロイダレスゲノム種 P8 口腔クローン MB4_C15 (Bacteroidales genomosp. P8 oral clone MB4_G15)	DQ003626
バクテロイデス・アシディファシェンス(Bacteroides acidifaciens)	NR_028607
バクテロイデス・バルネシエ (Bacteroides barnesiae)	NR_041446
バクテロイデス・カッカエ (Bacteroides caccae)	EU136686
バクテロイデス・セルロシリチカス(Bacteroides cellulosilyticus)	ACCH01000108
バクテロイデス・クラウス (Bacteroides clarus)	AFBM01000011
バクテロイデス・コアグランス (Bacteroides coagulans)	AB547639
バクテロイデス・コプロコーラ (Bacteroides coprocola)	ABIY02000050
バクテロイデス・コプロフィルス(Bacteroides coprophilus)	ACBW01000012
バクテロイデス・ドレイ (Bacteroides dorei)	ABWZ01000093
バクテロイデス・エガーシー (Bacteroides eggerthii)	ACWG01000065
バクテロイデス・フェシス (Bacteroides faecis)	GQ496624
バクテロイデス・フィネゴルディ(Bacteroides finegoldii)	AB222699
バクテロイデス・フラクサス (Bacteroides fluxus)	AFBN01000029
バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)	AP006841
バクテロイデス・ガテクチュロニカス(Bacteroides galacturonicus)	DQ497994
バクテロイデス・ヘリコゲネス (Bacteroides helcogenes)	CP002352
バクテロイデス・ヘパリノリティカス(Bacteroides heparinolyticus)	JN867284
バクテロイデス・インテスティナリス(Bacteroides intestinalis)	ABJL02000006

【０１７３】

【表１１】

バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)	AB200226
バクテロイデス・ノルディイ (Bacteroides nordii)	NR_043017
バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)	AB547644
バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)	ACWH01000036
バクテロイデス・ペクチノフィラス(Bacteroides pectinophilus)	ABVQ01000036
バクテロイデス・プレビウス (Bacteroides plebeius)	AB200218
バクテロイデス・ピオゲネス (Bacteroides pyogenes)	NR_041280
バクテロイデス・サラニトロニス(Bacteroides salanitronis)	CP002530
バクテロイデス・セイリヤーシアエ(Bacteroides salyersiae)	EU136690
バクテロイデス種 1_1_14 (Bacteroides sp. 1_1_14)	ACRP01000155
バクテロイデス種 1_1_30 (Bacteroides sp. 1_1_30)	ADCL01000128
バクテロイデス種 1_1_6 (Bacteroides sp. 1_1_6)	ACIC01000215
バクテロイデス種 2_1_22 (Bacteroides sp. 2_1_22)	ACPQ01000117
バクテロイデス種 2_1_56FAA (Bacteroides sp. 2_1_56FAA)	ACWI01000065
バクテロイデス種 2_2_4 (Bacteroides sp. 2_2_4)	ABZZ01000168
バクテロイデス種 20_3 (Bacteroides sp. 20_3)	ACRQ01000064
バクテロイデス種 3_1_19 (Bacteroides sp. 3_1_19)	ADCJ01000062
バクテロイデス種 3_1_23 (Bacteroides sp. 3_1_23)	ACRS01000081
バクテロイデス種 3_1_33FAA (Bacteroides sp. 3_1_33FAA)	ACPS01000085
バクテロイデス種 3_1_40A (Bacteroides sp. 3_1_40A)	ACRT01000136
バクテロイデス種 3_2_5 (Bacteroides sp. 3_2_5)	ACIB01000079
バクテロイデス種 315_5 (Bacteroides sp. 315_5)	FJ848547
バクテロイデス種 31SF15 (Bacteroides sp. 31SF15)	AJ583248
バクテロイデス種 31SF18 (Bacteroides sp. 31SF18)	AJ583249
バクテロイデス種 35AE31 (Bacteroides sp. 35AE31)	AJ583244
バクテロイデス種 35AE37 (Bacteroides sp. 35AE37)	AJ583245
バクテロイデス種 35BE34 (Bacteroides sp. 35BE34)	AJ583246
バクテロイデス種 35BE35 (Bacteroides sp. 35BE35)	AJ583247
バクテロイデス種 4_1_36 (Bacteroides sp. 4_1_36)	ACTC01000133

【０１７４】

【表１２】

バクテロイデス種 4_3_47FAA (Bacteroides sp. 4_3_47FAA)	ACDR02000029
バクテロイデス種 9_1_42FAA (Bacteroides sp. 9_1_42FAA)	ACAA01000096
バクテロイデス種 AR20 (Bacteroides sp. AR20)	AF139524
バクテロイデス種 AR29 (Bacteroides sp. AR29)	AF139525
バクテロイデス種 B2 (Bacteroides sp. B2)	EU722733
バクテロイデス種 D1 (Bacteroides sp. D1)	ACAB02000030
バクテロイデス種 D2 (Bacteroides sp. D2)	ACGA01000077
バクテロイデス種 D20 (Bacteroides sp. D20)	ACPT01000052
バクテロイデス種 D22 (Bacteroides sp. D22)	ADCK01000151
バクテロイデス種 F_4 (Bacteroides sp. F_4)	AB470322
バクテロイデス種 NB_8(Bacteroides sp. NB_8)	AB117565
バクテロイデス種 WH2(Bacteroides sp. WH2)	AY895180
バクテロイデス種 XB12B(Bacteroides sp. XB12B)	AM230648
バクテロイデス種 XB 44A (Bacteroides sp. XB44A)	AM230649
バクテロイデス・スターコリス (Bacteroides stercoris)	ABFZ02000022
バクテロイデス・シータイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)	NR_074277
バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)	AB050110
バクテロイデス・ウレオリチカス(Bacteroides ureolyticus)	GQ167666
バクテロイデス・ブルガータス (Bacteroides vulgatus)	CP000139
バクテロイデス・キシラニソルベンス(Bacteroides xylanisolvens)	ADKP01000087
バクテロイデス・バクテリウム口腔タクソン D27(Bacteroidetes bacterium oral taxon D27)	HM099638
バクテロイデス・バクテリウム口腔タクソン F31(Bacteroidetes bacterium oral taxon F31)	HM099643
バクテロイデス・バクテリウム口腔タクソン F44(Bacteroidetes bacterium oral taxon F44)	HM099649
バルネシエラ・インテスティニホミニス(Barnesiella intestinihominis)	AB370251
バルネシエラ・ビスセリコラ (Barnesiella viscericola)	NR_041508
バルトネラ・バシリホルミス (Bartonella bacilliformis)	NC_008783
バルトネラ・グラハミイ (Bartonella grahamii)	CP001562
バルトネラ・ヘンセラエ(Bartonella henselae)	NC_005956
バルトネラ・クインターナ (Bartonella quintana)	BX897700

【０１７５】

【表１３】

バルトネラ・タミアエ *(Bartonella tamiae)*	EF672728
バルトネラ・ワショエンシス *(Bartonella washoensis)*	FJ719017
ブデロビブリオ種 *MPA (Bdellovibrio sp. MPA)*	AY294215
ビフィドバクテリアセアエゲノム種 *C1 (Bifidobacteriaceae genomosp. C1)*	AY278612
ビフィドバクテリウム・アドレスセンティス *(Bifidobacterium adolescentis)*	AAXD02000018
ビフィドバクテリウム・アンギュラツム*(Bifidobacterium angulatum)*	ABYS02000004
ビフィドバクテリウム・アニマリス*(Bifidobacterium animalis)*	CP001606
ビフィドバクテリウム・ビフィダム*(Bifidobacterium bifidum)*	ABQP01000027
ビフィドバクテリウム・ブレーベ*(Bifidobacterium breve)*	CP002743
ビフィドバクテリウム・カテヌラツム*(Bifidobacterium catenulatum)*	ABXY01000019
ビフィドバクテリウム・デンティウム*(Bifidobacterium dentium)*	CP001750
ビフィドバクテリウム・ガリクム*(Bifidobacterium gallicum)*	ABXB03000004
ビフィドバクテリウム・インファンティス*(Bifidobacterium infantis)*	AY151398
ビフィドバクテリウム・カシワノヘンス*(Bifidobacterium kashiwanohense)*	AB491757
ビフィドバクテリウム・ロンガム*(Bifidobacterium longum)*	ABQQ01000041
ビフィドバクテリウム・シュードカテニュレイタム *(Bifidobacterium pseudocatenulatum)*	ABXX02000002
ビフィドバクテリウム・シュードロンガム*(Bifidobacterium pseudolongum)*	NR_043442
ビフィドバクテリウム・スカードビイ*(Bifidobacterium scardovii)*	AJ307005
ビフィドバクテリウム種 *HM2 (Bifidobacterium sp. HM2)*	AB425276
ビフィドバクテリウム種 *HM LN12 (Bifidobacterium sp. HMLN12)*	JF519685
ビフィドバクテリウム種 *M45 (Bifidobacterium sp. M45)*	HM626176
ビフィドバクテリウム種 *MSX5B (Bifidobacterium sp. MSX5B)*	HQ616382
ビフィドバクテリウム種 *TM_7 (Bifidobacterium sp. TM_7)*	AB218972
ビフィドバクテリウム・テルモフィルム*(Bifidobacterium thermophilum)*	DQ340557
ビフィドバクテリウム・ウリナリス*(Bifidobacterium urinalis)*	AJ278695
ビロフィラ・ワーズワーシア *(Bilophila wadsworthia)*	ADCP01000166
ビスガード・タクソン *(Bisgaard Taxon)*	AY683487
ビスガード・タクソン *(Bisgaard Taxon)*	AY683489
ビスガード・タクソン *(Bisgaard Taxon)*	AY683491

【０１７６】

【表１４】

ビスガード・タクソン *(Bisgaard Taxon)*	AY683492
ブラストモナス・ナタトリア *(Blastomonas natatorial)*	NR_040824
ブラウティア・コッコイデス *(Blautia coccoides)*	AB571656
ブラウティア・グルセラセア *(Blautia glucerasea)*	AB588023
ブラウティア・グルセラゼイ *(Blautia glucerasei)*	AB439724
ブラウティア・ハンセニイ *(Blautia hansenii)*	ABYU02000037
ブラウティア・ヒドロゲノトロフィカ*(Blautia hydrogenotrophica)*	ACBZ01000217
ブラウティア・ルティ *(Blautia luti)*	AB691576
ブラウティア・プロダクタ *(Blautia producta)*	AB600998
ブラウティア・スチンキイ *(Blautia schinkii)*	NR_026312
ブラウティア種 *M25 (Blautia sp. M25)*	HM626178
ブラウティア・ステルコリス *(Blautia stercoris)*	HM626177
ブラウティア・ウェキシレラエ *(Blautia wexlerae)*	EF036467
ボルデテラ・ブロンキセプティカ *(Bordetella bronchiseptica)*	NR_025949
ボルデテラ・ホルメシイ *(Bordetella holmesii)*	AB683187
ボルデテラ・パラパーツシス *(Bordetella parapertussis)*	NR_025950
ボルデテラ・パーツシス *(Bordetella pertussis)*	BX640418
ボレリア・アフゼリイ *(Borrelia afzelii)*	ABCU01000001
ボレリア・ブルグドルフェリ *(Borrelia burgdorferi)*	ABGI01000001
ボレリア・クロシデュラエ *(Borrelia crocidurae)*	DQ057990
ボレリア・デュトニイ *(Borrelia duttonii)*	NC_011229
ボレリア・ガリニイ *(Borrelia garinii)*	ABJV01000001
ボレリア・ヘルムシイ *(Borrelia hermsii)*	AY597657
ボレリア・ヒスパニカ *(Borrelia hispanica)*	DQ057988
ボレリア・ペルシカ *(Borrelia persica)*	HM161645
ボレリア・レカレンチス *(Borrelia recurrentis)*	AF107367
ボレリア種 *NE49 (Borrelia sp. NE49)*	AJ224142
ボレリア・スピエルマニイ *(Borrelia spielmanii)*	ABKB01000002
ボレリア・タリカテ *(Borrelia turicatae)*	NC_008710

【０１７７】

【表１５】

ボレリア・バレイシアナ *(Borrelia valaisiana)*	ABCY01000002
ブラキバクテリウム・アリメンタリウム*(Brachybacterium alimentarium)*	NR_026269
ブラキバクテリウム・コングロメラツム*(Brachybacterium conglomeratum)*	AB537169
ブラキバクテリウム・チロフェルメンタンス *(Brachybacterium tyrofermentans)*	NR_026272
ブラキスピラ・アアルボルギ *(Brachyspira aalborgi)*	FM178386
ブラキスピラ・ピロシコリ *(Brachyspira pilosicoli)*	NR_075069
ブラキスピラ種 *HIS3 (Brachyspira sp. HIS3)*	FM178387
ブラキスピラ種 *HIS4 (Brachyspira sp. HIS4)*	FM178388
ブラキスピラ種 *HIS5 (Brachyspira sp. HIS5)*	FM178389
ブレビバチルス・アグリ *(Brevibacillus agri)*	NR_040983
ブレビバチルス・ブレビス *(Brevibacillus brevis)*	NR_041524
ブレビバチルス・セントロスポルス*(Brevibacillus centrosporus)*	NR_043414
ブレビバチルス・チョウシネンシス*(Brevibacillus choshinensis)*	NR_040980
ブレビバチルス・インボカツス *(Brevibacillus invocatus)*	NR_041836
ブレビバチルス・ラテロスポラス*(Brevibacillus laterosporus)*	NR_037005
ブレビバチルス・パラブレビス *(Brevibacillus parabrevis)*	NR_040981
ブレビバチルス・レウスゼリ *(Brevibacillus reuszeri)*	NR_040982
ブレビバチルス種 *phR (Brevibacillus sp. phR)*	JN837488
ブレビバチルス・サーモルバー *(Brevibacillus thermoruber)*	NR_026514
ブレビバクテリウム・アウランティアカム*(Brevibacterium aurantiacum)*	NR_044854
ブレビバクテリウム・カセイ *(Brevibacterium casei)*	JF951998
ブレビバクテリウム・エピデルミディス*(Brevibacterium epidermidis)*	NR_029262
ブレビバクテリウム・フリゴリトレランス*(Brevibacterium frigoritolerans)*	NR_042639
ブレビバクテリウム・リネンス*(Brevibacterium linens)*	AJ315491
ブレビバクテリウム・マクブレルネリ*(Brevibacterium mcbrellneri)*	ADNU01000076
ブレビバクテリウム・パウシボランス*(Brevibacterium paucivorans)*	EU086796
ブレビバクテリウム・サングイニス*(Brevibacterium sanguinis)*	NR_028016
ブレビバクテリウム種 *H15 (Brevibacterium sp. H15)*	AB177640
ブレビバクテリウム種 *JC43 (Brevibacterium sp. JC43)*	JF824806

【０１７８】

【表１６】

ブレバンディモナス・サブビブリオイデス(*Brevundimonas subvibrioides*)	CP002102
ブルセラ・アボルタス (*Brucella abortus*)	ACBJ01000075
ブルセラ・カニス (*Brucella canis*)	NR_044652
ブルセラ・セティ (*Brucella ceti*)	ACJD01000006
ブルセラ・メリテンシス (*Brucella melitensis*)	AE009462
ブルセラ・ミクロチ (*Brucella microti*)	NR_042549
ブルセラ・オビス (*Brucella ovis*)	NC_009504
ブルセラ種 83_13 (*Brucella sp. 83_13*)	ACBQ01000040
ブルセラ種 BO1 (*Brucella sp. BO1*)	EU053207
ブルセラ・スイス (*Brucella suis*)	ACBK01000034
ビリャンテラ・ホルマテキシゲンス(*Bryantella formatexigens*)	ACCL02000018
ブクネラ・アフィディコラ (*Buchnera aphidicola*)	NR_074609
ブレイディア・エクストルクタ (*Bulleidia extructa*)	ADFR01000011
バークホルデリア・アンビファリア(*Burkholderia ambifaria*)	AAUZ01000009
バークホルデリア・セノセパシア(*Burkholderia cenocepacia*)	AAHI01000060
バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)	NR_041719
バークホルデリア・マレイ (*Burkholderia mallei*)	CP000547
バークホルデリア・マルチボランス(*Burkholderia multivorans*)	NC_010086
バークホルデリア・オクラホメンシス(*Burkholderia oklahomensis*)	DQ108388
バークホルデリア・シュードマレイ(*Burkholderia pseudomallei*)	CP001408
バークホルデリア・リゾキシニカ(*Burkholderia rhizoxinica*)	HQ005410
バークホルデリア種 383 (*Burkholderia sp. 383*)	CP000151
バークホルデリア・ゼノボランス(*Burkholderia xenovorans*)	U86373
バークホルデリア・バクテリウム 1_1_47 (*Burkholderiales bacterium 1_1_47*)	ADCQ01000066
ブチリシコッカス・プリカエコルム(*Butyricicoccus pullicaecorum*)	HH793440
ブチリシモナス・ビロサ(*Butyricimonas virosa*)	AB443949
ブチリビブリオ・クロッソツス (*Butyrivibrio crossotus*)	ABWN01000012
ブチリビブリオ・フィブリソルベンス(*Butyrivibrio fibrisolvens*)	U41172
カルディモナス・マンガンオキシダンス(*Caldimonas manganoxidans*)	NR_040787

【０１７９】

【表１７】

カミニセラ・スポロゲネス *(Caminicella sporogenes)*	NR_025485
カンピロバクター・コリ *(Campylobacter coli)*	AAFL01000004
カンピロバクター・コンサイサス *(Campylobacter concisus)*	CP000792
カンピロバクター・カーブス *(Campylobacter curvus)*	NC_009715
カンピロバクター・フェタス *(Campylobacter fetus)*	ACLG01001177
カンピロバクター・グラシリス *(Campylobacter gracilis)*	ACYG01000026
カンピロバクター・ホミニス *(Campylobacter hominis)*	NC_009714
カンピロバクター・ジェジュニ *(Campylobacter jejuni)*	AL139074
カンピロバクター・ラリ *(Campylobacter lari)*	CP000932
カンピロバクター・レクタス *(Campylobacter rectus)*	ACFU01000050
カンピロバクター・ショウアエ *(Campylobacter showae)*	ACVQ01000030
カンピロバクター種 *FOBRC14 (Campylobacter sp. FOBRC14)*	HQ616379
カンピロバクター種 *FOBRC15 (Campylobacter sp. FOBRC15)*	HQ616380
カンピロバクター種口腔クローン *BB120 (Campylobacter sp. oral clone BB120)*	AY005038
カンピロバクター・スプトルム *(Campylobacter sputorum)*	NR_044839
カンピロバクター・アプサリエンシス *(Campylobacter upsaliensis)*	AEPU01000040
カンジダタス・アルスロミタス種 *SFB_ マウス_Yit (Candidatus Arthromitus sp. SFB_mouse_Yit)*	NR_074460
カンジダタス・スルシア・ムエレリ *(Candidatus Sulcia muelleri)*	CP002163
カプノサイトファーガ・カニモルサス *(Capnocytophaga canimorsus)*	CP002113
カプノサイトファーガゲノム種 *C1 (Capnocytophaga genomosp. C1)*	AY278613
カプノサイトファーガ・ギンギバリス *(Capnocytophaga gingivalis)*	ACLQ01000011
カプノサイトファーガ・グラヌロサ *(Capnocytophaga granulosa)*	X97248
カプノサイトファーガ・オクラセア *(Capnocytophaga ochracea)*	AEOH01000054
カプノサイトファーガ種 *GEJ8 (Capnocytophaga sp. GEJ8)*	GU561335
カプノサイトファーガ種口腔クローン *AH015(Capnocytophaga sp. oral clone AH015)*	AY005074
カプノサイトファーガ種口腔クローン *ASCH05(Capnocytophaga sp. oral clone ASCH05)*	AY923149
カプノサイトファーガ種口腔クローン *ID062 (Capnocytophaga sp. oral clone ID062)*	AY349368
カプノサイトファーガ種口腔株 *A47ROY (Capnocytophaga sp. oral strain A47ROY)*	AY005077
カプノサイトファーガ種口腔株 *S3 (Capnocytophaga sp. oral strain S3)*	AY005073

【０１８０】

【表１８】

カプノサイトファーガ種口腔タクソン 338 (Capnocytophaga sp. oral taxon 338)	AEXX01000050
カプノサイトファーガ種 S1b (Capnocytophaga sp. S1b)	U42009
カプノサイトファーガ・スプチゲナ(Capnocytophaga sputigena)	ABZV01000054
カルジオバクテリウム・ホミニス(Cardiobacterium hominis)	ACKY01000036
カルジオバクテリウム・バルバリューム(Cardiobacterium valvarum)	NR_028847
カルノバクテリウム・ジベルゲンス(Carnobacterium divergens)	NR_044706
カルノバクテリウム・マルタロマチクム(Carnobacterium maltaromaticum)	NC_019425
カタバクター・ホンコンジェンシス(Catabacter hongkongensis)	AB671763
カテニバクテリウム・ミツオカイ(Catenibacterium mitsuokai)	AB030224
カトネラゲノム種 P1 口腔クローン MB5_P12 (Catonella genomosp. P1 oral clone MB5_P12)	DQ003629
カトネラ・モルビ (Catonella morbi)	ACIL02000016
カトネラ種口腔クローン FL037 (Catonella sp. oral clone FL037)	AY349369
セデセア・ダビセ (Cedecea davisae)	AF493976
セルロシミクロビウム・フンケイ(Cellulosimicrobium funkei)	AY501364
セトバクテリウム・ソメラエ (Cetobacterium somerae)	AJ438155
クラミジア・ムリダルム (Chlamydia muridarum)	AE002160
クラミジア・シッタシ(Chlamydia psittaci)	NR_036864
クラミジア・トラコマチス (Chlamydia trachomatis)	U68443
クラミジアレス・バクテリウム NS11 (Chlamydiales bacterium NS11)	JN606074
クラミジアレス・バクテリウム NS 13 (Chlamydiales bacterium NS13)	JN606075
クラミジアレス・バクテリウム NS 16 (Chlamydiales bacterium NS16)	JN606076
クラミドフィラ・ペコラム (Chlamydophila pecorum)	D88317
クラミドフィラ・ニューモニエ(Chlamydophila pneumoniae)	NC_002179
クラミドフィラ・シッタシ (Chlamydophila psittaci)	D85712
クロロフレクサスゲノム種 P1 (Chloroflexi genomosp. P1)	AY331414
クリステンセネラ・ミヌタ (Christensenella minuta)	AB490809
クロモバクテリウム・ビオラセウム(Chromobacterium violaceum)	NC_005085
クリセオバクテリウム・アンスロピ(Chryseobacterium anthropi)	AM982793
クリセオバクテリウム・グレウム(Chryseobacterium gleum)	ACKQ02000003

【０１８１】

【表１９】

クリセオバクテリウム・ホミニス(Chryseobacterium hominis)	NR_042517
シトロバクター・アマロナティカス(Citrobacter amalonaticus)	FR870441
シトロバクター・ブラアキイ (Citrobacter braakii)	NR_028687
シトロバクター・ファルメリ (Citrobacter farmeri)	AF025371
シトロバクター・フレウンディイ(Citrobacter freundii)	NR_028894
シトロバクター・ギレニイ (Citrobacter gillenii)	AF025367
シトロバクター・コセリ(Citrobacter koseri)	NC_009792
シトロバクター・ムルリニアエ (Citrobacter murliniae)	AF025369
シトロバクター・ローデンチウム(Citrobacter rodentium)	NR_074903
シトロバクター・セドラキイ (Citrobacter sedlakii)	AF025364
シトロバクター種 30_2 (Citrobacter sp. 30_2)	ACDJ01000053
シトロバクター種 KMSI_3(Citrobacter sp. KMSI_3)	GQ468398
シトロバクター・ベルクマニイ (Citrobacter werkmanii)	AF025373
シトロバクター・ヤンガエ (Citrobacter youngae)	ABWL02000011
クロアシバシルス・エブリエンシス(Cloacibacillus evryensis)	GQ258966
クロストリジアセエ・バクテリウム END_2 (Clostridiaceae bacterium END_2)	EF451053
クロストリジアセエ・バクテリウム JC13 (Clostridiaceae bacterium JC13)	JF824807
クロストリジアレス・バクテリウム 1_7_47FAA(Clostridiales bacterium 1_7_47FAA)	ABQR01000074
クロストリジアレス・バクテリウム 9400853 (Clostridiales bacterium 9400853)	HM587320
クロストリジアレス・バクテリウム 9403326 (Clostridiales bacterium 9403326)	HM587324
クロストリジアレス・バクテリウム口腔クローン P4PA_66 P1(Clostridiales bacterium oral clone P4PA_66 P1)	AY207065
クロストリジアレス・バクテリウム口腔タクソン 093(Clostridiales bacterium oral taxon 093)	GQ422712
クロストリジアレス・バクテリウム口腔タクソン F32(Clostridiales bacterium oral taxon F32)	HM099644
クロストリジアレス・バクテリウム ph2 (Clostridiales bacterium ph2)	JN837487
クロストリジアレス・バクテリウム SY8519 (Clostridiales bacterium SY8519)	AB477431
クロストリジアレスゲノム種 BVAB3 (Clostridiales genomosp. BVAB3)	CP001850
クロストリジアレス種 SM4_1(Clostridiales sp. SM4_1)	FP929060
クロストリジアレス種 SS3_4(Clostridiales sp. SS3_4)	AY305316
クロストリジアレス種 SSC_2(Clostridiales sp. SSC_2)	FP929061

【０１８２】

【表２０】

クロストリジウム・アセトブチリクム(*Clostridium acetobutylicum*)	NR_074511
クロストリジウム・アエロトレランス(*Clostridium aerotolerans*)	X76163
クロストリジウム・アルデネンセ(*Clostridium aldenense*)	NR_043680
クロストリジウム・アルドリチイ(*Clostridium aldrichii*)	NR_026099
クロストリジウム・アルギジカルニス(*Clostridium algidicarnis*)	NR_041746
クロストリジウム・アルギジキシラノリチカム(*Clostridium algidixylanolyticum*)	NR_028726
クロストリジウム・アミノワレリクム(*Clostridium aminovalericum*)	NR_029245
クロストリジウム・アミグダリウナム(*Clostridium amygdalinum*)	AY353957
クロストリジウム・アルゲンチネンセ(*Clostridium argentinense*)	NR_029232
クロストリジウム・アスパラギホルメ(*Clostridium asparagiforme*)	ACCJ01000522
クロストリジウム・バラティ (*Clostridium baratii*)	NR_029229
クロストリジウム・バルトレティイ(*Clostridium bartlettii*)	ABEZ02000012
クロストリジウム・ベエイジェリンキイ(*Clostridium beijerinckii*)	NR_074434
クロストリジウム・ビフェルメンタンス(*Clostridium bifermentans*)	X73437
クロストリジウム・ボルテアエ (*Clostridium bolteae*)	ABCC02000039
クロストリジウム・ボツリナム (*Clostridium botulinum*)	NC_010723
クロストリジウム・ブチリカム (*Clostridium butyricum*)	ABDT01000017
クロストリジウム・カダベリス (*Clostridium cadaveris*)	AB542932
クロストリジウム・カルボキシディボランス (*Clostridium carboxidivorans*)	FR733710
クロストリジウム・カルニス (*Clostridium carnis*)	NR_044716
クロストリジウム・セラツム (*Clostridium celatum*)	X77844
クロストリジウム・セレレクレッセンス(*Clostridium celerecrescens*)	JQ246092
クロストリジウム・セルロシ (*Clostridium cellulosi*)	NR_044624
クロストリジウム・ショウベイ (*Clostridium chauvoei*)	EU106372
クロストリジウム・シトロニアエ(*Clostridium citroniae*)	ADLJ01000059
クロストリジウム・クラリフラバム(*Clostridium clariflavum*)	NR_041235
クロストリジウム・クロストリディフォルムス(*Clostridium clostridiiformes*)	M59089
クロストリジウム・クロストリディオフォルム (*Clostridium clostridioforme*)	NR_044715
クロストリジウム・コッコイデス(*Clostridium coccoides*)	EF025906

【０１８３】

【表２１】

クロストリジウム・コクレアリウム(*Clostridium cochlearium*)	NR_044717
クロストリジウム・コクレアツム(*Clostridium cocleatum*)	NR_026495
クロストリジウム・コリカニス (*Clostridium colicanis*)	FJ957863
クロストリジウム・コリナム (*Clostridium colinum*)	NR_026151
クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)	NC_013315
クロストリジウム・ディスポリカム(*Clostridium disporicum*)	NR_026491
クロストリジウム・エステルセティカム(*Clostridium estertheticum*)	NR_042153
クロストリジウム・ファラックス(*Clostridium fallax*)	NR_044714
クロストリジウム・ファヴォソスポラム (*Clostridium favososporum*)	X76749
クロストリジウム・フェルシネウム(*Clostridium felsineum*)	AF270502
クロストリジウム・フリギディカーニス(*Clostridium frigidicarnis*)	NR_024919
クロストリジウム・ガシゲネス (*Clostridium gasigenes*)	NR_024945
クロストリジウム・ゴニイ (*Clostridium ghonii*)	AB542933
クロストリジウム・グリコリクム(*Clostridium glycolicum*)	FJ384385
クロストリジウム・グリシルリジニリチカム (*Clostridium glycyrrhizinilyticum*)	AB233029
クロストリジウム・ヘモリティクム(*Clostridium haemolyticum*)	NR_024749
クロストリジウム・ハセワイ(*Clostridium hathewayi*)	AY552788
クロストリジウム・ヒラノニス (*Clostridium hiranonis*)	AB023970
クロストリジウム・ヒストリチクム(*Clostridium histolyticum*)	HF558362
クロストリジウム・ハイレモンアエ(*Clostridium hylemonae*)	AB023973
クロストリジウム・インドーリス(*Clostridium indolis*)	AF028351
クロストリジウム・イノキュウム(*Clostridium innocuum*)	M23732
クロストリジウム・イッレグラレ(*Clostridium irregulare*)	NR_029249
クロストリジウム・イサチジス (*Clostridium isatidis*)	NR_026347
クロストリジウム・クライベリ (*Clostridium kluyveri*)	NR_074165
クロストリジウム・ラクタティファーメンタンス (*Clostridium lactatifermentans*)	NR_025651
クロストリジウム・ラバレンス (*Clostridium lavalense*)	EF564277
クロストリジウム・レプタム (*Clostridium leptum*)	AJ305238
クロストリジウム・リモーサム (*Clostridium limosum*)	FR870444

【０１８４】

【表２２】

クロストリジウム・マグナム *(Clostridium magnum)*	X77835
クロストリジウム・マレノミナツム*(Clostridium malenominatum)*	FR749893
クロストリジウム・マヨムベイ *(Clostridium mayombei)*	FR733682
クロストリジウム・メチルペントサム*(Clostridium methylpentosum)*	ACEC01000059
クロストリジウム・ネキシレ *(Clostridium nexile)*	X73443
クロストリジウム・ノビイ *(Clostridium novyi)*	NR_074343
クロストリジウム・オルビスシンデンス*(Clostridium orbiscindens)*	Y18187
クロストリジウム・オロティカム*(Clostridium oroticum)*	FR749922
クロストリジウム・パラプトリフィカム*(Clostridium paraputrificum)*	AB536771
クロストリジウム・ペルフリンゲンス*(Clostridium perfringens)*	ABDW01000023
クロストリジウム・フィトフェルメンタンス *(Clostridium phytofermentans)*	NR_074652
クロストリジウム・ピリフォルメ*(Clostridium piliforme)*	D14639
クロストリジウム・プトレファシェンス*(Clostridium putrefaciens)*	NR_024995
クロストリジウム・クイニイ *(Clostridium quinii)*	NR_026149
クロストリジウム・ラモーザム *(Clostridium ramosum)*	M23731
クロストリジウム・レクトゥム *(Clostridium rectum)*	NR_029271
クロストリジウム・サッカログミア*(Clostridium saccharogumia)*	DQ100445
クロストリジウム・サッカロリティカム*(Clostridium saccharolyticum)*	CP002109
クロストリジウム・サルディニエンス*(Clostridium sardiniense)*	NR_041006
クロストリジウム・サルタゴフォルメ*(Clostridium sartagoforme)*	NR_026490
クロストリジウム・シンデンス *(Clostridium scindens)*	AF262238
クロストリジウム・セプティカム*(Clostridium septicum)*	NR_026020
クロストリジウム・ソルデリイ *(Clostridium sordellii)*	AB448946
クロストリジウム種 *7_2_43FAA (Clostridium sp. 7_2_43FAA)*	ACDK01000101
クロストリジウム種 *D5 (Clostridium sp. D5)*	ADBG01000142
クロストリジウム種 *HGF2 (Clostridium sp. HGF2)*	AENW01000022
クロストリジウム種 *H PB_46 (Clostridium sp. HPB_46)*	AY862516
クロストリジウム種 *JC122 (Clostridium sp. JC122)*	CAEV01000127
クロストリジウム種 *L2_50 (Clostridium sp. L2_50)*	AAYW02000018

【０１８５】

【表２３】

クロストリジウム種 LMG 16094 (Clostridium sp. LMG 16094)	X95274
クロストリジウム種 M62_1 (Clostridium sp. M62_1)	ACFX02000046
クロストリジウム種 MLG055 (Clostridium sp. MLG055)	AF304435
クロストリジウム種 MT4 E (Clostridium sp. MT4 E)	FJ159523
クロストリジウム種 NMBHI_1 (Clostridium sp. NMBHI_1)	JN093130
クロストリジウム種 NML 04A032 (Clostridium sp. NML 04A032)	EU815224
クロストリジウム種 SS2_1 (Clostridium sp. SS2_1)	ABGC03000041
クロストリジウム種 SY8519 (Clostridium sp. SY8519)	AP012212
クロストリジウム種 TM_40 (Clostridium sp. TM_40)	AB249652
クロストリジウム種 YIT 12069 (Clostridium sp. YIT 12069)	AB491207
クロストリジウム種 YIT 12070 (Clostridium sp. YIT 12070)	AB491208
クロストリジウム・スフェノイデス(Clostridium sphenoides)	X73449
クロストリジウム・スピロフォルム(Clostridium spiroforme)	X73441
クロストリジウム・スポロゲネス(Clostridium sporogenes)	ABKW02000003
クロストリジウム・スポロスフェロイデス(Clostridium sporosphaeroides)	NR_044835
クロストリジウム・ステルコラリウム(Clostridium stercorarium)	NR_025100
クロストリジウム・スティックランディ(Clostridium sticklandii)	L04167
クロストリジウム・ストラミニソルベンス(Clostridium straminisolvens)	NR_024829
クロストリジウム・サブターミナレ(Clostridium subterminale)	NR_041795
クロストリジウム・スルフィジゲネス(Clostridium sulfidigenes)	NR_044161
クロストリジウム・シンビオサム(Clostridium symbiosum)	ADLQ01000114
クロストリジウム・テルチウム (Clostridium tertium)	Y18174
クロストリジウム・テタニ (Clostridium tetani)	NC_004557
クロストリジウム・サーモセラム(Clostridium thermocellum)	NR_074629
クロストリジウム・チロブチリカム(Clostridium tyrobutyricum)	NR_044718
クロストリジウム・ビリデ (Clostridium viride)	NR_026204
クロストリジウム・キシラノリティカム (Clostridium xylanolyticum)	NR_037068
コリンゼラ・アエロファシエンス (Collinsella aerofaciens)	AAVN02000007
コリンゼラ・インテスチナリス (Collinsella intestinalis)	ABXH02000037

【０１８６】

【表２４】

コリンゼラ・ステルコリス *(Collinsella stercoris)*	ABXJ01000150
コリンゼラ・タナカエイ *(Collinsella tanakaei)*	AB490807
コマモナダセアエ・バクテリウム *NML000135 (Comamonadaceae bacterium NML000135)*	JN585335
コマモナダセアエ・バクテリウム *NML790751 (Comamonadaceae bacterium NML790751)*	JN585331
コマモナダセアエ・バクテリウム *NML910035 (Comamonadaceae bacterium NML910035)*	JN585332
コマモナダセアエ・バクテリウム *NML910036 (Comamonadaceae bacterium NML910036)*	JN585333
コマモナダセアエ・バクテリウム口腔タクソン *F47 (Comamonadaceae bacterium oral taxon F47)*	HM099651
コマモナス種 *NSP5 (Comamonas sp. NSP5)*	AB076850
コンチホルミビウス・クニアエ*(Conchiformibius kuhniae)*	NR_041821
コプロバチルス・カテニフォルミス*(Coprobacillus cateniformis)*	AB030218
コプロバチルス種 *29_1 (Coprobacillus sp. 29_1)*	ADKX01000057
コプロバチルス種 *D7 (Coprobacillus sp. D7)*	ACDT01000199
コプロコッカス・カツス *(Coprococcus catus)*	EU266552
コプロコッカス・コメス *(Coprococcus comes)*	ABVR01000038
コプロコッカス・ユウタクタス *(Coprococcus eutactus)*	EF031543
コプロコッカス種 *ART55_1 (Coprococcus sp. ART55_1)*	AY350746
コーリオバクテリアセアエ・バクテリウム *BV3Ac1 (Coriobacteriaceae bacterium BV3Ac1)*	JN809768
コーリオバクテリアセアエ・バクテリウム *JC110 (Coriobacteriaceae bacterium JC110)*	CAEM01000062
コーリオバクテリアセアエ・バクテリウム *phI (Coriobacteriaceae bacterium phI)*	JN837493
コリネバクテリウム・アクコレンス*(Corynebacterium accolens)*	ACGD01000048
コリネバクテリウム・アンモニアゲネス*(Corynebacterium ammoniagenes)*	ADNS01000011
コリネバクテリウム・アミコラタム*(Corynebacterium amycolatum)*	ABZU01000033
コリネバクテリウム・アペンディシス*(Corynebacterium appendicis)*	NR_028951
コリネバクテリウム・アルゲントラテンス*(Corynebacterium argentoratense)*	EF463055
コリネバクテリウム・アチピカム*(Corynebacterium atypicum)*	NR_025540
コリネバクテリウム・アウリムコスム*(Corynebacterium aurimucosum)*	ACLH01000041
コリネバクテリウム・ボビス*(Corynebacterium bovis)*	AF537590
コリネバクテリウム・カニス*(Corynebacterium canis)*	GQ871934
コリネバクテリウム・カゼイ*(Corynebacterium casei)*	NR_025101

【０１８７】

【表２５】

コリネバクテリウム・コンフサム(*Corynebacterium confusum*)	Y15886
コリネバクテリウム・コイレアエ(*Corynebacterium coyleae*)	X96497
コリネバクテリウム・ジフテリアエ(*Corynebacterium diphtheriae*)	NC_002935
コリネバクテリウム・デュルム(*Corynebacterium durum*)	Z97069
コリネバクテリウム・エフィシエンス(*Corynebacterium efficiens*)	ACLI01000121
コリネバクテリウム・ファルセニイ(*Corynebacterium falsenii*)	Y13024
コリネバクテリウム・フラベッセンス(*Corynebacterium flavescens*)	NR_037040
コリネバクテリウム・ゲニタリウム(*Corynebacterium genitalium*)	ACLJ01000031
コリネバクテリウム・グラウカム(*Corynebacterium glaucum*)	NR_028971
コリネバクテリウム・グルクロノリティカム (*Corynebacterium glucuronolyticum*)	ABYP01000081
コリネバクテリウム・グルタミカム(*Corynebacterium glutamicum*)	BA000036
コリネバクテリウム・ハンセニイ(*Corynebacterium hansenii*)	AM946639
コリネバクテリウム・イミタンス(*Corynebacterium imitans*)	AF537597
コリネバクテリウム・ジェイケイウム(*Corynebacterium jeikeium*)	ACYW01000001
コリネバクテリウム・クロッペンステッティイ (*Corynebacterium kroppenstedtii*)	NR_026380
コリネバクテリウム・リポフィロフラバム(*Corynebacterium lipophiloflavum*)	ACHJ01000075
コリネバクテリウム・マクギンレイ(*Corynebacterium macginleyi*)	AB359393
コリネバクテリウム・マスタイティディス(*Corynebacterium mastitidis*)	AB359395
コリネバクテリウム・マツルショッティ(*Corynebacterium matruchotii*)	ACSH02000003
コリネバクテリウム・ミヌチシマム(*Corynebacterium minutissimum*)	X82064
コリネバクテリウム・ムシファシエンス(*Corynebacterium mucifaciens*)	NR_026396
コリネバクテリウム・プロピンクム(*Corynebacterium propinquum*)	NR_037038
コリネバクテリウム・シュードジフセリチクム (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*)	X84258
コリネバクテリウム・シュードゲニタリウム (*Corynebacterium pseudogenitalium*)	ABYQ01000237
コリネバクテリウム・シュードツベルクローシス (*Corynebacterium pseudotuberculosis*)	NR_037070
コリネバクテリウム・ピルビシプロデュセンス(*Corynebacterium pyruviciproducens*)	FJ185225
コリネバクテリウム・レナレ(*Corynebacterium renale*)	NR_037069
コリネバクテリウム・レジステンス(*Corynebacterium resistens*)	ADGN01000058
コリネバクテリウム・リエゲリイ(*Corynebacterium riegelii*)	EU848548

【０１８８】

【表２６】

コリネバクテリウム・シミュランス(*Corynebacterium simulans*)	AF537604
コリネバクテリウム・シングラレ(*Corynebacterium singulare*)	NR_026394
コリネバクテリウム種 *1 ex sheep (Corynebacterium sp. 1 ex sheep)*	Y13427
コリネバクテリウム種 *L_2012475 (Corynebacterium sp. L_2012475)*	HE575405
コリネバクテリウム種 *NML 93_0481 (Corynebacterium sp. NML 93_0481)*	GU238409
コリネバクテリウム種 *NML 97_0186 (Corynebacterium sp. NML 97_0186)*	GU238411
コリネバクテリウム種 *NML 99_0018 (Corynebacterium sp. NML 99_0018)*	GU238413
コリネバクテリウム・ストリアツム(*Corynebacterium striatum*)	ACGE01000001
コリネバクテリウム・スンドスバレンス(*Corynebacterium sundsvallense*)	Y09655
コリネバクテリウム・ツバークロステアリクム(*Corynebacterium tuberculostearicum*)	ACVP01000009
コリネバクテリウム・ツスカニエ(*Corynebacterium tuscaniae*)	AY677186
コリネバクテリウム・ウルセランス(*Corynebacterium ulcerans*)	NR_074467
コリネバクテリウム・ウレアリティカム(*Corynebacterium urealyticum*)	X81913
コリネバクテリウム・ウレイセレリボランス(*Corynebacterium ureicelerivorans*)	AM397636
コリネバクテリウム・バリアビレ(*Corynebacterium variabile*)	NR_025314
コリネバクテリウム・ゼローシス(*Corynebacterium xerosis*)	FN179330
コクシエラ・バーネッティイ(*Coxiella burnetii*)	CP000890
クロノバクター・マロナチカス(*Cronobacter malonaticus*)	GU122174
クロノバクター・サカザキイ(*Cronobacter sakazakii*)	NC_009778
クロノバクター・ツリセンシス(*Cronobacter turicensis*)	FN543093
クリプトバクテリウム・クルツム(*Cryptobacterium curtum*)	GQ422741
クプリアヴィドゥス・メタリデュランス(*Cupriavidus metallidurans*)	GU230889
サイトファーガ・キシラノリチカ(*Cytophaga xylanolytica*)	FR733683
デフェリバクター種口腔クローン *JV001 (Deferribacteres sp. oral clone JV001)*	AY349370
デフェリバクター種口腔クローン *JV006 (Deferribacteres sp. oral clone JV006)*	AY349371
デフェリバクター種口腔クローン *JV023 (Deferribacteres sp. oral clone JV023)*	AY349372
デイノコッカス・ラディオデュランス(*Deinococcus radiodurans*)	AE000513
デイノコッカス種 *R_43890(Deinococcus sp. R_43890)*	FR682752
デルフチア・アシドボランス(*Delftia acidovorans*)	CP000884

【０１８９】

【表２７】

デルマバクター・ホミニス(*Dermabacter hominis*)	FJ263375
デルマコッカス種 Ellin185(*Dermacoccus sp. Ellin185*)	AEIQ01000090
デスモスポラ・アクチバ (*Desmospora active*)	AM940019
デスモスポラ種 8437(*Desmospora sp. 8437*)	AFHT01000143
デスルフィトバクテリウム・フラピエリ(*Desulfitobacterium frappieri*)	AJ276701
デスルフィトバクテリウム・ハフニエンセ(*Desulfitobacterium hafniense*)	NR_074996
デスルフォバルブス種口腔クローン CH031(*Desulfobulbus sp. oral clone CH031*)	AY005036
デスルフォトマクルム・ニグリフィカンス(*Desulfotomaculum nigrificans*)	NR_044832
デスルホビブリオ・デスルフリカンス(*Desulfovibrio desulfuricans*)	DQ092636
デスルホビブリオ・フェアフィールデンシス(*Desulfovibrio fairfieldensis*)	U42221
デスルホビブリオ・ピゲル(*Desulfovibrio piger*)	AF192152
デスルホビブリオ種 3_1_syn3(*Desulfovibrio sp. 3_1_syn3*)	ADDR01000239
デスルホビブリオ・ブルガリス(*Desulfovibrio vulgaris*)	NR_074897
ディアリスター・インビサス(*Dialister invisus*)	ACIM02000001
ディアリスター・ミクレロフィルス(*Dialister micraerophilus*)	AFBB01000028
ディアリスター・ミクロエロフィルス(*Dialister microaerophilus*)	AENT01000008
ディアリスター・ニューモシンテス(*Dialister pneumosintes*)	HM596297
ディアリスター・プロピオニシファシエンス(*Dialister propionicifaciens*)	NR_043231
ディアリスター種口腔タクソン 502 (*Dialister sp. oral taxon 502*)	GQ422739
ディアリスター・スクシナチフィラス (*Dialister succinatiphilus*)	AB370249
ダイエットジア・ナトロノリムナエア(*Dietzia natronolimnaea*)	GQ870426
ダイエットジア種 BBDP51(*Dietzia sp. BBDP51*)	DQ337512
ダイエットジア種 CA149(*Dietzia sp. CA149*)	GQ870422
ダイエットジア・チモレンシス(*Dietzia timorensis*)	GQ870424
ドレア・フォルミシゲネランス(*Dorea formicigenerans*)	AAXA02000006
ドレア・ロンギカテナ(*Dorea longicatena*)	AJ132842
ディスゴノモナス・ガデイ(*Dysgonomonas gadei*)	ADLV01000001
ディスゴノモナス・モッシイ(*Dysgonomonas mossii*)	ADLW01000023
エドワジェラ・タルダ(*Edwardsiella tarda*)	CP002154

【０１９０】

【表２８】

エガセラ・レンタ(Eggerthella lenta)	AF292375
エガセラ・シネンシス(Eggerthella sinensis)	AY321958
エガセラ種 1_3_56FAA (Eggerthella sp. 1_3_56FAA)	ACWN01000099
エガセラ種 HGA1(Eggerthella sp. HGA1)	AEXR01000021
エガセラ種 YY7918(Eggerthella sp. YY7918)	AP012211
エーリキア・シャフェンシス(Ehrlichia chaffeensis)	AAIF01000035
エイケネラ・コローデンス(Eikenella corrodens)	ACEA01000028
エンハイドロバクター・アエロサックス(Enhydrobacter aerosaccus)	ACYI01000081
エンテロバクター・アエロゲネス(Enterobacter aerogenes)	AJ251468
エンテロバクター・アスブリアエ(Enterobacter asburiae)	NR_024640
エンテロバクター・カンセロゲナス(Enterobacter cancerogenus)	Z96078
エンテロバクター・クロアカエ(Enterobacter cloacae)	FP929040
エンテロバクター・コワニイ(Enterobacter cowanii)	NR_025566
エンテロバクター・ホルメシェイ(Enterobacter hormaechei)	AFHR01000079
エンテロバクター種 247BMC (Enterobacter sp. 247BMC)	HQ122932
エンテロバクター種 638 (Enterobacter sp. 638)	NR_074777
エンテロバクター種 JC163 (Enterobacter sp. JC163)	JN657217
エンテロバクター種 SCSS (Enterobacter sp. SCSS)	HM007811
エンテロバクター種 TSE38 (Enterobacter sp. TSE38)	HM156134
エンテロバクテリアセアエ・バクテリウム 9_2_54FAA(Enterobacteriaceae bacterium 9_2_54FAA)	ADCU01000033
エンテロバクテリアセアエ・バクテリウム CF01Ent_1(Enterobacteriaceae bacterium CF01Ent_1)	AJ489826
エンテロバクテリアセアエ・バクテリウム・スマルラボ 3302238(Enterobacteriaceae bacterium Smarlab 3302238)	AY538694
エンテロコッカス・アビウム(Enterococcus avium)	AF133535
エンテロコッカス・カッカエ(Enterococcus caccae)	AY943820
エンテロコッカス・カセリフラブス(Enterococcus casseliflavus)	AEWT01000047
エンテロコッカス・デューランス(Enterococcus durans)	AJ276354
エンテロコッカス・フェカーリス(Enterococcus faecalis)	AE016830
エンテロコッカス・フェシウム(Enterococcus faecium)	AM157434
エンテロコッカス・ガリナルム(Enterococcus gallinarum)	AB269767

【０１９１】

【表２９】

エンテロコッカス・ギルブス(*Enterococcus gilvus*)	AY033814
エンテロコッカス・ハワイーエンシス(*Enterococcus hawaiiensis*)	AY321377
エンテロコッカス・ヒラエ(*Enterococcus hirae*)	AF061011
エンテロコッカス・イタリクス(*Enterococcus italicus*)	AEPV01000109
エンテロコッカス・ムンチイ(*Enterococcus mundtii*)	NR_024906
エンテロコッカス・ラフィノーサス(*Enterococcus raffinosus*)	FN600541
エンテロコッカス種 *BV2CASA2 (Enterococcus sp. BV2CASA2)*	JN809766
エンテロコッカス種 *CCRI_16620 (Enterococcus sp. CCRI_16620)*	GU457263
エンテロコッカス種 *F95 (Enterococcus sp. F95)*	FJ463817
エンテロコッカス種 *RfL6 (Enterococcus sp. RfL6)*	AJ133478
エンテロコッカス・タイランジカス(*Enterococcus thailandicus*)	AY321376
エレモコッカス・コレオコラ(*Eremococcus coleocola*)	AENN01000008
エリュシペロトリクス・イノピナタ(*Erysipelothrix inopinata*)	NR_025594
エリュシペロトリクス・ルシオパチアエ(*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	ACLK01000021
エリュシペロトリクス・トンシラルム(*Erysipelothrix tonsillarum*)	NR_040871
エリュシペロトリカセアエ・バクテリウム *3_1_53 (Erysipelotrichaceae bacterium 3_1_53)*	ACTJ01000113
エリュシペロトリカセアエ・バクテリウム *5_2_54FAA (Erysipelotrichaceae bacterium 5_2_54FAA)*	ACZW01000054
エシェリキア・アルベルティイ(*Escherichia albertii*)	ABKX01000012
大腸菌(*Escherichia coli*)	NC_008563
エシェリキア・ファグソニイ(*Escherichia fergusonii*)	CU928158
エシェリキア・ヘルマニイ(*Escherichia hermannii*)	HQ407266
エシェリキア種 *1_1_43(Escherichia sp. 1_1_43)*	ACID01000033
エシェリキア種 *4_1_40B(Escherichia sp. 4_1_40B)*	ACDM02000056
エシェリキア種 *B4(Escherichia sp. B4)*	EU722735
エシェリキア・バルネリス(*Escherichia vulneris*)	NR_041927
エタノリゲネンス・ハルビネンス(*Ethanoligenens harbinense*)	AY675965
ユーバクテリセアエ・バクテリウム *P4P_50 P4(Eubacteriaceae bacterium P4P_50 P4)*	AY207060
ユーバクテリウム・バルケリ(*Eubacterium barkeri*)	NR_044661
ユーバクテリウム・ビフォルメ(*Eubacterium biforme*)	ABYT01000002

【０１９２】

【表３０】

ユーバクテリウム・ブラキー(*Eubacterium brachy*)	U13038
ユーバクテリウム・ブデイイ(*Eubacterium budayi*)	NR_024682
ユーバクテリウム・カランデリ(*Eubacterium callanderi*)	NR_026330
ユーバクテリウム・セルロソルベンス(*Eubacterium cellulosolvens*)	AY178842
ユーバクテリウム・コントルタム(*Eubacterium contortum*)	FR749946
ユーバクテリウム・コプロスタノリゲネス(*Eubacterium coprostanoligenes*)	HM037995
ユーバクテリウム・シリンドロイデス(*Eubacterium cylindroides*)	FP929041
ユーバクテリウム・デスモランス(*Eubacterium desmolans*)	NR_044644
ユーバクテリウム・ドリクム(*Eubacterium dolichum*)	L34682
ユーバクテリウム・エリゲンス(*Eubacterium eligens*)	CP001104
ユーバクテリウム・フィシカテナ(*Eubacterium fissicatena*)	FR749935
ユーバクテリウム・ハドルム(*Eubacterium hadrum*)	FR749933
ユーバクテリウム・ハリイ(*Eubacterium hallii*)	L34621
ユーバクテリウム・インフィルマム(*Eubacterium infirmum*)	U13039
ユーバクテリウム・リモサム(*Eubacterium limosum*)	CP002273
ユーバクテリウム・モニリフォルメ(*Eubacterium moniliforme*)	HF558373
ユーバクテリウム・ムルチフォルメ(*Eubacterium multiforme*)	NR_024683
ユーバクテリウム・ニトリトゲネス(*Eubacterium nitritogenes*)	NR_024684
ユーバクテリウム・ノダタム(*Eubacterium nodatum*)	U13041
ユーバクテリウム・ラムルス(*Eubacterium ramulus*)	AJ011522
ユーバクテリウム・レクターレ(*Eubacterium rectale*)	FP929042
ユーバクテリウム・ルミナンチウム(*Eubacterium ruminantium*)	NR_024661
ユーバクテリウム・サブリウム(*Eubacterium saburreum*)	AB525414
ユーバクテリウム・サフェナム(*Eubacterium saphenum*)	NR_026031
ユーバクテリウム・シラエウム(*Eubacterium siraeum*)	ABCA03000054
ユーバクテリウム種 *3_1_31 (Eubacterium sp. 3_1_31)*	ACTL01000045
ユーバクテリウム種 *AS15b (Eubacterium sp. AS15b)*	HQ616364
ユーバクテリウム種 *OBRC9 (Eubacterium sp. OBRC9)*	HQ616354
ユーバクテリウム種口腔クローン *GI038(Eubacterium sp. oral clone GI038)*	AY349374

【０１９３】

【表３１】

ユーバクテリウム種口腔クローン IR009 (Eubacterium sp. oral clone IR009)	AY349376
ユーバクテリウム種口腔クローン JH012 (Eubacterium sp. oral clone JH012)	AY349373
ユーバクテリウム種口腔クローン JI012 (Eubacterium sp. oral clone JI012)	AY349379
ユーバクテリウム種口腔クローン JN088 (Eubacterium sp. oral clone JN088)	AY349377
ユーバクテリウム種口腔クローン JS001 (Eubacterium sp. oral clone JS001)	AY349378
ユーバクテリウム種口腔クローン OH3A (Eubacterium sp. oral clone OH3A)	AY947497
ユーバクテリウム種 WAL 14571(Eubacterium sp. WAL 14571)	FJ687606
ユーバクテリウム・テヌエ(Eubacterium tenue)	M59118
ユーバクテリウム・トーツオサム(Eubacterium tortuosum)	NR_044648
ユーバクテリウム・ヴェントリオスム(Eubacterium ventriosum)	L34421
ユーバクテリウム・キシラノフィラム(Eubacterium xylanophilum)	L34628
ユーバクテリウム・ユーリ(Eubacterium yurii)	AEES01000073
エウィンゲラ・アメリカーナ(Ewingella americana)	JN175329
エキシグオバクテリウム・アセチリカム(Exiguobacterium acetylicum)	FJ970034
ファクラミア・ホミニス(Facklamia hominis)	Y10772
フィーカリバクテリウム・プラウスニッツィ(Faecalibacterium prausnitzii)	ACOP02000011
フィリファクター・アロシス(Filifactor alocis)	CP002390
フィリファクター・ビロサス(Filifactor villosus)	NR_041928
フィネゴルディア・マグナ(Finegoldia magna)	ACHM02000001
フラボバクテリアセアエゲノム種 C1 (Flavobacteriaceae genomosp. C1)	AY278614
フラボバクテリウム種 NF2_1 (Flavobacterium sp. NF2_1)	FJ195988
フラボニフラクター・プラウティ(Flavonifractor plautii)	AY724678
フレキシスピラ・ラッピニ(Flexispira rappini)	AY126479
フレキシスティペス・シヌサラビシ(Flexistipes sinusarabici)	NR_074881
フランシセラ・ノビシダ(Francisella novicida)	ABSS01000002
フランシセラ・フィロミラジア(Francisella philomiragia)	AY928394
フランシセラ・ツラレンシス(Francisella tularensis)	ABAZ01000082
フルビモナス種 NML 060897 (Fulvimonas sp. NML 060897)	EF589680
フソバクテリウム・カニフェリナム(Fusobacterium canifelinum)	AY162222

【０１９４】

【表３２】

フソバクテリウムゲノム種 C1(Fusobacterium genomosp. C1)	AY278616
フソバクテリウムゲノム種 C2(Fusobacterium genomosp. C2)	AY278617
フソバクテリウム・ゴニディアフォルマンス(Fusobacterium gonidiaformans)	ACET01000043
フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)	ACDB02000034
フソバクテリウム・ナヴィフォルメ(Fusobacterium naviforme)	HQ223106
フソバクテリウム・ネクロゲネス(Fusobacterium necrogenes)	X55408
フソバクテリウム・ネクロフォーラム(Fusobacterium necrophorum)	AM905356
フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)	ADVK01000034
フソバクテリウム・ペリオドンティカム(Fusobacterium periodonticum)	ACJY01000002
フソバクテリウム・ルッシイ(Fusobacterium russii)	NR_044687
フソバクテリウム種 1_1_41FAA (Fusobacterium sp. 1_1_41FAA)	ADGG01000053
フソバクテリウム種 11_3_2(Fusobacterium sp. 11_3_2)	ACUO01000052
フソバクテリウム種 12_1B(Fusobacterium sp. 12_1B)	AGWJ01000070
フソバクテリウム種 2_1_31(Fusobacterium sp. 2_1_31)	ACDC02000018
フソバクテリウム種 3_1_27(Fusobacterium sp. 3_1_27)	ADGF01000045
フソバクテリウム種 3_1_33(Fusobacterium sp. 3_1_33)	ACQE01000178
フソバクテリウム種 3_1_36A2(Fusobacterium sp. 3_1_36A2)	ACPU01000044
フソバクテリウム種 3_1_5R(Fusobacterium sp. 3_1_5R)	ACDD01000078
フソバクテリウム種 AC18(Fusobacterium sp. AC18)	HQ616357
フソバクテリウム種 ACB2(Fusobacterium sp. ACB2)	HQ616358
フソバクテリウム種 AS2(Fusobacterium sp. AS2)	HQ616361
フソバクテリウム種 CM1 (Fusobacterium sp. CM1)	HQ616371
フソバクテリウム種 CM21 (Fusobacterium sp. CM21)	HQ616375
フソバクテリウム種 CM22 (Fusobacterium sp. CM22)	HQ616376
フソバクテリウム種 D12 (Fusobacterium sp. D12)	ACDG02000036
フソバクテリウム種口腔クローン ASCF06 (Fusobacterium sp. oral clone ASCF06)	AY923141
フソバクテリウム種口腔クローン ASCF11 (Fusobacterium sp. oral clone ASCF11)	AY953256
フソバクテリウム・ウルセランス(Fusobacterium ulcerans)	ACDH01000090
フソバクテリウム・バリウム(Fusobacterium varium)	ACIE01000009

【０１９５】

【表３３】

ガードネレラ・バジナリス(*Gardnerella vaginalis*)	CP001849
ゲメラ・ヘモリサンス(*Gemella haemolysans*)	ACDZ02000012
ゲメラ・モルビロルム(*Gemella morbillorum*)	NR_025904
ゲメラ・モルビロルム(*Gemella morbillorum*)	ACRX01000010
ゲメラ・サングイニス(*Gemella sanguinis*)	ACRY01000057
ゲメラ種口腔クローン *ASCE02 (Gemella sp. oral clone ASCE02)*	AY923133
ゲメラ種口腔クローン *ASCF04 (Gemella sp. oral clone ASCF04)*	AY923139
ゲメラ種口腔クローン *ASCF12 (Gemella sp. oral clone ASCF12)*	AY923143
ゲメラ種 *WAL 1945J (Gemella sp. WAL 1945J)*	EU427463
ゲンミゲル・フォルミシリス(*Gemmiger formicilis*)	GU562446
ゲオバチルス・カウストフィルス(*Geobacillus kaustophilus*)	NR_074989
ゲオバチルス種 *E263 (Geobacillus sp. E263)*	DQ647387
ゲオバチルス種 *WCH70 (Geobacillus sp. WCH70)*	CP001638
ゲオバチルス・ステアロサーモフィルス(*Geobacillus stearothermophilus*)	NR_040794
ゲオバチルス・サーモカテニュラタス(*Geobacillus thermocatenulatus*)	NR_043020
ゲオバチルス・サーモデニトリフィカンス(*Geobacillus thermodenitrificans*)	NR_074976
ゲオバチルス・サーモグルコシダシウス(*Geobacillus thermoglucosidasius*)	NR_043022
ゲオバチルス・サーモレオボランス(*Geobacillus thermoleovorans*)	NR_074931
ゲオバクター・ベミジェンシス(*Geobacter bemidjiensis*)	CP001124
グロイオバクター・ビオラセウス(*Gloeobacter violaceus*)	NR_074282
グルコンアセトバクター・アゾトカプタンス(*Gluconacetobacter azotocaptans*)	NR_028767
グルコンアセトバクター・ジアゾトロフィクス(*Gluconacetobacter diazotrophicus*)	NR_074292
グルコンアセトバクター・エンタニイ(*Gluconacetobacter entanii*)	NR_028909
グルコンアセトバクター・エウロパエウス(*Gluconacetobacter europaeus*)	NR_026513
グルコンアセトバクター・ハンセニイ(*Gluconacetobacter hansenii*)	NR_026133
グルコンアセトバクター・ジョハンナエ(*Gluconacetobacter johannae*)	NR_024959
グルコンアセトバクター・オボエディエンス(*Gluconacetobacter oboediens*)	NR_041295
グルコンアセトバクター・キシリヌス(*Gluconacetobacter xylinus*)	NR_074338
ゴルドニア・ブロンチアリス(*Gordonia bronchialis*)	NR_027594

【０１９６】

【表３４】

ゴルドニア・ポリソプレニボランス(*Gordonia polyisoprenivorans*)	DQ385609
ゴルドニア種 KTR9 (*Gordonia sp. KTR9*)	DQ068383
ゴルドニア・スプュティ(*Gordonia sputi*)	FJ536304
ゴルドニア・テラエ(*Gordonia terrae*)	GQ848239
ゴルドニバクター・パメラエア(*Gordonibacter pamelaeae*)	AM886059
ゴルドニバクター・パメラエア(*Gordonibacter pamelaeae*)	FP929047
グラシリバクター・サーモトレランス(*Gracilibacter thermotolerans*)	NR_043559
グラメラ・ホルセティイ(*Gramella forsetii*)	NR_074707
グラニュリカテラ・アディアセンス(*Granulicatella adiacens*)	ACKZ01000002
グラニュリカテラ・エレガンス(*Granulicatella elegans*)	AB252689
グラニュリカテラ・パラジアセンス(*Granulicatella paradiacens*)	AY879298
グラニュリカテラ種 M658_99_3 (*Granulicatella sp. M658_99_3*)	AJ271861
グラニュリカテラ種口腔クローン ASC02 (*Granulicatella sp. oral clone ASC02*)	AY923126
グラニュリカテラ種口腔クローン ASCA05 (*Granulicatella sp. oral clone ASCA05*)	DQ341469
グラニュリカテラ種口腔クローン ASCB09 (*Granulicatella sp. oral clone ASCB09*)	AY953251
グラニュリカテラ種口腔クローン ASCG05 (*Granulicatella sp. oral clone ASCG05*)	AY923146
グリモンチア・ホリザエ(*Grimontia hollisae*)	ADAQ01000013
ヘマトバクター種 BC14248 (*Haematobacter sp. BC14248*)	GU396991
ヘモフィラス・エジプティウス(*Haemophilus aegyptius*)	AFBC01000053
ヘモフィラス・デュクレイー(*Haemophilus ducreyi*)	AE017143
ヘモフィラスゲノム種 P2 口腔クローン MB3_C24(*Haemophilus genomosp. P2 oral clone MB3_C24*)	DQ003621
ヘモフィラスゲノム種 P3 口腔クローン MB3_C38(*Haemophilus genomosp. P3 oral clone MB3_C38*)	DQ003635
ヘモフィラス・ヘモリティカス(*Haemophilus haemolyticus*)	JN175335
ヘモフィラス・インフルエンザエ(*Haemophilus influenzae*)	AADP01000001
ヘモフィラス・パラヘモリティカス(*Haemophilus parahaemolyticus*)	GU561425
ヘモフィラス・パラインフルエンザエ(*Haemophilus parainfluenzae*)	AEWU01000024
ヘモフィラス・パラフロファモリチカス(*Haemophilus paraphrophaemolyticus*)	M75076

【０１９７】

【表３５】

ヘモフィラス・パラスイス(*Haemophilus parasuis*)	GU226366
ヘモフィラス・ソムナス(*Haemophilus somnus*)	NC_008309
ヘモフィラス種 *70334* (*Haemophilus sp. 70334*)	HQ680854
ヘモフィラス種 *HK445* (*Haemophilus sp. HK445*)	FJ685624
ヘモフィラス種口腔クローン *ASCA07* (*Haemophilus sp. oral clone ASCA07*)	AY923117
ヘモフィラス種口腔クローン *ASCG06* (*Haemophilus sp. oral clone ASCG06*)	AY923147
ヘモフィラス種口腔クローン *BJ021*(*Haemophilus sp. oral clone BJ021*)	AY005034
ヘモフィラス種口腔クローン *BJ095*(*Haemophilus sp. oral clone BJ095*)	AY005033
ヘモフィラス種口腔クローン *JM053*(*Haemophilus sp. oral clone JM053*)	AY349380
ヘモフィラス種口腔タクソン *851* (*Haemophilus sp. oral taxon 851*)	AGRK01000004
ヘモフィラス・スプトラム(*Haemophilus sputorum*)	AFNK01000005
ハフニア・アルベイ(*Hafnia alvei*)	DQ412565
ハロモナス・エロンガータ(*Halomonas elongata*)	NR_074782
ハロモナス・ジョンソニエ(*Halomonas johnsoniae*)	FR775979
ハロルブラム・リポリチカム(*Halorubrum lipolyticum*)	AB477978
ヘリコバクター・ビリス(*Helicobacter bilis*)	ACDN01000023
ヘリコバクター・カナデンシス(*Helicobacter canadensis*)	ABQS01000108
ヘリコバクター・シナエディ(*Helicobacter cinaedi*)	ABQT01000054
ヘリコバクター・プローラム(*Helicobacter pullorum*)	ABQU01000097
ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)	CP000012
ヘリコバクター種 *None* (*Helicobacter sp. None*)	U44756
ヘリコバクター・ウィングハメンシス(*Helicobacter winghamensis*)	ACDO01000013
ヘリオバクテリウム・モデスティカルダム(*Heliobacterium modesticaldum*)	NR_074517
ハーバスピリラム・セロペディカエ(*Herbaspirillum seropedicae*)	CP002039
ハーバスピリラム種 *JC206* (*Herbaspirillum sp. JC206*)	JN657219
ヒストフィラス・ソムニー(*Histophilus somni*)	AF549387
ホールディマニア・フィリフォルミス(*Holdemania filiformis*)	Y11466
ヒドロゲノアナエロバクテリウム・サチャロボランス(*Hydrogenoanaerobacterium saccharovorans*)	NR_044425
ハイパーサーマス・ブチリカス(*Hyperthermus butylicus*)	CP000493

【０１９８】

【表３６】

ハイフォミクロビウム・スルフォニボランス(*Hyphomicrobium sulfonivorans*)	AY468372
ハイフォモナス・ネプチュニウム(*Hyphomonas neptunium*)	NR_074092
イグナツキネリア・インディカ(*Ignatzschineria indica*)	HQ823562
イグナツキネリア種 *NML 95_0260 (Ignatzschineria sp. NML 95_0260)*	HQ823559
イグニコッカス・アイランディカス *Ignicoccus islandicus)*	X99562
インキリナス・リモーサス(*Inquilinus limosus*)	NR_029046
ジャニバクター・リモーサス(*Janibacter limosus*)	NR_026362
ジャニバクター・メロニス(*Janibacter melonis*)	EF063716
ジャンチノバクテリウム種 *SY12 (Janthinobacterium sp. SY12)*	EF455530
ジョンソネラ・イグナバ(*Johnsonella ignava*)	X87152
ジョンキテラ・アントロピ(*Jonquetella anthropi*)	ACOO02000004
ケルステルシア・ジオラム *Kerstersia gyiorum)*	NR_025669
キンゲラ・デニトリフィカンス(*Kingella denitrificans*)	AEWV01000047
キンゲラゲノム種 *P1* 口腔クローン *MB2_C20(Kingella genomosp. P1 oral cone MB2_C20)*	DQ003616
キンゲラ・キンガエ(*Kingella kingae*)	AFHS01000073
キンゲラ・オラリス(*Kingella oralis*)	ACJW02000005
キンゲラ種口腔クローン *ID059 (Kingella sp. oral clone ID059)*	AY349381
クレブシエラ・オキシトカ(*Klebsiella oxytoca*)	AY292871
クレブシエラ・ニューモニアエ(*Klebsiella pneumoniae*)	CP000647
クレブシエラ種 *AS10 (Klebsiella sp. AS10)*	HQ616362
クレブシエラ種 *Co9935 (Klebsiella sp. Co9935)*	DQ068764
クレブシエラ種富化培養クローン *SRC_DSD25 (Klebsiella sp. enrichment culture clone SRC_DSD25)*	HM195210
クレブシエラ種 *OBRC7(Klebsiella sp. OBRC7)*	HQ616353
クレブシエラ種 *SP_BA (Klebsiella sp. SP_BA)*	FJ999767
クレブシエラ種 *SRC_DSD1(Klebsiella sp. SRC_DSD1)*	GU797254
クレブシエラ種 *SRC_DSD11(Klebsiella sp. SRC_DSD11)*	GU797263
クレブシエラ種 *SRC_DSD12(Klebsiella sp. SRC_DSD12)*	GU797264
クレブシエラ種 *SRC_DSD15(Klebsiella sp. SRC_DSD15)*	GU797267

【０１９９】

【表３７】

クレブシエラ種 SRC_DSD2(Klebsiella sp. SRC_DSD2)	GU797253
クレブシエラ種 SRC_DSD6(Klebsiella sp. SRC_DSD6)	GU797258
クレブシエラ・バリイコーラ(Klebsiella variicola)	CP001891
クライベラ・アスコルバータ(Kluyvera ascorbate)	NR_028677
クライベラ・クリオクレッセンス(Kluyvera cryocrescens)	NR_028803
コクリア・マリーナ(Kocuria marina)	GQ260086
コクリア・パルストリス(Kocuria palustris)	EU333884
コクリア・リゾフィラ(Kocuria rhizophila)	AY030315
コクリア・ロゼア(Kocuria rosea)	X87756
コクリア・バリアンス(Kocuria varians)	AF542074
ラクノバクテリウム・ボビス(Lachnobacterium bovis)	GU324407
ラクノスピラ・マルチパラ(Lachnospira multipara)	FR733699
ラクノスピラ・ペクチノスチザ (Lachnospira pectinoschiza)	L14675
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 1_1_57FAA (Lachnospiraceae bacterium 1_1_57FAA)	ACTM01000065
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 1_4_56FAA (Lachnospiraceae bacterium 1_4_56FAA)	ACTN01000028
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 2_1_46FAA (Lachnospiraceae bacterium 2_1_46FAA)	ADLB01000035
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 2_1_58FAA (Lachnospiraceae bacterium 2_1_58FAA)	ACTO01000052
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 3_1_57FAA_CT1 (Lachnospiraceae bacterium 3_1_57FAA_CT1)	ACTP01000124
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 4_1_37FAA (Lachnospiraceae bacterium 4_1_37FAA)	ADCR01000030
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 5_1_57FAA (Lachnospiraceae bacterium 5_1_57FAA)	ACTR01000020
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 5_1_63FAA (Lachnospiraceae bacterium 5_1_63FAA)	ACTS01000081
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 6_1_63FAA (Lachnospiraceae bacterium 6_1_63FAA)	ACTV01000014
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 8_1_57FAA (Lachnospiraceae bacterium 8_1_57FAA)	ACWQ01000079
ラクノスピラセアエ・バクテリウム 9_1_43BFAA (Lachnospiraceae bacterium 9_1_43BFAA)	ACTX01000023
ラクノスピラセアエ・バクテリウム A4 (Lachnospiraceae bacterium A4)	DQ789118
ラクノスピラセアエ・バクテリウム DJF VP30 (Lachnospiraceae bacterium DJF VP30)	EU728771
ラクノスピラセアエ・バクテリウム ICM62 (Lachnospiraceae bacterium ICM62)	HQ616401
ラクノスピラセアエ・バクテリウム MSX33 (Lachnospiraceae bacterium MSX33)	HQ616384
ラクノスピラセアエ・バクテリウム口腔タクソン 107 (Lachnospiraceae bacterium oral taxon 107)	ADDS01000069

【０２００】

【表３８】

ラクノスピラセアエ・バクテリウム口腔タクソンF15 (Lachnospiraceae bacterium oral taxon F15)	HM099641
ラクノスピラセアエゲノム種C1(Lachnospiraceae genomosp. C1)	AY278618
ラクトバチルス・アシディピスチス(Lactobacillus acidipiscis)	NR_024718
ラクトバチルス・アシドフィラス(Lactobacillus acidophilus)	CP000033
ラクトバチルス・アリメンタリウス(Lactobacillus alimentarius)	NR_044701
ラクトバチルス・アミロリティカス(Lactobacillus amylolyticus)	ADNY01000006
ラクトバチルス・アミロボラス(Lactobacillus amylovorus)	CP002338
ラクトバチルス・アントリ(Lactobacillus antri)	ACLL01000037
ラクトバチルス・ブレビス(Lactobacillus brevis)	EU194349
ラクトバチルス・ブフネリ(Lactobacillus buchneri)	ACGH01000101
ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)	CP000423
ラクトバチルス・カテナフォルミス(Lactobacillus catenaformis)	M23729
ラクトバチルス・コレオホミニス(Lactobacillus coleohominis)	ACOH01000030
ラクトバチルス・コリニフォルミス(Lactobacillus coryniformis)	NR_044705
ラクトバチルス・クリスパータス(Lactobacillus crispatus)	ACOG01000151
ラクトバチルス・カルバータス(Lactobacillus curvatus)	NR_042437
ラクトバチルス・デルブレッキイ(Lactobacillus delbrueckii)	CP002341
ラクトバチルス・デキストリニカス(Lactobacillus dextrinicus)	NR_036861
ラクトバチルス・ファルシミニス(Lactobacillus farciminis)	NR_044707
ラクトバチルス・ファーメンタム(Lactobacillus fermentum)	CP002033
ラクトバチルス・ガセリ(Lactobacillus gasseri)	ACOZ01000018
ラクトバチルス・ガストリカス(Lactobacillus gastricus)	AICN01000060
ラクトバチルスゲノム種C1 (Lactobacillus genomosp. C1)	AY278619
ラクトバチルスゲノム種C2 (Lactobacillus genomosp. C2)	AY278620
ラクトバチルス・ヘルベティカス(Lactobacillus helveticus)	ACLM01000202
ラクトバチルス・ヒルガルディイ(Lactobacillus hilgardii)	ACGP01000200
ラクトバチルス・ホミニス(Lactobacillus hominis)	FR681902
ラクトバチルス・イナース(Lactobacillus iners)	AEKJ01000002
ラクトバチルス・ジョンセニイ(Lactobacillus jensenii)	ACQD01000066

【０２０１】

【表３９】

ラクトバチルス・ジョンソニイ(Lactobacillus johnsonii)	AE017198
ラクトバチルス・カリゼンシス(Lactobacillus kalixensis)	NR_029083
ラクトバチルス・ケフィラノファシエンス(Lactobacillus kefiranofaciens)	NR_042440
ラクトバチルス・ケフィリ(Lactobacillus kefiri)	NR_042230
ラクトバチルス・キムチイ(Lactobacillus kimchi)	NR_025045
ラクトバチルス・レイクマンニイ(Lactobacillus leichmannii)	JX986966
ラクトバチルス・ムコーサエ(Lactobacillus mucosae)	FR693800
ラクトバチルス・ムリナス(Lactobacillus murinus)	NR_042231
ラクトバチルス・ノデンシス(Lactobacillus nodensis)	NR_041629
ラクトバチルス・オエニ(Lactobacillus oeni)	NR_043095
ラクトバチルス・オリス(Lactobacillus oris)	AEKL01000077
ラクトバチルス・パラブレビス(Lactobacillus parabrevis)	NR_042456
ラクトバチルス・パラブフネリー(Lactobacillus parabuchneri)	NR_041294
ラクトバチルス・パラカゼイ(Lactobacillus paracasei)	ABQV01000067
ラクトバチルス・パラケフィリー(Lactobacillus parakefiri)	NR_029039
ラクトバチルス・ペントーサス(Lactobacillus pentosus)	JN813103
ラクトバチルス・ペロレンス(Lactobacillus perolens)	NR_029360
ラクトバチルス・プランタルム(Lactobacillus plantarum)	ACGZ02000033
ラクトバチルス・ポンティス(Lactobacillus pontis)	HM218420
ラクトバチルス・ロイテリー(Lactobacillus reuteri)	ACGW02000012
ラクトバチルス・ラムノーサス(Lactobacillus rhamnosus)	ABWJ01000068
ラクトバチルス・ロゴサエ(Lactobacillus rogosae)	GU269544
ラクトバチルス・ルミニス(Lactobacillus ruminis)	ACGS02000043
ラクトバチルス・サケイ(Lactobacillus sakei)	DQ989236
ラクトバチルス・サリバリウス(Lactobacillus salivarius)	AEBA01000145
ラクトバチルス・サニビリ(Lactobacillus saniviri)	AB602569
ラクトバチルス・セニオリス(Lactobacillus senioris)	AB602570
ラクトバチルス種66c (Lactobacillus sp. 66c)	FR681900
ラクトバチルス種BT6 (Lactobacillus sp. BT6)	HQ616370

【０２０２】

【表４０】

ラクトバチルス種 KLDS 1.0701(Lactobacillus sp. KLDS 1.0701)	EU600905
ラクトバチルス種 KLDS 1.0702(Lactobacillus sp. KLDS 1.0702)	EU600906
ラクトバチルス種 KLDS 1.0703(Lactobacillus sp. KLDS 1.0703)	EU600907
ラクトバチルス種 KLDS 1.0704(Lactobacillus sp. KLDS 1.0704)	EU600908
ラクトバチルス種 KLDS 1.0705(Lactobacillus sp. KLDS 1.0705)	EU600909
ラクトバチルス種 KLDS 1.0707(Lactobacillus sp. KLDS 1.0707)	EU600911
ラクトバチルス種 KLDS 1.0709(Lactobacillus sp. KLDS 1.0709)	EU600913
ラクトバチルス種 KLDS 1.0711(Lactobacillus sp. KLDS 1.0711)	EU600915
ラクトバチルス種 KLDS 1.0712(Lactobacillus sp. KLDS 1.0712)	EU600916
ラクトバチルス種 KLDS 1.0713(Lactobacillus sp. KLDS 1.0713)	EU600917
ラクトバチルス種 KLDS 1.0716(Lactobacillus sp. KLDS 1.0716)	EU600921
ラクトバチルス種 KLDS 1.0718(Lactobacillus sp. KLDS 1.0718)	EU600922
ラクトバチルス種 KLDS 1.0719(Lactobacillus sp. KLDS 1.0719)	EU600923
ラクトバチルス種口腔クローン HT002(Lactobacillus sp. oral clone HT002)	AY349382
ラクトバチルス種口腔クローン HT070(Lactobacillus sp. oral clone HT070)	AY349383
ラクトバチルス種口腔タクソン 052(Lactobacillus sp. oral taxon 052)	GQ422710
ラクトバチルス・ツセチ(Lactobacillus tucceti)	NR_042194
ラクトバチルス・アルチュネンシス(Lactobacillus ultunensis)	ACGU01000081
ラクトバチルス・バギナリス(Lactobacillus vaginalis)	ACGV01000168
ラクトバチルス・ヴィニー(Lactobacillus vini)	NR_042196
ラクトバチルス・ビチュリヌス(Lactobacillus vitulinus)	NR_041305
ラクトバチルス・ジマエ(Lactobacillus zeae)	NR_037122
ラクトコッカス・ガルビエアエ(Lactococcus garvieae)	AF061005
ラクトコッカス・ラクティス(Lactococcus lactis)	CP002365
ラクトコッカス・ラフィノラクティス(Lactococcus raffinolactis)	NR_044359
ラクトニファクター・ロンゴビホルミス(Lactonifactor longoviformis)	DQ100449
ラリバクター・ホンコンゲンシス(Laribacter hongkongensis)	CP001154
ロートロピア・ミラビリス(Lautropia mirabilis)	AEQP01000026
ロートロピア種口腔クローン AP009 (Lautropia sp. oral clone AP009)	AY005030

【０２０３】

【表４１】

レジオネラ・ハッケリアエ(*Legionella hackeliae*)	M36028
レジオネラ・ロングビーチアエ(*Legionella longbeachae*)	M36029
レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)	NC_002942
レジオネラ種 *D3923 (Legionella sp. D3923)*	JN380999
レジオネラ種 *D4088 (Legionella sp. D4088)*	JN381012
レジオネラ種 *H63(Legionella sp. H63)*	JF831047
レジオネラ種 *NML 93L054(Legionella sp. NML 93L054)*	GU062706
レジオネラ・スチーレイ(*Legionella steelei*)	HQ398202
レミノレラ・グリモンティイ(*Leminorella grimontii*)	AJ233421
レミノレラ・リチャーディイ(*Leminorella richardii*)	HF558368
レプトスピラ・ボルグピータセニイ(*Leptospira borgpetersenii*)	NC_008508
レプトスピラ・ブローミイ(*Leptospira broomii*)	NR_043200
レプトスピラ・インターロガンス(*Leptospira interrogans*)	NC_005823
レプトスピラ・リセラシアエ *(Leptospira licerasiae)*	EF612284
レプトトリキア・ブカリス(*Leptotrichia buccalis*)	CP001685
レプトトリキアゲノム種 *C1 (Leptotrichia genomosp. C1)*	AY278621
レプトトリキア・グッドフェローイイ(*Leptotrichia goodfellowii*)	ADAD01000110
レプトトリキア・ホフスタディイ(*Leptotrichia hofstadii*)	ACVB02000032
レプトトリキア・シャーイイ(*Leptotrichia shahii*)	AY029806
レプトトリキア種 *neutropenicPatient (Leptotrichia sp. neutropenicPatient)*	AF189244
レプトトリキア種口腔クローン *GT018 (Leptotrichia sp. oral clone GT018)*	AY349384
レプトトリキア種口腔クローン *GT020 (Leptotrichia sp. oral clone GT020)*	AY349385
レプトトリキア種口腔クローン *HE012 (Leptotrichia sp. oral clone HE012)*	AY349386
レプトトリキア種口腔クローン *IK040 (Leptotrichia sp. oral clone IK040)*	AY349387
レプトトリキア種口腔クローン *P2PB_51 P1 (Leptotrichia sp. oral clone P2PB_51 P1)*	AY207053
レプトトリキア種口腔タクソン *223 (Leptotrichia sp. oral taxon 223)*	GU408547
ロイコノストック・カーノサム(*Leuconostoc carnosum*)	NR_040811
ロイコノストック・シトレウム(*Leuconostoc citreum*)	AM157444
ロイコノストック・ガシコミタータム(*Leuconostoc gasicomitatum*)	FN822744

【０２０４】

【表４２】

ロイコノストック・インハーエ(*Leuconostoc inhae*)	NR_025204
ロイコノストック・キムチイ(*Leuconostoc kimchi*)	NR_075014
ロイコノストック・ラクティス(*Leuconostoc lactis*)	NR_040823
ロイコノストック・メセンテロイデス(*Leuconostoc mesenteroides*)	ACKV01000113
ロイコノストック・シュードメセンテロイデス(*Leuconostoc pseudomesenteroides*)	NR_040814
リステリア・グレイー(*Listeria grayi*)	ACCR02000003
リステリア・イノキュア(*Listeria innocua*)	JF967625
リステリア・イバノビイ(*Listeria ivanovii*)	X56151
リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)	CP002003
リステリア・ウェルシメリー(*Listeria welshimeri*)	AM263198
ルテオコッカス・サングイニス(*Luteococcus sanguinis*)	NR_025507
ルチスポラ・テルモピラ(*Lutispora thermophila*)	NR_041236
リジニバチルス・フシホルミス(*Lysinibacillus fusiformis*)	FN397522
リジニバチルス・スファエリカス(*Lysinibacillus sphaericus*)	NR_074883
マクロコッカス・カセオリティカス(*Macrococcus caseolyticus*)	NR_074941
マンヘイミア・ヘモリティカ(*Mannheimia haemolytica*)	ACZX01000102
マルビンブリャンチア・ホルマテキシゲンス(*Marvinbryantia formatexigens*)	AJ505973
マシリア種 *CCUG 43427A* (*Massilia sp. CCUG 43427A*)	FR773700
メガモナス・フニホルミス(*Megamonas funiformis*)	AB300988
メガモナス・ヒペルメガレ(*Megamonas hypermegale*)	AJ420107
メガスファエラ・エルスデニイ(*Megasphaera elsdenii*)	AY038996
メガスファエラゲノム種 *C1* (*Megasphaera genomosp. C1*)	AY278622
メガスファエラゲノム種 *type_1* (*Megasphaera genomosp. type_1*)	ADGP01000010
メガスファエラ・ミクロヌシフォルミス(*Megasphaera micronuciformis*)	AECS01000020
メガスファエラ種 *BLPYG_07* (*Megasphaera sp. BLPYG_07*)	HM990964
メガスファエラ種 *UPII 199_6*(*Megasphaera sp. UPII 199_6*)	AFIJ01000040
メタロスファエラ・セデュラ(*Metallosphaera sedula*)	D26491
メタノバクテリウム・フォルミシカム(*Methanobacterium formicicum*)	NR_025028
メタノブレビバクター・アシディデュランス(*Methanobrevibacter acididurans*)	NR_028779

【０２０５】

【表４３】

メタノブレビバクター・アルボリファイラス(*Methanobrevibacter arboriphilus*)	NR_042783
メタノブレビバクター・クルバタス(*Methanobrevibacter curvatus*)	NR_044796
メタノブレビバクター・クチクラリス(*Methanobrevibacter cuticularis*)	NR_044776
メタノブレビバクター・フィリフォルミス(*Methanobrevibacter filiformis*)	NR_044801
メタノブレビバクター・ゴットシャルキイ(*Methanobrevibacter gottschalkii*)	NR_044789
メタノブレビバクター・ミレラエ(*Methanobrevibacter millerae*)	NR_042785
メタノブレビバクター・オレヤエ(*Methanobrevibacter olleyae*)	NR_043024
メタノブレビバクター・オラリス(*Methanobrevibacter oralis*)	HE654003
メタノブレビバクター・ルミナンチウム(*Methanobrevibacter ruminantium*)	NR_042784
メタノブレビバクター・スミシイ(*Methanobrevibacter smithii*)	ABYV02000002
メタノブレビバクター・サウエリ(*Methanobrevibacter thaueri*)	NR_044787
メタノブレビバクター・ウーズィー(*Methanobrevibacter woesei*)	NR_044788
メタノブレビバクター・ウォリニイ(*Methanobrevibacter wolinii*)	NR_044790
メタノスファエラ・スタッドマナエ(*Methanosphaera stadtmanae*)	AY196684
メチロバクテリウム・エクストルケンス(*Methylobacterium extorquens*)	NC_010172
メチロバクテリウム・ポダリウム(*Methylobacterium podarium*)	AY468363
メチロバクテリウム・ラデイオトレランス(*Methylobacterium radiotolerans*)	GU294320
メチロバクテリウム種 *1sub*(*Methylobacterium sp. 1sub*)	AY468371
メチロバクテリウム種 *MM4* (*Methylobacterium sp. MM4*)	AY468370
メチロセラ・シルベストリス(*Methylocella silvestris*)	NR_074237
メチロフィルス種 *ECd5* (*Methylophilus sp. ECd5*)	AY436794
ミクロバクテリウム・ココラータム(*Microbacterium chocolatum*)	NR_037045
ミクロバクテリウム・フラベッセンス(*Microbacterium flavescens*)	EU714363
ミクロバクテリウム・グビーネンス(*Microbacterium gubbeenense*)	NR_025098
ミクロバクテリウム・ラクチカム(*Microbacterium lacticum*)	EU714351
ミクロバクテリウム・オレイボランス(*Microbacterium oleivorans*)	EU714381
ミクロバクテリウム・オキシダンス(*Microbacterium oxydans*)	EU714348
ミクロバクテリウム・パラオキシダンス(*Microbacterium paraoxydans*)	AJ491806
ミクロバクテリウム・ファイロスファエラエ(*Microbacterium phyllosphaerae*)	EU714359

【０２０６】

【表４４】

ミクロバクテリウム・シュライフェリ(*Microbacterium schleiferi*)	NR_044936
ミクロバクテリウム種 768 (*Microbacterium sp. 768*)	EU714378
ミクロバクテリウム種口腔株 C24KA (*Microbacterium sp. oral strain C24KA*)	AF287752
ミクロバクテリウム・テスタセウム(*Microbacterium testaceum*)	EU714365
ミクロコッカス・アンタルクティカス(*Micrococcus antarcticus*)	NR_025285
ミクロコッカス・ルテウス(*Micrococcus luteus*)	NR_075062
ミクロコッカス・ライラエ(*Micrococcus lylae*)	NR_026200
ミクロコッカス種 185(*Micrococcus sp. 185*)	EU714334
ミクロキスティス・エルギノーサ(*Microcystis aeruginosa*)	NC_010296
ミツオケラ・ジャラルディニイ(*Mitsuokella jalaludinii*)	NR_028840
ミツオケラ・マルトアシダ(*Mitsuokella multacida*)	ABWK02000005
ミツオケラ種口腔タクソン 521 (*Mitsuokella sp. oral taxon 521*)	GU413658
ミツオケラ種口腔タクソン G68 (*Mitsuokella sp. oral taxon G68*)	GU432166
モビルンカス・クルティシイ(*Mobiluncus curtisii*)	AEPZ01000013
モビルンカス・ムリエリス(*Mobiluncus mulieris*)	ACKW01000035
モエレレラ・ウィスコンセンシス(*Moellerella wisconsensis*)	JN175344
モギバクテリウム・ダイバーサム(*Mogibacterium diversum*)	NR_027191
モギバクテリウム・ネグレクタム(*Mogibacterium neglectum*)	NR_027203
モギバクテリウム・プミラム(*Mogibacterium pumilum*)	NR_028608
モギバクテリウム・チミダム(*Mogibacterium timidum*)	Z36296
モリキューテス・バクテリウム pACH93 (*Mollicutes bacterium pACH93*)	AY297808
モーレラ・サーモアセティカ(*Moorella thermoacetica*)	NR_075001
モラクセラ・カタラリス(*Moraxella catarrhalis*)	CP002005
モラクセラ・リンカーニイ(*Moraxella lincolnii*)	FR822735
モラクセラ・オスロエンシス(*Moraxella osloensis*)	JN175341
モラクセラ種 16285(*Moraxella sp. 16285*)	JF682466
モラクセラ種 GM2 (*Moraxella sp. GM2*)	JF837191
モーガネラ・モーガニイ(*Morganella morganii*)	AJ301681
モーガネラ種 JB_T16 (*Morganella sp. JB_T16*)	AJ781005

【０２０７】

【表４５】

モロコッカス・セレブローサス(*Morococcus cerebrosus*)	JN175352
モリエラ・インドリゲネス(*Moryella indoligenes*)	AF527773
マイコバクテリウム・アブセサス(*Mycobacterium abscessus*)	AGQU01000002
マイコバクテリウム・アフリカナム(*Mycobacterium africanum*)	AF480605
マイコバクテリウム・アルシエンシス(*Mycobacterium alsiensis*)	AJ938169
マイコバクテリウム・アビウム(*Mycobacterium avium*)	CP000479
マイコバクテリウム・ケロナエ(*Mycobacterium chelonae*)	AB548610
マイコバクテリウム・コロンビエンセ(*Mycobacterium colombiense*)	AM062764
マイコバクテリウム・エレファンティス(*Mycobacterium elephantis*)	AF385898
マイコバクテリウム・ゴードナエ(*Mycobacterium gordonae*)	GU142930
マイコバクテリウム・イントラセルラーレ(*Mycobacterium intracellulare*)	GQ153276
マイコバクテリウム・カンサシイ(*Mycobacterium kansasii*)	AF480601
マイコバクテリウム・ラクス(*Mycobacterium lacus*)	NR_025175
マイコバクテリウム・レプラエ(*Mycobacterium leprae*)	FM211192
マイコバクテリウム・レプロマトシス(*Mycobacterium lepromatosis*)	EU203590
マイコバクテリウム・マジェリテンス(*Mycobacterium mageritense*)	FR798914
マイコバクテリウム・マンテニイ(*Mycobacterium mantenii*)	FJ042897
マイコバクテリウム・マリナム(*Mycobacterium marinum*)	NC_010612
マイコバクテリウム・ミクロティ(*Mycobacterium microti*)	NR_025234
マイコバクテリウム・ネオオーラム(*Mycobacterium neoaurum*)	AF268445
マイコバクテリウム・パラスクロフラセウム(*Mycobacterium parascrofulaceum*)	ADNV01000350
マイコバクテリウム・パラテラエ(*Mycobacterium paraterrae*)	EU919229
マイコバクテリウム・フレイ(*Mycobacterium phlei*)	GU142920
マイコバクテリウム・セオウレンセ(*Mycobacterium seoulense*)	DQ536403
マイコバクテリウム・スメグマティス(*Mycobacterium smegmatis*)	CP000480
マイコバクテリウム種 *1761* (*Mycobacterium sp. 1761*)	EU703150
マイコバクテリウム種 *1776* (*Mycobacterium sp. 1776*)	EU703152
マイコバクテリウム種 *1781* (*Mycobacterium sp. 1781*)	EU703147
マイコバクテリウム種 *1791* (*Mycobacterium sp. 1791*)	EU703148

【０２０８】

【表４６】

マイコバクテリウム種 *1797 (Mycobacterium sp. 1797)*	EU703149
マイコバクテリウム種 *AQ1GA4 (Mycobacterium sp. AQ1GA4)*	HM210417
マイコバクテリウム種 *B10_07.09.0206 (Mycobacterium sp. B10_07.09.0206)*	HQ174245
マイコバクテリウム種 *GN_10546 (Mycobacterium sp. GN_10546)*	FJ497243
マイコバクテリウム種 *GN_10827 (Mycobacterium sp. GN_10827)*	FJ497247
マイコバクテリウム種 *GN_11124 (Mycobacterium sp. GN_11124)*	FJ652846
マイコバクテリウム種 *GN_9188 (Mycobacterium sp. GN_9188)*	FJ497240
マイコバクテリウム種 *GR_2007_210 (Mycobacterium sp. GR_2007_210)*	FJ555538
マイコバクテリウム種 *HE5(Mycobacterium sp. HE5)*	AJ012738
マイコバクテリウム種 *NLA001000736 (Mycobacterium sp. NLA001000736)*	HM627011
マイコバクテリウム種 *W (Mycobacterium sp. W)*	DQ437715
マイコバクテリウム・ツベルクローシス*(Mycobacterium tuberculosis)*	CP001658
マイコバクテリウム・アルセランス*(Mycobacterium ulcerans)*	AB548725
マイコバクテリウム・ブルネリス*(Mycobacterium vulneris)*	EU834055
マイコプラズマ・アガラクティアエ*(Mycoplasma agalactiae)*	AF010477
マイコプラズマ・アンフォリフォルメ*(Mycoplasma amphoriforme)*	AY531656
マイコプラズマ・アルスリティディス*(Mycoplasma arthritidis)*	NC_011025
マイコプラズマ・ボーボクリ*(Mycoplasma bovoculi)*	NR_025987
マイコプラズマ・ファウシウム*(Mycoplasma faucium)*	NR_024983
マイコプラズマ・フェルメンタンス*(Mycoplasma fermentans)*	CP002458
マイコプラズマ・フロクラール*(Mycoplasma flocculare)*	X62699
マイコプラズマ・ゲニタリウム*(Mycoplasma genitalium)*	L43967
マイコプラズマ・ホミニス*(Mycoplasma hominis)*	AF443616
マイコプラズマ・オラーレ*(Mycoplasma orale)*	AY796060
マイコプラズマ・オビニューモニアエ*(Mycoplasma ovipneumoniae)*	NR_025989
マイコプラズマ・ペネトランス*(Mycoplasma penetrans)*	NC_004432
マイコプラズマ・ニューモニアエ*(Mycoplasma pneumoniae)*	NC_000912
マイコプラズマ・プトレファシエンス*(Mycoplasma putrefaciens)*	U26055
マイコプラズマ・サリバリウム*(Mycoplasma salivarium)*	M24661

【０２０９】

【表４７】

マイコプラズマタセアエゲノム種 P1 口腔クローン MB1_G23(Mycoplasmataceae genomosp. P1 oral clone MB1_G23)	DQ003614
ミロイデス・オドラティミマス(Myroides odoratimimus)	NR_042354
ミロイデス種 MY15 (Myroides sp. MY15)	GU253339
ナイセリア・バシリフォルミス(Neisseria bacilliformis)	AFAY01000058
ナイセリア・シネレア(Neisseria cinerea)	ACDY01000037
ナイセリア・エロンガータ(Neisseria elongate)	ADBF01000003
ナイセリア・フラベッセンス(Neisseria flavescens)	ACQV01000025
ナイセリアゲノム種 P2 口腔クローン MB5_P15(Neisseria genomosp. P2 oral clone MB5_P15)	DQ003630
ナイセリア・ゴノレエ(Neisseria gonorrhoeae)	CP002440
ナイセリア・ラクタミカ(Neisseria lactamica)	ACEQ01000095
ナイセリア・マカカエ(Neisseria macacae)	AFQE01000146
ナイセリア・メニンギティディス(Neisseria meningitidis)	NC_003112
ナイセリア・ムコーサ(Neisseria mucosa)	ACDX01000110
ナイセリア・ファリンギス(Neisseria pharyngis)	AJ239281
ナイセリア・ポリサッカレア(Neisseria polysaccharea)	ADBE01000137
ナイセリア・シッカ(Neisseria sicca)	ACKO02000016
ナイセリア種 KEM232 (Neisseria sp. KEM232)	GQ203291
ナイセリア種口腔クローン AP132(Neisseria sp. oral clone AP132)	AY005027
ナイセリア種口腔クローン JC012(Neisseria sp. oral clone JC012)	AY349388
ナイセリア種口腔株 B33KA (Neisseria sp. oral strain B33KA)	AY005028
ナイセリア種口腔タクソン 014 (Neisseria sp. oral taxon 014)	ADEA01000039
ナイセリア種 SMC_A9199(Neisseria sp. SMC_A9199)	FJ763637
ナイセリア種 TM10_1(Neisseria sp. TM10_1)	DQ279352
ナイセリア・サブフラバ(Neisseria subflava)	ACEO01000067
ネオリケッチア・リスティシイ(Neorickettsia risticii)	CP001431
ネオリケッチア・センネツ(Neorickettsia sennetsu)	NC_007798
ノカルディア・ブラジリエンシス(Nocardia brasiliensis)	AIHV01000038
ノカルディア・シリアシゲオルジカ(Nocardia cyriacigeorgica)	HQ009486

【０２１０】

【表４８】

ノカルディア・ファルシニカ(Nocardia farcinica)	NC_006361
ノカルディア・プリス(Nocardia puris)	NR_028994
ノカルディア種 01_Je_025 (Nocardia sp. 01_Je_025)	GU574059
ノカルディオプシス・ダッソンビレイ(Nocardiopsis dassonvillei)	CP002041
ノボスフィンゴビウム・アロマチシボランス(Novosphingobium aromaticivorans)	AAAV03000008
オセアノバチルス・カエニ(Oceanobacillus caeni)	NR_041533
オセアノバチルス種 Ndiop (Oceanobacillus sp. Ndiop)	CAER01000083
オクロバクトラム・アンスロピ(Ochrobactrum anthropi)	NC_009667
オクロバクトラム・インターメディウム(Ochrobactrum intermedium)	ACQA01000001
オクロバクトラム・シュージンテルメディウム(Ochrobactrum pseudintermedium)	DQ365921
オドリバクター・ラネウス(Odoribacter laneus)	AB490805
オドリバクター・スプランクニカス(Odoribacter splanchnicus)	CP002544
オカダエラ・ガストロコッカス(Okadaella gastrococcus)	HQ699465
オリゲラ・ウレオリティカ(Oligella ureolytica)	NR_041998
オルセネラ・ウレスラリス(Oligella urethralis)	NR_041753
オルセネラゲノム種 C1 (Olsenella genomosp. C1)	AY278623
オルセネラ・プロフューザ(Olsenella profusa)	FN178466
オルセネラ種 F0004(Olsenella sp. F0004)	EU592964
オルセネラ種口腔タクソン 809 (Olsenella sp. oral taxon 809)	ACVE01000002
オルセネラ・ウリ(Olsenella uli)	CP002106
オピタタス・テラエ(Opitutus terrae)	NR_074978
オリバクテリウム・シナス(Oribacterium sinus)	ACKX01000142
オリバクテリウム種 ACB1 (Oribacterium sp. ACB1)	HM120210
オリバクテリウム種 ACB7 (Oribacterium sp. ACB7)	HM120211
オリバクテリウム種 CM12 (Oribacterium sp. CM12)	HQ616374
オリバクテリウム種 ICM51 (Oribacterium sp. ICM51)	HQ616397
オリバクテリウム種 OBRC 12 (Oribacterium sp. OBRC12)	HQ616355
オリバクテリウム種口腔タクソン 078 (Oribacterium sp. oral taxon 078)	ACIQ02000009
オリバクテリウム種口腔タクソン 102 (Oribacterium sp. oral taxon 102)	GQ422713

【０２１１】

【表４９】

オリバクテリウム種口腔タクソン 108 (Oribacterium sp. oral taxon 108)	AFIH01000001
オリエンティア・ツツガムシ(Orientia tsutsugamushi)	AP008981
オルニチバシルス・ババリエンシス(Ornithinibacillus bavariensis)	NR_044923
オルニチバシルス種 7_10AIA (Ornithinibacillus sp. 7_10AIA)	FN397526
オシリバクター種 G2(Oscillibacter sp. G2)	HM626173
オシリバクター・バレリシゲネス(Oscillibacter valericigenes)	NR_074793
オシロスピラ・グイリエルモンディイ(Oscillospira guilliermondii)	AB040495
オキサロバクター・フォルミゲネス(Oxalobacter formigenes)	ACDQ01000020
パエニバチルス・バルキノネンシス(Paenibacillus barcinonensis)	NR_042272
パエニバチルス・バレンゴルトジ(Paenibacillus barengoltzii)	NR_042756
パエニバチルス・チベンシス(Paenibacillus chibensis)	NR_040885
パエニバチルス・クッキイ(Paenibacillus cookii)	NR_025372
パエニバチルス・ダラス(Paenibacillus durus)	NR_037017
パエニバチルス・グルカノリティカス(Paenibacillus glucanolyticus)	D78470
パエニバチルス・ラクティス(Paenibacillus lactis)	NR_025739
パエニバチルス・ロータス(Paenibacillus lautus)	NR_040882
パエニバチルス・パブリ(Paenibacillus pabuli)	NR_040853
パエニバチルス・ポリミクサ(Paenibacillus polymyxa)	NR_037006
パエニバチルス・ポピリアエ(Paenibacillus popilliae)	NR_040888
パエニバチルス種 CIP 101062 (Paenibacillus sp. CIP 101062)	HM212646
パエニバチルス種 HGF5 (Paenibacillus sp. HGF5)	AEXS01000095
パエニバチルス種 HGF7 (Paenibacillus sp. HGF7)	AFDH01000147
パエニバチルス種 JC66(Paenibacillus sp. JC66)	JF824808
パエニバチルス種口腔タクソン F45 (Paenibacillus sp. oral taxon F45)	HM099647
パエニバチルス種 R_27413(Paenibacillus sp. R_27413)	HE586333
パエニバチルス種 R_27422(Paenibacillus sp. R_27422)	HE586338
パエニバチルス・チモネンシス(Paenibacillus timonensis)	NR_042844
パントエア・アグロメランス(Pantoea agglomerans)	AY335552
パントエア・アナナティス(Pantoea ananatis)	CP001875

【０２１２】

【表５０】

パントエア・ブレネリ(*Pantoea brenneri*)	EU216735
パントエア・シトレア(*Pantoea citrea*)	EF688008
パントエア・コンスピクア(*Pantoea conspicua*)	EU216737
パントエア・セプティカ(*Pantoea septica*)	EU216734
パピリバクター・シンナミボランス(*Papillibacter cinnamivorans*)	NR_025025
パラバクテロイデス・ジスタソニス(*Parabacteroides distasonis*)	CP000140
パラバクテロイデス・ゴルドステイニイ(*Parabacteroides goldsteinii*)	AY974070
パラバクテロイデス・ゴルドニイ(*Parabacteroides gordonii*)	AB470344
パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)	ABYH01000014
パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)	EU136685
パラバクテロイデス種 *D13* (*Parabacteroides sp. D13*)	ACPW01000017
パラバクテロイデス種 *NS31_3* (*Parabacteroides sp. NS31_3*)	JN029805
パラクラミジア種 *UWE25* (*Parachlamydia sp. UWE25*)	BX908798
パラコッカス・デニトリフィカンス(*Paracoccus denitrificans*)	CP000490
パラコッカス・マークシイ(*Paracoccus marcusii*)	NR_044922
パラプレボテラ・クララ(*Paraprevotella clara*)	AFFY01000068
パラプレボテラ・キシラニフィラ(*Paraprevotella xylaniphila*)	AFBR01000011
パラスカルドビア・デンティコレンス(*Parascardovia denticolens*)	ADEB01000020
パラサテレラ・エクスクレメンティホミニス(*Parasutterella excrementihominis*)	AFBP01000029
パラステレラ・セクンダ(*Parasutterella secunda*)	AB491209
パルビモナス・マイクラ(*Parvimonas micra*)	AB729072
パルビモナス種口腔タクソン *110* (*Parvimonas sp. oral taxon 110*)	AFII01000002
パスツレラ・ベッティアエ(*Pasteurella bettyae*)	L06088
パスツレラ・ダグマティス(*Pasteurella dagmatis*)	ACZR01000003
パスツレラ・ムルトシダ(*Pasteurella multocida*)	NC_002663
ペディオコッカス・アシディラクティシ(*Pediococcus acidilactici*)	ACXB01000026
ペディオコッカス・ペントサセウス(*Pediococcus pentosaceus*)	NR_075052
ペプトコッカス・ニガー(*Peptococcus niger*)	NR_029221
ペプトコッカス種口腔クローン *JM048* (*Peptococcus sp. oral clone JM048*)	AY349389

【０２１３】

【表５１】

ペプトコッカス種口腔タクソン 167 (Peptococcus sp. oral taxon 167)	GQ422727
ペプトニフィラス・アサッカロリチカス(Peptoniphilus asaccharolyticus)	D14145
ペプトニフィラス・デュアデニィ(Peptoniphilus duerdenii)	EU526290
ペプトニフィラス・ハレイ(Peptoniphilus harei)	NR_026358
ペプトニフィラス・インドリカス(Peptoniphilus indolicus)	AY153431
ペプトニフィラス・イボリイ(Peptoniphilus ivorii)	Y07840
ペプトニフィラス・ラクリモリス(Peptoniphilus lacrimalis)	ADDO01000050
ペプトニフィラス種 gpac007(Peptoniphilus sp. gpac007)	AM176517
ペプトニフィラス種 gpac018A(Peptoniphilus sp. gpac018A)	AM176519
ペプトニフィラス種 gpac077(Peptoniphilus sp. gpac077)	AM176527
ペプトニフィラス種 gpac148(Peptoniphilus sp. gpac148)	AM176535
ペプトニフィラス種 JC140(Peptoniphilus sp. JC140)	JF824803
ペプトニフィラス種口腔タクソン 386 (Peptoniphilus sp. oral taxon 386)	ADCS01000031
ペプトニフィラス種口腔タクソン 836 (Peptoniphilus sp. oral taxon 836)	AEAA01000090
ペプトストレプトコッカセアエ・バクテリウム ph1 (Peptostreptococcaceae bacterium ph1)	JN837495
ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス(Peptostreptococcus anaerobius)	AY326462
ペプトストレプトコッカス・ミクロス(Peptostreptococcus micros)	AM176538
ペプトストレプトコッカス種 9succ1 (Peptostreptococcus sp. 9succ1)	X90471
ペプトストレプトコッカス種口腔クローン AP24 (Peptostreptococcus sp. oral clone AP24)	AB175072
ペプトストレプトコッカス種口腔クローン FJ023(Peptostreptococcus sp. oral clone FJ023)	AY349390
ペプトストレプトコッカス種 P4P_31 P3 (Peptostreptococcus sp. P4P_31 P3)	AY207059
ペプトストレプトコッカス・ストマティス(Peptostreptococcus stomatis)	ADGQ01000048
ファスコラルクトバクテリウム・フェシウム(Phascolarctobacterium faecium)	NR_026111
ファスコラルクトバクテリウム種 YIT 12068 (Phascolarctobacterium sp. YIT 12068)	AB490812
ファスコラルクトバクテリウム・スクシナツテンス(Phascolarctobacterium succinatutens)	AB490811
フェニロバクテリウム・ズシネウム(Phenylobacterium zucineum)	AY628697
フォトラブダス・アシンビオティカ(Photorhabdus asymbiotica)	Z76752
ピグメンチファガ・デグエンシス(Pigmentiphaga daeguensis)	JN585327
プラノミクロビウム・コーリエンス(Planomicrobium koreense)	NR_025011

【０２１４】

【表５２】

プレシオモナス・シゲロイデス *(Plesiomonas shigelloides)*	X60418
ポルフィロモナダセアエ・バクテリウム *NML 060648 (Porphyromonadaceae bacterium NML 060648)*	EF184292
ポルフィロモナス・アサッカロリティカ*(Porphyromonas asaccharolytica)*	AENO01000048
ポルフィロモナス・エンドドンタリス*(Porphyromonas endodontalis)*	ACNN01000021
ポルフィロモナス・ジンジバリス*(Porphyromonas gingivalis)*	AE015924
ポルフィロモナス・レビイ*(Porphyromonas levii)*	NR_025907
ポルフィロモナス・マカカエ*(Porphyromonas macacae)*	NR_025908
ポルフィロモナス・ソメラエ*(Porphyromonas somerae)*	AB547667
ポルフィロモナス種口腔クローン *BB134 (Porphyromonas sp. oral clone BB134)*	AY005068
ポルフィロモナス種口腔クローン *F016 (Porphyromonas sp. oral clone F016)*	AY005069
ポルフィロモナス種口腔クローン *P2PB_52 P1(Porphyromonas sp. oral clone P2PB_52 P1)*	AY207054
ポルフィロモナス種口腔クローン *P4GB_100 P2(Porphyromonas sp. oral clone P4GB_100 P2)*	AY207057
ポルフィロモナス種 *UQD 301(Porphyromonas sp. UQD 301)*	EU012301
ポルフィロモナス・ウエノニス*(Porphyromonas uenonis)*	ACLR01000152
プレボテラ・アルベンシス*(Prevotella albensis)*	NR_025300
プレボテラ・アムニイ*(Prevotella amnii)*	AB547670
プレボテラ・バーゲンシス*(Prevotella bergensis)*	ACKS01000100
プレボテラ・ビビア*(Prevotella bivia)*	ADFO01000096
プレボテラ・ブレビス*(Prevotella brevis)*	NR_041954
プレボテラ・ブッカエ*(Prevotella buccae)*	ACRB01000001
プレボテラ・ブッカリス*(Prevotella buccalis)*	JN867261
プレボテラ・コプリ*(Prevotella copri)*	ACBX02000014
プレボテラ・コーポリス*(Prevotella corporis)*	L16465
プレボテラ・デンターリス*(Prevotella dentalis)*	AB547678
プレボテラ・デンティコーラ*(Prevotella denticola)*	CP002589
プレボテラ・ディシエンス*(Prevotella disiens)*	AEDO01000026
プレボテラゲノム種 *C1 (Prevotella genomosp. C1)*	AY278624
プレボテラゲノム種 *C2 (Prevotella genomosp. C2)*	AY278625
プレボテラゲノム種 *P7* 口腔クローン *MB2_P31(Prevotella genomosp. P7 oral clone MB2_P31)*	DQ003620

【０２１５】

【表５３】

プレボテラゲノム種 P8 口腔クローン MB3_P13(Prevotella genomosp. P8 oral clone MB3_P13)	DQ003622
プレボテラゲノム種 P9 口腔クローン MB7_G16(Prevotella genomosp. P9 oral clone MB7_G16)	DQ003633
プレボテラ・ヘパリノリティカ(Prevotella heparinolytica)	GQ422742
プレボテラ・ヒスチコラ(Prevotella histicola)	JN867315
プレボテラ・インターメディア(Prevotella intermedia)	AF414829
プレボテラ・ロエッシェイイ(Prevotella loescheii)	JN867231
プレボテラ・マクロサ(Prevotella maculosa)	AGEK01000035
プレボテラ・マルシイ(Prevotella marshii)	AEEI01000070
プレボテラ・メラニノジェニカ(Prevotella melaninogenica)	CP002122
プレボテラ・マイカンス(Prevotella micans)	AGWK01000061
プレボテラ・マルチフォルミス(Prevotella multiformis)	AEWX01000054
プレボテラ・マルチサッカリボラックス(Prevotella multisaccharivorax)	AFJE01000016
プレボテラ・ナンセイエンシッス(Prevotella nanceiensis)	JN867228
プレボテラ・ニグレッセンス(Prevotella nigrescens)	AFPX01000069
プレボテラ・オラリス(Prevotella oralis)	AEPE01000021
プレボテラ・オリス(Prevotella oris)	ADDV01000091
プレボテラ・オウロラム(Prevotella oulorum)	L16472
プレボテラ・パレンス(Prevotella pallens)	AFPY01000135
プレボテラ・ルミニコーラ(Prevotella ruminicola)	CP002006
プレボテラ・サリバーエ(Prevotella salivae)	AB108826
プレボテラ種 BI_42 (Prevotella sp. BI_42)	AJ581354
プレボテラ種 CM38 (Prevotella sp. CM38)	HQ610181
プレボテラ種 ICM1 (Prevotella sp. ICM1)	HQ616385
プレボテラ種 ICM55 (Prevotella sp. ICM55)	HQ616399
プレボテラ種 JCM 6330 (Prevotella sp. JCM 6330)	AB547699
プレボテラ種口腔クローン AA020 (Prevotella sp. oral clone AA020)	AY005057
プレボテラ種口腔クローン ASCG10 (Prevotella sp. oral clone ASCG10)	AY923148
プレボテラ種口腔クローン ASCG12(Prevotella sp. oral clone ASCG12)	DQ272511
プレボテラ種口腔クローン AU069(Prevotella sp. oral clone AU069)	AY005062

【０２１６】

【表５４】

プレボテラ種口腔クローン CY006 (Prevotella sp. oral clone CY006)	AY005063
プレボテラ種口腔クローン DA058 (Prevotella sp. oral clone DA058)	AY005065
プレボテラ種口腔クローン FL019 (Prevotella sp. oral clone FL019)	AY349392
プレボテラ種口腔クローン FU048 (Prevotella sp. oral clone FU048)	AY349393
プレボテラ種口腔クローン FW035 (Prevotella sp. oral clone FW035)	AY349394
プレボテラ種口腔クローン GI030 (Prevotella sp. oral clone GI030)	AY349395
プレボテラ種口腔クローン GI032 (Prevotella sp. oral clone GI032)	AY349396
プレボテラ種口腔クローン GI059 (Prevotella sp. oral clone GI059)	AY349397
プレボテラ種口腔クローン GU027 (Prevotella sp. oral clone GU027)	AY349398
プレボテラ種口腔クローン HF050 (Prevotella sp. oral clone HF050)	AY349399
プレボテラ種口腔クローン ID019 (Prevotella sp. oral clone ID019)	AY349400
プレボテラ種口腔クローン IDR_CEC_0055 (Prevotella sp. oral clone IDR_CEC_0055)	AY550997
プレボテラ種口腔クローン IK053 (Prevotella sp. oral clone IK053)	AY349401
プレボテラ種口腔クローン IK062 (Prevotella sp. oral clone IK062)	AY349402
プレボテラ種口腔クローン P4PB_83 P2 (Prevotella sp. oral clone P4PB_83 P2)	AY207050
プレボテラ種口腔タクソン 292 (Prevotella sp. oral taxon 292)	GQ422735
プレボテラ種口腔タクソン 299 (Prevotella sp. oral taxon 299)	ACWZ01000026
プレボテラ種口腔タクソン 300 (Prevotella sp. oral taxon 300)	GU409549
プレボテラ種口腔タクソン 302 (Prevotella sp. oral taxon 302)	ACZK01000043
プレボテラ種口腔タクソン 310 (Prevotella sp. oral taxon 310)	GQ422737
プレボテラ種口腔タクソン 317 (Prevotella sp. oral taxon 317)	ACQH01000158
プレボテラ種口腔タクソン 472 (Prevotella sp. oral taxon 472)	ACZS01000106
プレボテラ種口腔タクソン 781 (Prevotella sp. oral taxon 781)	GQ422744
プレボテラ種口腔タクソン 782 (Prevotella sp. oral taxon 782)	GQ422745
プレボテラ種口腔タクソン F68 (Prevotella sp. oral taxon F68)	HM099652
プレボテラ種口腔タクソン G60 (Prevotella sp. oral taxon G60)	GU432133
プレボテラ種口腔タクソン G70 (Prevotella sp. oral taxon G70)	GU432179
プレボテラ種口腔タクソン G71 (Prevotella sp. oral taxon G71)	GU432180
プレボテラ種 SEQ053(Prevotella sp. SEQ053)	JN867222

【０２１７】

【表５５】

プレボテラ種 SEQ065(Prevotella sp. SEQ065)	JN867234
プレボテラ種 SEQ072(Prevotella sp. SEQ072)	JN867238
プレボテラ種 SEQ116(Prevotella sp. SEQ116)	JN867246
プレボテラ種 SG12(Prevotella sp. SG12)	GU561343
プレボテラ種 24(Prevotella sp. sp24)	AB003384
プレボテラ種 34(Prevotella sp. sp34)	AB003385
プレボテラ・ステルコレア(Prevotella stercorea)	AB244774
プレボテラ・タンネラエ(Prevotella tannerae)	ACIJ02000018
プレボテラ・チモネンシス(Prevotella timonensis)	ADEF01000012
プレボテラ・ベロラリス(Prevotella veroralis)	ACVA01000027
プレボテラ・ジェジュニ(Prevotella jejuni), プレボテラ・アウランティアカ(Prevotella aurantiaca), プレボテラ・バーロニアエ(Prevotella baroniae), プレボテラ・コロランス(Prevotella colorans), プレボテラ・コーポリス(Prevotella corporis), プレボテラ・デンタシニ(Prevotella dentasini), プレボテラ・エノエカ(Prevotella enoeca), プレボテラ・ファルセニイ(Prevotella falsenii), プレボテラ・フスカ(Prevotella fusca), プレボテラ・ヘパリノリティカ(Prevotella heparinolytica), プレボテラ・ロエッシェイイ(Prevotella loescheii), プレボテラ・マルチサッカリボラックス(Prevotella multisaccharivorax), プレボテラ・ナンセイエンシッス(Prevotella nanceiensis,) プレボテラ・オリザエ(Prevotella oryzae), プレボテラ・パルディビベンス(Prevotella paludivivens), プレボテラ・プレウリチディス(Prevotella pleuritidis), プレボテラ・ルミニコーラ(Prevotella ruminicola), プレボテラ・サッカロリティカ(Prevotella saccharolytica), プレボテラ・スコポス(Prevotella scopos), プレボテラ・シャーヒイ(Prevotella shahii), プレボテラ・ズーグレオフォルマンス(Prevotella zoogleoformans)	
プレボテラセアエ・バクテリウム P4P_62 P1 (Prevotellaceae bacterium P4P_62 P1)	AY207061
プロクロロコッカス・マリナス(Prochlorococcus marinus)	CP000551
プロピオニバクテリアセアエ・バクテリウム NML 02_0265 (Propionibacteriaceae bacterium NML 02_0265)	EF599122
プロピオニバクテリウム・アシディプロピオニッチ(Propionibacterium acidipropionici)	NC_019395
プロピオニバクテリウム・アクネス(Propionibacterium acnes)	ADJM01000010
プロピオニバクテリウム・アビダム(Propionibacterium avidum)	AJ003055
プロピオニバクテリウム・フリューデンレイッヒイ(Propionibacterium freudenreichii)	NR_036972
プロピオニバクテリウム・グラヌローサム(Propionibacterium granulosum)	FJ785716
プロピオニバクテリウム・ジェンセニイ(Propionibacterium jensenii)	NR_042269

【０２１８】

【表５６】

プロピオニバクテリウム・プロピオニカム(*Propionibacterium propionicum*)	NR_025277
プロピオニバクテリウム種 434_HC2 (*Propionibacterium sp. 434_HC2*)	AFIL01000035
プロピオニバクテリウム種 H456 (*Propionibacterium sp. H456*)	AB177643
プロピオニバクテリウム種 LG (*Propionibacterium sp. LG*)	AY354921
プロピオニバクテリウム種口腔タクソン 192 (*Propionibacterium sp. oral taxon 192*)	GQ422728
プロピオニバクテリウム種 S555a (*Propionibacterium sp. S555a*)	AB264622
プロピオニバクテリウム・ソエニイ(*Propionibacterium thoenii*)	NR_042270
プロテウス・ミラビリス(*Proteus mirabilis*)	ACLE01000013
プロテウス・ペンネリ(*Proteus penneri*)	ABVP01000020
プロテウス種 HS7514 (*Proteus sp. HS7514*)	DQ512963
プロテウス・ブルガリス(*Proteus vulgaris*)	AJ233425
プロビデンシア・アルカリファシエンス(*Providencia alcalifaciens*)	ABXW01000071
プロビデンシア・レットゲリ(*Providencia rettgeri*)	AM040492
プロビデンシア・ラスティジアニイ(*Providencia rustigianii*)	AM040489
プロビデンシア・スチュアーティイ(*Providencia stuartii*)	AF008581
シュードクラビバクター種 Timone (*Pseudoclavibacter sp. Timone*)	FJ375951
シュードフラボニフラクター・カピローサス(*Pseudoflavonifractor capillosus*)	AY136666
シュードモナス・エルジノーサ(*Pseudomonas aeruginosa*)	AABQ07000001
シュードモナス・フルオレッセンス(*Pseudomonas fluorescens*)	AY622220
シュードモナス・ゲッサーディイ(*Pseudomonas gessardii*)	FJ943496
シュードモナス・メンドシナ(*Pseudomonas mendocina*)	AAUL01000021
シュードモナス・モンテイリイ(*Pseudomonas monteilii*)	NR_024910
シュードモナス・ポアエ(*Pseudomonas poae*)	GU188951
シュードモナス・シュードアルカリゲネス(*Pseudomonas pseudoalcaligenes*)	NR_037000
シュードモナス・プチダ(*Pseudomonas putida*)	AF094741
シュードモナス種 2_1_26 (*Pseudomonas sp. 2_1_26*)	ACWU01000257
シュードモナス種 G1229 (*Pseudomonas sp. G1229*)	DQ910482
シュードモナス種 NP522b (*Pseudomonas sp. NP522b*)	EU723211
シュードモナス・スタッツェリ(*Pseudomonas stutzeri*)	AM905854

【０２１９】

【表５７】

シュードモナス・トラーシイ(*Pseudomonas tolaasii*)	AF320988
シュードモナス・ビリディフラバ(*Pseudomonas viridiflava*)	NR_042764
シュードラミバクター・アラクトリティクス(*Pseudoramibacter alactolyticus*)	AB036759
サイクロバクター・アルチカス(*Psychrobacter arcticus*)	CP000082
サイクロバクター・シバリウス(*Psychrobacter cibarius*)	HQ698586
サイクロバクター・クリョハロレンティス(*Psychrobacter cryohalolentis*)	CP000323
サイクロバクター・ファエカリス(*Psychrobacter faecalis*)	HQ698566
サイクロバクター・ニビマリス(*Psychrobacter nivimaris*)	HQ698587
サイクロバクター・プルモニス(*Psychrobacter pulmonis*)	HQ698582
サイクロバクター種 *13983 (Psychrobacter sp. 13983)*	HM212668
ピラミドバクター・ピスコレンス(*Pyramidobacter piscolens*)	AY207056
ラルストニア・ピケッティイ(*Ralstonia pickettii*)	NC_010682
ラルストニア種 *5_7_47FAA (Ralstonia sp. 5_7_47FAA)*	ACUF01000076
ラオウルテラ・オルニチノリティカ(*Raoultella ornithinolytica*)	AB364958
ラオウルテラ・プランティコーラ(*Raoultella planticola*)	AF129443
ラオウルテラ・テリジェナ(*Raoultella terrigena*)	NR_037085
ロドバクター種口腔タクソン *C30 (Rhodobacter sp. oral taxon C30)*	HM099648
ロドバクター・スファエロイデス(*Rhodobacter sphaeroides*)	CP000144
ロドコッカス・コリネバクテリオイデス(*Rhodococcus corynebacterioides*)	X80615
ロドコッカス・エクイ(*Rhodococcus equi*)	ADNW01000058
ロドコッカス・エリスロポリス(*Rhodococcus erythropolis*)	ACNO01000030
ロドコッカス・ファシアンス(*Rhodococcus fascians*)	NR_037021
ロドシュードモナス・パルストリス(*Rhodopseudomonas palustris*)	CP000301
リケッチア・アカリ(*Rickettsia akari*)	CP000847
リケッチア・コノーリイ(*Rickettsia conorii*)	AE008647
リケッチア・ロワゼキイ(*Rickettsia prowazekii*)	M21789
リケッチア・リケッチイ(*Rickettsia rickettsii*)	NC_010263
リケッチア・スロバカ(*Rickettsia slovaca*)	L36224
リケッチア・ティフィー(*Rickettsia typhi*)	AE017197

【０２２０】

【表５８】

ロビンソニエラ・ペオリエンシス(Robinsoniella peoriensis)	AF445258
ロゼブリア・セシコーラ(Roseburia cecicola)	GU233441
ロゼブリア・ファエカリス(Roseburia faecalis)	AY804149
ロゼブリア・ファエシス(Roseburia faecis)	AY305310
ロゼブリア・ホミニス(Roseburia hominis)	AJ270482
ロゼブリア・インテスティナーリス(Roseburia intestinalis)	FP929050
ロゼブリア・イヌリニボランス(Roseburia inulinivorans)	AJ270473
ロゼブリア種 11SE37 (Roseburia sp. 11SE37)	FM954975
ロゼブリア種 11SE38 (Roseburia sp. 11SE38)	FM954976
ロゼイフレクサス・キャステンホルツィイ(Roseiflexus castenholzii)	CP000804
ロゼオモナス・サービカリス(Roseomonas cervicalis)	ADVL01000363
ロゼオモナス・ミュコーサ(Roseomonas mucosa)	NR_028857
ロゼオモナス種 NML94_0193 (Roseomonas sp. NML94_0193)	AF533357
ロゼオモナス種 NML97_0121 (Roseomonas sp. NML97_0121)	AF533359
ロゼオモナス種 NML98_0009 (Roseomonas sp. NML98_0009)	AF533358
ロゼオモナス種 NML98_0157 (Roseomonas sp. NML98_0157)	AF533360
ロシア・アエリア(Rothia aeria)	DQ673320
ロシア・デントカリオーサ(Rothia dentocariosa)	ADDW01000024
ロシア・ムシラギノサ(Rothia mucilaginosa)	ACVO01000020
ロシア・ナシムリウム(Rothia nasimurium)	NR_025310
ロシア種口腔タクソン 188 (Rothia sp. oral taxon 188)	GU470892
ルミノバクター・アミロフィラス(Ruminobacter amylophilus)	NR_026450
ルミノコッカセアエ・バクテリウム D16(Ruminococcaceae bacterium D16)	ADDX01000083
ルミノコッカス・アルブス(Ruminococcus albus)	AY445600
ルミノコッカス・ブロービイ(Ruminococcus bromii)	EU266549
ルミノコッカス・カリダス(Ruminococcus callidus)	NR_029160
ルミノコッカス・チャンパネレンシス(Ruminococcus champanellensis)	FP929052
ルミノコッカス・フラベファシエンス(Ruminococcus flavefaciens)	NR_025931
ルミノコッカス・グナバス(Ruminococcus gnavus)	X94967

【０２２１】

【表５９】

ルミノコッカス・ハンセニイ(Ruminococcus hansenii)	M59114
ルミノコッカス・ラクタリス(Ruminococcus lactaris)	ABOU02000049
ルミノコッカス・オベウム(Ruminococcus obeum)	AY169419
ルミノコッカス種 18P13 (Ruminococcus sp. 18P13)	AJ515913
ルミノコッカス種 5_1_39BFAA (Ruminococcus sp. 5_1_39BFAA)	ACII01000172
ルミノコッカス種 9SE51 (Ruminococcus sp. 9SE51)	FM954974
ルミノコッカス種 ID8 (Ruminococcus sp. ID8)	AY960564
ルミノコッカス種 K_1 (Ruminococcus sp. K_1)	AB222208
ルミノコッカス・トルキース(Ruminococcus torques)	AAVP02000002
サッカロモノスポラ・ビリディス(Saccharomonospora viridis)	X54286
サルモネラ・ボンゴリ(Salmonella bongori)	NR_041699
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	NC_011149
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	NC_011205
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	DQ344532
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	ABEH02000004
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	ABAK02000001
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	NC_011080
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	EU118094
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	NC_011094
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	AE014613
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	ABFH02000001
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	ABEM01000001
サルモネラ・エンテリカ(Salmonella enterica)	ABAM02000001
サルモネラ・ティフィムリウム(Salmonella typhimurium)	DQ344533
サルモネラ・ティフィムリウム(Salmonella typhimurium)	AF170176
サルシナ・ベントリクリ(Sarcina ventriculi)	NR_026146
スカルドビア・イノピナータ(Scardovia inopinata)	AB029087
スカルドビア・ウィッグシアエ(Scardovia wiggsiae)	AY278626
セグニリパルス・ロツンダス(Segniliparus rotundus)	CP001958

【０２２２】

【表６０】

セグニリパルス・ルゴサス(*Segniliparus rugosus*)	ACZI01000025
セレノモナス・アルテミディス(*Selenomonas artemidis*)	HM596274
セレノモナス・ダイアナエ(*Selenomonas dianae*)	GQ422719
セレノモナス・フリュゲイ(*Selenomonas flueggei*)	AF287803
セレノモナスゲノム種 *C1* (*Selenomonas genomosp. C1*)	AY278627
セレノモナスゲノム種 *C2* (*Selenomonas genomosp. C2*)	AY278628
セレノモナスゲノム種 *P5* (*Selenomonas genomosp. P5*)	AY341820
セレノモナスゲノム種 *P6* 口腔クローン *MB3_C41*(*Selenomonas genomosp. P6 oral clone MB3_C41*)	DQ003636
セレノモナスゲノム種 *P7* 口腔クローン *MB5_C08*(*Selenomonas genomosp. P7 oral clone MB5_C08*)	DQ003627
セレノモナスゲノム種 *P8* 口腔クローン *MB5_P06*(*Selenomonas genomosp. P8 oral clone MB5_P06*)	DQ003628
セレノモナス・インフェリクス(*Selenomonas infelix*)	AF287802
セレノモナス・ノキシア(*Selenomonas noxia*)	GU470909
セレノモナス・ルミナンティウム(*Selenomonas ruminantium*)	NR_075026
セレノモナス種 *FOBRC9* (*Selenomonas sp. FOBRC9*)	HQ616378
セレノモナス種口腔クローン *FT050*(*Selenomonas sp. oral clone FT050*)	AY349403
セレノモナス種口腔クローン *GI064*(*Selenomonas sp. oral clone GI064*)	AY349404
セレノモナス種口腔クローン *GT010*(*Selenomonas sp. oral clone GT010*)	AY349405
セレノモナス種口腔クローン *HU051*(*Selenomonas sp. oral clone HU051*)	AY349406
セレノモナス種口腔クローン *IK004*(*Selenomonas sp. oral clone IK004*)	AY349407
セレノモナス種口腔クローン *IQ048*(*Selenomonas sp. oral clone IQ048*)	AY349408
セレノモナス種口腔クローン *JI021*(*Selenomonas sp. oral clone JI021*)	AY349409
セレノモナス種口腔クローン *JS031*(*Selenomonas sp. oral clone JS031*)	AY349410
セレノモナス種口腔クローン *OH4A* (*Selenomonas sp. oral clone OH4A*)	AY947498
セレノモナス種口腔クローン *P2PA_80 P4* (*Selenomonas sp. oral clone P2PA_80 P4*)	AY207052
セレノモナス種口腔タクソン *137* (*Selenomonas sp. oral taxon 137*)	AENV01000007
セレノモナス種口腔タクソン *149* (*Selenomonas sp. oral taxon 149*)	AEEJ01000007
セレノモナス・スピュチゲナ(*Selenomonas sputigena*)	ACKP02000033

【０２２３】

【表６１】

セラチア・フォンティコーラ(*Serratia fonticola*)	NR_025339
セラチア・リクファシエンス(*Serratia liquefaciens*)	NR_042062
セラチア・マルセッセンス(*Serratia marcescens*)	GU826157
セラチア・オドリフェラ(*Serratia odorifera*)	ADBY01000001
セラチア・プロテアマキュランス(*Serratia proteamaculans*)	AAUN01000015
シューワネラ・プトレファシエンス(*Shewanella putrefaciens*)	CP002457
シゲラ・ボイディイ(*Shigella boydii*)	AAKA01000007
シゲラ・ディセンテリアエ(*Shigella dysenteriae*)	NC_007606
シゲラ・フレクスネリ(*Shigella flexneri*)	AE005674
シゲラ・ソンネイ(*Shigella sonnei*)	NC_007384
シャトレワーシア・サテレス(*Shuttleworthia satelles*)	ACIP02000004
シャトレワーシア種 *MSX8B* (*Shuttleworthia sp. MSX8B*)	HQ616383
シャトレワーシア種口腔タクソン *G69* (*Shuttleworthia sp. oral taxon G69*)	GU432167
シモンシエラ・ムエレリ(*Simonsiella muelleri*)	ADCY01000105
スラッキア・エクオリファシエンス(*Slackia equolifaciens*)	EU377663
スラッキア・エキシグア(*Slackia exigua*)	ACUX01000029
スラッキア・ファエシカニス(*Slackia faecicanis*)	NR_042220
スラッキア・ヘリオトリニレデューセンス(*Slackia heliotrinireducens*)	NR_074439
スラッキア・イソフラボニコンベルテンス(*Slackia isoflavoniconvertens*)	AB566418
スラッキア・ピリホルミス(*Slackia piriformis*)	AB490806
スラッキア種 *NATTS* (*Slackia sp. NATTS*)	AB505075
サロバクテリウム・ムーレイ(*Solobacterium moorei*)	AECQ01000039
スフィンゴバクテリウム・フェシウム(*Sphingobacterium faecium*)	NR_025537
スフィンゴバクテリウム・ミズタイイ(*Sphingobacterium mizutaii*)	JF708889
スフィンゴバクテリウム・マルチボラム(*Sphingobacterium multivorum*)	NR_040953
スフィンゴバクテリウム・スピリティボラム(*Sphingobacterium spiritivorum*)	ACHA02000013
スフィンゴモナス・エキノイデス(*Sphingomonas echinoides*)	NR_024700
スフィンゴモナス種口腔クローン *FI012* (*Sphingomonas sp. oral clone FI012*)	AY349411
スフィンゴモナス種口腔クローン *FZ016* (*Sphingomonas sp. oral clone FZ016*)	AY349412

【０２２４】

【表６２】

スフィンゴモナス種口腔タクソン *A09 (Sphingomonas sp. oral taxon A09)*	HM099639
スフィンゴモナス種口腔タクソン *F71 (Sphingomonas sp. oral taxon F71)*	HM099645
スフィンゴピキシス・アラスケンシス*(Sphingopyxis alaskensis)*	CP000356
スプロプラズマ・インソリタム*(Spiroplasma insolitum)*	NR_025705
スポロバクター・ターミティディス*(Sporobacter termitidis)*	NR_044972
スポロラクトバチルス・イヌリナス*(Sporolactobacillus inulinus)*	NR_040962
スポロラクトバチルス・ナカヤマエ*(Sporolactobacillus nakayamae)*	NR_042247
スポロサルシナ・ニューヨーケンシス*(Sporosarcina newyorkensis)*	AFPZ01000142
スポロサルシナ種 *2681 (Sporosarcina sp. 2681)*	GU994081
スタフィロコッカセアエ・バクテリウム *NML 92_0017 (Staphylococcaceae bacterium NML 92_0017)*	AY841362
スタフィロコッカス・アウレウス*(Staphylococcus aureus)*	CP002643
スタフィロコッカス・アウリクラーリス*(Staphylococcus auricularis)*	JQ624774
スタフィロコッカス・カピティス*(Staphylococcus capitis)*	ACFR01000029
スタフィロコッカス・カプラエ*(Staphylococcus caprae)*	ACRH01000033
スタフィロコッカス・カルノーサス*(Staphylococcus carnosus)*	NR_075003
スタフィロコッカス・コーニイ*(Staphylococcus cohnii)*	JN175375
スタフィロコッカス・コンディメンティ*(Staphylococcus condiment)*	NR_029345
スタフィロコッカス・エピデルミディス*(Staphylococcus epidermidis)*	ACHE01000056
スタフィロコッカス・エクオルム*(Staphylococcus equorum)*	NR_027520
スタフィロコッカス・フレウレッティイ*(Staphylococcus fleurettii)*	NR_041326
スタフィロコッカス・ヘモリティカス*(Staphylococcus haemolyticus)*	NC_007168
スタフィロコッカス・ホミニス*(Staphylococcus hominis)*	AM157418
スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス*(Staphylococcus lugdunensis)*	AEQA01000024
スタフィロコッカス・パステウリ*(Staphylococcus pasteuri)*	FJ189773
スタフィロコッカス・シュードインターメディウス*(Staphylococcus pseudintermedius)*	CP002439
スタフィロコッカス・サッカロリティカス*(Staphylococcus saccharolyticus)*	NR_029158
スタフィロコッカス・サプロフィティカス*(Staphylococcus saprophyticus)*	NC_007350
スタフィロコッカス・シウリ*(Staphylococcus sciuri)*	NR_025520
スタフィロコッカス種クローン *bottae7(Staphylococcus sp. clone bottae7)*	AF467424

【０２２５】

【表６３】

スタフィロコッカス種 H292(Staphylococcus sp. H292)	AB177642
スタフィロコッカス種 H780(Staphylococcus sp. H780)	AB177644
スタフィロコッカス・サクシヌス(Staphylococcus succinus)	NR_028667
スタフィロコッカス・ビツリヌス(Staphylococcus vitulinus)	NR_024670
スタフィロコッカス・ワーネリ(Staphylococcus warneri)	ACPZ01000009
スタフィロコッカス・キシローサス(Staphylococcus xylosus)	AY395016
ステノトロホモナス・マルトフィリア(Stenotrophomonas maltophilia)	AAVZ01000005
ステノトロホモナス種 FG_6 (Stenotrophomonas sp. FG_6)	EF017810
ストレプトバチルス・モニリフォルミス(Streptobacillus moniliformis)	NR_027615
ストレプトコッカス・アガラクティアエ(Streptococcus agalactiae)	AAJO01000130
ストレプトコッカス・アラクトリティカス(Streptococcus alactolyticus)	NR_041781
ストレプトコッカス・アンギノーサス(Streptococcus anginosus)	AECT01000011
ストレプトコッカス・アウストラリス(Streptococcus australis)	AEQR01000024
ストレプトコッカス・ボビス(Streptococcus bovis)	AEEL01000030
ストレプトコッカス・カニス(Streptococcus canis)	AJ413203
ストレプトコッカス・コンステラタス(Streptococcus constellatus)	AY277942
ストレプトコッカス・クリスタタス(Streptococcus cristatus)	AEVC01000028
ストレプトコッカス・ダウネイ(Streptococcus downei)	AEKN01000002
ストレプトコッカス・ディスガラクティアエ(Streptococcus dysgalactiae)	AP010935
ストレプトコッカス・エクイ(Streptococcus equi)	CP001129
ストレプトコッカス・エクイナス(Streptococcus equinus)	AEVB01000043
ストレプトコッカス・ガロリティカス(Streptococcus gallolyticus)	FR824043
ストレプトコッカスゲノム種 C1 (Streptococcus genomosp. C1)	AY278629
ストレプトコッカスゲノム種 C2 (Streptococcus genomosp. C2)	AY278630
ストレプトコッカスゲノム種 C3 (Streptococcus genomosp. C3)	AY278631
ストレプトコッカスゲノム種 C4 (Streptococcus genomosp. C4)	AY278632
ストレプトコッカスゲノム種 C5 (Streptococcus genomosp. C5)	AY278633
ストレプトコッカスゲノム種 C6 (Streptococcus genomosp. C6)	AY278634
ストレプトコッカスゲノム種 C7 (Streptococcus genomosp. C7)	AY278635

【０２２６】

【表６４】

ストレプトコッカスゲノム種C8 (Streptococcus genomosp. C8)	AY278609
ストレプトコッカス・ゴルドニイ(Streptococcus gordonii)	NC_009785
ストレプトコッカス・インファンタリウス(Streptococcus infantarius)	ABJK02000017
ストレプトコッカス・インファンティス(Streptococcus infantis)	AFNN01000024
ストレプトコッカス・インターメディウス(Streptococcus intermedius)	NR_028736
ストレプトコッカス・ルテティエンシス(Streptococcus lutetiensis)	NR_037096
ストレプトコッカス・マッシリエンシス(Streptococcus massiliensis)	AY769997
ストレプトコッカス・ミレリ(Streptococcus milleri)	X81023
ストレプトコッカス・ミティス(Streptococcus mitis)	AM157420
ストレプトコッカス・ミュータンス(Streptococcus mutans)	AP010655
ストレプトコッカス・オリゴフェルメンタンス(Streptococcus oligofermentans)	AY099095
ストレプトコッカス・オラリス(Streptococcus oralis)	ADMV01000001
ストレプトコッカス・パラサングイニス(Streptococcus parasanguinis)	AEKM01000012
ストレプトコッカス・パスツーリアヌス(Streptococcus pasteurianus)	AP012054
ストレプトコッカス・ペロリス(Streptococcus peroris)	AEVF01000016
ストレプトコッカス・ニューモニアエ(Streptococcus pneumoniae)	AE008537
ストレプトコッカス・ポルシナス(Streptococcus porcinus)	EF121439
ストレプトコッカス・シュードニューモニアエ(Streptococcus pseudopneumoniae)	FJ827123
ストレプトコッカス・シュードポルシヌス(Streptococcus pseudoporcinus)	AENS01000003
ストレプトコッカス・ピオゲネス(Streptococcus pyogenes)	AE006496
ストレプトコッカス・ラッティ(Streptococcus ratti)	X58304
ストレプトコッカス・サリバリウス(Streptococcus salivarius)	AGBV01000001
ストレプトコッカス・サングイニス(Streptococcus sanguinis)	NR_074974
ストレプトコッカス・サイネンシス(Streptococcus sinensis)	AF432857
ストレプトコッカス種16362 (Streptococcus sp. 16362)	JN590019
ストレプトコッカス種2_1_36FAA (Streptococcus sp. 2_1_36FAA)	ACOI01000028
ストレプトコッカス種2285_97 (Streptococcus sp. 2285_97)	AJ131965
ストレプトコッカス種69130(Streptococcus sp. 69130)	X78825
ストレプトコッカス種AC15(Streptococcus sp. AC15	HQ616356

【０２２７】

【表６５】

ストレプトコッカス種 *ACS2(Streptococcus sp. ACS2)*	HQ616360
ストレプトコッカス種 *AS20(Streptococcus sp. AS20)*	HQ616366
ストレプトコッカス種 *BS35a(Streptococcus sp. BS35a)*	HQ616369
ストレプトコッカス種 *C150(Streptococcus sp. C150)*	ACRI01000045
ストレプトコッカス種 *CM6(Streptococcus sp. CM6)*	HQ616372
ストレプトコッカス種 *CM7(Streptococcus sp. CM7)*	HQ616373
ストレプトコッカス種 *ICM10(Streptococcus sp. ICM10)*	HQ616389
ストレプトコッカス種 *ICM12(Streptococcus sp. ICM12)*	HQ616390
ストレプトコッカス種 *ICM2(Streptococcus sp. ICM2)*	HQ616386
ストレプトコッカス種 *ICM4(Streptococcus sp. ICM4)*	HQ616387
ストレプトコッカス種 *ICM45(Streptococcus sp. ICM45)*	HQ616394
ストレプトコッカス種 *M143(Streptococcus sp. M143)*	ACRK01000025
ストレプトコッカス種 *M334(Streptococcus sp. M334)*	ACRL01000052
ストレプトコッカス種 *OBRC6 (Streptococcus sp. OBRC6)*	HQ616352
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASB02 (Streptococcus sp. oral clone ASB02)*	AY923121
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCA03 (Streptococcus sp. oral clone ASCA03)*	DQ272504
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCA04 (Streptococcus sp. oral clone ASCA04)*	AY923116
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCA09 (Streptococcus sp. oral clone ASCA09)*	AY923119
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCB04 (Streptococcus sp. oral clone ASCB04)*	AY923123
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCB06 (Streptococcus sp. oral clone ASCB06)*	AY923124
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCC04 (Streptococcus sp. oral clone ASCC04)*	AY923127
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCC05 (Streptococcus sp. oral clone ASCC05)*	AY923128
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCC12 (Streptococcus sp. oral clone ASCC12)*	DQ272507
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCD01 (Streptococcus sp. oral clone ASCD01)*	AY923129
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCD09 (Streptococcus sp. oral clone ASCD09)*	AY923130
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCD10 (Streptococcus sp. oral clone ASCD10)*	DQ272509
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE03 (Streptococcus sp. oral clone ASCE03)*	AY923134
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE04 (Streptococcus sp. oral clone ASCE04)*	AY953253
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE05 (Streptococcus sp. oral clone ASCE05)*	DQ272510

【０２２８】

【表６６】

ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE06 (Streptococcus sp. oral clone ASCE06)*	AY923135
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE09 (Streptococcus sp. oral clone ASCE09)*	AY923136
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE10 (Streptococcus sp. oral clone ASCE10)*	AY923137
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCE12 (Streptococcus sp. oral clone ASCE12)*	AY923138
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCF05 (Streptococcus sp. oral clone ASCF05)*	AY923140
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCF07 (Streptococcus sp. oral clone ASCF07)*	AY953255
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCF09 (Streptococcus sp. oral clone ASCF09)*	AY923142
ストレプトコッカス種口腔クローン *ASCG04 (Streptococcus sp. oral clone ASCG04)*	AY923145
ストレプトコッカス種口腔クローン *BW009 (Streptococcus sp. oral clone BW009)*	AY005042
ストレプトコッカス種口腔クローン *CH016 (Streptococcus sp. oral clone CH016)*	AY005044
ストレプトコッカス種口腔クローン *GK051 (Streptococcus sp. oral clone GK051)*	AY349413
ストレプトコッカス種口腔クローン *GM006 (Streptococcus sp. oral clone GM006)*	AY349414
ストレプトコッカス種口腔クローン *P2PA_41 P2(Streptococcus sp. oral clone P2PA_41 P2)*	AY207051
ストレプトコッカス種口腔クローン *P4PA_30 P4(Streptococcus sp. oral clone P4PA_30 P4)*	AY207064
ストレプトコッカス種口腔タクソン *071 (Streptococcus sp. oral taxon 071)*	AEEP01000019
ストレプトコッカス種口腔タクソン *G59 (Streptococcus sp. oral taxon G59)*	GU432132
ストレプトコッカス種口腔タクソン *G62 (Streptococcus sp. oral taxon G62)*	GU432146
ストレプトコッカス種口腔タクソン *G63 (Streptococcus sp. oral taxon G63)*	GU432150
ストレプトコッカス種 *SHV515 (Streptococcus sp. SHV515)*	Y07601
ストレプトコッカス・スイス*(Streptococcus suis)*	FM252032
ストレプトコッカス・サーモフィラス*(Streptococcus thermophilus)*	CP000419
ストレプトコッカス・ユベリス*(Streptococcus uberis)*	HQ391900
ストレプトコッカス・ウリナリス*(Streptococcus urinalis)*	DQ303194
ストレプトコッカス・ベスティブラリス*(Streptococcus vestibularis)*	AEKO01000008
ストレプトコッカス・ビリダンス*(Streptococcus viridans)*	AF076036
ストレプトマイセス・アルブス*(Streptomyces albus)*	AJ697941
ストレプトマイセス・グリセウス*(Streptomyces griseus)*	NR_074787
ストレプトマイセス種 *1 AIP_2009 (Streptomyces sp. 1 AIP_2009)*	FJ176782
ストレプトマイセス種 *SD 511(Streptomyces sp. SD 511)*	EU544231

【０２２９】

【表６７】

ストレプトマイセス種 SD 524(Streptomyces sp. SD 524)	EU544234
ストレプトマイセス種 SD 528(Streptomyces sp. SD 528)	EU544233
ストレプトマイセス種 SD 534(Streptomyces sp. SD 534)	EU544232
ストレプトマイセス・サーモビオラセウス(Streptomyces thermoviolaceus)	NR_027616
サブドリグラヌルム・バリアビレ(Subdoligranulum variabile)	AJ518869
サクシナティモナス・ヒッペイ(Succinatimonas hippie)	AEVO01000027
ステレラ・モルビレニス(Sutterella morbirenis)	AJ832129
ステレラ・パルビルブラ(Sutterella parvirubra)	AB300989
ステレラ・サングイヌス(Sutterella sanguinus)	AJ748647
ステレラ種 YIT 12072 (Sutterella sp. YIT 12072)	AB491210
ステレラ・ステルコリカニス(Sutterella stercoricanis)	NR_025600
ステレラ・ワズワースエンシス(Sutterella wadsworthensis)	ADMF01000048
シネルギステスゲノム種 C1 (Synergistes genomosp. C1)	AY278615
シネルギステス種 RMA 14551 (Synergistes sp. RMA 14551)	DQ412722
シンネルギステテス・バクテリウム ADV897 (Synergistetes bacterium ADV897)	GQ258968
シンネルギステテス・バクテリウム LBVCM1157 (Synergistetes bacterium LBVCM1157)	GQ258969
シンネルギステテス・バクテリウム口腔タクソン 362 (Synergistetes bacterium oral taxon 362)	GU410752
シンネルギステテス・バクテリウム口腔タクソン D48 (Synergistetes bacterium oral taxon D48)	GU430992
シントロフォコッカス・スクロミュータンス(Syntrophococcus sucromutans)	NR_036869
シントロホモナダセアエゲノム種 P1 (Syntrophomonadaceae genomosp. P1)	AY341821
タネレラ・フォーサイシア(Tannerella forsythia)	CP003191
タネレラ種 6_1_58FAA_CT1(Tannerella sp. 6_1_58FAA_CT1)	ACWX01000068
タトロキア・ミクダデイ(Tatlockia micdadei)	M36032
テイタメラ・ティセオス(Tatumella ptyseos)	NR_025342
テサラコッカス種口腔タクソン F04 (Tessaracoccus sp. oral taxon F04)	HM099640
テトラジェノコッカス・ハロフィラス(Tetragenococcus halophilus)	NR_075020
テトラジェノコッカス・コーリエンシス(Tetragenococcus koreensis)	NR_043113
サーモアナエロバクター・シュードエタノリクス(Thermoanaerobacter pseudethanolicus)	CP000924
サーモビフィダ・フスカ(Thermobifida fusca)	NC_007333

【０２３０】

【表６８】

サーモフィラム・ペンデンス(Thermofilum pendens)	X14835
サームス・エクアティカス(Thermus aquaticus)	NR_025900
ティセレラ・プラエアキュータ(Tissierella praeacuta)	NR_044860
トラブルシエラ・グアメンシス(Trabulsiella guamensis)	AY373830
トレポネーマ・デンティコーラ(Treponema denticola)	ADEC01000002
トレポネーマゲノム種P1(Treponema genomosp. P1)	AY341822
トレポネーマゲノム種P4口腔クローンMB2_G19 (Treponema genomosp. P4 oral clone MB2_G19)	DQ003618
トレポネーマゲノム種P5口腔クローンMB3_P23 (Treponema genomosp. P5 oral clone MB3_P23)	DQ003624
トレポネーマゲノム種P6口腔クローンMB4_G11 (Treponema genomosp. P6 oral clone MB4_G11)	DQ003625
トレポネーマ・レシチノリティカム(Treponema lecithinolyticum)	NR_026247
トレポネーマ・パリダム(Treponema pallidum)	CP001752
トレポネーマ・パーブム(Treponema parvum)	AF302937
トレポネーマ・ファゲデニス(Treponema phagedenis)	AEFH01000172
トレポネーマ・プティダム(Treponema putidum)	AJ543428
トレポネーマ・レフリンゲンス(Treponema refringens)	AF426101
トレポネーマ・ソクランスキイ(Treponema socranskii)	NR_024868
トレポネーマ種6:H:D15A_4(Treponema sp. 6:H:D15A_4)	AY005083
トレポネーマ種クローンDDKL_4 (Treponema sp. clone DDKL_4)	Y08894
トレポネーマ種クローンJU025(Treponema sp. oral clone JU025)	AY349417
トレポネーマ種クローンJU031(Treponema sp. oral clone JU031)	AY349416
トレポネーマ種クローンP2PB_53 P3 (Treponema sp. oral clone P2PB_53 P3)	AY207055
トレポネーマ種口腔タクソン228(Treponema sp. oral taxon 228)	GU408580
トレポネーマ種口腔タクソン230(Treponema sp. oral taxon 230)	GU408603
トレポネーマ種口腔タクソン231(Treponema sp. oral taxon 231)	GU408631
トレポネーマ種口腔タクソン232(Treponema sp. oral taxon 232)	GU408646
トレポネーマ種口腔タクソン235(Treponema sp. oral taxon 235)	GU408673
トレポネーマ種口腔タクソン239(Treponema sp. oral taxon 239)	GU408738
トレポネーマ種口腔タクソン247(Treponema sp. oral taxon 247)	GU408748
トレポネーマ種口腔タクソン250(Treponema sp. oral taxon 250)	GU408776

【０２３１】

【表６９】

トレポネーマ種口腔タクソン 251(Treponema sp. oral taxon 251)	GU408781
トレポネーマ種口腔タクソン 254(Treponema sp. oral taxon 254)	GU408803
トレポネーマ種口腔タクソン 265(Treponema sp. oral taxon 265)	GU408850
トレポネーマ種口腔タクソン 270(Treponema sp. oral taxon 270)	GQ422733
トレポネーマ種口腔タクソン 271(Treponema sp. oral taxon 271)	GU408871
トレポネーマ種口腔タクソン 508(Treponema sp. oral taxon 508)	GU413616
トレポネーマ種口腔タクソン 518(Treponema sp. oral taxon 518)	GU413640
トレポネーマ種口腔タクソン G85(Treponema sp. oral taxon G85)	GU432215
トレポネーマ種オビンフットロット(Treponema sp. ovine footrot)	AJ010951
トレポネーマ・ビンセンティ(Treponema vincentii)	ACYH01000036
トロフェリマ・ホイップレイ(Tropheryma whipplei)	BX251412
トゥルエペレラ・ピオゲネス(Trueperella pyogenes)	NR_044858
ツカムレラ・パウロメタボラ(Tsukamurella paurometabola)	X80628
ツカムレラ・チロシノソルベンス(Tsukamurella tyrosinosolvens)	AB478958
ツリシバクター・サングイニス(Turicibacter sanguinis)	AF349724
ウレアプラズマ・パルバム(Ureaplasma parvum)	AE002127
ウレアプラズマ・ウレアリティカム(Ureaplasma urealyticum)	AAYN01000002
ウレイバチルス・コムポスティ(Ureibacillus composti)	NR_043746
ウレイバチルス・スウォネンシス(Ureibacillus suwonensis)	NR_043232
ウレイバチルス・テレナス(Ureibacillus terrenus)	NR_025394
ウレイバチルス・サーモフィルス(Ureibacillus thermophilus)	NR_043747
ウレイバチルス・サーモスファエリカス(Ureibacillus thermosphaericus)	NR_040961
バゴコッカス・フルビアリス(Vagococcus fluvialis)	NR_026489
ベイロネラ・アティピカ(Veillonella atypica)	AEDS01000059
ベイロネラ・ディスパー(Veillonella dispar)	ACIK02000021
ベイロネラゲノム種 P1 口腔クローン MB5_P17(Veillonella genomosp. P1 oral clone MB5_P17)	DQ003631
ベイロネラ・モンペリエレンシス(Veillonella montpellierensis)	AF473836
ベイロネラ・パルブラ(Veillonella parvula)	ADFU01000009
ベイロネラ種 3_1_44 (Veillonella sp. 3_1_44)	ADCV01000019

【０２３２】

【表７０】

ベイロネラ種 6_1_27 (Veillonella sp. 6_1_27)	ADCW01000016
ベイロネラ種 ACP1 (Veillonella sp. ACP1)	HQ616359
ベイロネラ種 AS16 (Veillonella sp. AS16)	HQ616365
ベイロネラ種 BS32b (Veillonella sp. BS32b)	HQ616368
ベイロネラ種 ICM51a (Veillonella sp. ICM51a)	HQ616396
ベイロネラ種 MSA12 (Veillonella sp. MSA12)	HQ616381
ベイロネラ種 NVG 100cf(Veillonella sp. NVG 100cf)	EF108443
ベイロネラ種 OK11(Veillonella sp. OK11)	JN695650
ベイロネラ種口腔クローン ASCA08 (Veillonella sp. oral clone ASCA08)	AY923118
ベイロネラ種口腔クローン ASCB03 (Veillonella sp. oral clone ASCB03)	AY923122
ベイロネラ種口腔クローン ASCG01 (Veillonella sp. oral clone ASCG01)	AY923144
ベイロネラ種口腔クローン ASCG02 (Veillonella sp. oral clone ASCG02)	AY953257
ベイロネラ種口腔クローン OH1A (Veillonella sp. oral clone OH1A)	AY947495
ベイロネラ種口腔タクソン 158 (Veillonella sp. oral taxon 158)	AENU01000007
ベイロネラセアエ・バクテリウム口腔タクソン 131 (Veillonellaceae bacterium oral taxon 131)	GU402916
ベイロネラセアエ・バクテリウム口腔タクソン 155 (Veillonellaceae bacterium oral taxon 155)	GU470897
ビブリオ・コレラエ(Vibrio cholerae)	AAUR01000095
ビブリオ・フラビアリス(Vibrio fluvialis)	X76335
ビブリオ・ファーニッシイ(Vibrio furnissii)	CP002377
ビブリオ・ミミカス(Vibrio mimicus)	ADAF01000001
ビブリオ・パラヘモリティカス(Vibrio parahaemolyticus)	AAWQ01000116
ビブリオ種 RC341(Vibrio sp. RC341)	ACZT01000024
ビブリオ・バルニフィカス(Vibrio vulnificus)	AE016796
ビクチバラセアエ・バクテリウム NML 080035 (Victivallaceae bacterium NML 080035)	FJ394915
ビクチバリス・バデンシス(Victivallis vadensis)	ABDE02000010
バルジバチルス・プロージイ(Virgibacillus proomii)	NR_025308
ワイセラ・ベニネンシス(Weissella beninensis)	EU439435
ワイセラ・シバリア(Weissella cibaria)	NR_036924
ワイセラ・コンフサ(Weissella confuse)	NR_040816

【０２３３】

【表７１】

ワイセラ・ヘレニカ(Weissella hellenica)	AB680902
ワイセラ・カンドレリ(Weissella kandleri)	NR_044659
ワイセラ・コレンシス(Weissella koreensis)	NR_075058
ワイセラ・パラメセンテロイデス(Weissella paramesenteroides)	ACKU01000017
ワイセラ種 KLDS 7.0701 (Weissella sp. KLDS 7.0701)	EU600924
ウォリネラ・サクシノゲネス(Wolinella succinogenes)	BX571657
キサントモナダセアエ・バクテリウム NML 03_0222 (Xanthomonadaceae bacterium NML 03_0222)	EU313791
キサントモナス・キャンペストリス(Xanthomonas campestris)	EF101975
キサントモナス種 kmd_489 (Xanthomonas sp. kmd_489)	EU723184
キセノフィルス・アエロラータス(Xenophilus aerolatus)	JN585329
エルシニア・アルドバーエ(Yersinia aldovae)	AJ871363
エルシニア・アレクシシアエ(Yersinia aleksiciae)	AJ627597
エルシニア・ベルコビエリ(Yersinia bercovieri)	AF366377
エルシニア・エンテロコリティカ(Yersinia enterocolitica)	FR729477
エルシニア・フレデリクセニイ(Yersinia frederiksenii)	AF366379
エルシニア・インターメディア(Yersinia intermedia)	AF366380
エルシニア・クリステンセニイ(Yersinia kristensenii)	ACCA01000078
エルシニア・モラレッティイ(Yersinia mollaretii)	NR_027546
エルシニア・ペスティス(Yersinia pestis)	AE013632
エルシニア・シュードツベルクローシス(Yersinia pseudotuberculosis)	NC_009708
エルシニア・ローデイ(Yersinia rohdei)	ACCD01000071
ヨケネラ・レジェンスブルゲイ(Yokenella regensburgei)	AB273739
ジマーマンネラ・ビフィダ(Zimmermannella bifida)	AB012592
ザイモモナス・モビリス (Zymomonas mobilis)	NR_074274

【０２３４】
【表７２】

表 2: 例示的な腫瘍栄養性細菌

属性	種	腫瘍の関連性
マイコプラズマ(Mycoplasma)	*ハイオリニス(hyorhinis)*	胃癌
プロピオニバクテリウム(Propionibacterium)	*アクネス(Acnes)*	前立腺癌

【０２３５】

【表７３】

マイコプラズマ(Mycoplasma)	*ゲンタリウム(genitalium)*	前立腺癌
メチロフィルス(Methylophilus)	*種(sp.)*	前立腺癌
クラミジア(Chlamydia)	*トラコマチス(trachomatis)*	前立腺癌
ヘリコバクター(Helicobacter)	*ピロリ(pylori)*	胃の MALT
リステリア(Listeria)	*ウェルシメリー(welshimeri)*	腎癌
ストレプトコッカス(Streptococcus)	*ニューモニエ(pneumoniae)*	リンパ腫及び白血病
ヘモフィラス(Haemophilus)	*インフルエンザエ(influenzae)*	リンパ腫及び白血病
スタフィロコッカス(Staphylococcus)	*アウレウス(aureus)*	乳癌
リステリア(Listeria)	*モノサイトゲネス(monocytogenes)*	乳癌
メチロバクテリウム(Methylobacterium)	*ラディオトレランス(radiotolerans)*	乳癌
シンゴモナス(Shingomonas)	*ヤノイクヤエ(yanoikuyae)*	乳癌
フソバクテリウム (Fusobacterium)	*種(sp)*	喉頭癌
プロベテリス (Provetelis)	*種(sp)*	喉頭癌
ストレプトコッカス(streptococcus)	*ニューモニエ(pneumoniae)*	喉頭癌
ゲメラ(Gemella)	*種(sp)*	喉頭癌
ボルデテラ(Bordetella)	*パーツシス(Pertussis)*	喉頭癌
コルメバクテリウム(Corumebacterium)	*ツベルクロステラリカム(tuberculosteraricum)*	口腔扁平上皮癌
ミクロコッカス(Micrococcus)	*ルテウス(luteus)*	口腔扁平上皮癌
プレボテラ(Prevotella)	*メラニノジェニカ(melaninogenica)*	口腔扁平上皮癌
エキシグオバクテリウム(Exiguobacterium)	*オキシドトレランス(oxidotolerans)*	口腔扁平上皮癌
フソバクテリウム(Fusobacterium)	*ナヴィフォルメ(naviforme)*	口腔扁平上皮癌
ベイロネラ(Veillonella)	*パルブラ(parvula)*	口腔扁平上皮癌
ストレプトコッカス(Streptococcus)	*サリバリウス(salivarius)*	口腔扁平上皮癌
ストレプトコッカス(Streptococcus)	*ミティス(mitis)/オラリス(oralis)*	口腔扁平上皮癌

【０２３６】

【表７４】

ベイロネラ(veillonella)	*ディスパー(dispar)*	口腔扁平上皮癌
ペプトストレプトコッカス(Peptostreptococcus)	*ストマティス(stomatis)*	口腔扁平上皮癌
ストレプトコッカス(Streptococcus)	*ゴルドニイ(gordonii)*	口腔扁平上皮癌
ゲメラ(Gemella)	*ヘモリサンス(Haemolysans)*	口腔扁平上皮癌
ゲメラ(Gemella)	*モルビロルム(morbillorum)*	口腔扁平上皮癌
ジョンソネラ(Johnsonella)	*イグナバ(ignava)*	口腔扁平上皮癌
ストレプトコッカス(Streptococcus)	*パラサングインス(parasanguins)*	口腔扁平上皮癌
グラヌリカテラ(Granulicatella)	*アディセンス(adiacens)*	口腔扁平上皮癌
マイコバクテリア(Mycobacteria)	*マリナム(marinum)*	肺感染
カンピロバクター(Campylobacter)	*コンサイサス(concisus)*	バレット食道
カンピロバクター(Campylobacter)	*レクタス(rectus)*	バレット食道
オリバクテリウム(Oribacterium)	*種(sp)*	食道腺癌
カトネラ(Catonella)	*種(sp)*	食道腺癌
ペプトストレプトコッカス(Peptostreptococcus)	*種(sp)*	食道腺癌
ユウバクテリウム(Eubacterium)	*種(sp)*	食道腺癌
ディアリスター(Dialister)	*種(sp)*	食道腺癌
ベイロネラ(Veillonella)	*種(sp)*	食道腺癌
アナエログロブス(Anaeroglobus)	*種(sp)*	食道腺癌
メガスフェラ(Megasphaera)	*種(sp)*	食道腺癌
アトプビウム(Atoppbium)	*種(sp)*	食道腺癌
サロバクテリウム(Solobacterium)	*種(sp)*	食道腺癌
ロシア(Rothia)	*種(sp)*	食道腺癌
アクチノマイセス(Actinomyces)	*種(sp)*	食道腺癌
フソバクテリウム(Fusobacterium)	*種(sp)*	食道腺癌
スネアチア(Sneathia)	*種(sp)*	食道腺癌

【０２３７】

【表７５】

レプトトリキア(Leptotrichia)	種(sp)	食道腺癌
カプノサイトファーガ(Capnocytophaga)	種(sp)	食道腺癌
プレボテラ(Prevotella)	種(sp)	食道腺癌
ポルフィロモナス(Porphyromonas)	種(sp)	食道腺癌
カンピロバクター(Campylobacter)	種(sp)	食道腺癌
ヘモフィラス(Haemophilus)	種(sp)	食道腺癌
ナイセリア(Neisseria)	種(sp)	食道腺癌
TM7	種(sp)	食道腺癌
グラニュリカテラ(Granulicatella)	種(sp)	食道腺癌
バリオボラックス(Variovorax)	種(sp)	腹膜偽粘膜腫
エシェリキア(Escherichia)	シゲラ(Shigella)	腹膜偽粘膜腫
シュードモナス(Pseudomonas)	種(sp)	腹膜偽粘膜腫
テサラコッカス(Tessaracoccus)	種(sp)	腹膜偽粘膜腫
アシネトバクター(Acinetobacter)	種(sp)	腹膜偽粘膜腫
ヘリコバクター(Helicobacter)	ヘパチカス(hepaticus)	乳癌
クラミジア(Chlamydia)	シッタシ(psittaci)	MALTリンパ腫
ボレリア(Borrelia)	ブルグドフェリ(burgdorferi)	B細胞リンパ腫皮膚
エシェリキア(Escherichia)	コリNC101(Coli NC101)	結腸直腸癌
サルモネラ(Salmonella)	ティフィムリウム(typhimurium)	ツール(Tool)
エテロコッカス(Eterococcus)	フェカリス(faecalis)	血液
ストレプトコッカス(Streptococcus)	ミティス(mitis)	血液
ストレプトコッカス(Streptococcus)	サングイス(sanguis)	血液
ストレプトコッカス(Streptococcus)	アンギノーサス(anginosus)	血液
ストレプトコッカス(Streptococcus)	サルバリウス(salvarius)	血液
スタフィロコッカス(Staphylococcus)	エピデルミディス(epidermidis)	血液

【０２３８】
【表７６】

ストレプトコッカス(Streptococcus)	ガロリティカス(gallolyticus)	結腸直腸癌
カンピロバクター(Campylobacter)	ショウアエCC57C (showae CC57C)	結腸直腸癌
レプトリキア(Leptotrichia)	種(sp)	結腸直腸癌

【０２３９】
特定の実施形態では、本明細書で説明されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）は、偏性嫌気性細菌から得られる。偏性嫌気性細菌の例として、グラム陰性かん状菌（例えば、バクテロイデス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）、ポルフィロモナス（Ｐｏｒｐｈｙｒｏｍｏｎａｓ）、フソバクテリウム（Ｆｕｓｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ビロフィラ（Ｂｉｌｏｐｈｉｌａ）、及びステレラ種（Ｓｕｔｔｅｒｅｌｌａ ｓｐｐ．）の属）、グラム陽性球菌（主にペプトストレプトコッカス種（Ｐｅｐｔｏｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．））、グラム陽性芽胞形成（クロストリジウム種（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｐｐ．））、非芽胞形成桿菌（アクチノマイセス（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｓ）、プロピオニバクテリウム（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ユウバクテリウム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ラクトバチルス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ）、及びビフィドバクテリウム種（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐｐ．））並びにグラム陰性球菌（主にベイロネラ種（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ ｓｐｐ．））が挙げられる。いくつかの実施形態では、偏性嫌気性細菌は、アガトバキュラム（Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ）、アトポビウム（Ａｔｏｐｏｂｉｕｍ）、ブラウティア（Ｂｌａｕｔｉａ）、バークホルデリア（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ）、ジエルマ（Ｄｉｅｌｍａ）、ロンギカテナ（Ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ）、パラクロストリジウム（Ｐａｒａｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ）、ツリシバクター（Ｔｕｒｉｃｉｂａｃｔｅｒ）、及びチゼレラ（Ｔｙｚｚｅｒｅｌｌａ）からなる群から選択される属に属する。

【０２４０】
いくつかの実施形態では、本明細書で説明されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）は、エシェリキア（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ）、クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）、ラクトバチルス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ）、シゲラ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ）、及びスタフィロコッカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓａ）からなる群から選択される属の細菌から得られる。

【０２４１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）は、ブラウチア・マシリエンシス（Ｂｌａｕｔｉａ ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）、パラクロストリジウム・ベンゾエリチカム（Ｐａｒａｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｅｎｚｏｅｌｙｔｉｃｕｍ）、ジエルマ・ファスチジオサ（Ｄｉｅｌｍａ ｆａｓｔｉｄｉｏｓａ）、ロンギカテナ・カエシムリス（Ｌｏｎｇｉｃａｔｅｎａ ｃａｅｃｉｍｕｒｉｓ）、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｃｒｅｍｏｒｉｓ）、チゼレラ・ネキシリス（Ｔｙｚｚｅｒｅｌｌａ ｎｅｘｉｌｉｓ）、フンガテラ・エフルビア（Ｈｕｎｇａｔｅｌｌａ ｅｆｆｌｕｖｉａ）、クレブシエラ・クアシニューモニアエ亜種シミリニューモニアエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｑｕａｓｉｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ ｓｕｂｓｐ．Ｓｉｍｉｌｉｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、クレブシエラ・オキシトカ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ）、及びベイロネラ・トベツエンシス（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ ｔｏｂｅｔｓｕｅｎｓｉｓ）からなる群から選択される種から得られる。

【０２４２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）は、プレボテラ・アルベンシス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ａｌｂｅｎｓｉｓ）、プレボテラ・アムニイ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ａｍｎｉｉ）、プレボテラ・バーゲンシス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂｅｒｇｅｎｓｉｓ）、プレボテラ・ビビア（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂｉｖｉａ）、プレボテラ・ブレビス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂｒｅｖｉｓ）、プレボテラ・ブリアンティ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂｒｙａｎｔｉｉ）、プレボテラ・ブッカエ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂｕｃｃａｅ）、プレボテラ・ブッカリス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂｕｃｃａｌｉｓ）、プレボテラ・コプリ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｃｏｐｒｉ）、プレボテラ・デンターリス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｄｅｎｔａｌｉｓ）、プレボテラ・デンティコーラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｄｅｎｔｉｃｏｌａ）、プレボテラ・ディシエンス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｄｉｓｉｅｎｓ）、プレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌ

ｌａ ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）、プレボテラ・インターメディア（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａ）、プレボテラ・マクロサ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｍａｃｕｌｏｓａ）、プレボテラ・マルシイ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｍａｒｓｈｉｉ）、プレボテラ・メラニノジェニカ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｍｅｌａｎｉｎｏｇｅｎｉｃａ）、プレボテラ・マイカンス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｍｉｃａｎｓ）、プレボテラ・マルチフォルミス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｍｕｌｔｉｆｏｒｍｉｓ）、プレボテラ・ニグレッセンス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｎｉｇｒｅｓｃｅｎｓ）、プレボテラ・オラリス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｏｒａｌｉｓ）、プレボテラ・オリス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｏｒｉｓ）、プレボテラ・オウロラム（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｏｕｌｏｒｕｍ）、プレボテラ・パレンス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｐａｌｌｅｎｓ）、プレボテラ・サリバーエ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｓａｌｉｖａｅ）、プレボテラ・ステルコレア（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｓｔｅｒｃｏｒｅａ）、プレボテラ・タンネラエ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｔａｎｎｅｒａｅ）、プレボテラ・チモネンシス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｔｉｍｏｎｅｎｓｉｓ）、プレボテラ・ジェジュニ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｊｅｊｕｎｉ）、プレボテラ・アウランティアカ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ａｕｒａｎｔｉａｃａ）、プレボテラ・バーロニアエ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｂａｒｏｎｉａｅ）、プレボテラ・コロランス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｃｏｌｏｒａｎｓ）、プレボテラ・コーポリス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｃｏｒｐｏｒｉｓ）、プレボテラ・デンタシニ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｄｅｎｔａｓｉｎｉ）、プレボテラ・エノエカ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｅｎｏｅｃａ）、プレボテラ・ファルセニイ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｆａｌｓｅｎｉｉ）、プレボテラ・フスカ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｆｕｓｃａ）、プレボテラ・ヘパリノリティカ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｈｅｐａｒｉｎｏｌｙｔｉｃａ）、プレボテラ・ロエッシェイイ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｌｏｅｓｃｈｅｉｉ）、プレボテラ・マルチサッカリボラックス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｍｕｌｔｉｓａｃｃｈａｒｉｖｏｒａｘ）、プレボテラ・ナンセイエンシッス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｎａｎｃｅｉｅｎｓｉｓ）、プレボテラ・オリザエ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｏｒｙｚａｅ）、プレボテラ・パルディビベンス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｐａｌｕｄｉｖｉｖｅｎｓ）、プレボテラ・プレウリチディス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｐｌｅｕｒｉｔｉｄｉｓ）、プレボテラ・ルミニコーラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｒｕｍｉｎｉｃｏｌａ）、プレボテラ・サッカロリティカ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｓａｃｃｈａｒｏｌｙｔｉｃａ）、プレボテラ・スコポス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｓｃｏｐｏｓ）、プレボテラ・シャーヒイ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｓｈａｈｉｉ）、プレボテラ・ズーグレオフォルマンス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｚｏｏｇｌｅｏｆｏｒｍａｎｓ）、及びプレボテラ・ベロラリス（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｖｅｒｏｒａｌｉｓ）からなる群から選択されるプレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌から得られる。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、表３に記載されるＡＴＣＣ寄託番号で寄託された細菌株のゲノム配列に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性（例えば、少なくとも９９．５％の配列同一性、少なくとも９９．６％の配列同一性、少なくとも９９．７％の配列同一性、少なくとも９９．８％の配列同一性、少なくとも９９．９％の配列同一性）であるゲノム配列を含む細菌株から得られる。いくつかの実施形態では、表３に記載される１６Ｓ配列に対して少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性（例えば、少なくとも９９．５％の配列同一性、少なくとも９９．６％の配列同一性、少なくとも９９．７％の配列同一性、少なくとも９９．８％の配列同一性、少なくとも９９．９％の配列同一性）である１６Ｓ配列を含む細菌株から得られる。

【０２４４】

【表７７】

表 3 例示的な細菌株

配列番号	株	寄託番号	16S 配列
	パラバクテロイデス・ゴルドステイニイ(Parabacteroides goldsteinii)株 A		
	ビフィドバクテリウム・アニマリス亜種ラクティス(Bifidobacterium animalis ssp. Lactis) 株 A	PTA-125097	
	ビフィドバクテリウム・アニマリス亜種ラクティス(Bifidobacterium animalis ssp. Lactis) 株 B		
	ビフィドバクテリウム・アニマリス亜種ラクティス(Bifidobacterium animalis ssp. Lactis)株 C		
	ブラウチア・マシリエンシス(Blautia Massiliensis) 株 A	PTA-125134	
	プレボテラ(Prevotella) 株 B	NRRL アクセッション番号 B 50329	
	プレボテラ・ヒスチコラ(Prevotella Histicola) 株 A		
	プレボテラ・メラノゲニカ(Prevotella melanogenica) 株 A		

【０２４５】

【表７８】

	ブラウチア(Blautia) 株 A	PTA-125346	
	ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス (Lactococcus lactis cremoris) 株 A	PTA-125368	
	ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス (Lactococcus lactis cremoris) 株 B		
	ルミノコッカス・グナバス (Ruminococcus gnavus) 株	PTA-125706	
	チゼレラ・ネキシリス(Tyzzerella nexilis) 株	PTA-125707	
	クロストリジウム・シンビオサム S10-19 (Clostridium symbiosum S10-19)		>S10-19-コンティグ CAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTC GGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAA ATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTA ACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAG GGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGT AAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAAGTCTG AAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCGGGACT GCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTGTCGGA GAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGA AATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGG CGAAGGCGACTTACTGGACGATAACTGACGT TGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGG ATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAAC GATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGCTC TTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTC CACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAAAC TCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCG GTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGC GAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGATCC GACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCTTCGGG GCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGT CAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTC CCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAAGTAG CCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGGGAGAC TGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGAT GACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGATCTGG GCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAA GAGAAGCAAGACCGCGAGGTGGAGCAAATC TCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGACTGCAGG CTGCAACTCGCCTGCACGAAGCTGGAATCGC TAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTGAA TACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGTC ACACCATGGGAGTCAGTAACGCCCGAAGTCA GTGACCCAACCGCAAGG

【０２４６】

【表７９】

	クロストリジウム・シンビオサム S6-202 (Clostridium symbiosumS6-202)		>S6-202-コンティグ GATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTA TTTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAA GAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCG GCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATAC GTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGG GTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAAG TCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCGG GACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTGTC GGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGG TGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAG TGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAACTGA CGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACA GGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAA ACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGC TCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTAT TCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAA ACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAG CGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAAC GCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGAT CCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCTTCG GGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTC GTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAG TCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAAGT AGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGGGAG ACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGG GATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGATC TGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAAC AAAGAGAAGCAAGACCGCGAGGTGGAGCAA ATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGACTGC AGGCTGCAACTCGCCTGCACGAAGCTGGAAT CGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGT GAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCC CGTCACACCATGGGAGTCAGTAACGCCCGAA GTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGG

【０２４７】

【表８０】

	クロストリジウム・シンビオサム S10-257 (Clostridium symbiosum S10-257)		>コンセンサス配列 TGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCA GCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGT TATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGT AGACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCC GCGGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACT GTTTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGA ATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATA TTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTT ACTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAA GCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTG GTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGG TGTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCG CAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTA CGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGA CGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGG TTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACC AGGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAA CGTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAG GTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTG AGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCA ACCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCC GGGAACTCTTGGGAGACTGCCAGGGATAACC TGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATC ATGCCCCTTATGATCTGGGCTACACACGTGCT ACAATGGCGTAAACAAAGAGAAGCAAGACC GCGAGGTGGAGCAAATCTCAAAAATAACGTC TCAGTTCGGACTGCAGGCTGCAACTCGCCTG CACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAAT CAGAATGTCGC GGTGAATACGTTCCC
	クロストリジウム・シンビオサム S10-552 (Clostridium symbiosum S10-552)		>10-552 コンセンサス配列 CGTATTCACCGCGACATTCTGATTCGCGATTA CTAGCGATTCCAGCTTCGTGCAGGCGAGTTG CAGCCTGCAGTCCGAACTGAGACGTTATTTTT GAGATTTGCTCCACCTCGCGGTCTTGCTTCTC TTTGTTTACGCCATTGTAGCACGTGTGTAGCC CAGATCATAAGGGGCATGATGATTTGACGTC ATCCCCACCTTCCTCCAGGTTATCCCTGGCAG TCTCCCAAGAGTTCCCGGCCGAACCGCTGGC TACTTAGAATAAGGGTTGCGCTCGTTGCGGG ACTTAACCCAACATCTCACGACACGAGCTGA CGACAACCATGCACCACCTGTCTTCTCCGCCC CGAAGGGAAGGGGACGTTACTCCCCCGTCGG ATCGATGTCAAGACCTGGTAAGGTTCTTCGC GTTGCTTCGAATTAAACCACATGCTCCACCGC TTGTGCGGGTCCCCGTCAATTCCTTTGAGTTT CATTCTTGCGAACGTACTCCCCAGGTGGAAT ACTTACTGCGTTTGCGACGGCACCGAAGAGC TTTGCTCCCCAACACCTAGTATTCATCGTTTA CGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATCCTGT TTGCTCCCCACGCTTTCGAGCCTCAACGTCAG TTATCGTCCAGTAAGTCGCCTTCGCCACTGGT GTTCCTCCTAATATCTACGCATTTCACCGCTA CACTAGGAATTCCACTTACCTCTCCGACACTC CAGTTAAACAGTTTCCAAAGCAGTCCCGCAG TTGAGCCGCGGGCTTTCACTTCAGACTTGCTT TACCGTCTACGCTCCCTTTACACCCAGTAAAT CCGGATAACGCTTGCCCCCTACGTATTACCGC GGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGGCTTCT TAGT

【０２４８】

【表８１】

	クロストリジウム・シンビオサム S10-551 (Clostridium symbiosum S10-551)		>10-511 からの 10-511_コンセンサス_配列 2 リード ACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGC AGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTA TCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAG ACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGC GGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACTGT TTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAAT TCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATT AGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTA CTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAAG CGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGG TAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGT GTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGC AAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTAC GTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGAC GGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGT TTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCA GGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAAC GTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAGG TGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGA GATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAA CCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCCG GGAACTCTTGGGAGACTGCCAGGGATAACCT GGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCA TGCCCCTTATGATCTGGGCTACACACGTGCTA CAATGGCGTAAACAAAGAGAAGCAAGACCG CGAGGTGGAGCAAATCTCAAAAATAACGTCT CAGTTCGGACTGCAGGCTGCAACTCGCCTGC ACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATC AGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCC
	クロストリジウム・シンビオサム S10-530 (Clostridium symbiosum S10-530)		>10- 530GAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCC CGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAAT ACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACT GGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCA AGTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGC GGGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGT GTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAG CGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACAC CAGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAAC TGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCG TAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAA AGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAG TATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAAT GAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCAC AAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGC AACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATC GATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCT TCGGGGCGGA

【０２４９】

【表８２】

	クロストリジウム・シンビオサム S10-533 (Clostridium symbiosum S10-533)		>10-533 からの 10-533_コンセンサス_配列 2 リード GAACGTATTCACCGCGACATTCTGATTCGCG ATTACTAGCGATTCCAGCTTCGTGCAGGCGA GTTGCAGCCTGCAGTCCGAACTGAGACGTTA TTTTTGAGATTTGCTCCACCTCGCGGTCTTGC TTCTCTTTGTTTACGCCATTGTAGCACGTGTG TAGCCCAGATCATAAGGGGCATGATGATTTG ACGTCATCCCCACCTTCCTCCAGGTTATCCCT GGCAGTCTCCCAAGAGTTCCCGGCCGAACCG CTGGCTACTTAGAATAAGGGTTGCGCTCGTT GCGGGACTTAACCCAACATCTCACGACACGA GCTGACGACAACCATGCACCACCTGTCTTCTC CGCCCCGAAGGGAAGGGGACGTTACTCCCCC GTCGGATCGATGTCAAGACCTGGTAAGGTTC TTCGCGTTGCTTCGAATTAAACCACATGCTCC ACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTCAATTCCTTTG AGTTTCATTCTTGCGAACGTACTCCCCAGGTG GAATACTTACTGCGTTTGCGACGGCACCGAA GAGCTTTGCTCCCCAACACCTAGTATTCATCG TTTACGGCGTGGACTACCAGGGTATCTAATC CTGTTTGCTCCCCACGCTTTCGAGCCTCAACG TCAGTTATCGTCCAGTAAGTCGCCTTCGCCAC TGGTGTTCCTCCTAATATCTACGCATTTCACC GCTACACTAGGAATTCCACTTACCTCTCCGAC ACTCCAGTTAAACAGTTTCCAAAGCAGTCCC GCAGTTGAGCCGCGGGCTTTCACTTCAGACTT GCTTTACCGTCTACGCTCCCTTTACACCCAGT AAATCCGGATAACGCTTGCCCCCTACGTATT ACCGCGGCTGCTGGCACGTAGTTAGCCGGGG CTTCTTAG
	クロストリジウム・シンビオサム S10-537 (Clostridium symbiosumS10-537)		> 10-537 からの 10-537_コンセンサス_配列 2 リード ACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGC AGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTA TCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAG ACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGC GGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACTGT TTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAAT TCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATT AGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTA CTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAAG CGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGG TAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGT GTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGC AAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTAC GTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGAC GGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGT TTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCA GGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAAC GTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAGG TGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGA GATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAA CCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCCG GGAACTCTTGGGAGACTGCCAGGGATAACCT GGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCA TGCCCCTTATGATCTGGGCTACACACGTGCTA CAATGGCGTAAACAAAGAGAAGCAAGACCG CGAGGTGGAGCAAATCTCAAAAATAACGTCT CAGTTCGGACTGCAGGCTGCAACTCGCCTGC ACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATC AGAATGTCGCGGTGAATACGTT

【０２５０】

【表８３】

	クロストリジウム・シンビオサム S10-544 (Clostridium symbiosum S10-544)		>10-544ATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGGGAGACTGCCAGGGATAACCTG

【０２５１】

【表８４】

	クロストリジウム・シンビオサム S10-547 (Clostridium symbiosum S10-547)		>10-547GGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTC
	クロストリジウム・シンビオサム S10-548 (Clostridium symbiosum S10-548)		>10-548 からの 10-548_コンセンサス_配列 2 リード AAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGGGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGATCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAAAGAGAAGCAAGACCGCGAGGTGGAGCAAATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGACTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTGAATACGTT

【０２５２】

【表８５】

	クロストリジウム種 S7-203 (Clostridium sp. S7-203)		>S7-203-357F TGATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGAAGT ATTTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGA AGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCC GGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATA CGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTG GGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAA GTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCG GGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTG TCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGC GGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACC AGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAACT GACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAA ACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCG TAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAA AGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAG TATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAAT GAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCAC AAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGC AACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATC GATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCT TCGGGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTT GTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTA AGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAA GTAGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGGG AGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTG GGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCT
	クロストリジウム種 36A7- 1014(Clostridium sp. 36A7-1014)		GCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCGGTATGT AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACG GTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACG TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCA AGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGG AGCGTAGACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAA AGCCCGCGGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGG AAACTGTTTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAA GTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGT AGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGG CGACTTACTGGACGATAACTGACGTTGAGGC TCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAAT ACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTG CCGTCGCAAACGCAGTAAGTATTCCACCTGG GGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGG AATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGC ATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAAC CTTACCAGGTCTTGACATCGATCCGACGGGG GAGTAACGTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGA AGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCG TGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCAAC GAGCGCAACCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGG TTC

【０２５３】

【表８６】

	クロストリジウム種 S4-31 (Clostridium sp. S4-31)		>4-31-コンティグ GCCTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGA AGTATTTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAG GGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAG CCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGT AATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTT ACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAA GCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAAC TGCGGGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGG AGTGTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTG TAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAA CACCAGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGAT AACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAG CAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACG CCGTAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAG CAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGT AAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAG AATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCG CACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGA AGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGAC ATCGATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTC CCTTCGGGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATG GTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGG TTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCT AAGTAGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTG GGAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGG TGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTA TGATCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGCG TAAACAAAGAGAAGCAAGACCGCGAGGTGG AGCAAATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGG ACTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCACGAAGCT GGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTC GCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACA CCGCCCGTCACACCATGGGAGTCAGTAACGC CCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGG AGCTG

【０２５４】

【表８７】

	クロストリジウム種 S210-133 (Clostridium sp. S210-133)		>210-133-コンティグ TTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAAG AAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGG CTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACG TAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGG TGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGCAAGTC TGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTGCGGGA CTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAGTGTCGG AGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTG AAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTG GCGAAGGCGACTTACTGGACGATAACTGACG TTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAG GATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAA CGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCAAAGCT CTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGTATT CCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAAA CTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGC GGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACG CGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCGATC CGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCCTTCGG GGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCG TCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTC CCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTAAGTAG CCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGGGAGAC TGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGG ATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGATCT GGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACA AAGAGAAGCAAGACCGCGAGGTGGAGCAAA TCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGACTGCA GGCTGCAACTCGCCTGCACGAAGCTGGAATC GCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTG AATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCC GTCACACCATGGGAGTCAGTAACGCCCGAAG TCAGTGACCCA

【０２５５】

【表８８】

	クロストリジウム・シンビオサム S10-534 (Clostridium symbiosum S10-534)		>10-534 からの 10-534_コンセンサス_配列 2 リード ACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGC AGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTA TCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAG ACGGTAAAGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGC GGCTCAACTGCGGGACTGCTTTGGAAACTGT TTAACTGGAGTGTCGGAGAGGTAAAGTGGAA TTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATAT TAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGACTTA CTGGACGATAACTGACGTTGAGGCTCGAAAG CGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCCTGG TAGTCCACGCCGTAAACGATGAATACTAGGT GTTGGGGAGCAAAGCTCTTCGGTGCCGTCGC AAACGCAGTAAGTATTCCACCTGGGGAGTAC GTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGAC GGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGT TTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCA GGTCTTGACATCGATCCGACGGGGGAGTAAC GTCCCCTTCCCTTCGGGGCGGAGAAGACAGG TGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGA GATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAA CCCTTATTCTAAGTAGCCAGCGGTTCGGCCG GGAACTCTTGGGAGACTGCCAGGGATAACCT GGAGGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCA TGCCCCTTATGATCTGGGCTACACACGTGCTA CAATGGCGTAAACAAAGAGAAGCAAGACCG CGAGGTGGAGCAAATCTCAAAAATAACGTCT CAGTTCGGACTGCAGGCTGCAACTCGCCTGC ACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATC AGAATGTCGCGGTGAATACGTTCC

【０２５６】

【表８９】

	クロストリジウム種 S4-44 (Clostridium sp. S4-44)		>4-44-コンティグ CTGATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGAAG TAGTTTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGG GAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCC CCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAA TACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTAC TGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTAAAGC AAGTCTGAAGTGAAAGCCCGCGGCTCAACTG CGGGACTGCTTTGGAAACTGTTTAACTGGAG TGTCGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTA GCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACA CCAGTGGCGAAGGCGACTTACTGGACGATAA CTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCA AACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCC GTAAACGATGAATACTAGGTGTTGGGGAGCA AAGCTCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAA GTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAA TGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCA CAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAG CAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACAT CGATCCGACGGGGGAGTAACGTCCCCTTCCC TTCGGGGCGGAGAAGACAGGTGGTGCATGGT TGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTT AAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCTTATTCTA AGTAGCCAGCGGTTCGGCCGGGAACTCTTGG GAGACTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGT GGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTA TGATCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGCG TAAACAAAGAGAAGCAAGACCGCGAGGTGG AGCAAATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGG ACTGCAGGCTGCAACTCGCCTGCACGAAGCT GGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTC GCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTACACA CCGCCCGTCACACCATGGGAGTCAGTAACGC CCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGG AGCTGCCGA
	フンガテラ・ハセワイイ(Hungatella hathewayi)又は [クロストリジウム (Clostridium)] ハセワイイ(hathewayi) 34D2-1004		GAAGTATTTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGC AGGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGA AGCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCG GTAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGAT TTACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTTT AGCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGGGGCTCAA CCCCGGTACTGCTTTGGAAACTGTTAGACTTG AGTGCAGGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTG TAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAA CACCAGTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACTGT AACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAG CAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACG CCGTAAACGATGAATACTAGGTGTCGGGGGG CAAAGCCCTTCGGTGCCGCCGCAAACGCAAT AAGTATTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAG AATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCG CACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGA AGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGAC ATC

【０２５７】

【表９０】

	フンガテラ・ハセワイイ(Hungatella hathewayi)又は [クロストリジウム(Clostridium)] ハセワイイ(hathewayi) 34H6-1004		TTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAAG AAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGG CTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACG TAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGG TGTAAAGGGAGCGTAGACGGTTTAGCAAGTC TGAAGTGAAAGCCCGGGGCTCAACCCCGGTA CTGCTTTGGAAACTGTTAGACTTGAGTGCAG GAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGT GAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGT GGCGAAGGCGGCTTACTGGACTGTAACTGAC GTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACA GGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAA ACGATGAATACTAGGTGTCGGGGGGCAAAGC CCTTCGGTGCCGCCGCAAACGCAATAAGTAT TCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAA ACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAG CGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAAC GCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGACATCCCA
	フンガテラ・エフルビア 36B10-1014 (Hungatella effluvia 36B10-1014)		GCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCGGTATGT AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACG GTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACG TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCA AGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGG AGCGTAGACGGTTAAGCAAGTCTGAAGTGAA AGCCCGGGGCTCAACCCCGGTACTGCTTTGG AAACTGTTTGACTTGAGTGCAGGAGAGGTAA GTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGT AGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGG CGGCTTACTGGACTGTAACTGACGTTGAGGC TCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAAT ACTAGGTGTCGGGGGACAAAGTCCTTCGGTG CCGCCGCTAACGCAATAAGTATTCCACCTGG GGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGG AATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGC ATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAAC CTTACCAAGTCTTGACATCCCATTGAAAATCA TTTAACCG

【０２５８】

【表９１】

	フンガテラ・エフルビア 36C4-1014 (Hungatella effluvia 36C4-1014)		GCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCGGTATGT AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACG GTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACG TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCA AGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGG AGCGTAGACGGTTAAGCAAGTCTGAAGTGAA AGCCCGGGGCTCAACCCCGGTACTGCTTTGG AAACTGTTTGACTTGAGTGCAGGAGAGGTAA GTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGT AGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGG CGGCTTACTGGACTGTAACTGACGTTGAGGC TCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAAT ACTAGGTGTCGGGGGGACAAAGTCCTTCGGTG CCGCCGCTAACGCAATAAGTATTCCACCTGG GGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGG AATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGC ATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAAC CTTACCAAGTCTTGACATCCCATTGAAAA
	フンガテラ・エフルビイ 36F7- 1014 (Hungatella effluvii 36F7- 1014)		GCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCGGTATGT AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAAATGACG GTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACG TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCA AGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGG AGCGTAGACGGTTAAGCAAGTCTGAAGTGAA AGCCCGGGGCTCAACCCCGGTACTGCTTTGG AAACTGTTTGACTTGAGTGCAGGAGAGGTAA GTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGT AGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGG CGGCTTACTGGACTGTAACTGACGTTGAGGC TCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAAT ACTAGGTGTCGGGGGACAAAGTCCTTCGGTG CCGCCGCTAACGCAATAAGTATTCCACCTGG GGAGTACGTTCGCAAGAATGAAACTCAAAGG AATTGACGGGGACCCGCACAAGCGGTGGAGC ATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAAC CTTACCAAGTCTTGACATCCCATTGAA
	ラクノスピラ種(Lachnospiraceae sp) 又は[クロストリジウム(Clostridium)] シトロニアエ(Citroniae) 39A7-1014		GACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAAC TACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGG GGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAA AGGGAGCGTAGACGGCGAAGCAAGTCTGGA GTGAAAACCCAGGGCTCAACCCTGGGACTGC TTTGGAAACTGTTTTGCTAGAGTGTCGGAGA GGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAA TGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCG AAGGCGGCTTACTGGACGATAACTGACGTTG AGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGAT TAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGA TGAATGCTAGGTGTTGGGGGG

【０２５９】

【表９２】

	ラクノスピラ種(Lachnospiraceae sp) 又は[クロストリジウム(Clostridium)] シトロニアエ(Citroniae) 39A8-1014		GACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAAC TACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGG GGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAA AGGGAGCGTAGACGGCGAAGCAAGTCTGGA GTGAAAACCCAGGGCTCAACCCTGGGACTGC TTTGGAAACTGTTTTGCTAGAGTGTCGGAGA GGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAA TGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCG AAGGCGGCTTACTGGACGATAACTGACGTTG AGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGAT TAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGA TGAATGCTAGGTGTTGGGGGG
	ラクノスピラ種(Lachnospiraceae sp) 又は[クロストリジウム(Clostridium)] シトロニアエ(Citroniae) 36A6-1014		GCCGCGTGAGTGAAGAAGTATTTCGGTATGT AAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAACTGACGG TACCTGACTAAGAAGCCCCGGCTAACTACGT GCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGGGCAA GCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGGA GCGTAGACGGCGAAGCAAGTCTGGAGTGAA AACCCAGGGCTCAACCCTGGGACTGCTTTGG AAACTGTTTTGCTAGAGTGTCGGAGAGGTAA GTGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGT AGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAGG CGGCTTACTGGACGATAACTGACGTTGAGGC TCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGAAT GCTAGGTGTTGGGGGGCAAAGCCCTTC
	ラクノスピラ種(Lachnospiraceae sp) 又は[クロストリジウム(Clostridium)] 種(sp) 36C9-1014		GAAGTATTTCGGTATGTAAACTTCTATCAGCA GGGAAGAAAATGACGGTACCTGACTAAGAA GCCCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGG TAATACGTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATT TACTGGGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGCAGT GCAAGTCTGAAGTGAAAGCCCGGGGCTCAAC CCCGGGACTGCTTTGGAAACTGTGCAGCTAG AGTGTCGGAGAGGCAAGCGGAATTCCTAGTG TAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAA CACCAGTGGCGAAGGCGGCTTGCTGGACGAT GACTGACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAG CAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACG CCGTAAACGATGACTACTAGGTGTCGGGGAG CAAAGCTCTTCGGTGCCGCAGCCAACGCAAT AAGTAGTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAG AATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCG CACAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGA AGCAACGCGAAGAACCTTACCTGCTCTTGAC ATCCCTCTGACCG

【０２６０】

【表９３】

	[クロストリジウム(Clostridium)] ボルテアエ(bolteae) S10-21		>S10-121-コンティグ GATGCAGCGACGCCGCGTGAGTGAAGAAGTA TTTCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAA GAAAATGACGGTACCTGACTAAGAAGCCCCG GCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATAC GTAGGGGGCAAGCGTTATCCGGATTTACTGG GTGTAAAGGGAGCGTAGACGGCGAAGCAAG TCTGAAGTGAAAACCCAGGGCTCAACCCTGG GACTGCTTTGGAAACTGTTTTGCTAGAGTGTC GGAGAGGTAAGTGGAATTCCTAGTGTAGCGG TGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCAG TGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGATAACTGA CGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACA GGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAA ACGATGAATGCTAGGTGTTGGGGGGCAAAGC CCTTCGGTGCCGTCGCAAACGCAGTAAGCAT TCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGAA ACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAG CGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAAC GCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGACATCCTC TTGACCGGCGTGTAACGGCGCCTTCCCTTCGG GGCAGGAGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCG TCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTC CCGCAACGAGCGCAACCCTTATCCTTAGTAG CCAGCAGGTAAAGCTGGGCACTCTAGGGAGA CTGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGG ATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGATTT GGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACA AAGGGAAGCAAGACAGTGATGTGGAGCAAA TCCCAAAAATAACGTCCCAGTTCGGACTGTA GTCTGCAACCCGACTACACGAAGCTGGAATC GCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTG AATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCC GTCACACCATGGGAGTCAGCAACGCCCGAAG TCAGTGACCCAACTCGCAAGAGAGGG
	ルミノコッカス・グナバス (Ruminococcus gnavus) 株 A	PTA-126695	CCTTAGCGGTTGGGTCACTGACTTCGGGCGTT ACTGACTCCCATGGTGTGACGGGCGGTGTGT ACAAGACCCGGGAACGTATTCACCGCGACAT TCTGATTCGCGATTACTAGCGATTCCAGCTTC ATGTAGTCGAGTTGCAGACTACAATCCGAAC TGAGACGTTATTTTTGGGATTTGCTCCCCCTC GCGGGCTCGCTTCCCTTTGTTTACGCCATTGT AGCACGTGTGTAGCCCTGGTCATAAGGGGCA TGATGATTTGACGTCATCCCCACCTTCCTCCA GGTTATCCCTGGCAGTCTCTCTAGAGTGCCCA TCCTAAATGCTGGCTACTAAAGATAGGGGTT GCGCTCGTTGCGGGACTTAACCCAACATCTC ACGACACGAGCTGACGACAACCATGCACCAC CTGTCTCCTCTGTCCCGAAGGAAAGCTCCGAT TAAAGAGCGGTCAGAGGGATGTCAAGACCA GGTAAGGTTCTTCGCGTTGCTTCGAATTAAAC CACATGCTCCACCGCTTGTGCGGGTCCCCGTC AATTCCTTTGAGTTTCATTCTTGCGAACGTAC TCCCCAGGTGGAATACTTATTGCGTTTGCTGC GGCACCGAATGGCTTTGCCACCCGACACCTA GTATTCATCGTTTACGGCGTGGACTACCAGG GTATCTAATCCTGTTTGCTCCCCACGCTTTCG AGCCTCAACGTCAGTCATCGTCCAGAAAGCC GCCTTCGCCACTGGTGTTCCTCCTAATATCTA CGCATTTCACCGCTACACTAGGAATTCCGCTT TCCTCTCCGACACTCTAGCCTGACAGTTCCAA ATGCAGT

【０２６１】

【表９４】

	チゼレラ・ネキシリス(Tyzzerella nexilis) 株 A		> T. ネキシリス S10-231(T. nexilis S10-231) コンセンサス配列 GGCTAAATACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATA CGTATGGTGCAAGCGTTATCCGGATTTACTG GGTGTAAAGGGAGCGTAGACGGTTGTGTAAG TCTGATGTGAAAGCCCGGGGCTCAACCCCGG GACTGCATTGGAAACTATGTAACTAGAGTGT CGGAGAGGTAAGCGGAATTCCTAGTGTAGCG GTGAAATGCGTAGATATTAGGAGGAACACCA GTGGCGAAGGCGGCTTACTGGACGATCACTG ACGTTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAAC AGGATTAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTA AACGATGACTACTAGGTGTCGGGGAGCAAAG CTCTTCGGTGCCGCAGCAAACGCAATAAGTA GTCCACCTGGGGAGTACGTTCGCAAGAATGA AACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAA GCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAA CGCGAAGAACCTTACCTGGTCTTGACATCCCT CTGACCGCTCTTTAATCGGAGTTTTCCTTCGG GACAGAGGAGACAGGTGGTGCATGGTTGTCG TCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTC CCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTCAGTAG CCAGCATTTAAGGTGGGCACTCTGGAGAGAC TGCCAGGGATAACCTGGAGGAAGGTGGGGAT GACGTCAAATCATCATGCCCCTTATGACCAG GGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAACAA AGGGAAGCGAACCTGTGAGGGGAAGCAAAT CTCAAAAATAACGTCTCAGTTCGGATTGTAG TCTGCAACTCGACTACATGAAGCTGGAATCG CTAGTAATCGCGAATCAGCATGTCGCGGTGA ATACGTTCCCGGGTCTTGTACACACCGCCCGT C
	ベイロネラ・トベツエンシス (Veillonella tobetsuensis)		>S11-19-357F AGCAACGCCGCGTGAGTGATGACGGCCTTCG GGTTGTAAAGCTCTGTTAATCGGGACGAAAG GCCTTCTTGCGAATAGTTAGAAGGATTGACG GTACCGGAATAGAAAGCCACGGCTAACTACG TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGGCA AGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGCG CGCGCAGGCGGATCGGTCAGTCTGTCTTAAA AGTTCGGGGCTTAACCCCGTGAGGGGATGGA AACTGCTGATCTAGAGTATCGGAGAGGAAAG TGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTA GATATTAGGAAGAACACCAGTGGCGAAGGC GACTTTCTGGACGAAAACTGACGCTGAGGCG CGAAAGCCAGGGGAGCGAACGGGATTAGAT ACCCCGGTAGTCCTGGCCGTAAACGATGGGT ACTAGGTGTAGGAGGTATCGACCCCTTCTGT GCCGGAGTTAACGCAATAAGTACCCCGCCTG GGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAAAG GAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGGA GTATGTGGTTTAATTCGACGCAACGCGAAGA ACCTTACCAGGTCTTGACATTGATGGACAGA ACTAGAGATAGTTCCTCTTCTTCGGAAGCCA GAAAACAGGTGGTGCACGGTTGTCGTCAGCT CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCA ACGAGCGCAACCCCTATCTTATGTTGCCAGC ACTTCGGGTGGGAACTCAT

【０２６２】

【表９５】

	ベイロネラ・パルブラ(Veillonella parvula)		>S14-201 コンティグ GAGTGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAAGCTC TGTTAATCGGGACGAAAGGCCTTCTTGCGAA TAGTGAGAAGGATTGACGGTACCGGAATAGA AAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGC GGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGA ATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGCAGGCGGAT AGGTCAGTCTGTCTTAAAAGTTCGGGGCTTA ACCCCGTGATGGGATGGAAACTGCCAATCTA GAGTATCGGAGAGGAAAGTGGAATTCCTAGT GTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAAGA ACACCAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGACGA AAACTGACGCTGAGGCGCGAAAGCCAGGGG AGCGAACGGGATTAGATACCCCGGTAGTCCT GGCCGTAAACGATGGGTACTAGGTGTAGGAG GTATCGACCCCTTCTGTGCCGGAGTTAACGC AATAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGACCGC AAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGC CCGCACAAGCGGTGGAGTATGTGGTTTAATT CGACGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTT GACATTGATGGACAGAACCAGAGATGGTTCC TCTTCTTCGGAAGCCAGAAAACAGGTGGTGC ACGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTT GGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTA TCTTATGTTGCCAGCACTTTGGGTGGGGACTC ATGAGAGACTGCCGCAGACAATGCGGAGGA AGGCGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCC TTATGACCTGGGCTACACACGTACTACAATG GGAGTTAATAGACGGAAGCGAGATCGCGAG ATGGAGCAAACCCGAGAAACACTCTCTCAGT TCGGATCGTAGGCTGCAACTCGCCTACGTGA AGTCGGAATCGCTAGTAATCGCAGGTCAGCA TACTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTAC ACACCGCCCGTCACACCACGAAAGTCGGAAG TGCCCAAAGCCGGTGGGGTAACCTTC

【０２６３】

【表９６】

	ベイロネラ・パルブラ(Veillonella parvula)		>S14-205 コンティグ GAGTGATGACGGCCTTCGGGTTGTAAAGCTC TGTTAATCGGGACGAAAGGCCTTCTTGCGAA TAGTGAGAAGGATTGACGGTACCGGAATAGA AAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGC GGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGTCCGGA ATTATTGGGCGTAAAGCGCGCGCAGGCGGAT AGGTCAGTCTGTCTTAAAAGTTCGGGGCTTA ACCCCGTGATGGGATGGAAACTGCCAATCTA GAGTATCGGAGAGGAAAGTGGAATTCCTAGT GTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAAGA ACACCAGTGGCGAAGGCGACTTTCTGGACGA AAACTGACGCTGAGGCGCGAAAGCCAGGGG AGCGAACGGGATTAGATACCCCGGTAGTCCT GGCCGTAAACGATGGGTACTAGGTGTAGGAG GTATCGACCCCTTCTGTGCCGGAGTTAACGC AATAAGTACCCCGCCTGGGGAGTACGACCGC AAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGGC CCGCACAAGCGGTGGAGTATGTGGTTTAATT CGACGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTT GACATTGATGGACAGAACCAGAGATGGTTCC TCTTCTTCGGAAGCCAGAAAACAGGTGGTGC ACGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTT GGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTA TCTTATGTTGCCAGCACTTTGGGTGGGGACTC ATGAGAGACTGCCGCAGACAATGCGGAGGA AGGCGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCCC TTATGACCTGGGCTACACACGTACTACAATG GGAGTTAATAGACGGAAGCGAGATCGCGAG ATGGAGCAAACCCGAGAAACACTCTCTCAGT TCGGATCGTAGGCTGCAACTCGCCTACGTGA AGTCGGAATCGCTAGTAATCGCAGGTCAGCA TACTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTAC ACACCGCCCGTCACACCACGAAAGTCGGAAG TGCCCAAAGCCGGTG
	ベイロネラ・アティピカ(Veillonella atypica) 株 A	PTA-125709	
	ベイロネラ・アティピカ(Veillonella atypica) 株 B	PTA-125711	
	ベイロネラ・ディスパー(Veillonella dispar)		
	ベイロネラ・パルブラ(Veillonella parvula) 株 A	PTA-125691	
	ベイロネラ・パルブラ(Veillonella parvula) 株 B	PTA-125711	
	ベイロネラ・トベツエンシス (Veillonella tobetsuensis) 株 A	PTA-125708	
	ベイロネラ・トベツエンシス (Veillonella tobetsuensis) 株 B		

【０２６４】

【表９７】

	ラクトバチルス・サリバリウス (Lactobacillus salivarius) 株 A		ATGGAGCAACGCCGCGTGAGTGAAGAAGGTC TTCGGATCGTAAAACTCTGTTGTTAGAGAAG AACACGAGTGAGAGTAACTGTTCATTCGATG ACGGTATCTAACCAGCAAGTCACGGCTAACT ACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTG GCAAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTAAA GGGAACGCAGGCGGTCTTTTAAGTCTGATGT GAAAGCCTTCGGCTTAACCGGAGTAGTGCAT TGGAAACTGGAAGACTTGAGTGCAGAAGAG GAGAGTGGAACTCCATGTGTAGCGGTGAAAT GCGTAGATATATGGAAGAACACCAGTGGCGA AAGCGGCTCTCTGGTCTGTAACTGACGCTGA GGTTCGAAAGCGTGGGTAGCAAACAGGATTA GATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATG AATGCTAGGTGTTGGAGGGTTTCCGCCCTTCA GTGCCGCAGCTAACGCAATAAGCATTCCGCC TGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTCAA AGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTG GAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAA GAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTTTGACCA CCTAAGAGATTAGGCTTTCCCTTCGGGGACA AAGTGACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGC TCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGC AACGAGCGCAACCCTTGTTGTCAGTTGCCAG CATTAAGTTGGGCACTCTGGCGAGACTGCCG GTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGACGACG TCAAGTCATCATGCCCCTTATGACCTGGGCTA CACACGTGCTACAATGGACGGTACAACGAGT CGCGAGACCGCGAGGTTTAGCTAATCTCTTA AAGCCGTTCTCAGTTCGGATTGTAGGCTGCA ACTCGCCTACATGAAGTCGGAATCGCTAGTA ATCGCGAATCAGCATGTCGCGGTGAATACGT TCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACAC CATGAGAGTTTGTAACACCCAAAGCCGGTGG GGTAACCGCAAGGAGCCAGCCG

【０２６５】

【表９８】

	アガトバキュラム(Agathobaculum) 株A		CCGCGTGATTGAAGAAGGCCTNTCGGGTTGT AAAGATCTTTAATTCGGGACGAAAAATGACG GTACCGAAAGAATAAGCTCCGGCTAACTACG TGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGAGCA AGCGTTATCCGGATTTACTGGGTGTAAAGGG CGCGCAGGCGGGCTGGCAAGTTGGAAGTGAA ATCTAGGGGCTTAACCCCTAAACTGCTTTCAA AACTGCTGGTCTTGAGTGATGGAGAGGCAGG CGGAATTCCGTGTGTAGCGGTGAAATGCGTA GATATACGGAGGAACACCAGTGGCGAAGGC GGCCTGCTGGACATTAACTGACGCTGAGGCG CGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT ACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGATGGAT ACTAGGTGTGGGAGGTATTGACCCCTTCCGT GCCGCAGTTAACACAATAAGTATCCCACCTG GGGAGTACGGCCGCAAGGTTGAAACTCAAAG GAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCAGTGGA GTATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGA ACCTTACCAGGCCTTGACATCCCGATGACCG GTCTAGAGATAGACCTTCTCTTCGGAGCATC GGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCT CGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGCA ACGAGCGCAACCCTTACGGTTAGTTGATACG CAAGATCACTCTAGCCGGACTGCCGTTGACA AAACGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAAT CATCATGCCCCTTATGGCCTGGGCTACACAC GTACTACAATGGCAGTCATACAGAGGGAAGC AAAGCTGTGAGGCGGAGCAAATCCCTAAAAG CTGTCCCAGTTCAGATTGCAGGCTGCAACCC GCCTGCATGAAGTCGGAATTGCTAGTAATCG CGGATCAGCATGCCGCGGTGAATACGTTCCC GGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACACCATG AGAGCCGTCAATACCCGAAGTCCGTAGCCTA ACCGCAAG

【０２６６】

【表９９】

	パラクロストリジウム・ベンゾエリチカム(Paraclostridium benzoelyticum)株 A		GAATTACTGGGCGTAAAGGGTGCGTAGGTGG TTTTTTAAGTCAGAAGTGAAAGGCTACGGCT CAACCGTAGTAAGCTTTTGAAACTAGAGAAC TTGAGTGCAGGAGAGGAGAGTAGAATTCCTA GTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTAGGAG GAATACCAGTAGCGAAGGCGGCTCTCTGGAC TGTAACTGACACTGAGGCACGAAAGCGTGGG GAGCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCC ACGCCGTAAACGATGAGTACTAGGTGTCGGG GGTTACCCCCCTCGGTGCCGCAGCTAACGCA TTAAGTACTCCGCCTGGGAAGTACGCTCGCA AGAGTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGAC CCGCACAAGTAGCGGAGCATGTGGTTTAATT CGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCTAAGCTT GACATCCCACTGACCTCTCCCTAATCGGAGA TTTCCCTTCGGGGACAGTGGTGACAGGTGGT GCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGAT GTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCC TTGCCTTTAGTTGCCAGCATTAAGTTGGGCAC TCTAGAGGGACTGCCGAGGATAACTCGGAGG AAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGCCC CTTATGCTTAGGGCTACACACGTGCTACAAT GGGTGGTACAGAGGGTTGCCAAGCCGCGAGG TGGAGCTAATCCCTTAAAGCCATTCTCAGTTC GGATTGTAGGCTGAAACTCGCCTACATGAAG CTGGAGTTACTAGTAATCGCAGATCAGAATG CTGCGGTGAATGCGTTCCCGGGTCTTGTACAC ACCGCCCGTCACACCATGGAAGTTGGGGGCG CCCGAAGCCGGTTAGCTAACCTTTTAGGAAG CGGCCGT

【０２６７】

【表１００】

	ツリシバクター・サングイニス (Turicibacter sanguinis) 株 A		ATGGCTAGAGTGTGACGGTACCTTATGAGAA AGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCG GTAATACGTAGGTGGCGAGCGTTATCCGGAA TTATTGGGCGTAAAGAGCGCGCAGGTGGTTG ATTAAGTCTGATGTGAAAGCCCACGGCTTAA CCGTGGAGGGTCATTGGAAACTGGTCAACTT GAGTGCAGAAGAGGGAAGTGGAATTCCATGT GTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATATGGAGGA ACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTCCTGGTCTG TAACTGACACTGAGGCGCGAAAGCGTGGGGA GCAAACAGGATTAGATACCCTGGTAGTCCAC GCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGTTGGGGG TCGAACCTCAGTGCTGAAGTTAACGCATTAA GCACTCCGCCTGGGGAGTACGGTCGCAAGAC TGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCA CAAGCGGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAG CAACGCGAAGAACCTTACCAGGTCTTGACAT ACCAGTGACCGTCCTAGAGATAGGATTTTCC CT TCGGGGACAATGGATACAGGTGGTGCATGGT TGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTT AAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTGTCGTT AGTTGCCAGCATTCAGTTGGGGACTCTAACG AGACTGCCAGTGACAAACTGGAGGAAGGTG GGGATGACGTCAAATCATCATGCCCCTTATG ACCTGGGCTACACACGTGCTACAATGGTTGG TACAAAGAGAAGCGAAGCGGTGACGTGGAG CAAACCTCATAAAGCCAATCTCAGTTCGGAT TGTAGGCTGCAACTCGCCTACATGAAGTTGG AATCGCTAGTAATCGCGAATCAGCATGTCGC GGTGAATACGTT
	バークホルデリア・シュードマレイ (Burkholderia pseudomallei)		
	クレブシエラ・カジニューモニアエ亜種シミリニューモニアエ(Klebsiella quasipneumoniae subsp. Similipneumoniae)		
	クレブシエラ・オキシトカ(Klebsiella oxytoca) 株 A		

【０２６８】

【表１０１】

	メガスフェラ種 (Megasphaera Sp.) 株 A	PTA-126770	TATCAATTCGAGTGGCAAACGGGTGAGTAAC GCGTAAGCAACCTGCCCTTCAGATGGGGACA ACAGCTGGAAACGGCTGCTAATACCGAATAC GTTCTTTCCGCCGCATGACGGGATGAAGAAA GGGAGGCCTTCGGGCTTTCGCTGGAGGAGGG GCTTGCGTCTGATTAGCTAGTTGGAGGGGTA ACGGCCCACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGG TCTGAGAGGATGAACGGCCACATTGGGACTG AGACACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGC AGTGGGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTC TGACGGAGCAACGCCGCGTGAACGATGACGG CCTTCGGGTTGTAAAGTTCTGTTATATGGGAC GAACAGGATAGCGGTCAATACCCGTTATCCC TGACGGTACCGTAAGAGAAAGCCACGGCTAA CTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGG TGGCAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTA AAGGGCGCGCAGGCGGCATCGCAAGTCGGTC TTAAAAGTGCGGGGCTTAACCCCGTGAGGGG ACCGAAACTGTGAAGCTCGAGTGTCGGAGAG GAAAGCGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAAT GCGTAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGA AAGCGGCTTTCTGGACGACAACTGACGCTGA GGCGCGAAAGCCAGGGGAGCAAACGGGATT AGATACCCCGGTAGTCCTGGCCGTAAACGAT GGATACTAGGTGTAGGAGGTATCGACTCCTT CTGTGCCGGAGTTAACGCAATAAGTATCCCG CCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTGAAACTC AAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGG TGGAGTATGTGGTTTAATTCGACGCAACGCG AAGAACCTTACCAAGCCTTGACATTGATTGC TACGGAAAGAGATTTCCGGTTCTTCTTCGGA AGACAAGAAAACAGGTGGTGCACGGCTGTCG TCAGCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTC CCGCAACGAGCGCAACCCCTATCTTCTGTTGC CAGCACTAAGGGTGGGGACTCAGAAGAGACT GCCGCAGACAATGCGGAGGAAGGCGGGGAT GACGTCAAGTCATCATGCCCCTTATGGCTTGG GCTACACACGTACTACAATGGCTCTTAATAG AGGGAAGCGAAGGAGCGATCCGGAGCAAAC CCCAAAAACAGAGTCCCAGTTCGGATTGCAG GCTGCAACTCGCCTGCATGAAGCAGGAATCG CTAGTAATCGCAGGTCAGCATACTGCGGTGA ATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGT CACACCACGAAAGTCATTCACACCCGAAGCC GGTGAGGCAACCGCAAGGAACCAGCCGTCG AAGGTGGGGGCGATGATTGGGGTGAAGTCGT AACAAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTG GATCACCTCCTTT

【０２６９】

【表１０２】

	メガスフェラ種 (Megasphaera Sp.) 株 B		ATGGAGAGTTTGATCCTGGCTCAGGACGAAC GCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTCGA ACGAGAAGAGATGAGAAGCTTGCTTCTTATC AATTCGAGTGGCAAACGGGTGAGTAACGCGT AAGCAACCTGCCCTTCAGATGGGGACAACAG CTGGAAACGGCTGCTAATACCGAATACGTTC TTTCCGCCGCATGACGGGATGAAGAAAGGGA GGCCTTCGGGCTTTCGCTGGAGGAGGGGCTT GCGTCTGATTAGCTAGTTGGAGGGGTAACGG CCCACCAAGGCGACGATCAGTAGCCGGTCTG AGAGGATGAACGGCCACATTGGGACTGAGAC ACGGCCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTG GGGAATCTTCCGCAATGGACGAAAGTCTGAC GGAGCAACGCCGCGTGAACGATGACGGCCTT CGGGTTGTAAAGTTCTGTTATATGGGACGAA CAGGATAGCGGTCAATACCCGTTATCCCTGA CGGTACCGTAAGAGAAAGCCACGGCTAACTA CGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGTGG CAAGCGTTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAG GGCGCGCAGGCGGCATCGCAAGTCGGTCTTA AAAGTGCGGGGCTTAACCCCGTGAGGGGACC GAAACTGTGAAGCTCGAGTGTCGGAGAGGAA AGCGGAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCG TAGATATTAGGAGGAACACCAGTGGCGAAAG CGGCTTTCTGGACGACAACTGACGCTGAGGC GCGAAAGCCAGGGGAGCAAACGGGATTAGA TACCCCGGTAGTCCTGGCCGTAAACGATGGA TACTAGGTGTAGGAGGTATCGACTCCTTCTGT GCCGGAGTTAACGCAATAAGTATCCCGCCTG GGGAGTACGGCCGCAAGGCTGAAACTCAAA GGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGGTGG AGTATGTGGTTTAATTCGACGCAACGCGAAG AACCTTACCAAGCCTTGACATTGATTGCTACG GAAAGAGATTTCCGGTTCTTCTTCGGAAGAC AAGAAAACAGGTGGTGCACGGCTGTCGTCAG CTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCCGC AACGAGCGCAACCCCTATCTTCTGTTGCCAG CACTAAGGGTGGGGACTCAGAAGAGACTGCC GCAGACAATGCGGAGGAAGGCGGGGATGAC GTCAAGTCATCATGCCCCTTATGGCTTGGGCT ACACACGTACTACAATGGCTCTTAATAGAGG GAAGCGAAGGAGCGATCCGGAGCAAACCCC AAAAACAGAGTCCCAGTTCGGATTGCAGGCT GCAACTCGCCTGCATGAAGCAGGAATCGCTA GTAATCGCAGGTCAGCATACTGCGGTGAATA CGTTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCAC ACCACGAAAGTCATTCACACCCGAAGCCGGT GAGGCAACCGCAAGGAACCAGCCGTCGAAG GTGGGGGCGATGATTGGGGTGAAGTCGTAAC AAGGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGAT CACCTCCTTT

【０２７０】

【表１０３】

	セレノモナス・フェリックス (Selenomonas felix)		GTTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACG ATCAGTAGCCGGTCTGAGAGGATGAACGGCC ACATTGGGACTGAGACACGGCCCAGACTCCT ACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATCTTCCGCAA TGGGCGCAAGCCTGACGGAGCAACGCCGCGT GAGTGAAGAAGGTCTTCGGATCGTAAAGCTC TGTTGACGGGGACGAACGTGCGGAGTGCGAA TAGCGCTTTGTAATGACGGTACCTGTCGAGG AAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGC GGTAATACGTAGGTGGCGAGCGTTGTCCGGA ATCATTGGGCGTAAAGGGAGCGCAGGCGGGC CGGTAAGTCTTACTTAAAAGTGCGGGGCTCA ACCCCGTGATGGGAGAGAAACTATCGGTCTT GAGTACAGGAGAGGAAAGCGGAATTCCCAG TGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTGGGAAG AACACCAGTGGCGAAGGCGGCTTTCTGGACT GCAACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCCAGGGG AGCGAACGGGATTAGATACCCCGGTAGTCCT GGCCGTAAACGATGGATACTAGGTGTGGGAG GTATCGACCCCTACCGTGCCGGAGTTAACGC AATAAGTATCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGC AAGGCTGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGA CCCGCACAAGCGGTGGAGTATGTGGTTTAAT TCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAGGCCT TGACATTGACTGAAAGCACTAGAGATAGTGC CCTCTCTTCGGAGACAGGAAAACAGGTGGTG CATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAGATGT TGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCT GTTCTTTGTTGCCATCAGGTAAAGCTGGGCAC TCAAAGGAGACTGCCGCGGAGAACGCGGAG GAAGGCGGGGATGACGTCAAGTCATCATGCC CCTTATGGCCTGGGCTACACACGTACTACAA TGGAACGGACAGAGAGCAGCGAACCCGCGA GGGCAAGCGAACCTCAAAAACCGTTTCCCAG TTCGGATTGCAGGCTGCAACCCGCCTGCATG AAGTCGGAATCGCTAGTAATCGCAGGTCAGC ATACTGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGTA CACACCGCCCGTCACACCACGGAAGTCATTC ACACCCGAAGCCGGCGCAGCCGTCTAAGGTG GGGAAGGTGACTGGGGTGAAGTCGTAACAA GGTAGCCGTATCGGAAGGTGCGGCTGGATCA CCTCCTTT

【０２７１】

【表１０４】

	エンテロコッカス・ガリナルム (Enterococcus gallinarum)株 A		CTGACCGAGCACGCCGCGTGAGTGAAGAAGG TTTTCGGATCGTAAAACTCTGTTGTTAGAGAA GAACAAGGATGAGAGTAAAACGTTCATCCCT TGACGGTATCTAACCAGAAAGCCACGGCTAA CTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGG TGGCAAGCGTTGTCCGGATTTATTGGGCGTA AAGCGAGCGCAGGCGGTTTCTTAAGTCTGAT GTGAAAGCCCCCGGCTCAACCGGGGAGGGTC ATTGGAAACTGGGAGACTTGAGTGCAGAAGA GGAGAGTGGAATTCCATGTGTAGCGGTGAAA TGCGTAGATATATGGAGGAACACCAGTGGCG AAGGCGGCTCTCTGGTCTGTAACTGACGCTG AGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGAT TAGATACCCTGGTAGTCCACGCCGTAAACGA TGAGTGCTAAGTGTTGGAGGGTTTCCGCCCTT CAGTGCTGCAGCAAACGCATTAAGCACTCCG CCTGGGGAGTACGACCGCAAGGTTGAAACTC AAAGGAATTGACGGGGGCCCGCACAAGCGG TGGAGCATGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCG AAGAACCTTACCAGGTCTTGACATCCTTTGAC CACTCTAGAGATAGAGCTTCCCCTTCGGGGG CAAAGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCA GCTCGTGTCGTGAGATGTTGGGTTAAGTCCC GCAACGAGCGCAACCCTTATTGTTAGTTGCC ATCATTTAGTTGGGCACTCTAGCGAGACTGC CGGTGACAAACCGGAGGAAGGTGGGGATGA CGTCAAATCATCATGCCCCTTATGACCTGGGC TACACACGTGCTACAATGGGAAGTACAACGA GTTGCGAAGTCGCGAGGCTAAGCTAATCTCT TAAAGCTTCTCTCAGTTCGGATTGTAGGCTGC AACTCGCCTACATGAAGCCGGAATCGCTAGT AATCGCGGATCAGCACGCCGCGGTGAATACG TTCCCGGGCCTTGTACACACCGCCCGTCACAC CACGAGAGTTTGTAACACCCGAAGTCGGTGA GGTAACCTTT

【０２７２】

【表１０５】

	エンテロコッカス・ガリナルム (Enterococcus gallinarum) 株 B		CGCGTGAGTGAAGAAGGTTTTCGGATCGTAA AACTCTGTTGTTAGAGAAGAACAAGGATGAG AGTAGAACGTTCATCCCTTGACGGTATCTAA CCAGAAAGCCACGGCTAACTACGTGCCAGCA GCCGCGGTAATACGTAGGTGGCAAGCGTTGT CCGGATTTATTGGGCGTAAAGCGAGCGCAGG CGGTTTCTTAAGTCTGATGTGAAAGCCCCCG GCTCAACCGGGGAGGGTCATTGGAAACTGGG AGACTTGAGTGCAGAAGAGGAGAGTGGAATT CCATGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATAT GGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGCTCTCT GGTCTGTAACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCG TGGGGAGCGAACAGGATTAGATACCCTGGTA GTCCACGCCGTAAACGATGAGTGCTAAGTGT TGGAGGGTTTCCGCCCTTCAGTGCTGCAGCA AACGCATTAAGCACTCCGCCTGGGGAGTACG ACCGCAAGGTTGAAACTCAAAGGAATTGACG GGGGCCCGCACAAGCGGTGGAGCATGTGGTT TAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAG GTCTTGACATCCTTTGACCACTCTAGAGATAG AGCTTCCCCTTCGGGGGCAAAGTGACAGGTG GTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTCGTGAG ATGTTGGGTTAAGTCCCGCAACGAGCGCAAC CCTTATTGTTAGTTGCCATCATTTAGTTGGGC ACTCTAGCGAGACTGCCGGTGACAAACCGGA GGAAGGTGGGGATGACGTCAAATCATCATGC CCCTTATGACCTGGGCTACACACGTGCTACA ATGGGAAGTACAACGAGTTGCGAAGTCGCGA GGCTAAGCTAATCTCTTAAAGCTTCTCTCAGT TCGGATTGTAGGCTGCAACTCGCCTACATGA AGCCGGAATCGCTAGTAATCGCGGATCAGCA CGCCGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTA CACACCGCCCGTCACACCACGAGAGTTTGTA ACACCCGAAGTCGGTGAGGTAACCTTTTNGG AGCCAGCCGC

【０２７３】

【表１０６】

フォルニエレラ・マシリエンシス (Fournierella massiliensis)	PTA-126694		フォルニエレラ・マシリエンシス(Fournierella massiliensis)
ハリーフリンチア・アセチスポラ (Harryflintia acetispora)	PTA-126696		ハリーフリンチア・アセチスポラ(Harryflintia acetispora)

【０２７４】

いくつかの実施形態では、下記の細菌の１つ又は複数に由来するｍＥＶ：

〇アッカーマンシア（Ａｋｋｅｒｍａｎｓｉａ）、クリステンセネラ（Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎｅｌｌａ）、ブラウティア（Ｂｌａｕｔｉａ）、エンテロコッカス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ）、ユーバクテリウム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ロゼブリア（Ｒｏｓ

ｅｂｕｒｉａ）、バクテロイデス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）、パラバクテロイデス（Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）、又はエリシペラトクロストリジウム（Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ）

〇ブラウティア・ヒドロゲノトロフィカ（Ｂｌａｕｔｉａ　ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｔｒｏｐｈｉｃａ）、ブラウティア・ステルコリス（Ｂｌａｕｔｉａ　ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ）、ブラウティア・ウェキシレラエ（Ｂｌａｕｔｉａ　ｗｅｘｌｅｒａｅ）、ユーバクテリウム・フェシウム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｆａｅｃｉｕｍ）、ユーバクテリウム・コントルタム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｃｏｎｔｏｒｔｕｍ）、ユーバクテリウム・レクターレ（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｒｅｃｔａｌｅ）、エンテロコッカス・フェカーリス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃａｌｉｓ）、エンテロコッカス・デューランス（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｄｕｒａｎｓ）、エンテロコッカス・ビロルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｖｉｌｌｏｒｕｍ）、エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）；ビフィドバクテリウム・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌａｃｔｉｓ）、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｉｆｉｄｕｍ）、ビフィドバクテリウム・ロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｏｎｇｕｍ）、ビフィドバクテリウム・アニマリス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｎｉｍａｌｉｓ）、又はビフィドバクテリウム・ブレーベ（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｒｅｖｅ）

〇ＢＣＧ、パラバクテロイデス（Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ）、ブラウティア（Ｂｌａｕｔｉａ）、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）、ラクトバチルス・サリバリウス（Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ　ｓａｌｉｖａｒｉｕｓ）、アガトバキュラム（Ａｇａｔｈｏｂａｃｕｌｕｍ）、ルミノコッカス・グナバス（Ｒｕｍｉｎｏｃｏｃｃｕｓ　ｇｎａｖｕｓ）、パラクロストリジウム・ベンゾエリチカム（Ｐａｒａｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｅｎｚｏｅｌｙｔｉｃｕｍ）、ツリシバクター・サングイニス（Ｔｕｒｉｃｉｂａｃｔｅｒ　ｓａｎｇｕｉｎｉｓ）、バークホルデリア（Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ）、クレブシエラ・クアシニューモニアエ亜種シミルニューモニアエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｑｕａｓｉｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ　ｓｓｐ　ｓｉｍｉｌｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、クレブシエラ・オキシトカ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｏｘｙｔｏｃａ）、チゼレラ・ネキシリス（Ｔｙｚｚｅｒｅｌａ　ｎｅｘｉｌｉｓ）、又はナイセリア（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）

〇ブラウティア・ヒドロゲノトロフィカ（Ｂｌａｕｔｉａ　ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｔｒｏｐｈｉｃａ）

〇ブラウティア・ステルコリス（Ｂｌａｕｔｉａ　ｓｔｅｒｃｏｒｉｓ）

〇ブラウティア・ウェキシレラエ（Ｂｌａｕｔｉａ　ｗｅｘｌｅｒａｅ）

〇エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）

〇エンテロコッカス・フェシウム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｆａｅｃｉｕｍ）

〇ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｉｆｉｄｕｍ）

〇ビフィドバクテリウム・ブレーベ（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｒｅｖｅ）

〇ビフィドバクテリウム・ロンガム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｌｏｎｇｕｍ）

〇ロゼブリア・ホミニス（Ｒｏｓｅｂｕｒｉａ　ｈｏｍｉｎｉｓ）

〇バクテロイデス・シータイオタオミクロン（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｔｈｅｔａｉｏｔａｏｍｉｃｒｏｎ）

〇バクテロイデス・コプロコーラ（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｃｏｐｒｏｃｏｌａ）

〇エリシペラトクロストリジウム・ラモーザム（Ｅｒｙｓｉｐｅｌａｔｏｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｒａｍｏｓｕｍ）

〇メガスフェラ・マシリエンシス（Ｍｅｇａｓｐｈｅｒａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）をはじめとするメガスフェラ（Ｍｅｇａｓｐｈｅｒａ）

〇パラバクテロイデス・ジスタソニス（Ｐａｒａｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）

〇ユーバクテリウム・コントルタム（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｃｏｎｔｏｒｔｕｍ）

○ユーバクテリウム・ハリイ（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｈａｌｌｉｉ）
○インテスティモナス・ブチリシプロデュセンス（Ｉｎｔｅｓｔｉｍｏｎａｓ ｂｕｔｙｒｉｃｉｐｒｏｄｕｃｅｎｓ）
○ストレプトコッカス・アウストラリス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｓｔｒａｌｉｓ）
○ユーバクテリウム・エリゲンス（Ｅｕｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｅｌｉｇｅｎｓ）
○フィーカリバクテリウム・プラウスニッツィ（Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ）
○アナエロスティペス・カカエ（Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ ｃａｃｃａｅ）
○エリシペロトリクス（Ｅｒｙｓｉｐｅｌｏｔｒｉｃｈａｃｅａｅ）
○リケネラ（Ｒｉｋｅｎｅｌｌａｃｅａｅ）
○ラクトコッカス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）
○ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｃｒｅｍｏｒｉｓ）
○プレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）
○ビフィドバクテリウム・アニマリス・ラクティス（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｎｉｍａｌｉｓ ｌａｃｔｉｓ）
○ベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ ｐａｒｖｕｌａ）
である。

【０２７５】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｃｒｅｍｏｒｉｓ）細菌、例えば、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｃｒｅｍｏｒｉｓ）株Ａ（ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５３６８）のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％若しくは少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ラクトコッカス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ）細菌、例えば、ラクトコッカス・ラクティス・クレモリス（Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｃｒｅｍｏｒｉｓ）株Ａ（ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５３６８）に由来する。

【０２７６】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌、例えば、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）株Ｂ　５０３２９（ＮＲＲＬアクセッション番号Ｂ　５０３２９）のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％若しくは少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）細菌、例えば、プレボテラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ）株Ｂ　５０３２９（ＮＲＲＬアクセッション番号Ｂ　５０３２９）に由来する。

【０２７７】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌、例えば、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５０９７として寄託されたビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％若しくは少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌、例えば、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５０９７として寄託されたビフィドバクテリウム（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）細菌に由来する。

【０２７８】
いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌、例

えば、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５６９１として寄託されたベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌のヌクレオチド配列に対して少なくとも９０％若しくは少なくとも９９％ゲノムの、１６Ｓ及び／又はＣＲＩＳＰＲ配列同一性を含む株に由来する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌、例えば、ＡＴＣＣ表示番号ＰＴＡ－１２５６９１として寄託されたベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）細菌に由来する。

【０２７９】

改変ｍＥＶ

いくつかの態様では、本明細書で説明されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）は、治療用部分を含むように、連結されているように、及び／又は結合しているように改変されている。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、この治療用部分は癌特異的部分である。いくつかの実施形態では、この癌特異的部分は、癌細胞に対する結合特異性を有する（例えば、癌特異的抗原に対する結合特異性を有する）。いくつかの実施形態では、この癌特異的部分は抗体又はその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態では、この癌特異的部分はＴ細胞レセプター又はキメラ抗原レセプター（ＣＡＲ）を含む。いくつかの実施形態では、この癌特異的部分は、癌細胞の表面上で発現されるレセプター用のリガンド又はそのレセプター結合断片を含む。いくつかの実施形態では、この癌特異的部分は、下記の２つの部分を有する二部融合タンパク質である：細菌に結合している及び／又は連結されている第１の部分並びに（例えば、癌特異的抗原に対する結合特異性を有することにより）癌細胞に結合し得る第２の部分。いくつかの実施形態では、この第１の部分は、ＰＧＲＰ等の完全長ペプチドグリカン認識タンパク質又はその断片である。いくつかの実施形態では、この第１の部分は、（例えば、細菌抗原に対する結合特異性を有することにより）ｍＥＶに対する結合特異性を有する。いくつかの実施形態では、この第１及び／又は第２の部分は、抗体又はその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態では、この第１及び／又は第２の部分は、Ｔ細胞レセプター又はキメラ抗原レセプター（ＣＡＲ）を含む。いくつかの実施形態では、この第１及び／第２の部分は、癌細胞の表面上で発現されるレセプター用のリガンド又はそのレセプター結合断片を含む。特定の実施形態では、癌特異的部分とｍＥＶとの共投与（併用投与又は個別投与のいずれか）により、ｍＥＶの癌細胞への標的化が増加する。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されているｍＥＶは、磁性部分及び／又は常磁性部分（例えば磁気ビーズ）を含むように、連結されているように、及び／又は結合しているように改変されている。いくつかの実施形態では、この磁性部分及び／又は常磁性部分は、細菌に含まれており、及び／又は細菌に直接連結されている。いくつかの実施形態では、この磁性部分及び／又は常磁性部分は、ｍＥＶに結合するｍＥＶ結合部分に連結されており、及び／又はこのｍＥＶ結合部分の一部である。いくつかの実施形態では、このｍＥＶ結合部分は、ＰＧＲＰ等の完全長ペプチドグリカン認識タンパク質又はその断片である。いくつかの実施形態では、このｍＥＶ結合部分は、（例えば、細菌抗原に対する結合特異性を有することにより）ｍＥＶに対する結合特異性を有する。いくつかの実施形態では、このｍＥＶ結合部分は、抗体又はその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態では、このｍＥＶ結合部分は、Ｔ細胞レセプター又はキメラ抗原レセプター（ＣＡＲ）を含む。いくつかの実施形態では、このｍＥＶ結合部分は、癌細胞の表面上で発現されるレセプター用のリガンド又はそのレセプター結合断片を含む。特定の実施形態では、この磁性部分及び／又は常磁性部分とｍＥＶとの共投与（併用投与又は個別投与のいずれか）を使用して、ｍＥＶの、例えば癌細胞及び／又は対象において癌細胞が存在する部分への標的化を増加させ得る。

【０２８２】

分泌微生物細胞外小胞（ｓｍＥＶ）の産生

特定の態様では、本明細書で説明されているｓｍＥＶを、当技術分野で既知の任意の方

法を使用して調製し得る。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶをｓｍＥＶ精製工程なしで調製する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている細菌を、ｓｍＥＶを無傷のままにする方法を使用して死滅させ、結果として得られた、ｓｍＥＶを含む細菌成分を、本明細書で説明されている方法及び組成物で使用する。いくつかの実施形態では、この細菌を、抗生物質を使用して（例えば、本明細書で説明されている抗生物質を使用して）死滅させる。いくつかの実施形態では、この細菌を、ＵＶ照射を使用して死滅させる。いくつかの実施形態では、細菌は加熱により死滅させる。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のｓｍＥＶを、１つ又は複数の他の細菌成分から精製する。細菌からｓｍＥＶを精製する方法は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶを、Ｓ．Ｂｉｎ Ｐａｒｋ，ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ．６（３）：ｅ１７６２９（２０１１）又はＧ．Ｎｏｒｈｅｉｍ，ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ．１０（９）：ｅ０１３４３５３（２０１５）又はＪｅｐｐｅｓｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ １７７：４２８（２０１９）（これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）で説明されている方法を用いて細菌培養物から調製する。いくつかの実施形態では、細菌を高い光学密度まで培養し、次いで（例えば、４℃、１０，０００×ｇで３０分、４℃、１５，５００×ｇで１５分）遠心分離して細菌をペレット化する。いくつかの実施形態では、次に培養上清をフィルタに通して、無傷の細菌細胞を排除する（例えば、０．２２μｍフィルタ）。いくつかの実施形態では、次に、上清をタンジェント流ろ過に付し、その間、上清を濃縮し、１００ｋＤａより小さい種を除去し、培地を一部、ＰＢＳと交換する。いくつかの実施形態では、ろ過した上清を（例えば、４℃、１００，０００～１５０，０００×ｇで１～３時間、４℃、２００，０００×ｇで１～３時間）遠心分離して、細菌ｓｍＥＶをペレット化する。いくつかの実施形態では、得られたｓｍＥＶペレットを（例えばＰＢＳ中に）再懸濁させ、再懸濁したｓｍＥＶをＯｐｔｉｐｒｅｐ（イオジキサノール）勾配又は勾配（例えば、３０～６０％不連続勾配、０～４５％不連続勾配）に適用し、続いて（例えば４℃、２００，０００×ｇで４～２０時間）遠心分離することにより、ｓｍＥＶをさらに精製する。ｓｍＥＶバンドを収集し、ＰＢＳで希釈し、（例えば４℃、１５０，０００×ｇで３時間、４℃、２００，０００×ｇで１時間）遠心分離して、ｓｍＥＶをペレット化することができる。精製したｓｍＥＶを、使用するまで、例えば－８０℃又は－２０℃で保存することができる。いくつかの実施形態では、このｓｍＥＶを、ＤＮアーゼ及び／又はプロテイナーゼＫによる処理によってさらに精製する。

【０２８５】

例えば、いくつかの実施形態では、細菌の培養物を４℃において２０～４０分にわたり１１，０００×ｇで遠心分離して、細菌をペレット化し得る。培養上清を０．２２μｍフィルタに通して、無傷の細菌細胞を排除し得る。次いで、ろ過した上清を、硫酸アンモニウム沈殿、超遠心分離、又はろ過が挙げられ得るが、これらに限定されない方法を使用して濃縮し得る。例えば、硫酸アンモニウム沈殿の場合、４℃で撹拌しつつ、ろ過した上清に１．５～３Ｍの硫酸アンモニウムを緩やかに添加し得る。８～４８時間にわたり４℃で沈殿物をインキュベートし得、次いで４℃において２０～４０分にわたり１１，０００×ｇで遠心分離し得る。得られたペレットは細菌のｓｍＥＶ及び他の残屑を含む。超遠心分離を使用して、ろ過した上清を４℃において１～１６時間にわたり１００，０００～２００，０００×ｇで遠心分離し得る。この遠心分離のペレットは細菌のｓｍＥＶ及び大きいタンパク質複合体などの他の残屑を含む。いくつかの実施形態では、ろ過技術を使用して（例えば、Ａｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａスピンフィルタの使用を通して、又は接線流ろ過により）、５０又は１００ｋＤａ超の分子量の種を保持するように上清をろ過し得る。

【０２８６】

代わりに、例えばバイオリアクタを交互接線流（ａｌｔｅｒｎａｔｉｎｇ ｔａｎｇｅ

ｎｔｉａｌ　ｆｌｏｗ）（ＡＴＦ）システム（例えば、ＲｅｐｌｉｇｅｎのＸＣｅｌｌ　ＡＴＦ）に接続することにより、増殖中において連続的に、又は増殖中の選択された時点で、細菌培養物からｓｍＥＶを得ることができる。このＡＴＦシステムは、バイオリアクタ中に無傷の細胞（０．２２ｕｍ超）を保持し、より小さい成分（例えば、ｓｍＥＶ、遊離タンパク質）がフィルタを通って集められることを可能にする。例えば、このシステムは、次いで０．２２ｕｍ未満のろ液が１００ｋＤａの第２のフィルタを通過するように構成され得、０．２２ｕｍと１００ｋＤａとの間のｓｍＥＶ等の種が集められて、１００ｋＤａと比べて小さい種がバイオリアクタにポンプで戻されることを可能にする。代わりに、このシステムは、培養物の増殖中にバイオリアクタ中の培地が補充されるのを及び／又は変更されるのを可能にするように構成され得る。この方法により集められたｓｍＥＶを、ろ過した上清に関して上記で説明したように、超遠心分離又はろ過によりさらに精製し得、及び／又は濃縮し得る。

【０２８７】

本明細書で提供される方法によって得られるｓｍＥＶは、限定されるものではないが、スクロース勾配又はＯｐｔｉｐｒｅｐ勾配の使用を含み得る方法を用いて、サイズ排除カラムクロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー及び勾配超遠心分離によってさらに精製することができる。簡単に述べると、スクロース勾配法を用いて、硫酸アンモニウム沈殿又は超遠心分離が使用されてろ過された上清が濃縮されたら、ペレットを６０％スクロース、３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０に再懸濁される。ろ過を使用してろ過した上清を濃縮する場合、濃縮液が、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａカラムを用いて、６０％スクロース、３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０にバッファー交換される。サンプルは、３５～６０％の不連続スクロース勾配に適用され、４℃で３～２４時間、２００，０００×ｇで遠心分離される。簡単に述べると、Ｏｐｔｉｐｒｅｐ勾配法を用いて、硫酸アンモニウム沈殿又は超遠心分離の使用により、ろ過された上清が濃縮されたら、ペレットがＰＢＳに再懸濁され、３つの容積の６０％Ｏｐｔｉｐｒｅｐがサンプルに添加される。いくつかの実施形態では、ろ過を用いてろ過された上清が濃縮されたら、濃縮物が、６０％Ｏｐｔｉｐｒｅｐを用いて３５％Ｏｐｔｉｐｒｅｐの最終濃度まで希釈される。サンプルは、０～４５％の不連続Ｏｐｔｉｐｒｅｐ勾配に適用され、４℃で３～２４時間、例えば４℃で４～２４時間、２００，０００×ｇで遠心分離される。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶ調製物の無菌性及び単離を確認するために、ｓｍＥＶは、試験される細菌の日常的な培養に使用される寒天培地に連続希釈され、日常的な条件を用いてインキュベートされる。非無菌調製物は、無傷の細胞を排除するために０．２２ｕｍフィルタに通される。純度をさらに高めるために、単離されたｓｍＥＶを、ＤＮａｓｅ又はプロテイナーゼＫで処理することができる。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、インビボ注射に使用されるｓｍＥＶの調製のために、精製されたｓｍＥＶが、既に記載されたように処理される（Ｇ．Ｎｏｒｈｅｉｍ，ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　ＯＮＥ．１０（９）：ｅ０１３４３５３　（２０１５））。簡単に述べると、スクロース勾配遠心分離後、ｓｍＥＶを含むバンドが、３％スクロースを含む溶液又は当業者に公知のインビボ注射に適した他の溶液に５０μｇ／ｍＬの最終濃度に再懸濁される。この溶液は、アジュバント、例えば０～０．５％（ｗ／ｖ）の濃度の水酸化アルミニウムも含み得る。いくつかの実施形態では、インビボ注射に使用するｓｍＥＶの調製のために、ＰＢＳ中のｓｍＥＶを＜０．２２ｕｍまで滅菌ろ過する。

【０２９０】

特定の実施形態では、サンプルをさらなる試験に適合させるために（例えば、ＴＥＭイメージング又はインビトロアッセイの前にスクロースを除去するために）、サンプルは、ろ過（Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａカラム）、透析、又は超遠心分離（２００，０００×ｇ、３時間以上、４℃）、及び再懸濁を用いてＰＢＳ又は３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０

にバッファー交換される。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶ調製物の無菌性は、ｓｍＥＶの生成に使用される細菌の標準培養に使用される寒天培地上にｓｍＥＶの一部を播種し、標準条件を用いてインキュベートすることによって確認することができる。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、選択されたｓｍＥＶは、クロマトグラフィー及びｓｍＥＶ上の結合表面部分によって単離及び濃縮される。他の実施形態では、選択されたｓｍＥＶは、親和性試薬、化学染料、組換えタンパク質を使用する方法、又は当業者に公知の他の方法による蛍光細胞選別によって単離及び／又は濃縮される。

【０２９３】

例えば、Ｊｅｐｐｅｓｅｎ，ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　１７７：４２８（２０１９）に記載されている通りに、ｓｍＥＶを分析することができる。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶは、凍結乾燥される。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶは、γ線照射（例えば、１７．５又は２５ｋＧｙで）される。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶは、ＵＶ照射される。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶは、加熱不活性化（例えば、５０℃で２時間又は９０℃で２時間）される。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶは、酸処理される。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶは、酸素スパージ（例えば、０．１ｖｖｍで２時間）される。

【０３００】

増殖期は、細菌の量若しくは特性及び／又は細菌により産生されるｓｍＥＶに影響を及ぼし得る。例えば、本明細書に記載されるｓｍＥＶ調製方法において、例えば、対数増殖期の開始時に、対数期の途中で、及び／又は一旦定常期に達した後に、ｓｍＥＶを単離することができる。

【０３０１】

増殖環境（例えば、培養条件）は、細菌により産生されるｓｍＥＶの量に影響を与え得る。例えば、表４に記載するように、ｓｍＥＶの収率は、ｓｍＥＶ誘導因子により増加することができる。

【０３０２】

【表１０７】

表 4: smEV 産生を増加するための培養技術

smEV 誘導	smEV 誘導因子	作用対象
温度		
	熱 RT から 37℃までの温度変化 37 から 40℃までの温度変化	ストレス反応 感染症をシミュレート 熱性感染症
ROS		
	プルンバギン クメンヒドロペルオキシド 過酸化水素	酸化ストレス反応 酸化ストレス反応 酸化ストレス反応
抗生物質		
	シプロフロキサシン ゲンタマイシン ポリミキシン B D-シクロセリン	細菌 SOS 応答 タンパク質合成 外膜 細胞壁
オスモライト		
	NaCl	浸透ストレス
金属イオンストレス		
	鉄キレート化 EDTA 低ヘミン(Hemin)	鉄レベル 二価カチオンの除去 鉄レベル
培地添加物又は除去		
他のメカニズム	乳酸 アミノ酸枯渇 ヘキサデカン グルコース 重炭酸ナトリウム PQS ジアミン+ DFMO 高栄養素 低栄養素 酸素 システインなし バイオフィルム又は フロキュレーションの誘導 2 段階増殖 ファージ 尿素	増殖 ストレス ストレス 増殖 ToxT 誘導 小胞形成因子(細菌由来) 膜アンカー(ネガティウィクテス綱 (negativicutes)のみ) 増殖の増強 嫌気性細菌における酸素ストレス 嫌気性細菌における酸素ストレス

【０３０３】

本明細書に記載のｓｍＥＶ調製の方法において、本方法は、細菌の培養物からｓｍＥＶを単離する前に、任意選択で、ｓｍＥＶ誘導因子に細菌の培養物を暴露することを含み得る。対数増殖期の開始時に、対数期の途中で、及び／又は一旦定常期増殖に達した後に、ｓｍＥＶ誘導因子に細菌の培養物を暴露することができる。

【０３０４】

医薬組成物

特定の実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物（例えば、ｍＥＶ組成物（例えばｓｍＥＶ組成物））が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、

ｍＥＶ組成物は、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）及び／又は本明細書に記載のｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）と、薬学的に許容される担体との組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ｓｍＥＶ組成物は、ｓｍＥＶ及び／又は本明細書に記載のｓｍＥＶと、薬学的に許容される担体との組み合わせを含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、全細菌（例えば、生存細菌、死滅細菌、弱毒化細菌）を実質的に又は完全に含まないｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｍＥＶと全細菌（例えば、生存細菌、死滅細菌、弱毒化細菌）との両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、表１、表２、及び／若しくは表３に列挙された細菌の株又は種の内の１つ若しくは複数（例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０若しくはそれを超えるもの）に由来するｍＥＶを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、表１、表２、及び／若しくは表３に列挙された細菌の株又は種の内の１つに由来するｍＥＶを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥されたｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、γ線照射されたｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む。ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）は、ｍＥＶが単離（例えば、調製）された後に、γ線照射され得る。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、細菌サンプル中に存在するｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）及び／又は細菌の数を定量するために、電子顕微鏡（例えば、極薄凍結切片のＥＭ）を使用し、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）及び／又は細菌を視覚化して、これらの相対数を計数し得る。代わりに、ナノ粒子追跡分析（ＮＴＡ）、Ｃｏｕｌｔｅｒ計数若しくは動的光散乱（ＤＬＳ）又はこれらの技術の組み合わせを使用し得る。ＮＴＡ及びＣｏｕｌｔｅｒ計数器は、粒子を計数してそのサイズを示す。ＤＬＳにより粒子のサイズ分布が得られるが、濃度は得られない。細菌は１～２ｕｍ（ミクロン）の直径を有することが多い。全範囲は０．２～２０ｕｍである。Ｃｏｕｌｔｅｒ計数及びＮＴＡの結果を組み合わせて、所与のサンプル中の細菌及び／又はｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）の数を明らかにし得る。Ｃｏｕｌｔｅｒ計数により、直径が０．７～１０ｕｍである粒子の数が明らかになる。ほとんどの細菌及び／又はｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）サンプルの場合、Ｃｏｕｌｔｅｒ計数器単独で、サンプル中の細菌及び／又はｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の数が明らかになり得る。ＮＴＡのために、Ｎａｎｏｓｉｇｈｔ計器をＭａｌｖｅｒｎ　Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌから取得することができる。例えば、ＮＳ３００は、粒径範囲が１０～２０００ｎｍの懸濁状態の粒子を視覚化及び測定することができる。ＮＴＡにより、直径が５０～１０００ｎｍである粒子の数を計数することが可能になる。ＤＬＳにより、１ｎｍ～３ｕｍのおおよその範囲内での様々な直径の粒子の分布が明らかになる。

【０３０７】

ｍＥＶは、当技術分野で公知の分析方法（例えば、Ｊｅｐｐｅｓｅｎ，ｅｔ　ａｌ．Ｃｅｌｌ　１７７：４２８（２０１９））により特性決定することができる。

【０３０８】

いくつかの実施形態では、粒子数に基づいてｍＥＶを定量化し得る。例えば、ＮＴＡを用いて、ｍＥＶ調製物の総タンパク質含量を測定することができる。

【０３０９】

いくつかの実施形態では、タンパク質、脂質、又は炭水化物の量に基づいて、ｍＥＶを定量化し得る。例えば、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイを用いて、ｍＥＶの総タンパク質含量を測定することができる。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶは、供給源の細菌の１つ又は複数の他の細菌成分から単離される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、他の細菌成分をさらに含む。

【０３１１】

特定の実施形態では、供給源の細菌から得られるｍＥＶ調製物は、亜集団の物理的特性

（例えば、サイズ、密度、タンパク質含量、結合親和性）に基づいて亜集団に分画され得る。次に、１つ又は複数のｍＥＶ亜集団を本発明の医薬組成物に組み込むことができる。

【０３１２】

特定の態様では、本明細書には、疾患（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患又は代謝性疾患）の処置及び／又は予防に有用なｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物、さらにこうしたｍＥＶを製造及び／又は同定する方法並びにこうした医薬組成物を使用する（例えば、単独で若しくは別の治療薬との組み合わせにおいて、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患又は代謝性疾患の処置のために）方法が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）と、全細菌（例えば、生存細菌、死滅細菌、弱毒化細菌）の両方を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、細菌の非存在下で、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、表１、表２、及び／若しくは表３に列挙された細菌の株又は種の内の１つ若しくは複数に由来するｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）並びに／又は細菌を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、表１、表２、及び／若しくは表３に列挙された細菌の株又は種の内の１つに由来するｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）並びに／又は細菌を含む。

【０３１３】

特定の態様では、対象（例えば、ヒト対象）への投与のための医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単回投与単位又は複数回投与形式であり得る最終製品を製造するために、追加の活性物質及び／又は不活性物質と組み合わされている。いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、免疫アジュバント（例えば、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、又はＮＯＤアゴニスト）等のアジュバントと組み合わされている。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１つの炭水化物を含む。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１つの脂質を含む。いくつかの実施形態では、この脂質は、下記から選択される少なくとも１つの脂肪酸を含む：ラウリン酸（１２：０）、ミリスチン酸（１４：０）、パルミチン酸（１６：０）、パルミトレイン酸（１６：１）、マルガリン酸（１７：０）、ヘプタデセン酸（１７：１）、ステアリン酸（１８：０）、オレイン酸（１８：１）、リノール酸（１８：２）、リノレン酸（１８：３）、オクタデカテトラエン酸（１８：４）、アラキジン酸（２０：０）、エイコセン酸（２０：１）、エイコサジエン酸（２０：２）、エイコサテトラエン酸（２０：４）、エイコサペンタエン酸（２０：５）（ＥＰＡ）、ドコサン酸（２２：０）、ドコセン酸（２２：１）、ドコサペンタエン酸（２２：５）、ドコサヘキサエン酸（２２：６）（ＤＨＡ）、及びテトラコサン酸（２４：０）。

【０３１６】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、少なくとも１つの補充ミネラル又はミネラル源を含む。ミネラルの例として、塩化物、ナトリウム、カルシウム、鉄、クロム、銅、ヨウ素、亜鉛、マグネシウム、マンガン、モリブデン、リン、カリウム、及びセレンが挙げられるが、これらに限定されない。上述したミネラルの内のいずれかの適切な形態として、可溶性のミネラル塩、わずかに可能性のミネラル塩、不溶性のミネラル塩、キレート化ミネラル、ミネラル複合体、非反応性ミネラル（例えばカルボニルミネラル）及び還元ミネラル並びにこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は少なくとも１つの補充ビタミンを含む。この少なくとも１つのビタミンは、脂溶性又は水溶性のビタミンであり得る。適切なビタミンとして、ビタミンＣ、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＢ１２、ビタミンＫ、リボフラビン、ナイアシン、ビタミンＤ、ビタミンＢ６、葉酸、ピリドキシン、チアミン、パントテン酸、及びビオチンが挙げられるが、これらに限定されない。上述の内のいずれかの適切な形態は、ビタミンの塩、ビタミンの誘導体、ビタミンと同一の又は類似の活性を有

する化合物、及びビタミンの代謝産物である。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は賦形剤を含む。適切な賦形剤の非限定的な例として、緩衝剤、保存料、安定剤、結合剤、圧縮剤、潤滑剤、分散増強剤、崩壊剤、香味料、甘味料、及び着色料が挙げられる。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、この賦形剤は緩衝剤である。適切な緩衝剤の非限定的な例として、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、及び重炭酸カルシウムが挙げられる。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、この賦形剤は保存料を含む。適切な保存料の非限定的な例として、抗酸化剤（例えば、α－トコフェロール及びアスコルビン酸塩）並びに抗菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール及びフェノール）が挙げられる。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は賦形剤として結合剤を含む。適切な結合剤の非限定的な例として、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、ポリビニルアルコール、Ｃ１２～Ｃ１８脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖、オリゴ糖、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は賦形剤として潤滑剤を含む。適切な潤滑剤の非限定的な例として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、硬化植物油、ステロテックス（ｓｔｅｒｏｔｅｘ）、ポリオキシエチレンモノステアレート、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、及び軽油が挙げられる。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は賦形剤として分散増強剤を含む。適切な分散剤の非限定的な例として、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製された木材セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、イソアモルファスケイ酸塩（ｉｓｏａｍｏｒｐｈｏｕｓ　ｓｉｌｉｃａｔｅ）、及び高ＨＬＢ乳化剤界面活性剤としての微結晶セルロースが挙げられる。

【０３２４】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は賦形剤として崩壊剤を含む。いくつかの実施形態では、この崩壊剤は非発泡性崩壊剤である。適切な非発泡性崩壊剤の非限定的な例として、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、これらのアルファ化デンプン及び加工デンプン、甘味料、粘土、例えば、ベントナイト、微結晶セルロース、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、ゴム、例えば、寒天、ガウア、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、及びトラガカントが挙げられる。いくつかの実施形態では、この崩壊剤は発泡性崩壊剤である。適切な発泡性崩壊剤の非限定的な例として、クエン酸と組み合わされた重炭酸ナトリウム、及び酒石酸と組み合わされた重炭酸ナトリウムが挙げられる。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は食品（例えば、食物又は飲料）であり、例えば、健康食品若しくは健康飲料、乳児用の食物若しくは飲料、妊婦、アスリート、高齢者若しくは他の特定の群のための食物若しくは飲料、機能性食品、飲料、特定の健康用途のための食物若しくは飲料、栄養補助食品、患者用の食物若しくは飲料、又は動物の飼料である。この食物及び飲料の具体例として下記が挙げられる：様々な飲料、例えば、ジュース、清涼飲料、茶飲料、飲料調製物、ゼリー飲料、及び機能性飲料；アルコール飲料、例えばビール；炭水化物含有食品、例えば、米食品、麺類、パン、及びパスタ；ペースト

製品、例えば、魚肉ハム、ソーセージ、シーフードのペースト製品；レトルトパウチ製品、例えば、カレー、濃厚なあんかけソースがかかった食品、及び中華スープ；スープ；乳製品、例えば、牛乳、乳飲料、アイスクリーム、チーズ、及びヨーグルト；発酵製品、例えば、発酵味噌、ヨーグルト、発酵飲料、及び漬物；豆製品；様々な菓子製品、例えば、ビスケット、クッキー及び同類のもの、キャンディ、チューインガム、グミ、冷たいデザート、例えば、ゼリー、クリームキャラメル、及びフローズンデザート；インスタント食品、例えば、インスタントスープ、及びインスタント大豆スープ；電子レンジで調理可能な食品（ｍｉｃｒｏｗａｖａｂｌｅ　ｆｏｏｄ）；並びに同類のもの。さらに、この例として、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤、ペースト剤、及びゼリー剤の形態で調製された健康食品及び健康飲料も挙げられる。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、ヒト等の動物用の食品である。ヒト以外の動物は特に限定されず、この組成物を、様々な家畜、家禽、ペット、実験動物、及び同類のものに使用し得る。動物の具体例として、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、カモ、ダチョウ、アヒル、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター、マウス、ラット、サル、及び同類のものが挙げられるが、動物はこれらに限定されない。

【０３２７】

剤形

ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物は、例えば、経口投与のための固体剤形として製剤化することができる。固体剤形は、１つ又は複数の賦形剤、例えば、薬学的に許容される賦形剤を含み得る。固体剤形のｍＥＶは、単離されたｍＥＶであり得る。任意選択で、固体剤形のｍＥＶは、凍結乾燥することができる。任意選択で、固体剤形のｍＥＶは、γ線照射される。固体剤形は、錠剤、ミニタブレット、カプセル、ピル若しくは粉末；又はこれらの剤形の組み合わせ（例えば、カプセル内に含まれるミニタブレット）を含み得る。

【０３２８】

固体剤形は、錠剤（例えば、＞４ｍｍ）を含み得る。

【０３２９】

固体剤形は、ミニタブレット（例えば、１～４ｍｍサイズのミニタブレット、例えば、２ｍｍミニタブレット又は３ｍｍミニタブレット）を含み得る。

【０３３０】

固体剤形は、カプセル、例えば、サイズ００、サイズ０、サイズ１、サイズ２、サイズ３、サイズ４、又はサイズ５カプセル；例えば、サイズ０カプセルを含み得る。

【０３３１】

固体剤形は、コーティングを含み得る。固体剤形は、単層コーティング、例えば、腸溶コーティング、例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔベースのコーティング、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ３０　Ｄ－５５、クエン酸トリエチル、及びタルクを含み得る。固体剤形は、２層のコーティングを含み得る。例えば、内側コーティングは、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ３０　Ｄ－５５、クエン酸トリエチル、タルク、無水クエン酸、及び水酸化ナトリウムを含み、外側コーティングは、例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ３０　Ｄ－５５、クエン酸トリエチル、及びタルクを含み得る。ＥＵＤＲＡＧＩＴは、多様なポリメタクリレートベースのコポリマーの商標である。これは、メタクリル酸及びメタクリル／アクリル酸エステル又はそれらの誘導体を基材とするアニオン、カチオン、及び中性コポリマーを含む。Ｅｕｄｒａｇｉｔは、９～＞１５０℃のガラス転移温度を有する無水ポリマーである。Ｅｕｄｒａｇｉｔは、非生分解性、非吸収性、及び非毒性である。アニオン性Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌは、ｐＨ＞６で溶解し、腸溶コーティングに使用されるのに対して、ｐＨ＞７で可溶性のＥｕｄｒａｇｉｔ　Ｓは、結腸ターゲティングのために使用される。第４級アンモニウム基を有するＥｕｄｒａｇｉｔ　ＲＬ及びＲＳは、非水溶性であるが、膨潤性／透過性ポリマーであり、これは、持続放出フィルムコーティング用途に好適である。ｐＨ≧５で不溶性のカチオンＥｕｄｒａｇｉｔ　Ｅは、唾液中の薬剤放出を防止することができ

る。
【０３３２】
固体剤形（例えば、カプセル）は、単層コーティング、例えば、ＨＰＭＣ（ヒドロキシルプロピルメチルセルロース）又はゼラチンなどの非腸溶コーティングを含み得る。
【０３３３】
ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物は、例えば、経口投与又は注射のための懸濁液として製剤化することができる。注射による投与は、静脈内（ＩＶ）、筋肉内（ＩＭ）、腫瘍内（ＩＴ）及び皮下（ＳＣ）投与を含む。懸濁液の場合、ｍＥＶは、緩衝剤、例えば、薬学的に許容される緩衝剤、例えば、食塩水又はＰＢＳ中に存在し得る。懸濁液は、１つ又は複数の賦形剤、例えば、薬学的に許容される賦形剤を含み得る。懸濁液は、例えば、スクロース又はグルコースを含み得る。懸濁液中のｍＥＶは、単離されたｍＥＶであり得る。任意選択で、懸濁液中のｍＥＶは、凍結乾燥することができる。任意選択で、懸濁液中のｍＥＶは、γ線照射することができる。
【０３３４】
用量
ヒト対象への経口投与の場合、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の用量は、例えば、約２×１０^{6}～約２×１０^{16}粒子であり得る。用量は、例えば、約１×１０^{7}～約１×１０^{15}、約１×１０^{8}～約１×１０^{14}、約１×１０^{9}～約１×１０^{13}、約１×１０^{10}～約１×１０^{14}、又は約１×１０^{8}～約１×１０^{12}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{6}、約２×１０^{7}、約２×１０^{8}、約２×１０^{9}、約１×１０^{10}、約２×１０^{10}、約２×１０^{11}、約２×１０^{12}、約２×１０^{13}、約２×１０^{14}、又は約１×１０^{15}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{14}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{12}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{10}粒子であり得る。用量は、例えば、約１×１０^{10}粒子であり得る。粒子数は、例えば、ＮＴＡにより決定することができる。
【０３３５】
ヒト対象への経口投与の場合、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の用量は、例えば、総タンパク質に基づくことができる。用量は、例えば、約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約２０ｍｇ～約８００ｍｇ、約５０ｍｇ～約７００ｍｇ、約７５ｍｇ～約６００ｍｇ、約１００ｍｇ～約５００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約７５０ｍｇ、又は約２００ｍｇ～約５００ｍｇの総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約１０ｍｇ、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、又は約７５０ｍｇの総タンパク質であり得る。総タンパク質は、例えば、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイにより決定することができる。
【０３３６】
ヒト対象への注射（例えば、静脈内投与）の場合、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の用量は、例えば、約１×１０^{6}～約１×１０^{16}粒子であり得る。用量は、例えば、約１×１０^{7}～約１×１０^{15}、約１×１０^{8}～約１×１０^{14}、約１×１０^{9}～約１×１０^{13}、約１×１０^{10}～約１×１０^{14}、又は約１×１０^{8}～約１×１０^{12}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{6}、約２×１０^{7}、約２×１０^{8}、約２×１０^{9}、約１×１０^{10}、約２×１０^{10}、約２×１０^{11}、約２×１０^{12}、約２×１０^{13}、約２×１０^{14}、又は約１×１０^{15}粒子であり得る。用量は、例えば、約１×１０^{15}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{14}粒子であり得る。用量は、例えば、約２×１０^{13}粒子であり得る。粒子数は、例えば、ＮＴＡにより決定することができる。
【０３３７】
注射による投与（例えば、静脈内投与）の場合、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の用量は、例えば、約５ｍｇ～約９００ｍｇの総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約２０ｍｇ～約８００ｍｇ、約５０ｍｇ～約７００ｍｇ、約７５ｍｇ～約６００ｍｇ、約１００ｍｇ～約５００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約７５０ｍｇ、又は約２００ｍｇ～約５００ｍｇの

総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約１０ｍｇ、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１５０ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、又は約７５０ｍｇの総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約７００ｍｇの総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約３５０ｍｇの総タンパク質であり得る。用量は、例えば、約１７５ｍｇの総タンパク質であり得る。総タンパク質は、例えば、Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイにより決定することができる。

【０３３８】

γ線照射

粉末（例えば、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の）は、周囲温度、１７．５ｋＧｙ放射線単位でγ線照射することができる。

【０３３９】

凍結バイオマス（例えば、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の）は、ドライアイスの存在下、２５ｋＧｙ放射線単位でγ線照射することができる。

【０３４０】

追加の治療薬

特定の態様では、本明細書で提供される方法は、単独又は追加の治療薬との組み合わせのいずれかでの、本明細書に記載の医薬組成物の対象への投与を含む。いくつかの実施形態では、この追加の治療薬は、免疫抑制剤、抗炎症薬、ステロイド、及び／又は癌治療薬である。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物は、追加の治療薬を投与する前（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３若しくは２４時間前、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０日前）に対象に投与する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物は、追加の治療薬を投与した後（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３若しくは２４時間後、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０日後）に対象に投与する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物及び追加の治療薬を、同時に又はほぼ同時に対象に投与する（例えば、互いに１時間以内に投与する）。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物を対象に投与する前（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３若しくは２４時間前、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０日前）に、この対象に抗生物質を投与する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物を対象に投与した後（例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３若しくは２４時間前、又は少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９若しくは３０日後）に、この対象に抗生物質を投与する。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物及び抗生物質を、同時に又はほぼ同時に対象に投与する（例えば、互いに１時間以内に投与する）。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、この追加の治療薬は癌治療薬である。いくつかの実施形態では、癌治療薬は化学療法薬である。そのような化学療法剤の例には、限定されるものではないが、アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロホスファミド；アルキルスルホン酸塩、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン（特に、ブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９、及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンγ１（ｃａｌｉｃｈｅａｍｉｃｉｎ ｇａｍｍａｌＩ）及びカリケアマイシンω１（ｃａｌｉｃｈｅａｍｉｃｉｎ ｏｍｅｇａｌ １）；ダイネマイシンＡを含むダイネマイシン；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート；エスペラマイシン；並びにネオカルジノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン（ａｕｔｈｒａｒｎｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシン及びアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ多糖複合体）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’、２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ、及びアンギジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラ

ビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル及びドキセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金配位錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、ＣＰＴ－１１）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ ２０００；ジフルオロメチルオミチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；カペシタビン；及び上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、又は誘導体が含まれる。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、癌治療薬は癌免疫療法剤である。免疫療法は、対象の免疫系を使用して癌を処置する処置法、例えば、チェックポイント阻害剤、癌ワクチン、サイトカイン、細胞療法、ＣＡＲ－Ｔ細胞、及び樹状細胞療法を指す。免疫療法の非限定的な例は、ニボルマブ（ＢＭＳ、抗ＰＤ－１）、ペンブロリズマブ（Ｍｅｒｃｋ、抗ＰＤ－１）、イピリムマブ（ＢＭＳ、抗ＣＴＬＡ－４）、ＭＥＤＩ４７３６（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ、抗ＰＤ－Ｌ１）、及びＭＰＤＬ３２８０Ａ（Ｒｏｃｈｅ、抗－ＰＤ－Ｌｌ）を含むチェックポイント阻害剤である。その他の免疫療法は、腫瘍ワクチン、例えば、ガーダシル、サーバリックス、ＢＣＧ、シプリューセル－Ｔ、Ｇｐｌ００：２０９－２１７、ＡＧＳ－００３、ＤＣＶａｘ－Ｌ、Ａｌｇｅｎｐａｎｔｕｃｅｌ－Ｌ、Ｔｅｒｇｅｎｐａｎｔｕｃｅｌ－Ｌ、ＴＧ４０１０、ＰｒｏｓｔＡｔａｋ、Ｐｒｏｓｔｖａｃ－Ｖ／Ｒ－ＴＲＩＣＯＭ、Ｒｉｎｄｏｐｅｐｉｍｕｌ、Ｅ７５酢酸ペプチド、ＩＭＡ９０１、ＰＯＬ－１０３Ａ、Ｂｅｌａｇｅｎｐｕｍａｔｕｃｅｌ－Ｌ、ＧＳＫ１５７２９３２Ａ、ＭＤＸ－１２７９、ＧＶ１００１、及びＴｅｃｅｍｏｔｉｄｅであり得る。免疫療法剤は、注射によって（例えば、静脈内、腫瘍内、皮下、又はリンパ節の中に）投与され得るが、経口、局所、又はエアロゾルによって投与され得る。免疫療法は、アジュバント、例えばサイトカインを含み得る。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。免疫チェックポイント阻害は、免疫応答を予防又は下方制御するために癌細胞が生成できるチェックポイントを広く阻害することを指す。免疫チェックポイントタンパク質の例には、限定されるものではないが、ＣＴＬＡ４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３、又はＶＩＳＴＡが含まれる。免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質に結合してそれを阻害する抗体又はその抗原結合断片であり得る。免疫チェックポイント阻害剤の例には、限定されるものではないが、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４、ＳＴＩ－Ａ１１１０、ＴＳＲ－０４２、ＲＧ－７４４６、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ－４７３６、ＭＳＢ－００１０７１８Ｃ（アベルマブ）、ＡＵＲ－０１２、及びＳＴＩ－Ａ１０１０が含まれる。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、１つ又は複数の追加の治療薬との組み合わせでの、本明細書で説明されている医薬組成物の投与を含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されている方法は、２つの免疫治療薬（例えば免疫チェックポイント阻害剤）の投与を含む。例えば、本明細書で提供される方法は、ＰＤ－１阻害剤（例えば、ペムロリズマブ若しくはリボルマブ若しくはピジリズマブ）又はＣＬＴＡ－４阻害剤（例えば、イピリムマブ）又はＰＤ－Ｌ１阻害剤（例えば、アベルマブ）と組み合わせた、本明細書に記載の医薬組成物の投与を含む。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、例えば癌関連抗原に結合する抗体又はその抗原結合断片である。癌関連抗原の例には、限定されるものではないが、アディポフィリン、ＡＩＭ－２、ＡＬＤＨ１Ａ１、α－アクチニン－４、α－フェトプロテイン（「ＡＦＰ

」）、ＡＲＴＣ１、Ｂ－ＲＡＦ、ＢＡＧＥ－１、ＢＣＬＸ（Ｌ）、ＢＣＲ－ＡＢＬ融合タンパク質ｂ３ａ２、β－カテニン、ＢＩＮＧ－４、ＣＡ－１２５、ＣＡＬＣＡ、癌胎児性抗原（「ＣＥＡ」）、ＣＡＳＰ－５、ＣＡＳＰ－８、ＣＤ２７４、ＣＤ４５、Ｃｄｃ２７、ＣＤＫ１２、ＣＤＫ４、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＥＡ、ＣＬＰＰ、ＣＯＡ－１、ＣＰＳＦ、ＣＳＮＫ１Ａ１、ＣＴＡＧ１、ＣＴＡＧ２、サイクリンＤ１、サイクリンＡｌ、ｄｅｋ－ｃａｎ融合タンパク質、ＤＫＫ１、ＥＦＴＵＤ２、伸長因子２、ＥＮＡＨ（ｈＭｅｎａ）、Ｅｐ－ＣＡＭ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、上皮腫瘍抗原（「ＥＴＡ」）、ＥＴＶ６－ＡＭＬ１融合タンパク質、ＥＺＨ２、ＦＧＦ５、ＦＬＴ３－ＩＴＤ、ＦＮ１、Ｇ２５０／ＭＮ／ＣＡＩＸ、ＧＡＧＥ－１、２、８、ＧＡＧＥ－３、４、５、６、７、ＧＡＳ７、グリピカン－３、ＧｎＴＶ、ｇｐｌ００／Ｐｍｅｌｌ７、ＧＰＮＭＢ、ＨＡＵＳ３、ヘプシン、ＨＥＲ－２／ｎｅｕ、ＨＥＲＶ－Ｋ－ＭＥＬ、ＨＬＡ－Ａ１１、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－ＤＯＢ、ｈｓｐ７０－２、ＩＤＯ１、ＩＧＦ２Ｂ３、ＩＬ１３Ｒａｌｐｈａ２、腸カルボキシルエステラーゼ、Ｋ－ｒａｓ、カリクレイン４、ＫＩＦ２０Ａ、ＫＫ－ＬＣ－１、ＫＫＬＣ１、ＫＭ－ＨＮ－１、ＣＣＤＣ１１０としても知られるＫＭＨＮ１、ＬＡＧＥ－１、ＬＤＬＲ－フコシルトランスフェラーゼＡＳ融合タンパク質、Ｌｅｎｇｓｉｎ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１２、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ｃ１、ＭＡＧＥ－Ｃ２、リンゴ酸酵素、マンマグロビン－Ａ、ＭＡＲＴ２、ＭＡＴＮ、ＭＣ１Ｒ、ＭＣＳＰ、ｍｄｍ－２、ＭＥ１、メラン－Ａ／ＭＡＲＴ－１、Ｍｅｌｏｅ、ミッドカイン、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－７、ＭＵＣ１、ＭＵＣ５ＡＣ、ムチン、ＭＵＭ－１、ＭＵＭ－２、ＭＵＭ－３、ミオシン、ミオシンクラスＩ、Ｎ－ｒａｗ、ＮＡ８８－Ａ、ｎｅｏ－ＰＡＰ、ＮＦＹＣ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－２、ＯＡ１、ＯＧＴ、ＯＳ－９、Ｐポリペプチド、ｐ５３、ＰＡＰ、ＰＡＸ５、ＰＢＦ、ｐｍｌ－ＲＡＲａｌｐｈａ融合タンパク質、多型上皮ムチン（「ＰＥＭ」）、ＰＰＰ１Ｒ３Ｂ、ＰＲＡＭＥ、ＰＲＤＸ５、ＰＳＡ、ＰＳＭＡ、ＰＴＰＲＫ、ＲＡＢ３８／ＮＹ－ＭＥＬ－１、ＲＡＧＥ－１、ＲＢＡＦ６００、ＲＧＳ５、ＲｈｏＣ、ＲＮＦ４３、ＲＵ２ＡＳ、ＳＡＧＥ、ｓｅｃｅｒｎｉｎ　１、ＳＩＲＴ２、ＳＮＲＰＤ１、ＳＯＸ１０、Ｓｐ１７、ＳＰＡ１７、ＳＳＸ－２、ＳＳＸ－４、ＳＴＥＡＰ１、サバイビン、ＳＹＴ－ＳＳＸ１又は－ＳＳＸ２融合タンパク質、ＴＡＧ－１、ＴＡＧ－２、テロメラーゼ、ＴＧＦ－βＲＩＩ、ＴＰＢＧ、ＴＲＡＧ－３、トリオースリン酸イソメラーゼ、ＴＲＰ－１／ｇｐ７５、ＴＲＰ－２、ＴＲＰ２－ＩＮＴ２、チロシナーゼ、チロシナーゼ（「ＴＹＲ」）、ＶＥＧＦ、ＷＴ１、ＸＡＧＥ－１ｂ／ＧＡＧＥＤ２ａが含まれる。いくつかの実施形態では、抗原は新抗原である。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、癌ワクチン及び／又は癌ワクチンの成分（例えば、抗原ペプチド及び／又はタンパク質）である。癌ワクチンは、タンパク質ワクチン、核酸ワクチン、又はそれらの組み合わせであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、癌関連抗原のエピトープを含むポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、癌関連抗原のエピトープをコードする核酸（例えば、ＤＮＡ又はｍＲＮＡなどのＲＮＡ）を含む。癌関連抗原の例として下記が挙げられるが、これらに限定されない：アディポフィリン、ＡＩＭ－２、ＡＬＤＨ１Ａ１、α－アクチニン－４、α－フェトプロテイン（「ＡＦＰ」）、ＡＲＴＣ１、Ｂ－ＲＡＦ、ＢＡＧＥ－１、ＢＣＬＸ（Ｌ）、ＢＣＲ－ＡＢＬ融合タンパク質ｂ３ａ２、β－カテニン、ＢＩＮＧ－４、ＣＡ－１２５、ＣＡＬＣＡ、癌胎児性抗原（「ＣＥＡ」）、ＣＡＳＰ－５、ＣＡＳＰ－８、ＣＤ２７４、ＣＤ４５、Ｃｄｃ２７、ＣＤＫ１２、ＣＤＫ４、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＥＡ、ＣＬＰＰ、ＣＯＡ－１、ＣＰＳＦ、ＣＳＮＫ１Ａ１、ＣＴＡＧ１、ＣＴＡＧ２、サイクリンＤ１、サイクリン－Ａ１、ｄｅｋ－ｃａｎ融合タンパク質、ＤＫＫ１、ＥＦＴＵＤ２、伸長因子２、ＥＮＡＨ（ｈＭｅｎａ）、Ｅｐ－ＣＡＭ、ＥｐＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、上皮腫瘍抗原（「ＥＴＡ」）、ＥＴＶ６－ＡＭＬ１融合タンパク質、ＥＺＨ２、ＦＧＦ５、ＦＬＴ３－ＩＴＤ、ＦＮ１、Ｇ２５０／ＭＮ／ＣＡＩＸ、ＧＡＧＥ－１，２，８、ＧＡＧＥ－３，４，５，６，７、ＧＡＳ７、グリピカン－３、ＧｎＴＶ、ｇｐ１００／Ｐｍｅｌ１７、ＧＰ

ＮＭＢ、ＨＡＵＳ３、ヘプシン、ＨＥＲ－２／ｎｅｕ、ＨＥＲＶ－Ｋ－ＭＥＬ、ＨＬＡ－Ａ１１、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－ＤＯＢ、ｈｓｐ７０－２、ＩＤＯ１、ＩＧＦ２Ｂ３、ＩＬ１３Ｒα２、腸カルボキシルエステラーゼ、Ｋ－ｒａｓ、カリクレイン４、ＫＩＦ２０Ａ、ＫＫ－ＬＣ－１、ＫＫＬＣ１、ＫＭ－ＨＮ－１、ＣＣＤＣ１１０としても既知であるＫＭＨＮ１、ＬＡＧＥ－１、ＬＤＬＲ－フコシルトランスフェラーゼＡＳ融合タンパク質、レングシン（Ｌｅｎｇｓｉｎ）、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＡＧＥ－Ａ１、ＭＡＧＥ－Ａ１０、ＭＡＧＥ－Ａ１２、ＭＡＧＥ－Ａ２、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＭＡＧＥ－Ａ４、ＭＡＧＥ－Ａ６、ＭＡＧＥ－Ａ９、ＭＡＧＥ－Ｃ１、ＭＡＧＥ－Ｃ２、リンゴ酸酵素、マンマグロビン－Ａ、ＭＡＲＴ２、ＭＡＴＮ、ＭＣ１Ｒ、ＭＣＳＰ、ｍｄｍ－２、ＭＥ１、メラン（Ｍｅｌａｎ）－Ａ／ＭＡＲＴ－１、メロエ（Ｍｅｌｏｅ）、ミッドカイン、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－７、ＭＵＣ１、ＭＵＣ５ＡＣ、ムチン、ＭＵＭ－１、ＭＵＭ－２、ＭＵＭ－３、ミオシン、ミオシンクラスＩ、Ｎ－ｒａｗ、ＮＡ８８－Ａ、ネオ－ＰＡＰ、ＮＦＹＣ、ＮＹ－ＢＲ－１、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－２、ＯＡ１、ＯＧＴ、ＯＳ－９、Ｐポリペプチド、ｐ５３、ＰＡＰ、ＰＡＸ５、ＰＢＦ、ｐｍｌ－ＲＡＲα融合タンパク質、多形性上皮ムチン（「ＰＥＭ」）、ＰＰＰ１Ｒ３Ｂ、ＰＲＡＭＥ、ＰＲＤＸ５、ＰＳＡ、ＰＳＭＡ、ＰＴＰＲＫ、ＲＡＢ３８／ＮＹ－ＭＥＬ－１、ＲＡＧＥ－１、ＲＢＡＦ６００、ＲＧＳ５、ＲｈｏＣ、ＲＮＦ４３、ＲＵ２ＡＳ、ＳＡＧＥ、セセルニン（ｓｅｃｅｒｎｉｎ）１、ＳＩＲＴ２、ＳＮＲＰＤ１、ＳＯＸ１０、Ｓｐ１７、ＳＰＡ１７、ＳＳＸ－２、ＳＳＸ－４、ＳＴＥＡＰ１、サバイビン、ＳＹＴ－ＳＳＸ１又は－ＳＳＸ２融合タンパク質、ＴＡＧ－１、ＴＡＧ－２、テロメラーゼ、ＴＧＦ－βＲＩＩ、ＴＰＢＧ、ＴＲＡＧ－３、トリオースリン酸イソメラーゼ、ＴＲＰ－１／ｇｐ７５、ＴＲＰ－２、ＴＲＰ２－ＩＮＴ２、チロシナーゼ、チロシナーゼ（「ＴＹＲ」）、ＶＥＧＦ、ＷＴ１、ＸＡＧＥ－１ｂ／ＧＡＧＥＤ２ａ。いくつかの実施形態では、この抗原はネオ抗原である。いくつかの実施形態では、癌ワクチンをアジュバントと共に投与する。アジュバントの例として下記が挙げられるが、これらに限定されない：免疫調節タンパク質、アジュバント６５、α－ＧａｌＣｅｒ、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、リン酸カルシウム、β－グルカンペプチド、ＣｐＧ　ＯＤＮ　ＤＮＡ、ＧＰＩ－０１００、脂質Ａ、リポ多糖、リポバント（Ｌｉｐｏｖａｎｔ）、モンタニド（Ｍｏｎｔａｎｉｄｅ）、Ｎ－アセチル－ムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－イソグルタミン、Ｐａｍ３ＣＳＫ４、キル（ｑｕｉｌ）Ａ、コレラ毒素（ＣＴ）及び腸内毒素原性大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）（ＬＴ）由来の熱不安定性毒素、例えば、これらの誘導体（ＣＴＢ、ｍｍＣＴ、ＣＴＡ１－ＤＤ、ＬＴＢ、ＬＴＫ６３、ＬＴＲ７２、ｄｍＬＴ）並びにトレハロースジミコレート。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、対象に対する免疫調節タンパク質である。いくつかの実施形態では、免疫調節タンパク質はサイトカイン又はケモカインである。免疫調節タンパク質の例には、限定されるものではないが、Ｂリンパ球化学誘引物質（「ＢＬＣ」）、Ｃ－Ｃモチーフケモカイン１１（「エオタキシン１」）、好酸球走化性タンパク質２（「エオタキシン２」）、顆粒球コロニー刺激因子（「Ｇ－ＣＳＦ」）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（「ＧＭ－ＣＳＦ」）、１－３０９、細胞間接着分子１（「ＩＣＡＭ－１」）、インターフェロンα（「ＩＦＮ－α」）、インターフェロンβ（「ＩＦＮ－β」）インターフェロンγ（「ＩＦＮ－γ」）、インターロイキン－１α（「ＩＬ－１α」、インターロイキン－１β（「ＩＬ－１β」、インターロイキン１受容体アンタゴニスト（「ＩＬ－１　ｒａ」）、インターロイキン－２（「ＩＬ－２」）、インターロイキン－４（「ＩＬ－４」）、インターロイキン－５（「ＩＬ－５」）、インターロイキン－６（「ＩＬ－６」）、インターロイキン－６可溶性受容体（「ＩＬ－６　ｓＲ」）、インターロイキン－７（「ＩＬ－７」）、インターロイキン－８（「ＩＬ－８」）、インターロイキン－１０（「ＩＬ－１０」）、インターロイキン－１１（「ＩＬ－１１」）、インターロイキン－１２のサブユニットβ（「ＩＬ　－１２　ｐ４０」又は「ＩＬ－１２ｐ７０」）、インターロイキン－１３（「ＩＬ－１３」）、インターロイキン－１５（「ＩＬ－１５」）、インターロイキン－１６（「ＩＬ－１６」）、インターロイキン－１７

Ａ－Ｆ（「ＩＬ－１７Ａ－Ｆ」）、インターロイキン－１８（「ＩＬ－１８」）、インターロイキン－２１（「ＩＬ－２１」）、インターロイキン－２２（「ＩＬ－２２」）、インターロイキン－２３（「ＩＬ－２３」）、インターロイキン－３３（「ＩＬ－３３」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２（「ＭＣＰ－１」）、マクロファージコロニー刺激因子（「Ｍ－ＣＳＦ」）、γインターフェロンによって誘導されるモノカイン（「ＭＩＧ」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２（「ＭＩＰ－１α」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド４（「ＭＩＰ－１β」）、マクロファージ炎症性タンパク質－１－δ（「ＭＩＰ－１δ」）、血小板由来成長因子サブユニットＢ（「ＰＤＧＦ－ＢＢ」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド５、活性化制御により発現され、分泌される正常Ｔ細胞（「ＲＡＮＴＥＳ」）、ＴＩＭＰメタロペプチダーゼ阻害剤１（「ＴＩＭＰ－１」）、ＴＩＭＰメタロペプチダーゼ阻害剤２（「ＴＩＭＰ－２」）、腫瘍壊死因子、リンホトキシン－α（「ＴＮＦα」）、腫瘍壊死因子、リンホトキシン－β（「ＴＮＦβ」）、可溶性１型ＴＮＦ受容体（「ｓＴＮＦＲＩ」）、ｓＴＮＦＲＩＩＡＲ、脳由来神経栄養因子（「ＢＤＮＦ」）、塩基性線維芽細胞成長因子（「ｂＦＧＦ」）、骨形成タンパク質４（「ＢＭＰ－４」）、骨形成タンパク質５（「ＢＭＰ－５」）、骨形成タンパク質７（「ＢＭＰ－７」）、神経成長因子（「ｂ－ＮＧＦ」）、上皮成長因子（「ＥＧＦ」）、上皮成長因子受容体（「ＥＧＦＲ」）、内分泌腺由来血管内皮成長因子（「ＥＧ－ＶＥＧＦ」）、線維芽細胞成長因子４（「ＦＧＦ－４」）、ケラチノサイト成長因子（「ＦＧＦ－７」）、成長分化因子１５（「ＧＤＦ－１５」）、グリア細胞由来神経栄養因子（「ＧＤＮＦ」）、成長ホルモン、ヘパリン結合ＥＧＦ様成長因子（「ＨＢ－ＥＧＦ」）、肝細胞成長因子（「ＨＧＦ」）、インスリン様成長因子結合タンパク質１（「ＩＧＦＢＰ－１」）、インスリン様成長因子結合タンパク質２（「ＩＧＦＢＰ－２」）、インスリン様成長因子結合タンパク質３（「ＩＧＦＢＰ－３」）、インスリン様成長因子結合タンパク質４（「ＩＧＦＢＰ－４」）、インスリン様成長因子結合タンパク質６（「ＩＧＦＢＰ」－６」）、インスリン様成長因子１（「ＩＧＦ－１」）、インスリン、マクロファージコロニー刺激因子（「Ｍ－ＣＳＦ　Ｒ」）、神経成長因子受容体（「ＮＧＦ　Ｒ」）、ニューロトロフィン－３（「ＮＴ－３」）、ニューロトロフィン－４（「ＮＴ－４」）、破骨細胞形成抑制因子（「オステオプロテグリン」）、血小板由来成長因子受容体（「ＰＤＧＦ－ＡＡ」）、ホスファチジルイノシトール－グリカン生合成（「ＰＩＧＦ」）、Ｓｋｐ、カリン、Ｆ－ボックス含有複合体（「ＳＣＦ」）、幹細胞因子受容体（「ＳＣＦ　Ｒ」）、形質転換成長因子α（「ＴＧＦα」）、形質転換成長因子β－１（「ＴＧＦβ１」）、形質転換成長因子β３（「ＴＧＦβ３」）、血管内皮成長因子（「ＶＥＧＦ」）、血管内皮成長因子受容体２（「ＶＥＧＦＲ２」）、血管内皮成長因子受容体３（「ＶＥＧＦＲ３」）、ＶＥＧＦ－Ｄ　６Ｃｋｉｎｅ、チロシン－プロテインキナーゼ受容体ＵＦＯ（「Ａｘｌ」）、ベータセルリン（「ＢＴＣ」）、粘膜関連上皮ケモカイン（「ＣＣＬ２８」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２７（「ＣＴＡＣＫ」）、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１６（「ＣＸＣＬ１６」）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン５（「ＥＮＡ－７８」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２６（「エオタキシン－３」）、顆粒球走化性タンパク質２（「ＧＣＰ－２」）、ＧＲＯ、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド１４（「ＨＣＣ－１」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド１６（「ＨＣＣ－４」）、インターロイキン－９（「ＩＬ－９」）、インターロイキン－１７Ｆ（「ＩＬ－１７Ｆ」）、インターロイキン－１８結合タンパク質（「ＩＬ－１８　ＢＰａ」）、インターロイキン－２８Ａ（「ＩＬ－２８Ａ」）、インターロイキン２９（「ＩＬ－２９」）、インターロイキン３１（「ＩＬ－３１」）、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（「ＩＰ－１０」）、ケモカイン受容体ＣＸＣＲ３（「Ｉ－ＴＡＣ」）、白血病抑制因子（「ＬＩＦ」）、Ｌｉｇｈｔ、ケモカイン（Ｃモチーフ）リガンド（「リンホタクチン」）、単球化学誘引物質タンパク質２（「ＭＣＰ－２」）、単球化学誘引物質タンパク質３（「ＭＣＰ－３」）、単球化学誘引物質タンパク質４（「ＭＣＰ－４」）、マクロファージ由来ケモカイン（「ＭＤＣ」）、マクロファージ遊走阻止因子（「ＭＩＦ」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２０（「ＭＩＰ－３α」）、Ｃ－Ｃモチーフケ

モカイン１９（「ＭＩＰ－３β」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２３（「ＭＰＩＦ－１」）、マクロファージ刺激タンパク質α鎖（「ＭＳＰａｌｐｈａ」）、ヌクレオソームアセンブリタンパク質１様４（「ＮＡＰ－２」）、分泌リンタンパク質１（「オステオポンチン」）、肺及び活性化調節サイトカイン（「ＰＡＲＣ」）、血小板因子４（「ＰＦ４」）、ストロマ細胞由来因子１α（「ＳＤＦ－１α」）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド１７（「ＴＡＲＣ」）、胸腺発現ケモカイン（「ＴＥＣＫ」）、胸腺間質リンホポエチン（「ＴＳＬＰ４－ＩＢＢ」）、ＣＤ１６６抗原（「ＡＬＣＡＭ」）、分化クラスター８０（「Ｂ７－１」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１７（「ＢＣＭＡ」）、分化クラスター１４（「ＣＤ１４」）、分化クラスター３０（「ＣＤ３０」）、分化クラスター４０（「ＣＤ４０リガンド」）、癌胎児性抗原関連細胞接着分子１（胆汁糖タンパク質）（「ＣＥＡＣＡＭ－１」）、死受容体６（「ＤＲ６」）、デオキシチミジンキナーゼ（「Ｄｔｋ」）、１型膜糖タンパク質（「エンドグリン」」）、受容体チロシン－プロテインキナーゼｅｒｂＢ－３（「ＥｒｂＢ３」）、内皮－白血球接着分子１（「Ｅ－セレクチン」）、アポトーシス抗原１（「Ｆａｓ」）、Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３（「Ｆｌｔ－３Ｌ」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１（「ＧＩＴＲ」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１４（「ＨＶＥＭ」）、細胞間接着分子３（「ＩＣＡＭ－３」）、ＩＬ－１　Ｒ４、ＩＬ－１　ＲＩ、ＩＬ－１０　Ｒβ、ＩＬ－１７Ｒ、ＩＬ－２Ｒγ、ＩＬ－２１Ｒ、リソソーム膜タンパク質２（「ＬＩＭＰＩＩ」）、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（「リポカリン－２」）、ＣＤ６２Ｌ（「Ｌ－セレクチン」）、リンパ管内皮（「ＬＹＶＥ－１」）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ａ（「ＭＩＣＡ」）、ＭＨＣクラスＩポリペプチド関連配列Ｂ（「ＭＩＣＢ」）、ＮＲＧｌ－ｂｅｔａｌ、β型血小板由来成長因子受容体（「ＰＤＧＦ　Ｒβ」）、血小板内皮細胞接着分子（「ＰＥＣＡＭ－１」）、ＲＡＧＥ、Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体１（「ＴＩＭ－１」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバーＩＯＣ（「ＴＲＡＩＬ　Ｒ３」）、Ｔｒａｐｐｉｎタンパク質トランスグルタミナーゼ結合ドメイン（「Ｔｒａｐｐｉｎ－２」）、ウロキナーゼ受容体（「ｕＰＡＲ」）、血管細胞接着タンパク質１（「ＶＣＡＭ－１」）、ＸＥＤＡＲＡｃｔｉｖｉｎ　Ａ、アグーチ関連タンパク質（「ＡｇＲＰ」）、リボヌクレアーゼ５（「アンジオゲニン」）、アンジオポエチン１、アンジオスタチン、カテプリンＳ、ＣＤ４０、潜在性ファミリータンパク質ＩＢ（「Ｃｒｉｐｔｏ－１」）、ＤＡＮ、Ｄｉｃｋｋｏｐｆ関連タンパク質１（「ＤＫＫ－１」）、Ｅ－カドヘリン、上皮細胞接着分子（「ＥｐＣＡＭ」）、Ｆａｓリガンド（ＦａｓＬ又はＣＤ９５Ｌ）、Ｆｃｇ　ＲＩＩＢ／Ｃ、フォリスタチン、ガレクチン－７、細胞間接着分子２（「ＩＣＡＭ－２」）、ＩＬ－１３Ｒ１、ＩＬ－１３Ｒ２、ＩＬ－１７Ｂ、ＩＬ－２Ｒａ、ＩＬ－２Ｒｂ、ＩＬ－２３、ＬＡＰ、神経細胞接着分子（「ＮｒＣＡＭ」）、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤－１（「ＰＡＩ－１」）、血小板由来成長因子受容体（「ＰＤＧＦ－ＡＢ」）、レジスチン、ストロマ細胞由来因子１（「ＳＤＦ－１β」）、ｓｇｐｌ３０、分泌型ｆｒｉｚｚｌｅｄ関連タンパク質２（「ＳｈｈＮ」）、シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン（「Ｓｉｇｌｅｃ－５」）、ＳＴ２、形質転換成長因子－β２（「ＴＧＦβ２」）、Ｔｉｅ－２、トロンボポエチン（「ＴＰＯ」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ｄ（「ＴＲＡＩＬ　Ｒ４」）、骨髄細胞に発現されるトリガー受容体１（「ＴＲＥＭ－１」）、血管内皮成長因子Ｃ（「ＶＥＧＦ－Ｃ」）、ＶＥＧＦＲｌアディポネクチン、アジプシン（「ＡＮＤ」）、α－フェトプロテイン（「ＡＦＰ」）、アンジオポエチン様４（「ＡＮＧＰＴＬ４」）、β－２－ミクログロブリン（「Ｂ２Ｍ」）、基底細胞接着分子（「ＢＣＡＭ」）、糖鎖抗原１２５（「ＣＡ１２５」）、癌抗原１５－３（「ＣＡ１５－３」）、癌胎児性抗原（「ＣＥＡ」）、ｃＡＭＰ受容体タンパク質（「ＣＲＰ」）、ヒト上皮成長因子受容体２（「ＥｒｂＢ２」）、フォリスタチン、卵胞刺激ホルモン（「ＦＳＨ」）、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１（「ＧＲＯα」）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（「βＨＣＧ」）、インスリン様成長因子１受容体（「ＩＧＦ－ｌ　ｓＲ」）、ＩＬ－１　ｓＲＩＩ、ＩＬ－３、ＩＬ－１８　Ｒｂ、ＩＬ－２１、レプチン、

マトリックスメタロプロテイナーゼ－１（「ＭＭＰ－１」）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－２（「ＭＭＰ－２」）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－３（「ＭＭＰ－３」）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－８（「ＭＭＰ－８」）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－９（「ＭＭＰ－９」）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－１０（「ＭＭＰ－１０」）、マトリックスメタロプロテイナーゼ－１３（「ＭＭＰ－１３」）、神経細胞接着分子（「ＮＣＡＭ－１」）、エンタクチン（「Ｎｉｄｏｇｅｎ－１」）、ニューロン特異的エノラーゼ（「ＮＳＥ」）、オンコスタチンＭ（「ＯＳＭ」）、プロカルシトニン、プロラクチン、前立腺特異的抗原（「ＰＳＡ」）、シアル酸結合Ｉｇ様レクチン９（「Ｓｉｇｌｅｃ－９」）、ＡＤＡＭ１７エンドペプチダーゼ（「ＴＡＣＥ」）、チログロブリン、メタロプロテイナーゼ阻害剤４（「ＴＩＭＰ－４」）、ＴＳＨ２Ｂ４、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質９（「ＡＤＡＭ－９」）、アンジオポエチン２、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１３／酸性ロイシンリッチ核リンタンパク質３２ファミリーメンバーＢ（「ＡＰＲＩＬ」）、骨形成タンパク質２（「ＢＭＰ－２」）、骨形成タンパク質９（「ＢＭＰ－９」）、補体成分５ａ（「Ｃ５ａ」）、カテプシンＬ、ＣＤ２００、ＣＤ９７、ケメリン、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー６Ｂ（「ＤｃＲ３」）、脂肪酸結合タンパク質２（「ＦＡＢＰ２」）、線維芽細胞活性化タンパク質、α（「ＦＡＰ」）、線維芽細胞成長因子１９（「ＦＧＦ－１９」）、ガレクチン３、肝細胞成長因子受容体（「ＨＧＦ　Ｒ」）、ＩＦＮ－γα／βＲ２、インスリン様成長因子２（「ＩＧＦ－２」）、インスリン様成長因子２受容体（「ＩＧＦ－２Ｒ」）、インターロイキン－１受容体６（「ＩＬ－１Ｒ６」）、インターロイキン２４（「ＩＬ－２４」）、インターロイキン３３（「ＩＬ－３３」）、カリクレイン１４、アスパラギニルエンドペプチダーゼ（「Ｌｅｇｕｍａｉｎ」）、酸化低密度リポタンパク質受容体１（「ＬＯＸ－１」）、マンノース結合レクチン（「ＭＢＬ」）、ネプリライシン（「ＮＥＰ」）、ノッチホモログ１、転座関連（ショウジョウバエ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ））（「ノッチ－１」）、腎芽細胞腫過剰発現（「ＮＯＶ」）、オステオアクチビン、プログラム細胞死タンパク質１（「ＰＤ－１」」）、Ｎ－アセチルムラモイル－Ｌ－アラニンアミダーゼ（「ＰＧＲＰ－５」）、セルピンＡ４、分泌型ｆｒｉｚｚｌｅｄ関連タンパク質３（「ｓＦＲＰ－３」）、トロンボモジュリン、Ｔｏｌｌ様受容体２（「ＴＬＲ２」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０Ａ（「ＴＲＡＩＬ　Ｒ１」）、トランスフェリン（「ＴＲＦ」）、ＷＩＦ－ｌＡＣＥ－２、アルブミン、ＡＭＩＣＡ、アンジオポエチン４、Ｂ細胞活性化因子（「ＢＡＦＦ」）、糖鎖抗原１９－９（「ＣＡ１９－９」）、ＣＤ１６３、クラスタリン、ＣＲＴ　ＡＭ、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１４（「ＣＸＣＬ１４」）、シスタチンＣ、デコリン（「ＤＣＮ」）、Ｄｉｃｋｋｏｐｆ関連タンパク質３（「Ｄｋｋ－３」）、δ様タンパク質１（「ＤＬＬ１」）、フェチュインＡ、ヘパリン結合成長因子１（「ａＦＧＦ」）、葉酸受容体α（「ＦＯＬＲ１」）、フューリン、ＧＰＣＲ関連ソーティングタンパク質１（「ＧＡＳＰ－１」）、ＧＰＣＲ関連ソーティングタンパク質２（「ＧＡＳＰ－２」）、顆粒球コロニー刺激因子受容体（「ＧＣＳＦ　Ｒ」）、セリンプロテアーゼヘプシン（「ＨＡＩ－２」）、インターロイキン－１７Ｂ受容体（「ＩＬ－１７Ｂ　Ｒ」）、インターロイキン２７（「ＩＬ－２７」）、リンパ球活性化遺伝子３（「ＬＡＧ－３」）、アポリポタンパク質Ａ－Ｖ（「ＬＤＬ　Ｒ」）、ペプシノーゲンＩ、レチノール結合タンパク質４（「ＲＢＰ４」）、ＳＯＳＴ、ヘパラン硫酸プロテオグリカン（「シンデカン－１」）、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｂ（「ＴＡＣＩ」）、組織因子経路阻害剤（「ＴＦＰＩ」）、ＴＳＰ－１、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１０ｂ（「ＴＲＡＩＬ　Ｒ２」）、ＴＲＡＮＣＥ、トロポニンＩ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（「ｕＰＡ」）、カドヘリン５、ＣＤ１４４としても知られる２型又はＶＥ－カドヘリン（血管内皮）（「ＶＥ－カドヘリン」）、ＷＮＴ１誘導シグナル伝達経路タンパク質１（「ＷＩＳＰ－１」）、及び核因子κＢの活性化受容体（「ＲＡＮＫ」）が含まれる。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、癌治療薬は抗癌化合物である。例示的な抗癌化合物として下記が挙げられるが、これらに限定されない：アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、アリトレチノイン（Ｐａｎｒｅｔｉｎ（登録商標））、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、ベキサロテン（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））、ボスチニブ（Ｂｏｓｕｌｉｆ（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））、カボザンチニブ（Ｃｏｍｅｔｒｉｑ（商標））、カルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、クリゾチニブ（Ｘａｌｋｏｒｉ（登録商標））、ダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ（登録商標））、デニロイキンジフチトクス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））、塩酸エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、エベロリムス（Ａｆｉｎｉｔｏｒ（登録商標））、エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ（登録商標））、フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（登録商標））、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））、イブリツモマブチウキセタン（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、メシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（商標））、トシル酸ラパチニブ（Ｔｙｋｅｒｂ（登録商標））、レトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））、ニロチニブ（Ｔａｓｉｇｎａ（登録商標））、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、塩酸パゾパニブ（Ｖｏｔｒｉｅｎｔ（登録商標））、ペルツズマブ（Ｐｅｒｊｅｔａ（商標））、プララトレキサート（Ｆｏｌｏｔｙｎ（登録商標））、レゴラフェニブ（Ｓｔｉｖａｒｇａ（登録商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、ロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標））、トシル酸ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））、リンゴ酸スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、タモキシフェン、テムシロリムス（Ｔｏｒｉｓｅｌ（登録商標））、トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））、トシツモマブ及び１３１Ｉ－トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、トレチノイン（Ｖｅｓａｎｏｉｄ（登録商標））、バンデタニブ（Ｃａｐｒｅｌｓａ（登録商標））、ベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標））、ボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））並びにＺｉｖ－アフリバーセプト（Ｚａｌｔｒａｐ（登録商標））。

【０３５１】

遺伝子発現及び他の細胞機能を調節するタンパク質の機能を変更する例示的な抗癌化合物（例えば、ＨＤＡＣ阻害剤、レチノイドレセプターリガンド（ｌｉｇａｎｔ））は、ボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））、ベキサロテン（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））及びロミデプシン（Ｉｓｔｏｄａｘ（登録商標））、アリトレチノイン（Ｐａｎｒｅｔｉｎ（登録商標））並びにトレチノイン（Ｖｅｓａｎｏｉｄ（登録商標））である。

【０３５２】

アポトーシスを誘発する例示的な抗癌化合物（例えば、プロテアソーム阻害剤、葉酸代謝拮抗薬）は、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））、カルフィルゾミブ（Ｋｙｐｒｏｌｉｓ（商標））、及びプララトレキサート（Ｆｏｌｏｔｙｎ（登録商標））である。

【０３５３】

抗癌免疫応答を増加させる例示的な抗癌化合物（例えば、抗ＣＤ２０、抗ＣＤ５２；抗細胞傷害性Ｔリンパ球関連抗原－４）は、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））、及びイピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（商標））である。

【０３５４】

毒物を癌細胞に送達する例示的な抗癌化合物（例えば、抗ＣＤ２０－放射性核種融合体；ＩＬ－２－ジフテリア毒素融合体；抗ＣＤ３０－モノメチルアウリスタシンＥ（ＭＭＡＥ）－融合体）は、トシツモマブ及び１３１Ｉ－トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））並びにイブリツモマブチウキセタン（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、デニロイキン

ジフチトクス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））並びにブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））である。

【０３５５】

他の例示的な抗癌化合物は小分子阻害剤及びそのコンジュゲートであり、例えば、ヤヌスキナーゼ、ＡＬＫ、Ｂｃｌ－２、ＰＡＲＰ、ＰＩ３Ｋ、ＶＥＧＦレセプター、Ｂｒａｆ、ＭＥＫ、ＣＤＫ、及びＨＳＰ９０である。

【０３５６】

例示的な白金ベースの抗癌化合物として、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、トリプラチン（Ｔｒｉｐｌａｔｉｎ）、及びリポプラチン（Ｌｉｐｏｐｌａｔｉｎ）が挙げられる。処置に適した他の金属ベースの薬物として、ルテニウムベースの化合物、フェロセン誘導体、チタンベースの化合物、及びガリウムベースの化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、癌治療薬は、放射性核種を含む放射性部分である。例示的な放射性核種には、限定されるものではないが、Ｃｒ－５１、Ｃｓ－１３１、Ｃｅ－１３４、Ｓｅ－７５、Ｒｕ－９７、Ｉ－１２５、Ｅｕ－１４９、Ｏｓ－１８９ｍ、Ｓｂ－１１９、Ｉ－１２３、Ｈｏ－１６１、Ｓｂ－１１７、Ｃｅ－１３９、Ｉｎ－１１１、Ｒｈ－１０３ｍ、Ｇａ－６７、Ｔｌ－２０１、Ｐｄ－１０３、Ａｕ－１９５、Ｈｇ－１９７、Ｓｒ－８７ｍ、Ｐｔ－１９１、Ｐ－３３、Ｅｒ－１６９、Ｒｕ－１０３、Ｙｂ－１６９、Ａｕ－１９９、Ｓｎ－１２１、Ｔｍ－１６７、Ｙｂ－１７５、Ｉｎ－１１３ｍ、Ｓｎ－１１３、Ｌｕ－１７７、Ｒｈ－１０５、Ｓｎ－１１７ｍ、Ｃｕ－６７、Ｓｃ－４７、Ｐｔ－１９５ｍ、Ｃｅ－１４１、Ｉ－１３１、Ｔｂ－１６１、Ａｓ－７７、Ｐｔ－１９７、Ｓｍ－１５３、Ｇｄ－１５９、Ｔｍ－１７３、Ｐｒ－１４３、Ａｕ－１９８、Ｔｍ－１７０、Ｒｅ－１８６、Ａｇ－１１１、Ｐｄ－１０９、Ｇａ－７３、Ｄｙ－１６５、Ｐｍ－１４９、Ｓｎ－１２３、Ｓｒ－８９、Ｈｏ－１６６、Ｐ－３２、Ｒｅ－１８８、Ｐｒ－１４２、Ｉｒ－１９４、Ｉｎ－１１４ｍ／Ｉｎ－１１４、及びＹ－９０が含まれる。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、癌治療薬は抗生物質である。例えば、癌関連細菌の存在及び／又は癌関連微生物叢プロファイルが、本明細書で提供される方法に従って検出された場合、対象から癌関連細菌を排除するために抗生物質を投与することができる。「抗生物質」は、細菌感染を阻害又は予防できる化合物を広く指す。抗生物質は、特定の感染症への使用、作用機序、バイオアベイラビリティ、又は標的微生物のスペクトル（例えば、グラム陰性菌とグラム陽性菌、好気性菌と嫌気性菌など）を含め、様々に分類することができ、これらは、宿主の特定の領域（「ニッチ」）で特定の細菌を殺すために使用することができる（Ｌｅｅｋｈａ，ｅｔ ａｌ ２０１１．Ｇｅｎｅｒａｌ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ．Ｍａｙｏ Ｃｌｉｎ Ｐｒｏｃ．８６（２）：１５６－１６７）。特定の実施形態では、抗生物質を使用して、特定のニッチの細菌を選択的に標的とすることができる。いくつかの実施形態では、癌ニッチ（ｃａｎｃｅｒ ｎｉｃｈｅ）を含む特定の感染症を処置することが知られている抗生物質を使用して、そのニッチ内の癌関連細菌を含む癌関連微生物を標的とすることができる。他の実施形態では、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む医薬組成物後に抗生物質が投与される。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む医薬組成物前に抗生物質が投与される。

【０３５９】

いくつかの態様では、抗生物質は、それらの殺菌特性又は静菌特性に基づいて選択することができる。殺菌性抗生物質には、細胞壁（例えば、β－ラクタム）、細胞膜（例えば、ダプトマイシン）、又は細菌ＤＮＡ（例えば、フルオロキノロン）を破壊する作用機序が含まれる。静菌剤は、細菌の複製を阻害し、スルホンアミド、テトラサイクリン、及びマクロライドを含み、タンパク質合成を阻害することによって作用する。さらに、一部の薬物は特定の生物では殺菌性であり、他の薬物では静菌性であり得るが、標的生物を知る

ことで、当業者は適切な特性を有する抗生物質を選択することができる。特定の処置条件では、静菌性抗生物質は殺菌性抗生物質の活性を阻害する。従って、特定の実施形態では、殺菌性抗生物質と静菌性抗生物質は組み合わせられない。

【０３６０】

抗生物質には、限定されるものではないが、アミノグリコシド、アンサマイシン、カルバセフェム、カルバペネム、セファロスポリン、グリコペプチド、リンコサミド、リポペプチド、マクロライド、モノバクタム、ニトロフラン、オキサゾリドノン（ｏｘａｚｏｌｉｄｏｎｏｎｅ）、ペニシリン、ポリペプチド抗生物質、キノロン、フルオロキノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、及び抗マイコバクテリア化合物、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【０３６１】

アミノグリコシドには、限定されるものではないが、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン、及びスペクチノマイシンが含まれる。アミノグリコシドは、例えば、大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）、クレブシエラ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、及び野兎病菌（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ　ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）などのグラム陰性細菌に対して、及び特定の好気性細菌に対しては有効であるが、偏性／通性嫌気性菌に対してはあまり有効ではない。アミノグリコシドは、細菌の３０Ｓ又は５０Ｓリボソームサブユニットに結合し、それによって細菌のタンパク質合成を阻害すると考えられている。

【０３６２】

アンサマイシンには、限定されるものではないが、ゲルダナマイシン、ハービマイシン、リファマイシン、及びストレプトバリシンが含まれる。ゲルダナマイシン及びハービマイシンは、熱ショックタンパク質９０の機能を阻害又は変更すると考えられている。

【０３６３】

カルバセフェムには、限定されるものではないが、ロラカルベフが含まれる。カルバセフェムは、細菌の細胞壁合成を阻害すると考えられている。

【０３６４】

カルバペネムには、限定されるものではないが、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム／シラスタチン、及びメロペネムが含まれる。カルバペネムは、広域抗生物質としてのグラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対して殺菌性がある。カルバペネムは、細菌の細胞壁合成を阻害すると考えられている。

【０３６５】

セファロスポリンには、限定されるものではないが、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｉｎ）、セファロチン（Ｃｅｆａｌｏｔｈｉｎ）、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフタロリンフォサミル、及びセフトビプロールが含まれる。選択されたセファロスポリンは、例えば、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）を含むグラム陰性菌及びグラム陽性菌対して有効であり、特定のセファロスポリンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）（ＭＲＳＡ）に対して有効である。セファロスポリンは、細菌細胞壁のペプチドグリカン層の合成を妨害することにより、細菌細胞壁合成を阻害すると考えられている。

【０３６６】

糖ペプチドには、限定されるものではないが、テイコプラニン、バンコマイシン、及びテラバンシンが含まれる。糖ペプチドは、例えば、ＭＲＳＡ及びクロストリジウム・ディフィシル（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）を含む好気性及び嫌気性のグラム陽性菌に対して有効である。糖ペプチドは、細菌細胞壁のペプチドグリカン層の合成を妨害することによって細菌細胞壁の合成を阻害すると考えられている。

【０３６７】
リンコサミドには、限定されるものではないが、クリンダマイシン及びリンコマイシンが含まれる。リンコサミドは、例えば、嫌気性細菌並びにブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）及び連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）に対して有効である。リンコサミドは、細菌の５０Ｓリボソームサブユニットに結合し、それによって細菌のタンパク質合成を阻害すると考えられている。
【０３６８】
リポペプチドには、限定されるものではないが、ダプトマイシンが含まれる。リポペプチドは、例えば、グラム陽性菌に対して有効である。リポペプチドは、細菌膜に結合し、急速な脱分極を引き起こすと考えられている。
【０３６９】
マクロライドには、限定されるものではないが、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、及びスピラマイシンが含まれる。マクロライドは、例えば、連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）及びマイコプラズマ（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ）に対して有効である。マクロライドは、細菌又は５０Ｓリボソームサブユニットに結合し、それによって細菌のタンパク質合成を阻害すると考えられている。
【０３７０】
モノバクタムには、限定されるものではないが、アズトレオナムが含まれる。モノバクタムは、例えば、グラム陰性菌に対して有効である。モノバクタムは、細菌細胞壁のペプチドグリカン層の合成を妨害することによって細菌細胞壁の合成を阻害すると考えられている。
【０３７１】
ニトロフランには、限定されるものではないが、フラゾリドン及びニトロフラントインが含まれる。
【０３７２】
オキサゾリドノンには、限定されるものではないが、リネゾリド、ポシゾリド（Ｐｏｓｉｚｏｌｉｄ）、ラデゾリド（Ｒａｄｅｚｏｌｉｄ）、及びトレゾリド（Ｔｏｒｅｚｏｌｉｄ）が含まれる。オキサゾリドノンは、タンパク質合成阻害剤であると考えられている。
【０３７３】
ペニシリンには、限定されるものではないが、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンＧ、ペニシリンＶ、ピペラシリン、テモシリン、及びチカルシリンが含まれる。ペニシリンは、例えば、グラム陽性菌、通性嫌気性菌、例えば連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、ボレリア、及びトレポネーマに対して有効である。ペニシリンは、細菌細胞壁のペプチドグリカン層の合成を妨害することによって細菌細胞壁の合成を阻害すると考えられている。
【０３７４】
ペニシリンの組み合わせには、限定されるものではないが、アモキシシリン／クラブラン酸塩、アンピシリン／スルバクタム、ピペラシリン／タゾバクタム、及びチカルシリン／クラブラン酸塩が含まれる。
【０３７５】
ポリペプチド抗生物質には、限定されるものではないが、バシトラシン、コリスチン、及びポリミキシンＢ及びＥが含まれる。ポリペプチド抗生物質は、例えば、グラム陰性菌に対して有効である。特定のポリペプチド抗生物質は、細菌細胞壁のペプチドグリカン層の合成に関与するイソプレニルピロリン酸を阻害すると考えられているが、細菌の対イオンを置き換えることによって細菌の外膜を不安定にするものもある。
【０３７６】
キノロン及びフルオロキノロンには、限定されるものではないが、シプロフロキサシン

、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、及びテマフロキサシンが含まれる。キノロン／フルオロキノロンは、例えば、連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）やナイセリア属（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）に対して有効である。キノロン／フルオロキノロンは、細菌のＤＮＡジャイレース又はトポイソメラーゼＩＶを阻害し、それによってＤＮＡの複製及び転写を阻害すると考えられている。

【０３７７】

スルホンアミドには、限定されるものではないが、マフェニド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシン、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、トリメトプリム－スルファメトキサゾール（コ・トリモキサゾール）、及びスルホンアミドクリソイジンが含まれる。スルホンアミドは、ジヒドロプテロイン酸合成酵素の競合的阻害によって葉酸合成を阻害し、それによって核酸合成を阻害すると考えられている。

【０３７８】

テトラサイクリンには、限定されるものではないが、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、及びテトラサイクリンが含まれる。テトラサイクリンは、例えば、グラム陰性菌に対して有効である。テトラサイクリンは、細菌の３０Ｓリボソームサブユニットに結合し、それによって細菌のタンパク質合成を阻害すると考えられている。

【０３７９】

抗抗酸菌化合物には、限定されるものではないが、クロファジミン、ダプソン、カプレオマイシン、サイクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、及びストレプトマイシンが含まれる。

【０３８０】

好適な抗生物質には、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、フォスフォマイシン、フシジン酸、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリスチン／ダルフォプリスチン、チゲサイクリン、チニダゾール、トリメトプリム・アモキシシリン／クラブラン酸塩、アンピシリン／スルバクタム、アンホマイシンリストセチン、アジスロマイシン、バシトラシン、ブフォリンＩＩ、カルボマイシン、セクロピンＰ１、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、フラゾリドン、フシジン酸、フシジン酸ナトリウム、グラミシジン、イミペネム、インドリシジン、ジョサマイシン、マガイナンＩＩ（ｍａｇａｉｎａｎ　ＩＩ）、メトロニダゾール、ニトロイミダゾール、ミカマイシン、ムタシンＢ－Ｎｙ２６６、ムタシンＢ－ＪＨｌ　１４０、ムタシンＪ－Ｔ８、ナイシン、ナイシンＡ、ノボビオシン、オレアンドマイシン、オストレオグリシン、ピペラシリン／タゾバクタム、プリスチナマイシン、ラモプラニン、ラナレキシン、ロイテリン、リファキシミン、ロザマイシン、ロサラマイシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、スタフィロマイシン、ストレプトグラミン、ストレプトグラミンＡ、シネルギスチン、タウロリジン、テイコプラニン、テリスロマイシン、チカルシリン／クラブラン酸、トリアセチルオレアンドマイシン、タイロシン、チロシジン、チロトリシン、バンコマイシン、ベママイシン（ｖｅｍａｍｙｃｉｎ）、及びバージニアマイシンも含まれる。

【０３８１】

いくつかの実施形態では、この追加の治療薬は、免疫抑制剤、ＤＭＡＲＤ、疼痛制御剤、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、又はサイトカイン拮抗薬、及びこれらの組み合わせである。代表的な薬剤として下記が挙げられるが、これらに限定されない：シクロスポリン、レチノイド、副腎皮質ステロイド、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体、エノール酸（ｅｎｏｌｉｃ　ａｃｉｄ）誘導体、フェナム酸誘導体、Ｃｏｘ－２阻害剤、ルミラコキシブ、イブプロフェン、サリチル酸コリンマグネシウム、フェノプロフェン、サルサラート、ジフニサル（ｄｉｆｕｎｉｓａｌ）、トルメチン、ケトプロフェン

、フルルビプロフェン、オキサプロジン、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ケトロラック、ナブメトン、ナプロキセン、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ＭＫ０９６６；ロフェコキシブ、アセトミノフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、トラマドール、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトドラク、インドメタシン、アスピリン、イブプロフェン、フィロコキシブ、メトトレキサート（ＭＴＸ）、抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキン及びクロロキン）、スルファサラジン、レフルノミド、アザチオプリン、シクロスポリン、金塩、ミノサイクリン、シクロホスファミド、Ｄ－ペニシラミン、ミノサイクリン、オーラノフィン、タクロリムス、ミオクリシン、クロラムブシル、ＴＮＦα拮抗薬（例えば、ＴＮＦα拮抗薬又はＴＮＦαレセプター拮抗薬）、例えば、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標））、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標））、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）；ＴＡ－６５０）、セルトリズマブペゴル（Ｃｉｍｚｉａ（登録商標）；ＣＤＰ８７０）、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｍ（登録商標）；ＣＮＴＯ１４８）、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）；ＭａｂＴｈｅｒａ（登録商標））、アバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ（登録商標））、トシリズマブ（ＲｏＡｃｔｅｍｒａ／Ａｃｔｅｍｒａ（登録商標））、インテグリン拮抗薬（ＴＹＳＡＢＲＩ（登録商標）（ナタリズマブ））、ＩＬ－１拮抗薬（ＡＣＺ８８５（イラリス））、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標））、ＣＤ４拮抗薬、ＩＬ－２３拮抗薬、ＩＬ－２０拮抗薬、ＩＬ－６拮抗薬、ＢＬｙＳ拮抗薬（例えば、アタシセプト、Ｂｅｎｌｙｓｔａ（登録商標）／ＬｙｍｐｈｏＳｔａｔ－Ｂ（登録商標）（ベリムマブ））、ｐ３８阻害剤、ＣＤ２０拮抗薬（オクレリズマブ、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））、インターフェロンγ拮抗薬（フォントリズマブ）、プレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、コルチゾール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン（ｂｅｃｌｏｍｅｔａｓｏｍｅ）、フルドロコルチゾン、デオキシコルチコステロン、アルドステロン、ドキシサイクリン、バンコマイシン、ピオグリタゾン、ＳＢＩ－０８７、ＳＣＩＯ－４６９、Ｃｕｒａ－１００、オンコキシン＋ビウシド（Ｏｎｃｏｘｉｎ＋Ｖｉｕｓｉｄ）、ＴｗＨＦ、メトキサレン、ビタミンＤ－エルゴカルシフェロール、ミルナシプラン、パクリタキセル、ロージングタゾン（ｒｏｓｉｇ　ｔａｚｏｎｅ）、タクロリムス（Ｐｒｏｇｒａｆ（登録商標））、ＲＡＤＯＯｌ、ラパミューン、ラパマイシン、フォスタマチニブ、フェンタニル、ＸＯＭＡ　０５２、フォスタマチニブ二ナトリウム、ロシグリタゾン、クルクミン（Ｌｏｎｇｖｉｄａ（商標））、ロスバスタチン、マラビロク、ラミピニル（ｒａｍｉｐｎｌ）、ミルナシプラン、コビプロストン（Ｃｏｂｉｐｒｏｓｔｏｎｅ）、ソマトロピン、ｔｇＡＡＣ９４遺伝子治療用ベクター、ＭＫ０３５９、ＧＷ８５６５５３、エソメプラゾール、エベロリムス、トラスツズマブ、ＪＡＫｌ阻害剤及びＪＡＫ２阻害剤、パンＪＡＫ阻害剤、例えば、四環系ピリドン６（Ｐ６）、３２５、ＰＦ－９５６９８０、デノスマブ、ＩＬ－６拮抗薬、ＣＤ２０拮抗薬、ＣＴＬＡ４拮抗薬、ＩＬ－８拮抗薬、ＩＬ－２１拮抗薬、ＩＬ－２２拮抗薬、インテグリン拮抗薬（Ｔｙｓａｒｂｒｉ（登録商標）（ナタリズマブ））、ＶＧＥＦ拮抗薬、ＣＸＣＬ拮抗薬、ＭＭＰ拮抗薬、デフェンシン拮抗薬、ＩＬ－１拮抗薬（例えばＩＬ－１β拮抗薬）並びにＩＬ－２３拮抗薬（例えば、レセプターデコイ、拮抗性抗体等）。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、この追加の治療薬は免疫抑制剤である。免疫抑制剤の例として下記が挙げられるが、これらに限定されない：副腎皮質ステロイド、メサラジン、メサラミン、スルファサラジン、スルファサラジン誘導体、免疫抑制薬、シクロスポリンＡ、メルカプトプリン、アザチオプリン、プレドニゾン、メトトレキサート、抗ヒスタミン薬、グルココルチコイド、エピネフリン、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、抗ロイコトリエン、鼻炎用の抗コリン薬、ＴＬＲ拮抗薬、インフラマソーム阻害剤、抗コリン性うっ血除去薬、肥満細胞安定化薬、モノクローナル抗ＩｇＥ抗体、ワクチン（例えば、

アレルゲンの量の徐々に増加するワクチン接種に使用されるワクチン）、サイトカイン阻害剤、例えば抗ＩＬ－６抗体、ＴＮＦ阻害剤、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、ゴリムマブ、又はエタネルセプト、及びこれらの組み合わせ。

【０３８３】

投与

特定の態様では、対象に本明細書に記載の医薬組成物（例えば、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物）を送達する方法が本明細書で提供される。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、医薬組成物を追加の治療薬の投与と共に投与する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、追加の治療薬と共製剤化されたｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む。いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物を追加の治療薬と共投与する。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物の投与前（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０若しくは５５分前、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２若しくは２３時間前、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３若しくは１４日前）に対象に投与する。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物の投与後（例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０若しくは５５分後、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２若しくは２３時間後、又は約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３若しくは１４日後）に対象に投与する。いくつかの実施形態では、同一の送達モードを使用して、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物と追加の治療薬との両方を送達する。いくつかの実施形態では、異なる送達モードを使用して、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物と追加の治療薬とを投与する。例えば、いくつかの実施形態では、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）を含む医薬組成物を経口投与し、追加の治療薬を注射（例えば、静脈内注射、筋肉内注射、及び／又は腫瘍内注射）により投与する。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、１日１回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、１日２回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、１日用量のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、１日２回用量のために製剤化され、その場合、各用量は、１日用量の半分である。

【０３８５】

特定の実施形態では、本明細書で説明されている医薬組成物及び剤形を、任意の他の従来の抗癌処置（例えば、腫瘍の放射線治療及び外科的切除）と共に投与し得る。この処置を、必要に応じて及び／又は指示されているように適用し得、且つこの処置は、本明細書で説明されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む医薬組成物及び剤形の投与の前、同時、又は後に起こり得る。

【０３８６】

投与レジメンは様々な方法及び量の内のいずれかであり得、且つ既知の臨床学的因子に従って当業者により決定され得る。医学分野で既知であるように、任意の１例の患者のための投与量は多くの因子に依存し得、例えば、対象の種、サイズ、体表面積、年齢、性別、免疫能力、及び全体的な健康、投与する特定の微生物、投与の持続期間及び経路、疾患の種類及び段階、例えば、腫瘍サイズ並びに他の化合物（例えば、同時又はほぼ同時に投与する薬物）に依存し得る。上記の因子に加えて、そのようなレベルは、当業者により決定され得るように、微生物の感染力及び微生物の性質の影響を受け得る。本方法では、微生物の適切な最小投与量レベルは、微生物が生存し、増殖し、且つ複製するのに十分なレベルであり得る。本明細書で説明されているｍＥＶ（ｓｍＥＶなど）を含む医薬組成物の用量を、剤形、投与経路、標的疾患の程度又は段階、及び同類のものに従って適切に設定

し得るか又は調整し得る。例えば、薬剤の一般的な有効用量は、０．０１ｍｇ／体重ｋｇ／日～１０００ｍｇ／体重ｋｇ／日、０．１ｍｇ／体重ｋｇ／日～１０００ｍｇ／体重ｋｇ／日、０．５ｍｇ／体重ｋｇ／日～５００ｍｇ／体重ｋｇ／日、１ｍｇ／体重ｋｇ／日～１００ｍｇ／体重ｋｇ／日、又は５ｍｇ／体重ｋｇ／日～５０ｍｇ／体重ｋｇ／日の範囲であり得る。この有効用量は、０．０１、０．０５、０．１、０．５、１、２、３、５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、５００若しくは１０００ｍｇ／体重ｋｇ／日、又はより多くであり得るが、この用量はこれらに限定されない。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、対象に投与する用量は、疾患（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝性疾患又は癌）を予防するのに、この疾患の発症を遅延させるのに、又はこの疾患の進行を遅らせるか若しくは停止させるのに、又は疾患の１つ若しくは複数の症状を緩和するのに十分である。投与量が様々な因子（例えば、用いる特定の薬剤（例えば、治療薬）の強度並びに対象の年齢、種、状態、及び体重）に依存することを当業者は認識するであろう。用量の大きさは、投与の経路、タイミング及び頻度並びに特定の治療薬の投与に伴う可能性があるあらゆる有害な副作用及び所望される生理学的効果の存在、性質、及び程度によっても決定され得るであろう。

【０３８８】

適切な用量及び投与レジメンを、当業者に既知の従来の範囲発見技術により決定し得る。一般に、処置を、化合物の適切な用量未満であるより少ない投与量で開始する。その後、この投与量を、この状況下で最適な効果が達成されるまで少量ずつ増加させる。有効な投与量及び処置プロトコルを、例えば、実験動物での低用量から始めて、次いで効果をモニタリングしつつ投与量を増加させ、さらに投与量レジメンを体系的に変えることにより、日常的で従来の手段により決定し得る。一般には、実験動物を使用して体重１キログラム当たりの生物活性剤の最大耐量（「ＭＴＤ」）を決定する。当業者は、ヒト等の他の種において、毒性を回避しつつ有効性のために用量を定期的に推定する。

【０３８９】

上記に従い、治療用途において、本発明に従って使用される治療薬の投与量は、選択された投与量に影響を及ぼす他の要因の中でも、活性剤、レシピエント患者の年齢、体重及び臨床状態並びに治療を施す臨床医又は専門家の経験及び判断に依存して変化する。例えば、癌治療の場合、用量は、腫瘍の増殖の遅延、好ましくは退行をもたらす上で、最も好ましくは癌の完全な退行、又は転移のサイズ若しくは数の減少をもたらす上で十分であるべきである。別の例として、用量は、対象が処置を受けている疾患の進行の遅延、好ましくは、対象が処置を受けている疾患の１つ若しくは複数の症状の改善をもたらす上で十分であるべきである。

【０３９０】

個別の投与は、２回以上の投与（例えば、２回、３回、４回、５回、又は６回の投与）の内のいずれかの数を含み得る。当業者は、本明細書で提供される治療方法をモニタリングするための当技術分野で既知の方法及び他のモニタリング方法に従って、１回又は複数回の追加の投与を実施するための投与の数又はこの投与の実施の望ましさを容易に決定し得る。従って、本明細書で提供される方法は、医薬組成物の１回又は複数回の投与を対象にもたらす方法を含み、この投与回数を、対象をモニタリングし、このモニタリングの結果に基づいて、１回又は複数回の追加の投与をもたらすかどうかを決定することにより、決定し得る。１回又は複数回の追加の投与をもたらすかどうかの決定は、様々なモニタリング結果に基づき得る。

【０３９１】

投与間の間隔は、様々な期間の内のいずれかであり得る。この投与間の間隔は、投与回数、対象が免疫応答を開始するための期間に関して説明されているように、モニタリング工程を含む様々な因子の内のいずれかの関数であり得る。一例では、この期間は対象が免疫応答を開始するための期間の関数であり得、例えば、この期間は対象が免疫応答を開始

するための期間超であり得、例えば、約１週間超、約１０日超、約２週間超、又は約１ヶ月超であり得、別の例では、この期間は対象が免疫応答を開始するための期間未満であり得、例えば、約１週間未満、約１０日未満、約２週間未満、又は約１カ月未満であり得る。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている医薬組成物と組み合わせた追加の治療薬の送達により、副作用が低減され、及び／又は追加の治療薬の有効性が改善される。

【０３９３】

本明細書で説明されている追加の治療薬の有効用量は、対象への毒性が最小な、特定の対象、組成物、及び投与様式に対して所望の治療反応を達成するのに有効な追加の治療薬の量である。有効投与量レベルは、本明細書で説明されている方法を使用して特定され得、且つ様々な薬物動態学的因子（例えば、投与される特定の組成物又は薬剤の活性、投与経路、投与期間、用いられる特定の化合物の排泄速度、処置の持続期間、用いられる特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、及び／又は物質、処置される対象の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康及び過去の病歴並びに医療分野で公知の類似の因子）に依存するであろう。一般に、追加の治療薬の有効用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である追加の治療薬の量であるであろう。そのような有効用量は一般に、上記で説明されている因子に依存するであろう。

【０３９４】

追加の治療薬の毒性は、処置中又は後に対象が経験する副作用のレベルである。追加の治療の毒性と関連する有害事象として、下記が挙げられ得るが、これらに限定されない：腹痛、胃酸過多、呑酸、アレルギー反応、脱毛、アナフィラキシー、貧血症、不安、食欲不振、関節痛、無力症、運動失調、高窒素血症、平衡の欠如、骨痛、出血、血餅、低血圧、高血圧、呼吸困難、気管支炎、挫傷、低白血球数、低赤血球数、低血小板数、心毒性、膀胱炎、出血性膀胱炎、不整脈、心臓弁膜症、心筋症、冠動脈疾患、白内障、中枢神経毒性、認知障害、錯乱、結膜炎、便秘、咳嗽、筋痙攣、膀胱炎、深部静脈血栓症、脱水、うつ病、下痢、眩暈、口渇、乾燥皮膚、消化不良、呼吸困難、浮腫、電解質異常、食道炎、疲労、生殖能力の欠如、発熱、鼓腸、潮紅、胃逆流、胃食道逆流症、生殖器痛、顆粒球減少症、女性化乳房、緑内障、脱毛、手足症候群、頭痛、難聴、心不全、心臓の動悸、胸やけ、血腫、出血性膀胱炎、肝毒性、高アミラーゼ血症、高カルシウム血症、高クロール血症、高血糖、高カリウム血症、高リパーゼ血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高リン酸血症、色素増加症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低クロール血症、低血糖症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、勃起不全、感染、注射部位反応、不眠症、鉄欠乏症、そう痒、関節痛、腎不全、白血球減少症、肝機能障害、記憶喪失、閉経、口の痛み、粘膜炎、筋痛、筋肉痛、骨髄抑制、心筋炎、好中球減少性発熱、吐き気、腎毒性、好中球減少症、鼻血、しびれ、聴器毒性、疼痛、手掌足底感覚異常症、汎血球減少症、心膜炎、末梢神経障害、咽頭炎、羞明、光線過敏症、肺炎、間質性肺炎、タンパク尿症、肺塞栓症、肺線維症、肺毒性、発疹、速い心臓の鼓動、直腸出血、不穏状態、鼻炎、発作、息切れ、副鼻腔炎、血小板減少症、耳鳴、尿路感染、膣出血、膣乾燥、回転性めまい、水貯留、脱力、体重減少、体重増加、及び口腔乾燥症。一般に、治療を通じて達成される患者への利益が、治療に起因して患者が経験する有害事象を上回る場合、毒性は許容される。

【０３９５】

免疫障害

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている方法及び医薬組成物は、病理学的免疫応答に関連する疾患又は障害（例えば、自己免疫疾患、アレルギー反応、及び／又は炎症性疾患）の処置又は予防に関する。いくつかの実施形態では、この疾患又は障害は炎症性腸疾患（例えば、クローン病又は潰瘍性大腸炎）である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、乾癬である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、皮膚炎である

。

【０３９６】

本明細書で説明されている方法を使用して、必要とするあらゆる対象を処置し得る。本明細書で使用される場合、「必要とする対象」は、病理学的免疫応答に関連する疾患又は障害（例えば炎症性腸疾患）を有するあらゆる対象、及びそのような疾患又は障害を獲得する可能性が高いあらゆる対象を含む。

【０３９７】

本明細書で使用されている医薬組成物を、例えば、自己免疫疾患、例えば、慢性炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、乾癬、マックル・ウェルズ症候群、関節リウマチ、多発性硬化症若しくは橋本病；アレルギー性疾患、例えば、食物アレルギー、花粉症若しくは喘息；感染性疾患、例えば、クロストリジウム・ディフィシル（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）による感染；炎症性疾患、例えば、ＴＮＦ媒介型炎症性疾患（例えば、胃腸管の炎症性疾患、例えば嚢炎、心臓血管の炎症状態、例えばアテローム性動脈硬化症若しくは炎症性肺疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患）；組織拒絶が生じる可能性がある臓器移植若しくは他の状況での拒絶を抑制するための医薬組成物；免疫機能を改善するためのサプリメント、食物若しくは飲料；又は免疫細胞の増殖若しくは機能を抑制するための試薬を予防するか又は処置する（副作用を部分的に又は完全に軽減する）ための医薬組成物として使用し得る。

【０３９８】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供され方法は炎症の処置に有用である。特定の実施形態では、下記で論じられるように、身体のあらゆる組織及び臓器の炎症（例えば、筋骨格の炎症、血管の炎症、神経の炎症、消化器系の炎症、眼の炎症、生殖器系の炎症、及び他の炎症）。

【０３９９】

筋骨格系の免疫障害として、骨格関節（例えば、手、手首、肘、肩、顎、脊椎、首、臀部、既知、足首及び足の関節）に影響を及ぼす状態並びに腱等の骨格に筋肉を結びつける組織に影響を及ぼす状態が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で説明されている方法及び組成物で処置され得るそのような免疫障害の例として、下記が挙げられるが、これらに限定されない：関節炎（例えば、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、急性及び慢性の感染性関節炎、痛風及び偽痛風と関連する関節炎並びに若年性特発性関節炎）、腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑液包炎、結合織炎（線維筋痛症）、上顆炎、筋炎並びに骨炎（例えば、パジェット病、恥骨骨炎及び嚢胞性線維性骨炎）。

【０４００】

眼の免疫障害は、眼のあらゆる構造（例えばまぶた）に影響を及ぼす免疫障害を指す。本明細書で説明されている方法及び組成物で処置され得る眼の免疫障害の例として、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜炎、涙腺炎、角膜炎、乾性角結膜炎（ドライアイ）、強膜炎、睫毛乱生、及びぶどう膜炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０１】

本明細書で説明されている方法及び組成物で処置され得る神経系の免疫障害の例として、脳炎、ギラン・バレー症候群、髄膜炎、神経性筋強直症、ナルコレプシー、多発性硬化症、脊髄炎、及び統合失調症が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で説明されている方法及び組成物で処置され得る血管系又はリンパ系の炎症の例として、関節硬化症、関節炎、静脈炎、血管炎、及びリンパ管炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０２】

本明細書で説明されている方法及び医薬組成物で処置され得る消化器系の免疫障害の例として、胆管炎、胆嚢炎、腸炎、小腸結腸炎、胃炎、胃腸炎、炎症性腸疾患、回腸炎、及び直腸炎が挙げられるが、これらに限定されない。炎症性腸疾患として、例えば、関連疾患の群の特定の当技術分野で認められた形態が挙げられる。炎症性腸疾患のいくつかの主要な形態が知られており、この障害の最も一般的なものはクローン病（局所性腸疾患、例えば、不活性な形態及び活性な形態）並びに潰瘍性大腸炎（例えば、不活性な形態及び活

性な形態）である。加えて、この炎症性腸疾患には、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性－形質細胞性腸炎、セリアック病、コラーゲン大腸炎、リンパ球性大腸炎、及び好酸球性腸炎が含まれる。ＩＢＤの他のあまり一般的ではない形態として、不確定大腸炎、偽膜性大腸炎（壊死性大腸炎）、虚血性炎症性腸疾患、ベーチェット病、サルコイドーシス、強皮症、ＩＢＤ関連異形成、異形成関連の腫瘤又は病変、及び原発性硬化性胆管炎が挙げられる。

【０４０３】

本明細書で説明されている方法及び医薬組成物で処置され得る生殖器系の免疫障害の例として、子宮頸管炎、絨毛羊膜炎、子宮内膜炎、精巣上体炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、卵管炎、卵管卵巣膿瘍、尿道炎、腟炎、外陰炎、及び外陰部痛が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０４】

本明細書で説明されている方法及び医薬組成物を使用して、炎症性成分を有する自己免疫状態を処置し得る。そのような状態として下記が挙げられるが、これらに限定されない：急性播種性全身性脱毛症（ａｃｕｔｅ　ｄｉｓｓｅｍｉｎａｔｅｄ　ａｌｏｐｅｃｉａ　ｕｎｉｖｅｒｓａｌｉｓｅ）、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、１型糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、川崎病、紅斑性狼瘡、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合性結合組織病、マックル・ウェルズ症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、視神経炎、オード甲状腺炎（ｏｒｄ’ｓ　ｔｈｙｒｏｉｄｉｔｉｓ）、天疱瘡、結節性多発動脈炎、多発性筋痛、関節リウマチ、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、モルフェア、乾癬、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、及び白斑。

【０４０５】

本明細書で説明されている方法及び医薬組成物を使用して、炎症性成分を有するＴ細胞媒介型過敏性疾患を処置し得る。そのような状態として、接触過敏症、接触性皮膚炎（例えば、ツタウルシに起因するもの）、じんま疹、皮膚アレルギー、呼吸アレルギー（枯草熱、アレルギー性鼻炎、チリダニアレルギー）、及びグルテン過敏性腸症（セリアック病）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０６】

本方法及び本医薬組成物で処置され得る他の免疫障害として、例えば下記が挙げられる；虫垂炎、皮膚炎、皮膚筋炎、心内膜炎、結合織炎、歯肉炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、心筋炎、腎炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、間質性肺炎、前立腺炎、腎盂腎炎、及び口内炎、移植片拒絶（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓（例えば膵島細胞）、骨髄、角膜、小腸、皮膚同種移植片（ｓｋｉｎ　ａｌｌｏｇｒａｆｔ）、皮膚同種移植片（ｓｋｉｎ　ｈｏｍｏｇｒａｆｔ）、及び心臓弁異種移植片等の臓器、血清病、及び移植片対宿主病）、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸促迫症候群、セザール症候群、先天性副腎過形成、非化膿性甲状腺炎、癌と関連する高カルシウム血症、天疱瘡、水疱性ヘルペス状皮膚炎（ｂｕｌｌｏｕｓ　ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ　ｈｅｒｐｅｔｉｆｏｒｍｉｓ）、重度の多形性紅斑、剥離性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性の又は通年性のアレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏症反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼部帯状疱疹、虹彩炎及び虹彩毛様体炎（ｏｉｒｉｄｏｃｙｃｌｉｔｉｓ）、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、電撃性の又は播種性の肺結核化学療法、成人の特発性血小板減少性紫斑病、成人の続発性血小板減少症、後天性の（自己免疫）溶血性貧血、成人の白血病及びリンパ腫、子供の急性白血病、限局性腸炎、自己免疫血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固形臓器移植拒絶、敗血症。好ましい処置として、移植拒絶、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、１型糖尿病、喘息、炎症性大腸疾患、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、慢性障

害肺疾患、及び感染状態を伴う炎症（例えば敗血症）の処置が挙げられる。

【０４０７】

代謝性障害

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、代謝性疾患若しくは障害、例えば、ＩＩ型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性、肥満、高血糖症、高インスリン血症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、ケトアシドーシス、低血糖症、血栓疾患、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）又は関連疾患の処置又は予防に関する。いくつかの実施形態では、関連疾患は、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、腎障害、糖尿病性腎臓病、糖尿病性網膜症、性機能不全、皮膚症、消化不良、又は浮腫である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）及び非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）の処置に関する。

【０４０８】

本明細書に記載の方法を使用して、それを必要とするあらゆる対象を処置することができる。本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」は、代謝性疾患又は障害を有するあらゆる対象並びにそうした疾患又は障害を得る高い可能性があるあらゆる対象を含む。

【０４０９】

本明細書に記載の医薬組成物を使用して、例えば、代謝性疾患、例えば、ＩＩ型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性、肥満、高血糖症、高インスリン血症、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、高コレステロール血症、高血圧症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、ケトアシドーシス、低血糖症、血栓疾患、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、又は関連疾患を予防又は処置する（その有害な作用を部分的若しくは完全に低減する）ことができる。いくつかの実施形態では、関連疾患は、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、腎疾患、腎障害、糖尿病性腎臓病、糖尿病性網膜症、性機能不全、皮膚症、消化不良、又は浮腫である。

【０４１０】

癌

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている方法及び医薬組成物は、癌の処置に関する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている方法を使用して、あらゆる癌を処置し得る。本明細書で説明されている方法及び医薬組成物により処置され得る癌の例として、下記が挙げられるが、これらに限定されない：膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭、腎臓、肝臓、肺、上咽頭、首、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌、又は子宮からの癌細胞。加えて、癌は、具体的には下記の組織型であり得るが、これらに限定されない：新生物、悪性；癌腫；癌腫、未分化；巨細胞癌及び紡錘細胞癌；小細胞癌；乳頭癌；扁平上皮癌；リンパ上皮癌；基底細胞癌；石灰化上皮癌（ｐｉｌｏｍａｔｒｉｘ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）；移行上皮癌；乳頭状移行上皮癌；腺癌；ガストリノーマ、悪性；胆管癌；肝細胞癌；組み合わされた肝細胞癌及び胆管癌；小柱状腺癌（ｔｒａｂｅｃｕｌａｒ　ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）；腺様嚢胞癌；腺腫性ポリープ中の腺癌；腺癌、家族性大腸ポリポーシス；固形癌；カルチノイド腫瘍、悪性；細気管支肺胞腺癌；乳頭状腺癌；色素嫌性癌；好酸性癌；好酸性腺癌；好塩基性癌；明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾胞腺癌；乳頭状及び濾胞腺癌；非被包性硬化性癌；副腎皮質癌；類内膜癌；皮膚付属器癌；アポクリン腺癌；皮脂腺癌；耳垢腺癌；粘表皮癌；嚢胞腺癌；乳頭状嚢腺癌；乳頭状漿液嚢胞腺癌；粘液性嚢胞腺癌；粘液癌；印環細胞癌；浸潤性乳管癌；髄様癌；小葉癌；丹毒様癌；パジェット病、乳房；腺房細胞癌；腺扁平上皮癌；扁平上皮化生随伴腺癌（ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ　ｗ／ｓｑｕａｍｏｕｓ　ｍｅｔａｐｌａｓｉａ）；胸腺腫、悪性；卵巣間質腫、悪性；莢膜細胞腫、悪性；顆粒膜細胞腫瘍、悪性；及び神経芽細胞腫（ｒｏｂｌａｓｔｏｍａ）、悪性；セルトリ細胞癌；ライディッヒ細

胞腫、悪性；脂質細胞腫瘍、悪性；傍神経節腫、悪性；乳房外傍神経節腫、悪性；褐色細胞腫；血管球血管肉腫；悪性黒色腫；メラニン欠乏性黒色腫；表在拡大型黒色腫；巨大色素性母斑中の悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；青色母斑、悪性；肉腫；線維肉腫；線維性組織球腫、悪性；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；胞巣状横紋筋肉腫；間質性肉腫；混合腫瘍、悪性；ミュラー管混合腫瘍；腎芽腫；肝芽腫；癌肉腫；間葉腫、悪性；ブレンナー腫瘍、悪性；葉状腫瘍、悪性；滑膜肉腫；中皮腫、悪性；未分化胚細胞腫；胚性癌腫；奇形腫、悪性；卵巣甲状腺腫、悪性；絨毛癌；中腎腫、悪性；血管肉腫；血管内皮腫、悪性；カポジ肉腫；血管外皮細胞腫、悪性；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；軟骨肉腫；軟骨芽細胞腫、悪性；間葉性軟骨肉腫；骨の巨細胞腫；ユーイング肉腫；歯原性腫瘍、悪性；エナメル芽細胞歯牙肉腫；エナメル上皮腫、悪性；エナメル上皮線維肉腫；松果体腫、悪性；脊索腫；神経膠腫、悪性；上衣腫；星細胞腫；原形質性星状細胞腫；線維性星細胞腫；星状芽細胞腫；膠芽腫；乏突起膠腫；乏突起膠芽細胞腫；原始神経外胚葉性；小脳肉腫；神経節細胞芽腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅神経腫瘍；髄膜腫、悪性；神経線維肉腫；神経鞘腫、悪性；顆粒細胞腫、悪性；悪性リンパ腫；ホジキン病；ホジキンリンパ腫；側肉芽腫；悪性リンパ腫、小リンパ球性；悪性リンパ腫、大細胞、びまん性；悪性リンパ腫、濾胞性；菌状息肉腫；他の特定の非ホジキンスリンパ腫；悪性組織球症；多発性骨髄腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞性白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞性白血病；骨髄性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；肥満細胞白血病；巨核芽球性白血病；骨髄肉腫；及び有毛細胞白血病。

【０４１１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法及び医薬組成物は、白血病の処置に関する。「白血病」という用語は、造血器官／系の広範に進行する悪性疾患を含み、一般に、血液及び骨髄における白血球及びその前駆体の異常な増殖及び発達を特徴とする。白血病疾患の非限定的な例には、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人Ｔ細胞白血病、非白血性白血病、白血球血症性白血病、好塩基球性白血病、芽球性白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、胎生細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、リーダー細胞性白血病、シリング型単球性白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病、未分化細胞性白血病、有毛細胞性白血病、血芽球性白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病（ｌｙｍｐｈａｔｉｃ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病（ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、リンパ性白血病（ｌｙｍｐｈｏｇｅｎｏｕｓ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、リンパ性白血病（ｌｙｍｐｈｏｉｄ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、リンパ肉腫細胞白血病、肥満細胞性白血病、巨核球性白血病、微小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ型白血病、形質細胞性白血病（ｐｌａｓｍａ　ｃｅｌｌ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、形質細胞性白血病（ｐｌａｓｍａｃｙｔｉｃ　ｌｅｕｋｅｍｉａ）、及び前骨髄球性白血病が含まれる。

【０４１２】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法及び医薬組成物は癌腫の処置に関する。「癌腫」という用語は、周囲組織に浸潤する傾向があり、且つ／又は生理学的及び非生理学的な細胞死シグナルに抵抗し、転移を引き起こす上皮細胞から構成される悪性増殖を指す。非限定的な例示的な種類の癌腫には、腺房細胞癌（ａｃｉｎａｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、腺房細胞癌（ａｃｉｎｏｕｓ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、腺様嚢胞癌（ａｄｅｎｏｃｙｓｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、腺様嚢胞癌（ａｄｅｎｏｉｄ　ｃｙｓｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、腺腫性癌腫、副腎皮質癌、肺胞腺癌、肺胞上皮癌、基底細胞癌（ｂａｓａｌ　ｃｅｌｌ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、基底細胞癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ　ｂａｓｏｃｅｌｌｕｌａｒｅ）、類基底細胞癌、基底有刺細胞癌、気管支肺胞上皮癌、細気管支癌、気管支癌、脳様癌腫、胆管細胞癌、絨毛癌、コロイド腺癌、コメド癌、子宮体癌、篩状癌、鎧状癌、皮膚癌、円柱状癌、柱状細胞癌、腺管癌、緻密癌腫、胎児性癌、脳様癌

、類表皮癌、上皮性腺癌、外向発育癌、潰瘍性癌、線維性癌、膠様癌（ｇｅｌａｔｉｎｉｆｏｒｍ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膠様癌（ｇｅｌａｔｉｎｏｕｓ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、巨細胞癌、印環細胞癌、単純癌、小細胞癌、ソラノイド癌、球状細胞癌、紡錘細胞癌、海綿様癌、扁平上皮癌、扁平上皮細胞癌、紐様癌、血管拡張性癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｔｅｌａｎｇｉｅｃｔａｔｉｃｕｍ）、血管拡張性癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｔｅｌａｎｇｉｅｃｔｏｄｅ）、移行上皮癌、結節癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｔｕｂｅｒｏｓｕｍ）、結節癌（ｔｕｂｅｒｏｕｓ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、疣状癌、絨毛癌、巨細胞癌、腺癌、顆粒膜細胞癌、毛母癌、肝様線癌、肝細胞癌、ハースル細胞癌、硝子様癌、グラヴィッツ腫瘍、小児型胎児性癌、上皮内癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｉｎ ｓｉｔｕ）、表皮内癌、上皮内癌（ｉｎｔｒａｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、クロムペッヘル癌、クルチツキー癌、大細胞癌、レンズ状癌（ｌｅｎｔｉｃｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、レンズ状癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｌｅｎｔｉｃｕｌａｒｅ）、脂肪腫性癌、リンパ上皮癌、髄様癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｍｅｄｕｌｌａｒｅ）、髄様癌（ｍｅｄｕｌｌａｒｙ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、黒色癌、軟癌、粘液性癌、粘液性癌腫、粘液細胞性癌、粘表皮癌、粘液癌、粘液性癌、粘液腫状癌、鼻咽頭癌、燕麦細胞癌、骨化性癌、類骨癌、乳頭癌、門脈周囲性癌、前浸潤癌、有刺細胞癌、粥状癌腫、腎細胞癌、予備細胞癌、肉腫様癌、シュナイダー癌腫、硬性癌、及び陰嚢癌が含まれる。

【０４１３】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法及び医薬組成物は肉腫の処置に関する。「肉腫」という用語は、一般に、胎生結合組織のような物質から構成され、一般に、線維状物質、不均一物質、又は均一な物質に埋め込まれた緻密な細胞から構成される腫瘍を指す。肉腫には、限定されるものではないが、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、子宮内膜肉腫、間質肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、アベメチ肉腫、脂肪肉腫（ａｄｉｐｏｓｅ ｓａｒｃｏｍａ）、脂肪肉腫（ｌｉｐｏｓａｒｃｏｍａ）、胞巣状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状横紋筋肉腫、緑色肉腫、絨毛膜癌、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、顆粒球肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、Ｂ細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、Ｔ細胞の免疫芽球肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー細胞癌、血管肉腫、白血球肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性骨肉腫、網状赤血球肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、及び毛細血管拡張性肉腫が含まれる。

【０４１４】

本明細書に記載の方法及び医薬組成物を使用して処置できる追加の例示的な新生物には、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、乳癌、卵巣癌、肺癌、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクログロブリン血症、小細胞肺腫瘍、原発性脳腫瘍、胃癌、結腸癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド、前悪性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫、食道癌、泌尿生殖路癌、悪性高カルシウム血症、子宮頸癌、子宮内膜癌、形質細胞腫、結腸直腸癌、直腸癌、及び副腎皮質癌が含まれる。

【０４１５】

いくつかの実施形態では、処置される癌は黒色腫である。「黒色腫」という用語は、皮膚及び他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると解釈される。黒色腫の非限定的な例は、ハーディング・パッセイ黒色腫、若年性黒色腫、黒子悪性黒色腫、悪性黒色腫、末端部黒子黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、Ｓ９１黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、及び表在拡大型黒色腫である。

【０４１６】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）を含む。

【０４１７】

いくつかの実施形態では、癌は、大腸癌（例えば、マイクロサテライト安定性（ＭＳＳ）大腸癌）を含む。

【０４１８】

いくつかの実施形態では、癌は、腎細胞癌を含む。

【０４１９】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、小細胞肺癌）を含む。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌を含む。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、癌は、胃食道癌を含む。

【０４２２】

本明細書に記載の方法及び医薬組成物を使用して処置することができる腫瘍の特定の種類には、リンパ増殖性障害、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、骨癌、肝臓癌、胃癌、結腸癌、膵臓癌、甲状腺癌、頭頸部癌、中枢神経系の癌、末梢神経系の癌、皮膚癌、腎臓癌、及び上記の全ての転移癌が含まれる。特定の種類の腫瘍には、肝細胞癌、肝癌、肝芽腫、横紋筋肉腫、食道癌、甲状腺癌、神経節芽腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋皮肉腫、浸潤性乳管癌、乳頭腺癌、黒色腫、肺扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌（高分化、中分化、低分化、又は未分化）、細気管支肺胞癌、腎細胞癌、副腎腫、副腎様腺癌（ｈｙｐｅｒｎｅｐｈｒｏｉｄ ａｄｅｎｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胚性期癌、ウィルムス腫瘍、精巣腫瘍、小細胞を含む肺癌、非小細胞及び大細胞肺癌、膀胱癌、神経膠腫、星状細胞腫（ａｓｔｒｏｃｙｏｍａ）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、網膜芽細胞腫、神経芽腫、結腸癌、直腸癌、全ての種類の白血病及びリンパ腫：急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、急性骨髄性白血病（ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肥満細胞白血病、多発性骨髄腫、骨髄性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫を含む造血器悪性腫瘍、形質細胞腫、結腸直腸癌、直腸癌が含まれる。

【０４２３】

特定の実施形態で処置される癌には、前癌病変、例えば、光線性角化症（日光性角化症）、黒子（異形成母斑）、光線性口唇炎（ファーマーズリップ（ｆａｒｍｅｒ’ｓ ｌｉｐ））、皮角、バレット食道、萎縮性胃炎、先天性角化異常症、鉄欠乏性嚥下困難、扁平苔癬、口腔粘膜下線維症、光線性（日光性）弾性線維症、及び子宮頸部異形成も含まれる。

【０４２４】

いくつかの実施形態で処置される癌には、限定されるものではないが、胆管腫、結腸ポリープ、腺腫、乳頭腫、嚢胞腺腫、肝細胞腺腫、胞状奇胎、尿細管腺腫、扁平上皮乳頭腫、胃ポリープ、血管腫、骨腫、軟骨腫、脂肪腫、線維腫、リンパ管腫、平滑筋腫、横紋筋腫、星状細胞腫、母斑、髄膜腫、及び神経節細胞腫を含め、例えば、内胚葉、外胚葉、又は間葉起源の非癌性又は良性の腫瘍が含まれる。

【０４２５】

他の疾患及び障害

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されている方法及び医薬組成物は肝疾患の処置に関する。そのような疾患として下記が挙げられるが、これらに限定されない：アラジール症候群、アルコール関連肝疾患、α－１抗トリプシン欠損症、自己免疫性肝炎、良性肝腫瘍、胆道閉鎖症、肝硬変、ガラクトース血症、ジルベール症候群、ヘモクロマトーシス、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、肝性脳症、妊娠性肝内胆汁うっ滞（ＩＣＰ）、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ＬＡＬ－Ｄ）、肝嚢胞、肝癌、新生児黄疸、原発性胆汁性胆管炎（ＰＢＣ）、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、ライ症候群、Ｉ型糖原病、及びウィルソン病。

【０４２６】

本明細書で説明されている方法及び医薬組成物を使用して、神経変性疾患及び神経性疾患を処置し得る。特定の実施形態では、この神経変性疾患及び神経性疾患は、パーキンソ

ン病、アルツハイマー病、プリオン病、ハンチントン病、運動ニューロン疾患（ＭＮＤ）、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、ジストニア、特発性頭蓋内圧亢進症、てんかん、神経系疾患、中枢神経系疾患、運動障害、多発性硬化症、脳症、末梢神経障害、又は術後認知機能障害である。

【０４２７】

腸内毒素症

腸内マイクロバイオーム（「腸内マイクロバイオータ」とも呼ばれる）は、宿主の免疫細胞及び他の細胞に対する微生物活性及び影響（局所及び／又は遠位）を通して個体の健康に重要な影響をもたらし得る（Ｗａｌｋｅｒ，Ｗ．Ａ．，Ｄｙｓｂｉｏｓｉｓ．Ｔｈｅ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｔａ ｉｎ Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ Ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ．Ｃｈａｐｔｅｒ ２５．２０１７；Ｗｅｉｓｓ ａｎｄ Ｔｈｉｅｒｒｙ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ ｃｏｎｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｄｙｓｂｉｏｓｉｓ．Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ．（２０１７）７４（１６）：２９５９－２９７７．Ｚｕｒｉｃｈ Ｏｐｅｎ Ｒｅｐｏｓｉｔｏｒｙ ａｎｄ Ａｒｃｈｉｖｅ，ｄｏｉ：ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１００７／ｓ００００１８－０１７－２５０９－ｘ））。

【０４２８】

健康な宿主の腸内マイクロバイオームホメオスタシスは、時として「ユービオシス（ｅｕｂｉｏｓｉｓ）」又は「ノルモバイオシス（ｎｏｒｍｏｂｉｏｓｉｓ）」と呼ばれるが、宿主のマイクロバイオーム組成及び／又は多様性の有害な変化はマイクロバイオームの不健康な不均衡、即ち「腸内毒素症」を招き得る（Ｈｏｏｋｓ ａｎｄ Ｏ’Ｍａｌｌｅｙ．Ｄｙｓｂｉｏｓｉｓ ａｎｄ ｉｔｓ ｄｉｓｃｏｎｔｅｎｔｓ．Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｆｏｒ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ．Ｏｃｔ ２０１７．Ｖｏｌ．８．Ｉｓｓｕｅ ５．ｍＢｉｏ ８：ｅ０１４９２－１７．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１２８／ｍＢｉｏ．０１４９２－１７）。腸内毒素症、及び関連する局所若しくは遠位の宿主炎症性又は免疫作用は、マイクロバイオームホメオスタシスが失われたか、又は減少した箇所で発生する可能性があり、これにより病原体に対する感受性の増大；宿主の細菌代謝活性の変化；宿主の炎症誘発活性の誘導及び／又は宿主の抗炎症活性の低減が起こり得る。こうした作用は、一部には、宿主免疫細胞（例えば、Ｔ細胞、樹状細胞、肥満細胞、ＮＫ細胞、腸管上皮リンパ球（ＩＥＣ）、マクロファージ及び食細胞）と、上記細胞及び他の宿主細胞から放出されるサイトカイン並びに他の物質との相互作用によって媒介される。

【０４２９】

腸内毒素症は、胃腸管で起こる（「胃腸内毒素症」又は「腸内毒素症」）こともあれば、又は胃腸管の管腔外部でも起こり得る（「遠位腸内毒素症」）。胃腸内毒素症は、多くの場合、腸上皮バリアの完全性の低下、密着結合完全性の低下、及び腸透過性の増加を伴う。Ｃｉｔｉ，Ｓ．Ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ Ｂａｒｒｉｅｒｓ ｐｒｏｔｅｃｔ ａｇａｉｎｓｔ ｄｉｓｅａｓｅ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３５９：１０９８－９９（２０１８）；Ｓｒｉｎｉｖａｓａｎ ｅｔ ａｌ．，ＴＥＥＲ ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｆｏｒ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｂａｒｒｉｅｒ ｍｏｄｅｌ ｓｙｓｔｅｍｓ．Ｊ．Ｌａｂ．Ａｕｔｏｍ．２０：１０７－１２６（２０１５）。胃腸内毒素症は、胃腸管内部及び外部において生理的及び免疫作用を有し得る。

【０４３０】

腸内毒素症の存在は、極めて多様な疾患及び状態を伴い得、そうしたものとして、感染症、癌、自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ））、又は炎症性障害（例えば、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、潰瘍性大腸炎、及びクローン病などの機能性消化管障害）、神経炎症性疾患（例えば、多発性硬化症）、移植障害（例えば、移植片対宿主病）、脂肪肝、Ｉ型糖尿病、関節リウマチ、シューグレン症候群、セリアック病、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）並びに免疫不全に関連する他の疾患及び状態が挙げられる。Ｌｙｎｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｈｕｍａｎ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｍｅ ｉｎ

Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３７５：２３６９－７９（２０１６）、Ｃａｒｄｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｄｙｓｂｉｏｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｇｕｔ ｍｉｃｒｏｂｉｏｔａ ｉｎ ｄｉｓｅａｓｅ．Ｍｉｃｒｏｂ．Ｅｃｏｌ．Ｈｅａｌｔｈ Ｄｉｓ．（２０１５）；２６：１０：３４０２／ｍｅｈｄ．ｖ２６．２６１９；Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ，Ｄｙｓｂｉｏｓｉｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｅ Ｓｙｓｔｅｍ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １７：２１９（Ａｐｒｉｌ ２０１７）。

【０４３１】

特定の実施形態では、本明細書に開示される例示的な医薬組成物は、腸内毒素症の部位に存在する免疫活性を改変することにより、腸内毒素症及びその作用を処置することができる。本明細書に記載されるように、こうした組成物は、宿主免疫細胞に対する作用を介して腸内毒素症を改変し、それにより、例えば、抗炎症性サイトカインの分泌の増加及び／若しくは炎症誘導性サイトカインの分泌の減少をもたらして、対象レシピエントの炎症を軽減するか、又は代謝産物生成の変化により腸内毒素症を改変することができる。

【０４３２】

腸内毒素症に関連する障害の処置に有用である、本明細書に開示の例示的な医薬組成物は、免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌）に由来する１つ又は複数のｍＥＶ（微生物細胞外小胞）を含有する。こうした組成物は、胃腸管内のレシピエント宿主の免疫機能、及び／又は対象の胃腸管の外部の遠位部位での全身作用に影響を与えることができる。

【０４３３】

腸内毒素症に関連する障害の処置に有用な本明細書に開示の例示的な医薬組成物は、単一の細菌種（例えば、単一株）の免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌）の１集団及び／又は単一の細菌種（例えば、単一株）の免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌）に由来するｍＥＶの１集団を含有する。こうした組成物は、胃腸管内のレシピエント宿主の免疫機能、及び／又は対象の胃腸管の外部の遠位部位での全身作用に影響を与えることができる。

【０４３４】

一実施形態では、免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌細胞）に由来するｍＥＶの単離された１集団を含有する医薬組成物は、哺乳動物レシピエントに、レシピエントにおける腸内毒素症及び１つ又は複数のその作用を処置するのに有効な量で投与される。腸内毒素症は、胃腸管内毒素症又は遠位腸内毒素症であり得る。

【０４３５】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、胃腸内毒素症及び宿主免疫細胞に対する１つ又は複数のその作用を処置し、それにより、抗炎症性サイトカイン分泌の増大及び／若しくは炎症誘導性サイトカイン分泌の低減をもたらして、対象レシピエントの炎症を軽減することができる。

【０４３６】

別の実施形態では、医薬組成物は、細胞及びサイトカイン調節を介してレシピエントの免疫応答を調節して、腸上皮バリアの完全性を増大することにより腸透過性を低減することにより、胃腸内毒素症及び１つ又は複数のその作用を処置することができる。

【０４３７】

別の実施形態では、医薬組成物は、宿主免疫細胞の調節を介して腸内毒素症の部位でのレシピエントの免疫応答を調節することにより、遠位腸内毒素症及び１つ又は複数のその作用を処置することができる。

【０４３８】

他の例示的な医薬組成物は、腸内毒素症に関連する障害の処置に有用であり、これらの組成物は、レシピエントにおける、宿主免疫細胞亜集団、例えば、Ｔ細胞、免疫リンパ球、樹状細胞、ＮＫ細胞及び他の免疫細胞の亜集団の相対的比率、又はそれらの機能を改変することができる１つ若しくは複数の細菌又はｍＥＶを含有する。

【０４３９】

他の例示的な医薬組成物は、腸内毒素症に関連する障害の処置に有用であり、これらの組成物は、レシピエント対象における、免疫細胞亜集団、例えば、Ｔ細胞亜集団、免疫リンパ球、樹状細胞、ＮＫ細胞及び他の免疫細胞の相対的比率、又はそれらの機能を改変することができる、単一の免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌細胞）種（例えば、単一株）のｍＥＶの１集団を含有する。

【０４４０】

一実施形態では、本発明は、腸内毒素症の部位に存在するマイクロバイオーム集団を改変する医薬組成物を、それを必要とする対象に経口投与することにより、胃腸内毒素症及び１つ又は複数のその作用を処置する方法を提供する。医薬組成物は、免疫調節細菌由来の１つ若しくは複数のｍＥＶ又は単一の免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌細胞）種（例えば、単一株）のｍＥＶの１集団を含有し得る。

【０４４１】

一実施形態では、本発明は、胃腸管の外部の対象の免疫応答を改変する医薬組成物を、それを必要とする対象に経口投与することにより、遠位腸内毒素症及び１つ又は複数のその作用を処置する方法を提供する。医薬組成物は、免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌細胞）由来の１つ若しくは複数のｍＥＶ又は単一の免疫調節細菌（例えば、抗炎症性細菌細胞）種（例えば、単一株）のｍＥＶの１集団を含有し得る。

【０４４２】

例示的な実施形態では、腸内毒素症に関連する障害の処置に有用な医薬組成物は、宿主免疫細胞による１つ又は複数の抗炎症性サイトカインの分泌を刺激する。抗炎症性サイトカインとして、限定されないが、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－９、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＴＧＦβ、及びそれらの組み合わせが挙げられる。他の例示的な実施形態では、腸内毒素症に関連する障害の処置に有用な医薬組成物は、宿主免疫細胞による１つ又は複数の炎症誘導性サイトカインの分泌を低減（例えば、阻害）する。炎症誘導性サイトカインとして、限定されないが、ＩＦＮγ、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１α、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＭＣＰ１、ＭＩＰ１α、ＭＩＰ１β、ＴＮＦα、及びそれらの組み合わせが挙げられる。他の例示的なサイトカインは、当技術分野で公知であり、本明細書に記載される。

【０４４３】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象の腸内毒素症に関連する障害を処置又は予防する方法を提供し、これは、腸内毒素症に関連する障害が処置されるように、腸内毒素症の部位のマイクロバイオームを改変するのに十分な量の細菌又はｍＥＶを含むプロバイオティクス若しくは医療食の形態で医薬組成物を対象に投与する（例えば、経口投与する）ことを含む。

【０４４４】

別の実施形態では、プロバイオティクス若しくは医療食の形態の本発明の医薬組成物を用いて、腸内毒素症を発生するリスクがある対象の腸内毒素症の発症を予防するか、又は遅延させることができる。

【０４４５】

強化された細菌を製造する方法

特定の態様では、本明細書に記載されるｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の産生のために操作された細菌を製造する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、操作された細菌は、特定の所望の特性を増強するように改変されている。例えば、いくつかの実施形態では、操作された細菌は、毒性の低減並びに／又は細菌及び／若しくはｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）製造の改善（例えば、より高い酸素耐性、凍結解凍耐性の改善、より短い作製時間）を目的として、ｍＥＶ（例えば、ｓｍＥＶ）の免疫調節及び／又は治療効果を（例えば、単独で若しくは別の治療薬と組み合わせて）増強するように改変されている。この操作された細菌を、当技術分野で既知のあらゆる技術（例えば、限定されないが、部位特異的変異誘発、トランスポゾン突然変異誘発、ノックアウト、ノックイン、ポリメラーゼ連鎖反応変異誘発、化学的変異誘発、紫外線変異誘発、形質転換（化学的、又はエレクトロポレーションによる）、ファージ形質導入、定向進化、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９

、又はこれらの任意の組み合わせ）を使用して製造し得る。

【０４４６】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、この細菌は定向進化により改変されている。いくつかの実施形態では、この定向進化は、細菌の環境条件への曝露と、この環境条件下での生存及び／又は増殖が改善されている細菌の選択とを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、強化された細菌を同定するアッセイを使用する変異誘発細菌のスクリーニングを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、（例えば、化学的変異原及び／又はＵＶ放射線への曝露により）細菌を変異誘発させること又はそれらを治療薬（例えば、抗生物質）に曝露すること、その後に続く所望の表現型を有する細菌を検出するためのアッセイ（例えば、インビボでのアッセイ、エクスビボでのアッセイ、又はインビトロでのアッセイ）をさらに含む。

【実施例】

【０４４７】

実施例１：処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）を取得するための細菌からの膜の精製及び調製

精製

当業者に周知の方法を用いて、処理された微生物細胞外小胞（ｐｍＥＶ）を、細菌培養物（例えば、表１、表２、及び／又は表３に列挙した細菌）から精製及び調製する（Ｔｈｅｉｎ ｅｔ ａｌ，２０１０．Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｓｕｂｆｒａｃｔｉｏｎａｔｉｏｎ ｏｆ ｇｒａｍ－ｎｅｇａｔｉｖｅ ｂａｃｔｅｒｉａ ｆｏｒ ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ ｓｔｕｄｉｅｓ．Ｊ．Ｐｒｏｔｅｏｍｅ Ｒｅｓ．２０１０ Ｄｅｃ ３；９（１２）：６１３５－４７．Ｄｏｉ：１０．１０２１／ｐｒ１００２４３８．Ｅｐｕｂ ２０１０ Ｏｃｔ．２８；Ｓａｎｄｒｉｎｉ ｅｔ ａｌ．２０１４．Ｆｒａｃｔｉｏｎａｔｉｏｎ ｂｙ Ｕｌｔｒａｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｔｉｏｎ ｏｆ Ｇｒａｍ ｎｅｇａｔｉｖｅ ｃｙｔｏｐｌａｓｍｉｃ ａｎｄ ｍｅｍｂｒａｎｅ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．Ｂｉｏ－Ｐｒｏｔｏｃｏｌ．Ｖｏｌ．４（２１）Ｄｏｉ：１０．２１７６９／ＢｉｏＰｒｏｔｏｃ．１２８７）。

【０４４８】

代わりに、Ｔｈｅｉｎ ｅｔ ａｌから改良した方法によりｐｍＥＶを精製する。例えば、細菌培養物を室温又は４℃、１０，０００～１５，０００×ｇで１０～３０分遠心分離する。上清を廃棄し、細胞ペレットを－８０℃で凍結する。細胞ペレットを氷上で解凍し、ｐＨ７．５の１００ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ中で再懸濁させた後、１ｍｇ／ｍＬのＤＮアーゼＩ及び／又は１００ｍＭ ＮａＣｌを補充し得る。解凍した細胞を５００ｕｇ／ｍｌのリゾチーム、４０ｕｇ／ｍｌのリゾスタフィン、及び／又は１ｍｇ／ｍｌのＤＮアーゼＩ中で４０分インキュベートして、細胞溶解を促進する。溶解プロセスを促進するために、追加の酵素を用い得る（例えば、ＥＤＴＡ（５ｍＭ）、ＰＭＳＦ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）、及び／又はベンザミジン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）。次に、製造者により推奨される条件下で、Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘ Ｃ－３（Ａｖｅｓｔｉｎ，Ｉｎｃ．）を用いて、細胞を溶解させる。代わりに、ペレットを－８０℃で凍結させ、溶解前に再度解凍し得る。残屑及び非溶解細胞を、４℃、１０，０００～１２，５００×ｇで１５分の遠心分離によりペレット化する。次に、上清を４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離する。ペレットをｐＨ１１の氷冷１００ｍＭ炭酸ナトリウム中に再懸濁させ、攪拌しながら、４℃で１時間インキュベートする。代わりに、再懸濁の直後に、ペレットを４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離する。１００ｍＭ ＮａＣｌを補充したｐＨ７．５の１００ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ中にペレットを再懸濁させて、４℃、１２０，０００×ｇで２０分、再度遠心分離した後、最大１００ｍＭ若しくは１００ｍＭ前後のＮａＣｌを補充したｐＨ７．５の１００ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ中、又はＰＢＳ中にペレットを再懸濁させる。サンプルを－２０℃で保存する。凍結／解凍ステップ中のｐｍＥＶ調製物を保護するために、２５０ｍＭスクロース及び最大５００ｍＭ ＮａＣｌを最終調製物に添加して、ｐｍＥＶ調製物中の小胞を安定化する。

【０４４９】
代わりに、Ｓａｎｄｒｉｎｉ ｅｔ ａｌ，２０１４から改良した方法によりｐｍＥＶを取得する。細菌培養物を室温又は４℃、１０，０００～１５，０００×ｇで１０～１５分遠心分離した後、細胞ペレットを－８０℃で凍結し、上清を廃棄する。次に、細胞ペレットを氷上で解凍し、ｐＨ８．０の１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、０．１ｍｇ／ｍＬのリゾチームを補充した１ｍＭ ＥＤＴＡに再懸濁させる。次に、サンプルを混合しながら、室温又は３７℃で３０分インキュベートする。任意のステップで、サンプルを－８０℃で再凍結し、氷上で再度解凍する。ＤＮアーゼＩを１．６ｍｇ／ｍＬの最終濃度まで、及びＭｇＣｌ２を１００ｍＭの最終濃度まで添加する。ＱＳｏｎｉｃａ Ｑ５００超音波破砕装置を用い、３０秒オン及び３０秒オフの７サイクルで、サンプルを超音波処理する。残屑及び非溶解細胞を、４℃、１０，０００×ｇで１５分の遠心分離によりペレット化する。次に、上清を４℃、１１０，０００×ｇで１５分遠心分離する。ペレットをｐＨ８．０の１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ中に再懸濁させ、室温で混合しながら、３０～６０分インキュベートする。サンプルを４℃、１１０，０００×ｇで１５分遠心分離する。ペレットをＰＢＳ中に再懸濁させてから、－２０℃で保存する。

【０４５０】
任意選択で、当技術分野で公知の方法を用いて、ｐｍＥＶを他の細菌成分及び残屑から分離することができる。サイズ排除クロマトグラフィー又は高速タンパク質液体クロマトグラフィー（ＦＰＬＣ）をｐｍＥＶ精製のために使用することができる。使用することができる別の分離方法として、フィールド・フロー・フラクショネーション、マイクロ流体ろ過、非接触型分別、及び／又は免疫親和性濃縮クロマトグラフィーが挙げられる。代わりに、高分解能密度勾配分別を使用して、密度に基づきｐｍＥＶ粒子を分離することができる。

【０４５１】
調製
細菌培養物を、室温又は４℃、１０，０００～１５，０００×ｇで１０～３０分遠心分離する。上清を廃棄し、細胞ペレットを－８０℃で凍結する。細胞ペレットを氷上で解凍し、ｐＨ７．５の１００ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、５００ｕｇ／ｍｌのリゾチーム及び／又は４０ｕｇ／ｍｌのリゾスタフィンに再懸濁させて細胞溶解を促進し；最大０．５ｍｇ／ｍｌのＤＮアーゼＩでゲノムＤＮＡサイズを縮小し、また、ＥＤＴＡ（５ｍＭ）、ＰＭＳＦ（１ｍＭ、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）、及びベンザミジン（１ｍＭ、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）でプロテアーゼを阻害する。次に、製造者により推奨される条件下で、Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘ Ｃ－３（Ａｖｅｓｔｉｎ，Ｉｎｃ．）を用いて、細胞を溶解させる。代わりに、ペレットを－８０℃で凍結させ、溶解前に再度解凍し得る。残屑及び非溶解物を、４℃、１０，０００～１２，５００×ｇで１５分の遠心分離によりペレット化する。ＦＰＬＣ計器（ＡＫＴＡ Ｐｕｒｅ １５０，ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）と、最大０．３Ｍ ＮａＣｌを補充したランニングバッファーを用いるサイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ ４ ＦＦ，ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に上清を供する。純粋なｐｍＥＶをカラム空隙容積内に収集し、濃縮した後、－２０℃で保存する。濃縮は、いくつかの方法で実施され得る。例えば、超遠心分離を用い得る（４℃、１４０ｌ×ｇで１時間の後、少量のＰＢＳ中で再懸濁）。凍結／解凍ステップ中のｐｍＥＶ調製物を保護するために、２５０ｍＭスクロース及び最大５００ｍＭ ＮａＣｌを最終調製物に添加して、ｐｍＥＶ調製物中の小胞を安定化する。使用することができる別の分離方法として、フィールド・フロー・フラクショネーション、マイクロ流体ろ過、非接触型分別、及び／又は免疫親和性濃縮クロマトグラフィーが挙げられる。当技術分野で公知の方法を用いて使用することができる他の技術としては、ホイップドフィルム蒸発、分子蒸留、ショートパス蒸留、及び／又はタンジェンシャル流ろ過が挙げられる。

【０４５２】
いくつかの事例では、ｐｍＥＶを計量し、様々な用量（ｕｇ／ｍｌ）で投与する。任意

選択で、当技術分野で公知の方法を用い、ナノ粒子追跡解析（ＮＴＡ）を使用して、粒子数及び粒度分布についてｐｍＥＶを評価する。例えば、製造者の指示に従い、又はＢａｃｈｕｒｓｋｉ ｅｔ ａｌ．２０１９．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｖｅｓｉｃｌｅｓ．Ｖｏｌ．８（１）により記載されるように、ＭａｌｖｅｒｎＮＳ３００装置を用いることができる。代わりに、ｐｍＥＶの場合、製造者の指示に従って実施されるＢｉｏ－ｒａｄアッセイ（Ｃａｔ＃ ５０００２０５）を用いて、総タンパク質を測定し、タンパク質含量／用量に基づいて様々な用量で投与することもできる。

【０４５３】

以下に説明する試験の全てについて、ｐｍＥＶは、投与の前に照射、熱処理、及び／又は凍結乾燥され得る（実施例４９に記載のように）。

【０４５４】

実施例２：結腸直腸癌モデル

腫瘍モデルにおけるｐｍＥＶの有効性を試験するために、当技術分野で公知の齧歯類腫瘍モデルに従って多数の癌細胞系統の１つを使用することができる。

【０４５５】

例えば、雌の６～８週齢Ｂａｌｂ／ｃマウスを Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は別のベンダーから取得する。１００，０００個のＣＴ－２６結腸直腸腫瘍細胞（ＡＴＣＣ ＣＲＬ－２６３８）を滅菌ＰＢＳに再懸濁させ、５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌの存在下で接種する。ＣＴ－２６腫瘍細胞を、各マウスの片側の後脇腹に皮下注射する。腫瘍体積が平均１００mm^3に達したとき（腫瘍細胞接種から約１０～１２日後）、動物を様々な処置群（例えば、ビヒクル；ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）ｐｍＥＶ、ビフィドバクテリア（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉａ）ｐｍＥＶ、それぞれ、抗ＰＤ－１抗体と併用するか、又は併用せずに）に分配する。抗体を、合計で３回にわたり１日目から始めて４日毎に２００μｇ／マウス（最終体積１００μｌ）で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し（Ｑ４Ｄ×３）、ｐｍＥＶは、様々な用量及び様々な時点で、経口又は静脈内投与する。例えば、ｐｍＥＶ（５μｇ）を、合計で４回にわたり１日目から始めて３日毎に静脈内（ｉ．ｖ．）注射し（Ｑ３Ｄ×４）、マウスを腫瘍増殖について評価する。

【０４５６】

代わりに、腫瘍体積が平均１００mm^3に達したとき（腫瘍細胞接種から約１０～１２日後）、動物を下記の群に分配する：１）ビヒクル；２）Ｂｅｘｓｅｒｏ（登録商標）ワクチンから単離されたナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ Ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）ｐｍＥＶ；及び３）抗ＰＤ－１抗体。抗体を、１日目から始めて４日毎に２００ｕｇ／マウス（最終体積１００ｕｌ）で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ Ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）ｐｍＥＶを、１日目から始めて試験終了まで毎日腹腔内（ｉ．ｐ．）投与する。

【０４５７】

腫瘍体積が平均１００mm^3に達したとき（腫瘍細胞接種から約１０～１２日後）、動物を下記の群に分配した：１）ビヒクル；２）抗ＰＤ－１抗体；３）ｐｍＥＶ Ｂ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）（７．０ｅ＋１０粒子数）；４）ｐｍＥＶアナエロスティペス・ハドラス（Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ ｈａｄｒｕｓ）（７．０ｅ＋１０粒子数）；５）ｐｍＥＶ Ｓ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）（３．０ｅ＋１０粒子数）；６）ｐｍＥＶ Ｐ．ベンゾエリチカム（Ｐ．ｂｅｎｚｏｅｌｙｔｉｃｕｍ）（３．０ｅ＋１０粒子数）；７）ｐｍＥＶフンガテラ種（Ｈｕｎｇａｔｅｌｌａ ｓｐ．）（７．０ｅ＋１０粒子数）；８）ｐｍＥＶ黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）（７．０ｅ＋１０粒子数）；及び９）ｐｍＥＶ Ｒ．グナバス（Ｒ．ｇｎａｖｕｓ）（７．０ｅ＋１０粒子数）。抗体を、１日目から始めて４日毎に２００μｇ／マウス（最終体積１００μｌ）で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し、ｐｍＥＶを、１日目から始めて試験終了まで毎日静脈内（ｉ．ｖ．）注射し、腫瘍を増殖に関して測定した。１１日目に、全てのｐｍＥＶ群が、腫瘍増殖阻害を示した（図１～７）。ｐｍＥＶ Ｂ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）（図１）、

ｐｍＥＶアナエロスティペス・ハドラス（Ａｎａｅｒｏｓｔｉｐｅｓ　ｈａｄｒｕｓ）（図２）、ｐｍＥＶ　Ｓ．ピオゲネス（Ｓ．ｐｙｏｇｅｎｅｓ）（図３）、ｐｍＥＶ　Ｐ．ベンゾエリチカム（Ｐ．ｂｅｎｚｏｅｌｙｔｉｃｕｍ）（図４）、及びｐｍＥＶフンガテラ種（Ｈｕｎｇａｔｅｌｌａ　ｓｐ．）（図５）群は全て、抗ＰＤ－１群と同等の腫瘍増殖阻害を示したが、ｐｍＥＶ黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）及びｐｍＥＶ　Ｒ．グナバス（Ｒ．ｇｎａｖｕｓ）群は、抗ＰＤ－１群より優れた腫瘍増殖阻害を示した（図６及び７）。類似の用量応答試験では、最も高い用量のｐｍＥＶ　Ｂ．アニマリス・ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ　ｌａｃｔｉｓ）が最も優れた有効性を示したが、ｐｍＥＶメガスフェラ・マシリエンシス（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｍａｓｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）は、より低い用量で有意な有効性を示した（図８）。処置対ビヒクルについて、ウェルチ検定を実施する。

【０４５８】

また別の試験では、１１日目より早いｐｍＥＶの有意な有効性を実証した。ｐｍＥＶ　Ｒ．グナバス（Ｒ．ｇｎａｖｕｓ）７．０Ｅ＋１０（図９及び１０）、ｐｍＥＶ　Ｂ．アニマリス亜種ラクティス（Ｂ．ａｎｉｍａｌｉｓ　ｓｓｐ．ｌａｃｔｉｓ）２．０Ｅ＋１１（図１１及び１２）並びにｐｍＥＶ　Ｐ．ジスタソニス（Ｐ．ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ）群７．０Ｅ＋１０（図１３及び１４）は全て、９日目という早期に有効性を示した。

【０４５９】

実施例３：マウス腫瘍モデルを処置するためのｐｍＥＶ組成物の投与

実施例２に記載したように、腫瘍細胞系統又は患者由来の腫瘍サンプルを皮下注射し、それを健康なマウスに生着させることにより、癌のマウスモデルを作製する。本明細書で提供される方法は、いくつかの異なる腫瘍細胞株の１つを用いて実施され得、そうした細胞株として、限定されないが、黒色腫の正位モデルとしてのＢ１６－Ｆ１０又はＢ１６－Ｆ１０－ＳＩＹ細胞、膵臓癌の正位モデルとしてのＰａｎｃ０２細胞（Ｍａｌｅｔｚｋｉｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｇｕｔ　５７：４８３－４９１）、肺癌の正位モデルとしてのＬＬＣ１細胞、及び前立腺癌の正位モデルとしてのＲＭ－１が挙げられる。一例として、しかし限定はしないが、Ｂ１６－Ｆ１０モデルにおけるｐｍＥＶの有効性を試験する方法が本明細書で詳細に説明される。

【０４６０】

転移頻度が非常に高い自然性黒色腫の同系マウスモデルを使用して、細菌が腫瘍増殖及び転移の広がりを低減する能力を試験する。このアッセイのために選択されたｐｍＥＶは、免疫細胞サブセットの活性化の増強を示し得ると共に、インビトロで腫瘍細胞殺傷の増強を刺激し得る組成物である。マウス黒色腫細胞系統Ｂ１６－Ｆ１０は、ＡＴＣＣから取得する。空気中５％ＣＯ２の雰囲気下３７℃において、１０％熱不活性化ウシ胎仔血清及び１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ培地中で、細胞を単層としてインビトロで培養する。指数関数的に増殖する腫瘍細胞をトリプシン処理により回収し、低温１×ＰＢＳで３回洗浄してから、５Ｅ６細胞／ｍｌの懸濁液を投与用に調製する。雌のＣ５７ＢＬ／６マウスをこの実験に使用する。マウスは、６～８週齢で、体重は約１６～２０ｇである。腫瘍を発生させるために、各マウスの脇腹に１００μｌのＢ１６－Ｆ１０細胞懸濁液をＳＣ注射する。ケタミン及びキシラジンによりマウスを麻酔した後、細胞移植する。実験に使用する動物に、２日目～５日目までの飲料水中のカナマイシン（０．４ｍｇ／ｍｌ）、ゲンタマイシン（０．０３５ｍｇ／ｍｌ）、コリスチン（８５０Ｕ／ｍｌ）、メトロニダゾール（０．２１５ｍｇ／ｍｌ）及びバンコマイシン（０．０４５ｍｇ／ｍｌ）のカクテルの点滴注入並びに腫瘍注射後７日目のクリンダマイシン（１０ｍｇ／ｋｇ）の腹腔内注射により、抗生物質処置を開始し得る。

【０４６１】

原発性脇腹腫瘍のサイズを２～３日毎にキャリパで計測し、下記式：腫瘍体積＝腫瘍幅×腫瘍長さ×０．５を用いて、腫瘍体積を算出する。この原発腫瘍が約１００ｍｍ３に達した後、動物をその体重に基づいて、いくつかの群に分類する。次いで、各群からマウスを無作為に取り出し、処置群に割り当てる。ｐｍＥＶ組成物を、前述したように調製する

。このマウスに、約７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を経管栄養により経口接種する。代わりに、ｐｍＥＶを静脈内投与する。マウスは、毎日、毎週、隔週、毎月、隔月、又は処置期間全体を通して任意の他の投与スケジュールで、ｐｍＥＶを受ける。マウスに尾静脈でｐｍＥＶをＩＶ注射するか、又は腫瘍に直接注射し得る。マウスには、生存細菌と併用して又は併用せずに、不活性化／弱毒化若しくは死滅細菌と併用して又は併用せずに、ｐｍＥＶを注射し得る。マウスに、毎週又は月に１回注射し得るか、又は強制経口投与し得る。腫瘍殺傷能力を最大化するために、マウスに、精製されたｐｍＥＶ及び生存細菌の組み合わせを投与し得る。全てのマウスは、承認されたプロトコルに従って特定の病原体フリー条件下で飼育する。腫瘍サイズ、マウスの体重、及び体温を３～４日毎にモニタリングし、Ｂ１６－Ｆ１０マウス黒色腫細胞注射の６週間後、又は原発腫瘍の体積が１０００ｍｍ３に達した場合、マウスを人道的に犠牲にする。毎週採血し、このプロトコルの終了時に無菌条件下での完全な剖検を実施する。

【０４６２】

マウスＢ１６－Ｆ１０黒色腫モデルでは、そのメラニン産生により、癌細胞を容易に可視化することができる。標準的なプロトコルに従って、頸部及び胸部の領域からのリンパ節及び臓器の組織サンプルを採取し、下記の分類ルールを用いてマイクロ転移及びマクロ転移の存在を分析する。リンパ節当たり又は臓器当たり少なくとも２つのマイクロ転移病変と１つのマクロ転移病変が見出される場合、臓器を転移に関して陽性と分類する。マイクロ転移は、当業者には周知の標準的なプロトコルに従ってパラフィン包埋リンパ組織切片をヘマトキシリン－エオシンで染色することにより検出する。転移の総数は原発腫瘍の体積と相関しており、腫瘍体積は、腫瘍増殖時間並びにリンパ節及び内臓でのマクロ転移及びマイクロ転移の数に有意に相関し、全ての観測した転移の合計とも相関することが認められる。既に説明されているように、２５箇所の異なる転移部位が同定されている（Ｂｏｂｅｋ Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｇｅｎｅｉｃ ｌｙｍｐｈ－ｎｏｄｅ－ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｇｒｅｅｎ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－ｅｘｐｒｅｓｓｉｎｇ Ｌｅｗｉｓ ｌｕｎｇ ｃａｒｃｉｎｏｍａ，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ，２００４；２１（８）：７０５－８）。

【０４６３】

この腫瘍組織サンプルを、腫瘍浸潤性リンパ球に関してさらに分析する。ＦＡＣＳによりＣＤ８＋細胞毒性Ｔ細胞を単離した後、カスタマイズされたｐ／ＭＨＣクラスＩマイクロアレイを用いてさらに分析することにより、それらの抗原特異性を明らかにすることができる（例えば、Ｄｅｖｉｒｅｎ Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｔｉｇｅｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｏｎ ｐ／ＭＨＣ ｍｉｃｒｏａｒｒａｙｓ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．，２００７ Ｊａｎ－Ｆｅｂ；２０（１）：３２－８を参照されたい）。カスタマイズされたｐ／ＭＨＣクラスＩＩマイクロアレイを用いて、ＣＤ４＋Ｔ細胞を分析することができる。

【０４６４】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボフローサイトメトリー分析のために、腫瘍、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。例えば、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ腫瘍解離酵素カクテルを用いて、製造者の指示に従い、腫瘍を解離する。腫瘍重量を記録し、腫瘍を細断してから、酵素カクテルの入った１５ｍｌチューブ内に導入した後、氷上に配置する。次に、サンプルを３７℃で穏やかなシェーカー上に４５分間配置し、最大１５ｍｌの完全ＲＰＭＩでクエンチングする。各細胞懸濁液を、７０μｍフィルタを通して５０ｍｌファルコンチューブ中に漉した後、１０００ｒｐｍで１０分遠心分離する。細胞をＦＡＣＳバッファーに再懸濁させ、洗浄して、残る残屑を除去する。必要であれば、７０μｍフィルタを通して新しいチューブ中にサンプルを再度漉す。当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析のために細胞を染色する。染色抗体は、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を含み得る。分析することができる他のマーカーとしては、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３

、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒ　ｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインも分析することができ、そうしたものとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られた免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られた精製ＣＤ４５＋腫瘍浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定するために、腫瘍切片に対して免疫組織化学を実施する。

【０４６５】

同じ実験を、多発性肺黒色腫転移のマウスモデルでも実施する。マウス黒色腫細胞系統Ｂ１６－ＢＬ６をＡＴＣＣから得て、この細胞を、前述のようにインビトロで培養する。この実験には、雌のＣ５７ＢＬ／６マウスを使用する。このマウスは６～８週齢で、且つ体重が約１６～２０ｇである。腫瘍を発生させるために、各マウスに、Ｂ１６－ＢＬ６細胞の２Ｅ６細胞／ｍｌ懸濁液１００μｌを尾静脈に注射する。ＩＶ注射時に生着する腫瘍細胞は、最終的には肺に達する。

【０４６６】

このマウスを９日後に人道的に死なせる。肺を秤量し、肺表面上での肺結節の存在に関して分析する。取り出した肺をＦｅｋｅｔｅ溶液で漂白する。このＦｅｋｅｔｅ溶液は、Ｂ１６細胞中のメラニンのために腫瘍結節を漂白しないが、上記結節のごく一部は無色素性（即ち白色）である。腫瘍結節の数を慎重に計数して、マウスの腫瘍量を決定する。典型的には、コントロール群マウス（即ちＰＢＳ経管栄養）の肺上に２００～２５０個の肺結節が見出される。

【０４６７】

腫瘍量パーセンテージを３つの処置群に関して算出する。腫瘍量パーセンテージは、コントロール群マウスの肺表面上の肺結節の平均数で除算された、処置群に属するマウスの肺表面上の肺結節の平均数として定義される。

【０４６８】

これらの腫瘍生検及び血液サンプルを、ＬＣＭＳ技術又は当技術分野で公知の他の方法による代謝分析のために提出する。試験群の間で、他の代謝産物の中でも、異なるレベルのアミノ酸、糖、乳酸塩は、微生物組成物が腫瘍の代謝状態を妨害する能力を証明する。

【０４６９】

作用機構を決定するためのＲＮＡ　Ｓｅｑ

腫瘍、パイエル板、及び腸間膜リンパ節から樹状細胞を精製する。ＲＮＡｓｅｑ解析を実施し、当業者には周知の標準的技術に従って解析する（Ｚ．Ｈｏｕ．Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｒｅｐｏｒｔｓ．５（９５７０）：ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｒｅｐ０９５７０（２０１５））。この解析では、ＴＬＲ、ＣＬＲ、ＮＬＲ、及びＳＴＩＮＧ、サイトカイン、ケモカイン、抗原プロセシング及び提示経路、交差提示並びにＴ細胞共刺激を含む自然炎症経路遺伝子が特に注目される。

【０４７０】

一部のマウスは、犠牲にするのではなく、腫瘍増殖に対する免疫系の記憶反応の影響を決定するために、反対側の脇腹（又は他の箇所）への腫瘍細胞の注射により再チャレンジされ得る。

【０４７１】

実施例４：ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１阻害と組み合わせてマウス腫瘍モデルを処置するためのｐｍＥＶの投与

ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１阻害と組み合わせて、腫瘍マウスモデルにおけるｐｍＥＶの有

効性を試験するために、前述のように、マウス腫瘍モデルを使用することができる。

【０４７２】

ｐｍＥＶは単独で、又は全細菌細胞と組み合わせて、且つ抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１と併用して、又は併用せずに、マウス腫瘍モデルにおけるその有効性について試験する。ｐｍＥＶ、細菌細胞、及び／又は抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１は、様々な時点で、且つ様々な用量で投与する。例えば、腫瘍注射から１０日後、又は腫瘍体積が１００ｍｍ^{3}に達した後、ｐｍＥＶ単独で、又は抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１と併用してマウスを処置する。

【０４７３】

マウスにはｐｍＥＶを経口、静脈内、又は腹腔内投与することができる。例えば、いくつかのマウスには、７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を任意の箇所に静脈内注射する。一部のマウスは、ｐｍＥＶをｉ．ｖ．注射で投与され、他のマウスは、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与され得る。一部のマウスは、毎日（例えば１日目に開始して）ｐｍＥＶを投与され、他のマウスは、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与され得る。マウス群には、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０４７４】

代わりに、マウスの一部の群は、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^4～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与し得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅させ得る。また、マウスの一部の群に、有効量のチェックポイント阻害剤を注射する。例えば、マウスは、１００μｌのＰＢＳ中の１００μｇの抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡＢ（クローン１０ｆ．９ｇ２、ＢｉｏＸＣｅｌｌ）又は別の抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡＢを受け、一部のマウスは、ビヒクル及び／又は他の適切なコントロール（例えば、コントロール抗体）を受ける。最初の注射から３、６、及び９日後、マウスにｍＡＢを注射する。チェックポイント阻害及びｐｍＥＶ免疫療法が相加的抗腫瘍効果を有するか否かを評価するために、抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡＢを受けたコントロールマウスを標準コントロールパネルに含める。一次（腫瘍サイズ）及び二次（腫瘍浸潤性リンパ球及びサイトカイン分析）エンドポイントを評価し、マウスの一部の群を、記憶反応に対する処置の効果を評価するために、その後の腫瘍細胞接種で再チャレンジし得る。

【０４７５】

実施例５：遅延型過敏症（ＤＴＨ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

遅延型過敏症（ＤＴＨ）は、Ｐｅｔｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（Ｉｎ ｖｉｖｏ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｄｉｓｅａｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ ａｎｄ ａｔｏｐｉｃ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ ｉｎ ｄｒｕｇ ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ．Ｂａｓｉｃ ＆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍ ＆ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ．２００６．９９（２）：１０４－１１５；また、Ｉｒｖｉｎｇ Ｃ．Ａｌｌｅｎ（ｅｄ．）Ｍｏｕｓｅ Ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ Ｉｎｎａｔｅ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２０１３．ｖｏｌ．１０３１，ＤＯＩ １０．１００７／９７８－１－６２７０３－４８１－４＿１３も参照）により概説されているように、アトピー性皮膚炎（又はアレルギー性接触皮膚炎）の動物モデルである。ＤＴＨモデルのいくつかの変形が使用されており、当技術分野では周知である（Ｉｒｖｉｎｇ Ｃ．Ａｌｌｅｎ（ｅｄ．）．Ｍｏｕｓｅ Ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ Ｉｎｎａｔｅ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．Ｖｏｌ．１０３１，ＤＯＩ １０．１００７／９７８－１－６２７０３－４８１－４＿１３

，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＋ Ｂｕｓｉｎｅｓｓ Ｍｅｄｉａ，ＬＬＣ ２０１３）。

【０４７６】

ＤＴＨは、様々なハプテン又は抗原（例えば、アジュバントで乳化された抗原）を使用して、様々なマウス株及びラット株で誘発することができる。ＤＴＨは、感作並びに紅斑、浮腫及び細胞浸潤、特に抗原提示細胞（ＡＰＣ）、好酸球、活性化されたＣＤ４＋Ｔ細胞及びサイトカイン発現Ｔｈ２細胞の浸潤を引き起こす抗原特異的Ｔ細胞媒介反応を特徴とする。

【０４７７】

一般に、マウスを、アジュバント（例えば、完全フロイントアジュバント）との関連で投与される抗原で予備刺激して、膨脹及び抗原特異的抗体力価により測定される二次（又は記憶）免疫応答を誘発する。

【０４７８】

デキサメタゾン、コルチコステロイドは、公知の抗炎症薬であり、マウスのＤＴＨ反応を改善し、このモデルの炎症を抑制するための陽性コントロールとして使用される（Ｔａｕｂｅ ａｎｄ Ｃａｒｌｓｔｅｎ，Ａｃｔｉｏｎ ｏｆ ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ ｉｎ ｔｈｅ ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｄｅｌａｙｅｄ－ｔｙｐｅ ｈｙｐｅｒｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ｒｅｃｏｎｓｔｉｔｕｔｅｄ ＳＣＩＤ ｍｉｃｅ．Ｉｎｆｌａｍｍ Ｒｅｓ．２０００．４９（１０）：５４８－５２）。陽性コントロール群の場合、０日目に、６．８ｍｇのデキサメタゾンを４００μＬの９６％エタノールで希釈することにより、１７ｍｇ／ｍＬのデキサメタゾンのストック溶液を調製する。毎回投与する日に、ストック溶液を滅菌ＰＢＳで１００×希釈して、腹腔内投与用のセプタムバイアル内に０．１７ｍｇ／ｍＬの最終濃度を達成することにより、希釈標準溶液を調製する。デキサメタゾン処置マウスは、１００μＬのデキサメタゾンｉ．ｐ．（０．１７ｍｇ／ｍＬ溶液を５ｍＬ／ｋｇで）を受ける。凍結スクロースをネガティブコントロール（ビヒクル）として使用する。以下に説明する試験では、ビヒクル、デキサメタゾン（陽性コントロール）及びｐｍＥＶを毎日投与した。

【０４７９】

ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加又は追加せずに、ＤＴＨのマウスモデルにおけるその有効性に関して試験する。例えば、６～８週齢のＣ５７Ｂｌ／６マウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は他のベンダーから取得する。マウスの群に、有効用量（例えば、１部位当たり５０ｕｌの総体積）での抗原（例えば、卵白アルブミン（ＯＶＡ）又はスカシガイ（Ｋｅｙｈｏｌｅ Ｌｉｍｐｅｔ）由来ヘモシアニン（ＫＬＨ））の背中の４つの部位（上部及び下部）に４回の皮下（ｓ．ｃ．）注射を施す。ＤＴＨ反応のために、動物に、ケタミン／キシラジン麻酔（それぞれ約５０ｍｇ／ｋｇ及び５ｍｇ／ｋｇ）下で耳に皮内（ｉ．ｄ．）注射する。一部のマウスはコントロール動物として使用する。マウスの一部の群を、８日目に１つの耳当たり１０ｕｌ（左耳にビヒクルコントロール（生理食塩水中の０．０１％ＤＭＳＯ）、及び右耳に抗原（２１．２ｕｇ（１２ｎｍｏｌ））でチャレンジする。耳の炎症を測定するために、手で拘束した動物の耳の厚さを、Ｍｉｔｕｔｏｙｏマイクロメータを使用して測定する。耳の厚さを、個々の動物のベースラインレベルとして皮内チャレンジ前に測定する。その後、耳の厚さを、皮内チャレンジ後の２つの時点（約２４時間及び４８時間（即ち、９日目及び１０日目））で測定する。

【０４８０】

ｐｍＥＶによる処置を、予備刺激の前後又はＤＴＨチャレンジの前後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｐｍＥＶを、皮下注射と同時（０日目）に投与し得るか、又は皮内注射前又は皮内注射時に投与し得る。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たりｐｍＥＶ ２５、５０、又は１００ｍｇを投与し得る。代わりに、一部のマウスには、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋

１２ｐｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、ｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、局所投与、皮内（ｉ．ｄ．）注射、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば０日目に開始する）、他のマウスには別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０４８１】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与し得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅させ得る。

【０４８２】

ｐｍＥＶの場合、製造者の指示に従って実施されるＢｉｏ－ｒａｄアッセイ（Ｃａｔ＃５０００２０５）を用いて、総タンパク質を測定する。

【０４８３】

免疫付与日（第０日）に、スカシガイ（Ｋｅｙｈｏｌｅ　Ｌｉｍｐｅｔ）由来ヘモシアニン（ＫＬＨ）と完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）とのエマルションを新しく調製した。このために、８ｍｇのＫＬＨ粉末を計量し、１６ｍＬの食塩水に完全に再懸濁させる。シリンジ及びルアーロックコネクタを用いて、ＫＬＨ／食塩水を等量のＣＦＡ溶液（例えば、１０ｍＬのＫＬＨ／食塩水＋１０ｍＬのＣＦＡ溶液）と混合することにより、エマルションを調製した。ＫＬＨとＣＦＡを数分間激しく混合して、白色のエマルションを形成し、最大安定性を達成した。均質なエマルションが得られたかを確認するために、落下試験を実施した。

【０４８４】

０日目に、約７週齢のＣ５７Ｂｌ／６Ｊ雌マウスを皮下免疫付与（４つの部位、１部位当たり５０μＬ）により、ＣＦＡ中のＫＬＨ抗原で予備刺激した。強制経口投与したＰ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶを低（６．０Ｅ＋０７）、中（６．０Ｅ＋０９）、及び高（６．０Ｅ＋１１）用量で試験した。

【０４８５】

８日目に、マウスを、左耳において生理食塩水中のＫＬＨ　１０μｇ（体積１０μＬ）により皮内（ｉ．ｄ．）チャレンジした。抗原チャレンジの２４時間後に耳介の厚さを測定した（図１５）。耳の厚さにより決定されるように、Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶは、炎症の抑制に有効であった。

【０４８６】

将来の炎症試験のために、マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、抗炎症剤（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬若しくは他の治療薬）、及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０４８７】

様々な時点で血清サンプルを採取する。マウスの他の群を犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、組織学研究、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析、及び／又はフローサイトメトリー分析のためにリンパ節、脾臓、腸間膜リンパ節（ＭＬＮ）、小腸、結腸、及び他の組織を取り出し得る。一部のマウスは、Ｏ２／ＣＯ２麻酔下で眼窩神経叢から失血させ、ＥＬＩＳＡアッセイを実施する。

【０４８８】

製造業者の指示に従い、解離酵素を用いて組織を解離させることができる。当技術分野

で公知の技術を用いて、細胞を、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒ－γ－ｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することができ、こうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０４８９】

犠牲にした動物から耳を切除し、低温ＥＤＴＡフリープロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）に導入することができる。ビーズ破壊を用いて、耳をホモジナイズし、製造業者の指示に従い、Ｌｕｍｉｎｅｘキット（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）により、様々なサイトカインについて上清を分析する。加えて、当技術分野で公知の方法を用いて、頸部リンパ節を、セルストレーナーに通して解離させ、洗浄し、ＦｏｘＰ３（ＰＥ－ＦＪＫ－１６ｓ）及びＣＤ２５（ＦＩＴＣ－ＰＣ６１．５）について染色する。

【０４９０】

ＤＴＨ防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、後の時点でチャレンジ抗原により再チャレンジし、マウスを、ＤＴＨに対する感受性及び反応の重症度に関して分析し得る。

【０４９１】

実施例６：実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

Ｃｏｎｓｔａｎｔｉｎｅｓｃｕ ｅｔ ａｌ．，（Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ（ＥＡＥ）ａｓ ａ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ（ＭＳ）．Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１１ Ｏｃｔ；１６４（４）：１０７９－１１０６）により概説されているように、ＥＡＥは、多発性硬化症の十分に研究された動物モデルである。Ｍａｎｇａｌａｍ ｅｔ ａｌ．，（Ｔｗｏ ｄｉｓｃｒｅｅｔ ｓｕｂｓｅｔｓ ｏｆ ＣＤ８＋Ｔ ｃｅｌｌｓ ｍｏｄｕｌａｔｅ ＰＬＰ$_{91-110}$ ｉｎｄｕｃｅｄ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ ｉｎ ＨＬＡ－ＤＲ３ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｍｉｃｅ．Ｊ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎ．２０１２ Ｊｕｎ；３８（４）：３４４－３５３）で論じられているように、活性化された脳炎惹起性Ｔ細胞の養子移入、又はＥＡＥに対して感受性のＴＣＲトランスジェニックマウスの使用により、様々なミエリン関連ペプチドを用い、ＥＡＥを様々なマウス株及びラット株において誘導することができる。

【０４９２】

ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、ＥＡＥの齧歯類モデルにおける有効性に関して試験する。さらに、ｐｍＥＶは、経口投与され得るか、又は静脈内投与により投与され得る。例えば、雌の６～８週齢Ｃ５７Ｂｌ／６マウスをＴａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）から取得する。マウスの群に、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ；２～５ｍｇの死滅マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）Ｈ３７Ｒａ／エマルション１ｍｌ）に乳化させたミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパ

ク質３５－５５（ＭＯＧ３５－５５；１回の注射当たり１００ｕｇ；マウス１匹当たり２００ｕｇ（マウス１匹当たり合計０．２ｍｌ））０．１ｍｌの背中の２つの部位（上部及び下部）での２回の皮下（ｓ．ｃ．）注射を施す。上記の約１～２時間後に、０．１ｍｌのＰＢＳ中の百日咳毒素（ＰＴｘ）２００ｎｇ（２ｕｇ／ｍｌ）をマウスに腹腔内（ｉ．ｐ．）注射する。ＰＴｘの追加のＩＰ注射を２日目に施す。代わりに、適切な量の代替ミエリンペプチド（例えば、プロテオリピドタンパク質（ＰＬＰ））を使用してＥＡＥを誘発する。一部の動物は、未処置コントロールとして使用する。当技術分野で公知の方法（Ｍａｎｇａｌａｍ　ｅｔ　ａｌ．２０１２）に従い、４日目から始めて毎日、ＥＡＥ重症度を評価し、障害スコアを割り当てる。

【０４９３】

ｐｍＥＶによる処置は、免疫付与の前後又はＥＶＥ免疫付与の後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｐｍＥＶを、免疫付与と同時（１日目）に投与し得るか、又は障害の最初の徴候（例えば、引きずった尾（ｌｉｍｐ　ｔａｉｌ））の時点で又は重度のＥＡＥ中に投与し得る。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、ｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０４９４】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０４９５】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の抗炎症剤若しくはＥＡＥ治療薬（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬、ビタミンＤ、ステロイド、抗炎症剤若しくは他の治療薬）及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０４９６】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０４９７】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば脳及び脊髄）、リンパ節、又は他の組織を取り出すことができる。例えば、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ

２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することができ、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋中枢神経系（ＣＮＳ）浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実行して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０４９８】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジし得る（例えば、活性化された脳炎惹起性Ｔ細胞、又はＥＡＥ誘導性ペプチドの再注射）。マウスを、再チャレンジ後に疾患に対する感受性及びＥＡＥ重症度に関して分析する。

【０４９９】

実施例７：コラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

コラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）は、Ｃａｐｌａｚｉ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ．Ｓｅｐｔ．１，２０１５．５２（５）：８１９－８２６）により説明されているように、関節リウマチ（ＲＡ）を研究するために一般に使用される動物モデルである（また、Ｂｒａｎｄ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．２００７．２：１２６９－１２７５；Ｐｉｅｔｒｏｓｉｍｏｎｅ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ：ａ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ｍｕｒｉｎｅ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｂｉｏ Ｐｒｏｔｏｃ．２０１５ Ｏｃｔ．２０；５（２０）：ｅ１６２６も参照されたい）。

【０５００】

ＣＩＡ齧歯類モデルの他のバージョンの中でも、１つのモデルは、Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．２００７．５６：６９－７８；Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２００８．１８１：２８６９－２８７７；また、Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，２００７．５６：６９－７８も参照されたい）により説明されているように、ニワトリＩＩ型コラーゲンによるＨＬＡ－ＤＱ８ Ｔｇマウスの免疫付与を含む。ニワトリＣＩＩの精製は、Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．（Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，２００７．５６：６９－７８）により説明されている。マウスを、免疫付与後にＣＩＡ疾患の発症及び進行に関してモニタリングし、Ｗｏｏｌｅｙ，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９８１．１５４：６８８－７００により説明されているように、疾患の重症度を評価して「等級付ける」。

【０５０１】

マウスをＣＩＡ誘導のために免疫付与し、様々な処置群に分類する。ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、ＣＩＡにおける有効性に関して試験する。

【０５０２】

ｐｍＥＶによる処置は、コラーゲンによる免疫付与の前後又は免疫付与後のいずれかの時点で開始する。例えば、一部の群において、ｐｍＥＶを、免疫付与と同時（１日目）に投与し得るか、又は疾患の最初の徴候時点で又は重度の症状の発症時に投与し得る。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹

当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５０３】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５０４】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の抗炎症剤若しくはＣＩＡ治療薬（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬、ビタミンＤ、ステロイド、抗炎症薬、及び／若しくは他の治療薬）並びに／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０５０５】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０５０６】

様々な時点で、血清サンプルを取得し、標準的なＥＬＩＳＡを使用して抗ニワトリＣＩＩ ＩｇＧ抗体及び抗マウスＣＩＩ ＩｇＧ抗体のレベルを評価する（Ｂａｔｓａｌｏｖａ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｃｏｌｌａｇｅｎ ｔｙｐｅ ＩＩ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｉｍｍｕｎｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｄｕｒｉｎｇ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ｉｎ ｔｗｏ Ｂ１０ ｍｏｕｓｅ ｓｔｒａｉｎｓ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ．２０１２．１４（６）：Ｒ２３７）。また、一部のマウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば滑膜）、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。滑膜及び滑液を、当技術分野で公知の技術を用い、形質細胞浸潤及び抗体の存在に関して分析する。加えて、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させて、細胞浸潤物のプロファイルを調べる。当技術分野で公知の技術を用いて、細胞をフローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することができ、こうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴ

ＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋滑膜浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０５０７】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジし得る（例えば、ＣＩＡ誘導性ペプチドによる活性化された再注射）。再チャレンジ後に、マウスを疾患に対する感受性及びＣＩＡの重症度に関して分析する。

【０５０８】

実施例８：大腸炎のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

デキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）誘発大腸炎は、Ｒａｎｄｈａｗａ ｅｔ ａｌ．（Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｎ ｃｈｅｍｉｃａｌ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｂｏｗｅｌ ｄｉｓｅａｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｒｏｄｅｎｔｓ．Ｋｏｒｅａｎ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１４．１８（４）：２７９－２８８；また、Ｃｈａｓｓａｉｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｄｅｘｔｒａｎ ｓｕｌｆａｔｅ ｓｏｄｉｕｍ（ＤＳＳ）－ｉｎｄｕｃｅｄ ｃｏｌｉｔｉｓ ｉｎ ｍｉｃｅ．Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｏｃ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４ Ｆｅｂ ４；１０４：Ｕｎｉｔ １５．２５も参照されたい）により概説されているように、大腸炎の十分に研究されている動物モデルである。

【０５０９】

ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症剤を追加して若しくは追加せずに、ＤＳＳ誘発大腸炎のマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０５１０】

マウスの群を、当技術分野で周知のように、大腸炎を誘発するためにＤＳＳで処置する（Ｒａｎｄｈａｗａ ｅｔ ａｌ．２０１４；Ｃｈａｓｓａｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１４；また、Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｎｇ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｉｎ ＤＳＳ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ＩＢＤ．Ｊ Ｖｉｓ Ｅｘｐ．２０１２．６０：３６７８も参照されたい）。例えば、雄の６～８週齢Ｃ５７Ｂｌ／６マウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｓ、Ｔａｃｏｎｉｃ、又は他のベンダーから取得する。飲料水に３％ＤＳＳ（ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ，Ｃａｔ．＃０２６０１１０）を添加することにより、大腸炎を誘発する。一部のマウスには飲料水中のＤＳＳを摂取させず、未処置コントロールとして使用する。一部のマウスは、５日間水を摂取する。一部のマウスには、５日より短いか、又は長い期間にわたってＤＳＳを摂取させ得る。マウスをモニタリングし、体重減少（例えば、体重減少なし（スコア０）；１～５％の体重減少（スコア１）；５～１０％の体重減少（スコア２））；糞便の硬さ（例えば、正常（スコア０）；緩い糞便（スコア２）；下痢（スコア４））；並びに出血（例えば、血液なし（スコア０）、潜血陽性（スコア１）；潜血陽性及び視覚的なペレット出血（スコア２）；肛門周囲の血液、重度の出血（スコア４）に基づいて、当技術分野で既知の障害活性指標（ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎｄｅｘ）を使用して点数化する。

【０５１１】

ｐｍＥＶによる処置を、ＤＳＳ投与の１日目、又はその後の任意の時点のどちらかで開始する。例えば、ｐｍＥＶを、ＤＳＳ開始と同時に（１日目）に投与し得るか、又は疾患の最初の徴候（例えば、体重減少又は下痢）の時点若しくは重度の大腸炎のステージ中に投与し得る。マウスを、体重、病的状態、生存、下痢及び／又は血便の存在に関して毎日観察する。

【０５１２】

ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、

７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウス群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与する。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５１３】

代わりに、マウスの一部の群は、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５１４】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の抗炎症剤（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬若しくは他の治療薬）並びに／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０５１５】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部のマウスには、事前の抗生物質の投与なしでＤＳＳを投与する。

【０５１６】

様々な時点で、マウスは、イソフルラン麻酔下で小動物用内視鏡（Ｋａｒｌ　Ｓｔｏｒｚ　Ｅｎｄｏｓｋｉｐｅ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用するビデオ内視鏡検査を受ける。静止画及びビデオを記録して、大腸炎の程度及び処置に対する反応を評価する。当技術分野で既知の基準を使用して大腸炎を点数化する。研究のために糞便物質を集める。

【０５１７】

様々な時点で、マウスを犠牲にして、結腸、小腸、脾臓、及びリンパ節（例えば腸間膜リンパ節）を採取する。加えて、血液を血清分離チューブ中に採取する。限定されないが、陰窩構造、炎症細胞浸潤の程度、及び杯細胞の枯渇を評価する組織学的研究を通して、組織損傷を評価する。

【０５１８】

当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために、胃腸（ＧＩ）管、リンパ節、及び／又は他の組織を取り出し得る。例えば、組織を採取し、製造業者の指示に従って解離酵素を使用して解離させ得る。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－Ｃ

ＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋ＧＩ管浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０５１９】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジし得る。マウスを、再チャレンジ後に大腸炎の重症度に対する感受性に関して分析する。

【０５２０】

実施例９：１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）は、免疫系が膵臓のランゲルハンス島を標的とし、それによりインスリンを産生する身体の能力が破壊される自己免疫疾患である。

【０５２１】

Ｂｅｌｌｅ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｔｙｐｅ １ ｄｉａｂｅｔｅｓ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ Ｄｉｓ Ｍｏｄｅｌｓ．２００９；６（２）：４１－４５；また、Ａｉｌｅｅｎ ＪＦ Ｋｉｎｇ．Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｄｉａｂｅｔｅｓ ｒｅｓｅａｒｃｈ．Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１２ Ｊｕｎ；１６６（３）：８７７－８９４も参照されたい）により概説されているように、Ｔ１Ｄの動物モデルの様々なモデルが存在する。化学的に誘発されたＴ１Ｄ、病原体により誘発されたＴ１Ｄに関するモデル並びにマウスがＴ１Ｄを自発的に発症するモデルが存在する。

【０５２２】

ｐｍＥＶを、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、Ｔ１Ｄのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０５２３】

Ｔ１Ｄ誘発方法及び／又はＴ１Ｄ発症が自発的であるかどうかに応じて、ｐｍＥＶによる処置を、誘発の前後若しくは誘発後のいずれかの時点で、又は自発的に発生するＴ１Ｄの発症前（若しくは発症時）に開始する。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５２４】

代わりに、マウスの一部の群は、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５２５】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の治療薬及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０５２６】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０５２７】

この実験の開始前に、血糖を隔週でモニタリングする。その後の様々な時点で、非空腹時血糖を測定する。様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で既知の方法を用い、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために脾臓の部位、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。例えば、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製された組織浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。また、ＥＬＩＳＡによって抗体産生を評価し得る。

【０５２８】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジするか、又は再発に対する感受性に関して評価し得る。マウスを、再チャレンジ（又は自発的に発生する再発）後に糖尿病発症に対する感受性及び重症度に関して分析する。

【０５２９】

実施例１０：原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）は、胆管を徐々に損傷して末期肝硬変を引き起こす慢性肝疾患である。原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）と関連している。

【０５３０】

Ｆｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．（Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ（ＰＳＣ）．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１４ Ｊｕｎ．６０（６）：１２９０－１３０３；また、Ｐｏｌｌｈｅｉｍｅｒ ａｎｄ Ｆｉｃｋｅｒｔ．Ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｐｒｉｍａｒｙ ｂｉｌｉａｒｙ ｃｉｒｒｈｏｓｉｓ ａｎｄ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ．Ｃｌｉｎ Ｒｅｖ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１５ Ｊｕｎ．４８（２－３）：２０７－１７も参照されたい）により概説されているように、ＰＳＣには様々な動物モデルが存在する。ＰＳＣモデルにおける疾患の誘発には、化学的誘発（例えば、３，５－ジエトキシカルボニル－１，４－ジヒドロコリジン（ＤＤＣ）誘発性胆管炎）、病原体誘発型（例えば、クリプトスポリジウム・パルバム（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｐａｒｖｕｍ））、実験的胆管閉塞（例えば総胆管結紮（ＣＢＤＬ））、及び抗原駆動型胆管損傷のトランスジェニックマウスモデル（例えば、Ｏｖａ－Ｂｉｌトランスジェニックマウス）が挙げられる

。例えば、Ｇｅｏｒｇｉｅｖ ｅｔ ａｌ．（Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｉｍｅ－ｒｅｌａｔｅｄ ｃｈａｎｇｅｓ ａｆｔｅｒ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｂｉｌｅ ｄｕｃｔ ｌｉｇａｔｉｏｎ．Ｂｒ Ｊ Ｓｕｒｇ．２００８．９５（５）：６４６－５６）により説明されているように胆管結紮を実施するか、又はＦｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．（Ａ ｎｅｗ ｘｅｎｏｂｉｏｔｉｃ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ ａｎｄ ｂｉｌｉａｒｙ ｆｉｂｒｏｓｉｓ．Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈ．Ｖｏｌ １７１（２）：５２５－５３６）により説明されているようにＤＣＣ曝露により疾患を誘発させる。

【０５３１】

ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、いずれか他の治療薬を追加して若しくは追加せずに、ＰＳＣのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０５３２】

ＤＣＣ誘発性胆管炎

例えば、６～８週齢のＣ５７ｂｌ／６マウスをＴａｃｏｎｉｃ又は他のベンダーから取得する。マウスに、様々な期間にわたって０．１％ＤＣＣ補充飼料を給餌する。一部の群に、１週間にわたりＤＣＣ補充飼料を与え、他には４週間にわたり与え、他には８週間にわたり与える。マウスの一部の群に、一定期間にわたってＤＣＣ補充飼料を与えた後、回復させ、その後に通常の飼料を与えることもできる。これらのマウスを、疾患から回復する能力及び／又はＤＣＣへのその後の曝露時の再発に対する感受性に関して試験することができる。ｐｍＥＶによる処置を、ＤＣＣ給餌の前後又はＤＣＣへの最初の曝露の後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｐｍＥＶを１日目に投与し得るか、又はその後の任意の時点で投与し得る。ｐｍＥＶは、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。代わりに、一部のマウスに、７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウス群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５３３】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５３４】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の薬剤及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくは抗体）で処置し得る。

【０５３５】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。様々な時点で、血清サンプルを、ＡＬＴレベル、ＡＰレベル、ビリルビンレベル、及び血清胆汁酸（ＢＡ）レベルに関して分析する。

【０５３６】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、体重及び肝臓の重量を記録し、当技術分野で公知の

方法を用いて、エクスビボでの組織形態学的特性評価、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば、肝臓、小腸及び大腸、脾臓）、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る（Ｆｉｃｋｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ａｎｉｍａｌ　ｍｏｄｅｌｓ　ｆｏｒ　ｐｒｉｍａｒｙ　ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ　ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ（ＰＳＣ））．Ｊ　Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１４．６０（６）：１２９０－１３０３を参照されたい）。例えば、胆管を、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１の発現に関して染色する。一部の組織を組織学的検査のために染色し、他を、製造業者の指示に従い、解離酵素を用いて解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）並びに付着分子発現（ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋胆管浸潤免疫細胞に対して実施することができる。

【０５３７】

例えば、シリウスレッド染色、それに続く線維化領域の定量を使用する組織学的分析のために、肝臓組織を調製する。処置の終了時に、肝臓酵素（例えば、ＡＳＴ又はＡＬＴ）の血漿分析のために、且つビリルビンレベルを決定するために、血液を採取する。ヒドロキシプロリンの肝臓含有量は、確立されたプロトコルを使用して測定することができる。炎症マーカー及び線維症マーカーの肝臓遺伝子発現分析を、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、及びＴＩＭＰが挙げられる。確立されたメタボロミクス法を用いて、血漿サンプル、組織サンプル、及び糞便サンプルで代謝産物の測定を実施することができる。最後に、免疫組織化学を肝臓切片に対して実施して、好中球、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、又は他の免疫細胞浸潤物を測定する。

【０５３８】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、後にＤＣＣにより再チャレンジし得る。マウスを、再チャレンジ後に胆管炎に対する感受性及び胆管炎の重症度に関して分析する。

【０５３９】

ＢＤＬ誘発性胆管炎

代わりに、ｐｍＥＶを、ＢＤＬ誘発性胆管炎における有効性に関して試験する。例えば、６～８週齢Ｃ５７Ｂｌ／６ＪマウスをＴａｃｏｎｉｃ又は他のベンダーから取得する。順化期間の後、マウスを外科的に処置して胆管結紮（ＢＤＬ）を実施する。一部のコントロール動物には偽手術を施す。ＢＤＬ処置により、７～２１日以内に肝臓損傷、炎症、及び線維化が引き起こされる。

【０５４０】

ｐｍＥＶによる処置を、手術の前後又は手術後のいずれかの時点のいずれかで開始する。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマ

ウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５４１】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５４２】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の薬剤及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくは抗体）で処置し得る。

【０５４３】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。様々な時点で、血清サンプルを、ＡＬＴレベル、ＡＰレベル、ビリルビンレベル、及び血清胆汁酸（ＢＡ）レベルに関して分析する。

【０５４４】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、体重及び肝臓の重量を記録し、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織形態学的特性評価、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば、肝臓、小腸及び大腸、脾臓）、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る（Ｆｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ（ＰＳＣ））．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１４．６０（６）：１２９０－１３０３を参照されたい）。例えば、胆管を、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１の発現に関して染色する。一部の組織を組織学的検査のために染色し、他を、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）並びに付着分子発現（ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋胆管浸潤免疫細胞に対して実施することができる。

【０５４５】
例えば、シリウスレッド染色、それに続く線維化領域の定量を使用する組織学的分析のために、肝臓組織を調製する。処置の終了時に、肝臓酵素（例えば、ＡＳＴ又はＡＬＴ）の血漿分析のために、且つビリルビンレベルを決定するために、血液を採取する。ヒドロキシプロリンの肝臓含有量は、確立されたプロトコルを使用して測定することができる。炎症マーカー及び線維症マーカーの肝臓遺伝子発現分析は、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、及びＴＩＭＰ－が挙げられる。確立されたメタボロミクス法を使用して、血漿サンプル、組織サンプル、及び糞便サンプルで代謝産物の測定を実施することができる。最後に、免疫組織化学を肝臓切片に対して実施して、好中球、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、又は他の免疫細胞浸潤物を測定する。
【０５４６】
疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを回復に関して分析し得る。
【０５４７】
実施例１１：非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ
非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）は、肝臓脂肪の蓄積（脂肪症）及び炎症が肝臓損傷及び肝細胞死（バルーニング）を招く非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の重度の形態である。
【０５４８】
Ｉｂｒａｈｉｍ ｅｔ ａｌ．（Ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｓｔｅａｔｏｈｅｐａｔｉｔｉｓ：Ｅａｔ，Ｄｅｌｅｔｅ，ａｎｄ Ｉｎｆｌａｍｅ．Ｄｉｇ Ｄｉｓ Ｓｃｉ．２０１６ Ｍａｙ．６１（５）：１３２５－１３３６；また、Ｌａｕ ｅｔ ａｌ．Ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ｃｕｒｒｅｎｔ ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ａｎｄ ｒｅｃｅｎｔ ａｄｖａｎｃｅｓ ２０１７ Ｊａｎ．２４１（１）：３６－４４も参照されたい）により概説されているように、ＮＡＳＨの様々な動物モデルが存在する。
【０５４９】
ｐｍＥＶを、別の治療薬を追加して、又は追加せずに、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、ＮＡＳＨのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、８～１０週齢のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウス（Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は他のベンダーから取得した）を、脂肪症、炎症、バルーニング、及び線維症などのＮＡＳＨの特徴が発現する間、４～８週間にわたりメチオニンコリン欠乏（ＭＣＤ）飼料で飼育する。
【０５５０】
Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶを、単独で又は様々な割合で互いを組み合わせて、別の治療薬を追加して若しくは追加せずに、ＮＡＳＨのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、８週齢のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ（Ｆｒａｎｃｅ）又は他のベンダーから取得した）を５日の期間にわたり順化させ、体重に基づいて１０匹のマウスの群に無作為化し、脂肪症、炎症、バルーニング、及び線維症などのＮＡＳＨの特徴が発現する間、４週間の期間にわたりメチオニンコリン欠乏（ＭＣＤ）飼料（例えば、Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｄｉｅｔｓ（ＵＳＡ）のＡ０２０８２００２Ｂ）で飼育する。コントロール固形飼料マウスには、通常の固形飼料（例えば、ＳＤＳ Ｄｉｅｔｓ（ＵＫ）のＲＭ１（Ｅ）８０１４９２）を給餌する。コントロール固形飼料、ＭＣＤ飼料、及び水は、自由に供給する。
【０５５１】
Ｋｌｅｉｎｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｈｉｓｔｏｌｏｇｉｃａｌ ｓｃｏｒｉｎｇ ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ．２０

０５　Ｊｕｎ．４１（６）：１３１３－１３２１）からのＮＡＳスコアリングシステムを使用して、脂肪症の程度（スコア０～３）、小葉の炎症の程度（スコア０～３）、肝細胞のバルーニングの程度（スコア０～３）、及び線維症の程度（スコア０～４）を決定する。個々のマウスＮＡＳスコアは、脂肪症、炎症、バルーニング、及び線維症のスコアを合計することにより算出することができる（スコア０～１３）。加えて、血漿のＡＳＴレベル及びＡＬＴレベルを、製造業者の指示に従い、Ｈｏｒｉｂａ（ＵＳＡ）のＰｅｎｔｒａ４００機器を使用して決定する。肝臓の総コレステロール、トリグリセリド、脂肪酸、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのレベルも、当技術分野で公知の方法を用いて決定する。

【０５５２】

他の研究では、炎症マーカー、線維症マーカー、脂肪症マーカー、ＥＲストレスマーカー、又は酸化ストレスマーカーの肝臓遺伝子発現分析を、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、ＣＨＯＰ、及びＮＲＦ２を挙げることができる。

【０５５３】

他の研究では、炎症マーカー、線維症マーカー、脂肪症マーカー、ＥＲストレスマーカー、又は酸化ストレスマーカーの肝臓遺伝子発現分析を、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、ＣＨＯＰ、及びＮＲＦ２を挙げることができる。

【０５５４】

ｐｍＥＶによる処置は、食餌の開始時又は食餌開始後のいずれかの時点（例えば、１週間後）のいずれかの時点で開始する。例えば、ｐｍＥＶを、ＭＣＤ食餌の開始と同じ日に開始して投与し得る。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～1×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５５５】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、1×10^{4}～5×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５５６】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加のＮＡＳＨ治療薬（例えば、ＦＸＲアゴニスト、ＰＰＡＲアゴニスト、ＣＣＲ２／５拮抗薬若しくは他の処置）及び／又は適切なコントロールで処置し得る。

【０５５７】

様々な時点で及び／又は処置の終了時に、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、生化学分析、分子分析、又はサイトカイン及び／又はフローサイトメトリー分析のために肝臓、腸、血液、糞便、又は他の組織を取り出

し得る。例えば、組織学的分析のために肝臓組織を秤量し、調製するが、この組織学的分析は、Ｈ＆Ｅ、シリウスレッドで染色すること、及びＮＡＳＨ活性スコア（ＮＡＳ）の決定を含み得る。様々な時点で、標準アッセイを用いる肝臓酵素（例えばＡＳＴ又はＡＬＴ）の血漿分析のために血液を採取する。加えて、コレステロール、トリグリセリド、又は脂肪酸の肝臓含有量は、確立されたプロトコルを使用して測定することができる。炎症マーカー、線維症マーカー、脂肪症マーカー、ＥＲストレスマーカー、又は酸化ストレスマーカーの肝臓遺伝子発現分析は、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＩＬ－６、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、ＣＨＯＰ、及びＮＲＦ２を挙げることができる。確立された生化学法及び質量分析ベースのメタボロミクス法を使用して、血漿サンプル、組織サンプル、及び糞便サンプルで代謝産物の測定を実施することができる。血清サイトカインを分析することができ、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋胆管浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を肝臓切片又は腸切片に対して実施して、好中球、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、又は他の免疫細胞浸潤物を測定する。

【０５５８】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを回復に関して分析し得る。

【０５５９】

実施例１２：乾癬のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

乾癬は、Ｔ細胞により媒介される慢性炎症性皮膚疾患である。いわゆる「プラーク型」乾癬は、乾癬の最も一般的な形態であり、乾燥した鱗屑、赤色のプラーク並びに真皮及び上皮への免疫細胞の浸潤に起因する皮膚の肥厚という特徴を示す。Ｇｕｄｊｏｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ．Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍ．２００７．１２７：１２９２－１３０８；また、ｖａｎ ｄｅｒ Ｆｉｔｓ ｅｔ ａｌ．Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ－ｌｉｋｅ ｓｋｉｎ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ ｉｓ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｖｉａ ｔｈｅ ＩＬ－２３／ＩＬ－１７ ａｘｉｓ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００９ Ｍａｙ １．１８２（９）：５８３６－４５も参照されたい）により概説されているように、いくつかの動物モデルが、この疾患の理解に寄与している。

【０５６０】

乾癬は、様々なマウスモデルに誘導することができ、そうしたものとして、トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス又は異種移植モデルを使用するもの並びにイミキモド（ＩＭＱ）、ＴＬＲ７／８リガンドの局所適用が挙げられる。

【０５６１】

ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、乾癬のマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、６～８週齢のＣ５７Ｂｌ／６マウス又はＢａｌｂ／ｃマウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は他のベンダーから取得する。マウスの背中及び右耳の毛を剃る。マウスの群に、市販のＩＭＱクリーム（５％）（Ａｌｄａｒａ；３Ｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）６２．５ｍｇの毎日の局所用量を投与する。この用量を、５又は６日間連続して剃毛した箇所に適用する。ｖａｎ ｄｅｒ Ｆｉｔｓ ｅｔ ａｌ．（２００９）により説明されているように、マウスを、０～４のスケールで紅斑、スケーリング、及び肥厚に関して、一定の間隔で点数化する。Ｍｉｔｕｔｏｙｏマイクロメータを用いて、マウスを耳の厚さに関してモニタリングする。

【０５６２】

ｐｍＥＶによる処置を、ＩＭＱの最初の適用の前後又はその後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｐｍＥＶを、皮下注射と同時（０日目）に投与し得るか、又は適用前若しくは適用時に投与し得る。ｐｍＥＶを様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与し（例えば０日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５６３】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得る、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５６４】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、抗炎症剤（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬若しくは他の処置）及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０５６５】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０５６６】

様々な時点で、当技術分野で公知の方法を用いて、凍結切片染色分析のために背中及び耳の皮膚からのサンプルを採取する。他の群のマウスを犠牲にして、当技術分野で公知の方法を用いて、組織学的研究、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析、及び／又はフローサイトメトリー分析のためにリンパ節、脾臓、腸間膜リンパ節（ＭＬＮ）、小腸、結腸、及び他の組織を取り出し得る。一部の組織を、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して解離させ得る。凍結切片サンプル、組織サンプル、又はエクスビボで得られた細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋皮膚浸潤免疫細胞に対して実施することができ

る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０５６７】

乾癬防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを試験して回復を評価し得るか、又は一部のマウスをＩＭＱで再チャレンジし得る。再チャレンジしたマウスの群を、乾癬に対する感受性及び反応の重症度に関して分析する。

【０５６８】

実施例１３：肥満（ＤＩＯ）のマウスモデルにおけるｐｍＥＶ

Ｔｓｃｈｏｐ ｅｔ ａｌ．（Ａ ｇｕｉｄｅ ｔｏ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｍｏｕｓｅ ｅｎｅｒｇｙ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ．Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０１２；９（１）：５７－６３）及びＡｙａｌａ ｅｔ ａｌ．（Ｓｔａｎｄａｒｄ ｏｐｅｒａｔｉｎｇ ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ ｆｏｒ ｄｅｓｃｒｉｂｉｎｇ ａｎｄ ｐｅｒｆｏｒｍｉｎｇ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｔｅｓｔｓ ｏｆ ｇｌｕｃｏｓｅ ｈｏｍｅｏｓｔａｓｉｓ ｉｎ ｍｉｃｅ．Ｄｉｓｅａｓｅ Ｍｏｄｅｌｓ ａｎｄ Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ．２０１０；３：５２５－５３４）に概説されているように、様々なＤＩＯの動物モデルが存在し、Ｐｈｙｓｉｏｇｅｎｅｘにより提供されている。

【０５６９】

ｐｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞（生存、死滅、放射線照射、及び／若しくは不活性化されたものなど）と組み合わせて、他の免疫治療薬を追加して若しくは追加せずに、ＤＩＯのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０５７０】

ＤＩＯ誘発方法及び／又はＤＩＯ発症が自発的であるかどうかに応じて、ｐｍＥＶによる処置を、誘発の前後若しくは誘発後のいずれかの時点において又は自発的に発生するＴ１Ｄの発症前（若しくは発症時）に開始する。ｐｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｐｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｐｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、ｉ．ｖ．注射でｐｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、又は他の投与手段によりｐｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｐｍＥＶを投与して、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｐｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｐｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｐｍＥＶ：細菌細胞）の比でｐｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０５７１】

代わりに、マウスの一部の群に、ｐｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｐｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｐｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０５７２】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の治療薬及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０５７３】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０５７４】

この実験の開始前に、血糖を隔週でモニタリングする。その後の様々な時点で、非空腹時血糖を測定する。様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために膵臓の部位、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。例えば、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製された組織浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。また、ＥＬＩＳＡによって抗体産生を評価し得る。

【０５７５】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジするか、又は再発に対する感受性に関して評価し得る。マウスを、再チャレンジ（又は自発的に発生する再発）後に糖尿病発症に対する感受性及び重症度に関して分析する。

【０５７６】

実施例１４：細菌ｐｍＥＶの標識付与

インビボで生体内分布を追跡すると共に、様々な調製物において、及び哺乳動物細胞で行なったアッセイにおいて定量化し、また、細胞局在化を追跡するために、ｐｍＥＶに標識を付すことができる。例えば、ｐｍＥＶを放射線で標識するか、色素とインキュベートするか、蛍光標識、発光標識するか、又は金属及び金属の同位体を含有するコンジュケートで標識し得る。

【０５７７】

例えば、ＮＨＳ－エステル、クリックケミストリー基、ストレプトアビジン又はビオチンなどの官能基と共役した色素と一緒にｐｍＥＶをインキュベートし得る。標識反応は、攪拌若しくは回転と共に、又は攪拌若しくは回転なしで、数分～数時間にわたって、様々な温度で起こり得る。次に、プロトコルに応じて、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）などの試薬又は類似の薬剤の添加により、反応を停止させてから、超遠心分離、ろ過、遠心分離ろ過、カラムアフィニティ精製又は透析により遊離若しくは非結合色素分子を除去し得る。Ｓｕ Ｃｈｕｌ Ｊａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｓｍａｌｌ．１１，Ｎｏ．４，４５６－４６１（２０１７）に記載されているような、洗浄バッファーを伴う追加の洗浄ステップ及びボルテックス又は攪拌を使用して、遊離色素分子の完全な除去を確実にする。

【０５７８】

任意選択で、ｐｍＥＶを５．０Ｅ１２粒子／ｍＬ（３００ｕｇ）に濃縮し、２×濃縮ＰＢＳバッファーｐＨ８．２を用いて１．８ｍｏまで希釈した後、ベンチトップ超遠心分離機を用いて、４℃、１６５，０００×ｇの遠心分離によりペレット化する。ペレットを３００ｕｌの２×ＰＢＳｐＨ８．２で再懸濁させてから、ＮＨＳ－エステル蛍光色素を、１０ｍＭ色素ストックから０．２ｍＭの最終濃度（ＤＭＳＯに溶解）で添加する。サンプルを２４℃で１．５時間穏やかに攪拌した後、４℃で一晩インキュベートする。１×ＰＢＳ

バッファーを用いて、前述の希釈／ペレット化の２回反復ステップにより、遊離未反応色素を除去した後、３００ｕｌの最終体積に再懸濁させる。

【０５７９】

蛍光標識付きｐｍＥＶを、共焦点顕微鏡法、ナノ粒子追跡分析、フローサイトメトリー、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）又は蛍光イメージングシステム、例えば、Ｏｄｙｓｓｅｙ ＣＬｘ ＬＩＣＯＲ（例えば、Ｗｉｋｌａｎｄｅｒ ｅｔ ａｌ．２０１５．Ｊ．Ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｖｅｓｉｃｌｅｓ．４：１０．３４０２／ｊｅｖ．ｖ４．２６３１６を参照）により、細胞若しくは臓器、又はインビトロ及び／又はエクスビボサンプル中で検出する。加えて、Ｈ－Ｉ．Ｃｈｏｉ，ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ．４９：ｅ３３０（２０１７）にあるように、ＩＶＩＳスペクトルＣＴ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）又はＰｅｒａｌ Ｉｍａｇｅｒ等の機器を使用して、蛍光標識付きｐｍＥＶを、動物の全身並びに／又は解剖された臓器及び組織中で検出する。

【０５８０】

ｐｍＥＶは、前述したプロトコルを用いて、金属及び金属の同位体を含有するコンジュケートで標識し得る。金属共役ｐｍＥＶは、動物にインビボで投与され得る。次に、様々な時点で、細胞を臓器から採取し、エクスビボで分析することができる。代わりに、動物、ヒトに由来する細胞、又は不死化細胞系統をインビトロで金属標識ｐｍＥＶにより処理した後、細胞を金属共役抗体で標識してから、Ｈｅｌｉｏｓ ＣｙＴＯＦ（Ｆｌｕｉｄｉｇｍ）などの飛行時間（Ｔｉｍｅ ｏｆ Ｆｌｉｇｈｔ）装置によるサイトメトリー（ＣｙＴＯＦ）を用いて表現型検査するか、又はＨｙｐｅｒｉｏｎ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｆｌｕｉｄｉｇｍ）などのイメージングマスサイトメトリー装置を用いて、イメージング及び分析し得る。加えて、ｐｍＥＶ生体分布を追跡するために、ｐｍＥＶを放射線同位体で標識し得る（例えば、Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｓｃａｌｅ．２０１４ Ｍａｙ ７；６（９）：４９２８－３５）を参照されたい）。

【０５８１】

実施例１５：細菌ｐｍＥＶを可視化するための透過型電子顕微鏡検査

細菌バッチ培養物からｐｍＥＶを精製する。透過型電子顕微鏡検査（ＴＥＭ）を使用して、精製された細菌ｐｍＥＶを可視化することができる（Ｓ．Ｂｉｎ Ｐａｒｋ，ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ．６（３）：ｅ１７６２９（２０１１）。ｐｍＥＶを、２分にわたり、３００メッシュサイズ又は４００メッシュサイズの炭素コーティング銅グリッド（Ｅｌｅｃｔｒｏｎ Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）上に取り付け、脱イオン水で洗浄する。ｐｍＥＶを、２０秒～１分にわたり２％（ｗ／ｖ）酢酸ウラニルを使用して負に染色する。銅グリッドを滅菌水で洗浄して乾燥させる。加速電圧が１００～１２０ｋＶである透過型電子顕微鏡を使用して画像を取得する。染色されたｐｍＥＶは２０～６００ｎｍの直径で現れ、且つ電子密度が高い。各グリッド上の１０～５０個のフィールドをスクリーニングする。

【０５８２】

実施例１６：ｐｍＥＶの組成及び含有量のプロフィリング

限定されないが、ＮａｎｏＳｉｇｈｔキャラクタリゼーション、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル電気泳動、ウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、液体クロマトグラフィー－質量分析及び質量分析、動的光散乱、脂質レベル、総タンパク質、脂質対タンパク質比、核酸分析、及び／又はゼータ電位を含む、様々な方法のいずれか１つにより、ｐｍＥＶを特性決定することができる。

【０５８３】

ｐｍＥＶのＮａｎｏＳｉｇｈｔキャラクタリゼーション

ナノ粒子追跡分析（ＮＴＡ）を使用して、精製された細菌ｐｍＥＶのサイズ分布を特性決定する。精製されたｐｍＥＶ調製物をＮａｎｏＳｉｇｈｔ機械（Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）にかけて、ｐｍＥＶのサイズ及び濃度を評価する。

【０５８４】

ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル電気泳動

精製されたｐｍＥＶのタンパク質成分を同定するために、標準的な技術を用いて、サンプルをゲル、例えば、Ｂｏｌｔ Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ Ｐｌｕｓ ４－１２％ゲル（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）上で泳動させる。サンプルを、１０分にわたり１×ＳＤＳサンプルバッファー中で沸騰させ、４℃まで冷却した後、１分にわたり１６，０００×ｇで遠心分離する。次に、サンプルをＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、いくつかの標準的な技術（例えば、シルバー染色、クーマシーブルー、ゲルコードブルー（Ｇｅｌ Ｃｏｄｅ Ｂｌｕｅ））の内の１つを用いて染色することにより、バンドを可視化する。

【０５８５】

ウエスタンブロット分析

精製されたＥＶの特定のタンパク質成分を同定して定量するために、ｐｍＥＶタンパク質を、前述したようにＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分離し、ウエスタンブロット分析（Ｃｖｊｅｔｋｏｖｉｃ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｒｅｐ．６，３６３３８（２０１６））に供し、ＥＬＩＳＡにより定量する。

【０５８６】

ｐｍＥＶプロテオミクス並びに液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）及び質量分析（ＭＳ）

ｐｍＥＶ中に存在するタンパク質を、質量分析技術により同定して定量する。Ｅｒｉｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ，２０１７（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｅｌｌ，ＶＯＬＵＭＥ ６５，ＩＳＳＵＥ ２，Ｐ３６１－３７０，ＪＡＮＵＡＲＹ １９，２０１７）に記載されているように、ジチオトレイトール溶液（ＤＴＴ）を用いるタンパク質還元並びにＬｙｓＣ及びトリプシンなどの酵素を用いるタンパク質消化を含む、標準的な技術を用いて、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ用のｐｍＥＶタンパク質を調製することができる。代わりに、Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．２０１０（ＪＯＵＲＮＡＬ ＯＦ ＢＡＣＴＥＲＩＯＬＯＧＹ，Ｊｕｎｅ ２０１０，ｐ．２８５２－２８６０ Ｖｏｌ．１９２，Ｎｏ．１１）、Ｋｉｅｓｅｌｂａｃｈ ａｎｄ Ｏｓｃａｒｓｓｏｎ ２０１７（Ｄａｔａ Ｂｒｉｅｆ．２０１７ Ｆｅｂ；１０：４２６－４３１．）、Ｖｉｌｄｈｅｄｅ ｅｔ ａｌ，２０１８（Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ａｎｄ Ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ Ｆｅｂｒｕａｒｙ ８，２０１８）に記載されているように、ペプチドを調製する。消化の後、ペプチド調製物を液体クロマトグラフィー及び質量分析装置に直接かけて、単一サンプル中のタンパク質同定を行う。サンプル間のタンパク質の相対定量のために、様々なサンプルからのペプチド消化物を、ｉＴＲＡＱ Ｒｅａｇｅｎｔ－８ｐｌｅｘ Ｍｕｌｔｉｐｌｅｘ Ｋｉｔ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）又はＴＭＴ １０ｐｌｅｘ及び１１ｐｌｅｘ Ｌａｂｅｌ Ｒｅａｇｅｎｔｓ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｃｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｓａｎ Ｊｏｓｅ，ＣＡ，ＵＳＡ）を用いて、アイソバリックタグで標識付けする。各ペプチド消化物を異なるアイソバリックタグで標識付けした後、標識付き消化物を合わせて、１つのサンプル混合物にする。合わせたペプチド混合物を、同定及び定量の両方の目的で、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより分析する。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳデータを用いて、データベース検索を実施して、標識付きペプチド及び対応するタンパク質を同定する。アイソバリック標識付与の場合、付けられたタグの断片化により、低分子量リポータイオンが生成され、これを用いて、各ｐｍＥＶ中に存在するペプチド及びタンパク質の相対定量化を達成する。

【０５８７】

加えて、代謝量（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｃｏｎｔｅｎｔ）を、質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー技術を使用して確認する。様々なサンプルのメタボローム含有量を決定するために多様な技術が存在し、これらは当業者に周知であり、こうした技術は、溶媒抽出、クロマトグラフィー分離、及び質量決定と組み合わされた様々なイオン化技術を含む（Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ ２０１２ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ．Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｏｃ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．３０：１－２４；Ｄｅｔｔｍｅ

ｒ ｅ ｔ ａｌ ２００７，Ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ－ｂａｓｅｄ ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ．Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ Ｒｅｖ．２６（１）：５１－７８）。非限定的な例として、ＬＣ－ＭＳシステムは、１１００ Ｓｅｒｉｅｓポンプ（Ａｇｉｌｅｎｔ）及びＨＴＳ ＰＡＬオートサンプラ（Ｌｅａｐ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）と組み合わされた４０００ ＱＴＲＡＰ三連四重極質量分析計（ＡＢ ＳＣＩＥＸ）を含む。安定した同位体標識付きの内部標準（バリン－ｄ８、Ｉｓｏｔｅｃ；及びフェニルアラニン－ｄ８、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を含む９体積の７４．９：２４．９：０．２（ｖ／ｖ／ｖ）アセトニトリル／メタノール／ギ酸を使用して、培地サンプル又は他の複雑な代謝混合物（約１０μＬ）を抽出する。目的とする代謝産物に応じて、標準を調整又は変更し得る。サンプルを遠心分離し（１０分、９，０００ｇ、４℃）、ＨＩＬＩＣカラム（１５０×２．１ｍｍ、３μｍ粒径）上に溶液を注入することにより、上清（１０μＬ）をＬＣＭＳに供する。２５０ｕＬ／分の速度で１分にわたり５％移動相［１０ｍＭギ酸アンモニウム、０．１％ギ酸水溶液］を流し、続いて４０％移動相［０．１％ギ酸を含むアセトニトリル］の溶液まで１０分にわたる線形勾配により、カラムを溶出させる。イオンスプレー電圧を４．５ｋＶに設定し、イオン源温度は４５０℃である。

【０５８８】

データを、質量スペクトルピーク積分のためにＡＢ ＳＣＩＥＸのＭｕｌｔｉｑｕａｎｔ １．２のような市販のソフトウェアを使用して分析する。目的のピークを手動でキュレートし、標準と比較してピークの同一性を確認すべきである。適切な標準による定量を実施して、細菌の条件付け後、及び腫瘍細胞増殖後の初期培地中に存在する代謝産物の数を決定する。また、ピーク同定のために、限定されないが、ＮＩＳＴデータベースなどの代謝産物データベースを用いて、非標的メタボロミクスアプローチを使用し得る。

【０５８９】

動的光散乱（ＤＬＳ）

ＤｙｎａＰｒｏ ＮａｎｏＳｔａｒ（Ｗｙａｔｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）及びＺｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）等の機器を使用して、ＤＬＳ測定（例えば、様々なｐｍＥＶ調製物における様々なサイズの粒子の分布）を行なう。

【０５９０】

脂質レベル

Ａ．Ｊ．ＭｃＢｒｏｏｍ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ １８８：５３８５－５３９２．及びＡ．Ｆｒｉａｓ，ｅｔ ａｌ．Ｍｉｃｒｏｂ Ｅｃｏｌ．５９：４７６－４８６（２０１０）により説明されているものに類似する方法により、ＦＭ４－６４（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて脂質レベルを定量する。サンプルを、ＦＭ４－６４と一緒にインキュベートする（暗所において３７℃で１０分にわたりＰＢＳ中に３．３μｇ／ｍＬ）。５１５ｎｍでの励起後、Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ Ｍ５プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用して６３５ｎｍでの発光を測定する。未知のサンプルと既知濃度の標準（例えば、パルミトイルオレオイルホスファチジルグリセロール（ＰＯＰＧ）小胞）との比較により、絶対濃度を決定する。リピドミクスを用いて、ｐｍＥＶ中に存在する脂質を同定することができる。

【０５９１】

総タンパク質

Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイ及びＢＣＡアッセイ等の標準的なアッセイにより、タンパク質レベルを定量する。Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイを、製造者のプロコトルに従ってＱｕｉｃｋ Ｓｔａｒｔ Ｂｒａｄｆｏｒｄ １ｘ Ｄｙｅ Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を使用して実行する。ＢＣＡアッセイを、Ｐｉｅｒｃｅ ＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して実行する。既知濃度のＢＳＡから作成した標準曲線との比較により、絶対濃度を決定する。代わりに、Ｎａｎｏｄｒｏｐ分光光度計（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉ

ｆｉｃ）で測定される、２８０ｎｍ（Ａ２８０）でのサンプル吸光度を用い、Ｂｅｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ等式を使用して、タンパク質濃度を算出することもできる。加えて、プロテオミクスを用いて、サンプル中のタンパク質を同定し得る。

【０５９２】

脂質：タンパク質比

脂質：タンパク質比は、脂質濃度をタンパク質濃度で除算することにより得られる。これは、各調製物中の遊離タンパク質と比較した小胞の純度の尺度を提供する。

【０５９３】

核酸分析

核酸をｐｍＥＶから抽出し、Ｑｕｂｉｔ蛍光光度計を使用して定量する。ＢｉｏＡｎａｌｙｚｅｒを用いてサイズ分布を評価し、物質を配列決定する。

【０５９４】

ゼータ電位

様々な調製物のゼータ電位を、Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）等の機器を使用して測定する。

【０５９５】

実施例１７：樹状細胞の活性化増強に関するｐｍＥＶのインビトロスクリーニング

インビトロ免疫応答は、例えば、癌微小環境に応答して、免疫応答がインビボで誘導される機構を模倣すると考えられる。簡潔に説明すると、ＰＢＭＣを、Ｌｙｍｐｈｏｐｒｅｐ（Ｎｙｃｏｍｅｄ，Ｏｓｌｏ，Ｎｏｒｗａｙ）を用いる勾配遠心分離により健康なドナー由来のヘパリン添加静脈血から単離するか、又は磁気ビーズベースのＨｕｍａｎ　Ｂｌｏｏｄ　Ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ単離キット（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を用いてマウスの脾臓若しくは骨髄から単離する。抗ヒトＣＤ１４　ｍＡｂを用いて、単球をＭｏｆｌｏにより精製し、３７℃で７日にわたり９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ　Ｃｏｒｐ）において５ｅ５個の細胞／ｍｌの細胞密度においてｃＲＰＭＩ中で培養する。樹状細胞の成熟のために、培養物を、１週間にわたり３７℃において０．２ｎｇ／ｍＬのＩＬ－４及び１０００Ｕ／ｍｌのＧＭ－ＣＳＦで刺激する。代わりに、１週間にわたる組み換えＧＭ－ＣＳＦとのインキュベーションにより、又は当技術分野で公知の他の方法を用いて、成熟が達成される。マウスＤＣを、ビーズ富化を用いて脾臓から直接採取するか、又は造血幹細胞から分化させることができる。簡潔に説明すると、骨髄をマウスの大腿骨から取得することができる。細胞を回収して、赤血球を溶解させる。幹細胞を、４日にわたり２０ｎｇ／ｍｌのマウスＧＭＣＳＦを含む細胞培養培地で培養する。２０ｎｇ／ｍｌのマウスＧＭ－ＣＳＦを含む追加の培地を添加する。６日目に、培地及び非接着細胞を除去し、２０ｎｇ／ｍｌのＧＭＣＳＦを含む新鮮な細胞培養培地に置き換える。７日目に、２０ｎｇ／ｍｌのＧＭ－ＣＳＦを含む細胞培養培地の最終添加を行なう。１０日目に、非接着細胞を採取し、一晩細胞培養プレートに播種し、必要に応じて刺激する。次いで、樹状細胞を、抗生物質と併用して、又は併用せずに、様々な用量のｐｍＥＶで処理する。例えば、抗生物質と併用して、２４時間にわたる２５～７５ｕｇ／ｍＬのｐｍＥＶである。試験するｐｍＥＶ組成物は、単一の細菌種若しくは細菌株に由来するｐｍＥＶ或いは１つ若しくは複数の属、１つ若しくは複数の種又は１つ若しくは複数の株（例えば、１つの種内の１つ若しくは複数の株）由来のｐｍＥＶの混合物を含み得る。ＰＢＳを陰性コントロールとして含め、また、ビフィドバクテリウム種（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｐｐ．）由来のＬＰＳ、抗ＣＤ４０抗体を陽性コントロールとして使用する。インキュベーション後、ＤＣを、抗ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１０３、ＣＤ８ａ、ＣＤ４０、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＭＨＣＩ、及びＭＨＣＩＩで染色し、フローサイトメトリーで分析する。陰性コントロールと比較してＣＤ４０、ＣＤ８０、ＣＤ８３、及びＣＤ８６で有意に増加しているＤＣは、関連細菌ｐｍＥＶ組成物によって活性化されていると考えられる。これらの実験を少なくとも３回繰り返す。

【０５９６】

ＤＣを刺激するｐｍＥＶ活性化上皮細胞の能力をスクリーニングするために、上記のプ

ロトコルに続いて、ＤＣとのインキュベーションの前に２４時間の上皮細胞ＥＶ共培養を追加する。上皮細胞を、ｐｍＥＶとのインキュベーション後に洗浄し、次いで、上記のように処理する前に、２４時間にわたりｐｍＥＶの非存在下でＤＣと一緒に共培養する。上皮細胞系統には、Ｉｎｔ４０７、ＨＥＬ２９３、ＨＴ２９、Ｔ８４及びＣＡＣＯ２が含まれ得る。

【０５９７】

ＤＣ活性化の追加の測定として、ｐｍＥＶ又はｐｍＥＶ処理上皮細胞とのＤＣの２４時間のインキュベーション後に培養上清１００μｌをウェルから取り出し、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘ Ｍａｇｐｉｘ．Ｋｉｔ（ＥＭＤ Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して、分泌されたサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子に関して分析する。簡潔に説明すると、これらのウェルをバッファーで予め湿らせ、１×抗体コーティング磁気ビーズ２５μｌを添加し、磁石を用いて全てのウェルで洗浄バッファー２００μｌ×２回を実施する。インキュベーションバッファー５０μｌ、希釈剤５０μｌ、及びサンプル５０μｌを添加し、暗所における室温で２時間の振盪により混合させる。次いで、このビーズを洗浄バッファー２００μｌで２回洗浄する。１×ビオチン化検出抗体１００μｌを添加し、懸濁液を、暗所において振盪しながら、１時間にわたりインキュベートする。次に、洗浄バッファーを用いて、２回の２００μｌ洗浄を実施する。各ウェルに１×ＳＡＶ－ＲＰＥ試薬１００μｌを添加し、暗所においてＲＴで３０分にわたりインキュベートする。３回の２００μｌ洗浄を実施し、２～３分間振盪しながら、洗浄バッファー１２５μｌを添加する。続いて、Ｌｕｍｉｎｅｘ ｘＭＡＰシステムによる分析に、ウェルを供する。

【０５９８】

標準は、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ｇ、ＩＦＮ－ａ、ＩＦＮ－Ｂ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２（ｐ４０／ｐ７０）、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ｆ、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２ ＩＬ－２３、ＩＬ－２５、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、ＭＩＰ１ａ、ＴＮＦａ、及びＶＥＧＦ）の慎重な定量を可能にする。これらのサイトカインを、マウス及びヒト由来の両方のサンプルで評価する。細菌処理サンプルでのこれらのサイトカインの増加は、宿主からのタンパク質及びサイトカインの産生の増強を示している。サイトカインを放出する特定の細胞タイプの能力を調べるこのアッセイの他のバリエーションは、選別方法によりこれらの細胞を獲得することによって評価され、且つ当業者により認識されている。さらに、サイトカインｍＲＮＡも評価して、ｐｍＥＶ組成物に反応したサイトカイン放出に対処する。

【０５９９】

免疫刺激能力を最大化するために、このＤＣ刺激プロトコルを、精製されたｐｍＥＶと生存細菌株の組み合わせを用いて反復し得る。

【０６００】

実施例１８：腫瘍細胞と共にインキュベートした場合のＣＤ８＋Ｔ細胞殺傷の活性化増強に関するｐｍＥＶのインビトロスクリーニング

腫瘍細胞のＣＤ８＋Ｔ細胞殺傷を活性化し得るｐｍＥＶをスクリーニングするためのインビトロ方法を説明する。簡潔に説明すると、当技術分野で公知の方法を用いて、ＤＣをヒトＰＢＭＣ又はマウス脾臓から単離し、単一株ｐｍＥＶ、ｐｍＥＶの混合物、及び／又は適切なコントロールと一緒にインキュベートする。加えて、当技術分野で公知の方法、例えば、磁気ビーズベースのＭｏｕｓｅ ＣＤ８ａ＋ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ及び磁気ビーズベースのＨｕｍａｎ ＣＤ８＋ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（両方ともＭｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を用いて、ヒトＰＢＭＣ又はマウス脾臓からＣＤ８＋Ｔ細胞を得る。ｐｍＥＶとのＤＣの一定時間（例えば、２４時間）のインキュベーション後、又はｐｍＥＶにより刺激された上皮細胞とのＤＣのインキュベーションの後、ＰＢＳ洗浄により細胞培養物からｐｍＥＶを除去し、抗生物質を含む新鮮な培地１００ｕｌを各ウェルに添加し、９６ウェルプ

レート中の各実験ウェルに２００，０００個のＴ細胞を添加する。抗ＣＤ３抗体を２ｕｇ／ｍｌの最終濃度で添加する。次に、共培養物を、通常の酸素条件下、３７℃で９６時間インキュベートする。

【０６０１】

例えば、共培養インキュベーションへの約７２時間後、当技術分野で公知の方法を用いて、アッセイに使用するために、腫瘍細胞を平板培養する。例えば、新たな９６ウェルプレート中でウェル当たり５０，０００個の腫瘍細胞／ウェルを平板培養する。使用するマウス腫瘍細胞系統は、Ｂ１６．Ｆ１０、ＳＩＹ＋Ｂ１６．Ｆ１０等を含み得る。ヒト腫瘍細胞系統は、ドナーにＨＬＡ適合しており、ＰＡＮＣ－１細胞系統、ＵＮＫＰＣ９６０／９６１細胞系統、ＵＮＫＣ細胞系統、及びＨＥＬＡ細胞系統を含み得る。９６時間の共培養の完了後、ＣＤ８＋Ｔ細胞とＤＣの混合物１００μｌを、腫瘍細胞を含むウェルに移す。プレートを、通常の酸素条件下、３７℃で２４時間インキュベートする。細胞死を説明するための陰性コントロールとして、スタウロスポリン（Ｓｔａｕｒｏｓｐａｕｒｉｎｅ）を使用する。

【０６０２】

このインキュベーション後、フローサイトメトリーを使用して腫瘍細胞死を測定し、免疫細胞表現型を特性決定する。簡潔に説明すると、腫瘍細胞を生存色素で染色する。ＦＡＣＳ分析を使用して、特に腫瘍細胞をゲートオンし、死滅（殺傷された）腫瘍細胞の割合を測定する。また、データを、ウェル当たりの死滅腫瘍細胞の絶対数としても示す。細胞毒性ＣＤ８＋Ｔ細胞表現型は、下記の方法により特性決定され得る：ａ）後述する培養上清中の上清グランザイムＢ、ＩＦＮｙ、及びＴＮＦａの濃度、ｂ）活性化マーカー（例えば、ＤＣ６９、ＣＤ２５、ＣＤ１５４、ＰＤ－１、γ／δＴＣＲ、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、グランザイムＢ）のＣＤ８＋Ｔ細胞表面発現、ｃ）ＣＤ８＋Ｔ細胞中でのＩＦＮｙ、グランザイムＢ、ＴＮＦａの細胞内サイトカイン染色。ＣＤ４＋Ｔ細胞表現型は、例えば、ＩＮＦｙ、ＴＮＦａ、ＩＬ－１２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１０、ケモカイン等の上清ケモカイン濃度に加えて、細胞内サイトカイン染色によっても評価することができる。

【０６０３】

ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化の追加の測定として、ＤＣとＴ細胞の９６時間のインキュベーション後にウェルから培養上清１００μｌを取り出し、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘ　Ｍａｇｐｉｘ．Ｋｉｔ（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を用いて、分泌されたサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子に関して分析する。簡潔に説明すると、このウェルをバッファーで予め湿らせ、１×抗体コーティング磁気ビーズ２５μｌを添加し、磁石を使用して全てのウェルで洗浄バッファー２００μｌ×２回を実施する。インキュベーションバッファー５０μｌ、希釈剤５０μｌ、及びサンプル５０μｌを添加し、暗所における室温での２時間にわたる振盪により混合させる。次に、このビーズを洗浄バッファー２００μｌで２回洗浄する。１×ビオチン化検出抗体１００μｌを添加し、懸濁液を暗所において振盪させながら、１時間にわたりインキュベートする。次いで、洗浄バッファーにより２回の２００μｌ洗浄を実施する。各ウェルに１×ＳＡＶ－ＲＰＥ試薬１００μｌを添加し、暗所においてＲＴで３０分にわたりインキュベートする。３回の２００μｌ洗浄を実施し、２～３分間振盪させながら、洗浄バッファー１２５μｌを添加する。続いて、Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｘＭＡＰシステムでの分析に、ウェルを供する。

【０６０４】

標準は、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ｇ、ＩＦＮ－ａ、ＩＦＮ－Ｂ　ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２（ｐ４０／ｐ７０）、ＩＬ－１７、ＩＬ－２３、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、ＭＩＰ１ａ、ＴＮＦａ、及びＶＥＧＦ）の慎重な定量を可能にする。これらのサイトカインを、マウス及びヒト由来の両方のサンプルで評価する。細菌処理サンプルでのこれらのサイトカインの増加は、宿主からのタンパク質及びサイトカインの産生の増強を示している。サイトカインを放出する特定の細胞タイプの能力を

調べるこのアッセイの他のバリエーションは、選別方法によりこれらの細胞を獲得することによって評価され、これらは、当業者により認識されている。さらに、サイトカインｍＲＮＡも評価して、ｐｍＥＶ組成物に反応したサイトカイン放出に対処する。宿主の細胞におけるこれらの変化は、癌微小環境におけるインビボでの反応と同様に免疫応答を刺激する。

【０６０５】

免疫刺激可能性を最大化するために、このＣＤ８＋Ｔ細胞刺激プロトコルを、精製されたｐｍＥＶと生存細菌株の組み合わせを用いて反復し得る。

【０６０６】

実施例１９：ＰＢＭＣによる腫瘍細胞殺傷の増強に関するｐｍＥＶのインビトロスクリーニング

様々な方法を用いて、ｐｍＥＶがＰＢＭＣを刺激し、次に、このＰＢＭＣがＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化して腫瘍細胞を殺傷する能力に関して、ｐｍＥＶをクリーニングすることができる。例えば、ＰＢＭＣを、マウス又はヒトの血液のｆｉｃｏｌｌ－ｐａｑｕｅ勾配遠心分離により健康なヒトドナー由来のヘパリン添加静脈血から単離するか、又はマウスの血液からＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅ　Ｃｅｌｌ　Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉａ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ　Ｌａｂｓ，Ｏｎｔａｒｉｏ，Ｃａｎａｄａ）により単離する。ＰＢＭＣを、単一株ｐｍＥＶ、ｐｍＥＶの混合物、及び適切なコントロールと一緒にインキュベートする。加えて、ＣＤ８＋Ｔ細胞をヒトＰＢＭＣ又はマウス脾臓から得る。ｐｍＥＶとのＰＢＭＣの２４時間のインキュベーション後、ＰＢＳ洗浄により細胞からｐｍＥＶを除去する。抗生物質を含む新鮮な培地１００ｕｌを各ウェルに添加する。９６ウェルプレート中の各実験ウェルに、適切な数のＴ細胞（例えば、２００，０００個のＴ細胞）を添加する。抗ＣＤ３抗体を２ｕｇ／ｍｌの最終濃度で添加する。続いて、共培養物を、通常の酸素条件下、３７℃で９６時間インキュベートする。

【０６０７】

例えば、共培養インキュベーションへの７２時間後、新たな９６ウェルプレート中でウェル当たり５０，０００個の腫瘍細胞／ウェルを平板培養する。使用するマウス腫瘍細胞系統は、Ｂ１６．Ｆ１０、ＳＩＹ＋Ｂ１６．Ｆ１０等を含む。ヒト腫瘍細胞系統はドナーにＨＬＡ適合しており、ＰＡＮＣ－１細胞系統、ＵＮＫＰＣ９６０／９６１細胞系統、ＵＮＫＣ細胞系統、及びＨＥＬＡ細胞系統を含み得る。９６時間の共培養の完了後、ＣＤ８＋Ｔ細胞とＰＢＭＣとの混合物１００μｌを、腫瘍細胞を含むウェルに移す。プレートを、通常の酸素条件下、３７℃で２４時間インキュベートする。細胞死を説明するための陰性コントロールとして、スタウロスポリン（Ｓｔａｕｒｏｓｐａｕｒｉｎｅ）を使用する。

【０６０８】

このインキュベーション後、フローサイトメトリーを使用して腫瘍細胞死を測定し、免疫細胞表現型を特性決定する。簡潔に説明すると、腫瘍細胞を生存色素で染色する。ＦＡＣＳ分析を使用して、特に腫瘍細胞をゲートオンし、死滅（殺傷された）腫瘍細胞の割合を測定する。また、データを、ウェル当たりの死滅腫瘍細胞の絶対数としても示す。細胞毒性ＣＤ８＋Ｔ細胞表現型は、下記の方法により特性決定され得る：ａ）後述する培養上清中の上清グランザイムＢ、ＩＦＮｙ及びＴＮＦａの濃度、ｂ）活性化マーカー（例えば、ＤＣ６９、ＣＤ２５、ＣＤ１５４、ＰＤ－１、γ／δＴＣＲ、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、グランザイムＢ）のＣＤ８＋Ｔ細胞表面発現、ｃ）ＣＤ８＋Ｔ細胞中でのＩＦＮｙ、グランザイムＢ、ＴＮＦａの細胞内サイトカイン染色。ＣＤ４＋Ｔ細胞表現型は、例えば、ＩＮＦｙ、ＴＮＦａ、ＩＬ－１２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１０、ケモカイン等の上清ケモカイン濃度に加えて、細胞内サイトカイン染色によっても評価することができる。

【０６０９】

ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化の追加の測定として、ＤＣとＴ細胞の９６時間のインキュベーション後にウェルから培養上清１００μｌを取り出し、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘ　Ｍａｇｐｉ

ｘ．Ｋｉｔ（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を用いて、分泌されたサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子に関して分析する。簡潔に説明すると、このウェルをバッファーで予め湿らせ、１×抗体コーティング磁気ビーズ２５μｌを添加し、磁石を使用して全てのウェルで洗浄バッファー２００μｌ×２回を実施する。インキュベーションバッファー５０μｌ、希釈剤５０μｌ、及びサンプル５０μｌを添加し、暗所における室温での２時間にわたる振盪により混合させる。次いで、このビーズを洗浄バッファー２００μｌで２回洗浄する。１×ビオチン化検出抗体１００μｌを添加し、懸濁液を暗所において振盪させながら、１時間にわたりインキュベートする。次に、洗浄バッファーにより２回の２００μｌ洗浄を実施する。各ウェルに１×ＳＡＶ－ＲＰＥ試薬１００μｌを添加し、暗所においてＲＴで３０分にわたりインキュベートする。３回の２００μｌ洗浄を実施し、２～３分間振盪させながら、洗浄バッファー１２５μｌを添加する。続いて、Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｘＭＡＰシステムでの分析に、ウェルを供する。

【０６１０】

標準は、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ｇ、ＩＦＮ－ａ、ＩＦＮ－Ｂ　ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２（ｐ４０／ｐ７０）、ＩＬ－１７、ＩＬ－２３、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、ＭＩＰ１ａ、ＴＮＦａ、及びＶＥＧＦ）の慎重な定量を可能にする。これらのサイトカインを、マウス及びヒト由来の両方のサンプルで評価する。細菌処理サンプルでのこれらのサイトカインの増加は、宿主からのタンパク質及びサイトカインの産生の増強を示している。サイトカインを放出する特定の細胞タイプの能力を調べるこのアッセイの他のバリエーションは、選別方法によりこれらの細胞を獲得することによって評価され、これらは、当業者により認識されている。さらに、サイトカインｍＲＮＡも評価して、ｐｍＥＶ組成物に反応したサイトカイン放出に対処する。宿主の細胞におけるこれらの変化は、癌微小環境におけるインビボでの反応と同様に免疫応答を刺激する。

【０６１１】

免疫刺激可能性を最大化するために、このＰＢＭＣ刺激プロトコルを、生存、死滅若しくは不活性化／弱毒化細菌株の組み合わせと一緒に、又はそれらを用いずに、精製されたｐｍＥＶの組み合わせを使用して反復し得る。

【０６１２】

実施例２０：抗原提示細胞におけるｐｍＥＶのインビトロ検出

粘膜固有層中の樹状細胞は、腸上皮を横切って樹状突起を延ばすことにより、腸管内腔中の生存細菌、死滅細菌、及び微生物産物を常にサンプリングするが、これは、腸管腔中の細菌により産生されるｐｍＥＶが、樹状細胞を直接刺激し得る１つの方法である。下記の方法は、抗原提示細胞によるｐｍＥＶの様々な取り込みを評価する方法を表す。任意選択により、この方法を、患者に投与されるｐｍＥＶの免疫調節挙動を評価するために適用し得る。

【０６１３】

樹状細胞（ＤＣ）を、標準的な方法又はキットプロトコル（例えば、Ｉｎａｂａ　Ｋ，Ｓｗｉｇｇａｒｄ　ＷＪ，Ｓｔｅｉｎｍａｎ　ＲＭ，Ｒｏｍａｎｉ　Ｎ，Ｓｃｈｕｌｅｒ　Ｇ，２００１．Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌｓ．Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．Ｃｈａｐｔｅｒ　３：Ｕｎｉｔ３．７）に従って、ヒト又はマウスの骨髄、血液、又は脾臓から単離する。

【０６１４】

ＤＣへのｐｍＥＶの侵入及び／又はＤＣ中でのｐｍＥＶの存在を評価するために、完全ＲＰＭＩ－１６４０培地中の円形カバースリップに２５０，０００個のＤＣを播種した後、単一の細菌株由来のｐｍＥＶ、又は様々な比の組み合わせｐｍＥＶと一緒にインキュベートする。精製されたｐｍＥＶは、蛍光色素又は蛍光タンパク質で標識され得る。様々な時点で（例えば、１時間、２時間）のインキュベーション後、細胞を氷冷ＰＢＳで２回洗浄し、トリプシンを用いてプレートから剥離する。細胞を無傷のままにするか、又は溶解

させる。次いで、サンプルをフローサイトメトリー用に処理する。内在化したｐｍＥＶの合計を溶解したサンプルから定量し、ｐｍＥＶを取り込む細胞の割合を、蛍光細胞を計数することにより測定する。前述の方法は、ＤＣの代わりにマクロファージ又は上皮細胞系統（ＡＴＣＣから得られる）を使用する実質的に同じ方法でも実施され得る。

【０６１５】

実施例２１：標的細胞と一緒にインキュベートした場合にＮＫ細胞殺傷を活性化する能力が増強されたｐｍＥＶのインビトロスクリーニング

腫瘍細胞に対して強力なＮＫ細胞の細胞毒性を誘発する、選択されたｐｍＥＶ組成物の能力を実証するために、下記のインビトロアッセイを使用する。簡潔に説明すると、ヘパリン添加血液由来の単核細胞を、健康なヒトドナーから取得する。任意選択で、ＮＫ細胞の数を増加するための拡大工程を、既に説明されているように実施する（例えば、Ｓｏｍａｎｓｃｈｉ ｅｔ ａｌ Ｊ Ｖｉｓ Ｅｘｐ．２０１１；（４８）：２５４０を参照されたい）。このＮＫ細胞を、５％ヒト血清を含むＲＰＭＩ－１６４０培地中で細胞／ｍｌの濃度に調整し得る。次いで、ＰＭＮＣ細胞を適切な抗体で標識し、ＮＫ細胞を、ＦＡＣＳを介してＣＤ３－／ＣＤ５６＋細胞として単離し、次の細胞毒性アッセイに備える。代わりに、製造業者の指示（Ｍｉｌｔｅｎｙｌ Ｂｉｏｔｅｃ）に従ってａｕｔｏＭＡＣＳ機器及びＮＫ細胞単離キットを使用して、ＮＫ細胞を単離する。

【０６１６】

ＮＫ細胞を計数し、ウェル当たり２０，０００個以上の細胞を含む９６ウェルフォーマットで平板培養し、抗原提示細胞（例えば、同じドナー由来の単球）を添加した、又は添加していない単一株ｐｍＥＶ、細菌株の混合物由来のｐｍＥＶ、及び適切なコントロールと一緒にインキュベートする。ｐｍＥＶとＮＫ細胞の５～２４時間のインキュベーションの後、ＰＢＳ洗浄により細胞からｐｍＥＶを除去し、ＮＫ細胞を、抗生物質を含む１０の新鮮な培地に再懸濁させ、２０，０００個の標的腫瘍細胞／ウェルを含む９６ウェルプレートに添加する。使用するマウス腫瘍細胞系統は、Ｂ１６．Ｆ１０、ＳＩＹ＋Ｂ１６．Ｆ１０等を含む。ヒト腫瘍細胞系統はドナーにＨＬＡ適合しており、ＰＡＮＣ－１細胞系統、ＵＮＫＰＣ９６０／９６１細胞系統、ＵＮＫＣ細胞系統、及びＨＥＬＡ細胞系統を含み得る。プレートを、通常の酸素条件下で３７℃において２～２４時間にわたりインキュベートする。細胞死を説明するための陰性コントロールとして、スタウロスポリン（Ｓｔａｕｒｏｓｐａｕｒｉｎｅ）を使用する。

【０６１７】

このインキュベーションの後、当技術分野で公知の方法を用いて、腫瘍細胞死を測定する。簡潔に説明すると、腫瘍細胞を生存色素で染色する。ＦＡＣＳ分析を使用して、特に腫瘍細胞をゲートオンし、死滅（殺傷された）腫瘍細胞の割合を測定する。データを、ウェル当たりの死滅腫瘍細胞の絶対数としても示す。

【０６１８】

免疫刺激可能性を最大化するために、このＮＫ細胞刺激プロトコルを、精製されたｐｍＥＶと生存細菌株の組み合わせを用いて反復し得る。

【０６１９】

実施例２２：ｐｍＥＶ組成物のインビボ癌免疫療法の有効性を予測するためのインビトロ免疫活性化アッセイの使用

インビトロ免疫活性化アッセイにより、樹状細胞を刺激することができ、この樹状細胞が今度はＣＤ８＋Ｔ細胞殺傷を活性化するｐｍＥＶを同定する。従って、前述のインビトロアッセイを、潜在的な免疫療法の活性に関する多数の候補ｐｍＥＶの予測スクリーニングとして使用する。樹状細胞の刺激の増強、ＣＤ８＋Ｔ細胞死滅の刺激の増強、ＰＢＭＣ死滅の刺激の増強、及び／又はＮＫ細胞死滅の刺激の増強を示すｐｍＥＶを、インビボでの癌免疫療法の有効性の研究のために優先的に選択する。

【０６２０】

実施例２３：マウスに経口的に送達した場合のｐｍＥＶの生体内分布の決定

野生型マウス（例えば、Ｃ５７ＢＬ／６又はＢＡＬＢ／ｃ）に目的のｐｍＥＶ組成物を

経口的に接種し、精製されたｐｍＥＶのインビボでの生体内分布プロファイルを決定する。下流の分析を助けるために、ｐｍＥＶに標識を付した。代わりに、腫瘍担持マウス又は何らかの免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＮＡＳＨ）を有するマウスを、所与の期間にわたるｐｍＥＶのインビボ分布について試験し得る。

【０６２１】

マウスに、ｐｍＥＶの単回用量（例えば、２５～１００μｇ）、又は定められた期間にわたり数回の用量（２５～１００μｇ）を投与することができる。代わりに、ｐｍＥＶは、粒子数（例えば、７ｅ＋０８～６ｅ＋１１粒子）に基づいて投与され得る。マウスを、承認されたプロトコルに従って特定の病原体フリー条件下で飼育する。代わりに、マウスを滅菌、無菌条件下で繁殖させて維持し得る。適切な時点で血液サンプル及び糞便サンプルを採取することができる。

【０６２２】

ｐｍＥＶ組成物の投与後の様々な時点（即ち、数時間～数日）で、マウスを人道的に犠牲にし、滅菌条件下での完全な剖検を実施する。標準的なプロトコルに従って、リンパ節、副腎、肝臓、結腸、小腸、盲腸、胃、脾臓、腎臓、膀胱、膵臓、心臓、皮膚、肺、脳、及び目的とする他の組織を採取し、直接使用するか、又はさらなる試験のために急速凍結させる。この組織サンプルを解剖し、当業者に既知の標準的なプロトコルに従い、ホモジナイズして単一細胞懸濁液を調製する。次いで、このサンプル中に存在するｐｍＥＶの数をフローサイトメトリーで定量する。定量は、マウス組織全体の適切な処理の後の蛍光顕微鏡の使用により実施され得る（Ｖａｎｋｅｌｅｃｏｍ Ｈ．，Ｆｉｘａｔｉｏｎ ａｎｄ ｐａｒａｆｆｉｎ－ｅｍｂｅｄｄｉｎｇ ｏｆ ｍｏｕｓｅ ｔｉｓｓｕｅｓ ｆｏｒ ＧＦＰ ｖｉｓｕａｌｉｚａｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ．Ｐｒｏｔｏｃ．，２００９）。代わりに、ｐｍＥＶ標識付与技術に従い、ライブイメージングを使用して、これらの動物を分析し得る。

【０６２３】

生体分布は、癌のマウスモデル、例えば、限定されないが、ＣＴ－２６及びＢ１６（例えば、Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ｖｏｌ．８，ｎｏ．６２６（２０１７）を参照されたい）又は自己免疫、例えば、限定されないが、ＥＡＥ及びＤＴＨ（例えば、Ｔｕｒｊｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ １０（７）： ｅ０１３０４４２ （２０１０５）を参照されたい）において実施され得る。

【０６２４】

実施例２４：細菌からの分泌微生物細胞外小胞（ｓｍＥＶ）の調製及び精製

分泌微生物細胞外小胞（ｓｍＥＶ）を、当業者に既知の方法（Ｓ．Ｂｉｎ Ｐａｒｋ，ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ．６（３）：ｅ１７６２９（２０１１））を使用して細菌培養物（表１、表２、及び／又は表３からの細菌）から精製及び調製する。

【０６２５】

例えば、細菌培養物を４℃において１０～４０分にわたり１０，０００～１５，０００×ｇで遠心分離して、細菌をペレット化する。次に、培養物上清をろ過することにより、物質≦０．２２μｍを回収し（例えば、０．２２μｍ又は０．４５μｍフィルタを通して）、無傷の細菌細胞を排除する。ろ過した上清を、硫酸アンモニウム沈殿、超遠心分離、又はろ過が挙げられ得るが、これらに限定されない方法を使用して濃縮する。簡潔に説明すると、硫酸アンモニウム沈殿の場合、４℃で撹拌しつつ、ろ過した上清に１．５～３Ｍ硫酸アンモニウムを緩やかに添加する。８～４８時間にわたり４℃で沈殿物をインキュベートし、次いで、４℃において２０～４０分にわたり１１，０００×ｇで遠心分離する。ペレットは細菌のｓｍＥＶ及び他の残屑を含む。簡潔に説明すると、超遠心分離を使用して、ろ過した上清を４℃において１～１６時間にわたり１００，０００～２００，０００×ｇで遠心分離する。この遠心分離のペレットは、細菌のｓｍＥＶ及び他の残屑を含む。簡潔に説明すると、ろ過技術を使用して（Ａｍｉｃｏｎ Ｕｌｔｒａスピンフィルタを使用して、又は接線流ろ過により）、５０、１００、３００又は５００ｋＤａ超の分子量の

種を保持するように上清をろ過する。

【０６２６】

代わりに、製造業者の指示に従ってバイオリアクタを交互接線流（ＡＴＦ）システム（例えば、ＲｅｐｌｉｇｅｎのＸＣｅｌｌ　ＡＴＦ）に接続することにより、増殖中において連続的に、又は増殖中の選択された時点で、細菌培養物からｓｍＥＶを得る。このＡＴＦシステムは、バイオリアクタ中に無傷の細胞（０．２２ｕｍ超）を保持し、より小さい成分（例えば、ｓｍＥＶ、遊離タンパク質）がフィルタを通って集められることを可能にする。例えば、このシステムは、次いで０．２２ｕｍ未満のろ液が１００ｋＤａの第２のフィルタを通過するように構成され得、０．２２ｕｍと１００ｋＤａとの間のｓｍＥＶ等の種が集められて、１００ｋＤａと比べて小さい種がバイオリアクタにポンプで戻されることを可能にする。代わりに、このシステムは、培養物の増殖中にバイオリアクタ中の培地が補充されるのを及び／又は変更されるのを可能にするように構成され得る。この方法により集められたｓｍＥＶを、ろ過した上清に関して上記で説明したように、超遠心分離又はろ過によりさらに精製し得、及び／又は濃縮し得る。

【０６２７】

上記で説明されている方法により得られたｓｍＥＶを、スクロース勾配又はＯｐｔｉｐｒｅｐ勾配の使用が挙げられ得るが、これらに限定されない方法を使用して、勾配超遠心分離によりさらに精製し得る。簡潔に説明すると、硫酸アンモニウム沈殿又は超遠心分離を使用して、ろ過した上清を濃縮した場合、スクロース勾配法を使用して、ペレットを、６０％スクロース、３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０に再懸濁させる。ろ過を使用して、ろ過した上清を濃縮した場合、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａカラムを使用して、濃縮液を、６０％スクロース、３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０にバッファー交換する。サンプルを３５～６０％不連続スクロース勾配にアプライし、４℃において３～２４時間にわたり２００，０００×ｇで遠心分離する。簡潔に説明すると、硫酸アンモニウム沈殿又は超遠心分離を使用して、ろ過した上清を濃縮した場合、Ｏｐｔｉｐｒｅｐ勾配法を使用して、ペレットをＰＢＳ中の４５％Ｏｐｔｉｐｒｅｐに再懸濁させる。ろ過を使用して、ろ過した上清を濃縮した場合、この濃縮液を、４５％Ｏｐｔｉｐｒｅｐの最終濃度まで６０％Ｏｐｔｉｐｒｅｐを使用して希釈する。サンプルを０～４５％不連続スクロース勾配にアプライし、４℃において３～２４時間にわたり２００，０００×ｇで遠心分離する。代わりに、高分解能密度勾配分別を使用して、密度に基づきｐｍＥＶ粒子を分離することができる。

【０６２８】

ｓｍＥＶ調製物の無菌性及び単離を確認するために、ｓｍＥＶを、試験する細菌の日常的な培養に使用される寒天培地上に連続希釈し、日常的な条件を使用してインキュベートする。非無菌の調製物を０．２２ｕｍフィルタに通して、無傷の細胞を排除する。純度をさらに高めるために、単離したｓｍＥＶを、ＤＮアーゼ処理し得るか又はプロテイナーゼＫ処理し得る。

【０６２９】

代わりに、インビボでの注射に使用されるｓｍＥＶの調製の場合、精製されたｓｍＥＶを、既に説明されているように処理する（Ｇ．Ｎｏｒｈｅｉｍ，ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　ＯＮＥ．１０（９）：ｅ０１３４３５３（２０１５））。簡潔に説明すると、スクロース勾配遠心分離の後、ｓｍＥＶを含むバンドを、３％スクロースを含む溶液又は当業者に既知のインビボでの注射に適した他の溶液に５０μｇ／ｍＬの最終濃度まで再懸濁させる。この溶液は、アジュバント（例えば、０～０．５％（重量／体積）の濃度での水酸化アルミニウム）も含み得る。

【０６３０】

サンプルをさらなる試験に適合させるために（例えば、ＴＥＭ撮像又はインビトロでのアッセイの前にスクロースを除去するために）、サンプルを、ろ過（例えば、Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａカラム）、透析、又は超遠心分離（ＰＢＳ中で１５倍以上の希釈後、２００，０００×ｇ、１～３時間、４℃）及びＰＢＳ中での再懸濁を使用して、ＰＢＳ、又は

３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ８．０にバッファー交換する。
【０６３１】
　これらの試験の全てについて、投与前にｓｍＥＶを加熱、放射線照射、及び／又は凍結乾燥し得る（実施例４９に記載のように）。
【０６３２】
実施例２５：様々な量のｓｍＥＶを産生させるための及び／又はｓｍＥＶの含有量を変化させるための、ストレスを介した細菌の操作
　ストレス（特にエンベロープストレス）は、数種の細菌株によるｓｍＥＶの産生を増加させることが分かっている（Ｉ．ＭａｃＤｏｎａｌｄ，Ｍ．Ｋｕｅｈｎ．Ｊ　Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ　１９５（１３）：ｄｏｉ：１０／１１２８／ＪＢ．０２２６７－１２）。細菌によるｓｍＥＶの産生を変化させるために、様々な方法を使用して細菌にストレスをかける。
【０６３３】
　細菌を、単一のストレス要因又はストレス要因の組み合わせに曝し得る。様々な細菌への様々なストレス要因の影響を、ストレス条件を変化させてＩＣ５０値（細胞増殖を５０％阻害するのに必要な条件）を決定することにより経験的に決定する。ｓｍＥＶの精製、定量、及びキャラクタリゼーションを行なう。ｓｍＥＶ産生を、（１）ナノ粒子追跡分析（ＮＴＡ）若しくは透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）により細菌及びｓｍＥＶの複雑なサンプル中で定量するか、又は（２）ＮＴＡによるｓｍＥＶ精製、脂質定量若しくはタンパク質定量の後に定量する。ｓｍＥＶ含有量を、上記で説明した方法により精製後に評価する。
【０６３４】
抗生物質ストレス
　細菌を、亜致死濃度の抗生物質が付加されている標準的な増殖条件下で培養する。これには、０．１～１μｇ／ｍＬ　クロラムフェニコール、又は０．１～０．３μｇ／ｍＬゲンタマイシン、又は類似の濃度の他の抗生物質（例えば、アンピシリン、ポリミキシンＢ）が含まれ得る。抗生物質の代わりに、宿主の抗菌性生成物（例えば、リゾチーム、デフェンシン、及びＲｅｇタンパク質）を使用し得る。細菌により産生された抗菌性ペプチド（例えば、バクテリオシン及びミクロシン）も使用し得る。
【０６３５】
温度ストレス
　細菌を、標準的な増殖条件下ではあるが、この細菌の増殖に典型的な温度と比べて高い又は低い温度で培養する。代わりに、細菌を標準的な条件下で増殖させ、次いで、それぞれ低温又は高温での短期間にわたるインキュベーションによりコールドショック又はヒートショックに曝す。例えば、３７℃で増殖させた細菌を、コールドショックの場合には４℃～１８℃で、又はヒートショックの場合には４２℃～５０℃で、１時間にわたりインキュベートする。
【０６３６】
飢餓及び栄養制限
　栄養ストレスを誘発するために、細菌を、１つ又は複数の栄養素が制限されている条件下で培養する。細菌を、増殖中にわたって栄養ストレスに曝し得るか、又は富栄養培地から貧栄養培地に移動させ得る。制限されている培地成分のいくつかの例は、炭素、窒素、鉄、及び硫黄である。一例の培地はＭ９最少培地（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）であり、この培地は、唯一の炭素源として低グルコースを含む。特にプレボテラ種（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｓｐｐ．）の場合、低ヘミン条件下で増殖した細胞はより多くのｓｍＥＶを産生することが分かったことから、培地中でのヘミンの濃度を変更することにより、及び／又は培地中に存在するポルフィリン若しくは他の鉄キャリアの種類を変更することにより、鉄の利用可能性が変更される（Ｓ．Ｓｔｕｂｂｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｌｅｔｔｅｒｓ　ｉｎ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ．２９：３１－３６（１９９９）。培地成分は、ＥＤＴＡ及びデフェロキサミン等のキレート剤の添加によっても操作される。
【０６３７】

飽和
細菌を飽和まで増殖させ、様々な期間にわたり飽和点を超えてインキュベートする。代わりに、条件培地を使用して、指数関数的増殖中に飽和環境を模倣する。条件培地を、遠心分離及びろ過により飽和培養物から無傷の細胞を除去することにより調製し、条件培地をさらに処理して、特定の成分を濃縮し得るか、又は除去し得る。
【０６３８】
塩ストレス
細菌を、ＮａＣｌ、胆汁酸塩、又は他の塩を含む培地で培養するか、又はこの培地に短期間にわたり曝露する。
【０６３９】
ＵＶストレス
ＵＶストレスは、ＵＶランプ下で細菌を培養することにより達成されるか、又はＳｔｒａｔａｌｉｎｋｅｒ（Ａｇｉｌｅｎｔ）等の機器を使用してＵＶに細菌を曝露することにより達成される。ＵＶを、培養期間全体を通して与え得るか、一気に与え得るか、又は増殖後の単一の定められた期間にわたり与え得る。
【０６４０】
活性酸素ストレス
細菌を、活性酸素種の形でストレスを誘発するために亜致死濃度の過酸化水素（２５０～１，０００μＭ）の存在下で培養する。嫌気性細菌を、この細菌に対して有毒である酸素濃度下で培養するか、又はこの酸素濃度に曝露する。
【０６４１】
界面活性剤ストレス
細菌を、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）又はデオキシコレート等の界面活性剤下で培養するか、又はこの界面活性剤に曝露する。
【０６４２】
ｐＨストレス
細菌を、限られた期間にわたり、様々なｐＨの培地で培養するか、又はこの培地に曝露する。
【０６４３】
実施例２６：ｓｍＥＶフリー細菌の調製
最少量のｓｍＥＶを含む細菌サンプルを調製する。ｓｍＥＶ産生を、（１）ＮＴＡ若しくはＴＥＭにより細菌及び細胞外成分の複雑なサンプル中で定量するか、又は（２）ＮＴＡによる細菌サンプルからのｓｍＥＶの精製、脂質定量若しくはタンパク質定量の後に定量する。
【０６４４】
ａ．遠心分離及び洗浄：細菌培養物を１１，０００×ｇで遠心分離して、上清（遊離タンパク質及び小胞を含む）から無傷の細胞を分離する。ペレットをＰＢＳ等のバッファーで洗浄し、安定した方法で保存する（例えば、グリセロールと混合し、瞬間凍結し、－８０℃で保存する）。
【０６４５】
ｂ．ＡＴＦ：細菌及びｓｍＥＶを、ＡＴＦシステムへのバイオリアクタの接続により分離する。ｓｍＥＶフリー細菌はバイオリアクタ内に保持され、上記で説明したように、遠心分離及び洗浄により残留ｓｍＥＶからさらに分離され得る。
【０６４６】
ｃ．細菌を、ｓｍＥＶの産生を制限することが分かっている条件下で増殖させる。変更され得る条件である。
【０６４７】
実施例２７：結腸直腸癌モデル
腫瘍モデルにおけるｓｍＥＶの有効性を試験するために、当技術分野で公知の齧歯類モデルに従い、多数の癌細胞系統の１つを使用することができる。ｓｍＥＶは、いくつかの

細菌種、例えば、ベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　Ｐａｒｖｕｌａ）又はＶ．アティピカ（Ｖ．ａｔｙｐｉｃａ）のいずれか１つから作製され得る。

【０６４８】

例えば、雌の６～８週齢Ｂａｌｂ／ｃマウスを Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は別のベンダーから取得する。１００，０００個のＣＴ－２６結腸直腸腫瘍細胞（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２６３８）を滅菌ＰＢＳに再懸濁させ、５０％Ｍａｔｒｉｇｅｌの存在下で接種する。ＣＴ－２６腫瘍細胞を、各マウスの片側の後脇腹に皮下注射する。腫瘍体積が平均１００ｍｍ^{3}に達したとき（腫瘍細胞接種から約１０～１２日後）、動物を様々な処置群（例えば、ビヒクル；ベイロネラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ）ｓｍＥＶ、ビフィドバクテリア（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉａ）ｓｍＥＶ、それぞれ、抗ＰＤ－１抗体と併用するか、又は併用せずに）に分配する。抗体を、合計で３回にわたり１日目から始めて４日毎に２００μｇ／マウス（最終体積１００μｌ）で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し（Ｑ４Ｄ×３）、ｓｍＥＶは、様々な用量及び様々な時点で、経口又は静脈内投与する。例えば、ｓｍＥＶ（５μｇ）を、合計で４回にわたり１日目から始めて３日毎に静脈内（ｉ．ｖ．）注射し（Ｑ３Ｄ×４）、マウスを腫瘍増殖について評価する。一部のマウスに１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射し得る。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり約７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｐｍＥＶ粒子を投与する。

【０６４９】

代わりに、腫瘍体積が平均１００ｍｍ^{3}に達したとき（腫瘍細胞接種から約１０～１２日後）、動物を下記の群に分配する：１）ビヒクル、２）Ｂｅｘｓｅｒｏ（登録商標）ワクチンから単離されたナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　Ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）；及び３）抗ＰＤ－１抗体。抗体を、１日目から始めて４日毎に２００ｕｇ／マウス（最終体積１００μｌ）で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　Ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）ｓｍＥＶを、１日目から始めて試験終了まで毎日腹腔内（ｉ．ｐ．）注射する。

【０６５０】

腫瘍体積が平均１００ｍｍ^{3}に達したとき（腫瘍細胞接種から約１０～１２日後）、動物を下記の群に分配した：１）ビヒクル、２）抗ＰＤ－１抗体；及び３）ｓｍＥＶ　Ｖ．パルブラ（Ｖ．Ｐａｒｖｕｌａ）（７．０ｅ＋１０粒子数）。抗体を、１日目から始めて４日毎に２００ｕｇ／マウス（最終体積１００ｕｌ）で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与し、ｓｍＥＶを、１日目から始めて試験終了まで毎日静脈内（ｉ．ｖ．）注射し、腫瘍を増殖に関して測定した。１１日目に、全てのｓｍＥＶ　Ｖ．パルブラ（Ｖ．Ｐａｒｖｕｌａ）群が、抗ＰＤ－１群で見られたものより有意に優れた腫瘍阻害を示した（図１６）。処置対ビヒクルについて、ウェルチ検定を実施する。Ｖ．パルブラ（Ｖ．Ｐａｒｖｕｌａ）及びＶ．アティピカ（Ｖ．ａｔｙｐｉｃａ）から精製されたｓｍＥＶの用量応答を調べる試験では、ｓｍＥＶの最も高い用量が、最も高い有効性を示した（図１７及び１８）が、Ｖ．トベツエンシス（Ｖ．ｔｏｂｅｔｓｕｅｎｓｉｓ）由来のｓｍＥＶによる試験では、より高い用量が必ずしもより高い有効性と一致するとは限らない（図１９）。

【０６５１】

実施例２８：マウス腫瘍モデルを処置するためのｓｍＥＶ組成物の投与

実施例２７に記載したように、腫瘍細胞株又は患者由来の腫瘍サンプルを皮下注射し、それを健康なマウスに生着させることにより、癌のマウスモデルを作製する。本明細書で提供される方法は、いくつかの異なる腫瘍細胞株の１つを用いて実施され得、そうした細胞株として、限定されないが、黒色腫の正位モデルとしてのＢ１６－Ｆ１０又はＢ１６－Ｆ１０－ＳＩＹ細胞、膵臓癌の正位モデルとしてのＰａｎｃ０２細胞（Ｍａｌｅｔｚｋｉｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｇｕｔ　５７：４８３－４９１）、肺癌の正位モデルとしてのＬＬＣ１細胞、及び前立腺癌の正位モデルとしてのＲＭ－１が挙げられる。一例として、しかし限定はしないが、Ｂ１６－Ｆ１０モデルにおけるｓｍＥＶの有効性を試験する方法が本明細書で詳細に提供される。

【０６５２】
転移頻度が非常に高い自然性黒色腫の同系マウスモデルを使用して、細菌が腫瘍増殖及び転移の広がりを低減する能力を試験する。このアッセイのために選択されたｓｍＥＶは、免疫細胞サブセットの活性化の増強を示し、且つインビトロで腫瘍細胞殺傷の増強を刺激し得る組成物である。マウス黒色腫細胞系統Ｂ１６－Ｆ１０は、ＡＴＣＣから取得する。空気中５％ＣＯ２の雰囲気下３７℃において、１０％熱不活性化ウシ胎仔血清及び１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ培地中で、細胞を単層としてインビトロで培養する。指数関数的に増殖する腫瘍細胞をトリプシン処理により回収し、低温１×ＰＢＳで３回洗浄してから、５Ｅ６細胞／ｍｌの懸濁液を投与用に調製する。雌のＣ５７ＢＬ／６マウスをこの実験に使用する。マウスは、６～８週齢で、体重は約１６～２０ｇである。腫瘍を発生させるために、各マウスの脇腹にＢ１６－Ｆ１０細胞懸濁液１００μｌをＳＣ注射する。ケタミン及びキシラジンによりマウスを麻酔した後、細胞移植する。実験に使用する動物に、２日目から５日目までの飲料水中のカナマイシン（０．４ｍｇ／ｍｌ）、ゲンタマイシン（０．０３５ｍｇ／ｍｌ）、コリスチン（８５０Ｕ／ｍｌ）、メトロニダゾール（０．２１５ｍｇ／ｍｌ）及びバンコマイシン（０．０４５ｍｇ／ｍｌ）のカクテルの点滴注入並びに腫瘍注射後７日目のクリンダマイシン（１０ｍｇ／ｋｇ）の腹腔内注射により、抗生物質処置を開始し得る。

【０６５３】
原発性脇腹腫瘍のサイズを２～３日毎にキャリパで計測し、下記式：腫瘍体積＝腫瘍幅×腫瘍長さ×０．５を用いて、腫瘍体積を算出する。この原発腫瘍が約１００ｍｍ３に達した後、動物をその体重に基づいていくつかの群に分類する。続いて、各群からマウスを無作為に取り出し、処置群に割り当てる。ｓｍＥＶ組成物を、前述したように調製する。マウスに、約７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を経管栄養により経口接種する。代わりに、ｓｍＥＶを静脈内投与する。マウスは、毎日、毎週、隔週、毎月、隔月、又は全処置期間にわたる任意の他の投与スケジュールで、ｓｍＥＶを受ける。マウスには、ｓｍＥＶを尾静脈中にＩＶ注射するか又は腫瘍に直接注射し得る。マウスに、生存細菌と併用して若しくは併用せずにｓｍＥＶを注射し得、且つ／又は不活性化／弱毒化若しくは死滅細菌と併用して若しくは併用せずにｓｍＥＶを注射し得る。マウスに毎週若しくは月に１回注射又は強制経口投与し得る。腫瘍殺傷能力を最大化するために、マウスに、精製されたｓｍＥＶと生菌の組み合わせを投与し得る。全てのマウスを、承認されたプロトコルに従い、特定の病原体フリー条件下で飼育する。腫瘍サイズ、マウスの体重、及び体温を３～４日毎にモニタリングし、Ｂ１６－Ｆ１０マウス黒色腫細胞注射の６週間後、又は原発腫瘍の体積が１０００ｍｍ３に達した場合、マウスを人道的に犠牲にする。毎週採血し、このプロトコルの終了時に無菌条件下での完全な剖検を実施する。

【０６５４】
マウスＢ１６－Ｆ１０黒色腫モデルでは、そのメラニン産生により、癌細胞を容易に可視化することができる。標準的なプロトコルに従って、頸部及び胸部の領域からのリンパ節及び臓器の組織サンプルを採取し、下記の分類ルールを使用してマイクロ転移及マクロ転移の存在を分析する。リンパ節当たり又は臓器当たり少なくとも２つのマイクロ転移病変と１つのマクロ転移病変が見出される場合、臓器を転移に関して陽性と分類する。マイクロ転移は、当業者には周知の標準的なプロトコルに従ってパラフィン包埋リンパ組織切片をヘマトキシリン－エオシンで染色することにより検出する。転移の総数は原発腫瘍の体積と相関しており、腫瘍体積は、腫瘍増殖時間並びにリンパ節及び内臓でのマクロ転移及びマイクロ転移の数に有意に相関し、全ての観測した転移の合計とも相関することが認められる。既に説明されているように、２５箇所の異なる転移部位が同定されている（Ｂｏｂｅｋ Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｇｅｎｅｉｃ ｌｙｍｐｈ－ｎｏｄｅ－ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｇｒｅｅｎ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ ｐｒｏｔｅｉｎ－ｅｘｐｒｅｓｓｉｎｇ Ｌｅｗｉｓ ｌｕｎｇ ｃａｒｃｉｎｏｍａ，Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ，２００４；２１（８）：７０５－８）。

【０６５５】

この腫瘍組織サンプルを、腫瘍浸潤性リンパ球に関してさらに分析する。ＦＡＣＳによりＣＤ８＋細胞毒性Ｔ細胞を単離した後、カスタマイズされたｐ／ＭＨＣクラスＩマイクロアレイを用いてさらに分析して、それらの抗原特異性を明らかにすることができる（例えば、Ｄｅｖｉｒｅｎ Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｔｉｇｅｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｏｎ ｐ／ＭＨＣ ｍｉｃｒｏａｒｒａｙｓ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔ．，２００７ Ｊａｎ－Ｆｅｂ；２０（１）：３２－８を参照されたい）。カスタマイズされたｐ／ＭＨＣクラスＩＩマイクロアレイを使用して、ＣＤ４＋Ｔ細胞を分析することができる。

【０６５６】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボフローサイトメトリー分析のために、腫瘍、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。例えば、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ腫瘍解離酵素カクテルを用いて、製造者の指示に従い、腫瘍を解離する。腫瘍重量を記録し、腫瘍を細断してから、酵素カクテルの入った１５ｍｌチューブ内に導入した後、氷上に配置する。次に、サンプルを３７℃で穏やかなシェーカー上に４５分間配置し、最大１５ｍｌの完全ＲＰＭＩでクエンチングする。各細胞懸濁液を、７０μｍフィルタを通して５０ｍｌファルコンチューブ中に漉した後、１０００ｒｐｍで１０分遠心分離する。細胞をＦＡＣＳバッファーに再懸濁させ、洗浄して、残る残屑を除去する。必要であれば、第２の７０μｍフィルタを通して新しいチューブ内にサンプルを再度漉す。当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析のために細胞を染色する。染色抗体は、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を含み得る。分析することができる他のマーカーとしては、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒ ｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインも分析することができ、そうしたものとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られた免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られた精製ＣＤ４５＋腫瘍浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定するために、腫瘍切片に対して免疫組織化学を実施する。

【０６５７】

同じ実験を、多発性肺黒色腫転移のマウスモデルでも実施する。マウス黒色腫細胞系統Ｂ１６－ＢＬ６をＡＴＣＣから得て、この細胞を、前述のようにインビトロで培養する。この実験には、雌のＣ５７ＢＬ／６マウスを使用する。このマウスは６～８週齢であり、且つ体重が１６～２０ｇである。腫瘍を発生させるために、各マウスに、Ｂ１６－ＢＬ６細胞の２Ｅ６個の細胞／ｍｌ懸濁液１００μｌを各マウスの尾静脈に注射する。ＩＶ注射時に生着する腫瘍細胞は、最終的には肺に達する。

【０６５８】

９日後に人道的にマウスを死なせる。肺を秤量し、肺表面上での肺結節の存在に関して分析する。取り出した肺をＦｅｋｅｔｅ溶液で漂白する。Ｆｅｋｅｔｅ溶液は、Ｂ１６細胞中のメラニンのために腫瘍結節を漂白しないが、上記結節のごく一部は無色素性（即ち白色）である。腫瘍結節の数を慎重に計数して、マウスの腫瘍量を決定する。典型的には、コントロール群マウス（即ちＰＢＳ経管栄養）の肺に２００～２５０個の肺結節が見出される。

【０６５９】

腫瘍量パーセンテージを様々な処置群に関して算出する。腫瘍量パーセンテージは、コ

ントロール群マウスの肺表面上の肺結節の平均数で除算された、処置群に属するマウスの肺表面上の肺結節の平均数として定義される。

【０６６０】

これらの腫瘍生検及び血液サンプルを、ＬＣＭＳ技術又は当技術分野で公知の他の方法による代謝分析のために提出する。試験群の間で、他の代謝産物の中でも、異なるレベルのアミノ酸、糖、乳酸塩は、微生物組成物が腫瘍の代謝状態を妨害する能力を証明する。

【０６６１】

作用機構を決定するためのＲＮＡ　Ｓｅｑ

腫瘍、パイエル板、及び腸間膜リンパ節から樹状細胞を精製する。当業者には周知の標準的技術に従って、ＲＮＡｓｅｑ解析を実施し、解析する（Ｚ．Ｈｏｕ．Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｒｅｐｏｒｔｓ．５（９５７０）：ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓｒｅｐ０９５７０（２０１５））。この解析では、ＴＬＲ、ＣＬＲ、ＮＬＲ、及びＳＴＩＮＧ、サイトカイン、ケモカイン、抗原プロセシング及び提示経路、交差提示並びにＴ細胞共刺激を含む自然炎症経路遺伝子が特に注目される。

【０６６２】

一部のマウスは、犠牲にするのではなく、腫瘍増殖に対する免疫系の記憶反応の影響を決定するために、反対側の脇腹（又は他の箇所）への腫瘍細胞の注射により再チャレンジされ得る。

【０６６３】

実施例２９：ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１阻害と組み合わせてマウス腫瘍モデルを処置するためのｓｍＥＶの投与

ＰＤ－１又はＰＤ－Ｌ１阻害と組み合わせて、腫瘍マウスモデルにおけるｓｍＥＶの有効性を決定するために、前述のように、マウス腫瘍モデルを使用することができる。

【０６６４】

ｓｍＥＶは単独で、又は全細菌細胞と組み合わせて、且つ抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１と併用して、又は併用せずに、マウス腫瘍モデルにおけるその有効性について試験する。ｓｍＥＶ、細菌細胞、及び／又は抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１は、様々な時点で、且つ様々な用量で投与する。例えば、腫瘍注射から１０日後に、又は腫瘍体積が１００mm^3に達した後、ｓｍＥＶ単独で、又は抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１と併用してマウスを処置する。

【０６６５】

マウスにはｓｍＥＶを経口、静脈内、又は腹腔内投与することができる。例えば、一部のマウスには、７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を任意の箇所に静脈内注射する。一部のマウスは、ｓｍＥＶをｉ．ｖ．注射で投与され、他のマウスは、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与され得る。一部のマウスは、毎日（例えば１日目に開始して）ｓｍＥＶを投与され、他のマウスは、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与され得る。マウス群には、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０６６６】

代わりに、マウスの一部の群は、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^4～５×10^9個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０６６７】

また、マウスの一部の群に、有効量のチェックポイント阻害剤を注射する。例えば、マウスは、１００μｌのＰＢＳ中の１００μｇの抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡＢ（クローン１０ｆ．

９ｇ２、ＢｉｏＸＣｅｌｌ）又は別の抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡＢを受け、一部のマウスは、ビヒクル及び／又は他の適切なコントロール（例えば、コントロール抗体）を受ける。最初の注射から３、６、及び９日後に、ｍＡＢをマウスに注射する。チェックポイント阻害及びｓｍＥＶ免疫療法が相加的抗腫瘍効果を有するか否かを評価するために、抗ＰＤ－１若しくは抗ＰＤ－Ｌ１　ｍＡＢを受けたコントロールマウスを標準コントロールパネルに含める。一次（腫瘍サイズ）及び二次（腫瘍浸潤性リンパ球及びサイトカイン分析）エンドポイントを評価し、マウスの一部の群を、記憶反応に対する処置の効果を評価するために、その後の腫瘍細胞接種で再チャレンジし得る。

【０６６８】

実施例３０：遅延型過敏症（ＤＴＨ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

遅延型過敏症（ＤＴＨ）は、Ｐｅｔｅｒｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｉｎ　ｖｉｖｏ　ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｍｏｄｅｌｓ　ｆｏｒ　ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　ａｎｄ　ａｔｏｐｉｃ　ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ　ｉｎ　ｄｒｕｇ　ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ．Ｂａｓｉｃ　＆　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍ　＆　Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ．２００６．９９（２）：１０４－１１５；また、Ｉｒｖｉｎｇ　Ｃ．Ａｌｌｅｎ（ｅｄ．）Ｍｏｕｓｅ　Ｍｏｄｅｌｓ　ｏｆ　Ｉｎｎａｔｅ　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，２０１３．ｖｏｌ．１０３１，ＤＯＩ　１０．１００７／９７８－１－６２７０３－４８１－４＿１３も参照されたい）により概説されているように、アトピー性皮膚炎（又はアレルギー性接触皮膚炎）の動物モデルである。ＤＴＨモデルのいくつかの変形が使用されており、当技術分野では周知である（Ｉｒｖｉｎｇ　Ｃ．Ａｌｌｅｎ（ｅｄ．）．Ｍｏｕｓｅ　Ｍｏｄｅｌｓ　ｏｆ　Ｉｎｎａｔｅ　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．Ｖｏｌ．１０３１，ＤＯＩ　１０．１００７／９７８－１－６２７０３－４８１－４＿１３，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　＋　Ｂｕｓｉｎｅｓｓ　Ｍｅｄｉａ，ＬＬＣ　２０１３）。

【０６６９】

ＤＴＨは、様々なハプテン又は抗原（例えば、アジュバントで乳化された抗原）を使用して、様々なマウス株及びラット株で誘発することができる。ＤＴＨは、感作並びに紅斑、浮腫及び細胞浸潤（特に抗原提示細胞（ＡＰＣ）、好酸球、活性化されたＣＤ４＋Ｔ細胞及びサイトカイン発現Ｔｈ２細胞の浸潤）を引き起こす抗原特異的Ｔ細胞媒介反応を特徴とする。

【０６７０】

一般に、マウスを、アジュバント（例えば、完全フロイントアジュバント）との関連で投与される抗原で予備刺激して、膨脹及び抗原特異的抗体力価により測定される二次（又は記憶）応答を誘発する。

【０６７１】

デキサメタゾン、コルチコステロイドは、公知の抗炎症薬であり、マウスにおけるＤＴＨ反応を改善し、このモデルの炎症を抑制するための陽性コントロールとして役立つ（Ｔａｕｂｅ　ａｎｄ　Ｃａｒｌｓｔｅｎ，Ａｃｔｉｏｎ　ｏｆ　ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　ｄｅｌａｙｅｄ－ｔｙｐｅ　ｈｙｐｅｒｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ　ｉｎ　ｒｅｃｏｎｓｔｉｔｕｔｅｄ　ＳＣＩＤ　ｍｉｃｅ．Ｉｎｆｌａｍｍ　Ｒｅｓ．２０００．４９（１０）：５４８－５２）。陽性コントロール群の場合、０日目に、６．８ｍｇのデキサメタゾンを４００μＬの９６％エタノールで希釈することにより、１７ｍｇ／ｍＬのデキサメタゾンのストック溶液を調製する。毎回投与する日に、ストック溶液を滅菌ＰＢＳで１００×希釈して、腹腔内投与用のセプタムバイアル内に０．１７ｍｇ／ｍＬの最終濃度を取得することにより、希釈標準溶液を調製する。デキサメタゾン処置マウスは、１００μＬのデキサメタゾンｉ．ｐ．（０．１７ｍｇ／ｍＬ溶液を５ｍＬ／ｋｇで）を受ける。凍結スクロースをネガティブコントロール（ビヒクル）として使用する。以下に説明する試験では、ビヒクル、デキサメタゾン（陽性

コントロール）及びｓｍＥＶを毎日投与した。

【０６７２】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加又は追加せずに、ＤＴＨのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、６～８週齢のＣ５７Ｂｌ／６マウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は他のベンダーから取得する。マウスの群に、有効用量（１部位当たり５０ｕｌの総体積）での抗原（例えば、卵白アルブミン（ＯＶＡ）又はスカシガイ（Ｋｅｙｈｏｌｅ　Ｌｉｍｐｅｔ）由来ヘモシアニン（ＫＬＨ））の背中の４つの部位（上部及び下部）に４回の皮下（ｓ．ｃ．）注射を施す。ＤＴＨ反応のために、ケタミン／キシラジン麻酔（それぞれ約５０ｍｇ／ｋｇ及び５ｍｇ／ｋｇ）下で、動物の耳に皮内（ｉ．ｄ．）注射する。一部のマウスはコントロール動物として使用する。マウスの一部の群を、８日目に１つの耳当たり１０ｕｌ（左耳にビヒクルコントロール（生理食塩水中の０．０１％ＤＭＳＯ）、及び右耳に抗原（２１．２ｕｇ（１２ｎｍｏｌ））でチャレンジする。耳の炎症を測定するために、手で拘束した動物の耳の厚さを、Ｍｉｔｕｔｏｙｏマイクロメータを使用して測定する。耳の厚さを、個々の動物のベースラインレベルとして皮内チャレンジ前に測定する。その後、耳の厚さを、皮内チャレンジ後の２つの時点（約２４時間及び４８時間（即ち、９日目及び１０日目））で測定する。

【０６７３】

ｓｍＥＶによる処置を、予備刺激の前後又はＤＨＴチャレンジの前後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｓｍＥＶを、皮下注射と同時（０日目）に投与し得るか、又は皮内注射前若しくは皮内注射時に投与し得る。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たりｓｍＥＶ　２５、５０、又は１００ｍｇを投与し得る。他のマウスには、マウス１匹当たりｓｍＥＶ　２５、５０、又は１００ｍｇを投与し得る。代わりに、一部のマウスには、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。

【０６７４】

一部のマウスには、ｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、局所投与、皮内（ｉ．ｄ．）注射、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば０日目に開始する）、他には別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０６７５】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０６７６】

ｓｍＥＶの場合、製造者の指示に従って実施されるＢｉｏ－ｒａｄアッセイ（Ｃａｔ＃５０００２０５）を用いて、総タンパク質を測定する。

【０６７７】

免疫付与日（第０日）に、スカシガイ（Ｋｅｙｈｏｌｅ　Ｌｉｍｐｅｔ）由来ヘモシアニン（ＫＬＨ）と完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）のエマルションを新しく調製した。このために、８ｍｇのＫＬＨ粉末を計量し、１６ｍＬの食塩水に完全に再懸濁させる。シリンジ及びルアーロックコネクタを用いて、ＫＬＨ／食塩水を等量のＣＦＡ溶液（例えば、１０ｍＬのＫＬＨ／食塩水＋１０ｍＬのＣＦＡ溶液）と混合することにより、エマ

ルションを調製した。ＫＬＨとＣＦＡを数分間激しく混合して、白色のエマルションを形成し、最大安定性を達成する。均質なエマルションが得られたかを確認するために、落下試験を実施した。

【０６７８】

０日目に、約７週齢のＣ５７Ｂ１／６Ｊ雌マウスを皮下免疫付与（４つの部位、１部位当たり５０μＬ）により、ＣＦＡ中のＫＬＨ抗原で予備刺激した。Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｓｍＥＶ及び凍結乾燥Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｓｍＥＶを、低（６．０Ｅ＋０７）、中（６．０Ｅ＋０９）、及び高（６．０Ｅ＋１１）用量で、経口経管栄養により試験した。

【０６７９】

８日目に、マウスを、左耳において生理食塩水中のＫＬＨ　１０μｇ（体積１０μＬ）により皮内（ｉ．ｄ．）チャレンジした。抗原チャレンジの２４時間後に耳介の厚さを測定した（図２０）。耳の厚さによって決定されるように、Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｓｍＥＶは、その非凍結乾燥及び凍結乾燥形態の両方で炎症の抑制に有効であった。

【０６８０】

将来の炎症試験のために、マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、抗炎症剤（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬若しくは他の治療薬）、及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０６８１】

様々な時点で血清サンプルを採取する。マウスの他の群を犠牲にし、当技術分野で公知の方法を使用して、組織学研究、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析、及び／又はフローサイトメトリー分析のためにリンパ節、脾臓、腸間膜リンパ節（ＭＬＮ）、小腸、結腸、及び他の組織を取り出し得る。一部のマウスは、Ｏ２／ＣＯ２麻酔下で眼窩神経叢から失血させ、ＥＬＩＳＡアッセイを実施する。

【０６８２】

製造業者の指示に従って解離酵素を使用して組織を解離させ得る。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒγ－ｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することができ、こうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０６８３】

犠牲にした動物から耳を切除し、低温ＥＤＴＡフリープロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）に導入することができる。ビーズ破壊を用いて、耳をホモジナイズし、製造業者の指示に従い、Ｌｕｍｉｎｅｘキット（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）により様々なサイトカインについて上清を分析する。加えて、当技術分野で公知の方法を用いて、頸部リンパ節を、セルストレーナーに通して解離させ、洗浄し、ＦｏｘＰ３（ＰＥ－ＦＪＫ－１

６ｓ）及びＣＤ２５（ＦＩＴＣ－ＰＣ６１．５）について染色する。

【０６８４】

ＤＴＨ防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、後の時点でチャレンジ抗原により再チャレンジし、マウスを、ＤＴＨに対する感受性及び反応の重症度に関して分析し得る。

【０６８５】

実施例３１：実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

Ｃｏｎｓｔａｎｔｉｎｅｓｃｕ ｅｔ ａｌ．，（Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ（ＥＡＥ）ａｓ ａ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ（ＭＳ）．Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１１ Ｏｃｔ；１６４（４）：１０７９－１１０６）により概説されているように、ＥＡＥは、多発性硬化症の十分に研究された動物モデルである。Ｍａｎｇａｌａｍ ｅｔ ａｌ．，（Ｔｗｏ ｄｉｓｃｒｅｅｔ ｓｕｂｓｅｔｓ ｏｆ ＣＤ８＋Ｔ ｃｅｌｌｓ ｍｏｄｕｌａｔｅ ＰＬＰ$_{91-110}$ ｉｎｄｕｃｅｄ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ ｉｎ ＨＬＡ－ＤＲ３ ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ ｍｉｃｅ．Ｊ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎ．２０１２ Ｊｕｎ；３８（４）：３４４－３５３）で論じられているように、活性化された脳炎惹起性Ｔ細胞の養子移入、又はＥＡＥに対して感受性のＴＣＲトランスジェニックマウスの使用により、様々なミエリン関連ペプチドを使用して、ＥＡＥを様々なマウス株及びラット株に誘導することができる。

【０６８６】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、ＥＡＥの齧歯類モデルにおける有効性に関して試験する。さらに、ｓｍＥＶは、経口投与され得るか、又は静脈内投与により投与され得る。例えば、雌の６～８週齢Ｃ５７Ｂｌ／６マウスをＴａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）から取得する。マウスの群に、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ；２～５ｍｇの死滅マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）Ｈ３７Ｒａ／エマルション１ｍｌ）に乳化させたミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質３５－５５（ＭＯＧ３５－５５；１回の注射当たり１００ｕｇ；マウス１匹当たり２００ｕｇ（マウス１匹当たり合計０．２ｍｌ））０．１ｍｌの背中の２つの部位（上部及び下部）での２回の皮下（ｓ．ｃ．）注射を施す。上記の約１～２時間後に、０．１ｍｌのＰＢＳ中の百日咳毒素（ＰＴｘ）２００ｎｇ（２ｕｇ／ｍｌ）をマウスに腹腔内（ｉ．ｐ．）注射する。ＰＴｘの追加のＩＰ注射を２日目に施す。代わりに、適切な量の代替ミエリンペプチド（例えば、プロテオリピドタンパク質（ＰＬＰ））を使用してＥＡＥを誘発する。一部の動物は、未処置コントロールとして使用する。当技術分野で公知の方法（Ｍａｎｇａｌａｍ ｅｔ ａｌ．２０１２）に従い、４日目から始めて毎日、ＥＡＥ重症度を評価し、障害スコアを割り当てる。

【０６８７】

ｓｍＥＶによる処置は、免疫付与の前後又はＥＡＥ免疫付与の後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｓｍＥＶを、免疫付与と同時（１日目）に投与し得るか、又は障害の最初の徴候（例えば、引きずった尾（ｌｉｍｐ ｔａｉｌ））の時点で又は重度のＥＡＥ中に投与し得る。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、ｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口経管栄養、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成

物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０６８８】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０６８９】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の抗炎症剤若しくはＥＡＥ治療薬（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬、ビタミンＤ若しくは他の治療薬）及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０６９０】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０６９１】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば脳及び脊髄）、リンパ節、又は他の組織を摘出することができる。例えば、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することができ、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋中枢神経系（ＣＮＳ）浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実行して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０６９２】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジし得る（例えば、活性化された脳炎惹起性Ｔ細胞、又はＥＡＥ誘導性ペプチドの再注射）。マウスを、再チャレンジ後に疾患に対する感受性及びＥＡＥ重症度に関して分析する。

【０６９３】

実施例３２：コラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

コラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）は、Ｃａｐｌａｚｉ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｒｈｅｕｍａｔｏｉｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ．Ｓｅｐｔ．１，２０１５．５２（５）：８１９－８２６）（また、

Ｂｒａｎｄ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．２００７．２：１２６９－１２７５；Ｐｉｅｔｒｏｓｉｍｏｎｅ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ：ａ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ｍｕｒｉｎｅ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ．Ｂｉｏ Ｐｒｏｔｏｃ．２０１５ Ｏｃｔ．２０；５（２０）：ｅ１６２６も参照されたい）により説明されているように、関節リウマチ（ＲＡ）を研究するために一般に使用される動物モデルである。

【０６９４】

ＣＩＡ齧歯類モデルの他のバージョンの中でも、１つのモデルは、Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．２００７．５６：６９－７８；Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２００８．１８１：２８６９－２８７７；また、Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，２００７．５６：６９－７８も参照されたい）により説明されているように、ニワトリＩＩ型コラーゲンによるＨＬＡ－ＤＱ８ Ｔｇマウスの免疫付与を含む。ニワトリＣＩＩの精製は、Ｔａｎｅｊａ ｅｔ ａｌ．（Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．，２００７．５６：６９－７８）により説明されている。マウスを、免疫付与後にＣＩＡ疾患の発症及び進行に関してモニタリングし、Ｗｏｏｌｅｙ，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９８１．１５４：６８８－７００により説明されているように、疾患の重症度を評価して「等級付ける」。

【０６９５】

マウスをＣＩＡ誘導のために免疫付与し、様々な処置群に分類する。ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、ＣＩＡにおける有効性に関して試験する。

【０６９６】

ｓｍＥＶによる処置は、コラーゲンによる免疫付与の前後又は免疫付与後のいずれかの時点で開始する。例えば、一部の群では、ｓｍＥＶを、免疫付与と同時（１日目）に投与し得るか、又は疾患の最初の徴候の時点で又は重度の症状の発症時に投与し得る。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０６９７】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０６９８】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の抗炎症剤若しくはＣＩＡ治療薬（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬、ビタミンＤ、ステロイド、抗炎症薬、及び／若しくは他の治療薬）並びに／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０６９９】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０７００】

様々な時点で、血清サンプルを取得し、標準的なＥＬＩＳＡを使用して抗ニワトリＣＩＩ ＩｇＧ抗体及び抗マウスＣＩＩ ＩｇＧ抗体のレベルを評価する（Ｂａｔｓａｌｏｖａ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｃｏｌｌａｇｅｎ ｔｙｐｅ ＩＩ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｉｍｍｕｎｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｄｕｒｉｎｇ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｃｏｌｌａｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ｉｎ ｔｗｏ Ｂ１０ ｍｏｕｓｅ ｓｔｒａｉｎｓ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ Ｔｈｅｒ．２０１２．１４（６）：Ｒ２３７）。また、一部のマウスを犠牲にし、当技術分野で既知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば滑膜）、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。滑膜及び滑液を、当技術分野で公知の技術を用い、形質細胞浸潤及び抗体の存在に関して分析する。加えて、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させて、細胞浸潤物のプロファイルを調べる。当技術分野で公知の技術を用いて、細胞をフローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することができ、こうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋滑膜浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０７０１】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジし得る（例えば、ＣＩＡ誘導性ペプチドによる活性化された再注射）。再チャレンジ後に、疾患に対する感受性及びＣＩＡの重症度に関してマウスを分析する。

【０７０２】

実施例３３：大腸炎のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

デキストラン硫酸ナトリウム（ＤＳＳ）誘発大腸炎は、Ｒａｎｄｈａｗａ ｅｔ ａｌ．（Ａ ｒｅｖｉｅｗ ｏｎ ｃｈｅｍｉｃａｌ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｂｏｗｅｌ ｄｉｓｅａｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｒｏｄｅｎｔｓ．Ｋｏｒｅａｎ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１４．１８（４）：２７９－２８８；また、Ｃｈａｓｓａｉｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｄｅｘｔｒａｎ ｓｕｌｆａｔｅ ｓｏｄｉｕｍ（ＤＳＳ）－ｉｎｄｕｃｅｄ ｃｏｌｉｔｉｓ ｉｎ ｍｉｃｅ．Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｏｃ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４ Ｆｅｂ ４；１０４：Ｕｎｉｔ １５．２５も参照されたい）により概説されているように、大腸炎の十分に研究されている動物モデルである。

【０７０３】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症剤を追加して、又は追加せずに、ＤＳＳ誘発大腸炎のマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０７０４】

マウスの群を、当技術分野で公知のように、大腸炎を誘発するためにＤＳＳで処置する（Ｒａｎｄｈａｗａ ｅｔ ａｌ．２０１４；Ｃｈａｓｓａｉｎｇ ｅｔ ａｌ．２０１４；また、Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｎｇ ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｉｎ ＤＳＳ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ＩＢＤ．Ｊ Ｖｉｓ Ｅｘｐ．２０１２．６０：３６７８も参照されたい）。例えば、雄の６～８週齢Ｃ５７Ｂｌ／６マウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｓ，Ｔａｃｏｎｉｃ、又は他のベンダーから取得する。飲料水に３％ＤＳＳ（ＭＰ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ，Ｃａｔ．＃０２６０１１０）を添加することにより、大腸炎を誘発する。一部のマウスには飲料水中のＤＳＳを摂取させず、未処置コントロールとして使用する。一部のマウスは、５日間水を摂取する。一部のマウスには、５日より短いか、又は長い期間にわたってＤＳＳを摂取させ得る。マウスをモニタリングし、体重減少（例えば、体重減少なし（スコア０）；１～５％の体重減少（スコア１）；５～１０％の体重減少（スコア２））；糞便の硬さ（例えば、正常（スコア０）；緩い糞便（スコア２）；下痢（スコア４））；並びに出血（例えば、血液なし（スコア０）、潜血陽性（スコア１）；潜血陽性及び視覚的なペレット出血（スコア２）；肛門周囲の血液、重度の出血（スコア４）に基づいて、当技術分野で既知の障害活性指標（ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎｄｅｘ）を使用して点数化する。

【０７０５】

ｓｍＥＶによる処置を、ＤＳＳ投与の１日目、又はその後のどちらかで開始する。例えば、ｓｍＥＶを、ＤＳＳ開始と同時に（１日目）に投与し得るか、又は疾患の最初の徴候（例えば、体重減少又は下痢）の時点若しくは重度の大腸炎のステージ中に投与し得る。マウスを、体重、病的状態、生存、下痢及び／又は血便の存在に関して毎日観察する。

【０７０６】

ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与する。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７０７】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７０８】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の抗炎症剤（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬若しくは他の治療薬）並びに／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０７０９】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は

処置の数日前に停止する。一部のマウスには、事前の抗生物質の投与なしでＤＳＳを投与する。

【０７１０】

様々な時点で、マウスは、イソフルラン麻酔下で小動物用内視鏡（Ｋａｒｌ　Ｓｔｏｒｚ　Ｅｎｄｏｓｋｉｐｅ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用するビデオ内視鏡検査を受ける。静止画及びビデオを記録して、大腸炎の程度及び処置に対する反応を評価する。当技術分野で公知の基準を使用して大腸炎を点数化する。研究のために糞便物質を集める。

【０７１１】

様々な時点で、マウスを犠牲にして結腸、小腸、脾臓、及びリンパ節（例えば腸間膜リンパ節）を採取する。加えて、血液を血清分離チューブ中に採取する。限定されないが、陰窩構造、炎症細胞浸潤の程度、及び杯細胞の枯渇を評価する組織学的研究を通して、組織損傷を評価する。

【０７１２】

当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために、胃腸（ＧＩ）管、リンパ節、及び／又は他の組織を取り出し得る。例えば、組織を採取し、製造業者の指示に従って解離酵素を使用して解離させ得る。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋ＧＩ管浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０７１３】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジし得る。マウスを、再チャレンジ後に大腸炎の重症度に対する感受性に関して分析する。

【０７１４】

実施例３４：１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）は、免疫系が膵臓のランゲルハンス島を標的とし、それによりインスリンを産生する身体の能力が破壊される自己免疫疾患である。

【０７１５】

Ｂｅｌｌｅ　ｅｔ　ａｌ．（Ｍｏｕｓｅ　ｍｏｄｅｌｓ　ｆｏｒ　ｔｙｐｅ　１　ｄｉａｂｅｔｅｓ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ　Ｔｏｄａｙ　Ｄｉｓ　Ｍｏｄｅｌｓ．２００９；６（２）：４１－４５；また、Ａｉｌｅｅｎ　ＪＦ　Ｋｉｎｇ．Ｔｈｅ　ｕｓｅ　ｏｆ　ａｎｉｍａｌ　ｍｏｄｅｌｓ　ｉｎ　ｄｉａｂｅｔｅｓ　ｒｅｓｅａｒｃｈ．Ｂｒ　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１２　Ｊｕｎ；１６６（３）：８７７－８９４も参照されたい）により概説されているように、Ｔ１Ｄの動物モデルの様々なモデルが存在する。化学的に誘発されたＴ１Ｄ、病原体により誘発されたＴ１Ｄに関するモデル並びにマウスがＴ１Ｄを自発的に発症するモデルが存在する。

【０７１６】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して若しくは追加せずに、Ｔ１Ｄのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０７１７】

Ｔ１Ｄ誘発方法及び／又はＴ１Ｄ発症が自発的であるかどうかに応じて、ｓｍＥＶによる処置を、誘発の前後若しくは誘発後のいずれかの時点で、又は自発的に発生するＴ１Ｄの発症前（若しくは発症時）に開始する。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７１８】

代わりに、マウスの一部の群は、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７１９】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の治療薬及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０７２０】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０７２１】

この実験の開始前に、血糖を隔週でモニタリングする。その後の様々な時点で、非空腹時血糖を測定する。様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で既知の方法を用い、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために脾臓の部位、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。例えば、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織か

ら得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製された組織浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。また、ＥＬＩＳＡによって抗体産生を評価し得る。

【０７２２】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジするか、又は再発に対する感受性に関して評価し得る。マウスを、再チャレンジ（又は自発的に発生する再発）後に糖尿病発症に対する感受性及び重症度に関して分析する。

【０７２３】

実施例３５：原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）は、胆管を徐々に損傷して末期肝硬変を引き起こす慢性肝疾患である。原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）は炎症性腸疾患（ＩＢＤ）と関連している。

【０７２４】

Ｆｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．（Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ（ＰＳＣ）．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１４ Ｊｕｎ．６０（６）：１２９０－１３０３；また、Ｐｏｌｌｈｅｉｍｅｒ ａｎｄ Ｆｉｃｋｅｒｔ．Ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｉｎ ｐｒｉｍａｒｙ ｂｉｌｉａｒｙ ｃｉｒｒｈｏｓｉｓ ａｎｄ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ．Ｃｌｉｎ Ｒｅｖ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１５ Ｊｕｎ．４８（２－３）：２０７－１７も参照されたい）により概説されているように、ＰＳＣには様々な動物モデルが存在する。ＰＳＣモデルにおける疾患の誘発には、化学的誘発（例えば、３，５－ジエトキシカルボニル－１，４－ジヒドロコリジン（ＤＤＣ）誘発性胆管炎）、病原体誘発型（例えば、クリプトスポリジウム・パルバム（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｐａｒｖｕｍ））、実験的胆管閉塞（例えば総胆管結紮（ＣＢＤＬ））、及び抗原駆動型胆管損傷のトランスジェニックマウスモデル（例えば、Ｏｖａ－Ｂｉｌトランスジェニックマウス）が挙げられる。例えば、Ｇｅｏｒｇｉｅｖ ｅｔ ａｌ．（Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｉｍｅ－ｒｅｌａｔｅｄ ｃｈａｎｇｅｓ ａｆｔｅｒ ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ｂｉｌｅ ｄｕｃｔ ｌｉｇａｔｉｏｎ．Ｂｒ Ｊ Ｓｕｒｇ．２００８．９５（５）：６４６－５６）により説明されているように胆管結紮を実施するか、又はＦｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．（Ａ ｎｅｗ ｘｅｎｏｂｉｏｔｉｃ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ ａｎｄ ｂｉｌｉａｒｙ ｆｉｂｒｏｓｉｓ．Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈ．Ｖｏｌ １７１（２）：５２５－５３６）により説明されているようにＤＣＣ曝露により疾患を誘発させる。

【０７２５】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、いずれか他の治療薬を追加して若しくは追加せずに、ＰＳＣのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０７２６】

ＤＣＣ誘発性胆管炎

例えば、６～８週齢のＣ５７ｂｌ／６マウスをＴａｃｏｎｉｃ又は他のベンダーから取得する。マウスに、様々な期間にわたって０．１％ＤＣＣ補充飼料を給餌する。一部の群に、１週間にわたりＤＣＣ補充飼料を与え、他には４週間にわたり与え、他には８週間にわたり与える。マウスの一部の群に、一定期間にわたってＤＣＣ補充飼料を与えた後、回復させ、その後に通常の飼料を与えることもできる。これらのマウスを、疾患から回復する能力及び／又はＤＣＣへのその後の曝露時の再発に対する感受性に関して試験することができる。ｓｍＥＶによる処置を、ＤＣＣ給餌の前後又はＤＣＣへの最初の曝露の後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｓｍＥＶを１日目に投与し得るか、又はその後の任意の時点で投与し得る。ｓｍＥＶは、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば

、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスには、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７２７】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７２８】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の薬剤及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくは抗体）で処置し得る。

【０７２９】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。様々な時点で、血清サンプルを、ＡＬＴレベル、ＡＰレベル、ビリルビンレベル、及び血清胆汁酸（ＢＡ）レベルに関して分析する。

【０７３０】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、体重及び肝臓の重量を記録し、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織形態学的特性評価、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば、肝臓、小腸及び大腸、脾臓）、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る（Ｆｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ（ＰＳＣ））．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１４．６０（６）：１２９０－１３０３を参照されたい）。例えば、胆管を、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１の発現に関して染色する。一部の組織を組織学的検査のために染色し、他を、製造業者の指示に従って解離酵素を使用して解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）並びに付着分子発現（ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製された

ＣＤ４５＋胆管浸潤免疫細胞に対して実施することができる。

【０７３１】

例えば、シリウスレッド染色、それに続く線維化領域の定量を使用する組織学的分析のために、肝臓組織を調製する。処置の終了時に、肝臓酵素（例えば、ＡＳＴ又はＡＬＴ）の血漿分析のために、且つビリルビンレベルを決定するために、血液を採取する。ヒドロキシプロリンの肝臓含有量は、確立されたプロトコルを使用して測定することができる。炎症マーカー及び線維症マーカーの肝臓遺伝子発現分析を、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、及びＴＩＭＰ－が挙げられる。確立されたメタボロミクス法を使用して、血漿サンプル、組織サンプル、及び糞便サンプルで代謝産物の測定を実施することができる。最後に、免疫組織化学を肝臓切片に対して実施して、好中球、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、又は他の免疫細胞浸潤物を測定する。

【０７３２】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、後にＤＣＣにより再チャレンジし得る。マウスを、再チャレンジ後に胆管炎に対する感受性及び胆管炎の重症度に関して分析する。

【０７３３】

ＢＤＬ誘発性胆管炎

代わりに、ｓｍＥＶを、ＢＤＬ誘発性胆管炎における有効性に関して試験する。例えば、６～８週齢のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウスを Ｔａｃｏｎｉｃ又は他のベンダーから取得する。順化期間の後、マウスを外科的処置して胆管結紮（ＢＤＬ）を実施する。一部のコントロール動物には偽手術を施す。ＢＤＬ処置により、７～２１日以内に肝臓損傷、炎症、及び線維化が引き起こされる。

【０７３４】

ｓｍＥＶによる処置を、手術の前後又は手術後の任意の時点のいずれかで開始する。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７３５】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７３６】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の薬剤及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくは抗体）で処置し得る。

【０７３７】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は

処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。様々な時点で、血清サンプルを、ＡＬＴレベル、ＡＰレベル、ビリルビンレベル、及び血清胆汁酸（ＢＡ）レベルに関して分析する。

【０７３８】

様々な時点で、マウスを犠牲にし、体重及び肝臓の重量を記録し、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織形態学的特性評価、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために炎症部位（例えば、肝臓、小腸及び大腸、脾臓）、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る（Ｆｉｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｆｏｒ ｐｒｉｍａｒｙ ｓｃｌｅｒｏｓｉｎｇ ｃｈｏｌａｎｇｉｔｉｓ（ＰＳＣ））．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１４．６０（６）：１２９０－１３０３を参照されたい）。例えば、胆管を、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１の発現に関して染色する。一部の組織を組織学的検査のために染色し、他を、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）並びに付着分子発現（ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、ＭａｄＣＡＭ－１）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋胆管浸潤免疫細胞に対して実施することができる。

【０７３９】

例えば、シリウスレッド染色、それに続く線維化領域の定量を使用する組織学的分析のために、肝臓組織を調製する。処置の終了時に、肝臓酵素（例えば、ＡＳＴ又はＡＬＴ）の血漿分析のために、且つビリルビンレベルを決定するために、血液を採取する。ヒドロキシプロリンの肝臓含有量は、確立されたプロトコルを使用して測定することができる。炎症マーカー及び線維症マーカーの肝臓遺伝子発現分析は、検証されたプライマーを用いるｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、及びＴＩＭＰが挙げられる。確立されたメタボロミクス法を使用して、血漿サンプル、組織サンプル、及び糞便サンプルで代謝産物の測定を実施することができる。最後に、免疫組織化学を肝臓切片に対して実施して、好中球、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、又は他の免疫細胞浸潤物を測定する。

【０７４０】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを回復に関して分析し得る。

【０７４１】

実施例３６：非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）は、肝臓脂肪の蓄積（脂肪症）及び炎症が肝臓損傷及び肝細胞死（バルーニング）を招く非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）の重度の形態である。

【０７４２】

Ｉｂｒａｈｉｍ ｅｔ ａｌ．（Ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｓｔｅａｔｏｈｅｐａｔｉｔｉｓ：Ｅａｔ，Ｄｅｌｅｔｅ，ａｎｄ Ｉｎｆ

ｌａｍｅ．Ｄｉｇ Ｄｉｓ Ｓｃｉ．２０１６ Ｍａｙ．６１（５）：１３２５－１３３６；また、Ｌａｕ ｅｔ ａｌ．Ａｎｉｍａｌ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｎｏｎ－ａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ｃｕｒｒｅｎｔ ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ａｎｄ ｒｅｃｅｎｔ ａｄｖａｎｃｅｓ ２０１７ Ｊａｎ．２４１（１）：３６－４４も参照されたい）により概説されているように、ＮＡＳＨの様々な動物モデルが存在する。

【０７４３】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、別の治療薬を追加して、又は追加せずに、ＮＡＳＨのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は他のベンダーから取得した８～１０週齢のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウスを、脂肪症、炎症、バルーニング、及び線維症などのＮＡＳＨの特徴が発現する間、４～８週間にわたりメチオニンコリン欠乏（ＭＣＤ）飼料で飼育する。

【０７４４】

Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｓｍＥＶを、単独で又は様々な割合で互いを組み合わせて、別の治療薬を追加して、又は追加せずに、ＮＡＳＨのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ（Ｆｒａｎｃｅ）又は他のベンダーから取得した８週齢のＣ５７Ｂｌ／６Ｊマウスを５日の期間にわたり順化させ、体重に基づいてマウス１０匹ずつの群に無作為化し、脂肪症、炎症、バルーニング、及び線維症などのＮＡＳＨの特徴が発現する間、４週間の期間にわたりメチオニンコリン欠乏（ＭＣＤ）飼料（例えば、Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｄｉｅｔｓ（ＵＳＡ）のＡ０２０８２００２Ｂ）で飼育する。コントロール固形飼料マウスには、通常の固形飼料（例えば、ＳＤＳ Ｄｉｅｔｓ（ＵＫ）のＲＭ１（Ｅ）８０１４９２）を給餌する。コントロール固形飼料、ＭＣＤ飼料、及び水は、自由に供給する。

【０７４５】

Ｋｌｅｉｎｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｈｉｓｔｏｌｏｇｉｃａｌ ｓｃｏｒｉｎｇ ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ．２００５ Ｊｕｎ．４１（６）：１３１３－１３２１）から改良したＮＡＳスコアリングシステムを使用して、脂肪症の程度（スコア０～３）、小葉の炎症の程度（スコア０～３）、幹細胞のバルーニングの程度（スコア０～３）、及び線維症の程度（スコア０～４）を決定する。個々のマウスＮＡＳスコアを、脂肪症、炎症、バルーニング、及び線維症のスコアを合計することにより算出することができる（スコア０～１３）。加えて、血漿のＡＳＴレベル及びＡＬＴレベルを、製造業者の指示に従い、Ｈｏｒｉｂａ（ＵＳＡ）のＰｅｎｔｒａ ４００機器を使用して決定する。肝臓の総コレステロール、トリグリセリド、脂肪酸、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼのレベルも、当技術分野で公知の方法を用いて決定する。

【０７４６】

他の研究では、炎症マーカー、線維症マーカー、脂肪症マーカー、ＥＲストレスマーカー、又は酸化ストレスマーカーの肝臓遺伝子発現分析を、検証されたプライマーを用いたｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、ＣＨＯＰ、及びＮＲＦ２を挙げることができる。

【０７４７】

ｓｍＥＶによる処置は、食餌の開始時又は食餌開始後の任意の時点（例えば、１週間後）のいずれかで開始する。例えば、ｓｍＥＶを、ＭＣＤ食餌の開始と同日に開始して投与し得る。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスの

群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば１日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７４８】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７４９】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加のＮＡＳＨ治療薬（例えば、ＦＸＲアゴニスト、ＰＰＡＲアゴニスト、ＣＣＲ２／５拮抗薬若しくは他の処置）及び／又は適切なコントロールで処置し得る。

【０７５０】

様々な時点で及び／又は処置の終了時に、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用いて、エクスビボでの組織学的分析、生化学分析、分子分析、又はサイトカイン及び／又はフローサイトメトリー分析のために肝臓、腸、血液、糞便、又は他の組織を取り出し得る。例えば、組織学的分析のために肝臓組織を秤量し、調製するが、この組織学的分析は、Ｈ＆Ｅ、シリウスレッドで染色すること、及びＮＡＳＨ活性スコア（ＮＡＳ）の決定を含み得る。様々な時点で、標準アッセイを使用する肝臓酵素（例えばＡＳＴ又はＡＬＴ）の血漿分析のために血液を採取する。加えて、コレステロール、トリグリセリド、又は脂肪酸の肝臓含有量は、確立されたプロトコルを使用して測定することができる。炎症マーカー、線維症マーカー、脂肪症マーカー、ＥＲストレスマーカー、又は酸化ストレスマーカーの肝臓遺伝子発現分析は、検証されたプライマーを使用するｑＲＴ－ＰＣＲにより実施することができる。これらのマーカーとして、限定されないが、ＩＬ－６、ＭＣＰ－１、α－ＳＭＡ、Ｃｏｌｌ１ａ１、ＣＨＯＰ、及びＮＲＦ２を挙げることができる。確立された生化学法及び質量分析ベースのメタボロミクス法を使用して、血漿サンプル、組織サンプル、及び糞便サンプルで代謝産物の測定を実施することができる。血清サイトカインを分析することができ、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋胆管浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を肝臓切片又は腸切片に対して実施して、好中球、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、又は他の免疫細胞浸潤物を測定する。

【０７５１】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを回復に関して分析し得る。

【０７５２】

実施例３７：乾癬のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ

乾癬は、Ｔ細胞により媒介される慢性炎症性皮膚疾患である。いわゆる「プラーク型」乾癬は、乾癬の最も一般的な形態であり、乾燥した鱗屑、赤色のプラーク並びに真皮及び上皮への免疫細胞の浸潤に起因する皮膚の肥厚という特徴を示す。Ｇｕｄｊｏｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ．Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ Ｄｅｒｍ．２００７．１２７：１２９２－１３０８；また、ｖａｎ ｄｅｒ Ｆｉｔ

ｓ ｅ ｔ ａ ｌ．Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ－ｌｉｋｅ ｓｋｉｎ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ ｉｓ ｍｅｄｉａｔｅｄ ｖｉａ ｔｈｅ ＩＬ－２３／ＩＬ－１７ ａｘｉｓ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００９ Ｍａｙ １．１８２（９）：５８３６－４５も参照されたい）により概説されているように、いくつかの動物モデルが、この疾患の理解に寄与している。

【０７５３】

乾癬は、様々なマウスモデルに誘導することができ、そうしたものとして、トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス又は異種移植モデルを使用するもの並びにイミキモド（ＩＭＱ）、ＴＬＲ７／８リガンドの局所適用が挙げられる。

【０７５４】

ｓｍＥＶを、単独で又は全細菌細胞と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加して、又は追加せずに、乾癬のマウスモデルにおける有効性に関して試験する。例えば、６～８週齢のＣ５７Ｂｌ／６マウス又はＢａｌｂ／ｃマウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ（Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ，ＮＹ）又は他のベンダーから取得する。マウスの背中及び右耳の毛を剃る。マウスの群に、市販のＩＭＱクリーム（５％）（Ａｌｄａｒａ；３Ｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）６２．５ｍｇの毎日の局所用量を投与する。この用量を、５又は６日間連続して剃毛した箇所に適用する。ｖａｎ ｄｅｒ Ｆｉｔｓ ｅｔ ａｌ．（２００９）により説明されているように、マウスを、０～４のスケールで紅斑、スケーリング、及び肥厚に関して、一定の間隔で点数化する。Ｍｉｔｕｔｏｙｏマイクロメータを使用して、マウスを耳の厚さに関してモニタリングする。

【０７５５】

ｓｍＥＶによる処置を、ＩＭＱの最初の適用の前後又はその後のいずれかの時点で開始する。例えば、ｓｍＥＶを、皮下注射と同時（０日目）に投与し得るか、又は適用前若しくは適用時に投与し得る。ｓｍＥＶを様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与し得る。一部のマウスには、経口経管栄養又はｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与し（例えば０日目に開始する）、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×１０^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７５６】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×１０^{4}～５×１０^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７５７】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、抗炎症剤（例えば、抗ＣＤ１５４、ＴＮＦファミリのメンバーの遮断薬若しくは他の処置）及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０７５８】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）、及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０７５９】
様々な時点で、当技術分野で公知の方法を用いて、凍結切片染色分析のために背中及び耳の皮膚からのサンプルを採取する。他の群のマウスを犠牲にして、当技術分野で公知の方法を用いて、組織学的研究、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のためにリンパ節、脾臓、腸間膜リンパ節（ＭＬＮ）、小腸、結腸、及び他の組織を取り出し得る。一部の組織を、製造業者の指示に従い、解離酵素を用いて解離させ得る。凍結切片サンプル、組織サンプル、又はエクスビボで得られた細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製されたＣＤ４５＋皮膚浸潤免疫細胞に対して実施することができる。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。

【０７６０】
乾癬防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを試験して回復を評価し得るか、又は一部のマウスをＩＭＱで再チャレンジし得る。再チャレンジしたマウスの群を、乾癬に対する感受性及び反応の重症度に関して分析する。

【０７６１】
実施例３８：肥満（ＤＩＯ）のマウスモデルにおけるｓｍＥＶ
Ｔｓｃｈｏｐ ｅｔ ａｌ．（Ａ ｇｕｉｄｅ ｔｏ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｍｏｕｓｅ ｅｎｅｒｇｙ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ．Ｎａｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０１２；９（１）：５７－６３）及びＡｙａｌａ ｅｔ ａｌ．（Ｓｔａｎｄａｒｄ ｏｐｅｒａｔｉｎｇ ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ ｆｏｒ ｄｅｓｃｒｉｂｉｎｇ ａｎｄ ｐｅｒｆｏｒｍｉｎｇ ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｔｅｓｔｓ ｏｆ ｇｌｕｃｏｓｅ ｈｏｍｅｏｓｔａｓｉｓ ｉｎ ｍｉｃｅ．Ｄｉｓｅａｓｅ Ｍｏｄｅｌｓ ａｎｄ Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ．２０１０；３：５２５－５３４）に概説されているように、様々なＤＩＯの動物モデルが存在し、Ｐｈｙｓｉｏｇｅｎｅｘにより提供されている。

【０７６２】
ｓｍＥＶを単独で又は全細菌細胞（生存、死滅、放射線照射、及び／若しくは不活性化されたものなど）と組み合わせて、他の抗炎症処置を追加又は追加せずに、ＤＩＯのマウスモデルにおける有効性に関して試験する。

【０７６３】
ＤＩＯ誘発方法及び／又はＴ１Ｄ発症が自発的であるかどうかに応じて、ｓｍＥＶによる処置を、誘発の前後若しくは誘発後のいずれかの時点で、又は自発的に発生するＴ１Ｄの発症前（若しくは発症時）に開始する。ｓｍＥＶを、様々な用量で及び定められた間隔で投与する。例えば、一部のマウスに、１０、１５、又は２０ｕｇ／マウスでｓｍＥＶを静脈内注射する。他のマウスには、マウス１匹当たり２５、５０、又は１００ｍｇのｓｍＥＶを投与し得る。代わりに、一部のマウスに、１用量当たり７．０ｅ＋０９～３．０ｅ＋１２ｓｍＥＶ粒子を投与する。一部のマウスには、ｉ．ｖ．注射でｓｍＥＶを投与し、他のマウスの群には、腹腔内（ｉ．ｐ．）注射、皮下（ｓ．ｃ．）注射、経鼻投与、経口

経管栄養、又は他の投与手段によりｓｍＥＶを投与し得る。一部のマウスには、毎日ｓｍＥＶを投与して、他のマウスには、別の間隔（例えば、１日おき、又は３日に１回）でｓｍＥＶを投与し得る。マウスの群に、ｓｍＥＶと細菌細胞の混合物を含む本発明の医薬組成物を投与し得る。例えば、組成物は、１：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）から１～１×10^{12}：１（ｓｍＥＶ：細菌細胞）の比でｓｍＥＶ粒子と全細菌を含み得る。

【０７６４】

代わりに、マウスの一部の群に、ｓｍＥＶ投与とは別の投与で、又はそれと一緒の投与で、１×10^{4}～５×10^{9}個の細菌細胞を投与し得る。ｓｍＥＶと同様に、細菌細胞投与は、投与経路、用量、及びスケジュールによって変動し得る。細菌細胞は、生存、死滅、又は弱毒化のいずれでもあり得る。細菌細胞は、新しく採取して（若しくは凍結して）投与され得るか、又はｓｍＥＶの投与前に放射線を照射するか、若しくは加熱により死滅され得る。

【０７６５】

マウスの一部の群を、様々な時点で及び有効用量で、追加の治療薬及び／又は適切なコントロール（例えば、ビヒクル若しくはコントロール抗体）で処置し得る。

【０７６６】

加えて、一部のマウスを処置前に抗生物質で処置する。例えば、バンコマイシン（０．５ｇ／Ｌ）、アンピシリン（１．０ｇ／Ｌ）、ゲンタマイシン（１．０ｇ／Ｌ）及びアンホテリシンＢ（０．２ｇ／Ｌ）を飲料水に添加し、抗生物質による処置を、処置時に又は処置の数日前に停止する。一部の免疫付与マウスは、抗生物質を投与せずに処置する。

【０７６７】

この実験の開始前に、血糖を隔週でモニタリングする。その後の様々な時点で、非空腹時血糖を測定する。様々な時点で、マウスを犠牲にし、当技術分野で公知の方法を用い、エクスビボでの組織学的分析、サイトカイン分析及び／又はフローサイトメトリー分析のために膵臓の部位、リンパ節、又は他の組織を取り出し得る。例えば、製造業者の指示に従い、解離酵素を使用して組織を解離させる。細胞を、当技術分野で公知の技術を用いて、フローサイトメトリーによる分析用に染色する。染色抗体として、抗ＣＤ１１ｃ（樹状細胞）、抗ＣＤ８０、抗ＣＤ８６、抗ＣＤ４０、抗ＭＨＣＩＩ、抗ＣＤ８ａ、抗ＣＤ４、及び抗ＣＤ１０３を挙げることができる。分析され得る他のマーカーとして、ｐａｎ－免疫細胞マーカーＣＤ４５、Ｔ細胞マーカー（ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、Ｇａｔａ３、Ｒｏｒｙｔ、グランザイムＢ、ＣＤ６９、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４）、及びマクロファージ／骨髄性マーカー（ＣＤ１１ｂ、ＭＨＣＩＩ、ＣＤ２０６、ＣＤ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＤ－Ｌ１、Ｇｒ－１、Ｆ４／８０）が挙げられる。免疫表現型検査に加えて、血清サイトカインを分析することもでき、そうしたサイトカインとして、限定されないが、ＴＮＦａ、ＩＬ－１７、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ１２ｐ４０、ＩＬ－１０、ＩＬ－６、ＩＬ－５、ＩＬ－４、ＩＬ－２、ＩＬ－１ｂ、ＩＦＮｙ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＩＧ、ＩＰ１０、ＭＩＰ１ｂ、ＲＡＮＴＥＳ、及びＭＣＰ－１が挙げられる。サイトカイン分析は、リンパ節若しくは他の組織から得られる免疫細胞に対して、及び／又はエクスビボで得られる精製された組織浸潤免疫細胞に対して実施され得る。最後に、免疫組織化学を様々な組織切片に対して実施して、Ｔ細胞、マクロファージ、樹状細胞、及びチェックポイント分子タンパク質発現を測定する。また、ＥＬＩＳＡによって抗体産生を評価し得る。

【０７６８】

疾患防御の影響及び寿命を調べるために、犠牲にするのではなく、一部のマウスを、疾患トリガーにより再チャレンジするか、又は再発に対する感受性に関して評価し得る。マウスを、再チャレンジ（又は自発的に発生する再発）後に糖尿病発症に対する感受性及び重症度に関して分析する。

【０７６９】

実施例３９：細菌ｓｍＥＶの標識付与

インビボで生体内分布を追跡すると共に、様々な調製物において、及び哺乳動物細胞で

行なったアッセイにおいて定量化し、また、細胞局在化を追跡するために、ｓｍＥＶに標識を付すことができる。例えば、ｓｍＥＶを放射線で標識するか、色素とインキュベートするか、蛍光標識、発光標識するか、又は金属及び金属の同位体を含有するコンジュケートで標識し得る。

【０７７０】

例えば、ＮＨＳ－エステル、クリックケミストリー基、ストレプトマイシン又はビオチンなどの官能基と共役した色素と一緒にｓｍＥＶをインキュベートし得る。標識反応は、攪拌若しくは回転と共に、又は攪拌若しくは回転なしで、数分～数時間にわたって、様々な温度で起こり得る。次に、プロトコルに応じて、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、又は類似の薬剤の添加により、反応を停止させてから、超遠心分離、ろ過、遠心分離ろ過、カラムアフィニティ精製又は透析により遊離若しくは非結合色素分子を除去し得る。Ｓｕ Ｃｈｕｌ Ｊａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ｓｍａｌｌ．１１，Ｎｏ．４，４５６－４６１（２０１７）に記載されているように、洗浄バッファーを伴う追加の洗浄ステップ及びボルテックス又は攪拌を使用して、遊離色素分子の完全な除去を確実にし得る。

【０７７１】

蛍光標識付きｓｍＥＶを、共焦点顕微鏡法、ナノ粒子追跡分析、フローサイトメトリー、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）又は蛍光イメージングシステム、例えば、Ｏｄｙｓｓｅｙ ＣＬｘ ＬＩＣＯＲ（例えば、Ｗｉｋｌａｎｄｅｒ ｅｔ ａｌ．２０１５．Ｊ．Ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ Ｖｅｓｉｃｌｅｓ．４：１０．３４０２／ｊｅｖ．ｖ４．２６３１６を参照）により、細胞若しくは臓器、又はインビトロ及び／又はエクスビボサンプル中で検出する。加えて、蛍光標識付きｓｍＥＶを、Ｈ－Ｉ．Ｃｈｏｉ，ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ．４９：ｅ３３０（２０１７）にあるように、ＩＶＩＳスペクトルＣＴ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）又はＰｅｒａｌ Ｉｍａｇｅｒ等の機器を使用して、動物の全身並びに／又は解剖された臓器及び組織において検出する。

【０７７２】

ｓｍＥＶは、前述したプロトコルを用いて、金属及び金属の同位体を含有するコンジュケートで標識され得る。金属共役ｓｍＥＶは、動物にインビボで投与され得る。次に、様々な時点で、細胞を臓器から採取し、エクスビボで分析し得る。代わりに、動物、ヒトに由来する細胞、又は不死化細胞系統をインビトロで金属標識ｓｍＥＶにより処理した後、細胞を金属共役抗体で標識してから、Ｈｅｌｉｏｓ ＣｙＴＯＦ （Ｆｌｕｉｄｉｇｍ）などの飛行時間（Ｔｉｍｅ ｏｆ Ｆｌｉｇｈｔ）装置によるサイトメトリー（Ｃｙ ＴＯＦ）を用いて表現型検査するか、又はＨｙｐｅｒｉｏｎ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｆｌｕｉｄｉｇｍ）などのイメージングマスサイトメトリー装置を用いて、イメージング及び分析し得る。加えて、ｓｍＥＶ生体分布を追跡するために、ｓｍＥＶを放射線同位体で標識し得る（例えば、Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｓｃａｌｅ．２０１４ Ｍａｙ ７；６（９）：４９２８－３５）を参照されたい）。

【０７７３】

実施例４０：精製された細菌ｓｍＥＶを可視化する透過型電子顕微鏡

細菌バッチ培養物からｓｍＥＶを精製する。透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）を使用して、精製された細菌ｓｍＥＶを可視化することができる（Ｓ．Ｂｉｎ Ｐａｒｋ，ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ ＯＮＥ．６（３）：ｅ１７６２９（２０１１）。ｓｍＥＶを、２分にわたり、３００メッシュサイズ又は４００メッシュサイズの炭素コーティング銅グリッド（Ｅｌｅｃｔｒｏｎ Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ＵＳＡ）上に取り付け、脱イオン水で洗浄する。ｓｍＥＶを、２０秒～１分にわたり２％（ｗ／ｖ）酢酸ウラニルを使用して負に染色する。銅グリッドを滅菌水で洗浄して乾燥させる。加速電圧が１００～１２０ｋＶである透過型電子顕微鏡を使用して画像を取得する。染色されたｓｍＥＶは２０～６００ｎｍの直径で現れ、且つ電子密度が高い。各グリッド上の１０～５０個のフィールドをスクリーニングする。

【０７７４】

実施例４１：ｓｍＥＶの組成及び含有量のプロフィリング
　様々な方法、例えば、限定されないが、ＮａｎｏＳｉｇｈｔキャラクタリゼーション、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル電気泳動、ウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、液体クロマトグラフィー－質量分析及び質量分析、動的光散乱、脂質レベル、総タンパク質、脂質対タンパク質比、核酸分析、及び／又はゼータ電位のいずれか１つにより、ｓｍＥＶを特性決定することができる。
【０７７５】
ｓｍＥＶのＮａｎｏＳｉｇｈｔキャラクタリゼーション
　ナノ粒子追跡分析（ＮＴＡ）を使用して、精製されたｓｍＥＶのサイズ分布を特性決定する。精製されたｓｍＥＶ調製物をＮａｎｏＳｉｇｈｔ機械（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）にかけて、ｓｍＥＶのサイズ及び濃度を評価する。
【０７７６】
ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル電気泳動
　精製されたｓｍＥＶのタンパク質成分を同定するために、標準的な技術を用いて、サンプルをゲル、例えば、Ｂｏｌｔ　Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ　Ｐｌｕｓ　４－１２％ゲル（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）上で泳動させる。サンプルを、１０分にわたり１×ＳＤＳサンプルバッファー中で沸騰させ、４℃まで冷却し、次いで１分にわたり１６，０００×ｇで遠心分離する。次に、サンプルをＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、いくつかの標準的な技術（例えば、シルバー染色、クーマシーブルー、ゲルコードブルー（Ｇｅｌ　Ｃｏｄｅ　Ｂｌｕｅ））の内の１つを用いて染色することにより、バンドを可視化する。
【０７７７】
ウエスタンブロット分析
　精製されたＥＶの特定のタンパク質成分を同定して定量するために、ｓｍＥＶタンパク質を、前述したようにＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分離し、ウエスタンブロット分析（Ｃｖｊｅｔｋｏｖｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｒｅｐ．６，３６３３８（２０１６））に供し、ＥＬＩＳＡにより定量する。
【０７７８】
ｓｍプロテオミクス並びに液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）及び質量分析（ＭＳ）
　ｓｍＥＶ中に存在するタンパク質を、質量分析技術により同定して定量する。Ｅｒｉｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ，２０１７（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｅｌｌ，ＶＯＬＵＭＥ　６５，ＩＳＳＵＥ　２，Ｐ３６１－３７０，ＪＡＮＵＡＲＹ　１９，２０１７）に記載されているように、ジチオトレイトール溶液（ＤＴＴ）を用いるタンパク質還元並びにＬｙｓＣ及びトリプシンなどの酵素を用いるタンパク質消化を含む、標準的な技術を使用して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ用のｓｍＥＶを調製することができる。代わりに、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．２０１０（ＪＯＵＲＮＡＬ　ＯＦ　ＢＡＣＴＥＲＩＯＬＯＧＹ，Ｊｕｎｅ　２０１０，ｐ．２８５２－２８６０　Ｖｏｌ．１９２，Ｎｏ．１１），Ｋｉｅｓｅｌｂａｃｈ　ａｎｄ　Ｏｓｃａｒｓｓｏｎ　２０１７（Ｄａｔａ　Ｂｒｉｅｆ．２０１７　Ｆｅｂ；１０：４２６－４３１．），Ｖｉｌｄｈｅｄｅ　ｅｔ　ａｌ，２０１８（Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　ａｎｄ　Ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　８，２０１８）に記載されているように、ペプチドを調製する。消化の後、ペプチド調製物を液体クロマトグラフィー及び質量分析装置に直接かけて、単一サンプル中のタンパク質同定を行う。サンプル間のタンパク質の相対定量のために、様々なサンプルからのペプチド消化物を、ｉＴＲＡＱ　Ｒｅａｇｅｎｔ－８ｐｌｅｘ　Ｍｕｌｔｉｐｌｅｘ　Ｋｉｔ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）又はＴＭＴ　１０ｐｌｅｘ及び１１ｐｌｅｘ　Ｌａｂｅｌ　Ｒｅａｇｅｎｔｓ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，ＣＡ，ＵＳＡ）を用いて、アイソバリックタグで標識付けする。各ペプチド消化物を異なるアイソバリックタグで標識付けした後、標識付き消化物を合わせて、１つのサンプル混合物にする。合わせたペプチド混合物を、同定及び定量

の両方の目的で、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより分析する。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳデータを用いて、データベース検索を実施して、標識付きペプチド及び対応するタンパク質を同定する。アイソバリック標識付与の場合、付けられたタグの断片化により、低分子量リポータイオンが生成され、これを用いて、各ｓｍＥＶ中に存在するペプチド及びタンパク質の相対定量化を達成する。

【０７７９】

加えて、代謝量（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ ｃｏｎｔｅｎｔ）を、質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー技術を使用して確認する。様々なサンプルのメタボローム含有量を決定するために多様な技術が存在し、且つ当業者には周知であり、こうした技術は、溶媒抽出、クロマトグラフィー分離、及び質量決定と組み合わされた様々なイオン化技術を含む（Ｒｏｂｅｒｔｓ ｅｔ ａｌ ２０１２ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ．Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｏｃ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．３０：１－２４；Ｄｅｔｔｍｅｒ ｅｔ ａｌ ２００７，Ｍａｓｓ ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ－ｂａｓｅｄ ｍｅｔａｂｏｌｏｍｉｃｓ．Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ Ｒｅｖ．２６（１）：５１－７８）。非限定的な例として、ＬＣ－ＭＳシステムは、１１００ Ｓｅｒｉｅｓポンプ（Ａｇｉｌｅｎｔ）及びＨＴＳ ＰＡＬオートサンプラ（Ｌｅａｐ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）と組み合わされた４０００ ＱＴＲＡＰ三連四重極質量分析計（ＡＢ ＳＣＩＥＸ）を含む。安定した同位体標識付きの内部標準（バリン－ｄ８、Ｉｓｏｔｅｃ；及びフェニルアラニン－ｄ８、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を含む９体積の７４．９：２４．９：０．２（ｖ／ｖ／ｖ）アセトニトリル／メタノール／ギ酸を使用して、培地サンプル又は他の複雑な代謝混合物（約１０μＬ）を抽出する。目的の代謝産物に応じて、標準を調整又は変更し得る。サンプルを遠心分離し（１０分、９，０００ｇ、４℃）、ＨＩＬＩＣカラム（１５０×２．１ｍｍ、３μｍ粒径）上に溶液を注入することにより、上清（１０μＬ）をＬＣＭＳに供する。２５０ｕＬ／分の速度で１分にわたり５％移動相［１０ｍＭギ酸アンモニウム、０．１％ギ酸水溶液］を流し、続いて４０％移動相［０．１％ギ酸を含むアセトニトリル］の溶液まで１０分にわたる線形勾配により、カラムを溶出させる。イオンスプレー電圧を４．５ｋＶに設定し、イオン源温度は４５０℃である。

【０７８０】

データを、質量スペクトルピーク積分のためにＡＢ ＳＣＩＥＸのＭｕｌｔｉｑｕａｎｔ １．２のような市販のソフトウェアを使用して分析する。目的のピークを手動でキュレートし、標準と比較してピークの同一性を確認すべきである。適切な標準による定量を実施して、細菌の条件付け後、及び腫瘍細胞増殖後の初期培地中に存在する代謝産物の数を決定する。また、ピーク同定のために、限定されないが、ＮＩＳＴデータベースなどの代謝産物データベースを用いて、非標的メタボロミクスアプローチを使用し得る。

【０７８１】

動的光散乱（ＤＬＳ）

ＤｙｎａＰｒｏ ＮａｎｏＳｔａｒ（Ｗｙａｔｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）及びＺｅｔａｓｉｚｅｒ Ｎａｎｏ ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）等の機器を使用して、ＤＬＳ測定（例えば、様々なｓｍＥＶ調製物における様々なサイズの粒子の分布）を行なう。

【０７８２】

脂質レベル

Ａ．Ｊ．ＭｃＢｒｏｏｍ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ １８８：５３８５－５３９２．及びＡ．Ｆｒｉａｓ，ｅｔ ａｌ．Ｍｉｃｒｏｂ Ｅｃｏｌ．５９：４７６－４８６（２０１０）により説明されているものに類似する方法により、ＦＭ４－６４（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて脂質レベルを定量する。サンプルを、ＦＭ４－６４と共にインキュベートする（暗所において３７℃で１０分にわたりＰＢＳ中に３．３μｇ／ｍＬ）。５１５ｎｍでの励起後、Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ Ｍ５プレートリーダー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用して６３５ｎｍでの発光を測定する。

未知のサンプルと既知濃度の標準（例えば、パルミトイルオレオイルホスファチジルグリセロール（ＰＯＰＧ）小胞）との比較により、絶対濃度を決定する。リピドミクスを用いて、ｓｍＥＶ中に存在する脂質を同定することができる。

【０７８３】

総タンパク質

Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイ及びＢＣＡアッセイ等の標準的なアッセイにより、タンパク質レベルを定量する。Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイを、製造者のプロコトルに従ってＱｕｉｃｋ Ｓｔａｒｔ Ｂｒａｄｆｏｒｄ １ｘ Ｄｙｅ Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を使用して実行する。ＢＣＡアッセイを、Ｐｉｅｒｃｅ ＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して実行する。既知濃度のＢＳＡから作成した標準曲線との比較により、絶対濃度を決定する。代わりに、Ｎａｎｏｄｒｏｐ分光光度計（Ｔｈｅｒｍｏ－Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で測定される、２８０ｎｍ（Ａ２８０）でのサンプル吸光度を用い、Ｂｅｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ等式を使用して、タンパク質濃度を計算することもできる。加えて、プロテオミクスを用いて、サンプル中のタンパク質を同定し得る。

【０７８４】

脂質：タンパク質比

脂質：タンパク質比を、脂質濃度をタンパク質濃度で除算することにより作成する。これは、各調製物中の遊離タンパク質と比較した小胞の純度の尺度を提供する。

【０７８５】

核酸分析

核酸をｓｍＥＶから抽出し、Ｑｕｂｉｔ蛍光光度計を使用して定量する。ＢｉｏＡｎａｌｙｚｅｒを用いてサイズ分布を評価し、物質を配列決定する。

【０７８６】

ゼータ電位

様々な調製物のゼータ電位を、Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ ＺＳ（Ｍａｌｖｅｒｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）等の機器を使用して測定する。

【０７８７】

実施例４２：樹状細胞の活性化増強に関するｓｍＥＶのインビトロスクリーニング

インビトロ免疫応答は、例えば、癌微小環境に応答して、免疫応答がインビボで誘導される機構を模倣すると考えられる。簡潔に説明すると、ＰＢＭＣを、Ｌｙｍｐｈｏｐｒｅｐ（Ｎｙｃｏｍｅｄ，Ｏｓｌｏ，Ｎｏｒｗａｙ）を用いる勾配遠心分離により健康なドナー由来のヘパリン添加静脈血から単離するか、又は磁気ビーズベースのＨｕｍａｎ Ｂｌｏｏｄ Ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌ単離キット（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を用いてマウスの脾臓若しくは骨髄から単離する。抗ヒトＣＤ１４ ｍＡｂを用いて、単球をＭｏｆｌｏにより精製し、３７℃で７日にわたり９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ Ｃｏｒｐ）において５ｅ５個の細胞／ｍｌの細胞密度においてｃＲＰＭＩ中で培養する。樹状細胞の成熟のために、培養物を、１週間にわたり３７℃において０．２ｎｇ／ｍＬのＩＬ－４及び１０００Ｕ／ｍｌのＧＭ－ＣＳＦで刺激する。代わりに、１週間にわたる組み換えＧＭ－ＣＳＦとのインキュベーションにより、又は当技術分野で公知の他の方法を用いて、成熟が達成される。マウスＤＣを、ビーズ富化を用いて脾臓から直接採取するか、又は造血幹細胞から分化させることができる。簡潔に説明すると、骨髄をマウスの大腿骨から取得することができる。細胞を回収して、赤血球を溶解させる。幹細胞を、４日にわたり２０ｎｇ／ｍｌのマウスＧＭＣＳＦを含む細胞培養培地で培養する。２０ｎｇ／ｍｌのマウスＧＭ－ＣＳＦを含む追加の培地を添加する。６日目に、培地及び非接着細胞を除去し、２０ｎｇ／ｍｌのＧＭＣＳＦを含む新鮮な細胞培養培地に置き換える。７日目に、２０ｎｇ／ｍｌのＧＭ－ＣＳＦを含む細胞培養培地の最終添加を行なう。１０日目に、非接着細胞を採取し、細胞培養プレートに一晩播種し、必要に応じて刺激する。次に、樹状細胞を、抗生物質と一緒に、又は抗生物質なしで、様々な用量のｓｍＥＶで処理する。例えば、抗生物質と一緒に、２４時間にわたる２５～７

５ｕｇ／ｍＬのｓｍＥＶである。試験するｓｍＥＶ組成物は、単一の細菌種又は細菌株に由来するｓｍＥＶ或いは１つ若しくは複数の属、１つ若しくは複数の種又は１つ若しくは複数の株（例えば、１つの種内の１つ若しくは複数の株）由来のｓｍＥＶの混合物を含み得る。ＰＢＳを陰性コントロールとして含め、ビフィドバクテリウム種（Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｓｐｐ．）由来のＬＰＳ、抗ＣＤ４０抗体、及び／又はｓｍＥＶを陽性コントロールとして使用する。インキュベーション後、ＤＣを、抗ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１０３、ＣＤ８ａ、ＣＤ４０、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＭＨＣＩ及びＭＨＣＩＩで染色し、フローサイトメトリーで分析する。陰性コントロールと比較してＣＤ４０、ＣＤ８０、ＣＤ８３、及びＣＤ８６で有意に増加しているＤＣは、関連細菌ｓｍＥＶ組成物によって活性化されていると考えられる。これらの実験を少なくとも３回繰り返す。

【０７８８】

ＤＣを刺激するｓｍＥＶ活性化上皮細胞の能力をスクリーニングするために、上記のプロトコルに続いて、ＤＣとのインキュベーションの前に２４時間の上皮細胞ｓｍＥＶ共培養を追加する。上皮細胞を、ｓｍＥＶとのインキュベーション後に洗浄し、次いで、上記のように処理する前に、２４時間にわたりｓｍＥＶの非存在下でＤＣと共に共培養する。上皮細胞系統には、Ｉｎｔ４０７、ＨＥＬ２９３、ＨＴ２９、Ｔ８４、及びＣＡＣＯ２が含まれ得る。

【０７８９】

ＤＣ活性化の追加の測定として、ｓｍＥＶ又はｓｍＥＶ処理上皮細胞とのＤＣの２４時間のインキュベーション後に培養上清１００μｌをウェルから取り出し、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘ　Ｍａｇｐｉｘ．Ｋｉｔ（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して、分泌されたサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子に関して分析する。簡潔に説明すると、このウェルをバッファーで予め湿らせ、１×抗体コーティング磁気ビーズ２５μｌを添加し、磁石を使用して全てのウェルにおいて洗浄バッファー２００μｌ×２回を実施する。インキュベーションバッファー５０μｌ、希釈剤５０μｌ、及びサンプル５０μｌを添加し、暗所における室温での２時間にわたる振盪により混合させる。次いで、このビーズを洗浄バッファー２００μｌで２回洗浄する。１×ビオチン化検出抗体１００μｌを添加し、上清を、暗所において振盪させつつ１時間にわたりインキュベートする。次いで、洗浄バッファーにより２回の２００μｌ洗浄を実施する。各ウェルに１×ＳＡＶ－ＲＰＥ試薬１００μｌを添加し、暗所においてＲＴで３０分にわたりインキュベートする。３回の２００μｌ洗浄を実施し、２～３分間振盪させつつ洗浄バッファー１２５μｌを添加する。次いで、ウェルを、Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｘＭＡＰシステムでの分析に供する。

【０７９０】

標準は、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ｇ、ＩＦＮ－ａ、ＩＦＮ－Ｂ　ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２（ｐ４０／ｐ７０）、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ｆ、ＩＬ－２１、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２５、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、ＭＩＰ１ａ、ＴＮＦａ、及びＶＥＧＦ）の慎重な定量を可能にする。これらのサイトカインを、マウス及びヒト由来の両方のサンプルで評価する。細菌処理サンプルでのこれらのサイトカインの増加は、宿主からのタンパク質及びサイトカインの産生の増強を示す。サイトカインを放出する特定の細胞タイプの能力を調べるこのアッセイの他のバリエーションを、選別方法によりこれらの細胞を獲得することにより評価し、且つ当業者により認識されている。さらに、サイトカインｍＲＮＡを評価して、ｓｍＥＶ組成物に反応したサイトカイン放出にも対処する。

【０７９１】

このＤＣ刺激プロトコルを、精製されたｓｍＥＶ及び生存する細菌株の組み合わせを使用して反復して、免疫刺激可能性を最大化し得る。

【０７９２】

実施例４３：腫瘍細胞と共にインキュベートした場合のＣＤ８＋Ｔ細胞殺傷の活性化増強に関するｓｍＥＶのインビトロスクリーニング

腫瘍細胞のＣＤ８＋Ｔ細胞殺傷を活性化し得るｓｍＥＶをスクリーニングするためのインビトロ方法を説明する。簡潔に説明すると、当技術分野で公知の方法を用いて、ＤＣをヒトＰＢＭＣ又はマウス脾臓から単離し、単一株ｓｍＥＶ、ｓｍＥＶの混合物、及び／又は適切なコントロールと一緒にインビトロでインキュベートする。加えて、当技術分野で公知の方法、例えば、磁気ビーズベースのＭｏｕｓｅ　ＣＤ８ａ＋　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ及び磁気ビーズベースのＨｕｍａｎ　ＣＤ８＋　Ｔ　Ｃｅｌｌ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（両方ともＭｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を用いて、ヒトＰＢＭＣ又はマウス脾臓からＣＤ８＋Ｔ細胞を得る。ｓｍＥＶとのＤＣの一定時間（例えば、２４時間）のインキュベーション後、又はｓｍＥＶにより刺激された上皮細胞とのＤＣのインキュベーションの後、ＰＢＳ洗浄により細胞培養物からｓｍＥＶを除去し、抗生物質を含む新鮮な培地１００ｕｌを各ウェルに添加し、９６ウェルプレート中の各実験ウェルに２００，０００個のＴ細胞を添加する。抗ＣＤ３抗体を２ｕｇ／ｍｌの最終濃度で添加する。続いて、共培養物を、通常の酸素条件下で９６時間にわたり３７℃においてインキュベートする。

【０７９３】

例えば、共培養インキュベーションへの約７２時間後、当技術分野で公知の方法を用いて、アッセイに使用するために、腫瘍細胞を平板培養する。例えば、新たな９６ウェルプレート中でウェル当たり５０，０００個の腫瘍細胞／ウェルを平板培養する。使用するマウス腫瘍細胞系統は、Ｂ１６．Ｆ１０、ＳＩＹ＋Ｂ１６．Ｆ１０等を含み得る。ヒト腫瘍細胞系統は、ドナーにＨＬＡ適合しており、ＰＡＮＣ－１細胞系統、ＵＮＫＰＣ９６０／９６１細胞系統、ＵＮＫＣ細胞系統、及びＨＥＬＡ細胞系統を含み得る。９６時間の共培養の完了後、ＣＤ８＋Ｔ細胞とＤＣとの混合物１００μｌを、腫瘍細胞を含むウェルに移す。プレートを、通常の酸素条件下、３７℃で２４時間にわたりインキュベートする。細胞死を説明するための陰性コントロールとして、スタウロスポリン（Ｓｔａｕｒｏｓｐａｕｒｉｎｅ）を使用する。

【０７９４】

このインキュベーション後、フローサイトメトリーを使用して腫瘍細胞死を測定し、免疫細胞表現型を特性決定する。簡潔に説明すると、腫瘍細胞を生存色素で染色する。ＦＡＣＳ分析を使用して、特に腫瘍細胞をゲートオンし、死滅（殺傷された）腫瘍細胞の割合を測定する。また、データを、ウェル当たりの死滅腫瘍細胞の絶対数としても示す。細胞毒性ＣＤ８＋Ｔ細胞表現型は、下記の方法により特性決定され得る：ａ）後述する培養上清中の上清グランザイムＢ、ＩＦＮｙ、及びＴＮＦａの濃度、ｂ）活性化マーカー（例えば、ＤＣ６９、ＣＤ２５、ＣＤ１５４、ＰＤ－１、γ／δＴＣＲ、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、グランザイムＢ）のＣＤ８＋Ｔ細胞表面発現、ｃ）ＣＤ８＋Ｔ細胞中でのＩＦＮｙ、グランザイムＢ、ＴＮＦａの細胞内サイトカイン染色。ＣＤ４＋Ｔ細胞表現型は、例えば、ＩＮＦｙ、ＴＮＦａ、ＩＬ－１２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１０、ケモカイン等の上清ケモカイン濃度に加えて、細胞内サイトカイン染色によっても評価し得る。

【０７９５】

ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化の追加の測定として、ＤＣとＴ細胞の９６時間のインキュベーション後にウェルから培養上清１００μｌを取り出し、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘ　Ｍａｇｐｉｘ．Ｋｉｔ（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を用いて、分泌されたサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子に関して分析する。簡潔に説明すると、このウェルをバッファーで予め湿らせ、１×抗体コーティング磁気ビーズ２５μｌを添加し、磁石を使用して全てのウェルで洗浄バッファー２００μｌ×２回を実施する。インキュベーションバッファー５０μｌ、希釈剤５０μｌ、及びサンプル５０μｌを添加し、暗所における室温での２時間にわたる振盪により混合させる。次いで、このビーズを洗浄バッファー２００μｌで２回洗浄する。１×ビオチン化検出抗体１００μｌを添

加し、懸濁液を暗所において振盪させながら、１時間にわたりインキュベートする。次いで、洗浄バッファーにより２回の２００μｌ洗浄を実施する。各ウェルに１×ＳＡＶ－ＲＰＥ試薬１００μｌを添加し、暗所においてＲＴで３０分にわたりインキュベートする。３回の２００μｌ洗浄を実施し、２～３分間振盪させながら、洗浄バッファー１２５μｌを添加する。次いで、ウェルを、Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｘＭＡＰシステムでの分析に供する。

【０７９６】

標準は、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ｇ、ＩＦＮ－ａ、ＩＦＮ－ＢＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２（ｐ４０／ｐ７０）、ＩＬ－１７、ＩＬ－２３、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、ＭＩＰ１ａ、ＴＮＦａ、及びＶＥＧＦ）の慎重な定量を可能にする。これらのサイトカインを、マウス及びヒト由来の両方のサンプルで評価する。細菌処理サンプルでのこれらのサイトカインの増加は、宿主からのタンパク質及びサイトカインの産生の増強を示している。サイトカインを放出する特定の細胞タイプの能力を調べるこのアッセイの他のバリエーションは、選別方法によりこれらの細胞を獲得することによって評価され、且つ当業者により認識されている。さらに、サイトカインｍＲＮＡも評価して、ｓｍＥＶ組成物に反応したサイトカイン放出に対処する。宿主の細胞におけるこれらの変化は、癌微小環境におけるインビボでの反応と同様に免疫応答を刺激する。

【０７９７】

免疫刺激可能性を最大化するために、このＣＤ８＋Ｔ細胞刺激プロトコルを、精製されたｓｍＥＶ及び生存細菌株の組み合わせを用いて反復し得る。

【０７９８】

実施例４４：ＰＢＭＣによる腫瘍細胞殺傷活性化増強に関するｓｍＥＶのインビトロスクリーニング

様々な方法を用いて、ＰＢＭＣを刺激し、次にＰＢＭＣがＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化して腫瘍細胞を殺傷する能力に関してｓｍＥＶをクリーニングすることができる。例えば、ＰＢＭＣを、マウス又はヒトの血液のｆｉｃｏｌｌ－ｐａｑｕｅ勾配遠心分離により健康なヒトドナー由来のヘパリン添加静脈血から単離するか、又はマウスの血液からＬｙｍｐｈｏｌｙｔｅ　Ｃｅｌｌ　Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉａ（Ｃｅｄａｒｌａｎｅ　Ｌａｂｓ，Ｏｎｔａｒｉｏ，Ｃａｎａｄａ）により単離する。ＰＢＭＣを、単一株ｓｍＥＶ、ｓｍＥＶの混合物、及び適切なコントロールと一緒にインキュベートする。加えて、ＣＤ８＋Ｔ細胞をヒトＰＢＭＣ又はマウス脾臓から得る。ｓｍＥＶとのＰＢＭＣの２４時間のインキュベーション後、ＰＢＳ洗浄により細胞からｓｍＥＶを除去する。抗生物質を含む新鮮な培地１００ｕｌを各ウェルに添加する。９６ウェルプレート中の各実験ウェルに、適切な数のＴ細胞（例えば、２００，０００個のＴ細胞）を添加する。抗ＣＤ３抗体を２ｕｇ／ｍｌの最終濃度で添加する。続いて、共培養物を、通常の酸素条件下、３７℃で９６時間にわたりインキュベートする。

【０７９９】

例えば、共培養インキュベーションへの７２時間後、新たな９６ウェルプレート中でウェル当たり５０，０００個の腫瘍細胞／ウェルを平板培養する。使用するマウス腫瘍細胞系統は、Ｂ１６．Ｆ１０、ＳＩＹ＋Ｂ１６．Ｆ１０等を含む。ヒト腫瘍細胞系統はドナーにＨＬＡ適合しており、ＰＡＮＣ－１細胞系統、ＵＮＫＰＣ９６０／９６１細胞系統、ＵＮＫＣ細胞系統、及びＨＥＬＡ細胞系統を含み得る。９６時間の共培養の完了後、ＣＤ８＋Ｔ細胞とＰＢＭＣとの混合物１００μｌを、腫瘍細胞を含むウェルに移す。プレートを、通常の酸素条件下、３７℃で２４時間にわたりインキュベートする。細胞死を説明するための陰性コントロールとして、スタウロスポリン（Ｓｔａｕｒｏｓｐａｕｒｉｎｅ）を使用する。

【０８００】

このインキュベーション後、フローサイトメトリーを使用して腫瘍細胞死を測定し、免疫細胞表現型を特性決定する。簡潔に説明すると、腫瘍細胞を生存色素で染色する。ＦＡＣＳ分析を使用して、特に腫瘍細胞をゲートオンし、死滅（殺傷された）腫瘍細胞の割合

を測定する。また、データを、ウェル当たりの死滅腫瘍細胞の絶対数としても示す。細胞毒性ＣＤ８＋Ｔ細胞表現型は、下記の方法により特性決定され得る：ａ）後述する培養上清中の上清グランザイムＢ、ＩＦＮｙ、及びＴＮＦａの濃度、ｂ）活性化マーカー（例えば、ＤＣ６９、ＣＤ２５、ＣＤ１５４、ＰＤ－１、γ／δＴＣＲ、Ｆｏｘｐ３、Ｔ－ｂｅｔ、グランザイムＢ）のＣＤ８＋Ｔ細胞表面発現、ｃ）ＣＤ８＋Ｔ細胞中でのＩＦＮｙ、グランザイムＢ、ＴＮＦａの細胞内サイトカイン染色。ＣＤ４＋Ｔ細胞表現型は、例えば、ＩＮＦｙ、ＴＮＦａ、ＩＬ－１２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１７、ＩＬ－１０、ケモカイン等の上清ケモカイン濃度に加えて、細胞内サイトカイン染色によっても評価し得る。

【０８０１】

ＣＤ８＋Ｔ細胞活性化の追加の測定として、ＤＣとＴ細胞の９６時間のインキュベーション後にウェルから培養上清１００μｌを取り出し、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘ　Ｍａｇｐｉｘ．Ｋｉｔ（ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を用いて、分泌されたサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子に関して分析する。簡潔に説明すると、このウェルをバッファーで予め湿らせ、１×抗体コーティング磁気ビーズ２５μｌを添加し、磁石を使用して全てのウェルで洗浄バッファー２００μｌ×２回を実施する。インキュベーションバッファー５０μｌ、希釈剤５０μｌ、及びサンプル５０μｌを添加し、暗所における室温での２時間にわたる振盪により混合させる。次いで、このビーズを洗浄バッファー２００μｌで２回洗浄する。１×ビオチン化検出抗体１００μｌを添加し、懸濁液を暗所において振盪させながら、１時間にわたりインキュベートする。次に、洗浄バッファーにより２回の２００μｌ洗浄を実施する。各ウェルに１×ＳＡＶ－ＲＰＥ試薬１００μｌを添加し、暗所においてＲＴで３０分にわたりインキュベートする。３回の２００μｌ洗浄を実施し、２～３分間振盪させながら、洗浄バッファー１２５μｌを添加する。続いて、ウェルを、Ｌｕｍｉｎｅｘ　ｘＭＡＰシステムでの分析に供する。

【０８０２】

標準は、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ｇ、ＩＦＮ－ａ、ＩＦＮ－Ｂ　ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２（ｐ４０／ｐ７０）、ＩＬ－１７、ＩＬ－２３、ＩＰ－１０、ＫＣ、ＭＣＰ－１、ＭＩＧ、ＭＩＰ１ａ、ＴＮＦａ、及びＶＥＧＦ）の慎重な定量を可能にする。これらのサイトカインを、マウス及びヒト由来の両方のサンプルで評価する。細菌処理サンプルでのこれらのサイトカインの増加は、宿主からのタンパク質及びサイトカインの産生の増強を示している。サイトカインを放出する特定の細胞タイプの能力を調べるこのアッセイの他のバリエーションは、選別方法によりこれらの細胞を獲得することによって評価され、且つ当業者により認識されている。さらに、サイトカインｍＲＮＡも評価して、ｓｍＥＶ組成物に反応したサイトカイン放出に対処する。宿主の細胞におけるこれらの変化は、癌微小環境におけるインビボでの反応と同様に免疫応答を刺激する。

【０８０３】

免疫刺激可能性を最大化するために、このＰＢＭＣ刺激プロトコルを、生存、死滅若しくは不活性化／弱毒化細菌株の組み合わせと一緒に、又はそれらを用いずに、精製されたｓｍＥＶの組み合わせを使用して反復し得る。

【０８０４】

実施例４５．抗原提示細胞中におけるｓｍＥＶのインビトロでの検出

粘膜固有層中の樹状細胞は、腸上皮を横切って樹状突起を延ばすことにより、腸管内腔中の生きた細菌、死んだ細菌、及び微生物の生成物を常にサンプリングし、このことは、腸管腔中の細菌により産生されるｓｍＥＶが樹状細胞を直接刺激し得る１つの方法である。下記の方法は、抗原提示細胞によるｓｍＥＶの様々な取り込みを評価する方法を表す。任意選択で、この方法を、患者に投与されるｓｍＥＶの免疫調節挙動を評価するのに適用する。

【０８０５】

樹状細胞（ＤＣ）を、標準的な方法又はキットプロトコル（例えば、Ｉｎａｂａ　Ｋ，

Ｓｗｉｇｇａｒｄ ＷＪ，Ｓｔｅｉｎｍａｎ ＲＭ，Ｒｏｍａｎｉ Ｎ，Ｓｃｈｕｌｅｒ Ｇ，２００１．Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌｓ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．Ｃｈａｐｔｅｒ ３：Ｕｎｉｔ３．７）に従ってヒト又はマウスの骨髄、血液、又は脾臓から単離する。

【０８０６】

ＤＣへのｓｍＥＶの侵入及び／又はＤＣ中でのｓｍＥＶの存在を評価するために、完全ＲＰＭＩ－１６４０培地中の円形カバースリップに２５０，０００個のＤＣを播種し、次いで、単一の細菌株由来のｓｍＥＶ、又は様々な比の組み合わせｓｍＥＶと一緒にインキュベートする。精製されたｓｍＥＶは、蛍光色素又は蛍光タンパク質で標識され得る。様々な時点で（例えば、１時間、２時間）のインキュベーション後、細胞を氷冷ＰＢＳで２回洗浄し、トリプシンを用いてプレートから剥離する。細胞を無傷のままにするか、又は溶解させる。次いで、サンプルをフローサイトメトリー用に処理する。内在化したｓｍＥＶの合計を溶解したサンプルから定量し、ｓｍＥＶを取り込む細胞の割合を、蛍光細胞を計数することにより測定する。前述の方法は、ＤＣの代わりにマクロファージ又は上皮細胞系統（ＡＴＣＣから得られる）を使用する実質的に同じ方法でも実施され得る。

【０８０７】

実施例４６：標的細胞と共にインキュベートした場合にＮＫ細胞死滅を活性化する能力が増強されたｓｍＥＶのインビトロでのスクリーニング

腫瘍細胞に対して強力なＮＫ細胞の細胞毒性を誘発する、選択されたｓｍＥＶ組成物の能力を実証するために、下記のインビトロでのアッセイを使用する。簡潔に説明すると、ヘパリン処置された血液由来の単核細胞を、健康なヒトドナーから得る。任意選択で、ＮＫ細胞の数を増加させるための拡大工程を、既に説明されているように実施する（例えば、Ｓｏｍａｎｓｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｖｉｓ Ｅｘｐ．２０１１；（４８）：２５４０を参照されたい）。この細胞を、５％ヒト血清を含むＲＰＭＩ－１６４０培地において細胞／ｍｌの濃度に調整することができる。次いで、ＰＭＮＣ細胞を適切な抗体で標識し、ＮＫ細胞を、ＦＡＣＳを介してＣＤ３－／ＣＤ５６＋細胞として単離し、次の細胞毒性アッセイに備える。代わりに、製造業者の指示（Ｍｉｌｔｅｎｙｌ Ｂｉｏｔｅｃ）に従ってａｕｔｏＭＡＣｓ機器及びＮＫ細胞単離キットを使用して、ＮＫ細胞を単離する。

【０８０８】

ＮＫ細胞を計数し、ウェル当たり２０，０００個以上の細胞を含む９６ウェルフォーマットで平板培養し、抗原提示細胞（例えば、同じドナー由来の単球）を添加した、又は添加していない単一株ｓｍＥＶ、細菌株の混合物由来のｓｍＥＶ、及び適切なコントロールと一緒にインキュベートする。ｓｍＥＶとのＮＫ細胞の５～２４時間のインキュベーションの後、ＰＢＳ洗浄により細胞からｓｍＥＶを除去し、ＮＫ細胞を、抗生物質を含む１０ｍＬの新鮮な培地に再懸濁させ、２０，０００個の標的腫瘍細胞／ウェルを含む９６ウェルプレートに添加する。使用するマウス腫瘍細胞系統は、Ｂ１６．Ｆ１０、ＳＩＹ＋Ｂ１６．Ｆ１０等を含む。ヒト腫瘍細胞系統はドナーにＨＬＡ適合しており、ＰＡＮＣ－１細胞系統、ＵＮＫＰＣ９６０／９６１細胞系統、ＵＮＫＣ細胞系統、及びＨＥＬＡ細胞系統を含み得る。プレートを、通常の酸素条件下で３７℃に２～２４時間にわたりインキュベートする。細胞死を説明するための陰性コントロールとして、スタウロスポリン（Ｓｔａｕｒｏｓｐａｕｒｉｎ）を使用する。

【０８０９】

このインキュベーションの後、フローサイトメトリーを使用して、当技術分野で公知の方法を使用して腫瘍細胞死を測定する。簡潔に説明すると、腫瘍細胞を生存色素で染色する。ＦＡＣＳ分析を使用して、特に腫瘍細胞をゲートオンし、死んだ（死滅した）腫瘍細胞の割合を測定する。データを、ウェル当たりの死んだ腫瘍細胞の絶対数としても示す。

【０８１０】

このＮＫ細胞刺激プロトコルを、精製されたｓｍＥＶ及び生存する細菌株の組み合わせを使用して反復して、免疫刺激可能性を最大化し得る。

【０８１１】

実施例４７：ｓｍＥＶ組成物のインビボでの癌免疫療法の有効性を予測するためのインビトロでの免疫活性化アッセイの使用

インビトロでの免疫活性化アッセイにより、樹状細胞を刺激し得、次いで樹状細胞がＣＤ８＋Ｔ細胞死滅を活性化するｓｍＥＶを同定する。従って、上記で説明されているインビトロでのアッセイを、潜在的な免疫療法の活性に関する多数の候補ｓｍＥＶの予測的なスクリーニングとして使用する。樹状細胞の刺激の増強、ＣＤ８＋Ｔ細胞死滅の刺激の増強、ＰＢＭＣ死滅の刺激の増強、及び／又はＮＫ細胞死滅の刺激の増強を示すｓｍＥＶを、インビボでの癌免疫療法の有効性の研究のために優先的に選択する。

【０８１２】

実施例４８：マウスに経口的に送達した場合のｓｍＥＶの生体内分布の決定

野生型マウス（例えば、Ｃ５７ＢＬ／６又はＢＡＬＢ／ｃ）に目的のｓｍＥＶ組成物を経口的に接種し、精製されたｓｍＥＶのインビボでの生体内分布プロファイルを決定する。下流の分析を助けるために、ｓｍＥＶに標識を付した。代わりに、腫瘍担持マウス又は何らかの免疫障害（例えば、全身性エリテマトーデス、実験的自己免疫性脳脊髄炎、ＮＡＳＨ）を有するマウスを、所与の期間にわたるｓｍＥＶのインビボ分布について試験し得る。

【０８１３】

マウスに、ｓｍＥＶの単回用量（例えば、２５～１００μｇ）、又は定められた期間にわたり数回の用量（２５～１００μｇ）を投与することができる。代わりに、ｓｍＥＶは、粒子数（例えば、７ｅ＋０８～６ｅ＋１１粒子）に基づいて投与され得る。マウスを、承認されたプロトコルに従って特定の病原体フリー条件下で飼育する。代わりに、マウスを、滅菌された無菌条件下で繁殖させて維持し得る。適切な時点で血液、糞便及び他のサンプルを採取し得る。

【０８１４】

このマウスを、ｓｍＥＶ組成物の投与後の様々な時点（即ち、数時間～数日）で人道的に犠牲にし、無菌条件下での完全な剖検を実施する。標準的なプロトコルに従って、リンパ節、副腎、肝臓、結腸、小腸、盲腸、胃、脾臓、腎臓、膀胱、膵臓、心臓、皮膚、肺、脳、及び目的の他の組織を採取し、直接使用するか、又はさらなる試験のために急速凍結させる。この組織サンプルを解剖し、当業者に既知の標準的なプロトコルに従ってホモジナイズして単一細胞懸濁液を調製する。次いで、このサンプル中に存在するｓｍＥＶの数をフローサイトメトリーで定量する。定量を、マウス組織全体の適切な処理の後の蛍光顕微鏡の使用によっても進め得る（Ｖａｎｋｅｌｅｃｏｍ Ｈ．，Ｆｉｘａｔｉｏｎ ａｎｄ ｐａｒａｆｆｉｎ－ｅｍｂｅｄｄｉｎｇ ｏｆ ｍｏｕｓｅ ｔｉｓｓｕｅｓ ｆｏｒ ＧＦＰ ｖｉｓｕａｌｉｚａｔｉｏｎ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ．Ｐｒｏｔｏｃ．，２００９）。代わりに、この動物を、ｓｍＥＶ標識付与技術に従ってライブイメージングを使用して分析し得る。

【０８１５】

生体分布は、癌のマウスモデル、例えば、限定されないが、ＣＴ－２６及びＢ１６（例えばＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ｖｏｌ．８，ｎｏ．６２６（２０１７）を参照されたい）又は自己免疫、例えば、限定されないが、ＥＡＥ及びＤＴＨ（例えば、Ｔｕｒｊｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ １０（７）：ｅ０１３０４４２（２０１０５）を参照されたい）において実施され得る。

【０８１６】

実施例４９：製造条件

強化培地を使用して、インビトロでの使用及びインビボでの使用、そして最終的にはｐｍＥＶ及びｓｍＥＶ調製のために細菌を増殖させて調製する。例えば、培地は、糖、酵母抽出物、植物ベースのペプトン、バッファー、塩、微量元素、界面活性剤、消泡剤、及びビタミンを含み得る。酵母抽出物及びペプトン等の複雑な成分の組成は、定義されていないか又は部分的に定義され得る（例えば、アミノ酸、糖等のおおよその濃度）。微生物の代謝産物は、炭素及び窒素等の資源の利用可能性に依存する場合がある。様々な糖又は他

の炭素源を試験し得る。代わりに、参照により本明細書に組み込まれる、Ｓａａｒｅｌａｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ．２００５．９９：１３３０－１３３９に示されているように、培地を調製し、選択された細菌を増殖させることができる。乳ベースの成分なしで生産される選択された細菌の凍結乾燥生存、貯蔵安定性、及び酸と胆汁への曝露に対する発酵時間、凍結保護物質、細胞濃縮物の中和の影響。

【０８１７】

大規模で、培地を滅菌する。滅菌は超高温（ＵＨＴ）処理によって達成され得る。ＵＨＴ処理は、非常に高い温度で短時間行う。ＵＨＴの範囲は１３５～１８０℃であり得る。例えば、培地は、１３５℃で１０～３０秒間滅菌することができる。

【０８１８】

接種材料は、フラスコ又はより小さいバイオリアクタで調製することができ、増殖を監視する。例えば、接種材料の量は、バイオリアクタの総体積の約０．５～３％であり得る。用途及び材料の必要性に応じて、バイオリアクタの容量は少なくとも２Ｌ、１０Ｌ、８０Ｌ、１００Ｌ、２５０Ｌ、１０００Ｌ、２５００Ｌ、５０００Ｌ、１０，０００Ｌであり得る。

【０８１９】

接種の前に、バイオリアクタ、培地を所望のｐＨ、温度、及び酸素濃度を準備する。培養培地の初期ｐＨは、このプロセスの設定値と異なる場合がある。ｐＨストレスは低細胞濃度で有害な場合があるため、初期ｐＨは、ｐＨ７．５と、このプロセスの設定値との間の可能性がある。例えば、ｐＨは４．５～８．０に設定することができる。発酵中、ｐＨは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化アンモニウムの使用によって制御することができる。温度は、２５℃～４５℃、例えば３７℃に制御することができる。嫌気性条件は、培養ブロス中の酸素レベルを約８ｍｇ／Ｌから０ｍｇ／Ｌに低下させることによって確立する。例えば、嫌気性条件を確立するために、窒素又はガス混合物（Ｎ２、ＣＯ２、及びＨ２）を使用することができる。代わりに、ガスは使用せず、嫌気性条件を、培地に残っている酸素を消費する細胞によって確立する。菌株及び接種材料の量に応じて、バイオリアクタの発酵時間が異なり得る。例えば、発酵時間は、約５時間～４８時間と様々にすることができる。

【０８２０】

微生物を凍結状態から生き返らせるためには、特別の配慮が必要な場合がある。生産培地は、解凍後に細胞にストレスをかける場合があり、解凍された物質からシートドレインを一貫して開始するには特殊な解凍媒体が必要とされる場合がある。種体積の増加又は微生物の増殖速度の維持の目的のための新たな培地への種子材料の移動又は通過の動態は、微生物の現在の状態（例えば、指数関数的増殖、安定した増殖、ストレスなし、ストレスあり）の影響を受け得る。

【０８２１】

生産発酵槽の接種は、増殖動態及び細胞活性に影響を及ぼし得る。バイオリアクタシステムの初期状態を最適化して、成功裏で一貫した生産を促進させなければならない。総培地に対する種培養物の割合（例えばパーセンテージ）は、増殖動態に劇的な影響を及ぼす。この範囲は発酵槽の作業体積の１～５％であり得る。培養培地の初期ｐＨは、このプロセスの設定値と異なる場合がある。ｐＨストレスは低細胞濃度で有害な場合があるため、初期ｐＨは、ｐＨ７．５と、このプロセスの設定値との間の場合がある。接種中でのシステムの撹拌及びこのシステムへのガスの流れは、このプロセスの設定値と異なる場合がある。両方の条件に起因する物理的なストレス及び化学的なストレスは、低細胞濃度で有害な場合がある。

【０８２２】

プロセス条件及び制御設定は、微生物の増殖の動態及び細胞活性に影響を及ぼす場合がある。プロセス条件の変更により、膜の組成、代謝産物の産生、増殖速度、細胞ストレス等が変化する場合がある。増殖に最適な温度範囲は、株によって変わる場合がある。この範囲は２０～４０℃であり得る。細胞増殖及び下流での活性の性能に最適なｐＨは、株に

よって変わる場合がある。この範囲はｐＨ５～８であり得る。培地に溶解したガスは、代謝のために細胞により使用され得る。このプロセス全体を通してO_2、CO_2、及びN_2の濃度を調整する必要がある場合がある。栄養素の利用可能性は細胞増殖を変化させる場合がある。過剰な栄養素が利用可能である場合、微生物は別の動態を有する場合がある。

【０８２３】

発酵終了時での及び回収中での微生物の状態が細胞の生存及び活性に影響を及ぼす場合がある。微生物を、分離及び下流の処理に関与する物理的なストレス及び化学的なストレスによりよく備えるために、回収の直前に前処理し得る。温度の変化（多くの場合に２０～５℃への低下）により、細胞の代謝が低下し得、そのため、増殖（及び／又は死亡）並びに発酵槽から取り出した場合の生理学的変化が遅れる。遠心濃縮の有効性は、培養物のｐＨの影響を受ける場合がある。ｐＨの１～２ポイントの上昇により濃縮の有効性が改善され得るが、細胞には有害でもあり得る。培地中における塩及び／又は糖の濃度を増加させることにより、微生物は回収の直前にストレスを受ける場合がある。この方法でストレスを受けた細胞は、下流の最中での凍結及び凍結乾燥によりよく生き延びることができる。

【０８２４】

分離方法及び分離技術は、微生物が培養培地からどの程度効率的に分離されるかに影響を及ぼす場合がある。遠心分離技術を使用して固体を除去し得る。遠心濃縮の有効性は、培養物のｐＨ又は凝集剤の使用の影響を受け得る。ｐＨの１～２ポイントの上昇により濃縮の有効性が改善され得るが、細胞には有害でもあり得る。培地中における塩及び／又は糖の濃度を増加させることにより、微生物は回収の直前にストレスを受ける場合がある。この方法でストレスを受けた細胞は、下流の最中での凍結及び凍結乾燥によりよく生き延びることができる。加えて、微生物をろ過によっても分離し得る。成功裏に遠心分離するために細胞が過剰なｇ－分を必要とする場合、ろ過は、精製のための遠心分離技術よりも優れている。分離の前後に賦形剤を添加し得る。低温保護又は凍結乾燥中の保護のために、賦形剤を添加し得る。賦形剤として、スクロール、トレハロース、又はラクトースが挙げられ得るが、これらに限定されず、これらはバッファー及び抗酸化剤と選択的に混合され得る。凍結乾燥の前に、賦形剤と混合された細胞ペレットの液滴を液体窒素に浸す。

【０８２５】

回収は、連続的な遠心分離により行うことができる。生産物を、様々な賦形剤を用いて所望の最終濃度に再懸濁し得る。凍結防止又は凍結乾燥中の保護のために賦形剤を追加することができる。賦形剤には、限定されるものではないが、スクロース、トレハロース、又はラクトースが含まれ、これらは、代替としてバッファー及び抗酸化剤と混合され得る。凍結乾燥の前に、賦形剤と混合した細胞ペレットの液滴を液体窒素に沈める。

【０８２６】

生菌、小胞、及び他の細菌誘導体を含む材料の凍結乾燥は、凍結、一次乾燥、及び二次乾燥段階を含む。凍結乾燥は、凍結から始める。凍結段階の前に、生産物を凍結乾燥保護剤又は安定剤と混合しても又はしなくてもよい。凍結乾燥機のローディングの前、又は凍結乾燥機の棚の上での制御された条件下において生産物を凍結し得る。次の段階、即ち、一次乾燥段階において、昇華によって氷を除去する。ここで、真空を生成し、適切な熱量を材料に供給する。生産物温度を凍結温度未満、且つ材料の臨界温度（Ｔｃ）未満に維持しながら、氷を昇華させる。材料が載った棚の温度及びチャンバー真空を操作して、所望の生産物温度を達成する。二次乾燥段階で、生産物に結合した水分子を除去する。ここで、水分子と生産物材料の間に形成された物理化学的相互作用を破壊するために、一般に、温度を一次乾燥段階よりも上げる。凍結乾燥プロセスが完了した後、チャンバーに窒素などの不活性ガスを充填し得る。生産物を、ガラスバイアル又は他の類似容器中において、乾燥条件下で凍結乾燥機内に密閉し、大気中の水や汚染物質への暴露を防止することができる。

【０８２７】

実施例５０：経口プレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｈｉｓｔｉｃｏｌａ

）及びベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｐａｒｖｕｌａ）ｓｍＥＶ及びｐｍＥＶ：ＤＴＨ試験

Ｉ．雌の５週齢Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから購入して、飼育容器で１週間順化させた。０日目に、皮下免疫付与によりマウスをＫＬＨ及びＣＦＡ（１：１）のエマルションで予備刺激した。マウスを、１～８日目まで１ｍｇ／ｋｇで、表示される株のｐｍＥＶ若しくは全微生物の粉末を毎日強制経口投与するか、又はデキサメタゾンを腹腔内投与した。８日目の投与後に、マウスをイソフルランで麻酔してから、Ｆｏｗｌｅｒキャリパを用いて、ベースライン測定値のために左耳を測定し、マウスの左耳を生理食塩水（１０μｌ）中のＫＬＨで皮内チャレンジした後、２４時間後に厚さ測定を行った。

【０８２８】

２４時間の耳の測定結果を図２１に示す。３つの用量（高：６．０Ｅ＋１１、中：６．０Ｅ＋０９、低：６．０Ｅ＋０７）でのＰ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶの有効性を、同じ用量の凍結乾燥Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶ及び１０ｍｇの粉末（総細胞数３．１３Ｅ＋０９）と比較して試験した。結果から、高用量のｐｍＥＶが、１０ｍｇ用量の粉末と同等の有効性を示したことがわかる。Ｐ．ヒスチコラ（Ｐ．ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶの有効性は、凍結乾燥による影響を受けない。

【０８２９】

ＩＩ．雌の５週齢Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから購入して、飼育容器で１週間順化させた。０日目に、皮下免疫付与によりマウスをＫＬＨ及びＣＦＡ（１：１）のエマルションで予備刺激した。マウスを、第１～８日目まで１ｍｇ／ｋｇで、表示される株のｓｍＥＶ、ｐｍＥＶ、γ線照射（ＧＩ）ｐｍＥＶ若しくはγ線照射（ＧＩ）粉末を毎日強制経口投与するか、又はデキサメタゾンを腹腔内投与した。８日目の投与後に、マウスをイソフルランで麻酔してから、Ｆｏｗｌｅｒキャリパを用いて、ベースライン測定値のために左耳を測定し、マウスの左耳を生理食塩水（１０μｌ）中のＫＬＨで皮内チャレンジした後、２４時間後に厚さ測定を行った。

【０８３０】

２４時間の耳の測定結果を図２２に示す。３つの用量（高：３．０Ｅ＋１１、中：３．０Ｅ＋０９、低：３．０Ｅ＋０７）でのＶ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）ｓｍＥＶ、ｐｍＥＶ及びγ線照射（ＧＩ）ｐｍＥＶの有効性を、直接比較試験した。各群の最も高い用量の間に有意な差はなかった。Ｖ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）ｐｍＥＶは、γ線照射及び非γ線照射のいずれも、ｓｍＥＶと全く同様に有効である。

【０８３１】

実施例５１：ｓｍＥＶ及びｐｍＥＶ調製物

実施例５０に記載した試験のために、ｓｍＥＶ及びｐｍＥＶを以下の通り調製した。

【０８３２】

ｓｍＥＶ：バイオリアクタからの採取直後にｓｍＥＶの下流処理を開始した。２０，０００ｇでの遠心分離を用いて、ブロスから細胞を除去した。得られた上清を、０．２２μｍフィルタで清澄化した。ｓｍＥＶを濃縮し、１００ｋＤａ分子量カットオフ（ＭＷＣＯ）のフラットシートカセット限外ろ過（ＵＦ）膜を備えるタンジェンシャルフローろ過（ＴＦＦ）を用いて、洗浄した。透析ろ過（ＤＦ）を使用して、５体積のリン酸緩衝液（ＰＢＳ）を用い、小分子及び小タンパク質を洗い流した。２０，０００ｇの超遠心分離で１時間、ＴＦＦからの保持液をスピンして、ｓｍＥＶが豊富なペレット（高速ペレット（ＨＳＰ）呼ぶ）を形成した。ペレットを僅かなＰＢＳで再懸濁させ、ｏｐｔｉｐｒｅｔ（商標）勾配培地を用いて勾配を調製してから、２０，０００ｇで１６時間超遠心分離した。得られた画分のうち、２つの中央のバンドがｓｍＥＶを含有した。画分を１５回ＰＢＳで洗浄し、ｓｍＥＶを２０，０００ｇで１時間スピンして、分画ＨＳＰ又はｆＨＳＰを生成した。続いて、それを僅かなＰＢＳで再懸濁させ、プールし、ｍＬ当たりの粒子及びタンパク質含量について分析した。所望の濃度を達成するように、粒子／ｍＬ数から投与量を

作成した。５３２ｎｍレーザーを用いる散布モードのＭａｌｖｅｒｎ　Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌにより、ＮａｎｏＳｉｇｈｔ　ＮＳ３００を用いて、ｓｍＥＶを特性決定した。

【０８３３】

プレボテラ・ヒスチコラ（Ｐｒｅｖｏｔｅｌｌａ　ｈｉｓｔｉｃｏｌａ）ｐｍＥＶ：

細胞ペレットを冷凍庫から取り出し、氷上に配置した。ペレット重量を記録した。

【０８３４】

低温１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５を凍結ペレットに添加し、４℃で回転させながらペレットを解凍した。

【０８３５】

解凍したペレットに、１０ｍｇ／ｍｌのＤＮアーゼストックを最終濃度１ｍｇ／ｍＬまで添加した。

【０８３６】

ペレットを、インバーター上でＲＴ（室温）において４０分間インキュベートした。

【０８３７】

Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘに通過させる前に、サンプルを７０ｕｍセルストレーナーでろ過した。

【０８３８】

Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘを用いて、２２，０００ｐｓｉで８回の不連続サイクルにわたりサンプルを溶解させた。

【０８３９】

溶解サンプルから細胞残屑を除去するために、サンプルを４℃、１２，５００×ｇで１５分遠心分離した。

【０８４０】

サンプルをさらに２回、４℃、１２，５００×ｇで１５分遠心分離し、毎回上清を新しいチューブに移した。

【０８４１】

膜タンパク質をペレット化するために、サンプルを４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離した。

【０８４２】

ペレットを１０ｍＬの氷冷０．１Ｍ炭酸ナトリウムｐＨ１１に再懸濁させた。サンプルをインバーター上で、４℃において１時間インキュベートした。

【０８４３】

サンプルを４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離した。

【０８４４】

１０ｍＬの１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５をペレットに添加し、４℃でＯ／Ｎ（一晩）インキュベートした。

【０８４５】

ペレットを再懸濁させた後、サンプルを４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離した。

【０８４６】

上清を廃棄し、ペレットを僅かな量のＰＢＳに再懸濁させた。

【０８４７】

ベイロネラ・パルブラ（Ｖｅｉｌｌｏｎｅｌｌａ　ｐａｒｖｕｌａ）ｐｍＥＶ：

実施例５０の試験で使用したＶ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）ｐｍＥＶは、３つの異なる単離物（単離物１、２及び３）に由来した。プロトコルに若干の変更があった。

【０８４８】

細胞ペレットを冷凍庫から取り出し、氷上に配置した。ペレット重量を記録した。

【０８４９】

低温ＭＰバッファー（１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５）を凍結ペレットに添加し、ＲＴで回転させながらペレットを解凍した。

【０８５０】
単離物１及び２由来の解凍ペレットに、１０ｍｇ／ｍｌのＤＮアーゼストックを最終濃度１ｍｇ／ｍＬまで添加し、インキュベートした。ペレットをさらに４０秒間インベーダー上でインキュベートした。
【０８５１】
Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘを用いて、２０，０００～３０，０００ｐｓｉで８回の不連続サイクルにわたりサンプルを溶解させた。
【０８５２】
単離物１及び２の場合、Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘに通過させる前に、サンプルを７０ｕｍセルストレーナーでろ過し、塊を除去した。
【０８５３】
単離物３の場合、Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘに通過させる直前に、１ｍＭ　ＰＭＳＦ（フッ化フェニルメチルスルホニル、Ｓｉｇｍａ）及び１ｍＭ　ベンザミジン（Ｓｉｇｍａ）を添加し、最初に、サンプルを、Ｅｍｕｌｓｉｆｌｅｘを通して１５，０００ｐｓｉで１．５分のサイクルを連続して反復することにより、大きい凝集塊を粉砕した。
【０８５４】
溶解サンプルから細胞残屑を除去するために、サンプルを４℃、１２，５００×ｇで１５分遠心分離した。
【０８５５】
単離物３からの上清をもう１回遠心分離するが、単離物１及び２からの上清は、４℃、１２，５００×ｇで１５分のサイクルをさらに２回反復した。各遠心分離の後、上清を新しいチューブに移した。
【０８５６】
最終上清を４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離した。
【０８５７】
膜ペレットを１０ｍＬの氷冷０．１Ｍ炭酸ナトリウムｐＨ１１に再懸濁させた。単離物１及び２の場合、高速スピンの前に、サンプルを炭酸ナトリウム中で１時間インキュベートした。
【０８５８】
サンプルを４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離した。
【０８５９】
１０ｍＬの１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５をペレットに添加し、ペレットを再懸濁させた。
【０８６０】
サンプルを４℃、１２０，０００×ｇで１時間遠心分離した。
【０８６１】
上清を廃棄し、ペレットを僅かな量のＰＢＳ（単離物１及び２）又は２５０ｍＭを含有するＰＢＳ（単離物３）に再懸濁させた。
【０８６２】
製造者の指示に従い、ＮａｎｏＳｉｇｈｔ　ＮＳ３００（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｐａｎａｌｙｔｉｃａｌ）を用いて、ナノ粒子追跡解析（ＮＴＡ）により、粒子数に基づいてｐｍＥＶの用量決定を行った。各サンプルの計数は、１フレーム当たり４０～１４０粒子を計数する、各３０秒間の少なくとも３つの映像に基づいて行った。
【０８６３】
γ線照射：γ線照射の場合、Ｖ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）ｐｍＥＶを凍結形態で調製した後、ドライアイス上の２５ｋＧｙ線量でγ線照射し；Ｖ．パルブラ（Ｖ．ｐａｒｖｕｌａ）全微生物凍結乾燥粉末を周囲温度、１７．５ｋＧｙ線量でγ線照射した。
【０８６４】
凍結乾燥：サンプルを凍結乾燥装置内に配置し、－４５℃で凍結した。凍結乾燥サイクルは、－４５℃で１０分間の保持ステップを含んだ。真空を開始し、これを１００ｍＴｏｒ

ｒに設定し、サンプルを－４５℃でさらに１０分間保持した。一次乾燥は、３００分にわたる－２５℃までの温度ランプで開始し、この温度で４６３０分間保持した。二次乾燥は、２００分にわたる２０℃までの温度ランプで開始し、その間、真空を２０ｍＴｏｒｒまで降下させた。これをこの温度及び温度で１２００分間保持した。最後のステップでは、真空を２０ｍＴｏｒｒで１０分維持しながら、温度を２０℃から２５℃に上昇させた。

【０８６５】

実施例５２：ｓｍＥＶ単離及び列挙

ｓｍＥＶ単離に使用する装置は、ＳＬＡ－３０００ローターを備えるＳｏｒｖａｌｌ ＲＣ－５Ｃ遠心分離機；Ｂｅｃｋｍａｎ－Ｃｏｕｌｔｅｒ ４５Ｔｉローターによる Ｏｐｔｉｍａ ＸＥ－９０遠心分離機；Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃによる Ｓｏｒｖａｌｌ ｗＸ＋ Ｕｌｔｒａシリーズ遠心分離機；及びＦｉｂｅｒｌｉｔｅ Ｆ３７Ｌ－８ｘ１００を含む。

【０８６６】

微生物上清回収及びろ過

微生物ではなく、ｓｍＥＶを回収するために、微生物をペレット化し、上清からろ過により除去しなければならない。

【０８６７】

ＳＬＡ－３０００ローターを備えるＳｏｒｖａｌｌ ＲＣ－５Ｃ遠心分離機を用いることにより、ペレット微生物培養物を作製し、培養物を最低７，０００ｒｐｍで最低１５分にわたり遠心分離する。次いで、上清を新しい滅菌容器にデカントする。

【０８６８】

上清を０．２ｕｍフィルタでろ過する。ろ過性が乏しい上清（３００ｍｌ未満の上清がフィルタを通過する）の場合、０．２ｕｍ真空フィルタの前に０．４５ｕｍカプセルフィルターを取り付ける。ろ過された上清を４℃で保存する。続いて、ろ過された上清を、ＴＦＦを用いて濃縮することができる。

【０８６９】

超遠心分離を用いるｓｍＥＶの単離

濃縮した上清を超遠心分離機で遠心分離して、ｓｍＥＶをペレット化し、より小さい生体分子からｓｍＥＶを単離する。速度は、２００，０００ｇ、時間は１時間、温度は４℃である。ローターが停止したら、チューブを超遠心分離機から取り出し、上清を穏やかに流して取り出す。より多くの上清を添加して、チューブを再度遠心分離する。全ての濃縮上清を遠心分離した後、生成されたペレットを「粗」ｓｍＥＶペレットと呼ぶ。滅菌１×ＰＢＳをペレットに添加し、これを容器内に導入する。４℃の冷蔵庫内の、速度７０に設定されたシェーカー上に容器を配置する。ｓｍＥＶペレットを追加の滅菌１×ＰＢＳで再懸濁させる。再懸濁した粗ＥＶサンプルを４℃で又は－８０℃で保存する。

【０８７０】

密度勾配を用いるｓｍＥＶ精製

ｓｍＥＶ精製のために、密度勾配を使用する。超遠心分離の間、サンプル中の粒子は、その「浮遊密度」に基づいて傾斜密度培地内で移動し、分離することになる。このようにして、ｓｍＥＶを、サンプル中の糖、脂質、又は他のタンパク質などの他の粒子から分離する。

【０８７１】

ｓｍＥＶ精製のために、４つの異なるパーセンテージの密度培地（６０％Ｏｐｔｉｐｒｅｐ）を使用する（４５％層、３５％層、２５％層、１５％層）。これが、勾配層を形成することになる。滅菌１×ＰＢＳから構成される上部に０％層を添加する。４５％勾配層は、粗ｓｍＥＶサンプルを含有する必要がある。５ｍｌのサンプルを１５ｍｌのＯｐｔｉｐｒｅｐに添加する。粗ｓｍＥＶが５ｍｌ未満の場合、滅菌１×ＰＢＳを用いて適切な体積にする。

【０８７２】

セロロジカルピペットを用いて、４５％勾配層混合物を上下にピペット操作して、混合

する。次に、ピペットを用いて、サンプルをラベル付けした清潔且つ滅菌された超遠心管に導入する。続いて、１０ｍｌセロロジカルピペットを用いて、１３ｍｌの３５％勾配層混合物をゆっくりと添加する。次に、１３ｍｌの２５％勾配層混合物を添加した後、１３ｍｌの１５％勾配層混合物を添加し、最後に、６ｍｌの１×ＰＢＳを添加する。超遠心管を滅菌１×ＰＢＳで平衡させる。勾配層混合物を注意深くローター内に導入し、超遠心分離機を２００，０００ｇ及び４℃に設定する。勾配層混合物を最低１６時間にわたり遠心分離する。

【０８７３】

清潔なピペットを用いて、目的の画分を取り出し、それを１５ｍｌ円錐チューブに添加する。これらの「精製された」ｓｍＥＶサンプルを４℃で維持する。

【０８７４】

残留ｏｐｔｉｐｒｅｐを洗浄し、ｓｍＥＶから除去するために、１０×体積のＰＢＳを、精製されたｓｍＥＶに添加する。超遠心分離機を２００，０００ｇ及び４℃に設定する。１時間にわたり遠心分離及びスピンする。チューブを注意深く超遠心分離機から取り出し、上清をデカントする。サンプルがペレット化されるまで、精製ＥＶを洗浄する。１×ＰＢＳを、精製されたペレットに添加し、これを容器内に配置する。４℃の冷蔵庫内の、速度７０に設定されたシェーカー上に容器を配置する。「精製された」ｓｍＥＶペレットを追加の滅菌１×ＰＢＳで再懸濁させる。再懸濁した精製されたｓｍＥＶサンプルを４℃又は－８０℃で保存する。

【０８７５】

実施例５３：ＫＬＨ　ＤＴＨ試験

雌の５週齢Ｃ５７ＢＬ／６マウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから購入して、飼育容器で１週間順化させた。０日目に、皮下免疫付与によりマウスをＫＬＨ及びＣＦＡ（１：１）のエマルションで予備刺激した。マウスに、第１～８日目まで１ｍｇ／ｋｇで、ｓｍＥＶを毎日強制経口投与するか、又はデキサメタゾンを腹腔内投与した。８日目の投与後に、マウスをイソフルランで麻酔してから、Ｆｏｗｌｅｒキャリパを用いて、ベースライン測定値のために左耳を測定し、マウスの左耳を生理食塩水（１０μｌ）中のＫＬＨで皮内チャレンジした後、２４時間後に厚さ測定を行った。用量は、ＮＴＡによる粒子計数によって決定した。

【０８７６】

２４時間の耳の測定結果を図２３に示す。メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ Ｓｐ．）株Ａから作製したｓｍＥＶを、２つの用量、即ち、２Ｅ＋１１及び２Ｅ＋０７（１用量当たりの粒子に基づいて）で比較した。ｓｍＥＶは有効であり、チャレンジから２４時間後に耳の炎症の低減を示した。

【０８７７】

２４時間の耳の測定結果を図２４に示す。メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ Ｓｐ．）株Ｂから作製したｓｍＥＶを、２つの用量、即ち、２Ｅ＋１１及び２Ｅ＋０７（１用量当たりの粒子に基づいて）で比較した。ｓｍＥＶは有効であり、チャレンジから２４時間後に耳の炎症の低減を示した。

【０８７８】

２４時間の耳の測定結果を図２５に示す。セレノモナス・フェリックス（Ｓｅｌｅｎｏｍｏｎａｓ　ｆｅｌｉｘ）から作製したｓｍＥＶを、２つの用量、即ち、２Ｅ＋１１及び２Ｅ＋０７（１用量当たりの粒子に基づいて）で比較した。ｓｍＥＶは有効であり、チャレンジから２４時間後に耳の炎症の低減を示した。

【０８７９】

実施例５４：ｓｍＥＶ及びγ線照射全細菌Ｕ９３７試験プロトコル

細胞系統調製：ＦＢＳ　ＨＥＰＥＳ、ピルビン酸ナトリウム、及び抗生物質を添加した、３７℃、５％CO_2のＲＰＭＩ培地中で、Ｕ９３７単球株（ＡＴＣＣ）を増殖させた。生存／死滅染色を含むセロメータを用いて、細胞を計数して、生存率を決定した。次に、２０ｎＭホルボール－１２－ミリスタート－１３－アセタート（ＰＭＡ）を含むＲＰＭＩ

培地中で、ｍｌ当たり５×１０^{5}細胞の濃度まで細胞を希釈して、単球をマクロファージ様細胞に分化させた。続いて、２００マイクロリットルの細胞懸濁液を９６ウェルプレートの各ウェルに添加し、３７℃、５％CO_2で７２時間インキュベートした。実験の前に、接着、分化細胞を洗浄し、ＰＭＡを含まない新鮮な培地中で２４時間インキュベートした。

【０８８０】

実験準備：抗生物質を含まないＲＰＭＩ培地中に、ｓｍＥＶを適切な濃度（典型的には、１×１０^{5}～１×１０^{10}）まで希釈した。無処理及びＴＬＲ２並びに４つのアゴニストコントロールサンプルも調製した。分化Ｕ９３７細胞を含有する９６ウェルプレートを、抗生物質を含まない新鮮な培地で洗浄して、残留抗生物質を除去した。次に、ｓｍＥＶの懸濁液を、洗浄されたプレートに添加した。プレートを３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。

【０８８１】

実験エンドポイント：２４時間の共インキュベーション後、Ｕ９３７細胞から上清を取り出し、個別の９６ウェルプレートに移した。ウェル中に明らかな溶解（プラーク）がないかについて、細胞を観察した。２つの無処理ウェルは、上清を取り出さず、溶解バッファーをウェルに添加し、３７℃で３０分インキュベートして、細胞を溶解させた（最大溶解コントロール）。５０マイクロリットルの各上清又は最大溶解コントロールを新しい９６ウェルプレートに添加し、製造者の指示に従い、細胞溶解を決定した（ＣｙｔｏＴｏｘ９６（登録商標）Ｎｏｎ－Ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ Ａｓｓａｙ，Ｐｒｏｍｅｇａ）。製造者の指示に従い、Ｕ－ｐｌｅｘ ＭＳＤプレート（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）を用いて、サイトカインを上清から測定した。

【０８８２】

結果を図２６に示す。メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ Ｓｐ．）株Ａ由来のｓｍＥＶは、ＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞からのサイトカイン産生を誘発する。Ｕ９３７細胞を１×１０^{6}～１×１０^{9}濃度のｓｍＥＶ並びにＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストコントロールで２４時間処理し、サイトカイン産生を測定した。「ブランク」は、培地コントロールを示す。

【０８８３】

実施例５５：ＣＴ２６腫瘍試験、第１の代表的腫瘍学試験におけるメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ ｓｐ．）ｓｍＥＶの経口送達

雌の８週齢ＢＡＬＢ／ｃマウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから取得して、飼育容器で３週間順化させた。０日目に、マウスをイソフルランで麻酔し、ＰＢＳ及びＣｏｒｎｉｎｇ（ＧＦＲ）フェノールレッドフリーマトリゲル（１：１）中で調製した１．０ｅ５ ＣＴ－２６細胞（０．１ｍＬ）を左脇腹に皮下接種した。ＣＴ－２６接種から９日間マウスを休ませて、触知可能な腫瘍を形成させた。９日目に、スライディングデジタルキャリパを用いて腫瘍を測定して、長さ及び幅の測定値（ミリメートル）を収集し、推定腫瘍体積（（Ｌ×Ｗ×Ｗ）／２）＝ＴＶｍｍ３））を算出した。マウスを、群当たりマウス計９又は１０匹の異なる処置群にランダム化した。ランダム化は、全ての処置群を均衡させて、各群が、同様の平均腫瘍体積及び標準偏差で処置を開始できるようにするために実施した。投与は、１０日目に開始し、１３日の連続した投与のために２２日目で終了した。マウスには、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ ｓｐ．）株ＡｓｍＥＶをＢＩＤで経口投与するか、又は２００ｕｇの抗マウスＰＤ－１抗体をＱ４Ｄで腹腔内投与した。ＭＷＦ（月水金）スケジュールで体重及び腫瘍測定値を収集した。ｓｍＥＶの用量は、ＮＴＡによる粒子数に基づいて決定した。メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ ｓｐ．）ｓｍＥＶ群からの２匹のマウスは、投与障害に起因する死亡のために試験を打ち切った。

【０８８４】

結果を図２７Ａ及び２７Ｂに示す。２２日目の腫瘍体積概要は、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ ｓｐ．）ｓｍＥＶ（２ｅ１１）を、陰性コントロール（ビヒクルＰ

ＢＳ）、及び陽性コントロール（抗ＰＤ－１）と比較する。メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶ（２ｅ１１）は、ビヒクルＰＢＳと比較して、統計的に有意な有効性を示したが、抗ＰＤ－１とは有意に相違しなかった。腫瘍体積曲線は、１３日の処置後の持続的有効性と共に、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶと抗ＰＤ－１の類似する増殖傾向を示す。

【０８８５】

実施例５６：ＣＴ２６腫瘍試験、第２の代表的腫瘍学試験におけるメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶの経口送達

雌の８週齢ＢＡＬＢ／ｃマウスを、Ｔａｃｏｎｉｃ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから取得して、飼育容器で１週間順化させた。０日目に、マウスをイソフルランで麻酔し、ＰＢＳ及びＣｏｒｎｉｎｇ（ＧＦＲ）フェノールレッドフリーマトリゲル（１：１）中で調製した１．０ｅ５　ＣＴ－２６細胞（０．１ｍＬ）を左脇腹に皮下接種した。ＣＴ－２６接種から９日間マウスを休ませて、触知可能な腫瘍を形成させた。９日目に、スライディングデジタルキャリパを用いて腫瘍を測定して、長さ及び幅の測定値（ミリメートル）を収集し、推定腫瘍体積（（Ｌ×Ｗ×Ｗ）／２）＝ＴＶｍｍ３））を算出した。マウスを、群当たりマウス計９匹の異なる処置群にランダム化した。ランダム化は、全ての処置群を均衡させて、各群が、同様の平均腫瘍体積及び標準偏差で処置を開始できるようにするために実施した。投与は、１０日目に開始し、１４日の連続した投与のために２３日目で終了した。マウスには、メガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）株ＡｓｍＥＶをＢＩＤ及びＱＤで経口投与するか、又は２００ｕｇの抗マウスＰＤ－１抗体をＱ４Ｄで腹腔内投与した。ＭＷＦスケジュールで体重及び腫瘍測定値を収集した。ｓｍＥＶの用量は、ＮＴＡによる粒子数に基づいて決定した。

【０８８６】

結果を図２８Ａ及び２８Ｂに示す。２３日目の腫瘍体積概要は、３つの用量のメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶ（２ｅ１１、２ｅ９、及び２ｅ７）ＢＩＤ並びにメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶ（２ｅ１１）ＱＤを、陰性コントロール（ビヒクルＰＢＳ）、及び陽性コントロール（抗ＰＤ－１）と比較する。全てのメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶ処置群は、ビヒクル（ＰＢＳ）と比較して、統計的に有意な有効性を示した。全てのメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶは、抗ＰＤ－１と有意に相違しなかった。腫瘍体積曲線は、抗ＰＤ－１に類似した１４日にわたる処置のメガスフェラ種（Ｍｅｇａｓｐｈａｅｒａ　ｓｐ．）ｓｍＥＶ処置群の持続的有効性を示す。

【０８８７】

実施例５７：エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）株からのｐｍＥＶの単離

両エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ　ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）株由来のｐｍＥＶを以下のように調製した：低温ＭＰバッファー（１００ｍＭ　ＮａＣｌを含む５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５）を凍結ペレットに添加し、ＲＴ（室温）又は４℃で回転させながらペレットを解凍した。細胞をＥｍｕｌｓｉｆｌｅｘで溶解させた。サンプルをＥｍｕｌｓｉｆｌｅｘ上で、２４，０００ｐｓｉで４回の不連続通過により、溶解させた。溶解の直前に、プロテイナーゼ阻害剤、フッ化フェニルメチルスルホニル（ＰＭＳＦ）及びベンザミジンを各々１ｍＭの最終濃度までサンプルに添加した。残屑及び非溶解細胞を４０℃、６，０００×ｇで３０分ペレット化した。

【０８８８】

低速上清（ＬＳＳ）設定からＦＰＬＣによりｐｍＥＶを精製した：Ｃａｐｔｏｃｏｒｅ７００を充填した大型カラム（ＧＥ　ＸＫ　２６／７０）をｐｍＥＶ精製のために使用した：滅菌用の７０％ＥｔＯＨ；ランニングバッファー用の０．１×ＰＢＳ；洗浄用のＭｉｌｌｉ－Ｑ水；洗浄及び保存用の２０％ＥｔＯＨｗ／０．１Ｍ　ＮａＯＨ。ベンゾナーゼをＬＳＳサンプルに添加し、回転させながら、ＲＴで３０分インキュベートした（最終濃度：１００Ｕ／ｍｌベンゾナーゼ及び１ｍＭ　ＭｇＣｌ）。細菌溶解物からのＬＳＳを氷

上且つ４℃で、Ｓｕｐｅｒｌｏｏｐへのローディングの準備ができるまで、維持した。

【０８８９】

ＦＰＬＣ精製を実行した：流量を５ｍｌ／分に設定し、デルタカラム圧力を０．２５ｐｓｉに設定した。精製工程全体を通して、ＵＶ吸光度、圧力、及び流量をモニターした。ランを開始し、サンプル（Ｓｕｐｅｒｌｏｏｐ）を手でローディングした。サンプルがクロマトグラム上で見えるようになったら（約５０ｍＡＵ）、フラクションコレクターを作動させた。サンプルピーク全体を収集した。

【０８９０】

最終ｐｍＥＶを濃縮した：最終ｐｍＥＶ画分を清潔な超遠心管に添加し、平衡させた。遠心管を４０℃、１２０，０００×ｇで１時間スピンさせた。上清を廃棄し、ペレットを僅かな量の滅菌ＰＢＳに再懸濁させた。

【０８９１】

実施例５８：ｐｍＥＶを用いて作成されたインビボデータ

雌の８週齢ＢＡＬＢ／ｃマウスを飼育容器で１週間順化させた。０日目に、マウスをイソフルランで麻酔し、ＰＢＳ及びＣｏｒｎｉｎｇ（ＧＦＲ）フェノールレッドフリーマトリゲル（１：１）中で調製した1×10^{5}ＣＴ－２６細胞（０．１ｍＬ）を左脇腹に皮下接種した。ＣＴ－２６接種から９日間マウスを休ませて、触知可能な腫瘍を形成させた。９日目に、スライディングデジタルキャリパを用いて腫瘍を測定して、長さ及び幅の測定値（ミリメートル）を収集し、推定腫瘍体積（（Ｌ×Ｗ×Ｗ）／２）＝ＴＶｍｍ３））を算出した。マウスを、群当たりマウス計９匹の異なる処置群にランダム化した。ランダム化は、全ての処置群を均衡させて、各群が、同様の平均腫瘍体積及び標準偏差で処置を開始できるようにするために実施した。投与は、１０日目に開始し、１４日の連続した投与のために２３日目で終了した。マウスには、エンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）ｐｍＥＶを毎日経口投与するか、又は２００ｕｇの抗マウスＰＤ－１抗体をＱ４Ｄで腹腔内投与した。ＭＷＦスケジュールで体重及び腫瘍測定値を収集した。

【０８９２】

ｐｍＥＶを２つのエンテロコッカス・ガリナルム（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）株から調製した。１つの株は、ＪＡＸマウスから取得し；１つの株は、ヒト供給源から取得した。用量粒子数は、2×10^{11}であった。用量は、ＮＴＡによる粒子数に基づいて決定した。

【０８９３】

図２９は、ｄ１０腫瘍に、Ｅ．ガリナルム（Ｅ．ｇａｌｌｉｎａｒｕｍ）株Ａ由来のｐｍＥＶを１４日間毎日投与した後の腫瘍体積を示す。

【０８９４】

実施例５９：ネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）Ｕ９３７の結果

綱としてのネガティウィクテス（Ｎｅｇａｔｉｖｉｃｕｔｅｓ）の治療有用性を実証するために、表５に示す各々の属からの代表的なものを選択し、ＥＶを培養物上清から採取した。ＥＶをＰＭＡ分化Ｕ９３７細胞に添加し、２４時間インキュベートした。サイトカイン放出をＭＳＤ ＥＬＩＳＡにより測定した。

【０８９５】

結果を図３０～３４に示す。各株のＥＶにより示される広範で頑健な刺激は、株の間で類似のプロフィールを描く。ＴＬＲ２（ＦＳＬ）及びＴＬＲ４（ＬＰＳ）アゴニストをコントロールとして使用した。ブランクは、培地コントロールを示す。

【０８９６】

【表１０８】

表 5

株名	**ネガティウィクテス(Negativicutes)綱内の科**
*メガスフェラ種(Megasphaera sp.)*株 A	ベイロネラ (Veillonellaceae)
*メガスフェラ種(Megasphaera sp.)*株 B	ベイロネラ (Veillonellaceae)
セレノモナス・フェリックス(Selenomonas felix)	セレノモナダ (Selenomonadaceae)
アシダミノコッカス・インテスチニ (Acidaminococcus intestini)	アシダミノコッカス(Acidaminococcaceae)
プロピオノスポラ種(Propionospora sp.)	スポロムサ(Sporomusaceae)

【０８９７】

参照による組み込み

本明細書で言及する全ての刊行物及び特許出願は、あたかも個々の刊行物又は特許出願が参照により組み込まれることが具体的且つ個別に示されたかのように、その全内容が参照により組み込まれる。矛盾する場合、本明細書の全ての定義を含む本出願が優先される。

【０８９８】

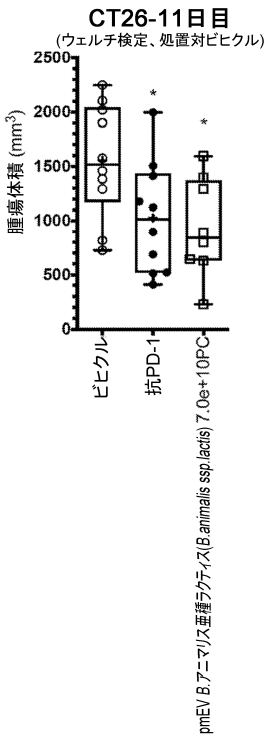
均等物

当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多数の均等物を認識する、又は日常的な実験のみを使用して多数の均等物を確認することができるであろう。そのような均等物は、添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。

【図面】

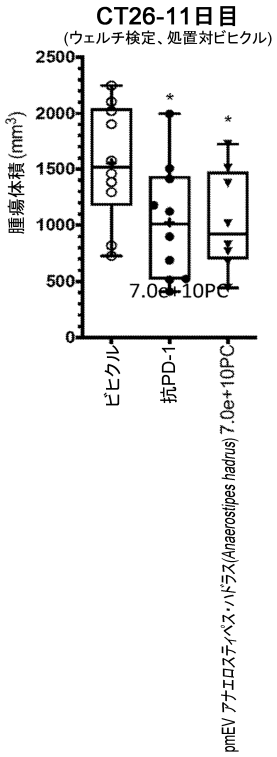
【図１】

図1



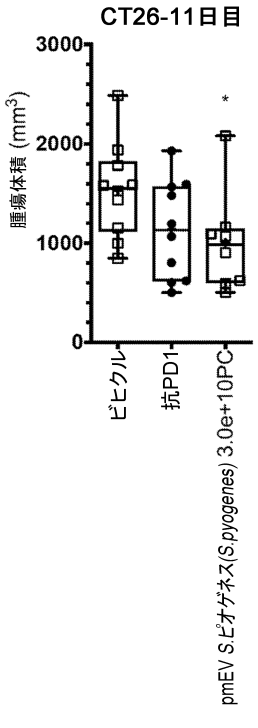
【図２】

図2



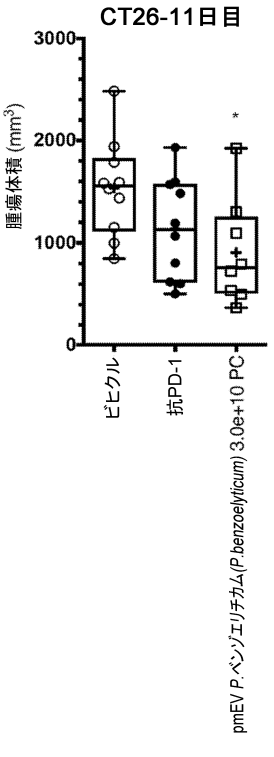
【図３】

図3



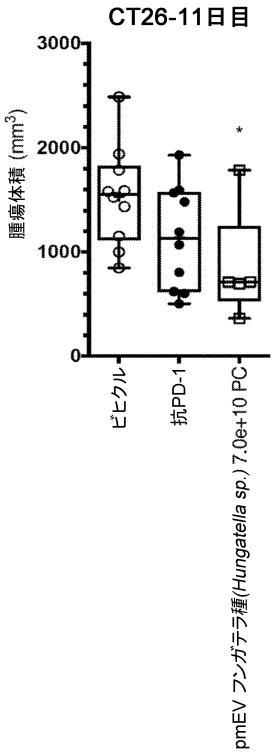
【図４】

図4



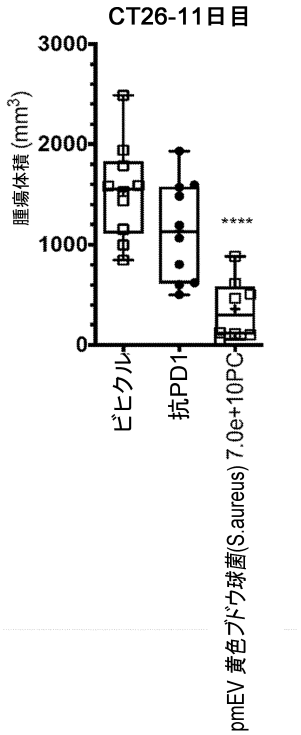
【図５】

図5



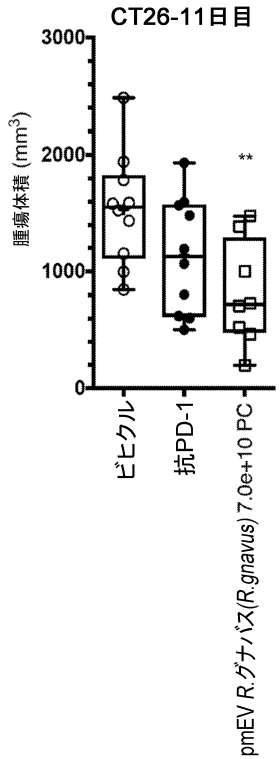
【図６】

図6



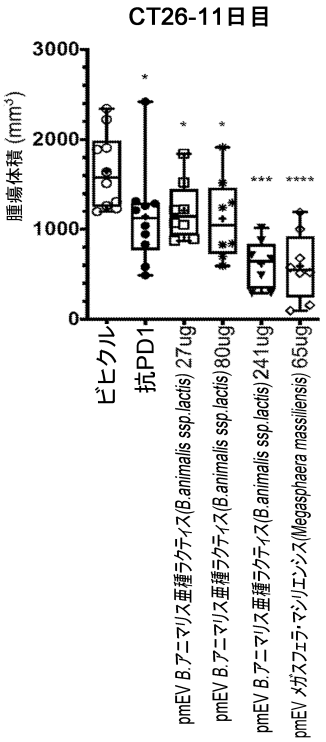
【図７】

図7



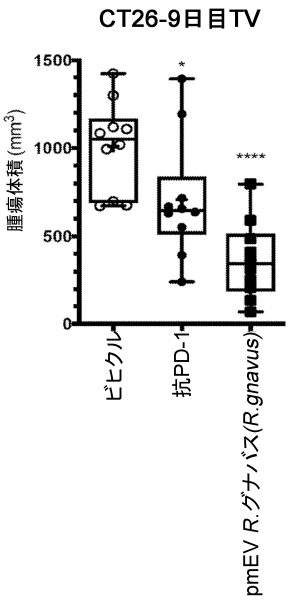
【図８】

図8



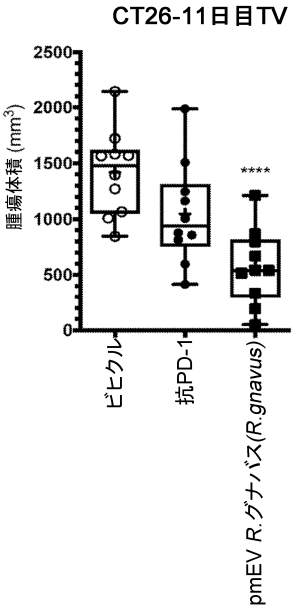
【図９】

図9



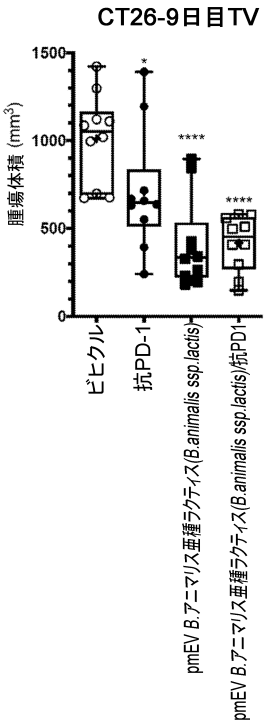
【図１０】

図10



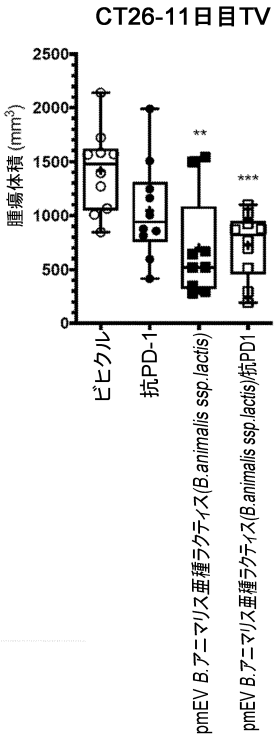
【図１１】

図11



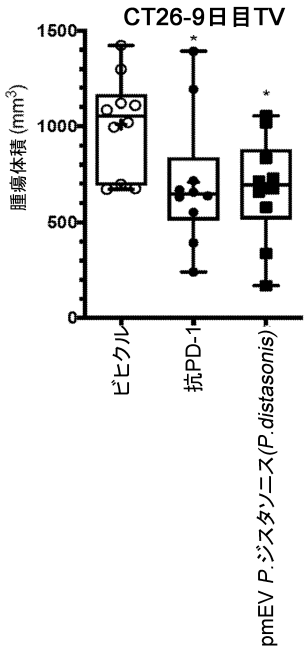
【図１２】

図12



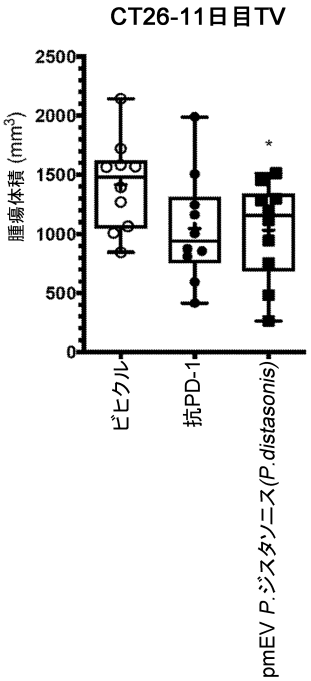
【図１３】

図13



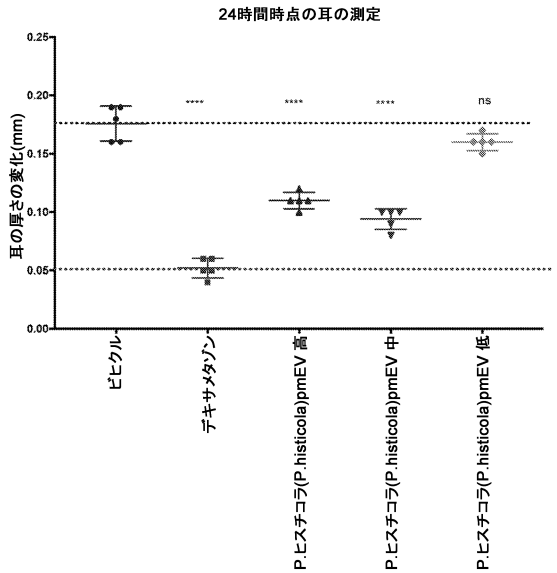
【図１４】

図14



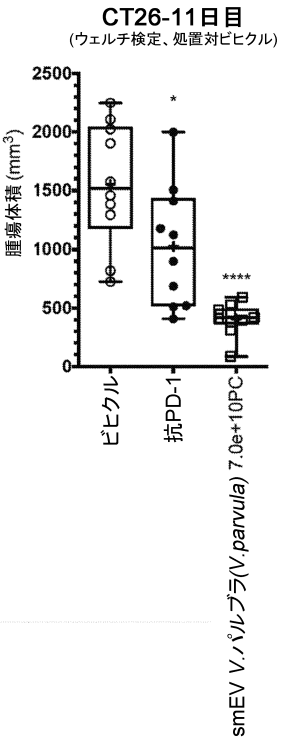
【図１５】

図15



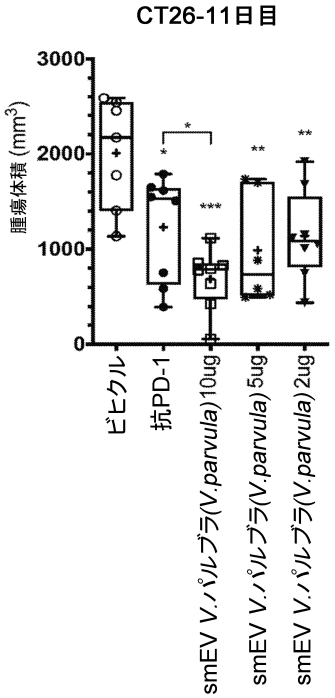
【図１６】

図16



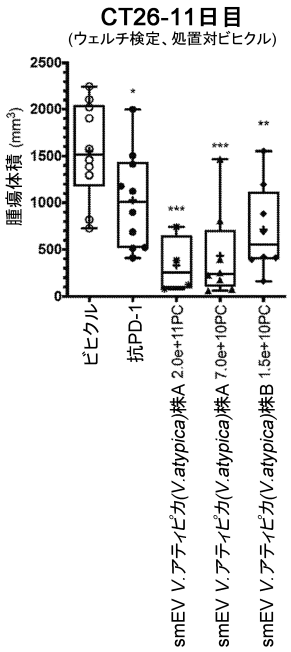
【図１７】

図17



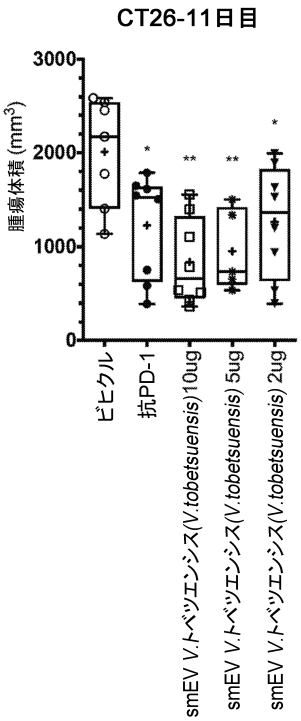
【図１８】

図18



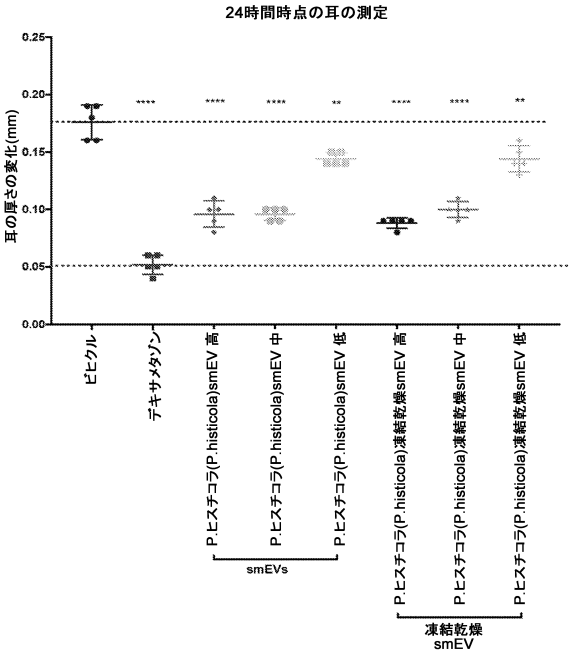
【図１９】

図19



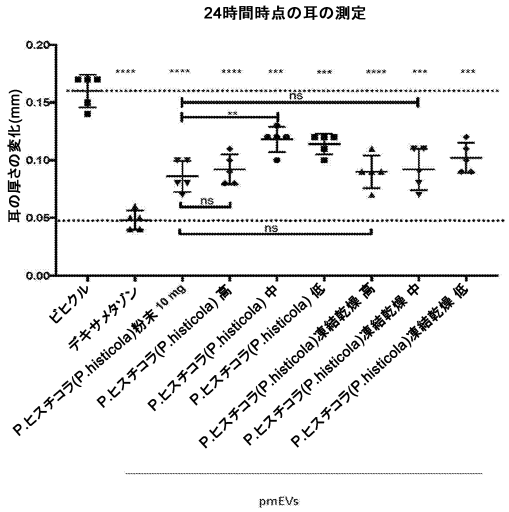
【図２０】

図20



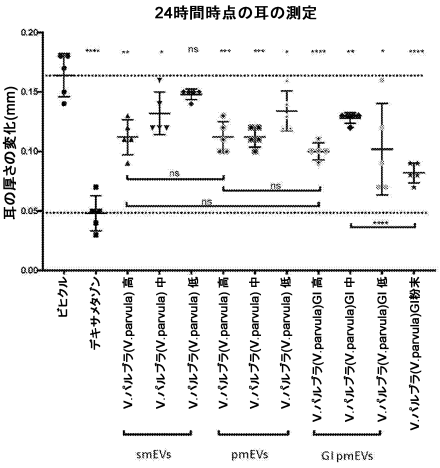
【図２１】

図21



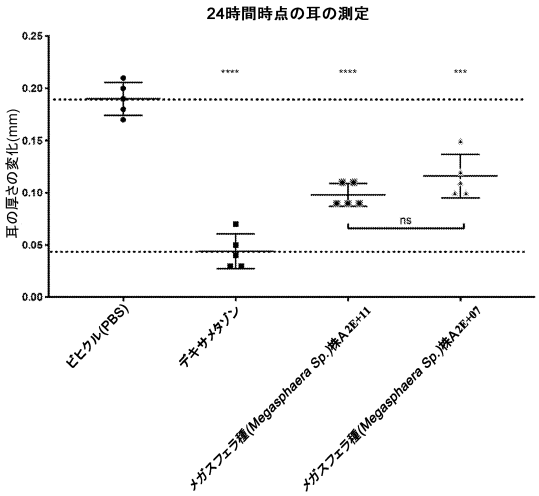
【図２２】

図22



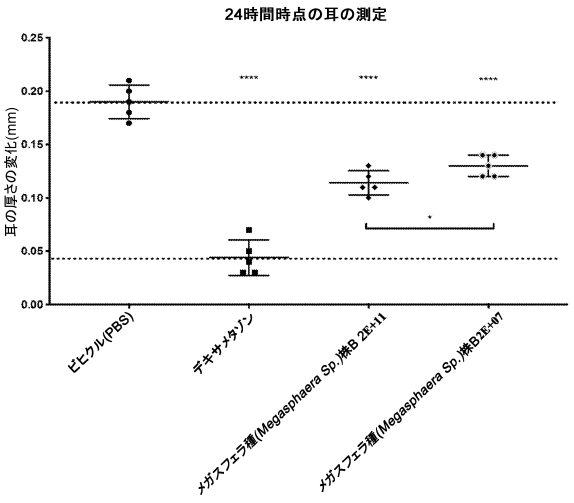
【図２３】

図23



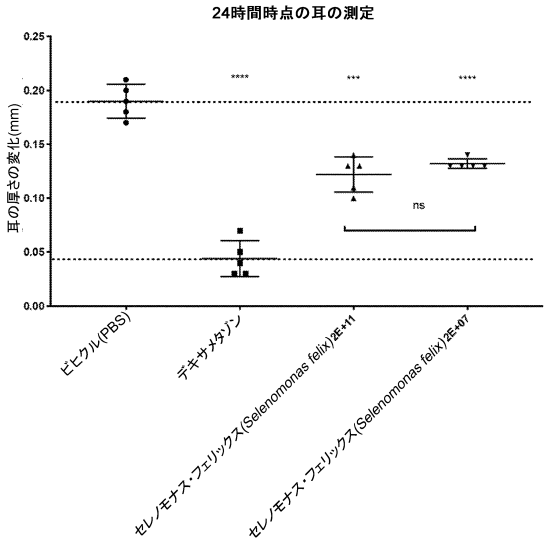
【図２４】

図24



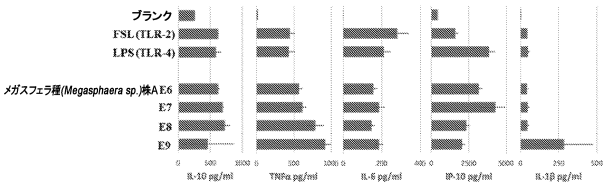
【図２５】

図25



【図２６】

図26



【図２７】

図27A

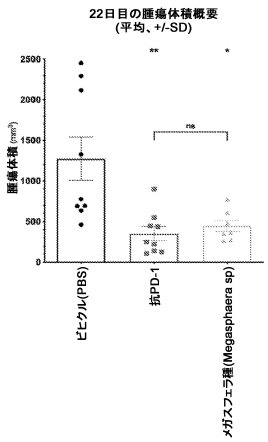
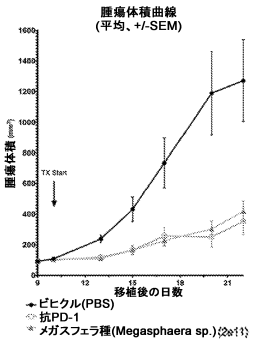


図27B



【図２８】

図28A

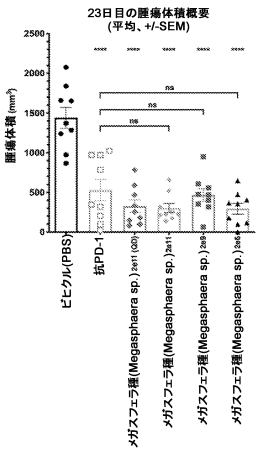
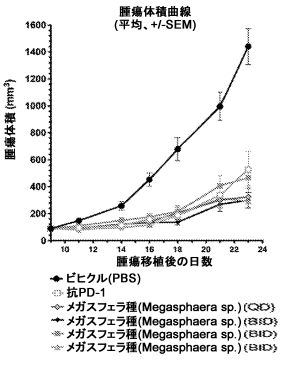
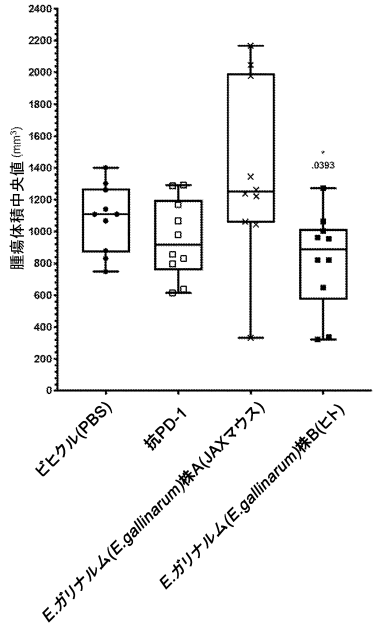


図28B



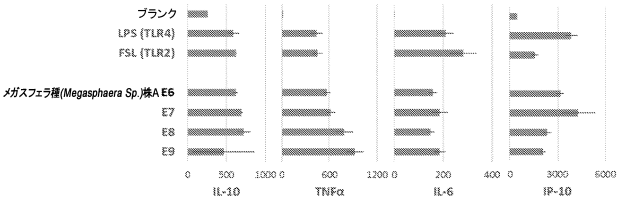
【図２９】

図29



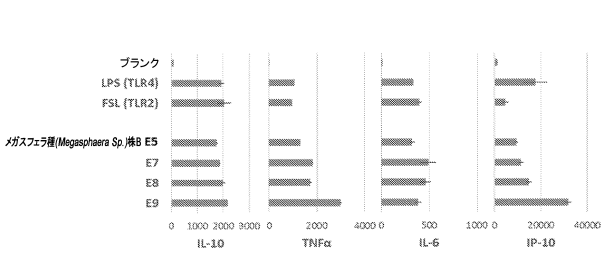
【図３０】

図30



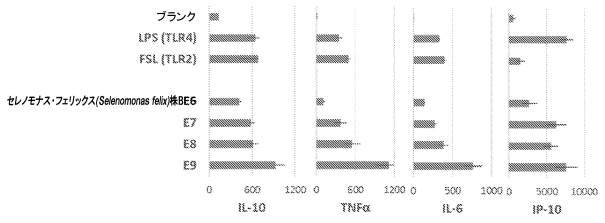
【図３１】

図31



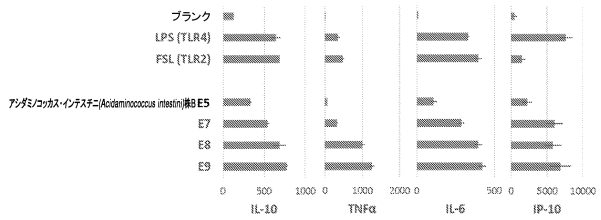
【図３２】

図32



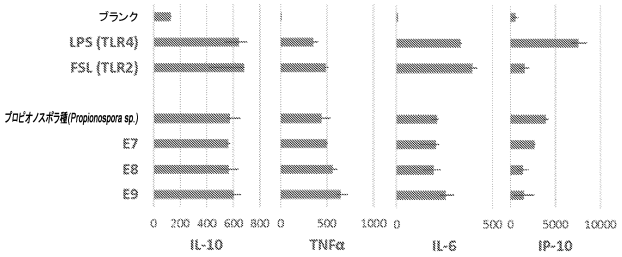
【図３３】

図33



【図３４】

図34



【配列表】

2022538765000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/037210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K35/74 A61K35/745 A61K35/744 A61P37/00 A61P35/00
ADD.

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)
A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 403 670 A1 (MD HEALTHCARE INC [KR]) 21 November 2018 (2018-11-21) paragraphs [0006], [0011], [0017], [0042]; claims 1-11	1-76
X	WO 2019/051380 A1 (EVELO BIOSCIENCES INC [US]) 14 March 2019 (2019-03-14) Examples; paragraphs [0002], [0081], [0300], [0332]; claims 1-161; table 1	1-76
X	WO 2019/051381 A1 (EVELO BIOSCIENCES INC [US]) 14 March 2019 (2019-03-14) Examples; claims 1-181	1-76

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 October 2020	06/11/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Nurmi, Jussi

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/037210

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/099482 A1 (EVELO BIOSCIENCES INC [US]) 23 May 2019 (2019-05-23) Examples; paragraphs [0060], [0061], [0066], [0097] - [0100], [0243]; claims 1-129	1-76
X	WO 2019/099682 A1 (EVELO BIOSCIENCES INC [US]) 23 May 2019 (2019-05-23) Examples; claims 1-94	1-76
X	WO 2019/010255 A1 (EVELO BIOSCIENCES INC [US]) 10 January 2019 (2019-01-10) Examples; paragraph [0005]; claims 1-133	1-76
X	CHIL-SUNG KANG ET AL: "Extracellular Vesicles Derived from Gut Microbiota, Especially Akkermansia muciniphila, Protect the Progression of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis", PLOS ONE, vol. 8, no. 10, 1 January 2013 (2013-01-01), pages e76520-e76520, XP055106720, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0076520 abstract Introduction and Discussion	1-76

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/037210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3403670 A1	21-11-2018	CN 108697784 A	23-10-2018
		EP 3403670 A1	21-11-2018
		JP 6646155 B2	14-02-2020
		JP 2019501926 A	24-01-2019
		KR 20170085943 A	25-07-2017
		US 2019247465 A1	15-08-2019
WO 2019051380 A1	14-03-2019	AR 113011 A1	15-01-2020
		AU 2018330322 A1	19-03-2020
		CA 3075268 A1	14-03-2019
		CN 111148531 A	12-05-2020
		CO 2020004233 A2	24-04-2020
		EP 3678693 A1	15-07-2020
		KR 20200053531 A	18-05-2020
		TW 201919673 A	01-06-2019
		US 2020254028 A1	13-08-2020
		WO 2019051380 A1	14-03-2019
WO 2019051381 A1	14-03-2019	AU 2018330323 A1	19-03-2020
		CA 3075270 A1	14-03-2019
		CN 111526881 A	11-08-2020
		EP 3679057 A1	15-07-2020
		KR 20200053532 A	18-05-2020
		TW 201920652 A	01-06-2019
		US 2019240263 A1	08-08-2019
		WO 2019051381 A1	14-03-2019
WO 2019099482 A1	23-05-2019	AR 113881 A1	24-06-2020
		CN 111601610 A	28-08-2020
		EP 3710023 A1	23-09-2020
		TW 201936203 A	16-09-2019
		US 2019216862 A1	18-07-2019
		US 2020030389 A1	30-01-2020
		WO 2019099482 A1	23-05-2019
WO 2019099682 A1	23-05-2019	AU 2018367596 A1	21-05-2020
		CA 3082578 A1	23-05-2019
		CN 111787932 A	16-10-2020
		CO 2020007142 A2	19-06-2020
		EP 3710024 A1	23-09-2020
		KR 20200090189 A	28-07-2020
		TW 201922270 A	16-06-2019
		US 2019231829 A1	01-08-2019
		WO 2019099682 A1	23-05-2019
WO 2019010255 A1	10-01-2019	AR 112328 A1	16-10-2019
		AU 2018298087 A1	23-01-2020
		BR 112019028301 A2	14-07-2020
		CA 3068757 A1	10-01-2019
		CN 111356464 A	30-06-2020
		EP 3648780 A1	13-05-2020
		JP 2020526581 A	31-08-2020
		KR 20200024911 A	09-03-2020
		TW 201906620 A	16-02-2019
		US 2019192585 A1	27-06-2019
		US 2019224253 A1	25-07-2019
		WO 2019010255 A1	10-01-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 9/28 (2006.01)		A61K	9/28	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
A61P 3/00 (2006.01)		A61P	3/00	
A61K 9/14 (2006.01)		A61K	9/14	
A61K 9/48 (2006.01)		A61K	9/48	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	37/02	
A61P 37/06 (2006.01)		A61P	37/06	
A61K 9/19 (2006.01)		A61K	9/19	
C12N 1/20 (2006.01)		C12N	1/20	E ZNA
C12N 15/09 (2006.01)		C12N	15/09	Z

(32)優先日 令和2年2月21日(2020.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/860,049
(32)優先日 令和1年6月11日(2019.6.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(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,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者 ボーズ，バウンダウナ
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者 カールトン，ソフィア エム．アール．
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者 コーマック，テイラー エー．
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者 デイヴィット，クリストファー ジェイ．エイチ．
アメリカ合衆国 ０２１３０ マサチューセッツ州，ジャマイカ プレーン，ユニット ビー，ダンフォース ストリート ３
(72)発明者 フランシスコ－アンダーソン，ルイーズ
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者 グッドマン，ブライアン
アメリカ合衆国 ０２１３０ マサチューセッツ州，ジャマイカ プレーン，マクブライド ストリートナンバー１ １６
(72)発明者 イタノ，アンドレア
アメリカ合衆国 ０２１３９ マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル ドライブ ６２０，エヴェロ バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド

(72)発明者　オカン，ニハル
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　６２０，エヴェロ　バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者　ポニクテラ，ホーリー
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　６２０，エヴェロ　バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者　トロイ，エリン　ビー．
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　６２０，エヴェロ　バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者　ロマノ－チャーナック，ファビアン　ビー．
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　６２０，エヴェロ　バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド
(72)発明者　シゾヴァ，マリア
アメリカ合衆国　０２１３９　マサチューセッツ州，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　６２０，エヴェロ　バイオサイエンシズ，インコーポレーテッド

Ｆターム（参考）　4B065　AA01X BD08 BD11 BD13 BD14 BD15 BD44 BD46 BD50 CA44
4C076　AA22 AA29 AA36 AA45 AA53 AA94 BB01 BB05 BB11 BB13
BB21 CC04 CC07 CC21 CC27 DD26Z DD67 FF04 FF25 FF32 FF61
GG16
4C087　AA01 AA02 AA03 BC31 BC55 MA02 MA05 MA35 MA36 MA37
MA43 MA44 MA52 MA65 MA66 NA05 NA11 NA12 NA14 ZB07 ZB08
ZB11 ZB26 ZC21