

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-523341

(P2020-523341A)

(43) 公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/741 (2015.01)	A 6 1 K 35/741	4 B 0 1 8
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 B 0 6 5
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	4 C 0 8 5
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	4 C 0 8 7
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-568210 (P2019-568210)	(71) 出願人	514079985
(86) (22) 出願日	平成30年6月14日 (2018.6.14)		フォーディー ファーマ リサーチ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月26日 (2019.12.26)		4 D P H A R M A R E S E A R C H L I M I T E D
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/065808		イギリス国 エイビー25 2セットエス
(87) 国際公開番号	W02018/229188		アバディーン コーンヒルロード ライフサイエンス イノベーションビルディング
(87) 国際公開日	平成30年12月20日 (2018.12.20)	(74) 代理人	100107984
(31) 優先権主張番号	1709466.5		弁理士 廣田 雅紀
(32) 優先日	平成29年6月14日 (2017.6.14)	(74) 代理人	100102255
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 小澤 誠次
(31) 優先権主張番号	1709533.2	(74) 代理人	100096482
(32) 優先日	平成29年6月15日 (2017.6.15)		弁理士 東海 裕作
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細菌株を含む組成物

(57) 【要約】

本発明は、神経変性障害を治療し、予防する細菌株を含む組成物を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性障害の治療または予防方法に使用するための、*Roseburia*属の細菌株を含む組成物。

【請求項 2】

組成物が、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、ステイール・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；多発性硬化症；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；HIV関連認知障害；及び大脳皮質基底核変性症；からなる群から選択される疾患または状態の治療もしくは予防方法に使用するためのものである、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するためのものである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

組成物が、早期発症型の神経変性疾患の治療または予防方法に使用するためのものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

組成物が、ニューロン死の低減またはニューロンの保護に使用するためのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 6】

組成物が、神経変性障害の発症または進行の予防または遅延方法に使用するためのものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

組成物が、神経変性障害の治療または予防において、IL - 6 レベル及び/またはNF B レベルの低減方法に使用するためのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

脳損傷の治療方法に使用されるための、*Roseburia*属の細菌株を含む組成物。

30

【請求項 9】

脳損傷が、脳卒中、例えば、脳虚血、限局性脳虚血、虚血性脳卒中または出血性脳卒中である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

細菌株が、*Roseburia hominis*である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

細菌株が、*Roseburia hominis*の細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 12】

細菌株が、配列番号 1、2 または 3 に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

細菌株が、配列番号 3 に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有し、または前記細菌株が、配列番号 3 によって表される16S rRNA配列を有する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

50

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、*Roseburia hominis*種の細菌株を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項15】

細菌株が、*Roseburia intestinalis*種である、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

細菌株が、*Roseburia intestinalis*の細菌株の16s rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16s rRNA配列を有する、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

細菌株が、配列番号5に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16s rRNA配列を有する、請求項15または16に記載の組成物。

【請求項18】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、*Roseburia intestinalis*種の細菌株を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】

細菌株が、*Roseburia faecis*種である、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項20】

細菌株が、*Roseburia faecis*の細菌株の16s rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16s rRNA配列を有する、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

細菌株が、配列番号6に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16s rRNA配列を有する、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項22】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、*Roseburia faecis*種の細菌株を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項23】

組成物が、経口投与用である、請求項1～22のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項24】

組成物が、1または2以上の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、請求項1～23のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項25】

細菌株が、凍結乾燥されている、請求項1～24のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項26】

請求項1～9、14、18、及び22のいずれか1項の使用のための、請求項1～25のいずれか1項に記載の組成物を含む食品。

【請求項27】

請求項1～9、14、18、及び22のいずれか1項の使用のための、請求項1～25のいずれか1項に記載の組成物を含むワクチン。

【請求項28】

*Roseburia*属の細菌株を含む組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性障害の治療または予防方法。

【請求項29】

神経変性障害の治療または予防に使用するための、受託番号NCIMB 42383として寄託された*Roseburia hominis*株またはその派生物の細胞。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

細胞が、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義される方法に使用するのためのものである、請求項 19 に記載の細胞。

【請求項 31】

神経変性障害が、パーキンソン病である、請求項 19 に記載の細胞。

【請求項 32】

神経変性障害の治療または予防に使用するのための、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された *Roseburia intestinalis* 株またはその派生物の細胞。

【請求項 33】

細胞が、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義される方法に使用するのための、請求項 32 に記載の細胞。

【請求項 34】

神経変性障害が、パーキンソン病である、請求項 32 に記載の細胞。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物の消化管から単離された細菌株を含む組成物、及び疾患の治療におけるそのような組成物の使用の分野にある。

【背景技術】

【0002】

ヒト腸管は、子宮内で無菌と考えられているが、出生後直ぐに非常に多様な母体及び環境微生物に曝される。その後、微生物の定着及び連鎖の動的期間があるが、この定着及び連鎖は、分娩様式、環境、食事、及び宿主の遺伝子型などの因子により影響を受け、それらの因子は全て、特に幼少期において、腸内微生物叢の組成に影響を与える。その後、微生物叢は安定し、成体様になる [1]。ヒト腸内微生物叢は、500 ~ 1000 を超える様々な系統型を含んでおり、この系統型は本質的に 2 つの主要な細菌分類、*Bacteroidetes* 門及び *Firmicutes* 門に属する [2]。細菌のヒト腸への定着から生じる共生関係が成功することにより、多種多様な代謝的、構造的、保護的、及び他の有益な機能がもたらされる。定着された腸の増強された代謝活性により、本来なら難消化性の食营养成分が、副産物の放出と共に確実に分解され、重要な栄養源が宿主に与えられる。同様に、腸内微生物叢が免疫学的に重要であることも十分に認識されており、例えば、共生細菌株の導入後に機能的に再構成される免疫系に障害がある無菌動物において示されている [3 ~ 5]。

【0003】

微生物叢組成物の劇的な変化が、炎症性腸疾患 (IBD) などの胃腸障害において記録されてきた。例えば、*Clostridium* クラスター X IV a 細菌のレベルは、IBD 患者において低減しているが、*E. coli* の数は増加しており、腸内の共生生物と病原性共生生物とのバランスがシフトしていることが示唆される [6 ~ 9]。

【0004】

ある特定の細菌株が動物の腸に与え得る潜在的な肯定的効果の認識において、様々な株が、様々な疾患の治療での使用のために提案されている (例えば、[10 ~ 13] を参照されたい)。さらに、ある特定の株、例えば、ほとんどの *Lactobacillus* 及び *Bifidobacterium* 株は、腸管と直接関連しない様々な炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療に使用することが提案されている ([14] 及び [15] の総説を参照されたい)。 *Roseburia hominis* が免疫系を調節する能力は、[16] で提案されている。しかしながら、異なる疾患と異なる細菌株との間の関係、特定の細菌株が腸及び全身レベル並びに何らかの特定の種類の疾患へ与える正確な効果は、特に、神経変性障害において、十分に特徴付けられていない。

10

20

30

40

50

【0005】

近年、ヒト脳の疾患において病態生理学的な役割を果たし得る腸内微生物叢の変更に關する関心が、当該技術分野において増加している[17]。前臨床及び臨床エビデンスは、脳の発達と微生物叢との間の関連を強く示唆している[18]。複数の神経分泌及び内分泌シグナル伝達系を伴う、脳と腸内微生物叢との間の双方向通信を実証する前臨床文献が相次いでいる。実際、微生物叢における*Clostridium*種のレベルの増加は、脳障害に関連しており[19]、*Bacteroidetes*門と*Firmicutes*門の不均衡は、脳の発達障害にも関与していた[20]。*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Sutterella*、*Prevotella*及び*Ruminococcus*属のもの、及び*Alcaligenaceae*ファミリーのものを含む、腸内共生生物のレベルの変化が、免疫介在性中枢神経系(CNS)障害に關与するという提案は、患者と健康な対象との間の微生物の変更の欠如を示唆する研究によって疑問視されている[10]。*Roseburia hominis*は、喘息、関節リウマチ及び多発性硬化症を含む、様々な障害の治療に提案されている[21]。

10

【0006】

喘息及び関節リウマチのように、多発性硬化症は、免疫系によって主に媒介される。免疫系は、中枢神経系における有髄軸索を攻撃し、プラークまたは病変と呼ばれるミエリンを破壊する。脱髄は、特に、視神経、脊髄下脊髄、脳幹、小脳、及び傍皮質及び脳室周囲白質領域で発生する。

20

【0007】

したがって、多発性硬化症は、他の神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病または認知症とは異なる病理学を有する。例えば、多発性硬化症は、20代または30代の患者で一般的に診断される一方、多くの他の神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病及び認知症は、65歳以上の患者で主に診断される。

【0008】

パーキンソン病は、多くの神経変性疾患のように、誤って折り畳まれたタンパク質の蓄積によって主に媒介される。パーキンソン病は、ニューロン体の細胞質内のレビー小体中に不溶性繊維として凝集する、 α -シヌクレインの蓄積を伴うシヌクレイン病理学である。 α -シヌクレインの蓄積は、毒性であり、ミトコンドリア、リソソーム、及び小胞体の機能を損傷し、微小管輸送を干渉する。

30

【0009】

イブプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、様々な神経学的疾患の治療におけるそれらの有効性について試験されているが、パーキンソン病のような神経変性疾患に対するNSAIDの臨床的影響は、不明なままである。いくつかの研究は、慢性的なNSAID使用が、パーキンソン病に対して保護的であることを示した一方、他の研究は、有意な関係の存在を確認できなかった。最近のメタ分析は、非アスピリンNSAID、特に、イブプロフェンの使用が、PDのリスクを15%まで低下させた一方、アスピリンの使用が、いずれの効果を示さなかったことを示唆した[22]。

【0010】

これは、微生物叢とヒト脳疾患との関連の実用的な効果が、現在のところ、十分に特徴付けられていないことを示唆する。したがって、神経変性障害に対する微生物叢の変更の治療的効果を同定するためのより直接的な分析的研究が必要とされている。

40

【0011】

神経変性障害を治療する新しい方法が、当該技術分野において必要とされている。さらに、腸内細菌を使用した新しい治療を開発できるような腸内細菌の潜在的効果の特徴付けることが必要とされている。

【発明の概要】

【0012】

本発明者らは、神経変性障害を治療して予防する新しい治療法を開発した。本発明者らは、*Roseburia*属由来の細菌株が、神経変性疾患の治療に有効であり得ることを

50

確認した。実施例に記載されるように、*Roseburia hominis*を含む組成物の投与は、活性酸素種に対して防御し、炎症を予防することで、神経保護物質として作用することができる。また、本発明者らは、*Roseburia hominis*による治療が、LPS及び変異体 - シヌクレインA53Tによって、炎症性分子、例えば、NF B及びIL - 6の活性化を低下させることができることを確認した。本発明者らは、*Roseburia hominis*による治療が、ヒストン脱アセチル化活性及び脂質過酸化をインビトロで減少させることができ、細胞死及びアポトーシスの減少に役立つことができることを確認した。また、本発明者らは、*Roseburia hominis*が、インドールを産生することができる、炎症及び酸化ストレスを軽減することができることを確認した。また、本発明者らは、*Roseburia hominis*による治療が、キヌレニンレベルを増加させることができることを実証した。

10

【0013】

第1の実施形態では、本発明は、神経変性障害の治療または予防方法に使用される、*Roseburia*属の細菌株を含む、組成物を提供する。

【0014】

特定の実施形態では、本発明は、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；多発性硬化症；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；HIV関連認知障害、及び大脳皮質基底核変性症からなる群から選択される疾患または状態の治療または予防方法に使用される、*Roseburia*属の細菌株を含む、組成物を提供する。

20

【0015】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病、例えば、環境性、家族性の、または全身の炎症状態に関連するパーキンソン病の治療または予防方法に使用される、*Roseburia*属の細菌株を含む、組成物を提供する。本発明者らは、*Roseburia*株による治療が、環境性及び家族性パーキンソンのインビトロモデルにおいて、LPS及び変異体 - シヌクレインA53Tによって炎症性分子、例えば、NF B及びIL - 6の活性化を低下させることができることを確認した。好ましい実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療に使用される、*Roseburia hominis*種の細菌株を含む、組成物を提供する。*Roseburia hominis*を用いる組成物は、パーキンソン病の治療に特に有効であり得る。

30

【0016】

本発明の好ましい実施形態では、組成物中の細菌株は、*Roseburia hominis*である。近縁株、例えば、*Roseburia massiliensis*の細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する細菌株を使用してもよい。細菌株は、配列番号1、2または3に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有するのが好ましい。配列同一性は、配列番号3に対してであるのが好ましい。本発明において使用される細菌株は、配列番号3によって表される16S rRNA配列を有するのが好ましい。

40

【0017】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、経口投与用である。本発明の株の経口投与は、神経変性障害に有効であり得る。また、経口投与は、患者及び医療専門家に対して便利であり、腸管に送達及び/または部分または全体的に定着することができる。

【0018】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、1または2以上の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む。

50

【0019】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、凍結乾燥されている細菌株を含む。凍結乾燥は、細菌を送達することができる安定した組成物を調製するために有効かつ便利な技術である。

【0020】

ある特定の実施形態では、本発明は、上述のような組成物のいずれかを含む食品を提供する。

【0021】

ある特定の実施形態では、本発明は、上述のような組成物を含むワクチン組成物を提供する。

10

【0022】

加えて、本発明は、Roseburia属の細菌株を含む組成物を投与することを含む、神経変性障害の治療または予防方法を提供する。

【0023】

本発明のある特定の実施形態では、組成物は、脳損傷の治療に使用される。本発明の組成物の神経保護活性、及びヒストン脱アセチル化酵素活性(HDAC)のレベルを低下させる能力により、脳損傷の治療に有用にさせ得る。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、脳卒中の治療、例えば、脳卒中がもたらす脳損傷の治療に使用される。

【0024】

上記発明の開発において、本発明者らは、治療に特に有用な細菌株を同定し、特徴付けた。本発明のRoseburia intestinalis株は、がんの治療に有効であることを示す。また、本発明は、かかる細胞、またはかかる細胞の生物学的に純粋な培養物を含む組成物を提供する。また、本発明は、特に、がんの治療に使用される、受託番号NCIMB 43043として寄託されたRoseburia intestinalis株またはその派生物(derivative)の細胞を提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】IL-6分泌の下方制御

【図2】シヌクレイン誘発NF- κ Bプロモーター活性化の阻害

【図3】LPS誘発NF- κ Bプロモーター活性化の阻害

30

【図4】抗酸化能力の変化

【図5】総抗酸化能力(脂質酸化)の変化

【図6】ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)活性の変化

【図7】インドール産生レベル

【図8】キヌレニン産生レベル

【図9】MRX001によるIL-6分泌の下方制御

【図10】株AによるIL-6分泌の下方制御

【図11】株Aによる、A)シヌクレイン誘発NF- κ Bプロモーター活性化の阻害及びB)LPS誘発NF- κ Bプロモーター活性化の阻害

40

【図12】株BによるIL-6分泌の下方制御

【図13】株Bによる、A)シヌクレイン誘発NF- κ Bプロモーター活性化の阻害及びB)LPS誘発NF- κ Bプロモーター活性化の阻害

【発明を実施するための形態】

【0026】

細菌株

本発明の組成物は、Roseburia属の細菌株を含む。実施例は、この属の細菌が、神経変性障害の治療または予防に有用であることを示している。好ましい細菌株は、Roseburia hominis、Roseburia faecis及びRoseburia intestinalis種のものである。

【0027】

50

本発明において使用される *Roseburia* 種の例としては、*Roseburia hominis*、*Roseburia cecicola*、*Roseburia faecis*、*Roseburia intestinalis*、及び *Roseburia inulinivorans* が挙げられる。*Roseburia* 細菌は、絶対嫌気性で、哺乳動物の腸に固有の僅かに湾曲した棒状の細胞である。それらは、*Firmicutes* phylum内の系統発生クラスター XIVAのものである。細菌は、酪酸産生であり、凹面に沿って、かつ、一端のクラスターに存在する多数の鞭毛を通じて積極的に運動する [23]。*Roseburia hominis* 及び *Roseburia intestinalis* は、最近記載されている例である。

【0028】

Roseburia hominis の一例は、受託番号 NCIMB 14029^T *Roseburia hominis* A2 183^T (DSM = 16839^T) 下で、Rowett Research Institute によって、2004年10月21日に、National Collections of Industrial, Food and Marine Bacteria (NCIMB) (NCIMB Ltd, Ferguson Building, Craibstone Estate, Buckburn, Aberdeen, UK, AB21 9YA) でのブダペスト条約の条項下で寄託された株である。他の例示の *Roseburia hominis* 株は、[24] に記載されている。*Roseburia hominis* の株の 16S rRNA 遺伝子配列に対する GenBank/EMBL/DDBJ 受託番号は、AY804148 及び AJ270482 (配列番号1及び配列番号2と本明細書で開示される) である。

【0029】

Roseburia intestinalis の一例は、受託番号 NCIMB 13810として寄託された株、*Roseburia intestinalis* L1-82^T (DSM = 14610^T) である。別の例は、[24] に記載されるような、*Roseburia intestinalis* 株である。参照文献 [24] は、例示の *Roseburia faecis* 及び *Roseburia inulinivorans* 株も記載している。

【0030】

受託番号 NCIMB 42383として寄託された *Roseburia hominis* 細菌は、実施例で試験し、株 433とも本明細書で呼ばれる。試験した 433株に対する 16S rRNA 配列は、配列番号3で提供される。株 433は、「*Roseburia hominis* 433」として、2015年3月12日に GT Biologics Ltd. (Life Sciences Innovation Building, Cornhill Road, Aberdeen, AB25 2ZS, Scotland) によって、国際寄託当局 NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB21 9YA, Scotland) に寄託され、受託番号 NCIMB 42383が割り当てられた。GT Biologics Ltd. は、その後、4D Pharma Research Limitedへとその名称を変えた。

【0031】

WO2016/203221は、マウスへの株 433の投与を記載し、腸(例えば、喘息及び関節炎)の外側の疾患プロセスに影響を及ぼし得ることを示す。株 433は、本明細書に記載されている神経変性障害の治療において、腸の外側の疾患プロセスにも影響を及ぼす。

【0032】

株 433のゲノム配列は、配列番号4で提供される。この配列は、PacBio RS IIプラットフォームを用いて生成した。

【0033】

受託番号 NCIMB 43043として寄託された *Roseburia intestinalis* 細菌は、実施例で試験し、株 Aとも本明細書で呼ばれる。試験した株 Aに対

10

20

30

40

50

する16S rRNA配列は、配列番号5で提供される。株Aは、「Roseburia intestinalis」として、2018年3月3日に4D Pharma Research Limited (Life Sciences Innovation Building, Cornhill Road, Aberdeen, AB25 2ZS, Scotland)によって、国際寄託当局NCIMB, Ltd. (Ferguson Building, Aberdeen, AB21 9YA, Scotland)に寄託され、受託番号NCIMB 43043が割り当てられた。

【0034】

実施例は、試験し、株Bと呼ばれるRoseburia faecis細菌についても記載する。試験した株Bに対する16S rRNA配列は、配列番号6で提供される。

10

【0035】

ある特定の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、Roseburia hominisである。ある特定の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、Roseburia intestinalisである。ある特定の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、Roseburia faecisである。

【0036】

実施例で試験した株に近縁する細菌株はまた、IL-17またはTh17経路によって媒介される神経変性疾患及び状態の治療または予防に有効であると期待される。ある特定の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、Roseburia hominisの細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する。本発明において使用される細菌株は、配列番号1、2、または3に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有するのが好ましい。配列同一性は、配列番号3に対してであるのが好ましい。本発明において使用される細菌株は、配列番号3によって表される16S rRNA配列を有するのが好ましい。

20

【0037】

他の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、Roseburia intestinalisの細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する。本発明において使用される細菌株は、配列番号5に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有するのが好ましい。本発明において使用される細菌株は、配列番号5によって表される16S rRNA配列を有するのが好ましい。

30

【0038】

他の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、Roseburia faecisの細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する。本発明において使用される細菌株は、配列番号6に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有するのが好ましい。本発明において使用される細菌株は、配列番号6によって表される16S rRNA配列を有するのが好ましい。

40

【0039】

受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌のバイオタイプである細菌株はまた、神経変性障害の治療または予防に有効であると期待される。バイオタイプは、同じかまたは非常に類似の生理学的及び生化学的特性を有する近縁株である。

【0040】

受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌のバイオタイプであり、かつ、本発明での使用に適している株は、受託番号42383またはNCIM

50

B 43043として寄託された細菌に対する他のヌクレオチド配列をシーケンシングすることで同定され得る。例えば、実質的に全ゲノムは、配列決定され得、及び本発明において使用されるバイオタイプ株は、その全ゲノムの少なくとも80%にわたって(例えば、少なくとも85%、90%、95%または99%にわたって、またはその全ゲノムにわたって)少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%の配列同一性を有し得る。バイオタイプ株の同定に使用される他の適切な配列は、hsp60または反復配列、例えば、BOX、ERIC、(GTG)₅、またはREPを含んでよい[25]。バイオタイプ株は、受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌の対応する配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%の配列同一性を有する配列を有し得る。

10

【0041】

ある特定の実施形態では、本発明において使用される細菌株は、配列番号4に対する配列同一性を持つゲノムを有する。好ましい実施形態では、本発明において使用される細菌株は、配列番号4の少なくとも60%(例えば、少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%または100%)にわたって、少なくとも90%の配列同一性(例えば、少なくとも92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性)を持つゲノムを有する。例えば、本発明において使用される細菌株は、配列番号4の70%にわたって、配列番号4に対して少なくとも90%の配列同一性、または配列番号4の80%にわたって、配列番号4に対して少なくとも90%の配列同一性、または配列番号4の90%にわたって、配列番号4に対して少なくとも90%の配列同一性、または配列番号4の100%にわたって、配列番号4に対して少なくとも90%の配列同一性、または配列番号4の70%にわたって、配列番号4に対して少なくとも95%の配列同一性、または配列番号4の80%にわたって、配列番号4に対して少なくとも95%の配列同一性、または配列番号4の90%にわたって、配列番号4に対して少なくとも95%の配列同一性、または配列番号4の100%にわたって、配列番号4に対して少なくとも95%の配列同一性、または配列番号4の70%にわたって、配列番号4に対して少なくとも98%の配列同一性、または配列番号4の80%にわたって、配列番号4に対して少なくとも98%の配列同一性、または配列番号4の90%にわたって、配列番号4に対して少なくとも98%の配列同一性、または配列番号4の100%にわたって、配列番号4に対して少なくとも98%の配列同一性を持つゲノムを有し得る。

20

30

【0042】

あるいは、受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌のバイオタイプであり、本発明での使用に適している株は、受託番号NCIMB 42383またはNCIMB 43043の寄託及び制限断片分析及び/またはPCR分析を用いて、例えば、蛍光増幅断片長多型(FALP)及び反復DNAエレメント(rep)-PCRフィンガープリンティング、またはタンパク質プロファイリング、または部分的16Sまたは23S rDNAシーケンシングを用いて同定され得る。好ましい実施形態では、かかる技術を使用して、他のRoseburia hominis、Roseburia faecis及びRoseburia intestinalis株を同定してもよい。

40

【0043】

ある特定の実施形態では、受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌のバイオタイプであり、本発明での使用に適している株は、増幅リボソームDNA制限分析(ARDRA)によって分析した場合、例えば、Sau3AI制限酵素を使用した場合、受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌と同じパターンを提供する株である(例示の方法及びガイドンスについて、例えば、[26]を参照されたい)。あるいは、バイオタイプ株は、受託番号42383またはNCIMB 43043として寄託された細菌と同じ炭水化物発酵パターンを有する株として同定される。

50

【0044】

本発明の組成物及び方法に有用である他の *Roseburia* 株、例えば、受託番号 42383 または NCIMB 43043 として寄託された細菌のバイオタイプは、任意の適切な方法または戦略、例えば、実施例に記載のアッセイを用いて同定され得る。例えば、本発明において使用される株は、神経芽腫細胞で培養した後、サイトカインレベル、及び神経保護または神経増殖レベルを評価することで同定され得る。特に、受託番号 42383 または NCIMB 43043 として寄託された細菌に対して同様の増殖パターン、代謝型及び/または表面抗原を有する細菌株は、本発明で有用であり得る。有用な株は、NCIMB 42383 または NCIMB 43043 株と同等の免疫調節活性を有する。特に、バイオタイプ株は、実施例に示す効果に対して、神経変性疾患モデルに対する同等の効果、サイトカインレベルに対する同等の効果を引き出し、実施例に記載される培養及び投与プロトコルを用いて同定され得る。

10

【0045】

特に好ましい本発明の株は、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された *Roseburia hominis* 株である。これは、実施例で試験した例示の 433 株であり、疾患の治療に有効であることを示す。従って、本発明は、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された *Roseburia hominis* 株またはその派生物の細胞、例えば、単離細胞を提供する。また、本発明は、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された *Roseburia hominis* 株またはその派生物の細胞を含む組成物を提供する。また、本発明は、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された *Roseburia hominis* 株の生物学的に純粋な培養物を提供する。また、本発明は、特に、本明細書に記載されている疾患の治療に使用される、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された *Roseburia hominis* 株またはその派生物の細胞を提供する。

20

【0046】

特に好ましい本発明の株は、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された *Roseburia intestinalis* 株である。これは、実施例で試験した例示の株 A であり、疾患の治療に有効であることを示す。従って、本発明は、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された *Roseburia intestinalis* 株またはその派生物の細胞、例えば、単離細胞を提供する。また、本発明は、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された *Roseburia intestinalis* 株またはその派生物の細胞を含む組成物を提供する。また、本発明は、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された *Roseburia intestinalis* 株の生物学的に純粋な培養物を提供する。また、本発明は、特に、本明細書に記載されている疾患の治療に使用される、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された *Roseburia intestinalis* 株またはその派生物の細胞を提供する。

30

【0047】

受託番号 NCIMB 42383 または NCIMB 43043 として寄託された株の派生物は、娘株（後代）、またはオリジナル株から培養（サブクローン）された株であり得る。本発明の株の派生物は、生物活性を除去することなく、例えば、遺伝子レベルで修飾してもよい。特に、本発明の株の派生物は、治療的に活性である。派生株は、元の NCIMB 42383 または NCIMB 43043 株と同等の免疫調節活性を有する。特に、派生株は、実施例に示す効果に対して、神経変性疾患モデルに対する同等の効果、サイトカインレベルに対する同等の効果を引き出し、実施例に記載される培養及び投与プロトコルを用いて同定され得る。NCIMB 42383 または NCIMB 43043 株の派生物は、概して、NCIMB 42383 または NCIMB 43043 株のバイオタイプである。

40

【0048】

受託番号 NCIMB 42383 として寄託された *Roseburia hominis* 株の細胞への言及は、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された株と同じ安全

50

性及び治療効果特性を有する任意の細胞を包含し、かかる細胞は、本発明に包含される。

【0049】

受託番号NCIMB 43043として寄託された*Roseburia intestinalis*株の細胞への言及は、受託番号NCIMB 43043として寄託された株と同じ安全性及び治療効果特性を有する任意の細胞を包含し、かかる細胞は、本発明に包含される。

【0050】

好ましい実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、生きており、腸に部分的または全体的に定着することができる。

【0051】

本発明は、受託番号NCIMB 42761として寄託された*Enterococcus gallinarum*株またはその派生物の細胞、例えば、単離細胞をさらに提供する。また、本発明は、受託番号NCIMB 42761として寄託された*Roseburia intestinalis*株またはその派生物の細胞を含む組成物を提供する。また、本発明は、受託番号NCIMB 43043として寄託された*Roseburia intestinalis*株の生物学的に純粋な培養物を提供する。また、本発明は、特に、本明細書に記載されている疾患の治療に使用される、受託番号NCIMB 43043として寄託された*Roseburia intestinalis*株またはその派生物の細胞を提供する。受託番号NCIMB 43043として寄託された株の派生物は、娘株（後代）、またはオリジナル株から培養（サブクローン）された株であり得る。

【0052】

本発明の株の派生物は、生物活性を除去することなく、例えば、遺伝子レベルで修飾してもよい。特に、本発明の株の派生物は、治療的に活性である。派生株は、元のNCIMB 42761株株と同等の免疫調節活性を有する。特に、派生株は、実施例に示す効果に対して、神経変性疾患モデルに対する同等の効果、サイトカインレベルに対する同等の効果を引き出し、実施例に記載される培養及び投与プロトコルを用いて同定され得る。NCIMB 43043株の派生物は、概して、NCIMB 43043株のバイオタイプである。

【0053】

受託番号NCIMB 43043として寄託された*Roseburia intestinalis*株の細胞への言及は、受託番号NCIMB 43043として寄託された株と同じ安全性及び治療効果特性を有する任意の細胞を包含し、かかる細胞は、本発明に包含される。従って、いくつかの実施形態では、受託番号NCIMB 43043として寄託された*Roseburia intestinalis*株の細胞への言及は、NCIMB 43043として寄託された株Aのみを指し、NCIMB 43043として寄託されなかった細菌株を指さない。

【0054】

好ましい実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、生きており、腸に部分的または全体的に定着することができる。

【0055】

治療用途

実施例に示すように、本発明の細菌組成物は、神経変性障害の治療に有効である。特に、本発明の組成物による治療は、神経増殖を増加させ、ドーパミン作動性ニューロンを破壊する作用物質に対する神経保護物質として作用する。従って、本発明の組成物は、ニューロン死の結果である神経変性障害の治療または予防に有用であり得る。

【0056】

本発明の組成物は、サイトカイン産生、例えば、IL-1、IL-1、IL-18、TNF及びIL-6を活性化させる、NF- κ Bプロモーターの活性化を減少させることができる。細胞を変異体-シヌクレインで治療することは、家族性パーキンソンに対するモデルである。アデニンからトレオニンへの53位での点突然変異は、-シヌクレ

10

20

30

40

50

インミスフォールディングをもたらす。その後、誤って折り畳まれた α -シヌクレインは、不溶性繊維に凝集して、レビー小体を形成する。従って、本発明の組成物は、神経炎症、タンパク質ミスフォールディング及び/または環境暴露の結果である神経変性障害の治療または予防に有用であり得る。本発明の組成物は、家族性パーキンソンの治療に使用することができる。NF- κ Bプロモーターの活性化は、TLR4リガンドを介して媒介される。TLR4は、マウスモデルMPTPにおいて細胞死を媒介することが知られ、パーキンソン病を模擬する。本発明の組成物を使用して、TLR4シグナル伝達がNF- κ Bプロモーターを活性化する能力を阻害することができる。PDに対して特に関連のあるもので、TLR2及びTLR4の両方は、PD患者の脳で上方制御されることが分かった[27]。さらに、 α -synは、TLR2のリガンドとして記載されており[28]、HEK-293T TLR4細胞を用いて、 α -synがTLR4のリガンドでもあることを実証した。

10

【0057】

本発明の組成物は、リポ多糖(LPS)によって誘発することができる、炎症性サイトカイン、例えば、IL-6の分泌を減少させる。LPSによる細胞の処理は、環境因子に起因するパーキンソン病を模擬する。本発明の組成物を使用して、IL-6分泌を減少させることができる。本発明の組成物は、環境性パーキンソン病の治療に使用することができる。

【0058】

本発明の組成物によって治療される神経変性疾患の例としては、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、ステール・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；多発性硬化症；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；HIV関連認知障害及び大脳皮質基底核変性症が挙げられる。本発明の組成物によって治療されるさらなる神経変性疾患は、進行性炎症性ニューロパチーである。

20

【0059】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、高齢患者で発症する神経変性障害の治療に有効であり得る。実施例は、本発明の組成物が、65歳以上の患者で圧倒的に診断されるパーキンソン病を治療することができることを示す。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、65歳以上の患者を治療するものである。他のある特定の実施形態では、患者は、40~65歳である。他の実施形態では、患者は、40歳を超える。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、老齢に関連する疾患、例えば、50歳後に診断された疾患の治療に使用される。

30

【0060】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、タンパク質、特に、誤って折り畳まれたタンパク質の蓄積によって媒介または特徴付けられる神経変性障害の治療に使用される。

【0061】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、灰白質のニューロン損失に関連する神経変性障害の治療に使用される。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、白質病変に関連しない神経変性障害を治療するものである。

40

【0062】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、永続的症状に関連する神経変性障害の治療に使用される。

【0063】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、自己免疫障害でない神経変性障害の治療に使用される。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、多発性硬化症でない神経変性障害の治療に使用される。

【0064】

50

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、特に、神経変性障害の治療において、ニューロン死の低減に使用される。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、特に、神経変性障害の治療において、ニューロンの保護に使用される。

【0065】

本発明の組成物の神経保護特性は、実施例に示すように、組成物が、神経変性障害の発症または進行の予防または遅延に特に有効であり得ることを意味する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害の発症または進行の遅延に使用される。

【0066】

微生物叢 - 腸 - 脳軸の調節

腸と脳間の通信（微生物叢 - 腸 - 脳軸）は、双方向神経液性通信システムを介して生じる。腸に住む微生物叢が、脳の発達を調節し、微生物叢 - 腸 - 脳軸を介して行動表現型を産生できることが最近のエビデンスにより示されている。実際、多くの論評が、中枢神経系機能性の維持における微生物叢 - 腸 - 脳軸の役割を示唆し、中枢神経系障害及び状態の発症における微生物叢 - 腸 - 脳軸の機能不全を含意する [17]、[20]、[29]

10

【0067】

脳と腸間の双方向通信（すなわち、腸 - 脳軸）は、中枢神経系、神経内分泌及び神経免疫系、例えば、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質（HPA）軸、自律神経系（ANS）の交感神経及び副交感神経アーム、例えば、腸管神経系（ENS）及び迷走神経、及び腸内微生物叢を含む。

20

【0068】

実施例に示すように、本発明の組成物は、微生物叢 - 腸 - 脳軸を調節し、神経変性障害に関連する細胞死を減少させることができる。したがって、本発明の組成物は、神経変性障害、特に、微生物叢 - 腸 - 脳軸の機能不全に関連するこれらの障害及び状態の治療または予防に有用であり得る。

【0069】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；多発性硬化症；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症；例えば、レビー小体；脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；HIV関連認知障害、及び大脳皮質基底核変性症からなる群から選択される疾患または状態の治療または予防に有用であり得る。

30

【0070】

本発明の組成物は、慢性疾患の治療または予防、他の治療法（例えば、レボドパ、ドーパミン作動薬、MAO-B阻害剤、COMT阻害剤、グルタミン酸拮抗薬、及び/または抗コリン薬による治療）に反応しなかった患者における疾患の治療または予防、及び/または微生物叢 - 腸 - 脳軸の機能不全に関連する組織の損傷及び症状の治療または予防に特に有用であり得る。

40

【0071】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、CNSを調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、自律神経系（ANS）を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、腸管神経系（ENS）を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、視床下部、下垂体、副腎皮質（HPA）軸を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、神経内分泌経路を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、神経免疫経路を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、CNS、ANS、ENS、HPA軸及び/または神経内分泌及び神経免疫経路を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、対象の代謝産物及び/または腸透過性のレベルを調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ドーパミン作動性システ

50

ムを調節する。

【 0 0 7 2 】

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、神経系によって調節される。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、神経系におけるシグナル伝達を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、中枢神経系のシグナル伝達を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、感覚ニューロンにおけるシグナル伝達を調節する。他の実施形態では、本発明の組成物は、運動ニューロンにおけるシグナル伝達を調節する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、ANSにおけるシグナル伝達を調節する。いくつかの実施形態では、ANSは、副交感神経系である。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、迷走神経のシグナル伝達を調節する。他の実施形態では、ANSは、交感神経系である。他の実施形態では、本発明の組成物は、腸管神経系におけるシグナル伝達を調節する。ある特定の実施形態では、ANS及びENSニューロンのシグナル伝達は、胃腸管の管腔内容物に直接反応する。他の実施形態では、ANS及びENSニューロンのシグナル伝達は、管腔内細菌によって産生された神経化学物質に間接的に反応する。他の実施形態では、ANS及びENSニューロンのシグナル伝達は、管腔内細菌または腸内分泌細胞によって産生された神経化学物質に反応する。ある特定の好ましい実施形態では、ENSのニューロンは、CNSの機能に影響を及ぼす迷走神経求心性を活性化する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、腸クロム親和性細胞の活性を調節する。

10

【 0 0 7 3 】

神経変性疾患

20

タウオパチーは、ヒト脳内の神経原線維またはグリア原線維のもつれにおけるタウタンパク質の病理学的凝集に関連する神経変性疾患である。アルツハイマー病は、タウ病理学の一例である。シヌクレイノパチー（シヌクレイノパチーとも呼ばれる）は、ニューロン、神経線維またはグリア細胞におけるシヌクレインの凝集の異常蓄積によって特徴付けられた神経変性疾患である。パーキンソン病は、シヌクレイノ病理学の一例である。

【 0 0 7 4 】

これらの2つの病理学の間には、臨床的及び病理学的な重複が存在する。パーキンソン病患者は、認知症を頻繁に有し、アルツハイマー病患者は、パーキンソニズムが現れることが多い[30]。例えば、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルシェフスキー症候群としても知られる）は、タウ病理学を有するが、際立ったパーキンソニズムももたらさず[31]。パーキンソニズムを引き起こすことで知られるLRK2の突然変異は、シヌクレイン、タウのどちらもないか、または両方のタンパク質の蓄積に関連する[32]。

30

【 0 0 7 5 】

レビー小体病（LBD）は、高齢者における認知症の最も一般的な原因のうちの1つである神経変性疾患である。LBDは、タウ病理学とシヌクレイン病理学間の連続体の存在を例示する。LBDは、パーキンソン病、パーキンソン病認知症、及びアルツハイマー病と臨床的及び病理学的な特徴を共有する[30]。

40

【 0 0 7 6 】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、タウオパチー及び/またはシヌクレイノパチーの治療または予防に有用であり得る。特定の実施形態では、本発明の組成物は、タウオパチーの治療または予防に有用であり得る。特定の実施形態では、本発明の組成物は、シヌクレイノパチーの治療または予防に有用であり得る。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、スティール・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；及び認知症；例えば、レビー小体；脳血管性及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される疾患または状態の治療または予防に有用であり得る。

【 0 0 7 7 】

50

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、スティール・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズムの治療または予防に有用であり得る。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群の治療または予防に有用であり得る。さらに好ましい実施形態では、本発明の組成物は、認知症；例えば、レビー小体；脳血管性及び前頭側頭型認知症の治療または予防に有用であり得る。

【0078】

パーキンソン病

パーキンソン病は、神経細胞の異種集団（ドーパミン産生細胞）の変性によって神経病理学的に特徴付けられた一般的な神経変性疾患である。パーキンソン病の臨床診断には、運動緩慢、及び以下の中核症状：安静時振戦；筋硬直及び姿勢反射障害のうちの少なくとも1つを必要とする。疾患の進行中に提示または発症し得る他の兆候及び症状は、自律神経障害（唾液漏、脂漏、便秘、排尿障害、性機能、起立性低血圧、多汗症）、睡眠障害及び嗅覚または温度覚の乱れである。パーキンソン病は、微生物叢-腸-脳軸の機能不全により発症または持続し得る神経変性疾患である。従って、好ましい実施形態では、本発明の組成物は、対象におけるパーキンソン病の治療または予防に使用される。

【0079】

さらに好ましい実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療または予防方法に使用される、*Roseburia*属の細菌株を含む、組成物を提供する。*Roseburia*属の細菌株を含む組成物は、パーキンソン病のモデルにおける運動及び認知機能を改善し得る。*Roseburia*株による治療は、中枢、自律、及び腸管神経系におけるシグナル伝達を調節し得る；HPA軸経路の活性を調節し得る；神経内分泌及び/または神経免疫経路を調節し得る；対象の代謝産物、炎症マーカー、及び/または腸透過性のレベルを調節し得る、これらは全て、パーキンソン病の神経病理学に關与している。好ましい実施形態では、本発明は、パーキンソン病の治療または予防方法に使用される、*Roseburia hominis*種の細菌株を含む組成物を提供する。*Roseburia hominis*を用いる組成物は、パーキンソン病の治療に特に有効であり得る。

【0080】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、対象におけるパーキンソン病の症状のうちの1つ以上を予防、減少、または軽減する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、対象におけるパーキンソン病の1または2以上の中核症状を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、対象における運動緩慢を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、対象における安静時振戦；筋硬直及び/または姿勢反射障害を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、自律神経障害（唾液漏、脂漏、便秘、排尿障害、性機能、起立性低血圧、多汗症）、睡眠障害及び嗅覚または温度覚の乱れから選択される、パーキンソン病の進行に關連する1または2以上の症状を予防、減少、または軽減する。

【0081】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病と共存するうつ症状を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、言語記憶及び/または遂行機能を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、注意、作動記憶、言語流暢性及び/または不安を改善する。

【0082】

他の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病と共存する認知機能不全を予防、減少、または軽減する。

【0083】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病の進行を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、後の運動合併症を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、後の運動症状の変動

10

20

30

40

50

を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ニューロンの欠損を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン型認知症（PDD）の症状を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、遂行機能、注意及び/または作動記憶の障害を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ドーパミン作動性神経伝達を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ドーパミン作動性神経伝達障害を予防、減少、または軽減する。

【0084】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、症状または診断尺度に従って、パーキンソン病の症状を改善する。ある特定の実施形態では、パーキンソン病における運動機能の症状の改善を評価する検査は、統一パーキンソン病評価尺度である。特に、UPDRS I I は、日常生活の活動を考慮し、UPDRS I I I は、運動検査を考慮する。

10

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、症候性または診断検査及び/または尺度に従って、PDDに関連する症状を改善する。ある特定の実施形態では、検査または尺度は、ホプキンス言語学習検査 - 改訂版（HVL T - R）；デリスカプラン実行機能システム（D - KEFS）色単語緩衝試験；ハミルトンうつ病評価尺度（HAM - D 17；うつ病）；ハミルトン不安評価尺度（HAM - A；不安）及び統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS；PD症状の重篤度）から選択される。

20

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、精神及び神経障害を評価するための臨床包括的印象 - 包括的改善（CGI - I）尺度を改善する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病を有する対象の包括的、社会的、及び職業的障害に対して肯定的効果を示す。

【0087】

アルツハイマー病及び認知症

DSM - 5では、用語「認知症」は、用語「重度神経認知障害」及び「軽度神経認知障害」と置き換えられた。神経認知障害は、異種クラスの精神疾患である。最も一般的な神経認知障害は、アルツハイマー病、続いて、脳血管性認知症、またはその2つの混合形態である。他の形態の神経変性障害（例えば、レビー小体病、前頭側頭型認知症、パーキンソン型認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、及びウェルニッケ・コルサコフ症候群）は、認知症に伴う。

30

【0088】

また、アルツハイマー病及び認知症は、ニューロンの欠損によって特徴付けられるため、本発明の組成物の実施例に示す神経保護及び神経増殖効果は、それらが、これらの状態の治療または予防に有用であり得ることを示す。

【0089】

DSM - 5下の認知症に対する症状の基準は、学習及び記憶；言語；遂行機能；複雑性注意；知覚運動及び社会的認知から選択される1または2以上の認知領域におけるパフォーマンスの前のレベルからの著しい認知機能低下のエビデンスである。認知欠損は、日常活動の独立性に干渉しなければならない。加えて、認知欠損は、譫妄の状況の中で排他的には生じず、かつ、別の精神障害（例えば、MDDまたは統合失調症）によって良く説明されない。

40

【0090】

一次症状に加えて、神経変性障害を有する対象は、動揺、攻撃性、うつ病、不安、無気力、精神病及び睡眠覚醒サイクルの乱れを含む行動及び精神症状を示す。

【0091】

神経変性障害は、微生物叢 - 腸 - 脳軸の機能不全により発症または持続し得る。従って、好ましい実施形態では、本発明の組成物は、対象における神経変性障害の治療または予防に使用される。好ましい実施形態では、神経変性障害は、アルツハイマー病である。他

50

の実施形態では、神経変性障害は、脳血管性認知症；混合型アルツハイマー病及び脳血管性認知症；レビー小体病；前頭側頭型認知症；パーキンソン型認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病；ハンチントン病；及びウェルニッケ・コルサコフ症候群から選択される。

【0092】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、対象における神経変性障害の症状のうちの1つ以上を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、対象における認知機能低下の発生を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、学習及び記憶；言語；遂行機能；複雑性注意；知覚運動及び社会的認知から選択される1または2以上の認知領域における神経変性障害を有する対象のパフォーマンスのレベルを改善する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、動揺、攻撃性、うつ病、不安、無気力、精神病及び睡眠覚醒サイクルの乱れから選択される神経変性障害に関連する1または2以上の行動及び精神症状の発生を予防、減少、または軽減する。

10

【0093】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、前臨床段階において疑われる病原性メカニズムに介入することで、症候性疾患を予防、減少、または軽減する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、症状進行の減速または停止による疾患緩和を改善する。いくつかの実施形態では、症状進行の減速または停止は、基になる神経病理学的プロセスを遅延するエビデンスと相関する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、強化認知及び機能改善を含む、神経変性障害の症状を改善する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、認知症（BPSD）の行動及び精神症状を改善する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害を有する対象が日常活動に着手する能力を改善する。

20

【0094】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、アルツハイマー病を有する対象における認知及び機能の両方を改善する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、アルツハイマー病を有する対象における認知エンドポイントを改善する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、アルツハイマー病を有する対象における機能的エンドポイントを改善する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、アルツハイマー病を有する対象における認知及び機能的エンドポイントを改善する。さらに別の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、アルツハイマー病を有する対象における全体臨床反応（グローバルエンドポイント）を改善する。

30

【0095】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、症候性または診断検査に従って、神経変性障害の症状を改善する。ある特定の実施形態では、アルツハイマー病（及び他の神経変性障害）の症状の改善を評価する検査は、客観的認知、日常生活動作、変化の総合評価、健康に関連した生活の質の検査、及び神経変性障害の行動及び精神症状を評価する検査から選択される。

【0096】

ある特定の実施形態では、症状の改善の評価のための客観的認知検査は、アルツハイマー病評価尺度 - 認知副尺度（ADAS-cog）、及び古典的なADAS尺度を使用する。ある特定の実施形態では、認知の症状の改善は、アルツハイマー病で使用される神経生理学的試験用バッテリー（NTB）を用いて評価される。

40

【0097】

いくつかの実施形態では、変化の総合評価検査は、精神及び神経障害を評価するための臨床包括的印象 - 包括的改善（CGI-I）尺度を使用する。いくつかの実施形態では、包括的尺度は、臨床面接による認知症変化印象尺度（CIBIC plus）である。いくつかの実施形態では、包括的尺度は、アルツハイマー病共同研究ユニットによる変化に対する臨床医の包括的印象（ADCS-CGIC）である。

【0098】

ある特定の実施形態では、健康に関連した生活の質の尺度は、アルツハイマー病関連Q

50

OL (ADRQL) 及び QOL - アルツハイマー病 (QOL - AD) である。

【0099】

ある特定の実施形態では、神経変性障害の行動及び精神症状を評価する検査は、アルツハイマー病評価尺度 (BEHAVE - AD) ; 認知症の行動評価尺度 (BRSD) ; 神経精神症状評価表 (NPI) ; 及びコーエン・マンフィールド激越評価表 (CMAI) における行動病理学から選択される。

【0100】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害を治療する別の治療法と併用する場合に、神経変性障害の予防、減少、または軽減に特に有効である。ある特定の実施形態では、かかる治療法には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル (Aricept (登録商標))、ガラントミン (Razadyne (登録商標)) 及びリバスチグミン (Exelon (登録商標))、及びメマンチンが含まれる。

10

【0101】

神経化学的因子、神経ペプチド及び神経伝達物質及び微生物叢 - 腸 - 脳軸

上に概説されたように、微生物叢 - 腸 - 脳軸は、多くの異なる生理系によって調節される。微生物叢 - 腸 - 脳軸は、多くのシグナル伝達分子によって調節される。これらのシグナル伝達分子レベルの変化は、神経変性疾患をもたらす。本発明者らによって行われた実験は、Roseburia 種、特に、Roseburia hominis の投与が、インドール及びキヌレニンのレベルを調節することができることを示唆する。これらの代謝産物の調節異常は、神経変性疾患、例えば、パーキンソン病をもたらす得る。

20

【0102】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、脳内モノアミン及びそれらの代謝産物のレベルを調節する。好ましい実施形態では、代謝産物は、キヌレニンである。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、キヌレニンを調節する。これは、トリプトファン代謝の主要経路であり、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD+) 産生への経路として機能する。キヌレニンは代謝されて、神経活性化化合物、例えば、キヌレン酸 (KYNA) 及び 3 - ヒドロキシ - 1 - キヌレニン (3 - OH - 1 - KYN) になり、さらなるステップで、キノリン酸 (QUIN) になることができる。キヌレニン経路の調節異常は、免疫系の活性化、及び潜在的に神経毒性な化合物の蓄積をもたらす得る。キヌレニン代謝の変化は、パーキンソン病の発症に關与し得る。キヌレニンレベルは、PDを有する患者の前頭皮質、被殻、及び黒質緻密部において減少することが示されている [33]。従って、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、パーキンソン病の治療におけるキヌレニンレベルの増加に使用される。

30

【0103】

本発明のある特定の実施形態では、本発明の組成物は、キヌレニンレベルを増加させることができる。キヌレニンレベルの増加は、ヒトドーパミン作動性神経芽腫細胞株におけるMPP+誘発ニューロン細胞死をインビトロで減衰することが示されている [34]。ある特定の実施形態では、キヌレニン及びキヌレン酸は、GIアリアル炭化水素受容体 (Ahr) 及びGPR35受容体を活性化することができる。Ahr受容体の活性化は、IL-22産生を誘発し、局所炎症を阻害することができる。GPR35の活性化は、イノシトール三リン酸の産生、及びCa²⁺動員を誘発する。

40

【0104】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、インドールのレベルを調節する。好ましい実施形態では、代謝産物は、キヌレニンである。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、トリプトファン代謝の主要経路であるキヌレニンを調節する。

【0105】

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、神経化学的因子、神経ペプチド、及び神経伝達物質のレベルによって調節される。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、神経化学的因子、神経ペプチド、及び神経伝達物質のレベルを調節する。したがって、ある特定の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、CNS生化学を直接変える。

50

【0106】

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、 - アミノ酪酸 (G A B A) のレベルによって調節される。したがって、好ましい実施形態では、本発明の組成物は、G A B A レベルを調節する。G A B A は、ニューロン興奮性を減少させる抑制性神経伝達物質である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、G A B A レベルを増加させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、G A B A レベルを減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、G A B A 作動性神経伝達を変更する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、中枢神経系の異なる領域におけるG A B A 転写レベルを調節する。ある特定の実施形態では、由来G A B A は、血液脳関門を交差し、神経伝達に直接影響を与える。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、海馬、扁桃体及び/または青斑核におけるG A B A の減少をもたらす。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、皮質領域におけるG A B A の増加をもたらす。

10

【0107】

免疫応答

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、免疫応答及び炎症性因子及びマーカーの変更によって調節される。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、免疫応答を調節し得る。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、循環神経免疫シグナル伝達分子の全身レベルを調節する。ある特定の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、炎症性サイトカイン産生及び炎症を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、炎症状態を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、I L - 6 産生及び分泌を減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、N F B プロモーターの活性化を減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、強力な炎症誘発性エンドトキシンリポ多糖 (L P S) によるI L - 6 産生の活性化を調節することができる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、L P S 及び - シヌクレイン変異タンパク質、例えば、A 5 3 T によるN F B プロモーターの活性化を調節することができる。サイトカインの循環レベルの増加は、様々な神経変性障害、例えば、パーキンソン病、認知症及びアルツハイマー病に密接に関連する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害の治療において、I L - 6 レベル及び/またはN F B レベルの低減に使用される。

20

【0108】

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、代謝産物のレベルによって調節される。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、微生物叢代謝産物の全身レベルを調節する。ある特定の好ましい実施形態では、本発明の組成物は、短鎖脂肪酸 (S C F A) のレベルを調節する。ある特定の実施形態では、S C F A のレベルは、増加または減少する。いくつかの実施形態では、S C F A は、酪酸 (B A) (または酪酸) である。いくつかの実施形態では、S C F A は、プロピオン酸 (P P A) である。いくつかの実施形態では、S C F A は、酢酸である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、S C F A が血液脳関門を交差する能力を調節する。

30

【0109】

ヒストンアセチル化及び脱アセチル化は、遺伝子発現の重要なエピジェネティック調節因子である。ヒストンアセチル化及び脱アセチル化の不均衡は、アポトーシスをもたらし得る。かかるヒストン脱アセチル化酵素の調節異常は、加齢による神経変性疾患に関連する病因、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症及び認知機能低下に関連していた [3 5] 。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ヒストン脱アセチル化酵素活性を調節することができる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ヒストン脱アセチル化酵素活性を減少することができる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ヒストンアセチラーゼ活性を減少することができる。

40

【0110】

神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病及び筋萎

50

縮性側索硬化症を有する患者は、高レベルの脂質過酸化を示す。脂質は、活性酸素種による酸化に対して脆弱であり、脳は、多価不飽和脂肪酸が豊富である。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、脂質過酸化を調節することができる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、脂質過酸化を減少することができる。活性酸素種に起因する酸化的損傷の減少を使用して、早期の神経変性疾患を標的にすることができる。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、早期の神経変性の治療に使用される。また、したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害の発症の予防に使用される。かかる実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害を発症するリスクがあると同定された患者に使用されてよい。

【0111】

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、腸透過性のレベルによって調節される。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管上皮の完全性を変更する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管の透過性を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管の防御機能及び完全性を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管運動性を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管内腔から血流への代謝産物及び炎症性シグナル伝達分子の転座を調節する。

【0112】

微生物叢 - 腸 - 脳軸のシグナル伝達は、胃腸管中の微生物叢組成物によって調節される。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管の微生物叢組成物を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、毒性代謝産物（例えば、LPS）の微生物叢及び関連の増加を予防する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管中の *Clostridium* のレベルを調節する。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、胃腸管中の *Clostridium* のレベルを減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、*Campylobacter jejuni* のレベルを減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、有害な嫌気性細菌の増殖、及びこれらの細菌によって産生された神経毒の産生を調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、*Lactobacillus* 及び/または *Bifidobacterium* の微生物叢レベルを調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、*Sutterella*、*Prevotella*、*Ruminococcus* 属及び/または *Alcaligenaceae* ファミリーの微生物叢レベルを調節する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、*Lactobacillus plantarum* 及び/または *Saccharomyces boulardii* のレベルを増加させる。

【0113】

脳損傷

実施例は、本発明の組成物が、神経保護であり、HDAC阻害活性を有することを示している。HDAC2は、脳卒中からの機能回復の重要な標的であり[36]、HDAC阻害は、白質傷害を予防することができるため[37]、本発明の組成物は、脳損傷の治療に有用であり得る。

【0114】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、脳損傷は、外傷性脳損傷である。いくつかの実施形態では、脳損傷は、後天性脳損傷である。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、外傷がもたらす脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、腫瘍がもたらす脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳卒中がもたらす脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳出血がもたらす脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳炎がもたらす脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳低酸素症がもたらす脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳無酸素症がもたらす脳損傷の治療に使用される。

10

20

30

40

50

【0115】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、脳卒中の治療に使用される。実施例に示す効果は、脳卒中の治療に特に関連する。脳卒中は、脳の少なくとも一部への血流が遮断されると発生する。脳組織に酸素及び栄養素を提供し、脳組織から老廃物を除去するための血液の十分な供給がなくなると、脳細胞は、急速に死に始める。脳卒中の症状は、不十分な血流の影響を受ける脳の領域に依存する。症状には、麻痺、痺れまたは筋肉の衰弱、平衡感覚障害、眩暈、突然の激しい頭痛、発語障害、記憶喪失、推論能力の喪失、突然の意識混濁、視力障害、昏睡または死さえが含まれる。脳卒中は、脳発作または脳血管障害（CVA）とも呼ばれる。十分な血流が短時間で回復すれば、脳卒中の症状は短い。しかしながら、不十分な血流がかなりの期間続くと、症状は永続的になり得る。

10

【0116】

いくつかの実施形態では、脳卒中は、脳虚血である。脳虚血は、代謝要求を満たすための脳の組織への血流が不十分な場合に生じる。いくつかの実施形態では、脳虚血は、限局性脳虚血、すなわち、脳の特定領域に限局している。いくつかの実施形態では、脳虚血は、広範囲の脳虚血、すなわち、脳組織の広域を包含している。局所脳虚血は、脳血管が部分的または完全に閉塞され、脳の特定領域への血流が低下している場合に概して生じる。いくつかの実施形態では、限局性脳虚血は、虚血性脳卒中である。いくつかの実施形態では、虚血性脳卒中は、血栓性、すなわち、脳血管で発症し、血流を制限または遮断する血栓または血餅に起因する。いくつかの実施形態では、虚血性脳卒中は、血栓性脳卒中である。いくつかの実施形態では、虚血性脳卒中は、塞栓性、すなわち、血流を介して移動し、その起点から離れた部位で血流を制限または遮断する塞栓または付着していない塊に起因する。いくつかの実施形態では、虚血性脳卒中は、塞栓性脳卒中である。広範囲の脳虚血は、脳全体への血流が遮断または減少している場合に概して生じる。いくつかの実施形態では、広範囲の脳虚血は、低灌流に起因する、すなわち、発作による。いくつかの実施形態では、広範囲の脳虚血は、心停止の結果である。

20

【0117】

いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳虚血を罹患しているを罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、限局性脳虚血を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、虚血性脳卒中を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、血栓性脳卒中を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、塞栓性脳卒中を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、広範囲の脳虚血を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、低灌流を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、心停止を罹患している。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳虚血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、限局性脳虚血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、虚血性脳卒中の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、血栓性脳卒中の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、塞栓性脳卒中の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、広範囲の脳虚血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、低灌流の治療に使用される。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、脳卒中は、出血性脳卒中である。出血性脳卒中は、脳内または脳周囲の出血に起因し、脳の細胞及び組織への腫れ、圧力及び損傷をもたらす。出血性脳卒中は、概して、弱くなった血管が破裂し、脳周囲に出血した結果である。いくつかの実施形態では、出血性脳卒中は、脳内出血、すなわち、脳組織自体内の出血に起因する。いくつかの実施形態では、脳内出血は、実質内出血に起因する。いくつかの実施形態では、脳内出血は、脳室内出血に起因する。いくつかの実施形態では、出血性脳卒中は、くも膜下出血、すなわち、脳組織の外で発生するが、まだ頭蓋内の出血である。いくつかの実

50

施形態では、出血性脳卒中は、脳アミロイド血管症の結果である。いくつかの実施形態では、出血性脳卒中は、脳動脈瘤の結果である。いくつかの実施形態では、出血性脳卒中は、脳動静脈奇形（A V M）の結果である。

【0120】

いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、出血性脳卒中を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳内出血を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、実質内出血を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳室内出血を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、くも膜下出血を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳アミロイド血管症を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳動脈瘤を罹患している。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳A V Mを罹患している。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、出血性脳卒中の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳内出血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、実質内出血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳室内出血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、くも膜下出血の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳アミロイド血管症の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳動脈瘤の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳A V Mの治療に使用される。

20

【0122】

中断期間後の脳への十分な血流の回復は、脳卒中に関連する症状の軽減に有効であるが、逆説的に、脳組織へのさらなる損傷をもたらし得る。中断期間中、患部組織は、酸素及び栄養素の欠如に苦しみ、血流の突然の回復は、酸化ストレスの誘発を通じて、炎症及び酸化的損傷をもたらし得る。これは、再灌流障害として知られ、脳卒中の後だけでなく、心臓発作の後でも十分に立証されており、すなわち、虚血もしくは酸欠の期間後に血液供給が組織に戻る場合の他の組織損傷である。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、脳卒中がもたらす再灌流障害を罹患している。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳卒中がもたらす再灌流障害の治療に使用される。

30

【0123】

一過性脳虚血発作（T I A）は、軽度の脳卒中としばしば呼ばれ、より重篤な脳卒中に対する認識された警告サインである。従って、1または2以上のT I Aを罹患している対象は、脳卒中のリスクがより高い。いくつかの実施形態では、脳損傷と診断された対象は、T I Aを罹患している。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、T I Aの治療に使用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、T I Aを罹患している対象における脳損傷の治療に使用される。

【0124】

高血圧、高血中コレステロール、脳卒中の家族歴、心臓病、糖尿病、脳動脈瘤、動静脈奇形、鎌状赤血球症、血管炎、出血障害、非ステロイド性抗炎症薬の使用（N S A I D）、たばこの喫煙、大量のアルコール飲酒、違法薬物使用、肥満、身体活動不足、及び不健康な食事は全て、脳卒中のリスク因子であると考えられる。特に、血圧の低減が、虚血性及び出血性脳卒中の両方を予防することが決定的に示されている[38、39]。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脳卒中の少なくとも1つのリスク因子を有する対象における脳損傷の治療に使用される。いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中の2つのリスク因子を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中の3つのリスク因子を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中の4つのリスク因子を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中の5つ以上のリスク因子を有する。いくつかの実施形態では、対象は、高血圧を有する。いくつかの実施形態では、対象は、高血中コレステロールを有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中の家族歴を有する。いくつかの

40

50

実施形態では、対象は、心臓病を有する。いくつかの実施形態では、対象は、糖尿病を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳動脈瘤を有する。いくつかの実施形態では、対象は、動静脈奇形を有する。いくつかの実施形態では、対象は、血管炎を有する。いくつかの実施形態では、対象は、鎌状赤血球症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、出血障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、非ステロイド性抗炎症薬の使用歴（NSAID）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、たばこを喫煙する。いくつかの実施形態では、対象は、大量のアルコールを飲酒する。いくつかの実施形態では、対象は、違法薬物を使用する。いくつかの実施形態では、対象は、肥満である。いくつかの実施形態では、対象は、体重過剰である。いくつかの実施形態では、対象は、身体活動不足を有する。いくつかの実施形態では、対象は、不健康な食事を有する。

10

【0125】

実施例は、本発明の組成物が、脳損傷の治療、及び障害事象が発生する前に投与した場合に回復を助けるのに有用であり得ることを示す。従って、本発明の組成物は、脳損傷、例えば、脳卒中のリスクがある対象に投与した場合、脳損傷の治療に特に有用であり得る。

【0126】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、潜在的な脳損傷、好ましくは、脳卒中に起因する損傷の低減に使用される。組成物は、潜在的な脳損傷が発生する前に投与した場合、特に、脳損傷のリスクがあると同定された患者に投与した場合に起因した損傷を低下させ得る。

20

【0127】

実施例は、本発明の組成物が、脳損傷の治療、及び障害事象が発生する前に投与した場合に回復を助けるのに有用であり得ることを示す。従って、本発明の組成物は、脳損傷、例えば、脳卒中の後に対象に投与した場合の脳損傷の治療に特に有用であり得る。

【0128】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、運動障害の低減によって脳損傷を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、運動機能の改善によって脳損傷を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、筋力の改善によって脳損傷を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、記憶の改善によって脳損傷を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、社会的認識の改善によって脳損傷を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、神経学的機能の改善によって脳損傷を治療する。

30

【0129】

脳損傷の治療は、例えば、症状の重篤度の軽減を指し得る。また、脳損傷の治療は、脳卒中の後の神経学的障害の低減を指し得る。脳卒中の治療に使用される本発明の組成物は、例えば、脳卒中のリスクがあると同定された患者において、脳卒中の発症に先立って対象に提供され得る。脳卒中の治療に使用される本発明の組成物は、脳卒中が発生した後、例えば、回復中に提供され得る。脳卒中の治療に使用される本発明の組成物は、回復の急性期（すなわち、脳卒中後の1週間まで）中に提供され得る。脳卒中の治療に使用される本発明の組成物は、回復の亜急性期（すなわち、脳卒中後の1週間から3ヵ月まで）中に提供され得る。脳卒中の治療に使用される本発明の組成物は、回復の慢性期（脳卒中後の3ヵ月から）中に提供され得る。

40

【0130】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、二次的作用物質と併用される。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、アスピリンまたは組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）と併用される。他の二次的作用物質には、他の抗血小板物質（例えば、クロピドグレル）、抗凝固薬（例えば、ヘパリン、ワルファリン、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバンまたはリパロキサバン）、抗高血圧薬（例えば、利尿薬、ACE阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ベータ遮断薬またはアルファ遮断薬）またはスタチンが含まれる。本発明の組成物は、二次的作用物質に対する患者の反応を改善し得る。

50

【0131】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、組織に対する虚血の影響を減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、虚血に起因する組織に対する損傷の量を減少させる。ある特定の実施形態では、虚血によって損傷した組織は、脳組織である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、壊死または壊死細胞数を減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、アポトーシスまたはアポトーシス細胞数を減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、壊死及びアポトーシス細胞の数を減少させる。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、壊死及び/またはアポトーシスによる細胞死を予防する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、虚血に起因する壊死及び/またはアポトーシスによる細胞死を予防する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、虚血によって損傷した組織の回復を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、壊死細胞及び/またはアポトーシス細胞のクリアランスの速度を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、壊死細胞及び/またはアポトーシス細胞のクリアランスの有効性を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、組織内の細胞の置換及び/または再生を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、虚血によって損傷した組織内の細胞の置換及び/または再生を改善する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、(例えば、生検時に)組織の全体組織構造を改善する。

10

【0132】

投与の形態

20

好ましくは、本発明の組成物は、本発明の細菌株による腸への送達及び/または腸への部分もしくは全体定着を可能にするために胃腸管に投与されるべきである。概して、本発明の組成物は、経口で投与されるが、これらは、経直腸的に、鼻腔内に、または頬側もしくは舌下経路を介して投与されてよい。

【0133】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、泡として、スプレーまたはゲルとして投与されてよい。

【0134】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、坐薬、例えば、肛門坐薬として、例えば、カカオ脂(ココアバター)、合成硬質脂肪(例えば、坐剤用基材、ウイテップゾール)、グリセロ-ゼラチン、ポリエチレングリコール、または石鹼グリセリン組成物の形態で投与されてよい。

30

【0135】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、チューブ、例えば、鼻腔栄養チューブ、経口胃チューブ、胃チューブ、経空腸チューブ(Jチューブ)、経皮的内視鏡下胃瘻造設術(PEG)、またはポート、例えば、胃、空腸及び他の好適なアクセスポートへのアクセスを付与する胸壁ポートを介して胃腸管に投与される。

【0136】

本発明の組成物は、一度で投与されてよく、または治療レジメンの部分として逐次的に投与されてよい。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、連日投与されるべきである。

40

【0137】

本発明のある特定の実施形態では、本発明による治療は、患者の腸内微生物叢のアセスメントを伴う。治療は、本発明の株の送達及び/またはそれによる部分的もしくは全体の定着が達成されず、その結果、効能が観察されないことになるときに、繰り返されてよく、あるいは、治療は、送達及び/または部分的もしくは全体的定着が成功裏でありかつ効能が観察されるときに中止されてよい。

【0138】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、妊娠した動物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに、その子宮内の胎児及び/または生まれた後の小児において発症する炎症性ま

50

たは自己免疫疾患を予防するために投与されてよい。

【0139】

本発明の組成物は、神経変性疾患と診断された、あるいは神経変性疾患のリスクがあると同定された患者に投与されてよい。組成物は、健常な患者における神経変性疾患の発症を予防するための予防対策として投与されてもよい。

【0140】

本発明の組成物は、異常な腸内微生物叢を有すると同定されている患者に投与されてよい。例えば、患者は、Roseburia、特に、Roseburia hominis による定着が縮小しているか、または定着がないかであり得る。

【0141】

本発明の組成物は、食品、例えば、栄養補助食品として投与されてよい。

【0142】

概して、本発明の組成物は、ヒトの治療のためのものであるが、単胃哺乳動物、例えば、家禽、ブタ、ネコ、イヌ、ウマまたはウサギを含めた動物を治療するのに使用されてよい。本発明の組成物は、動物の成長及びパフォーマンスを向上させるのに有用であり得る。動物に投与されるとき、経口胃管栄養法が使用されてよい。

【0143】

組成物

概して、本発明の組成物は、細菌を含む。本発明の好ましい実施形態では、組成物は、凍結乾燥形態で調合される。例えば、本発明の組成物は、本発明の細菌株を含む顆粒またはゼラチンカプセル、例えば、硬質ゼラチンカプセルを含んでいてよい。

【0144】

好ましくは、本発明の組成物は、凍結乾燥されている細菌を含む。細菌の凍結乾燥は、確立された手順であり、関連のガイダンスは、例えば、参考文献[40~42]において入手可能である。

【0145】

あるいは、本発明の組成物は、生きている、活性な細菌培養物を含んでいてよい。

【0146】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、不活性化されていない、例えば、熱不活性化されていない。いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、殺傷されていない、例えば、熱殺傷されていない。いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、弱毒化されていない、例えば、熱弱毒化されていない。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、殺傷されていない、不活性化されていない及び/または弱毒化されていない。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、生きている。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、生存可能である。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は、腸に部分的または全体的に定着することが可能である。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の組成物における細菌株は生存可能であり、腸に部分的または全体的に定着することが可能である。

【0147】

いくつかの実施形態では、組成物は、生きている細菌株と殺傷されている細菌株との混合物を含む。

【0148】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、腸への細菌株の送達を可能にするようにカプセル化されている。カプセル化は、目標箇所に送達するまで、例えば、pHの変化によって引き起こされる場合がある化学的または物理的刺激、例えば、圧力、酵素活性または物理的崩壊による破断を通しての劣化から組成物を保護する。いずれの適切なカプセル化方法が使用されてもよい。例示的なカプセル化技術として、多孔質マトリクス内への取り込み、固体担体表面への付着または吸着、凝集によるまたは架橋剤を用いた自己会合、及び微多孔膜またはマイクロカプセルの後の機械的拘束が挙げられる。本発明の組成物を調

10

20

30

40

50

製するのに有用であり得るカプセル化についてのガイダンスは、例えば、参照文献 [4 3] 及び [4 4] において入手可能である。

【 0 1 4 9 】

組成物は、経口で投与されてよく、錠剤、カプセルまたは粉末の形態であってよい。カプセル化された製品が好ましい、なぜなら、*Roseburia* が嫌気性生物であるからである。他の成分（例えば、ビタミンCなど）が、インピボでの送達及び/または部分的もしくは全体的定着並びに生存を改善するように脱酸素剤及びプレバイオティック基質として含まれていてよい。あるいは、本発明のプロバイオティック組成物は、食品もしくは栄養製品、例えば、ミルクもしくはホエイベースの発酵乳製品として、または医薬製品として経口で投与されてよい。

10

【 0 1 5 0 】

組成物は、プロバイオティックとして調合されてよい。

【 0 1 5 1 】

本発明の組成物は、治療有効量の本発明の細菌株を含む。治療有効量の細菌株は、患者への有益な効果を発揮するのに十分である。治療有効量の細菌株は、患者の腸への送達及び/または部分的もしくは全体的定着を結果として生じさせるのに十分であり得る。

【 0 1 5 2 】

例えば、ヒト成人への細菌の好適な1日量は、約 1×10^3 ~ 約 1×10^{11} 個のコロニー形成単位 (CFU) ; 例えば、約 1×10^7 ~ 約 1×10^{10} CFU ; 別の例において、約 1×10^6 ~ 約 1×10^{10} CFU であってよい。

20

【 0 1 5 3 】

ある特定の実施形態では、組成物は、組成物の重量に対して約 1×10^6 ~ 約 1×10^{11} CFU / g ; 例えば約 1×10^8 ~ 約 1×10^{10} CFU / g の量で細菌株を含有する。用量は、例えば、1 g、3 g、5 g 及び 10 g であってよい。

【 0 1 5 4 】

典型的には、プロバイオティック、例えば本発明の組成物は、少なくとも1つの好適なプレバイオティック化合物と任意選択的に組み合わせられる。プレバイオティック化合物は、通常、上部消化管において分解または吸収されない、非消化性炭水化物、例えば、オリゴ-もしくは多糖、または糖アルコールである。公知のプレバイオティクスとして、市販品、例えば、イヌリン及びトランスガラクト-オリゴ糖が挙げられる。

30

【 0 1 5 5 】

ある特定の実施形態では、本発明のプロバイオティック組成物は、組成物の合計重量に対して約 1 ~ 約 30 重量% (例えば、5 ~ 20 重量%) の量でプレバイオティック化合物を含む。炭水化物は、フラクト-オリゴ糖 (またはFOS)、短鎖フラクト-オリゴ糖、インスリン、イソマルト-オリゴ糖、ペクチン、キシロ-オリゴ糖 (またはXOS)、キトサン-オリゴ糖 (またはCOS)、 α -グルカン、アラビアガム変性及び耐性デンプン、ポリデキストロース、D-タガトース、アカシアファイバ、イナゴマメ、オート麦、並びにシトラスファイバからなる群から選択されてよい。一態様では、プレバイオティクスは、短鎖フラクト-オリゴ糖 (簡潔のために、以下本明細書においてFOSs - c . c と示す) であり ; 前記FOSs - c . c . は消化性炭水化物ではなく、テンサイ糖の転換によって一般に得られ、3つのグルコース分子が結合しているサッカロース分子を含んでいる。

40

【 0 1 5 6 】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、神経変性障害の治療または予防のための別の治療用化合物と併用される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、神経保護または神経増殖を調節する栄養補助食品と共に投与される。好ましい実施形態では、栄養補助食品は、栄養ビタミン類を含むかまたはそれらからなる。ある特定の実施形態では、ビタミン類は、ビタミンB6、マグネシウム、ジメチルグリシン (ビタミンB16)、及びビタミンCである。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、別のプロバイオティックと組み合わせ投与される。

50

【0157】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、神経変性疾患に対する第2剤の効果の増強に使用される。本発明の組成物の免疫調節効果は、従来の治療、例えば、レボドパ、ドーパミン作動薬、MAO-B阻害剤、COMT阻害剤、グルタミン酸拮抗薬、または抗コリン薬（これらは、本発明の組成物と組み合わせて（逐次または同時に）投与される例示の二次的作用物質である）の影響を脳により受けやすくさせ得る。

【0158】

本発明の組成物は、薬学的に許容される賦形剤または担体を含んでいてよい。かかる好適な賦形剤の例は、参照文献[45]において見出され得る。治療的使用のための許容される担体または希釈剤は、薬剤分野において周知されており、例えば、参照文献[46]において記載されている。好適な担体の例としては、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。好適な希釈剤の例としては、エタノール、グリセロール及び水が挙げられる。医薬担体、賦形剤または希釈剤の選択は、意図する投与経路及び標準の薬務に関して選択され得る。医薬組成物は、上記担体、賦形剤または希釈剤として、またはこれに加えて、いずれの好適な結合剤（複数可）、潤滑剤（複数可）、懸濁剤（複数可）、コーティング剤（複数可）、可溶化剤（複数可）を含んでいてもよい。好適な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコース、無水ラクトース、自由流動ラクトース、 β -ラクトース、コーンシロップ、天然及び合成ガム、例えば、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース並びにポリエチレングリコールが挙げられる。好適な潤滑剤の例としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。防腐剤、安定剤、染料、及びさらなる香味剤が、医薬組成物において付与されていてよい。防腐剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、システイン、及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。酸化防止剤及び懸濁剤が使用されてもよい。

【0159】

本発明の組成物は、食品として調合されてよい。例えば、食品は、例えば、栄養補助食品において、本発明の治療効果に加えて、栄養的利益を付与してよい。同様に、食品は、本発明の組成物の風味を向上するように、または組成物を、医薬組成物よりもむしろ、一般食料とより類似することによって、消費するのにより魅力的であるようにするように調合されてよい。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、ミルクベースの製品として調合される。用語「ミルクベースの製品」は、変動する脂肪分を有する、いずれの液体または半固体のミルク-またはホエイベースの製品も意味する。ミルクベースの製品は、例えば、ウシのミルク、ヤギのミルク、ヒツジのミルク、スキムミルク、ホールミルク、いずれの処理もしていない粉ミルク及びホエイからの還元ミルク、または加工品、例えば、ヨーグルト、凝固したミルク、カード、酸乳、酸全乳、バターミルク及び他の酸乳製品であり得る。別の重要な群としては、ミルク飲料、例えば、ホエイ飲料、発酵乳、コンデンスミルク、乳幼児ミルク；フレーバーミルク、アイスクリーム；ミルク含有食品、例えば、スイーツが挙げられる。

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia*属の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の属からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の属からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia*の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の属からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の属からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

【0161】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia hominis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の種からの細菌も含有せず、または、ほん

10

20

30

40

50

の僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の種からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia hominis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の種からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia intestinalis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の種からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia intestinalis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の種からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

10

【0163】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia faecis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の種からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia faecis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の種からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia hominis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の*Roseburia*種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の*Roseburia*種からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia hominis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の*Roseburia*種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の*Roseburia*種からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia intestinalis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の*Roseburia*種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の*Roseburia*種からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia intestinalis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の*Roseburia*種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の*Roseburia*種からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、*Roseburia faecis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の*Roseburia*種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の*Roseburia*種からの細菌を含む。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia faecis*種の1または2以上の細菌株を含み、いずれの他の*Roseburia*種からの細菌も含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の*Roseburia*種からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

40

【0167】

ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、単一細菌株または種を含有し、いずれの他の細菌株または種を含有しない。かかる組成物は、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の他の細菌株または種を含んでいてよい。かかる組成物は、他の生物種を実質的に含まない培養であってもよい。

50

【0168】

いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia* 属の単一細菌株を含み、いずれの他の株からの細菌を含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の株からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

【0169】

いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia hominis* 種の単一細菌株を含み、いずれの他の株からの細菌を含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の株からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

【0170】

いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia intestinalis* 種の単一細菌株を含み、いずれの他の株からの細菌を含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の株からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、本発明は、*Roseburia faecis* 種の単一細菌株を含み、いずれの他の株からの細菌を含有せず、または、ほんの僅少なもしくは生物学的に関連のない量の別の株からの細菌を含む、治療に使用される組成物を提供する。

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、1を超える細菌株を含む。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、同種内からの1を超える株（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40または45を超える株）を含み、任意選択的に、いずれの他の種からの細菌も含有しない。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、同種内からの50未満の株（例えば、45、40、35、30、25、20、15、12、10、9、8、7、6、5、4または3未満の株）を含み、任意選択的に、いずれの他の種からの細菌も含有しない。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、同種内からの1~40、1~30、1~20、1~19、1~18、1~15、1~10、1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、1~2、2~50、2~40、2~30、2~20、2~15、2~10、2~5、6~30、6~15、16~25、または31~50株を含み、任意選択的に、いずれの他の種からの細菌も含有しない。本発明は、上記のいずれの組み合わせも含む。

20

30

【0173】

いくつかの実施形態では、組成物は、微生物共同体を含む。例えば、いくつかの実施形態では、組成物は、微生物共同体の一部として*Roseburia* 細菌株を含む。例えば、いくつかの実施形態では、*Roseburia* 細菌株は、腸においてインビボで生きることができる、他の属からの1または2以上の（例えば、少なくとも2、3、4、5、10、15または20の）他の細菌株と組み合わせて存在する。例えば、いくつかの実施形態では、組成物は、異なる属からの細菌株と組み合わせた*Roseburia* の細菌株を含む。いくつかの実施形態では、微生物共同体は、単一の生物、例えば、ヒトの糞便試料から得られた2以上の細菌株を含む。いくつかの実施形態では、微生物共同体は、本来は一緒には見られない。例えば、いくつかの実施形態では、微生物共同体は、少なくとも2の異なる生物の糞便試料から得られた細菌株を含む。いくつかの実施形態では、2の異なる生物は、同種、例えば、2の異なるヒトからのものである。いくつかの実施形態では、2の異なる生物は、ヒト乳児及びヒト成人である。いくつかの実施形態では、2の異なる生物は、ヒト及び非ヒト哺乳動物である。

40

【0174】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、株MRx0001と同じ安全性及び治療効果特性を有するが、MRx0001ではない、または*Roseburia hominis* でもない細菌株をさらに含む。

【0175】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、株Aと同じ安全性及び治療効果特性を有

50

するが、株 A ではない、または *Roseburia hominis* でもない細菌株をさらに含む。

【0176】

本発明の組成物が 1 を超える細菌株、種または属を含むいくつかの実施形態では、個々の細菌株、種または属は、別々、同時または逐次投与用であってよい。例えば、組成物は、1 を超える細菌株、種もしくは属の全てを含んでいてよく、または細菌株、種もしくは属は、別々に貯蔵されてよく、また、別々に、同時にもしくは逐次的に投与されてよい。いくつかの実施形態では、1 を超える細菌株、種または属は、別々に貯蔵されているが、使用前に一緒に混合される。

【0177】

いくつかの実施形態では、本発明において使用される細菌株は、ヒト成人の糞便から得られる。本発明の組成物が 1 を超える細菌株を含むいくつかの実施形態では、細菌株の全てがヒト成人の糞便から得られ、または、他の細菌株が存在するとき、ほんの僅少量のみ存在する。細菌は、ヒト成人の糞便から得られ、本発明の組成物において使用された後に培養されてよい。

【0178】

いくつかの実施形態では、本発明において使用される細菌株は、ヒト幼児の糞便から得られる。本発明の組成物が 1 を超える細菌株を含むいくつかの実施形態では、細菌株の全てがヒト幼児の糞便から得られ、または、他の細菌株が存在するとき、ほんの僅少量のみ存在する。細菌は、ヒト幼児の糞便から得られ、本発明の組成物において使用される前に培養されてよい。

【0179】

上述のように、いくつかの実施形態では、1 または 2 以上の *Roseburia* 細菌株は、本発明の組成物において唯一の治療的活性剤（複数可）である。いくつかの実施形態では、組成物における細菌株（複数可）は、本発明の組成物において唯一の治療的活性剤（複数可）である。

【0180】

本発明による使用のための組成物は、販売承認を必要としなくてもよい。

【0181】

ある特定の実施形態では、本発明は、前記細菌株が凍結乾燥されている、上記医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、前記細菌株が噴霧乾燥されている、上記医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、細菌株が、凍結乾燥または噴霧乾燥されており、また、生きており、上記医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、細菌株が、凍結乾燥または噴霧乾燥されており、また、生存可能である、上記医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、細菌株が、凍結乾燥または噴霧乾燥されており、また、腸に部分的または全体的に定着することが可能である、上記医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明は、細菌株が、凍結乾燥または噴霧乾燥されており、また、生存可能でありかつ腸に部分的または全体的に定着することが可能である、上記医薬組成物を提供する。

【0182】

いくつかの場合では、凍結乾燥されている細菌株は、投与前に再構成される。いくつかの場合では、再構成は、本明細書に記載されている希釈剤の使用による。

【0183】

本発明の組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体を含んでいてよい。

【0184】

ある特定の実施形態では、本発明は、本発明の細菌株；及び薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物であって、細菌株が、それを必要とする対象に投与した場合、神経変性障害の治療に十分な量である、医薬組成物を提供する。

【0185】

ある特定の実施形態では、本発明は、本発明の細菌株；及び薬学的に許容される賦形剤

10

20

30

40

50

、担体または希釈剤を含む医薬組成物であって、細菌株が、神経変性障害の治療または予防に十分な量である、医薬組成物を提供する。

【0186】

ある特定の実施形態では、本発明は、上記医薬組成物であって、細菌株の量が、組成物の重量に対してグラム当たり約 1×10^3 ~ 約 1×10^{11} 個のコロニー形成単位である、上記医薬組成物を提供する。

【0187】

ある特定の実施形態では、本発明は、1 g、3 g、5 g または 10 g の用量で投与される、上記医薬組成物を提供する。

【0188】

ある特定の実施形態では、本発明は、経口、直腸、皮下、鼻、頬側、及び舌下からなる群から選択される方法によって投与される、上記医薬組成物を提供する。

【0189】

ある特定の実施形態では、本発明は、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール及びソルビトールからなる群から選択される担体を含む、上記医薬組成物を提供する。

【0190】

ある特定の実施形態では、本発明は、エタノール、グリセロール及び水からなる群から選択される希釈剤を含む、上記医薬組成物を提供する。

【0191】

ある特定の実施形態では、本発明は、デンプン、ゼラチン、グルコース、無水ラクトース、自由流動ラクトース、 α -ラクトース、コーンシロップ、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及び塩化ナトリウムからなる群から選択される賦形剤を含む、上記医薬組成物を提供する。

【0192】

ある特定の実施形態では、本発明は、防腐剤、酸化防止剤及び安定剤の少なくとも1つをさらに含む、上記医薬組成物を提供する。

【0193】

ある特定の実施形態では、本発明は、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及び p - ヒドロキシ安息香酸のエステルからなる群から選択される防腐剤を含む、上記医薬組成物を提供する。

【0194】

ある特定の実施形態では、本発明は、上記細菌株が凍結乾燥されている、上記医薬組成物を提供する。

【0195】

ある特定の実施形態では、本発明は、組成物が約 4 週間または約 2 5 年間で密閉容器に貯蔵されて容器が 50 % の相対湿度を有する雰囲気中に置かれているとき、コロニー形成単位で測定される細菌株の少なくとも 80 % が、少なくとも約 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年または 3 年の期間の後に残存している、上記医薬組成物を提供する。

【0196】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書に記載されている組成物を含む密閉容器において提供される。いくつかの実施形態では、密閉容器は、サチエまたはボトルである。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、本明細書に記載されている組成物を含むシリンジにおいて提供される。

【0197】

本発明の組成物は、いくつかの実施形態では、医薬製剤として提供されてよい。例えば、組成物は、錠剤またはカプセルとして提供されてよい。いくつかの実施形態では、カプ

10

20

30

40

50

セルは、ゼラチンカプセル（「gel - cap」）である。

【0198】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、経口投与される。経口投与は、嚥下を含んでいてよく、その結果、化合物が、胃腸管に入ることになり、及び/または頬側、舌側、もしくは舌下投与によって化合物が口から直接血流に入ることになる。

【0199】

経口投与に好適な医薬製剤としては、固体プラグ、固体微粒子状物、半固体及び液体（多相及び分散系を含む）、例えば、錠剤；多-またはナノ-粒子状物を含有する軟質または硬質カプセル、液体（例えば、水溶液）、エマルジョンまたは粉末；ロゼンジ（液体が充填されたものを含む）；咀嚼剤；ゲル；急速分散剤形；フィルム；膺坐剤；スプレー；並びに頬側/粘膜接着パッチが挙げられる。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、腸溶性製剤、すなわち、経口投与による腸への本発明の組成物の送達に好適である胃耐性製剤（例えば、胃のpHに耐性）である。腸溶性製剤は、組成物の細菌または別の成分が酸感受性である、例えば、胃条件下で分解しやすいとき、特に有用であり得る。

【0201】

いくつかの実施形態では、腸溶性製剤は、腸溶性コーティングを含む。いくつかの実施形態では、製剤は、腸溶性コーティングされた剤形である。例えば、製剤は、腸溶性コーティングされた錠剤または腸溶性コーティングされたカプセルなどであってよい。腸溶性コーティングは、経口送達のための従来の腸溶性コーティング、例えば、錠剤、カプセルなどのための従来のコーティングであってよい。製剤は、フィルムコーティング、例えば、腸溶性ポリマー、例えば、酸不溶性ポリマーの薄膜層を含んでいてよい。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、腸溶性製剤は、本質的に腸溶性であり、例えば、腸溶性コーティングを必要としない胃耐性である。そのため、いくつかの実施形態では、製剤は、腸溶性コーティングを含まない腸溶性製剤である。いくつかの実施形態では、製剤は、熱ゲル化材料から作製されたカプセルである。いくつかの実施形態では、熱ゲル化材料は、セルロース系材料、例えばメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。いくつかの実施形態では、カプセルは、いずれのフィルム形成ポリマーも含有しないシェルを含む。いくつかの実施形態では、カプセルは、シェルを含み、シェルは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、いずれのフィルム形成ポリマーも含まない（例えば、[47]を参照されたい）。いくつかの実施形態では、製剤は、本質的に腸溶性のカプセル（例えば、Capsugel製Vcaps（登録商標））である。

30

【0203】

いくつかの実施形態では、製剤は、軟質カプセルである。軟質カプセルは、カプセルシェルに存在する軟化剤、例えば、グリセロール、ソルビトール、マルチトール及びポリエチレングリコールなどの添加のおかげで、ある特定の弾性及び柔軟性を有し得るカプセルである。軟質カプセルは、例えば、ゼラチンまたはデンプンベースで製造され得る。ゼラチンベースの軟質カプセルは、様々な供給者から市販されている。例えば、経口または経直腸などの投与方法に応じて、軟質カプセルは、様々な形状を有することができ、例えば、円形、楕円形、長方形または魚雷型であり得る。軟質カプセルは、従来のプロセス、例えば、Scheringプロセス、Accogelプロセスまたは液滴もしくは発泡プロセスなどによって製造され得る。

40

【0204】

培養方法

本発明において使用される細菌株は、例えば、参照文献[48~50]に詳述されている標準の微生物学的技術を使用して培養され得る。

【0205】

50

培養に使用される固体または液体培地は、Y C F A 寒天またはY C F A 培地であってよい。Y C F A 培地として(100ml当たりの近似値): Casitone (1.0g)、酵母エキス(0.25g)、NaHCO₃(0.4g)、システイン(0.1g)、K₂HPO₄(0.045g)、KH₂PO₄(0.045g)、NaCl(0.09g)、(NH₄)₂SO₄(0.09g)、MgSO₄・7H₂O(0.009g)、CaCl₂(0.009g)、レザズリン(0.1mg)、ヘミン(1mg)、ピオチン(1μg)、コバラミン(1μg)、p-アミノ安息香酸(3μg)、葉酸(5μg)、及びピリドキサミン(15μg)を挙げることができる。

【0206】

ワクチン組成物に使用される細菌株

本発明者らは、本発明の細菌株が、神経変性障害の治療または予防に有用であることを確認した。これは、本発明の細菌株が宿主免疫系に対して有する効果の結果である可能性が高い。従って、本発明の組成物は、ワクチン組成物として投与した場合、神経変性障害の予防にも有用であり得る。ある特定のかかる実施形態では、本発明の細菌株は、殺傷、不活性化、または弱毒化されてよい。ある特定のかかる実施形態では、組成物は、ワクチンアジュバントを含んでよい。ある特定の実施形態では、組成物は、注射を介して、例えば、皮下注射を介して投与される。

【0207】

総則

本発明の実施は、別途示さない限り、当業者の範囲内の、化学、生化学、分子生物、免疫学及び薬理学の従来の方法を用いる。かかる技術は、文献において完全に説明されている。例えば、参照文献[51]及び[52~58]などを参照されたい。

【0208】

用語「comprising(含む)」は、「including(含む)」及び「consisting(からなる)」を包含し、例えば、組成物がXを「comprising(含む)」は、Xから排他的になってもよく、またはさらなる何か、例えば、X+Yを含んでいてもよい。

【0209】

数値xに関係する用語「約」は、任意選択的であり、例えば、 $x \pm 10\%$ を意味する。

【0210】

語「実質的に」は、「完全に」を排除せず、例えば、Yを「実質的に含まない」組成物は、Yを完全に含まなくてよい。必要に応じて、語「実質的に」は、本発明の定義から省略されてよい。

【0211】

2つのヌクレオチド配列間の百分率の配列同一性への言及は、整列している場合、ヌクレオチドの百分率が、2つの配列を比較したときに同じであることを意味する。このアラインメント及びパーセント相同性または配列同一性は、当該技術分野において公知のソフトウェアプログラム、例えば、参照文献[59]のセクション7.7.18に記載されているものを使用して決定され得る。好ましいアラインメントは、12のギャップオープンペナルティ及び2のギャップエクステンションペナルティ、62のBLOSUMマトリクスによるアフィンギャップ検索を使用してSmith-Waterman相同性検索アルゴリズムによって決定される。Smith-Waterman相同性検索アルゴリズムは、参照文献[60]に開示されている。

【0212】

特に記述されていない限り、多数のステップを含むプロセスまたは方法は、方法の開始及び終了時にさらなるステップを含んでよく、またはさらなる介在するステップを含んでよい。また、ステップは、適切な場合、組み合わせられ、省略され、または代替の順序で実施されてよい。

【0213】

本発明の様々な実施形態は本明細書に記載されている。各実施形態では特定されている

10

20

30

40

50

特徴は、他の特定されている特徴と組み合わせられて、さらなる実施形態を付与してよいことが理解されよう。特に、好適な、典型的なまたは好ましいとして本明細書において強調されている実施形態は、互いに組み合わせられてよい（これらが互いに排他的であるときを除く）。

【実施例】

【0214】

本発明を実施するための形態

実施例1 - 細菌接種原がIL-6分泌を減少させる効能。

概要

炎症性サイトカインの活性化は、神経変性疾患におけるニューロン損傷に関連していた。リポ多糖(LPS)は、炎症性サイトカインIL-6の公知の刺激因子である。ヒト膠芽腫星状細胞腫細胞を、LPSと組み合わせて、本発明による細菌株を含む組成物で処理し、IL-6のレベルを調節するそれらの能力を観察した。

【0215】

材料及び方法

細菌株

Roseburia hominis MRx0001

【0216】

細胞株

MG U373は、悪性腫瘍由来のヒト膠芽腫星状細胞腫であり、Sigma-Aldrich(カタログ番号08061901-1VL)から購入した。MG U373ヒト膠芽腫星状細胞腫細胞を、10%のFBS、1%のPen Strep、4mMのL-Glut、1xMEM非必須アミノ酸溶液、及び1xピルビン酸ナトリウムを補充したMEM(Sigma Aldrich、カタログ番号M-2279)中で増殖させた。

【0217】

方法

増殖させた後、MG U373細胞を、100,000個の細胞/ウェルで24ウェルプレートに播種した。細胞を、LPS(1ug/mL)のみまたはMRx0001からの10%の細菌上清と共に、24時間処理した。細胞を未処置培地でインキュベートした対照でも行った。細胞を、MRx0001またはYCFAのみからの10%の細菌上清と共に、24時間処理した。細胞を未処置培地でインキュベートした対照でも行った。その後、無細胞上清を回収し、4にて3分間、10,000gで遠心分離した。IL-6は、製造者の指示に従って、Peprotech製のヒトIL-6 ELISAキット(カタログ番号900-K16)を用いて測定した。

【0218】

結果

これらの実験の結果を図1及び図9に示す。LPS及び細菌株による神経芽腫細胞の処置は、LPSで処置しなかった対照細胞と同じレベルに、IL-6の分泌レベルの減少をもたらした(図1)。Roseburia hominisによる神経芽腫細胞の処置は、対照で処置した細胞で観察されたレベルを下回る、IL-6の分泌レベルの減少をもたらした(図9)。

【0219】

実施例2 - 細菌接種原がNF B活性化を減少させる効能

概要

NF Bプロモーターの活性化は、IL-1、IL-1、IL-18、TNF及びIL-6を含む炎症性サイトカインの産生をもたらす。NF Bプロモーターは、TLR4リガンドを刺激することで、-シヌクレイン及びLPSによって活性化することができる。-シヌクレインの突然変異、例えば、-シヌクレインA53Tは、家族性パーキンソン病に関連している。LPSによる神経細胞の処置は、環境因子に起因するパーキンソン病を模擬する。本発明による細菌株を含む組成物がNF Bプロモーターの活性化

10

20

30

40

50

を阻害する能力を調査した。

【0220】

材料及び方法

細菌株

Roseburia hominis MRx0001

【0221】

細胞株

ヒトHekブルーTLR4は、InvivoGen(カタログ番号hkb-htlr4)から購入した。ヒトHekブルーTLR4を、10%のFBS、1%のPen Strep、4mMのL-Glut、ノルモシン及び1xHEKブルー選択溶液を補充したDMEM高グルコース(Sigma Aldrich、カタログ番号D-6171)中で増殖させた。

10

【0222】

方法

増殖させた後、ヒトHekブルー細胞を、25,000個の細胞/ウェルで4連で96ウェルプレートに播種した。一組の細胞を、 α -シヌクレイン A53T(1ug/mL)のみ、またはMRx0001由来の10%の細菌上清と共に22時間処理した。第2組の細胞を、LPS(10ng/mL、Salmonella enterica血清型Typhimurium由来、Sigma Aldrich、カタログ番号L6143)のみ、またはMRx0001由来の10%の細菌上清と共に22時間処理した。その後、細胞をスピンドウンし、20ulの上清を200ulのQuant Blue試薬(InvivoGen、カタログ番号rep-qb2)と混合し、2時間インキュベートし、吸光度を655nmで読み取った。

20

【0223】

結果

これらの実験の結果を図2及び3に示す。図2は、 α -シヌクレインによるNF Bプロモーターの活性化が、MRx0001によって阻害されることを示す。図3は、LPSによるNF Bプロモーターの活性化が、MRx0001によって阻害されることを示す。

【0224】

実施例3 - 細菌接種原が抗酸化能力を変更する効能

概要

本発明による細菌株を含む組成物が抗酸化能力を変更する能力を調査した。細菌株の抗酸化能力は、周知のABTS(2,2'-アジノ-ビス(3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸))アッセイを用いて確立した。

【0225】

細菌株

Roseburia hominis MRx0001

【0226】

方法

細菌細胞(10⁶個またはそれ以上)を回収し、遠心分離した。それらを、アッセイ緩衝液(ペレット体積の3倍を用いて)中で再懸濁した。懸濁液を氷上で5分間超音波処理した後、12,000xgで10分間スピンドウンした。上清を除去し、製造者の指示に従って、Sigma Aldrichが製造したABTSアッセイキット(コードCS0790)を用いて測定した。

40

【0227】

結果

これらの実験の結果を図4に示す。図4は、MRx0001が、Troloxと比較して、おおよそ1mMの抗酸化能力を有することを示す。

【0228】

50

実施例 4 - 細菌接種原が脂質過酸化レベルを変更する効能

概要

本発明による細菌株を含む組成物が脂質過酸化レベルを変更する能力を調査した。チオバルピツール酸反応物質アッセイ (T B A R) を使用して、脂質過酸化の副生成物を測定した。

【 0 2 2 9 】

材料及び方法

細菌株

R o s e b u r i a h o m i n i s M R x 0 0 0 1

【 0 2 3 0 】

方法

細菌細胞 (10^6 個またはそれ以上) を回収し、遠心分離し、洗浄工程を等張食塩水で行った後、ペレットを塩化カリウムアッセイ緩衝液中で再懸濁した。懸濁液を氷上で 10 分間超音波処理した後、 $10,000 \times g$ で 10 分間スピンドウンした。上清を除去し、脂質過酸化レベルを、チオバルピツール酸反応物質アッセイを用いて評価した。

【 0 2 3 1 】

結果

実験の結果を図 5 に示す。図 5 は、M R x 0 0 0 1 が、およそ 18 % まで脂質過酸化を阻害することができることを示し、これは、陽性対照であるブチル化ヒドロキシルエン (1 % の w / v) の抗酸化能力よりも高い。

【 0 2 3 2 】

実施例 5 - ヒストン脱アセチル化酵素活性に対する細菌接種原の効能

概要

本発明による細菌株を含む組成物がヒストン脱アセチル化酵素活性を変更する能力を調査した。ヒストン脱アセチル化酵素の調節異常は、加齢による神経変性疾患に関連する病因に関与していた。

【 0 2 3 3 】

材料及び方法

細菌株

R o s e b u r i a h o m i n i s M R x 0 0 0 1

【 0 2 3 4 】

細胞株

細胞株 H T - 2 9 を使用したのは、ヒストン脱アセチル化酵素が存在するからである。

【 0 2 3 5 】

方法

定常期細菌培養の無細胞上清は、遠心分離、及び $0.22 \mu\text{M}$ のフィルターの濾過によって単離した。H T - 2 9 細胞をコンフルエンスの 3 日後に使用し、実験を開始する 24 時間前に 1 m L の D T S にステップダウンした。H T - 2 9 細胞を、D T S で希釈した 10 % の無細胞上清でチャレンジし、これを放置して、48 時間インキュベートした。その後、ヌクレアーゼタンパク質を、S i g m a A l d r i c h ヌクレアーゼ抽出キットを用いて抽出し、H D A C 活性測定前に試料を急速凍結した。H D A C 活性は、S i g m a A l d r i c h (U K) キットを用いて蛍光分析的に評価した。

【 0 2 3 6 】

結果

実験の結果を図 6 に示す。図 6 は、M R x 0 0 0 1 が、ヒストン脱アセチル化酵素活性のレベルを減少させることができることを示す。

【 0 2 3 7 】

実施例 6 - 細菌中のインドール産生レベル

概要

本発明の細菌がインドールを産生する能力を調査した。インドールは、炎症及び酸化ス

10

20

30

40

50

トレスの弱毒化に關与していた。

【0238】

材料及び方法

細菌株

Roseburia hominis MRx0001

ATCC 11775は、インドールを産生することが知られる細菌基準株である。

【0239】

方法

定常期の無傷細菌細胞を、6 mMのトリプトファンで48時間インキュベートした。酵素トリプトファナーゼを有する細菌種は、インドールを産生する基質として、トリプトファンを利用する。48時間のインキュベーション期間の後、上清を除去し、コバックの試薬に添加し、インドールを定量化した。標準、原液及び試薬は、社内で検証された標準化法を用いて調製した。

10

【0240】

結果

実験の結果を図7に示す。図7は、MRx0001が、おおよそ0.25 mMの濃度で、トリプトファンからインドールを産生する能力を有することを示す。

【0241】

実施例7 - 細菌中のキヌレニン産生レベル

概要

本発明の細菌がキヌレニンを産生する能力を調査した。キヌレニン経路の調節異常は、免疫系の活性化及び潜在的に神経毒性な化合物の蓄積をもたらすことがある。キヌレニン代謝の変化は、パーキンソン病の発症に關与し得る。

20

【0242】

細菌株

Roseburia hominis MRx0001

DSM 17136は、キヌレニンを産生することが知られる *Bacteroides copriicola* の株である。

【0243】

方法

定常期細菌培養の無細胞上清は、遠心分離、及び0.22 μMのフィルターの濾過によって単離し、使用するまで凍結した。キヌレニン標準、原液及び試薬は、社内で検証された標準化法を用いて調製した。試料をトリクロロ酢酸で処理し、10,000 × gで4にて10分間遠心分離した。上清を回収し、96ウェルプレートに分配した。エールリッヒ試薬をキヌレニン検出に使用し、1:1の比で添加した。

30

【0244】

結果

実験の結果を図8に示す。図8は、MRx0001が、おおよそ50 μMの濃度で、キヌレニンを産生する能力を有することを示す。

【0245】

実施例8 - 安定性試験

本明細書に記載されている少なくとも1つの細菌株を含有する本明細書に記載されている組成物を、25 または4 の密閉容器に貯蔵し、容器を30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%または95%の相対湿度を有する雰囲気置く。1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、1年、1.5年、2年、2.5年または3年後、標準のプロトコルによって決定されるコロニー形成単位で測定したとき、細菌株の少なくとも50%、60%、70%、80%または90%が残存する。

40

【0246】

実施例9 - 細菌接種原がIL-6分泌を減少させる効能。

概要

50

炎症性サイトカインの活性化は、神経変性疾患におけるニューロン損傷に関連していた。リポ多糖 (LPS) は、炎症性サイトカイン IL-6 の公知の刺激因子である。ヒト膠芽腫星状細胞腫細胞を、LPS と組み合わせて、本発明による細菌株を含む組成物で処理し、IL-6 のレベルを調節するそれらの能力を観察した。

【0247】

材料及び方法

細菌株

Roseburia intestinalis 株 A

Roseburia faecis 株 B

【0248】

細胞株

MG U373 は、悪性腫瘍由来のヒト膠芽腫星状細胞腫であり、Sigma-Aldrich (カタログ番号 08061901-1VL) から購入した。MG U373 ヒト膠芽腫星状細胞腫細胞を、10% の FBS、1% の Pen Strep、4 mM の L-Glut、1x MEM 非必須アミノ酸溶液、及び 1x ビルビン酸ナトリウムを補充した MEM (Sigma Aldrich、カタログ番号 M-2279) 中で増殖させた。

【0249】

方法

増殖させた後、MG U373 細胞を、100,000 個の細胞/ウェルで 24 ウェルプレートに播種した。細胞を、以下の条件で 24 時間処理した：

- ・ LPS (1 µg/mL)
- ・ 株 A 由来の 10% の細菌上清を有する LPS
- ・ 株 B 由来の 10% の細菌上清を有する LPS
- ・ YCFA 培地を有する LPS
- ・ YCFA

【0250】

細胞を未処置培地でインキュベートした対照でも行った。

【0251】

その後、無細胞上清を回収し、4 にて 3 分間、10,000 g で遠心分離した。IL-6 は、製造者の指示に従って、Peprotech 製のヒト IL-6 ELISA キット (カタログ番号 900-K16) を用いて測定した。

【0252】

結果

これらの実験の結果を図 10 及び 12 に示す。LPS 及び細菌株 A 及び B による神経芽腫細胞の処置は、LPS で処置しなかった対照細胞と同じレベルに、IL-6 の分泌レベルの減少をもたらした (図 10 A 及び 12 A)。

【0253】

Roseburia intestinalis 及び *Roseburia faecis* による神経芽腫細胞の処置は、対照で処置した細胞で観察されたレベルを下回る、IL-6 の分泌レベルの減少をもたらした (図 10 B 及び 12 B)。

【0254】

実施例 10 - 細菌接種原が NF B 活性化を減少させる効能

概要

NF B プロモーターの活性化は、IL-1、IL-1、IL-18、TNF 及び IL-6 を含む炎症性サイトカインの産生をもたらす。NF B プロモーターは、TLR4 リガンドを刺激することで、シヌクレイン及び LPS によって活性化することができる。シヌクレインの突然変異、例えば、シヌクレイン A53T は、家族性パーキンソン病に関連している。LPS による神経細胞の処理は、環境因子に起因するパーキンソン病を模擬する。本発明による細菌株を含む組成物が NF B プロモーターの活性化を阻害する能力を調査した。

10

20

30

40

50

【0255】

材料及び方法

細菌株

Roseburia intestinalis 株 A

Roseburia faecis 株 B

【0256】

細胞株

ヒト Hek ブルー TLR4 は、InvivoGen (カタログ番号 hkb - htlr4) から購入した。ヒト Hek ブルー TLR4 を、10% の FBS、1% の Pen Str ep、4 mM の L - Glut、ノルモシン及び 1 × HEK ブルー 選択溶液を補充した DM EM 高グルコース (Sigma Aldrich、カタログ番号 D - 6171) 中で増殖させた。

10

【0257】

方法

増殖させた後、ヒト Hek ブルー 細胞を、25,000 個の細胞 / ウェルで 4 連で 96 ウェルプレートに播種した。一組の細胞を、 α - シヌクレイン A53T (1 μ g / mL) のみ、または株 A または株 B 由来の 10% の細菌上清と共に 22 時間処理した。第 2 組の細胞を、LPS (10 ng / mL、*Salmonella enterica* 血清型 Ty phimurium 由来、Sigma Aldrich、カタログ番号 L6143) のみ、または株 A または株 B 由来の 10% の細菌上清と共に 22 時間処理した。その後、細胞をスピンドウンし、20 μ l の上清を 200 μ l の Quanti Blue 試薬 (InvivoGen、カタログ番号 rep - qb2) と混合し、2 時間インキュベートし、吸光度を 655 nm で読み取った。

20

【0258】

結果

これらの実験の結果を図 11 及び 13 に示す。

【0259】

配列

配列番号 1 (*Roseburia hominis* 株 A2 - 181 16S リボソーム RNA 遺伝子、部分配列 - AY804148)

30

1 taaaggttga tcttggctca ggatgaacgc tggaggcgtg cttaacacat gcaagtcgaa
 61 cgaagcactt taattgattt cttcggaatg aagtttttgt gactgagtg gggacgggtg
 121 agtaacgcgt gggtaacctc gctcatacag ggggataaca gttggaaacg actgctaata
 181 ccgcataagc gcacaggatt gcatgatcca gtgtgaaaaa ctccgggtgg atgagatgga
 241 cccgcgtctg attagccagt tggcggggta acggcccacc aaagcgacga tcagtagccg
 301 acctgagagg gtgaccggcc acattgggac tgagacacgg cccaaactcc tacgggaggc
 361 agcagtgggt aatattgcac aatgggggaa accctgatgc agcgacgccg agtgagcgaa
 421 gaagtatttc ggtatgtaaa gctctatcag caggaagaag aatgacggta cctgactaaa 10
 481 aagcaccggc taaatacgtg ccagcagccg cggtaatacgt tatgggtgcaa gcgttatccg
 541 gatttactgg gtgtaaaggg agcgcaggcg gtacggcaag tctgatgtga aatcccgggg
 601 ctcaaccccg gtactgcatt ggaaactgtc ggactagggt gtctgagggg taagtggaa
 661 tcctagtgtg gcggtgaaat gcgtagatat taggaggaa accagtgccg aaggcggctt
 721 actggacgat tactgacgct gaggctcgaa agcgtgggga gcaaacagga ttagataccc
 781 tggtagtcca cgccgtaaac gatgaatact aggtgtcggg gagcattgct cttcgggtgcc
 841 gcagcaaacg caataagtat tccacctggg gagtacgttc gcaagaatga aactcaaagg
 901 aattgacggg gacccgcaca agcgggtggg catgtggttt aattcgaagc aacgcgaaga 20
 961 accttaccaa gtcttgacat cccactgaca aagtatgtaa tgtactttct cttcggagca

 1021 gtgggtgacag gtgggtgatg gttgtcgtca gctcgtgtcg tgagatgttg ggttaagtcc
 1081 cgcaacgagc gcaacccta ttcttagtag ccagcgggtt ggccggggcac tctagggaga
 1141 ctgccagggg taacctggag gaaggtgggg atgacgtcaa atcatcatgc cccttatgac
 1201 ttgggctaca cacgtgctac aatggcgtaa acaaagggaa gcaatcccgc gagggggagc
 1261 aaatctcaaa aataacgtct cagttcggac tgtagtctgc aactcgacta cacgaagctg
 1321 gaatcgctag taatcgcgaa tcagaatgtc gcggtgaata cgttcccggg tcttgtacac
 1381 accgcccgtc acaccatggg agttggtaat gcccgaaagtc agtgacccaa ccgcaaggag 30
 1441 ggagctgccg aagcaggact gataactggg gtgaagtcgt aacaagt

配列番号 2 (*Roseburia hominis* 株 A2 - 183 16S rRNA 遺伝子、基準株 A2 - 183 T - AJ270482)

1 gatcctggct caggatgaac gctggcggcg tgcttaacac atgcaagtcg aacgaagcac
 61 ttttaattgat ttcttcggaa tgaagttttt gtgactgagt ggccggacggg tgagtaacgc
 121 gtgggtaacc tgcctcatac agggggataa cagttggaaa cgactgctaa taccgcataa
 181 gcgcacagga ttgcatgatc cagtgtgaaa aactccgggtg gtatgagatg gacccgcgtc
 241 tgattagcca gttggcgggg taacggccca ccaaagcgac gatcagtagc cgacctgaga 40
 301 gggtgaccgg ccacattggg actgagacac ggcccaaact cctacgggag gcagcagtg

361 ggaatattgc acaatggggg aaaccctgat gcagcgacgc cgcgtgagcg aagaagtatt
 421 tcggtatgta aagctctatc agcaggggaag aagaatgctg tacctgacta agaagcaccg
 481 gctaaatacg tgccagcagc cgcggttaata cgtatggtgc aagcgttata cggatttact
 541 ggggtgtaaag ggagcgcagc cggtagcgca agtctgatgt gaaatcccgg ggctcaaccc
 601 cggtagctgca ttggaaactg tcggactaga gtgtcggagg ggtaagtgga attcctagtg
 661 tagcggtgaa atgcgtagat attaggagga acaccagtgg cgaaggcggc ttactggacg
 721 attactgacg ctgaggctcg aaagcgtggg gagcaaacag gattagatac cctggtagtc
 781 cacgccgtaa acgatgaata ctaggtgtcg gggagcattg ctcttcgggtg ccgcagcaaa 10
 841 cgcaataagt attccacctg gggagtacgt tcgcaagaat gaaactcaaa ggaattgacg
 901 gggacccgca caagcgggtg agcatgtggt ttaattcgaa gcaacgcgaa gaaccttacc
 961 aagtcttgac atcccactga cagagtatgt aatgtacttt ctcttcggag cagtggtgac
 1021 aggtggtgca tggttgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt cccgcaacga
 1081 gcgcaacccc tattcttagt agccagcggg tcggccgggc actctaggga gactgccagg
 1141 gataacctgg aggaaggtgg ggatgacgtc aaatcatcat gcccttatg acttgggcta
 1201 cacacgtgct acaatggcgt aaacaaaggg aagcaatccc gcgaggggga gcaaatctca
 1261 aaaataacgt ctcagttcgg actgtagtct gcaactcgac tacacgaagc tggaatcgct
 1321 agtaatcgcg aatcagaatg tcgcggtgaa tacgttcccg ggtcttgtac acaccgcccg 20
 1381 tcacaccatg ggagttggta atgccgaag tcagtgacc aaccgcaagg agggagctgc
 1441 cgaaggcagg actgataact ggggtgaagt cgtaacaagg gtacg

配列番号 3 (*Roseburia hominis* 株 433 のコンセンサス 16 S rRNA 配列)

AAGAGTTTGGGHCAGGCTCAGGATGAACGCTGGCGGCGTGCTTAACACATGCAAGTCGAACGAAGCACTTTAATTGA
 TTCTTCGGAATGAAGTTTTTGTGACTGAGTGGCGGACGGGTGAGTAACGCGTGGGTAACCTGCCTCATACAGGGGG
 ATAACAGTTGAAAACGACTGCTAATACCGCATAAGCGCACAGGATTGCATGATCCAGTGTGAAAACTCCGGTGGTA
 TGAGATGGACCCGCGTCTGATTAGCCAGTTGGCGGGGTAACGGCCACCAAAGCGACGATCAGTAGCCGACCTGAGA 30
 GGGTGACCGCCACATTGGGACTGAGACACGGCCCAAAC'TCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGG
 GGGAAACCC'TGATGCAGCGACGCCGCGTGAGCGAAGAAGTATTTCCGGTATGTAAAGCTCTATCAGCAGGGAAGAAGA
 ATGACGGTACCTGACTAAGAAGCACCGGCTAAATACGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGTATGGTGAAGCGTTATC
 CGGATTTACTGGGTGTAAAGGGAGCGCAGGCGGTACGGCAAGTCTGATGTGAAATCCCGGGGCTCAACCCCGGTACT
 GCATTTGAAAAC'TGTCGGACTAGAGTGTCCGAGGGGTAAGTGGAAATTCCTAGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGATATTA
 GGAGGAACACCAGTGGCGAAGGCGGC'TTACTGGACGATTACTGACGCTGAGGCTCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGG
 ATTAGATACCC'TGGTAGTCCACGCCGTAACGATGAATACTAGGTGTCCGGGAGCATTGCTCTTCGGTGCCGCAGCA
 AACGCAATAAGTATNCCACCTGGGGAGTACGTTCCGAAGAATGAAACTCAAAGGAATTGACGGGGACCCGCACAAGC
 GGTGGAGCNTGTGGTTTAATTCGAAGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGTCTTGACATCCCACTGACAGAGTATGTAA 40
 TGTACTTTCTCTTCGGAGCAGTGGTGACAGGTGGTGCATGGTTGTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTTGGGTTAAG
 TCCCGCAACGAGCGCAACCCCTATTC'TTAGTAGCCAGCGTTTGGCCGGGCACTCTAGGGAGACTGCCAGGGATAAC
 CTGGAGGAAGGTGGGGATGACGTC'CAAATCATCATGCCCTTATGACTGGGCTACACACGTGCTACAATGGCGTAAA
 CAAAGGGAAGCAATCCCGCAGGGGGAGCAAATCTCAAAAATAACGTCTCAGTTCCGACTGTAGTCTGCAACTCGAC
 TACACGAAGCTGGAATCGCTAGTAATCGCGAATCAGAATGTCGCGGTGAATACGTTCCCGGGTCTTGACACACCCGC
 CCGTCACACCATGGGAGTTGGTAATGCCCGAAGTCAGTGACCCAACCGCAAGGAGGGAGCTGCCGAAGGCAGGACTG
 ATAAC'TGGGGTGAAGTCTACRSAGGGTAGCCGTRMMC.

配列番号 5 (コンセンサス 16 S rRNA 配列、株 A *Roseburia intestinalis*)

```

gctccctcct tgcggttggg tcaactgactt cgggcattac caactcccat ggtgtgacgg 60
gcggtgtgta caagaccggg gaacgtattc accgcgacat tctgattcgc gattactagc 120
gattccagct tcgtgcagtc gagttgcaga ctgcagtccg aactgagacg ttatttttga 180
gatttgctcc cctcgcagg ctcgcttccc tttgtttacg ccattgtagc acgtgtgtag 240
cccaagtcat aaggggcatg atgatttgac gtcacccca ccttcctcca ggttatccct 300
ggcagtctcc ctagagtgcc cggcttaccg gctggctact aagaataggg gttgcgctcg 360
ttgcggggact taaccaaca tctcacgaca cgagctgacg acaaccatgc accacctgtc 420
accgatgctc cgaagagaaa acacattaca tgttctgtca tcgggatgtc aagacttggg 480
aaggttcttc gcgttgcttc gaattaaacc acatgctcca ccgcttgtgc gggccccgt 540
caattccttt gagtttcatt cttgcgaacg tactccccag gtggaatact tattgcgttt 600
gctgcggcac cgaagagcaa tgctccccga cacctagtat tcatcgttta cggcgtggac 660
taccagggta tctaactctg tttgctcccc acgctttcga gcctcagcgt cagtaatcgt 720
ccagtaagcc gccttcgcca ctggtgttcc tcctaataac tacgcatttc accgctacac 780
taggaattcc acttaccctt ccgacactct agtccgacag tttccaatgc agtaccgggg 840
ttgagccccg ggctttcaca tcagacttgc cgtaccgctt gcgctccctt tacaccagc 900
aaatccggat aacgcttgca ccatacgtat taccgcggtt gctggcacgt atttagccgg 960
tgcttcttag tcaggtaccg tcatttcttc ttccctgnct gatagagctt tacataccga 1020
aatacttctt cgctcacgcg gcgtcgtgctc atcagggttt cccccattgt gcaatattcc 1080
ccactgctgc ctcccgtagg agtttgggcc gtgtctcagt cccaatgtgg ccggtcaccc 1140
tctcaggctg gctactgatc gtcgctttgg taggccgtta cccaccaac tggctaatca 1200
gacgogggtc catctcatac caccggagt tttcacacca ggtcatgcca ccctgtgctc 1260
ttatgcggta ttagcagtcg tttccaactg ttatccccct gtatgaggca ggttaccac 1320
gcgttactca cccgtccgcc actcagtcac aaaatcttca ttccgaagaa atcaaataaa 1380
gtgcttcggt cgactgca 1398

```

10

20

配列番号 6 (コンセンサス 16 S rRNA 配列、株 B Roseburia faecis) 30

agtccctcc ttgcggttg gtcactgact tcggacattt ccaactccca tgggtgtgacg 60
 ggcggtgtgt acaagaccgc ggaacgtatt caccgcagca ttctgatctg cgattactag 120
 cgattccagc ttcgtgtagt cggggtgcag actacagtcc gaactgagac gttatttttg 180
 agatttgctc ggctcaccgc ctttgcttcc ctttgtttac gccattgtag cacgtgtgta 240
 gcccaagtca taaggggcat gatgatttga cgctatcccc gccttctcc aggttatccc 300
 tggcagtctc cctagagtgc ccggccgaac cgctggctac taaggacagg ggttgcgctc 360
 gttgcgggac ttaacccaac atctcacgac acgagctgac gacaaccatg caccacctgt 420
 caccgatgct ccgaagagaa agtacattac atactctgtc atcgggatgt caagacttgg 480
 taaggttctt cgcgttgctt cgaattaaac cacatgctcc accgcttgtg cgggtccccg 540
 tcaattcctt tgagtttcat tcttgcaaac gtactcccca ggtggaatac ttattgcgtt 600
 tgctgcggca ccgaagagca atgctccccg acacctagta ttcacggtt acggcgtgga 660
 ctaccagggt atctaactct gtttgetccc cacgctttcg agcctcagcg tcagttatcg 720
 tccagtaagc cgccttcgcc actggtgttc ctctaatat ctacgcattt caccgctaca 780
 ctaggaattc cacttaccoc tccgacactc tagtacgaca gtttccaatg cagtaccggg 840
 gttgagcccc gggctttcac atcagacttg ccgcaccgcc tgcgctccct ttacaccag 900
 taaatccgga taacgcttgc accatacgta ttaccgcggc tgctggcacg tatttagccg 960
 gtgcttctta gtcaggtacc gtcattcttc ttccctgctg atagagcttt acataccgaa 1020
 atacttcttc gtcacgcgg cgctcgtgca tcagggtttc cccattgtg caatattccc 1080
 cactgctgcc tcccgtagga gtttgggccc tgtctcagtc ccaatgtggc cggtcaccct 1140
 ctacggctcg ctactgatcg tcgctttggt aggccgttac cctgccaact ggctaatacag 1200
 acgcgggtcc atctcatacc accggagttt ttacaccgg atcatgcgat cctgtgcgct 1260
 tatgcgggat tagcagtcgt ttccaactgt taccctctg tatgaggcag gttaccacag 1320
 cgttactcac ccgtccgcca ctacgtcaca aaatcttcat ttccgaagaa aatcaaatag 1380
 agtgcttctg ccgactgcag 1400

10

20

30

40

50

【 0 2 6 0 】

参照文献

- [1] S p o r e t a l . (2 0 1 1) N a t R e v M i c r o b i o l . 9 (4) : 2 7 9 - 9 0 .
 [2] E c k b u r g e t a l . (2 0 0 5) S c i e n c e . 1 0 ; 3 0 8 (5 7 2 8) : 1 6 3 5 - 8 .
 [3] M a c p h e r s o n e t a l . (2 0 0 1) M i c r o b e s I n f e c t . 3 (1 2) : 1 0 2 1 - 3 5
 [4] M a c p h e r s o n e t a l . (2 0 0 2) C e l l M o l L i f e S c i . 5 9 (1 2) : 2 0 8 8 - 9 6 .
 [5] M a z m a n i a n e t a l . (2 0 0 5) C e l l 1 5 ; 1 2 2 (1) : 1 0 7 - 1 8 .
 [6] F r a n k e t a l . (2 0 0 7) P N A S 1 0 4 (3 4) : 1 3 7 8 0 - 5 .
 [7] S c a n l a n e t a l . (2 0 0 6) J C l i n M i c r o b i o l . 4 4 (1 1) : 3 9 8 0 - 8 .
 [8] K a n g e t a l . (2 0 1 0) I n f l a m m B o w e l D i s . 1 6 (1 2) : 2 0 3 4 - 4 2 .
 [9] M a c h i e l s e t a l . (2 0 1 3) G u t . 6 3 (8) : 1 2 7 5 - 8 3 .
 [1 0] W O 2 0 1 3 / 0 5 0 7 9 2

- [11] WO 03 / 046580
- [12] WO 2013 / 008039
- [13] WO 2014 / 167338
- [14] Goldin and Gorbach (2008) Clin Infect Dis . 46 Suppl 2 : S96 - 100 .
- [15] Azad et al . (2013) BMJ . 347 : f6471 .
- [16] WO 2013 / 050792
- [17] Mayer et al (2014) The Journal of Neuroscience 34 (46) : 15490 - 15496
- [18] Cryan and Dinan (2015) Neuropsychopharmacology , 40 : 241 - 2 . 10
- [19] Zhou and Foster (2015) Neuropsychiatric Disease and Treatment 11 : 715 - 723 .
- [20] Wang and Kasper (2014) Brain Behav Immun . 38 : 1 - 12 .
- [21] WO 2016 / 203221
- [22] Chapter 38 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system (2014) Handbook of Clinical Neurology 119 , 577 - 584 20
- [23] Stanton and Savage (1983) Appl Environ Microbiol . 45 (5) : 1677 - 84
- [24] Duncan et al . (2006) Int . J . Syst . Evol . Microbiol . 56 : 2437 - 2441
- [25] Masco et al . (2003) Systematic and Applied Microbiology , 26 : 557 - 563 .
- [26] Srutkova et al . (2011) J . Microbiol . Methods , 87 (1) : 10 - 6 .
- [27] Pal R et al , Neurol Res 2016 , 38 (12) : 1111 - 1122 30
- [28] Daniele SG et al , Sci Signal 2015 , 8 (376) : ra45
- [29] Wang et al . (2016) J Neurogastroenterol Motil 22 : 589 - 605 .
- [30] Foguem & Manckoundia (2018) Current Neurology and Neuroscience Reports , 18 : 24
- [31] Ludolph et al . (2009) Eur J Neurol . 16 (3) : 297 - 309 .
- [32] Galpern & Lang (2006) Neurological Progress 59 (3) 449 - 458 40
- [33] Zadori et al (2012) Journal of Neural Transmission , 119 , 2 , 275 - 283
- [34] Lee et al (2008) European J . Cell Biology 87 : 389 - 397
- [35] Pirooznia and Elefant (2013) Front Cell Neurosci . 7 : 30 .
- [36] Tang , et al . (2017) J Am Heart Assoc , 6 (10) .
- [37] Wang et al . (2015) PNAS 112 (9) : 2583 - 2858 50

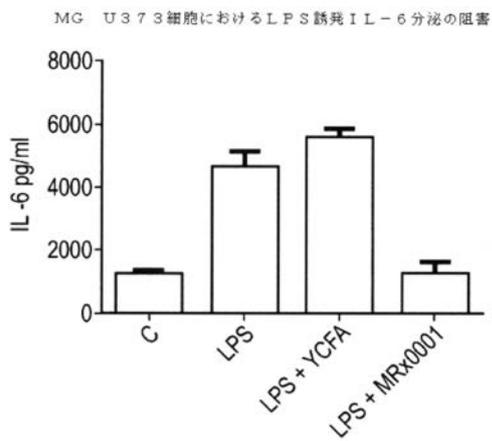
- [38] Psaty et al. (2003) JAMA, 289(19):2534-44
- [39] Lancet. (1995) 346(8991-8992):1647-53
- [40] Miyamoto-Shinohara et al. (2008) J. Gen. Appl. Microbiol., 54, 9-24.
- [41] Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, ed. by Day and McLellan, Humana Press.
- [42] Leslie et al. (1995) Appl. Environ. Microbiol. 61, 3592-3597. 10
- [43] Mitropoulou et al. (2013) J Nutr Metab. (2013) 716861.
- [44] Kailasapathy et al. (2002) Curr Issues Intest Microbiol. 3(2):39-48.
- [45] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller
- [46] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985) 20
- [47] US 2016/0067188
- [48] Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition (2010) Ronald Atlas, CRC Press.
- [49] Maintaining Cultures for Biotechnology and Industry (1996) Jennie C. Hunter-Cevera, Academic Press
- [50] Strobel (2009) Methods Mol Biol. 581:247-61.
- [51] Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th edition, ISBN: 0683306472. 30
- [52] Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, (Ream et al., eds., 1998, Academic Press).
- [53] Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
- [54] Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds., 1986, Blackwell Scientific Publications) 40
- [55] Sambrook et al. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- [56] Handbook of Surface and Colloidal Chemistry (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)
- [57] Ausubel et al. (eds) (2002) Short protocols in molecular biology, 5th edition (Current Protocols).
- [58] PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, 50

Springer Verlag)

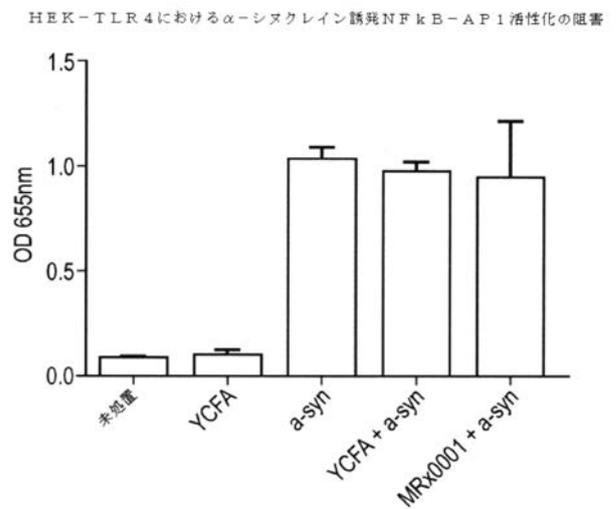
[59] Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987) Supplement 30

[60] Smith & Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2: 482 - 489.

【図1】

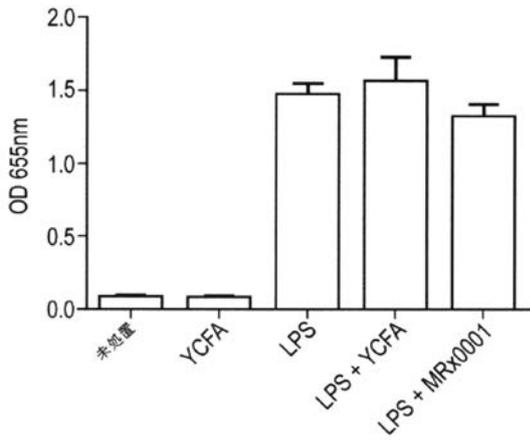


【図2】



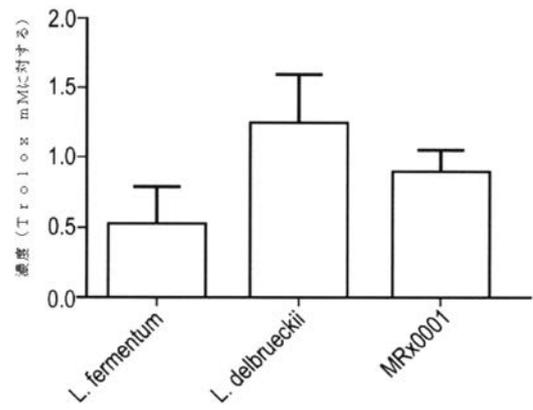
【 図 3 】

HEK-TLR4におけるLPS誘発NFκB-AP1活性化の阻害



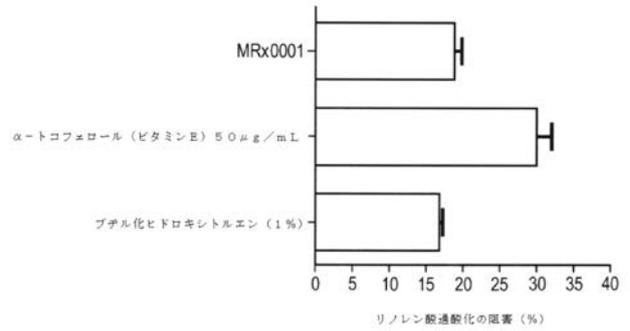
【 図 4 】

抗酸化能アッセイ



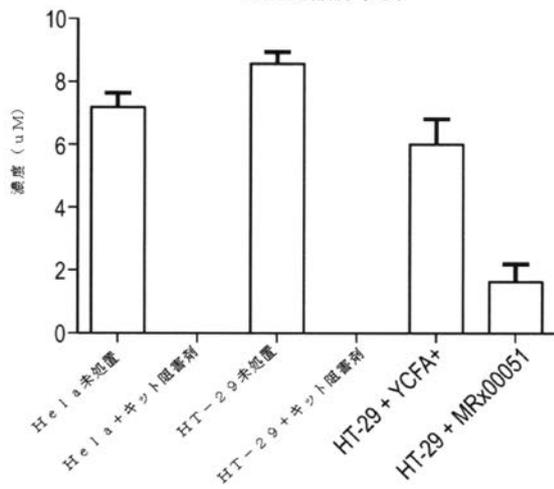
【 図 5 】

総抗酸化能



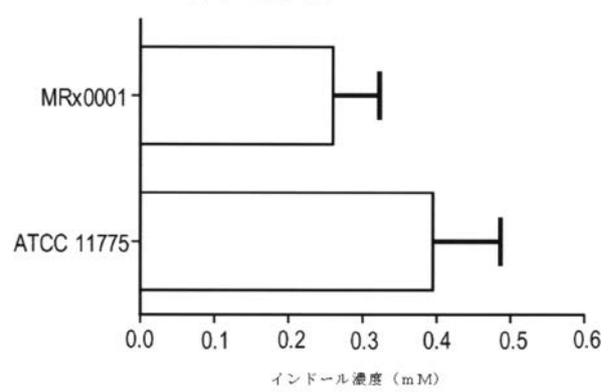
【 図 6 】

HDAC活性アッセイ



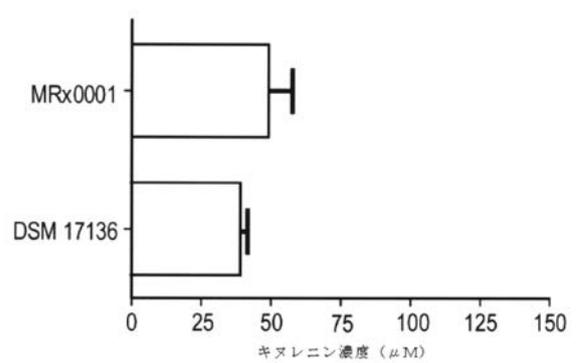
【 図 7 】

インドールアッセイ

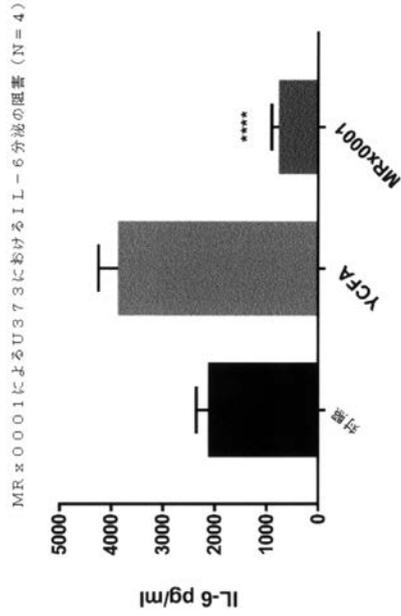


【 図 8 】

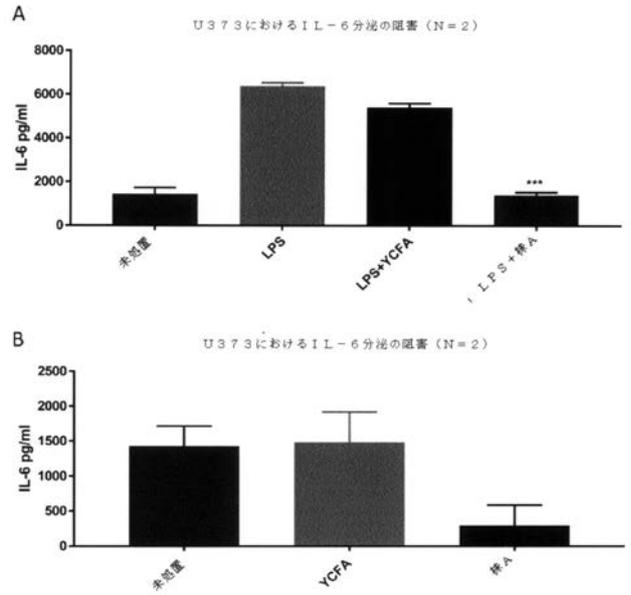
キヌレニンアッセイ



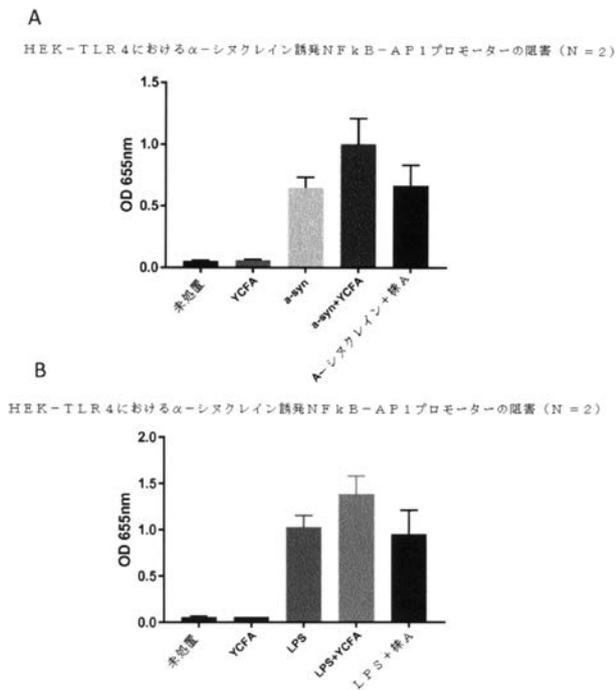
【 図 9 】



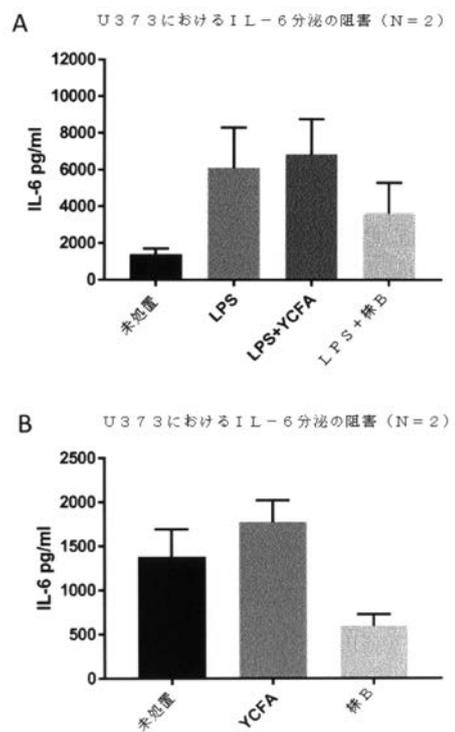
【 図 10 】



【 図 11 】

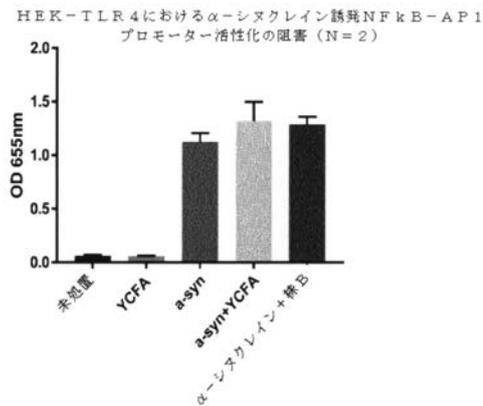


【 図 12 】

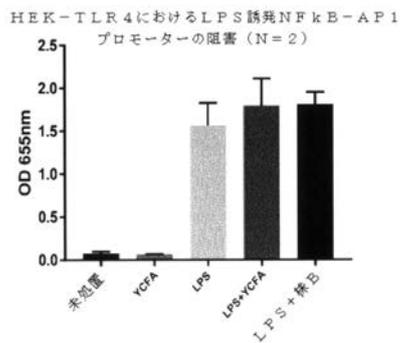


【 図 1 3 】

A



B



【 配 列 表 】

2020523341000001.app

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 令 和 2 年 3 月 3 1 日 (2 0 2 0 . 3 . 3 1)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、スティール・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；HIV関連認知障害；又は大脳皮質基底核変性症；の治療もしくは予防方法に使用するための、Roseburia属の細菌株を含む組成物。

【 請 求 項 2 】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するためのものである、請求項1に記載の組成物。

【 請 求 項 3 】

組成物が、早期発症型のパーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ルー・ゲーリック病、運動ニューロン疾患、プリオン病、脊髄小脳変性症

、脊髄性筋萎縮症、認知症、原発性進行性失語、軽度認知障害、H I V 関連認知障害、又は大脳皮質基底核変性症の治療または予防方法に使用するためのものである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

組成物が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ルー・ゲーリック病、運動ニューロン疾患、プリオン病、脊髄小脳変性症、脊髄性筋萎縮症、認知症、原発性進行性失語、軽度認知障害、H I V 関連認知障害、又は大脳皮質基底核変性症の発症または進行の予防または遅延方法に使用するためのものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

脳卒中、例えば、脳虚血、限局性脳虚血、虚血性脳卒中または出血性脳卒中の治療方法に使用されるための、Roseburia 属の細菌株を含む組成物。

【請求項 6】

細菌株が、Roseburia hominis である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

細菌株が、配列番号 3 に少なくとも 96%、97%、98%、99%、99.5% または 99.9% 同一である 16s rRNA 配列を有し、または前記細菌株が、配列番号 3 によって表される 16s rRNA 配列を有する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、Roseburia hominis 種の細菌株を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

細菌株が、Roseburia intestinalis 種である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

細菌株が、配列番号 5 に少なくとも 99%、99.5% または 99.9% 同一である 16s rRNA 配列を有する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、Roseburia intestinalis 種の細菌株を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

細菌株が、Roseburia faecis 種である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

細菌株が、配列番号 6 に少なくとも 99%、99.5% または 99.9% 同一である 16s rRNA 配列を有する、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、Roseburia faecis 種の細菌株を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

組成物が、経口投与用である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

組成物が、1 または 2 以上の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

細菌株が、凍結乾燥されている、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

食品である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；H I V 関連認知障害；又は大脳皮質基底核変性症の治療または予防に使用するための、受託番号 N C I M B 4 2 3 8 3 として寄託された R o s e b u r i a h o m i n i s 株の細胞。

【請求項 20】

細胞が、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項で定義される方法に使用するためのものである、請求項 19 に記載の細胞。

【請求項 21】

神経変性障害が、パーキンソン病である、請求項 20 に記載の細胞。

【請求項 22】

パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；H I V 関連認知障害；又は大脳皮質基底核変性症の治療または予防に使用するための、受託番号 N C I M B 4 3 0 4 3 として寄託された R o s e b u r i a i n t e s t i n a l i s 株の細胞。

【請求項 23】

細胞が、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項で定義される方法に使用するための、請求項 22 に記載の細胞。

【請求項 24】

パーキンソン病の治療または予防に使用するための、請求項 23 に記載の細胞。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

上記発明の開発において、本発明者らは、治療に特に有用な細菌株を同定し、特徴付けた。本発明の R o s e b u r i a i n t e s t i n a l i s 株は、がんの治療に有効であることを示す。また、本発明は、かかる細胞、またはかかる細胞の生物学的に純粋な培養物を含む組成物を提供する。また、本発明は、特に、がんの治療に使用される、受託番号 N C I M B 4 3 0 4 3 として寄託された R o s e b u r i a i n t e s t i n a l i s 株またはその派生物 (derivative) の細胞を提供する。

すなわち本発明は以下に関する。

〔1〕神経変性障害の治療または予防方法に使用するための、R o s e b u r i a 属の細菌株を含む組成物。

〔2〕組成物が、パーキンソン病、例えば、進行性核上性麻痺、進行性核上性麻痺、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー症候群、正常圧水頭症、脳血管性または動脈硬化性パーキンソニズム及び薬物誘発性パーキンソニズム；アルツハイマー病、例えば、ベンソン症候群；多発性硬化症；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化症；ルー・ゲーリック病；運動ニューロン疾患；プリオン病；脊髄小脳変性症；脊髄性筋萎縮症；認知症、例えば、レビー小体、脳血管性及び前頭側頭型認知症；原発性進行性失語；軽度認知障害；H I V 関連認知障害；及び大脳皮質基底核変性症；からなる群から選択される疾患または

- 状態の治療もしくは予防方法に使用するためのものである、上記〔1〕に記載の組成物。
- 〔3〕組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するためのものである、上記〔2〕に記載の組成物。
- 〔4〕組成物が、早期発症型の神経変性疾患の治療または予防方法に使用するためのものである、上記〔1〕～〔3〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔5〕組成物が、ニューロン死の低減またはニューロンの保護に使用するためのものである、上記〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔6〕組成物が、神経変性障害の発症または進行の予防または遅延方法に使用するためのものである、上記〔1〕～〔5〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔7〕組成物が、神経変性障害の治療または予防において、IL-6レベル及び/またはNF- κ Bレベルの低減方法に使用するためのものである、上記〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔8〕脳損傷の治療方法に使用されるための、Roseburia属の細菌株を含む組成物。
- 〔9〕脳損傷が、脳卒中、例えば、脳虚血、限局性脳虚血、虚血性脳卒中または出血性脳卒中である、上記〔8〕に記載の組成物。
- 〔10〕細菌株が、Roseburia hominisである、上記〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔11〕細菌株が、Roseburia hominisの細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、上記〔1〕～〔10〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔12〕細菌株が、配列番号1、2または3に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、上記〔1〕～〔8〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔13〕細菌株が、配列番号3に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有し、または前記細菌株が、配列番号3によって表される16S rRNA配列を有する、上記〔10〕に記載の組成物。
- 〔14〕組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、Roseburia hominis種の細菌株を含む、上記〔1〕に記載の組成物。
- 〔15〕細菌株が、Roseburia intestinalis種である、上記〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔16〕細菌株が、Roseburia intestinalisの細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、上記〔15〕に記載の組成物。
- 〔17〕細菌株が、配列番号5に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、上記〔15〕または〔16〕に記載の組成物。
- 〔18〕組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、Roseburia intestinalis種の細菌株を含む、上記〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔19〕細菌株が、Roseburia faecis種である、上記〔1〕～〔9〕のいずれか1項に記載の組成物。
- 〔20〕細菌株が、Roseburia faecisの細菌株の16S rRNA配列に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、上記〔19〕に記載の組成物。
- 〔21〕細菌株が、配列番号6に少なくとも95%、96%、97%、98%、99%、99.5%または99.9%同一である16S rRNA配列を有する、上記〔19〕または〔20〕に記載の組成物。

〔 2 2 〕 組成物が、パーキンソン病の治療または予防方法に使用するための、Roseburia faecis 種の細菌株を含む、上記〔 1 〕～〔 9 〕のいずれか 1 項に記載の組成物。

〔 2 3 〕 組成物が、経口投与用である、上記〔 1 〕～〔 2 2 〕のいずれか 1 項に記載の組成物。

〔 2 4 〕 組成物が、1 または 2 以上の薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、上記〔 1 〕～〔 2 3 〕のいずれか 1 項に記載の組成物。

〔 2 5 〕 細菌株が、凍結乾燥されている、上記〔 1 〕～〔 2 4 〕のいずれか 1 項に記載の組成物。

〔 2 6 〕 上記〔 1 〕～〔 9 〕、〔 1 4 〕、〔 1 8 〕、及び〔 2 2 〕のいずれか 1 項の使用のための、上記〔 1 〕～〔 2 5 〕のいずれか 1 項に記載の組成物を含む食品。

〔 2 7 〕 上記〔 1 〕～〔 9 〕、〔 1 4 〕、〔 1 8 〕、及び〔 2 2 〕のいずれか 1 項の使用のための、上記〔 1 〕～〔 2 5 〕のいずれか 1 項に記載の組成物を含むワクチン。

〔 2 8 〕 Roseburia 属の細菌株を含む組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、神経変性障害の治療または予防方法。

〔 2 9 〕 神経変性障害の治療または予防に使用するための、受託番号 NCIMB 42383 として寄託された Roseburia hominis 株またはその派生物の細胞。

〔 3 0 〕 細胞が、上記〔 1 〕～〔 7 〕のいずれか 1 項で定義される方法に使用するためのものである、上記〔 1 9 〕に記載の細胞。

〔 3 1 〕 神経変性障害が、パーキンソン病である、上記〔 1 9 〕に記載の細胞。

〔 3 2 〕 神経変性障害の治療または予防に使用するための、受託番号 NCIMB 43043 として寄託された Roseburia intestinalis 株またはその派生物の細胞。

〔 3 3 〕 細胞が、上記〔 1 〕～〔 7 〕のいずれか 1 項で定義される方法に使用するための、上記〔 3 2 〕に記載の細胞。

〔 3 4 〕 神経変性障害が、パーキンソン病である、上記〔 3 2 〕に記載の細胞。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/065808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K35/74 A61P25/00 A61P37/00 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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/132264 A1 (KELLY DENISE [GB] ET AL) 14 May 2015 (2015-05-14)	1,2,4-8, 10,11, 15,16, 23-26, 28,30,33
Y	paragraphs [0075], [0078], [0098], [0111], [0173], [0205] -----	1-34
X	US 2015/071957 A1 (KELLY DENISE [GB] ET AL) 12 March 2015 (2015-03-12)	1,2,4-8, 10,11, 15,16, 19,20, 23-26, 28,30,33
Y	paragraphs [0286], [0289], [0295], [0402], [0592], [0593] -----	1-34
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 15 August 2018		Date of mailing of the international search report 27/08/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zellner, Eveline

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/065808

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2016/203221 A1 (4D PHARMA RES LTD [GB]) 22 December 2016 (2016-12-22)	1,2,4-8, 10-13, 15-17, 19,20, 23-30, 32,33
Y	page 4, line 19 - line 25; example 6 page 8, line 12 - line 35 page 18, line 27 - line 33 page 20, paragraph 2 -----	1-33
Y	ALI KESHAVARZIAN ET AL: "Colonic bacterial composition in Parkinson's disease : COLONIC MICROBIOTA IN PARKINSON'S DISEASE", MOVEMENT DISORDERS., vol. 30, no. 10, 16 July 2015 (2015-07-16) , pages 1351-1360, XP055494681, US ISSN: 0885-3185, DOI: 10.1002/mds.26307 page 1358, column 1, paragraph 1 -----	1-34
Y	JIA YIN ET AL: "Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack", JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, vol. 4, no. 11, 23 November 2015 (2015-11-23), page e002699, XP055499645, DOI: 10.1161/JAHA.115.002699 page 6, column 2, paragraph 2 - page 7, column 1, paragraph 1; figures 3,4 -----	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/065808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2015132264 A1	14-05-2015	AU 2012320255 A1	10-04-2014		
		AU 2017202497 A1	04-05-2017		
		BR 112014008044 A2	11-04-2017		
		CA 2850000 A1	11-04-2013		
		CN 103930117 A	16-07-2014		
		CY 1117900 T1	17-05-2017		
		DK 2763685 T3	23-05-2016		
		EP 2763685 A1	13-08-2014		
		EP 3097919 A1	30-11-2016		
		ES 2582932 T3	16-09-2016		
		HK 1200116 A1	31-07-2015		
		HR P20160843 T1	23-09-2016		
		HU E029033 T2	30-01-2017		
		JP 6290086 B2	07-03-2018		
		JP 2014534957 A	25-12-2014		
		JP 2018099126 A	28-06-2018		
		ME 02441 B	20-09-2016		
		MX 350325 B	04-09-2017		
		PL 2763685 T3	31-07-2017		
		PT 2763685 E	17-06-2016		
		RU 2014118464 A	20-11-2015		
		SM T201600218 B	31-08-2016		
		US 2015132264 A1	14-05-2015		
		US 2016279177 A1	29-09-2016		
		WO 2013050792 A1	11-04-2013		
		-----	-----	-----	-----
		US 2015071957 A1	12-03-2015	AU 2014202021 A1	30-10-2014
				BR 112015025854 A2	25-07-2017
				CA 2848725 A1	10-10-2014
				CN 105407908 A	16-03-2016
DK 3010523 T3	19-02-2018				
EP 3010523 A1	27-04-2016				
EP 3318268 A1	09-05-2018				
ES 2660823 T3	26-03-2018				
HK 1223289 A1	28-07-2017				
HR P20180360 T1	20-04-2018				
HU E036109 T2	28-06-2018				
JP 2016517848 A	20-06-2016				
LT 3010523 T	12-03-2018				
PL 3010523 T3	30-05-2018				
PT 3010523 T	08-03-2018				
RU 2015147864 A	12-05-2017				
SI 3010523 T1	29-06-2018				
US 2015071957 A1	12-03-2015				
US 2018072778 A1	15-03-2018				
WO 2014167338 A1	16-10-2014				
-----	-----	-----	-----		
WO 2016203221 A1	22-12-2016	AU 2016278070 A1	14-12-2017		
		CA 2988693 A1	22-12-2016		
		CL 2017003193 A1	22-06-2018		
		CN 107847529 A	27-03-2018		
		CO 2017013287 A2	28-03-2018		
		EA 201890050 A1	29-06-2018		
		EP 3307288 A1	18-04-2018		
		JP 2018500270 A	11-01-2018		
		KR 20180012849 A	06-02-2018		
		PE 02672018 A1	06-02-2018		
		TW 201716075 A	16-05-2017		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/065808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2018133265 A1	17-05-2018
		WO 2016203221 A1	22-12-2016

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/02	
C 1 2 N 1/20 (2006.01)	C 1 2 N 1/20	Z N A A
A 2 3 L 33/135 (2016.01)	A 2 3 L 33/135	

(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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100113860

弁理士 松橋 泰典

(74) 代理人 100131093

弁理士 堀内 真

(74) 代理人 100150902

弁理士 山内 正子

(74) 代理人 100141391

弁理士 園元 修一

(74) 代理人 100198074

弁理士 山村 昭裕

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(72) 発明者 ムルダール イムケ エリザベス

イギリス国 エイビー 2 5 2 ゼットエス アバディーンシャー アバディーン コーンヒルロード ライフサイエンシーズイノベーションビルディング フォーディー ファーマ リサーチ リミテッド気付

(72) 発明者 エトール アンナ

イギリス国 エイビー 2 5 2 ゼットエス アバディーンシャー アバディーン コーンヒルロード ライフサイエンシーズイノベーションビルディング フォーディー ファーマ リサーチ リミテッド気付

(72) 発明者 アーメッド スアード

イギリス国 エイビー 2 5 2 ゼットエス アバディーンシャー アバディーン コーンヒルロード ライフサイエンシーズイノベーションビルディング フォーディー ファーマ リサーチ リミテッド気付

(72) 発明者 フォティアドウ パルセナ

イギリス国 エイビー 2 5 2 ゼットエス アバディーンシャー アバディーン コーンヒルロード ライフサイエンシーズイノベーションビルディング フォーディー ファーマ リサーチ リミテッド気付

(72) 発明者 ユイール サマンサ

イギリス国 エイビー 2 1 9 エルエフ アバディーンシャー アバディーン バックスパーン オーチミルテラス 2 7

(72) 発明者 サヴィニャック ヘレン

イギリス国 エイビー 2 5 2 ゼットエス アバディーンシャー アバディーン コーンヒルロード ライフサイエンシーズイノベーションビルディング フォーディー ファーマ リサーチ リミテッド気付

F ターム(参考) 4B018 LB07 LE05 MD85 ME14
4B065 AA01X AC20 CA44
4C085 AA03 BA07 BB11 CC07 CC21 EE01 GG01
4C087 AA01 AA02 BC30 BC55 CA08 CA10 NA14 ZA02 ZA15 ZA16
ZA22