

(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2018-519295

(P2018-519295A)

(43) 公表日 **平成30年7月19日(2018.7.19)**

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 35/74 (2015.01) | A 6 1 K 35/74 | A 4 B 0 1 8 |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | 4 B 0 6 5 |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) | A 6 1 P 17/00 | 4 C 0 8 7 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 123 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2017-566300 (P2017-566300)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月21日 (2016. 6. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年2月21日 (2018. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/038502
 (87) 国際公開番号 W02016/209806
 (87) 国際公開日 平成28年12月29日 (2016. 12. 29)
 (31) 優先権主張番号 62/183, 021
 (32) 優先日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/183, 019
 (32) 優先日 平成27年6月22日 (2015. 6. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507044516
 プレジデント アンド フェローズ オブ
 ハーバード カレッジ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 8, ケンブリッジ, クインシー
 ストリート 1 7
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100175042
 弁理士 高橋 秀明
 (72) 発明者 セフィク, エセン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブ
 ルックライン

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粘膜固有層調節性 T 細胞の誘導

(57) 【要約】

本明細書には、調節性 T 細胞の産生の誘導のため並びに炎症性腸疾患などの病的免疫応答に関連する疾患の治療及び / 又は予防のための方法及び組成物が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における *Ror + Helios* 粘膜炎固有層調節性T細胞の産生を誘導する方法において、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される細菌を含む組成物を前記対象に投与するステップを含むことを特徴とする方法。

10

20

【請求項2】

前記組成物がクロストリジウム綱 (*Clostridia*) の細菌を含まないことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも10%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

30

40

【請求項4】

50

前記組成物中の前記細菌の少なくとも25%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項3に記載の方法。 10 20

【請求項5】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも50%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項3に記載の方法。 30 40

【請求項6】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも75%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガ 50

タス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 90% が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

20

30

【請求項 8】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 99% が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacter*

40

50

oides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

10

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) 及びバクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) 及びエンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記細菌がバクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus) であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記細菌がカンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni) であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記細菌がスタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

50

- 【請求項 15】
前記細菌がエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) であることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 16】
前記組成物が薬学的に許容可能な担体を更に含むことを特徴とする請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 17】
前記組成物が、前記細菌を添加した食品製品であることを特徴とする請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 18】 10
前記対象が、病的免疫応答に関連する疾患を有するか又はそれに罹り易い素因があることを特徴とする請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 19】
前記対象が炎症性腸疾患を有するか又はそれに罹り易い素因があることを特徴とする請求項 1 又は 18 に記載の方法。
- 【請求項 20】 20
前記炎症性腸疾患が、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病であることを特徴とする請求項 19 に記載の方法。
- 【請求項 21】
前記炎症性腸疾患がクローン病又は潰瘍性大腸炎であることを特徴とする請求項 20 に記載の方法。
- 【請求項 22】
前記組成物が経口投与されることを特徴とする請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 23】
前記組成物が直腸投与されることを特徴とする請求項 1 ~ 16 又は 18 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 24】 30
前記細菌が複製能のある生細菌であることを特徴とする請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 25】
前記対象が前記組成物の投与の 1 週間前未満に抗生物質を投与されていたことを特徴とする請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 26】
前記対象が前記組成物の投与の 3 日前未満に抗生物質を投与されていたことを特徴とする請求項 25 に記載の方法。
- 【請求項 27】 40
前記対象がその腸内に存在する低いレベルの片利共生細菌を有することを特徴とする請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 28】 50
対象の炎症性腸疾患を治療又は予防する方法において、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*L*

actobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される細菌を含む組成物を前記対象に投与するステップを含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 29】

前記炎症性腸疾患が、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病であることを特徴とする請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記炎症性腸疾患がクローン病又は潰瘍性大腸炎であることを特徴とする請求項 29 に記載の方法。

20

【請求項 31】

前記組成物の前記投与が前記対象における Ror⁺ Helios⁻ 粘膜固有層調節性 T 細胞の産生を誘導することを特徴とする請求項 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記組成物がクロストリジウム綱 (Clostridia) の細菌を含まないことを特徴とする請求項 28 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 10% が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

30

40

50

【請求項 34】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも25%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも50%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項33に記載の方法。

【請求項 36】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも75%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*B*

acteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択されることを特徴とする請求項33に記載の方法。

10

【請求項37】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも90%が、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択されることを特徴とする請求項33に記載の方法。

20

30

【請求項38】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも99%が、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium*

40

50

m nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 33 に記載の方法。

10

【請求項 39】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 40】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) 及びバクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 41】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) 及びエンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 42】

前記細菌がバクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus) であることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記細菌がカンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni) であることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記細菌がスタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) であることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項

50

に記載の方法。

【請求項 45】

前記細菌がエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) であることを特徴とする請求項 28 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記組成物が薬学的に許容可能な担体を更に含むことを特徴とする請求項 28 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記組成物が、前記細菌を添加した食品製品であることを特徴とする請求項 28 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記組成物が経口投与されることを特徴とする請求項 28 ~ 47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記組成物が直腸投与されることを特徴とする請求項 28 ~ 46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記細菌が複製能のある生細菌であることを特徴とする請求項 28 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

対象における Ror⁺ Helios⁻ 粘膜固有層調節性 T 細胞の産生を誘導する組成物において、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される細菌を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 52】

前記組成物がクロストリジウム綱 (*Clostridia*) の細菌を含まないことを特徴とする請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 53】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 10% が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*B*

10

20

30

40

50

acteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択されることを特徴とする請求項51又は52に記載の組成物。

10

【請求項54】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも25%が、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択されることを特徴とする請求項53に記載の組成物。

20

30

【請求項55】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも50%が、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium*

40

50

m nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項53に記載の組成物。

10

【請求項56】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも75%が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項53に記載の組成物。

20

30

【請求項57】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも90%が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fu

40

50

sobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項53に記載の組成物。

【請求項58】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも99%が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項53に記載の組成物。

10

20

【請求項59】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) からなる群から選択されることを特徴とする請求項51～58のいずれか一項に記載の組成物。

30

40

【請求項60】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) 及びバクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) からなる群から選択されることを特徴とする請求項51～58のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 6 1】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) 及びエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記細菌がバクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) であることを特徴とする請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 6 3】

前記細菌がカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) であることを特徴とする請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記細菌がスタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) であることを特徴とする請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記細菌がエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) であることを特徴とする請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 6 6】

薬学的に許容可能な担体を更に含むことを特徴とする請求項 5 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記細菌を添加した食品製品であることを特徴とする請求項 5 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 8】

経口投与用に製剤化されることを特徴とする請求項 5 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 9】

直腸投与用に製剤化されることを特徴とする請求項 5 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 7 0】

前記細菌が複製能のある生細菌であることを特徴とする請求項 5 1 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 1】

対象における Ror + Helios - 粘膜固有層調節性 T 細胞の産生を誘導する組成物の作製方法において、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシブレヌス (*Bacteroides oleici*)

40

50

plenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される細菌を薬学的に許容可能な担体と組み合わせるステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項72】

前記組成物がクロストリジウム綱(Clostridia)の細菌を含まないことを特徴とする請求項71に記載の方法。

10

【請求項73】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも10%が、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択されることを特徴とする請求項71又は72に記載の方法。

20

30

【請求項74】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも25%が、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Para

40

50

bacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも50%が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項73に記載の方法。

10

20

【請求項76】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも75%が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項73に記載の方法。

30

40

【請求項77】

50

前記組成物中の前記細菌の少なくとも90%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項73に記載の方法。 10 20

【請求項78】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも99%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項73に記載の方法。 30 40

【請求項79】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides v* 50

ulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)からなる群から選択されることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)及びバクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)からなる群から選択されることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項81】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)及びエンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)からなる群から選択されることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項82】

前記細菌がバクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)であることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記細菌がカンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)であることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項84】

前記細菌がスタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)であることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項85】

前記細菌がエンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)であることを特徴とする請求項71~78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項86】

前記組成物が経口投与用に製剤化されることを特徴とする請求項71~85のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項87】

前記組成物が直腸投与用に製剤化されることを特徴とする請求項71~85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項88】

前記細菌が複製能のある生細菌であることを特徴とする請求項71~87のいずれか一項に記載の方法。

【請求項89】

対象におけるRor⁺Helios⁻粘膜固有層調節性T細胞の産生を誘導する組成物の作製方法において、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)

50

、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される細菌を食品製品と組み合わせるステップを含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 90】

20

前記組成物がクロストリジウム綱 (*Clostridia*) の細菌を含まないことを特徴とする請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

前記食品製品が酪農製品を含むことを特徴とする請求項 89 又は 90 に記載の方法。

【請求項 92】

前記酪農製品がヨーグルト、フローズンヨーグルト、アイスクリーム、ミルク又はチーズであることを特徴とする請求項 91 に記載の方法。

【請求項 93】

前記食品製品が非酪農食品製品であることを特徴とする請求項 89 又は 90 に記載の方法。

30

【請求項 94】

前記食品製品が飲料であることを特徴とする請求項 89 ~ 93 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 10% が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Para*

40

50

bacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 89~94 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 25% が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 95 に記載の方法。

10

20

【請求項 97】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 50% が、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 95 に記載の方法。

30

40

【請求項 98】

50

前記組成物中の前記細菌の少なくとも75%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項95に記載の方法。

10

20

【請求項99】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも90%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項95に記載の方法。

30

40

【請求項100】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも99%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガ

50

タス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 95 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 101】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 102】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 及びバクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 103】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) 及びエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 104】

前記細菌がバクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) であることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

前記細菌がカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) であることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記細菌がスタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) であることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 107】

前記細菌がエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) であることを特徴とする請求項 89 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

前記細菌が複製能のある生細菌であることを特徴とする請求項 89 ~ 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

対象における Ror⁺ Helios⁻ 粘膜固有層調節性 T 細胞の産生を誘導する組成物において、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される細菌を添加した食品製品を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 110】

クロストリジウム綱 (*Clostridia*) の細菌を含まないことを特徴とする請求項 109 に記載の組成物。

【請求項 111】

前記食品製品が酪農製品を含むことを特徴とする請求項 109 又は 110 に記載の組成物。

【請求項 112】

前記酪農製品がヨーグルト、フローズンヨーグルト、アイスクリーム、ミルク又はチーズであることを特徴とする請求項 111 に記載の組成物。

【請求項 113】

前記食品製品が非酪農食品製品であることを特徴とする請求項 109 又は 110 に記載の組成物。

【請求項 114】

前記食品製品が飲料であることを特徴とする請求項 109 ~ 113 のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 115】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも10%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項109~114のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 116】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも25%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項115に記載の組成物。

【請求項 117】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも50%が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*B*

acteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択されることを特徴とする請求項115に記載の組成物。

【請求項118】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも75%が、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及びビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択されることを特徴とする請求項115に記載の組成物。

【請求項119】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも90%が、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium*

m nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 115 に記載の組成物。

10

【請求項 120】

前記組成物中の前記細菌の少なくとも 99% が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 115 に記載の組成物。

20

30

【請求項 121】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 122】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフ

50

イロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 及びバクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 123】

前記細菌が、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) 及びエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) からなる群から選択されることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 124】

前記細菌がバクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) であることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 125】

前記細菌がカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) であることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 126】

前記細菌がスタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) であることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 127】

前記細菌がエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) であることを特徴とする請求項 109 ~ 120 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 128】

前記細菌が複製能のある生細菌であることを特徴とする請求項 109 ~ 127 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 129】

バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) が、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) のうちの 1 つ以上との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、7

30

40

50

1、89又は109のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項130】

カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) が、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) のうちの1つ以上との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項131】

スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) が、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) のうちの1つ以上との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109、129及び130のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項132】

エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) が、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバク

ー・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) のうちの1つ以上との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129~131のいずれか一項に記載の方法又は組成物。 10

【請求項133】

バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) が、1つ以上のバクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129~132のいずれか一項に記載の方法又は組成物。 20 30

【請求項134】

バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) が、1つ以上のバクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129~133のいずれか一項に記載の方法又は組成物。 40

【請求項135】

バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) が、1つ以上のラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バ 50

クテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～134 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項 136】

ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) が、1つ以上のバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～135 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項 137】

バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) が、1つ以上のアシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～136 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項 138】

アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) が、1つ以上のフソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacter*

oides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～137 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項 139】

フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) が、1つ以上のパラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～138 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

10

【請求項 140】

パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) が、1つ以上のバクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～139 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

20

30

【請求項 141】

バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus) が、1つ以上のラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～140 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

40

【請求項 142】

ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus) が、1つ以上のバクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) との組合せで存在することを特徴とする請求項 1、28、51、71、89、109 及び 129～141 のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

50

【請求項143】

バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) が、1つ以上のパラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129～142のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項144】

パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) が、1つ以上のフソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129～143のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

10

【請求項145】

フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) が、1つ以上のバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129～144のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

20

【請求項146】

バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) が、ビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) との組合せで存在することを特徴とする請求項1、28、51、71、89、109及び129～145のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項147】

クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) もまた存在することを特徴とする請求項129～146のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

【請求項148】

クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridia histolyticum*) もまた存在することを特徴とする請求項129～147のいずれか一項に記載の方法又は組成物。

30

【請求項149】

対象における調節性T細胞の産生又は活性を誘導する方法において、Ror を活性化させる薬剤を前記対象に投与するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項150】

前記調節性T細胞が粘膜固有層調節性T細胞であることを特徴とする請求項149に記載の方法。

【請求項151】

前記対象が、病的免疫応答に関連する疾患を有するか又はそれに罹り易い素因があることを特徴とする請求項149又は150に記載の方法。

40

【請求項152】

前記対象が炎症性腸疾患を有するか又はそれに罹り易い素因があることを特徴とする請求項149又は150に記載の方法。

【請求項153】

前記炎症性腸疾患が、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病であることを特徴とする請求項152に記載の方法。

50

- 【請求項 1 5 4】
前記炎症性腸疾患がクローン病又は潰瘍性大腸炎であることを特徴とする請求項 1 5 2 に記載の方法。
- 【請求項 1 5 5】
前記薬剤が小分子であることを特徴とする請求項 1 4 9 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 5 6】
前記薬剤がステロールであることを特徴とする請求項 1 4 9 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 5 7】 10
前記ステロールが、コレステロール硫酸、2 5 - O H C、2 5 - O H C 硫酸、デスモステロール、デスモステロール硫酸、5 , 6 - エポキシコレスタノール硫酸、7 , 2 7 - ジ O H C、5 , 6 - エポキシコレスタノール、2 4 S、2 5 - エポキシコレステロール、7 - O H C、2 0 - O H C、2 2 R - O H C、2 4 S - O H C、2 7 - O H C、7 , 2 7 - O H C、7 - ケト、2 7 - O H C、7 , 2 7 - O H C、4 A C 4 M °、7 - d a f、チモステロール、4 C、7 D H C、チモステロン、4 C 2 2 O H、4 , 7 - コレステン、2 5 O H、O R - 1 2 8 7 2 及び O R - 9 4 2 からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 5 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 5 8】 20
前記ステロールが 2 5 - O H C、デスモステロール又は 7 , 2 7 - O H C であることを特徴とする請求項 1 5 6 に記載の方法。
- 【請求項 1 5 9】
対象の病的免疫応答に関連する疾患を治療又は予防する方法において、R o r を活性化させる薬剤を前記対象に投与するステップを含むことを特徴とする方法。
- 【請求項 1 6 0】
前記病的免疫応答に関連する疾患が炎症性腸疾患であることを特徴とする請求項 1 5 9 に記載の方法。
- 【請求項 1 6 1】 30
前記炎症性腸疾患が、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病であることを特徴とする請求項 1 6 0 に記載の方法。
- 【請求項 1 6 2】
前記炎症性腸疾患がクローン病又は潰瘍性大腸炎であることを特徴とする請求項 1 6 1 に記載の方法。
- 【請求項 1 6 3】
前記薬剤が、前記対象における前記調節性 T 細胞の産生又は活性を誘導するのに十分な量で投与されることを特徴とする請求項 1 4 9 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 6 4】 40
前記調節性 T 細胞が粘膜固有層調節性 T 細胞であることを特徴とする請求項 1 6 3 に記載の方法。
- 【請求項 1 6 5】
前記薬剤が小分子であることを特徴とする請求項 1 5 9 ~ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 6 6】
前記薬剤がステロールであることを特徴とする請求項 1 5 9 ~ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 1 6 7】 50
前記ステロールが、コレステロール硫酸、2 5 - O H C、2 5 - O H C 硫酸、デスモステロール、デスモステロール硫酸、5 , 6 - エポキシコレスタノール硫酸、7 , 2

7 - ジオHC、5 , 6 - エポキシコレスタノール、24S , 25 - エポキシコレステロール、7 - OHC、20 - OHC、22R - OHC、24S - OHC、27 - OHC、7 , 27 - OHC、7 - ケト、27 - OHC、7 , 27 - OHC、4AC4M °、7 - daf、チモステロール、4C、7DHC、チモステロン、4C22OH、4 , 7 - コレステン、25OH、OR - 12872 及び OR - 942 からなる群から選択されることを特徴とする請求項166に記載の方法。

【請求項168】

前記ステロールが25 - OHC、デスモステロール又は7 , 27 - OHであることを特徴とする請求項166に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、2015年6月22日に出願された米国仮特許出願第62/183,019号、及び2015年6月22日に出願された米国仮特許出願第62/183,021号に対する優先権の利益を主張するものであり、これらの各々は、本明細書によって全体として参照により援用される。

【0002】

政府の利益

本発明は、国立衛生研究所(National Institutes of Health)助成金交付第R01-AI51530号及び第R56AI110630号に基づく連邦政府の支援を受けて行われた。連邦政府は本発明に一定の権利を有する。

20

【技術分野】

【0003】

本出願は、粘膜固有層調節性T細胞の誘導に関する。

【背景技術】

【0004】

調節性T細胞(Treg)は、免疫応答を抑制することによって免疫系を制止し、それにより自己免疫疾患、炎症性疾患及びアレルギーなどの免疫介在性の病変を軽減するのに役立つT細胞の一種である。Tregは、IL-10及びTGF-などの阻害性サイトカインの分泌、阻害性受容体CTLA-4の発現及びグランザイム媒介性細胞溶解など、

30

【0005】

Tregの発生及び機能の主要な調節因子の一つは転写因子FoxP3である。FoxP3を発現するTreg数の減少は、全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患と関連付けられている。ヒトにおけるFoxP3の突然変異は、調節性T細胞の機能不全及びそれに続く自己免疫によって特徴付けられるIPEX(免疫調節異常、多腺性内分泌障害、腸疾患、X連鎖性)症候群を引き起こす。

【0006】

免疫活性の調節におけるその役割に加え、「組織Treg」と称される実質組織に位置するTregはまた、他の特定の非免疫学的過程にも関与する。例えば、内臓脂肪組織に存在する組織Tregは代謝パラメータを調節し、一方、筋組織に位置する組織Tregは筋損傷後の組織の炎症及び再生を導く。

40

【0007】

重要な組織Treg集団が消化管の粘膜固有層(LP)、詳細には結腸に存在する。実際、正常な条件下では、他の全ての組織と比較して腸管粘膜固有層のTreg集団が最も大きい。かかるLP Tregは片利共生微生物に対する応答を調節し、それにより腸の免疫病変のリスクを低減する。LP Tregは普通でない集団であり、ある矛盾する見解を招いている。LP Tregが発現するT細胞受容体は、LP Tregの分化及び/又は拡大の重要なドライバーである微生物抗原に対して著しい応答性を示し(非特許文献1;非特許文献2)、及び一部のLP TregはFoxP3-コンベンショナルT細

50

胞 (Tconv) からの変換によって生じ得るが (非特許文献3)、しかし胸腺起源もまた唱えられている (非特許文献4)。多くのLP Tregは、末梢リンパ系組織に見られるTregと異なるマーカープロファイル (Nr p1⁻、Helios⁻) を発現し (非特許文献5)、しかしこれらの異なるマーカー発現パターンの意味するところは不明である。概して、無菌 (GF) マウスはLP Tregの存在量の減少を呈し (非特許文献6)、及び微生物プール (特にシャドラー (Schadler) のフローラ及びクロストリジウム綱 (Clostridia) の組合せ) をGFマウスに定着させると、Helios⁻Nr p1⁻ LP Tregの分化又は拡大が誘発された (非特許文献7; 非特許文献8; 非特許文献9)。単一の微生物が結腸Tregを誘導する能力についてはますます議論的となっており、複雑な組合せの必要性が示唆されている: 非特許文献10; 非特許文献11; 非特許文献12。従って、LP Tregの誘導は、潰瘍性大腸炎及びクローン病などの炎症性腸疾患を含めた腸の免疫病変に有望な治療である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Lathrop et al., Nature 478:250 (2011)

【非特許文献2】Cebula et al., Nature 497:258 (2013)

【非特許文献3】Lathrop et al., Nature 478:250 (2011)

【非特許文献4】Cebula et al., Nature 497:258 (2013)

【非特許文献5】Bilate and Lafaille, Annu. Rev. Immunol. 30:733 (2012)

【非特許文献6】Ai et al., Immunol. Rev. 259:60 (2014)

【非特許文献7】Geuking et al., Immunity 34:794 (2011)

【非特許文献8】Atarashi et al., Nature 500:232 (2013)

【非特許文献9】Atarashi et al., Science 331:337 (2011)

【非特許文献10】Atarashi et al., Nature 500:232 (2013)

【非特許文献11】Atarashi et al., Science 331:337 (2011)

【非特許文献12】Faith et al., Sci. Transl. Med. 6:220ra11 (2014)

【発明の概要】

【0009】

特定の態様において、本明細書には、Ror⁺Helios⁻粘膜固有層調節性T細胞 (LP Treg) の産生を誘導するため及び/又は対象の病的免疫応答に関連する疾患 (例えば炎症性腸疾患) を治療し又は予防するための方法及び組成物が提供される。

【0010】

特定の態様において本明細書には、Ror⁺Helios⁻ LP Tregの産生を誘導する細菌又は細菌の組合せを含む組成物を対象に投与するステップを含む、対象のRor⁺Helios⁻ LP Tregの産生を誘導する方法が提供される。一部の実施形態において、本組成物は薬学的に許容可能な担体を更に含む。一部の実施形態において、本組成物は、細菌を添加した食品製品である。一部の実施形態において、食品製品

10

20

30

40

50

は、酪農製品（例えば、ヨーグルト、フローズンヨーグルト、アイスクリーム、ミルク又はチーズ）であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、食品製品は非酪農食品製品である。一部の実施形態において、食品製品は飲料である。一部の実施形態において、本組成物は経口投与される。一部の実施形態において、本組成物は直腸投与される。

【0011】

特定の態様において本明細書には、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導する細菌又は細菌の組合せを含む組成物を対象に投与するステップを含む、対象の炎症性腸疾患を治療又は予防する方法が提供される。一部の実施形態において、炎症性腸疾患は、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病である。一部の実施形態において、疾患はクローン病又は潰瘍性大腸炎である。一部の実施形態において、本組成物は薬学的に許容可能な担体を更に含む。一部の実施形態において、本組成物は、細菌を添加した食品製品である。一部の実施形態において、食品製品は、酪農製品（例えば、ヨーグルト、フローズンヨーグルト、アイスクリーム、ミルク又はチーズ）であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、食品製品は非酪農食品製品である。一部の実施形態において、食品製品は飲料である。一部の実施形態において、本組成物は経口投与される。一部の実施形態において、本組成物は直腸投与される。

10

【0012】

本明細書に記載される方法の一部の実施形態において、前記対象は、病的免疫応答に関連する疾患を有するか又はそれに罹り易い素因がある。一部の実施形態において、疾患は、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病）である。一部の実施形態において、疾患はクローン病又は潰瘍性大腸炎である。

20

【0013】

本明細書に記載される方法の一部の実施形態において、対象はその腸に存在する細菌のレベルが低下している。一部の実施形態において、対象は本組成物の投与前に抗生物質を投与されていた。一部の実施形態において、抗生物質は本組成物の投与の1カ月前未満、30、28、21、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1日前未満に投与された。

30

【0014】

特定の態様において、本明細書には、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導する細菌又は細菌の組合せを含む、対象のRor⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導するための組成物が提供される。一部の実施形態において、本組成物は薬学的に許容可能な担体を更に含む。一部の実施形態において、本組成物は、細菌を添加した食品製品である。一部の実施形態において、食品製品は、酪農製品（例えば、ヨーグルト、フローズンヨーグルト、アイスクリーム、ミルク又はチーズ）であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、食品製品は非酪農食品製品である。一部の実施形態において、食品製品は飲料である。一部の実施形態において、本組成物は経口投与用に製剤化される。一部の実施形態において、本組成物は直腸投与用に製剤化される。

40

【0015】

特定の態様において、本明細書には、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導する細菌を薬学的に許容可能な担体と組み合わせるステップを含む、対象のRor⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導するための組成物の作製方法が提供される。一部の実施形態において、本組成物は経口投与用に製剤化される。一部の実施形態において、本組成物は直腸投与用に製剤化される。

【0016】

特定の態様において、本明細書には、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産

50

生を誘導する細菌を食品製品と組み合わせるステップを含む、対象の Ror + Helios LP Treg の産生を誘導するための組成物の作製方法が提供される。一部の実施形態において、食品製品は、酪農製品（例えば、ヨーグルト、フローズンヨーグルト、アイスクリーム、ミルク又はチーズ）であるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、食品製品は非酪農食品製品である。一部の実施形態において、食品製品は飲料である。

【0017】

本明細書に記載される組成物及び方法の一部の実施形態において、Ror + Helios LP Treg の産生を誘導する細菌は、図5に掲載される細菌の種から選択される。一部の実施形態において、Ror + Helios LP Treg の産生を誘導する細菌はクロストリジウム綱 (Clostridia) に属さない。一部の実施形態において、Ror + Helios LP Treg の産生を誘導する細菌は、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び

ビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌は、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌は、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) 及びバクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides

10

20

30

40

50

s vulgatus) からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌は、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) 及びエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌はバクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) である。一部の実施形態において、細菌はカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) である。一部の実施形態において、細菌はスタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) である。一部の実施形態において、細菌はエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) である。一部の実施形態において、細菌は、複製能のある生細菌である。

10

【0018】

本明細書に記載される組成物及び方法の一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%は、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%は、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabact*

20

30

40

50

eroides johnsonii) からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%は、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)及びバクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus) からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%は、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)及びエンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%はバクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)である。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%はカンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)である。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%はスタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)である。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%はエンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)である。

【0019】

本明細書に記載される組成物及び方法の一部の実施形態において、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導する細菌は、図5に掲載される細菌の株から選択される。一部の実施形態において、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導する細菌はクロストリジウム綱(Clostridia)に属さない。一部の実施形態において、Ror⁺Helios⁻LP Tregの産生を誘導する細菌は、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus) __CL02T12C04、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni) __AS-84-79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus) __DLK1、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) __HH22、バクテロイデス・タイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron) __ATCC29741、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus) __ATCC8482、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis) __ATCC8492、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) __TX0104、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei) __AO47、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)

ides fragilis) __CL03T00C08、アシネトバクター・ルヴォフィ
 イ (*Acinetobacter lwoffii*) __F78、フソバクテリウム・ヌク
 レアタム (*Fusobacterium nucleatum*) __F0419、エンテロ
 コッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __OG1RF、
 バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiota
 omicron*) __ATCC29148、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Para
 bacteroides johnsonii*) __CL02T12C29、バクテロイデ
 ス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) __DSM
 22535、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamno
 sus*) __LMS2-1、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides* 10
massiliensis) __DSM17679、パラバクテロイデス・メルダエ (*Pa
 rabacteroides merdae*) __CL03T12C32、フソバクテリウ
 ム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) __AO1
 6、ビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) __
 SK134、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides fineg
 oldii*) __DSM17565 及びバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroid
 es fragilis*) __3__1__12 からなる群から選択される。一部の実施形態に
 おいて、細菌は、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*)
 __CL02T12C04、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter*
jejuni) __AS-84-79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Sta* 20
phylococcus saprophyticus) __DLK1、エンテロコッカス
 ・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __HH22、バクテロイ
 デス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicro
 n*) __ATCC29741、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides
 vulgatus*) __ATCC8482、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacte
 roides uniformis*) __ATCC8492、エンテロコッカス・フェカリ
 ス (*Enterococcus faecalis*) __TX0104、ラクトバチルス・
 カゼイ (*Lactobacillus casei*) __AO47、バクテロイデス・フラ
 ギリス (*Bacteroides fragilis*) __CL03T00C08、アシネ
 トバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) __F78、 30
 フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)
 __F0419、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faeca
 lis*) __OG1RF、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides
 thetaiotaomicron*) __ATCC29148 及びパラバクテロイデス
 ・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) __CL02T
 12C29 からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌は、バクテロイデ
 ス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) __CL02T12C04、カン
 ピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) __AS-84
 -79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus sa
 prophyticus*) __DLK1、エンテロコッカス・フェカリス (*Enteroc
 coccus faecalis*) __HH22、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*B
 acteroides thetaiotaomicron*) __ATCC29741 及 40
 びバクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) __ATC
 C8482 からなる群から選択される。一部の実施形態において、細菌は、バクテロイデ
 ス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) __CL02T12C04、カン
 ピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) __AS-84
 -79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus sa
 prophyticus*) __DLK1 及びエンテロコッカス・フェカリス (*Enteroc
 coccus faecalis*) __HH22 からなる群から選択される。一部の実施形
 態において、細菌はバクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus* 50

) __CL02T12C04である。一部の実施形態において、細菌はカンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)__AS-84-79である。一部の実施形態において、細菌はスタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)__DLK1である。一部の実施形態において、細菌はエンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)__HH22である。一部の実施形態において、細菌は、複製能のある生細菌である。

【0020】

本明細書に記載される組成物及び方法の一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%は、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)__CL02T12C04、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)__AS-84-79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)__DLK1、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)__HH22、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)__ATCC29741、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)__ATCC8482、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)__ATCC8492、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)__TX0104、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)__AO47、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)__CL03T00C08、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)__F78、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)__F0419、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)__OG1RF、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)__ATCC29148、パラバクテロイデス・ジョンソニー(*Parabacteroides johnsonii*)__CL02T12C29、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)__DSM22535、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)__LMS2-1、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)__DSM17679、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)__CL03T12C32、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)__AO16、ビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)__SK134、バクテロイデス・フィネゴールドイ(*Bacteroides finegoldii*)__DSM17565及びバクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)__3__1__12からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%又は99%は、バクテロイデス・オバツス(*Bacteroides ovatus*)__CL02T12C04、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)__AS-84-79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)__DLK1、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)__HH22、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)__ATCC29741、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)__ATCC8482、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides*

ides uniformis) __ATCC 8492、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __TX 0104、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) __AO 47、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) __CL 03T00C08、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) __F 78、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) __F 0419、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __OG 1RF、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) __ATCC 29148 及びパラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) __CL 02T12C 29 からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% は、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) __CL 02T12C 04、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) __AS - 84 - 79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) __DLK 1、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __HH 22、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) __ATCC 29741 及びバクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) __ATCC 8482 からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% は、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) __CL 02T12C 04、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) __AS - 84 - 79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) __DLK 1 及びエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __HH 22 からなる群から選択される。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% はバクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) __CL 02T12C 04 である。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% はカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) __AS - 84 - 79 である。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% はスタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) __DLK 1 である。一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% はエンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) __HH 22 である。

【0021】

特定の態様において、本明細書には、対象における調節性 T 細胞の産生又は活性を誘導するための方法及び組成物が提供される。一部の実施形態において、本方法は、Ror を活性化する薬剤 (即ち、Ror アゴニスト) を対象に投与するステップを含む。一部

10

20

30

40

50

の実施形態において、調節性T細胞は粘膜固有層調節性T細胞である。

【0022】

特定の態様において、本明細書には、病的免疫応答に関連する疾患を治療し又は予防するための方法及び組成物が提供される。一部の実施形態において、本方法は、Rorを活性化する薬剤（即ち、Rorアゴニスト）を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態において、薬剤は、対象における調節性T細胞（例えば、粘膜固有層調節性T細胞）の産生又は活性を誘導するのに十分な量で投与される。一部の実施形態において、病的免疫応答に関連する疾患は炎症性腸疾患である。一部の実施形態において、炎症性腸疾患は、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎、分類不能大腸炎、感染性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性炎症性腸疾患又はベーチェット病である。一部の実施形態において、炎症性腸疾患はクローン病又は潰瘍性大腸炎である。

10

【0023】

本明細書に記載される方法の一部の実施形態において、Rorアゴニストが対象に投与される（例えば、Rorアゴニストの有効用量）。一部の実施形態において、Rorアゴニストは小分子である。一部の実施形態において、Rorアゴニストはステロイドである。一部の実施形態において、ステロイドRorアゴニストは、コレステロール硫酸、25-OHC、25-OHC硫酸、デスモステロイド、デスモステロイド硫酸、5,6-エポキシコレステノール硫酸、7,27-ジOHC、5,6-エポキシコレステノール、24S,25-エポキシコレステロイド、7-OHC、20-OHC、22R-OHC、24S-OHC、27-OHC、7,27-OHC、7-ケト、27-OHC、7,27-OHC、4AC4M^o、7-daf、チモステロイド、4C、7DHC、チモステロン（zymosterone）、4C22OH、4,7-コレステレン、25OH、OR-12872及びOR-942からなる群から選択される。

20

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1A】RorcによってコードされるRorが結腸Tregに優先的に発現することを示す。組織Treg及び結腸Tregでエンリッチされる遺伝子クラスターのヒートマップ。上：組織Treg対脾臓Tregで過多又は過少に存在する遺伝子（倍数変化>2）を階層クラスタリング（ピアソン相関）を用いてクラスタリングした。下：他の組織Tregと比較して結腸Tregに偏った（倍数変化>1.5）結腸優先遺伝子クラスターのヒートマップ。

30

【図1B】RorcによってコードされるRorが結腸Tregに優先的に発現することを示す。他のリンパ系及び非リンパ系組織のTregと比較して結腸Tregに過剰に存在する転写因子のヒートマップ。階層クラスタリング分析に基づけばRorcが最も差次的であった。

【図1C】RorcによってコードされるRorが結腸Tregに優先的に発現することを示す。Foxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるRor⁺Helios⁻Tregの代表的なドットプロット（左）及びそれぞれの頻度（右）。（n=26）** P<0.0001、対応のあるt検定。

40

【図1D】RorcによってコードされるRorが結腸Tregに優先的に発現することを示す。結腸Foxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるRor対Helios、Nrpl又はIl33R発現の代表的なドットプロット。これらのプロットの定量化を図S2に示す（n=5）。

【図1E】RorcによってコードされるRorが結腸Tregに優先的に発現することを示す。種々の組織 - 結腸、小腸管粘膜固有層（SI）、パイエル板（PP）、腸間膜リンパ節（MLN）、末梢リンパ節（LN）、脾臓（Spl）、損傷した筋肉、胸腺及びMC138腫瘍のFoxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるRor⁺Helios⁻Tregの代表的なドットプロット（上）及び頻度（下）を示す。

【図1F】RorcによってコードされるRorが結腸Tregに優先的に発現するこ

50

とを示す。リンパ球をPMA及びイオノマイシンで処理してIL17-A、IL17-F及びFoxp3に関して染色した。結腸(n=16)、SI(n=4)及び脾臓(n=10)のFoxp3⁺Treg又はFoxp3⁻Tconv内におけるIL17-A及びFoxp3発現の代表的なドットプロット(上)、及びIL17-A又はIL17-F産生細胞の頻度(下)を示す。

【図2】結腸及び脾臓のTregの遺伝子発現プロファイルの比較により、933個の差次的転写物が明らかになったことを示す。Foxp3^{igfp}マウスから結腸及び脾臓Tregを分取した。結腸及び脾臓Tregの遺伝子発現間の倍数変化の差及び対応するp値をボルケーノプロットで示す。倍数変化>2及びp値<0.05で結腸シグネチャを強調表示する。

【図3A】Ror⁺Tregが低レベルのNrpl、Helios及びIL33Rを発現することを示す。結腸リンパ球をFoxp3、Helios、Nrpl及びRorで染色した。Ror⁺Treg又はRor⁻Treg内におけるHelios⁺又はNrpl⁺細胞の頻度を報告する。

【図3B】Ror⁺Tregが低レベルのNrpl、Helios及びIL33Rを発現することを示す。CD4⁺TCR⁺集団内におけるIL33R及びFoxp3発現及びFoxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるIL33R及びHelios発現の代表的なドットプロット。

【図4A】Ror⁺Helios⁻Tregが腸内微小細菌によって誘導されることを示す。成体SPF(n=14)及び無菌マウス(n=26)のFoxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内における結腸Ror⁺Helios⁻Tregの図解表示。***P<0.0001、対応のないt検定。

【図4B】Ror⁺Helios⁻Tregが腸内微小細菌によって誘導されることを示す。SPFマウスの正常な生後発育中の結腸TregにおけるRorの誘導。左：Ror誘導前(14日目)誘導中(19日目)及び誘導後(24日目)のFoxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるRor⁺Helios⁻及びRor⁻Helios⁻Tregの代表的なドットプロット。右上：CD4⁺TCR⁺細胞内におけるFoxp3⁺Tregの頻度。右下：Foxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるRor⁺Helios⁻Treg(赤色)及びRor⁻Helios⁻Treg(黒色)の頻度。

【図4C】Ror⁺Helios⁻Tregが腸内微小細菌によって誘導されることを示す。マウスを単一の(ネオマイシン、バンコマイシン、アンピシリン、メトロニダゾール)又は完全なカクテル(VMNA)の抗生物質で4週間処置した。Foxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内における結腸Ror⁺Helios⁻Tregの頻度を示す。***P<0.0001、対応のないt検定。

【図4D】Ror⁺Helios⁻Tregが腸内微小細菌によって誘導されることを示す。無菌マウスに単一の細菌種を2週間定着させた(単一定着)。単一定着後の結腸Foxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内における代表的なドットプロット(上)及びRor⁺Helios⁻Tregの頻度(下)を示す。色毎に異なる門に対応する。

【図4E】Ror⁺Helios⁻Tregが腸内微小細菌によって誘導されることを示す。マウスに塩基配列決定済みの一組のフォーカス形成バクテロイデス属(Bacteroides)を単一定着させた。結腸Foxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるRor⁺Helios⁻Tregの頻度を示す。

【図4F】Ror⁺Helios⁻Tregが腸内微小細菌によって誘導されることを示す。バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)_ATCC29741を定着させたマウスにおいて種々の定着時点で結腸Ror⁺Helios⁻Treg及びRor⁻Helios⁻Tregを比較した。代表的なドットプロット(左)及びFoxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるそれぞれの頻度(右下)を示す。

【図5-1】指示される細菌種による結腸Ror⁺Helios⁻Tregの誘導を

10

20

30

40

50

示す表である。FDRは偽発見率を指す。

【図5-2】図5-1の続き。

【図6A】Ror⁻Helios⁻Tregの誘導が炎症を伴わず、細菌負荷と無関係であることを示す。単一定着させたマウスの遠位結腸のヘマトキシリン・エオシン染色及び対応する結腸Ror⁺Helios⁻Tregの頻度。

【図6B】Ror⁻Helios⁻Tregの誘導が炎症を伴わず、細菌負荷と無関係であることを示す。単一定着させたマウスにおける細菌負荷(CFUとして計測)と結腸Ror⁺Helios⁻Tregの頻度との間の相関。相関係数=0.046。

【図7】Foxp3-Cre.Rorc^{f1/f1}マウスにおけるTreg集団の特徴付けを示す。WTマウス又はTregにおいて特異的にRor⁺発現が欠損しているFoxp3-Cre.Rorc^{f1/f1}マウスから結腸及び脾臓リンパ球を単離した。代表的なドットプロット(左)及びCD4⁺TCR⁺集団内におけるFoxp3⁺Tregの頻度(中央)及びFoxp3⁺CD4⁺TCR⁺集団内におけるHelios⁻Tregの頻度(右)を示す。Foxp3、**P=0.004; Helios⁻Treg、*P=0.03、対応のないt検定。

【図8A】Ror⁺Tregが大腸炎を制御することを示す。WT(n=7)マウス及びFoxp3-Cre.Rorc^{f1/f1}(n=8)同腹仔からの結腸及び脾臓リンパ球をPMA及びイオノマイシンで処理した。CD4⁺TCR⁺集団内におけるIL17-A(左)及びIFN γ (右)産生細胞の頻度を示す。IL17-A,***P=0.0002; IFN γ ,**P=0.004、対応のないt検定。

【図8B】Ror⁺Tregが大腸炎を制御することを示す。TNBSを接種したWT(n=9)及びFoxp3-Cre.Rorc^{f1/f1}(n=8)同腹仔のTNBS大腸炎スコアを示す。大腸炎スコアは、体重減少、組織学的スコア及び他の身体的パラメータ(図S5に詳説)に基づき計算される。**P=0.001、対応のあるt検定。

【図8C】Ror⁺Tregが大腸炎を制御することを示す。遠位結腸のヘマトキシリン・エオシン染色。

【図8D】Ror⁺Tregが大腸炎を制御することを示す。TNBS大腸炎の誘導前に、高い、中程度の又は低いRor⁺Helios⁻Treg表現型を誘発する細菌を2週間単一定着させたマウスにおけるTNBS大腸炎スコア(x軸)とRor⁺Helios⁻Treg頻度(y軸)の相関。相関係数=0.82、***P>0.0001。

【図9】Ror⁺Tregが大腸炎から保護することを示す。WT(n=9)及びFoxp3-Cre.Rorc^{f1/f1}(n=8)同腹仔においてTNBS大腸炎を誘導した。パーセント体重減少(左)及び結腸厚さ(右)を示す。データは3つの独立した実験の代表である。

【図10A】Ror⁺が結腸Tregの恒常性に寄与し、且つ結腸Tregシグネチャの一部を決定することを示す。Foxp3^{thyl-1}及びRorc^{gfp}レポーター雄マウスの交雑種から結腸Ror⁺又はRor⁻Tregを分取した。Ror⁺又はRor⁻Tregについて遺伝子発現平均値を示し、図S1に示す結腸Tregシグネチャを赤色(誘導された)又は青色(抑制された)で強調表示する(n=3)。

【図10B】Ror⁺が結腸Tregの恒常性に寄与し、且つ結腸Tregシグネチャの一部を決定することを示す。Ror⁺Tregで過剰に存在する一部の遺伝子(Havcr2、Cxcr3)をタンパク質レベルで検証した。Havcr2によってコードされるCxcr3及びTim3の代表的なドットプロットを示す。

【図10C】Ror⁺が結腸Tregの恒常性に寄与し、且つ結腸Tregシグネチャの一部を決定することを示す。Ror⁺発現がエンリッチされた又はそれを欠くCD4⁺T細胞とTreg細胞との間の遺伝子発現の倍数変化差を示す。無菌マウス又はSFBを単一定着させたマウスのSIからCD4⁺T細胞を分取した。Ror⁺Treg(赤色)に特異的な遺伝子変化、Ror⁺Treg及びTH17細胞の両方が共有する遺伝子変化(緑色)及びTH17細胞に特異的な遺伝子変化(青色)を強調表示する(n=3)

10

20

30

40

50

)。

【図10D】Ror が結腸Tregの恒常性に寄与し、且つ結腸Tregシグネチャの一部を決定することを示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

概要

特定の態様において、本明細書には、Ror + Helios - 粘膜固有層調節性T細胞 (LP Treg) の産生を誘導する細菌の、対象におけるかかるLP Tregの産生のため及び/又は対象の炎症性腸疾患の治療又は予防のための使用に関する方法及び組成物が提供される。

10

【0026】

本明細書に記載するとおり、本発明者らは、LP TregのFoxP3 + Helios - 集団でRor が発現することを発見した。実際に、Ror + Tregは、腸内の片利共生微生物の抗原に応答して誘発されるTregの主要な一部である。本発明者らは、対象への投与時にRor + Helios - LP Tregの産生の誘導能を有する幾つものヒト片利共生細菌種及び株を更に同定している。かかる細菌の例を図5に提供し、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及びビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) が挙げられる。従ってかかる細菌を含む組成物は、対象におけるRor + Helios - LP Tregの誘導及び/又は炎症性腸疾患などの病的免疫応答に関連する疾患の治療又は予防に有用である。

20

30

【0027】

特定の態様において、本明細書には、Ror 発現又は活性を誘導することによる粘膜固有層調節性T細胞 (LP Treg) の誘導のため及び/又は病的免疫応答に関連する疾患 (例えば炎症性腸疾患) の治療のための方法及び組成物が提供される。従って、特定の態様において、本明細書には、Ror を活性化する薬剤 (即ち、Ror アゴニスト) を対象に投与するステップを含む、対象の炎症性腸疾患の治療及び/又は予防のための組成物及び方法が提供される。

40

【0028】

Ror は、FoxP3にとってアンタゴニスト性であることが既に報告されているRorc遺伝子によってコードされる転写因子である (Korn et al., Annu. Rev. Immunol. 27: 485 (2009))。FoxP3はTreg発生の主要な調節因子であるため、Ror の阻害が自己免疫疾患の治療機構として提案されて

50

いる（例えば、米国特許第 8,912,219 号明細書、米国特許出願公開第 2014/0163110 号明細書（これらの各々が本明細書によって参照により援用される））。FoxP3⁺Treg による Ror 発現が欠損したマウスでは、大腸炎モデルにおいて疾患重症度が上昇している。Ror のこの役割は、TGF を補足したインビトロ培養の結果におけるそれらのアンタゴニスト性から主に生じる考えである、これまでに認められている FoxP3 と Ror との二項対立と著しい対照をなす (Zou et al., Nature 453:236 (2008))。

【0029】

本明細書に記載されるとおり、LP Treg では Ror が特定の転写シグネチャを制御し、これはコンベンショナル T 細胞におけるその転写シグネチャと重複はあるが主として異なる。特に欠けているのは、炎症誘発性 IL-17 サイトカインファミリーをコードするほとんどの転写物であり、しかし転写シグネチャの共有している面には IL23r が含まれる。特に、ヒト IL23R 遺伝子変異体は炎症性腸疾患と強い関連性がある (Abraham and Cho, Annu. Rev. Med. 60:97 (2009))。Ror⁺Treg はアラミン IL-33 に応答せず、組織損傷に応答した IL-33 に応答して集合又は拡大する IL33R⁺Helios⁺細胞とは表現型が異なる。LP Treg における IL-33 受容体と Ror との相互排他的な発現は、これらの分子が片利共生微生物に対する応答と攻撃性微生物に対する応答とを区別していることを示している。

10

【0030】

定義

便宜上、本明細書、例、及び添付の特許請求の範囲で用いる特定の用語をここにまとめる。

20

【0031】

名詞は、本明細書では、その対象の 1 つ又は 2 つ以上（即ち、少なくとも 1 つ）を指して用いられる。

【0032】

本明細書で使用されるとき、用語「投与する」は、対象に薬剤又は組成物を提供することを意味し、限定はされないが、医療専門家による投与及び自己投与が含まれる。

【0033】

用語「薬剤」は、本明細書では、化合物、小分子、化合物の混合物及び/又は生体高分子（核酸、抗体、抗体断片、タンパク質又はペプチドなど）を指して用いられる。薬剤は、本明細書で以下に記載するスクリーニングアッセイによって特定の活性を有するものとして特定されてもよい。かかる薬剤の活性により、薬剤は、対象において局所的又は全身的に作用する生物学的、生理学的、又は薬理的に活性な物質（又は複数の物質）である「治療剤」として好適なものとなり得る。

30

【0034】

本明細書で使用されるとき、「有効量」は、例えば炎症性腸疾患を含めた、病的免疫応答に関連する疾患の治療又は予防に有効な量である。

【0035】

語句「薬学的に許容可能な担体」は、本明細書で使用されるとき、対象化合物を一つの器官又は体の一部分から別の器官又は体の一部分へと運び又は輸送することに関わる薬学的に許容可能な材料、組成物又は媒体、例えば、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒封入材料などを意味する。

40

【0036】

「小分子」は、本明細書で使用されるとき、分子量が約 5 kD 未満及び最も好ましくは約 4 kD 未満である組成物を指すように意味される。小分子は、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチドミメティクス、炭水化物、脂質又は他の有機（炭素含有）分子若しくは無機分子であってもよい。多くの製薬会社が、化学的及び/又は生物学的混合物、多くの場合に真菌、細菌、又は藻類抽出物の大規模ライブラリを有し、本明細書に記載されるア

50

ッセイのいずれかでこれらをスクリーニングすることができる。

【0037】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は、治療又は療法に選択されるヒト又は非ヒト動物を意味する。本明細書に記載される方法及び組成物の特定の実施形態において、対象はヒト対象である。

【0038】

語句「治療有効量」及び「有効量」は、本明細書で使用されるとき、対象における少なくとも一部の細胞集団に任意の医学的治療に適用可能な妥当なリスク対効果比で所望の治療効果を生じさせるのに有効な薬剤の量を意味する。

【0039】

対象の疾患を「治療する」又は疾患を有する対象を「治療する」とは、その疾患の少なくとも1つの症状が低下し又はその悪化が防止されるように対象を医薬品による治療、例えば薬物の投与に供することを指す。

LP Tregを誘導する細菌

特定の態様において、本明細書には、Ror⁺Helios⁻ LP Tregの産生を誘導する細菌の使用に関する組成物及び方法が提供される。かかる細菌の例を図5に提供する。一部の実施形態において、細菌はクロストリジウム綱(Clostridia)に属さない。

【0040】

一部の実施形態において、Ror⁺Helios⁻ LP Tregの産生を誘導する細菌の種は、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフイイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)である。

【0041】

一部の実施形態において、Ror⁺Helios⁻ LP Tregの産生を誘導する細菌の株は、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus) __ CL02T12C04、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni) __ AS-84-79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus) __ DLK1、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) __ HH22、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron) __ ATCC29741、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus) __ ATCC8482、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacter

10

20

30

40

50

oides uniformis) __ATCC8492、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) __TX0104、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) __AO47、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) __CL03T00C08、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii) __F78、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) __F0419、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) __OG1RF、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) __ATCC29148、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) __CL02T12C29、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus) __DSM22535、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus) __LMS2-1、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis) __DSM17679、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae) __CL03T12C32、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum) __AO16、ビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) __SK134、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) __DSM17565 及び / 又はバクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) __3__1__12 からなる群から選択される。

【0042】

一部の実施形態において、Ror + Helios - LP Treg の産生を誘導する細菌は異種遺伝子を発現しない (即ち、組換えでない)。一部の実施形態において、Ror + Helios - LP Treg の産生を誘導する細菌は組換えである。一部の実施形態において、Ror + Helios - LP Treg の産生を誘導する細菌は弱毒化されている。

【0043】

一部の実施形態において、Ror + Helios - LP Treg の産生を誘導する細菌は、本明細書に記載される細菌株 (例えば、バクテロイデス・オバツス (Bacteroides ovatus) __CL02T12C04、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni) __AS-84-79、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) __DLK1、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) __HH22、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) __ATCC29741、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) __ATCC8482、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis) __ATCC8492、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) __TX0104、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) __AO47、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) __CL03T00C08、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii) __F78、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) __F0419、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) __OG1RF、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron) __ATCC29148、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) __CL02T12C29、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus) __DSM22535、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus) __LMS2-1、バク

テロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) __ DSM 17679、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) __ CL03T12C32、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) __ A016、ビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) __ SK134、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) __ DSM 17565 及び / 又はバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) __ 3__1__12) のゲノム配列と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%相同性のゲノム配列を有する。

【0044】

本明細書に記載される細菌は、当該技術分野において公知の方法を用いて培養下で成長させることができる。例えば、バクテロイデス属 (*Bacteroides*)、クロストリジウム綱 (*Clostridia*)、ビフィズス菌 (*Bifidobacteria*)、乳酸菌 (*Lactobacilli*)、腸球菌 (*Enterococci*)、フソバクテリウム門 (*Fusobacteria*)、プロピオン酸菌 (*Propionibacteria*) 及びペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) は酵母エキス - ペプトン - グリセロール (YPG) 補足培地、ブルセラ血液寒天又は TSA 血液寒天プレートで成長させることができる。アシネトバクター属 (*Acinetobacter*) は SB 培地及び LB 寒天プレートで成長させることができる。ラクノスピラ科 (*Lachnospiraceae*)、ベイロネラ属 (*Veillonella*)、コ

【0045】

一部の実施形態において、本明細書に提供される方法及び / 又は組成物では、Ror + Helios - LP Treg の産生を誘導する細菌の種又は株 (例えば、図5に掲載される細菌の株及び種) の組合せが使用される。特定の実施形態において、本明細書に記載される方法及び / 又は組成物では、Ror + Helios - LP Treg の産生を誘導する細菌の種又は株の少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18又は19個の組合せが使用される。

【0046】

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物及び / 又は方法に使用される細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnos*

us)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0047】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(*Campylobacter jejuni*)と、クロストリジウム・ラモスム(*Clostridia ramosum*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、クロストリジウム・ヒストリチウム(*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0048】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム(*Clostridia ramosum*)と、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)、クロストリジウム・ヒストリチウム(*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群

10

20

30

40

50

から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0049】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0050】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0051】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Ac*

50

netobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0052】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0053】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0054】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroid*

50

es fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0055】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) と、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0056】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0057】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム

50

・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0058】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0059】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0060】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0061】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0062】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフ

50

エラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0063】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0064】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0065】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

20

【0066】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0067】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) と、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、エンテロコッカス・フェカリス (*Ent*

50

erococcus faecalis)、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0068】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)と、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)と、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0069】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス(Bacteroides ovatus)と、エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis)と、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobact

er lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0070】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0071】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0072】

50

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0073】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0074】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0075】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0076】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0077】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0078】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィ

50

ネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0079】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0080】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0081】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0082】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0083】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0084】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オバツス (*Bacteroides ovatus*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacter*

50

oides finegoldii) とビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) とが挙げられる。

【0085】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni) と、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum) と、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、クロストリジウム・ヒストリチウム (Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0086】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni) と、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) と、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、クロストリジウム・ヒストリチウム (Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス (Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0087】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (Campylobacter jejuni) と、エンテロコッカス・フェカリス (Ent

50

erococcus faecalis)と、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0088】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)と、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0089】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、バクテロイデス・テタイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)と、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lac

40

50

tobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0090】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)と、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0091】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)と、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0092】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)と、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

ides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0093】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)と、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0094】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)と、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0095】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ(Campylobacter jejuni)と、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

50

【0096】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0097】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0098】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0099】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0100】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

50

【0101】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0102】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

10

【0103】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) と、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0104】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) と、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*)、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフイイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Par*

40

50

abacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴールドイ(*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0105】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム(*Clostridia ramosum*)と、クロストリジウム・ヒストリチウム(*Clostridium histolyticum*)と、バクテロイデス・タイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴールドイ(*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0106】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム(*Clostridia ramosum*)と、バクテロイデス・タイオタオミクロン(*Bacteroides thetaiotaomicron*)と、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ(*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス(*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ(*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム(*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴールドイ(*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0107】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム(*Clostridia ramosum*)と、バクテロイデス・ブルガタス(*Bacteroides vulgatus*)と、バクテロイデス・ユニフォルミス(*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス(*Bacteroides fragil*

50

is)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0108】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0109】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0110】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (*Clostridia ramosum*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacte*

rium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0111】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0112】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0113】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0114】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (C1

50

ostridia ramosum)と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0115】

10

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum)と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)と、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0116】

20

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum)と、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)と、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0117】

30

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum)と、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)と、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0118】

40

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum)と、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0119】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ラモスム (Clostridia ramosum)とバクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii)とビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve)とが挙げられる。

【0120】

50

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (E

nterococcus faecalis)と、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)、バクテロイデス・タイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0121】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)と、クロストリジウム・ヒストリチウム(Clostridium histolyticum)と、バクテロイデス・タイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0122】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス(Staphylococcus saprophyticus)と、バクテロイデス・タイオタオミクロン(Bacteroides thetaiotaomicron)と、バクテロイデス・ブルガタス(Bacteroides vulgatus)、バクテロイデス・ユニフォルミス(Bacteroides uniformis)、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー(Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス(Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチ

ルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0123】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0124】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0125】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシ

50

ブレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0126】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0127】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0128】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0129】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0130】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0131】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0132】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0133】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

50

【0134】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0135】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

10

【0136】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0137】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択さ

40

50

れる1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0138】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0139】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0140】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・

40

50

ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0141】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0142】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0143】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0144】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシ

50

リエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0145】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0146】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0147】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0148】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0149】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択さ

50

れる1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0150】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0151】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0152】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0153】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobact*

50

erium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0154】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (Clostridium histolyticum) と、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) と、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0155】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (Clostridium histolyticum) と、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

40

【0156】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (Clostridium histolyticum) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバ

50

クテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0157】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0158】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニ (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0159】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0160】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群

50

から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0161】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0162】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0163】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0164】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、クロストリジウム・ヒストリチウム (*Clostridium histolyticum*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

30

【0165】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・タイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0166】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・タイオタオミク

50

ロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される 1 つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0167】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される 1 つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0168】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される 1 つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0169】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) と、フソバクテリ

ウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0170】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0171】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0172】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0173】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデ

50

ス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0174】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0175】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0176】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0177】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・テタイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotaomicron*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0178】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ

40

50

(*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0179】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0180】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0181】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0182】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fus*

50

obacterium nucleatum)と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0183】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0184】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus) と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0185】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus) と、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0186】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (Bacteroides vulgatus) と、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis) と、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリ

50

ウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0187】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0188】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0189】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ブルガタス (*Bacteroides vulgatus*) とバクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

20

【0190】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*)、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルデイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0191】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・

40

50

フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0192】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0193】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

30

【0194】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0195】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・

50

フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0196】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0197】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0198】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0199】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0200】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

40

【0201】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*) と、バクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) と、アシネトバクター・ルヴォフィ (*Acinetobacter lwoffii*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lact*

50

obacillus rhamnokus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0202】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) と、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwoffii) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnokus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

20

【0203】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnokus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0204】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnokus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0205】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ (Lactobacillus casei) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus) と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lact

50

obacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0206】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)と、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)と、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0207】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)と、バクテロイデス・マシリエンシス(Bacteroides massiliensis)と、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0208】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)と、パラバクテロイデス・メルダエ(Parabacteroides merdae)と、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0209】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)と、フソバクテリウム・モルティフェラム(Fusobacterium mortiferum)と、バクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0210】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・カゼイ(Lactobacillus casei)とバクテロイデス・フィネゴルディイ(Bacteroides finegoldii)とビフィドバクテリウム・ブレベ(Bifidobacterium breve)とが挙げられる。

【0211】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス(Bacteroides fragilis)と、アシネトバクター・ルヴォフィイ(Acinetobacter lwoffii)と、フソバクテリウム・ヌクレアタム(Fusobacterium nucleatum)とが挙げられる。

50

obacterium nucleatum)、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0212】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0213】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (Parabacteroides johnsonii) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0214】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus) と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0215】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus) と、バクテロイデス・マシリエンシス (Bac

50

teroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0216】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis) と、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0217】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0218】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum) と、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0219】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・フラギリス (Bacteroides fragilis) とバクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) とビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) とが挙げられる。

【0220】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (Acinetobacter lwofii) と、フソバクテリウム・ヌクレアタム (Fusobacterium nucleatum) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (Parabacteroides johnsonii)、バクテロイデス・オレイシプレヌス (Bacteroides oleiciplenus)、ラクトバチルス・ラムノサス (Lactobacillus rhamnosus)、バクテロイデス・マシリエンシス (Bacteroides massiliensis)、パラバクテロイデス・メルダエ (Parabacteroides merdae)、フソバクテリウム・モルティフェラム (Fusobacterium mortiferum)、バクテロイデス・フィネゴールドイ (Bacteroides finegoldii) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (Bifidobacterium breve) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0221】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (

50

Acinetobacter lwoffii)と、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*)と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

10

【0222】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0223】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0224】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0225】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*)及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*)からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0226】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwoffii*)と、フソバクテリウム・モルティフェラ

50

ム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0227】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、アシネトバクター・ルヴォフィイ (*Acinetobacter lwofii*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0228】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・ジョンソニイ (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0229】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0230】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0231】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群か

10

20

30

40

50

ら選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0232】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0233】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0234】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0235】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0236】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0237】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からな

10

20

30

40

50

る群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0238】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0239】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0240】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・ジョンソニー (*Parabacteroides johnsonii*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0241】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*)、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0242】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0243】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0244】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オレイシプレヌス

10

20

30

40

50

(*Bacteroides oleiciplenus*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0245】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・オレイシプレヌス (*Bacteroides oleiciplenus*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

10

【0246】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*)、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

20

【0247】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0248】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

30

【0249】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0250】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*)、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び/又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される1つ以上の細菌株とが挙げられる。

40

【0251】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) と、フソバクテリウム・モルティ

50

フェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される 1 つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0252】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、バクテロイデス・マシリエンシス (*Bacteroides massiliensis*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0253】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) と、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) と、バクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) 及び / 又はビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) からなる群から選択される 1 つ以上の細菌株とが挙げられる。

【0254】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、パラバクテロイデス・メルダエ (*Parabacteroides merdae*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0255】

一部の実施形態において、細菌の組合せとしては、フソバクテリウム・モルティフェラム (*Fusobacterium mortiferum*) とバクテロイデス・フィネゴルディイ (*Bacteroides finegoldii*) とビフィドバクテリウム・ブレベ (*Bifidobacterium breve*) とが挙げられる。

【0256】

細菌組成物

特定の実施形態において、本明細書には、Ror⁺ Helios⁻ LP Treg の産生を誘導する細菌又は細菌の組合せを含有する組成物 (例えば、医薬組成物、栄養補助食品又は食品製品) が提供される。一部の実施形態において、本組成物は薬学的に許容可能な担体を更に含む。

【0257】

一部の実施形態において、本組成物中の細菌の少なくとも 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% は、本明細書に記載される細菌種の中から選択される。本組成物中の細菌の 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98% 又は 99% は、本明細書に記載される細菌株の中から選択される。

【0258】

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される細菌の 1 つの種のみを含んでもよく、又は本明細書に記載される細菌の 2 つ以上の種を含んでもよい。例えば、本明細書に記載される種の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 種が、任意の組合せで本明細書に提供される組成物中に含まれ得る。

【0259】

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載される細菌の 1 つの株のみを含んでもよく、又は本明細書に記載される細菌の 2 つ以上の株を含んでもよい。例えば、本明細書に記載される株の 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10

10

20

30

40

50

、 11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20種が、任意の組合せで本明細書に提供される組成物に含まれ得る。

【0260】

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、医薬組成物、栄養補助食品、又は食品製品（例えば、食品又は飲料）であってもよい。一部の実施形態において、食品製品は動物用飼料である。

【0261】

以下に詳細に記載するとおり、本明細書に開示される医薬組成物は、経口又は直腸投与に適した形態を含め、固体又は液体形態で投与されるように特別に製剤化され得る。

【0262】

特定の実施形態において、本明細書に記載される経口投与用の医薬組成物は、結腸におけるLP Tregの産生をより効率的に誘導するため、結腸への細菌の効率的な送達を可能にする追加の成分を含む。一部の実施形態において、結腸への細菌の送達を可能にする医薬製剤を使用することができる。かかる製剤の例としては、腸溶ポリマーが胃を通過した後、pHがアルカリ性になるとその内容物を放出する緩衝サシェ製剤又は腸溶ポリマーなど、pH感受性組成物が挙げられる。医薬製剤の製剤化にpH感受性組成物が用いられる場合、そのpH感受性組成物は、組成物の分解のpH閾値が約6.8～約7.5であるポリマーであってもよい。

【0263】

結腸への細菌の送達に有用な医薬組成物の別の実施形態は、細菌の放出を、小腸通過時間に相当する約3～5時間だけ遅延させることにより結腸への送達を可能にするものである。一部の実施形態において、遅延放出用の医薬組成物としては、ヒドロゲルシェルが挙げられる。ヒドロゲルは胃腸液と接触すると水和して膨潤し、その結果、内容物が有効に放出される（主に結腸で放出される）。遅延放出投薬量単位には、細菌をコートするか又は選択的にコートする材料を有する細菌含有組成物が含まれる。かかる選択的なコーティング材料の例としては、インビポ分解性ポリマー、漸進的加水分解性ポリマー、漸進的水溶性ポリマー、及び/又は酵素分解性ポリマーが挙げられる。放出を効率的に遅延させる多種多様なコーティング材料が利用可能であり、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系ポリマー、メタクリル酸ポリマー及びコポリマーなどのアクリル酸ポリマー及びコポリマー、及びポリビニルピロリドンなどのビニルポリマー及びコポリマーが挙げられる。

【0264】

結腸への送達を可能にする組成物の例としては、更に、結腸粘膜に特異的に接着する生体接着性組成物（例えば、米国特許第6,368,586号明細書（本明細書によって参照により援用される）の明細書に記載されるポリマー）、及びプロテアーゼの活性に起因する分解から胃腸管内のバイオ医薬製剤を特に保護するためプロテアーゼ阻害薬が配合される組成物が挙げられる。

【0265】

結腸への送達を可能にするシステムの例は、胃の遠位部分での細菌発酵におけるガスの発生によって生じる圧力変化を利用して内容物が放出されるように圧力変化によって結腸に組成物を送達するシステムである。かかるシステムは特に限定されず、そのより具体的な例は、内容物を坐剤基剤中に分散させたカプセル及び疎水性ポリマー（例えばエチルセルロース）でコートされたカプセルである。

【0266】

結腸への送達を可能にするシステムの別の例は、組成物を結腸に送達するシステムであって、結腸に存在する酵素（例えば、炭水化物加水分解酵素又は炭水化物還元酵素）によって特異的に分解されるシステムである。かかるシステムは特に限定されず、そのより具体的な例としては、非デンプン性多糖類、アミロース、キサンタンガム、及びアゾポリマーなどの食品成分を使用するシステムが挙げられる。

【0267】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物は免疫抑制剤を更に含む。免疫抑制剤の例としては、限定はされないが、コルチコステロイド類、メサラジン、メサラミン、スルファサラジン、スルファサラジン誘導体、免疫抑制薬、シクロスポリンA、メルカプトプリン、アザチオプリン、プレドニゾン、メトトレキサート、抗ヒスタミン薬、グルココルチコイド類、エピネフリン、テオフィリン、クロモリナトリウム、抗ロイコトリエン剤、抗コリン鼻炎薬、抗コリン鬱血除去薬、肥満細胞安定化薬、モノクローナル抗IgE抗体、ワクチン（例えば、アレルゲン量を漸増させるワクチン接種に用いられるワクチン）、抗IL-6抗体などのサイトカイン阻害薬、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、又はエタネルセプトなどのTNF阻害薬、及びこれらの組合せが挙げられる。

10

【0268】

一部の実施形態において、本組成物は、健康食品又は飲料、乳児用の食品又は飲料、妊婦、運動選手、高齢者又は他の特定の集団用の食品又は飲料、機能性食品、飲料、特定の健康上の使用のための食品又は飲料、栄養補助食品、患者用の食品又は飲料、又は動物用飼料などの食品製品（例えば、食品又は飲料）である。食品及び飲料の具体的な例としては、ジュース、清涼飲料水、茶系飲料、ドリンク製剤、ゼリー飲料、及び機能性飲料などの種々の飲料；ビールなどのアルコール飲料；米食品製品、麺類、パン、及びパスタなどの炭水化物含有食品；魚肉ハム、ソーセージ、海産物の練り製品などの練り製品；カレー、濃厚なとろみのついたソースをからめた食品、及び中華スープなどのレトルトパウチ製品；スープ類；ミルク、乳飲料、アイスクリーム、チーズ、及びヨーグルトなどの酪農製品；味噌、ヨーグルト、発酵飲料、及びピクルスなどの発酵製品；豆製品；ビスケット、クッキーなど、キャンディー、チューインガム、グミ、冷菓、例えば、ゼリー、プリン、及び冷凍菓子を含めた種々の菓子製品；即席スープ及び即席味噌汁などのインスタント食品；電子レンジ食品などが挙げられる。更に、例としてはまた、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、液体、ペースト、及びゼリーの形態で調製される健康食品及び飲料も挙げられる。

20

【0269】

一部の実施形態において、本組成物は、ヒトを含めた動物用の食品製品である。ヒト以外の動物は特に限定されず、本組成物は様々な家畜、家禽、ペット、実験動物などに使用することができる。動物の具体的な例としては、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、カモ、ダチョウ、アヒル、イヌ、ネコ、ウサギ、ハムスター、マウス、ラット、サルなどが挙げられるが、動物はこれらに限定されない。

30

【0270】

Ror

特定の実施形態において、本明細書には、Ror を誘導することによってLP Tregを誘導する方法及び/又は炎症性腸疾患など、病的免疫応答に関連する疾患又は障害を治療する方法が提供される。Ror の活性化は、例えば、Ror タンパク質活性又はRor タンパク質量の増加によることができる。例えば、Ror を誘導する薬剤には、Ror タンパク質活性を増加させる薬剤、Ror タンパク質分解を低下させる薬剤、Ror mRNA安定性を増加させる薬剤、及びRor タンパク質をコードする核酸の転写及び/又は翻訳を増加させる薬剤が含まれる。

40

【0271】

Ror はDNA結合転写因子であり、核ホルモン受容体のNR1サブファミリーのメンバーである。Ror はRorc遺伝子によってコードされる。Ror は、本明細書に開示されるとおり、Treg誘導性転写因子FoxP3に対してアンタゴニスト性であることが以前報告されているが、Ror は大部分のLP Tregで発現する。アミノ酸配列ヒトRor は、参照により本明細書に援用されるNCBI受託番号XP_006711547.2で利用可能である。ヒトRor アイソフォームmRNAの核酸配列は、参照により本明細書に援用されるNCBI受託番号XM_006711484.2で利用可能である。

【0272】

50

Ror アゴニスト

特定の実施形態において、本明細書には、Tregを誘導するため及び/又は炎症性腸疾患を治療するための組成物及び方法が提供される。これらの方法は、Rorを活性化する薬剤（即ち、Rorアゴニスト）を投与するステップを含む。かかる薬剤には、以下に開示されるもの、当該技術分野において公知のもの及び本明細書に記載されるスクリーニングアッセイを用いて同定されるものが含まれる。一部の実施形態において、本明細書に開示される方法の実施には、Rorを活性化する任意の薬剤を使用することができる。Rorアゴニストは、小分子、タンパク質、ペプチド、核酸、炭水化物又は抗体であってもよい。一部の実施形態において、Rorアゴニストはステロールである。例示的Rorアゴニストは、Hu et al., *Nature Chemical Biology* 11:141-147 (2015)、Soroosh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111:12163-12168 (2014) 及び Santori et al., *Cell Metabolism* 21:286-297 (2015) 及び米国特許第8,389,739号明細書（これらの各々が本明細書によって参照により援用される）に記載される。

10

【0273】

一部の実施形態において、Rorアゴニストは、コレステロール硫酸、25-OHC、25-OHC硫酸、デスモステロール、デスモステロール硫酸、5,6-エポキシコレスタノール硫酸、7,27-ジOHC、5,6-エポキシコレスタノール、24S,25-エポキシコレステロール、7-OHC、20-OHC、22R-OHC、24S-OHC、27-OHC、7,27-OHC、7-ケト、27-OHC、7,27-OHC、4AC4M^o、7-daf、チモステロール、4C、7DHC、チモステロン、4C22OH、4,7-コレステン、25OH、OR-12872、OR-942、又はこれらのプロドラッグ、活性誘導体若しくは薬学的に許容可能な塩からなる群から選択されるステロールである。

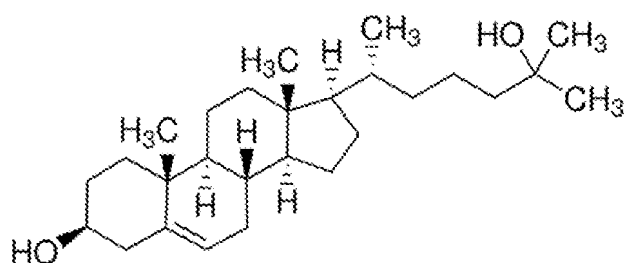
20

【0274】

一部の実施形態において、Rorアゴニストは、25-OHC、25-OHCプロドラッグ、25-OHCの活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。25-OHCは以下の化学構造を有する：

【0275】

【化1】



30

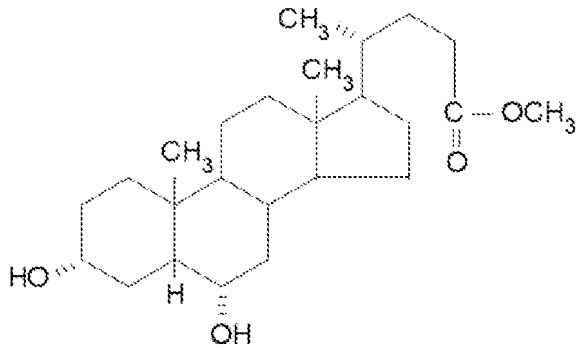
【0276】

一部の実施形態において、Rorアゴニストは、ヒオデオキシコール酸メチルエステル（OR-942）、ヒオデオキシコール酸メチルエステルプロドラッグ、ヒオデオキシコール酸メチルエステルの活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。ヒオデオキシコール酸メチルエステルは以下の化学構造を有する：

【0277】

40

【化2】



10

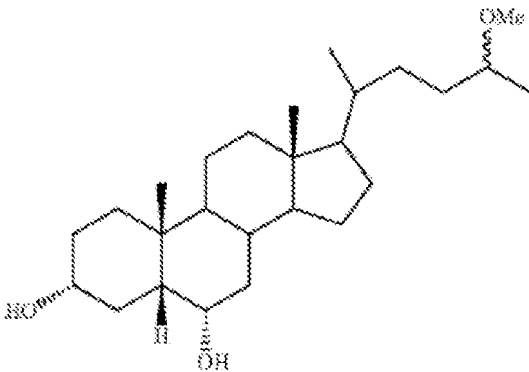
【0278】

一部の実施形態において、Ror アゴニストは、OR-12872 (4R-[3R, 6R-ビス-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-10R, 13R-ジメチル-5R-8S-9S-14S-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17R-イル]-ペンタン酸メチルエステル)、OR-12872プロドラッグ、OR-12872の活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。OR-12872の合成については、米国特許第8,389,739号明細書(本明細書によって全体として参照により援用される)に記載されている。OR-12872は以下の化学構造を有する:

20

【0279】

【化3】



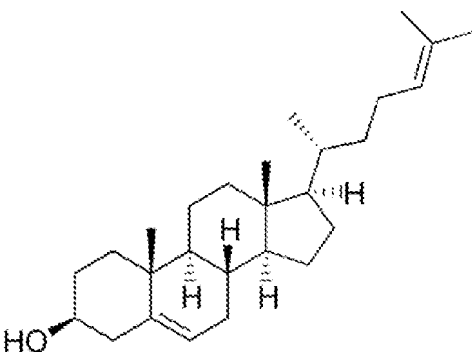
30

【0280】

一部の実施形態において、Ror アゴニストは、デスモステロール、デスモステロールプロドラッグ、デスモステロールの活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。デスモステロールは以下の化学構造を有する:

【0281】

【化4】



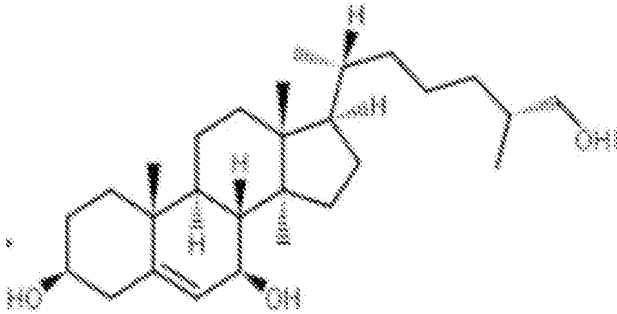
40

【0282】

50

一部の実施形態において、Ror アゴニストは、7, 27-OHC、7, 27-OHCプロドラッグ、7, 27-OHCの活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。7, 27-OHCは以下の化学構造を有する：

【0283】
【化5】

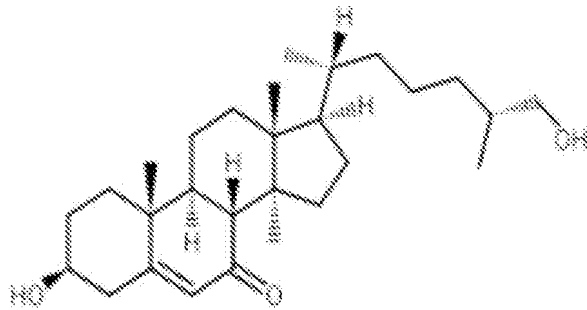


10

【0284】

一部の実施形態において、Ror アゴニストは、7ケト, 27-OHC、7ケト, 27-OHCプロドラッグ、7ケト, 27-OHCの活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。7ケト, 27-OHCは以下の化学構造を有する：

【0285】
【化6】

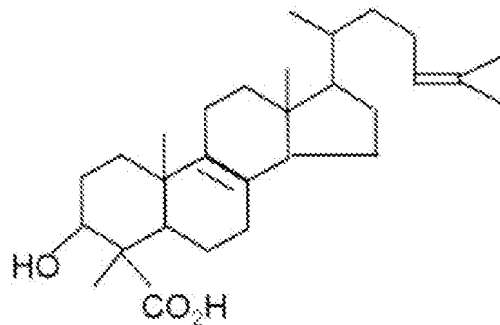


20

【0286】

一部の実施形態において、Ror アゴニストは、4-カルボキシ, 4-メチル-チモステロール (4ACD8)、4ACD8プロドラッグ、4ACD8の活性誘導体又はこれらの薬学的に許容可能な塩である。4ACD8は以下の化学構造を有する：

【0287】
【化7】



30

40

【0288】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法において有用な薬剤の同定は、化合物ライブラリ (ステロールライブラリを含む) をスクリーニングして、Ror 活性を誘導する化合物を (例えば、Hu et al., Nature Chemical Biology 11:141-147 (2015)、Soroosh et al., P

50

roc. Natl. Acad. Sci. USA 111:12163-12168 (2014) 及び Santori et al., Cell Metabolism 21:286-297 (2015) 及び米国特許第8,389,739号明細書(これらの各々が本明細書によって参照により援用される)に記載されるものなど、レポーターアッセイで)同定することにより行い得る。

【0289】

本明細書に開示される方法において有用な薬剤は、天然及び/又は合成化合物の系統的ライブラリを含めた、任意の利用可能な供給源から入手してもよい。薬剤はまた、生物学的ライブラリ;ペプチドライブラリ(ペプチドの機能を有するが、酵素分解に抵抗性である新規の非ペプチド骨格を含み、それにも関わらず生理活性は保持している分子のライブラリ;例えば、Zuckermann et al., 1994, J. Med. Chem. 37:2678-85を参照のこと);空間的に指定可能な並列固相又は溶相ライブラリ;デコンボリューションを必要とする合成ライブラリ方法;「1ピース1化合物」ライブラリ方法;及びアフィニティークロマトグラフィー選択を用いた合成ライブラリ方法を含め、当該技術分野において公知のコンビナトリアルライブラリ方法における数多くの手法のうちのいずれかによって入手してもよい。生物学的ライブラリ及びペプチドライブラリ手法はペプチドライブラリに限定されるが、一方、他の4つの手法はペプチド、非ペプチドオリゴマー又は小分子化合物ライブラリに適用可能である(Lam, 1997, Anticancer Drug Des. 12:145)。

10

【0290】

分子ライブラリの合成方法の例については、当該技術分野において、例えば、DeWitt et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6909; Erb et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:11422; Zuckermann et al. (1994). J. Med. Chem. 37:2678; Cho et al. (1993) Science 261:1303; Carrell et al. (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33:2059; Carell et al. (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33:2061; 及び Gallopet et al. (1994) J. Med. Chem. 37:1233を参照することができる。

20

30

【0291】

薬剤のライブラリは、溶液中(例えば、Houghten, 1992, Biotechniques 13:412-421)、又はビーズ上(Lam, 1991, Nature 354:82-84)、チップ上(Fodor, 1993, Nature 364:555-556)、細菌及び/又は芽胞上(Ladner、米国特許第5,223,409号明細書)、プラスミド上(Cull et al, 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:1865-1869)又はファージ上(Scott and Smith, 1990, Science 249:386-390; Devlin, 1990, Science 249:404-406; Cwirlla et al, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87:6378-6382; Felici, 1991, J. Mol. Biol. 222:301-310; Ladner、前掲)に提供してもよい。

40

【0292】

医薬組成物

特定の実施形態において、本明細書には、本明細書に記載される少なくとも1つの薬剤を薬学的に許容可能な担体と共に含有する組成物、例えば医薬組成物が提供される。一実施形態において、本組成物は、複数(例えば2つ以上)の本明細書に記載される薬剤の組合せを含む。

【0293】

以下に詳細に記載するとおり、本明細書に開示される医薬組成物は、以下:(1)経口

50

投与、例えば、飲薬（水性又は非水性溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を目的とするもの、ポーラス、散剤、顆粒、舌に適用されるペースト；又は（2）例えば滅菌溶液又は懸濁液としての、例えば皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による非経口投与、又は持続放出製剤に適した形態を含め、固体又は液体形態での投与用に特別に製剤化し得る。

【0294】

これらの製剤又は組成物の調製方法は、本明細書に記載される薬剤を担体及び任意選択で1つ以上の補助成分と合わせるステップを含む。一般に、製剤は、本明細書に記載される薬剤を液体担体、又は微粉化した固体担体、又は両方と均一且つ均質に合わせ、次に必要であれば生成物を成形することにより調製される。

10

【0295】

非経口投与に好適な医薬組成物は、糖類、アルコール類、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質又は懸濁剤若しくは増粘剤を含有し得る、1つ以上の薬学的に許容可能な滅菌等張性水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、又は使用直前に滅菌注射用溶液又は分散液に再構成し得る滅菌粉末と組み合わせた、本明細書に記載される1つ以上の薬剤を含む。

【0296】

医薬組成物に利用し得る好適な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール類（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びこれらの好適な混合物、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステル類が挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合に必要な粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

20

【0297】

選択される投与経路に関わらず、好適な水和形態で用いられてもよい本明細書に提供される薬剤、及び/又は本明細書に開示される医薬組成物は、当業者に公知の従来方法によって薬学的に許容可能な剤形に製剤化される。

方法

特定の態様において、本明細書には、Ror + Helios - LP Tregの産生を誘導する方法及び/又は自己免疫疾患、アレルギー反応及び/又は炎症性疾患など、病的免疫応答に関連する疾患又は障害を治療又は予防する方法が提供される。一部の実施形態において、疾患又は障害は炎症性腸疾患（例えばクローン病又は潰瘍性大腸炎）である。

30

【0298】

本明細書に記載される方法は、それを必要としている任意の対象の治療に用いることができる。本明細書で使用されるとき、「それを必要としている対象」には、病的免疫応答に関連する疾患又は障害（例えば炎症性腸疾患）を有する任意の対象、並びにかかる疾患又は障害に罹患する可能性が高い任意の対象が含まれる。

【0299】

本明細書に記載される組成物は、例えば、慢性炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、又は橋本病などの自己免疫疾患；食物アレルギー、花粉症、又は喘息などのアレルギー性疾患；クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）への感染などの感染症；TNF媒介性炎症性疾患などの炎症性疾患（例えば、回腸嚢炎などの炎症性胃腸管疾患、アテローム性動脈硬化症などの心血管炎症性病態、又は慢性閉塞性肺疾患などの炎症性肺疾患）を予防又は治療する（その有害作用を部分的又は完全に低減する）組成物；臓器移植又は組織拒絶反応が起こり得る他の状況下での拒絶反応を抑制する医薬組成物；免疫機能を改善するサプリメント、食品、又は飲料；又はエフェクターT細胞の増殖又は機能を抑制する試薬として使用することができる。

40

【0300】

50

一部の実施形態において、本明細書には、炎症性腸疾患を治療する方法が提供される。炎症性腸疾患には、例えば、ある種の当該技術分野で認められている形態の関連病態群が含まれる。幾つかの主要な形態の炎症性腸疾患が知られており、クローン病（限局性腸疾患、例えば非活動型及び活動型）及び潰瘍性大腸炎（例えば非活動型及び活動型）が、これらの障害のなかで最も一般的である。加えて炎症性腸疾患には、過敏性腸症候群、顕微鏡的大腸炎、リンパ球性形質細胞性腸炎、セリアック病、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎及び好酸球性腸炎が包含される。他のそれほど一般的でない形態のIBDとしては、分類不能大腸炎、偽膜性大腸炎（壊死性大腸炎）、虚血性炎症性腸疾患、ベーチェット病、サルコイドーシス、強皮症、IBD関連異形成、異形成に関連する腫瘍又は病変、及び原発性硬化性胆管炎が挙げられる。

10

【0301】

一部の実施形態において、投与は、少なくとも1つのプレバイオティクス物質（例えば、他のヒト片利共生細菌種の成長と比較して本組成物中の細菌種の成長に有利に働くプレバイオティクス物質）の投与と併用される。一部の実施形態において、プレバイオティクス物質は非消化性オリゴ糖である。一部の実施形態において、プレバイオティクス物質は、アーモンド果皮、イヌリン、オリゴフルクトース、ラフィノース、ラクツロース、ペクチン、ヘミセルロース、アミロペクチン、アセチル-C₆A、ビオチン、ビート糖蜜、酵母エキス、及び難消化性デンプンである。

【0302】

一部の実施形態において、本明細書に記載される組成物は、免疫抑制剤と併用して投与される。免疫抑制剤の例としては、コルチコステロイド類、メサラジン、メサラミン、スルファサラジン、スルファサラジン誘導体、免疫抑制薬、シクロスポリンA、メルカプトプリン、アザチオプリン、プレドニゾン、メトトレキサート、抗ヒスタミン薬、グルココルチコイド類、エピネフリン、テオフィリン、クロモリンナトリウム、抗ロイコトリエン剤、抗コリン鼻炎薬、抗コリン鬱血除去薬、肥満細胞安定化薬、モノクローナル抗IgE抗体、ワクチン、抗TNF阻害薬、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、又はエタネルセプトなど、及びこれらの組合せが挙げられる。本明細書にはまた、細菌組成物と、コルチコステロイド類、メサラジン、メサラミン、スルファサラジン、スルファサラジン誘導体、免疫抑制薬、シクロスポリンA、メルカプトプリン、アザチオプリン、プレドニゾン、メトトレキサート、抗ヒスタミン薬、グル

20

30

【0303】

一部の実施形態において、本明細書に提供される方法は、本明細書に記載される組成物の投与前又はその投与と併用して少なくとも1つの抗生物質を投与するステップを含む。

【0304】

一部の実施形態において、本明細書に提供される方法は、本明細書に記載される組成物の投与前に対象のマイクロビームを決定するステップを含む。一部の実施形態において、対象に投与される細菌又は細菌の組合せの選択は、対象のマイクロビームの構成に基づき決定される。

40

【0305】

本明細書に記載される組成物中の細菌の実際の投薬量レベルは、特定の患者について希望の治療応答を実現するのに有効な細菌の量が得られるように変えることができる。当該技術分野の通常の技術を有する医師又は獣医師は、必要な組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0306】

本明細書に開示される医薬組成物は、経口及び非経口を含め、任意の好適な投与経路に

50

よって送達され得る。特定の実施形態において、医薬組成物は一般的に（例えば、経口又は非経口投与によって）送達される。

【実施例】

【0307】

実験手順

マウス

マウスは病原菌フリー施設又は無菌アイソレーターで飼育した。IL-33投与のため、組換えマウスIL-33 (BioLegend) に2 µg / 注射で隔日に7日間腹腔内投与した。

リンパ球の調製及びフローサイトメトリー

1 mMジチオスレイトール、20 mM EDTA及び2% FBSを含有するRPMIによって腸組織を37 °Cで15分間処理して上皮細胞を除去した。次に組織を細かく刻み、1.5 mg/ml コラゲナーゼII (Gibco)、0.5 mg/ml ディスパーゼ及び1% FBS含有RPMI溶液を含有するコラゲナーゼ溶液中で常に攪拌しながら37 °Cで45分間解離させた。次に単一細胞懸濁液をろ過し、4% RPMI溶液で洗浄した。上皮細胞を除去する最初のステップを除き、パイエル板も同様に処理した。リンパ節及び脾臓は機械的に破壊した。

【0308】

単一細胞懸濁液を、CD4、CD8、TCR-b、CD45、IL-17A、IFN-γ、Helios (BioLegend)、Rorγt、Foxp3、ST2 (eBioscience)、Nrp1 (R&D Systems)、ビオチンにコンジュゲートした抗ST2 (mdBioProducts) に対する抗体で染色した。サイトカイン分析のため、GolgiStop (BD Biosciences) の存在下において10% FBS、10 ng/ml ホルポール12-ミリストート13-アセテート (Sigma)、1 µMイオノマイシン (Sigma) を含有するRPMIで細胞を3.5時間処理した。サイトカイン及び転写因子の細胞内染色のため、細胞を表面マーカーに関して染色し、eBioscience Fix/Perm緩衝液に一晩固定し、続いて抗体の存在下においてeBioscience透過処理緩衝液で45分間透過処理した。細胞をBD LSRRIIで捕捉し、FlowJo (Tree Star) ソフトウェアで分析を行った。

遺伝子発現プロファイリング

細胞をMoFloソーターを使用してTRIzol (Invitrogen) に二重選別した。試料は全て、デュプリケート又はトリプリケートで作成した。試料処理及びデータ解析はGeneChipマウスゲノムM1.0 STチップアレイ (Affymetrix) でD. Cipolletta et al., Nature 486, 549 (2012) (本明細書によって参照により援用される) に記載されるとおり行った。

TNBS大腸炎

肩の間の剃毛した皮膚に1% TNBS (4:1アセトン:オリーブ油溶液中に調製した) を投与することによってマウスを脱感作させた。1週間後、麻酔下のマウスに50%エタノール中のマウス1グラム当たり150~200 µgのTNBS (Sigma) を細径の鈍針によって直腸内投与することにより大腸炎を誘導した。無菌マウス及びSPFマウスの両方で使用するTNBSのバッチ毎にTNBS濃度を最適化した。肛門縁から4 cm近位に針の先端を挿入し、注射後少なくとも1分間はマウスを垂直位置に保持した。全てのマウスを毎日観察及び秤量し、直腸内TNBS投与後4日目、疾患のピーク時に犠牲にした。体重減少、組織学、結腸の直径、及び便の外観に基づき総合大腸炎スコアを計算した。ノトバイオマウスに対するTNBS誘導のため、先述のとおり、TNBS投与前の2週間にわたりマウスに単一の細菌種を定着させた。体重減少は以下のとおりスコア化した: 0、0~4%の体重減少又は体重増加; 1、4~10%の体重減少; 2、10~15%の体重減少; 3、15~20%の体重減少; 4、20%を超える体重減少。便の外観は以下のとおり評価した: 0、硬い; 1、軟便; 2、下痢; 3、血性下痢。結腸の厚さは直径の差に基づき評価した (直径 = TNBS処理した結腸の直径 - 未処理の結腸の直径

10

20

30

40

50

) : 0、変化なし ; 1、直径 < 1 mm ; 2、直径 = 1 ~ 2 mm ; 3、直径 = 2 ~ 3 mm ; 4、直径 > 3 mm。

【0309】

組織学

結腸をブアン固定液で固定し、薄切し、ヘマトキシリン・エオシンで染色した。結腸の遠位部の炎症の程度を以下のとおり0~4段階に分けた : 0、正常なインタクトな構造 ; 1、インタクトな構造を有する軽度の炎症 ; 2、白血球の浸潤及び幾らかの構造損傷 ; 3、構造の完全な喪失を伴う重度の炎症 ; 4、組織の壊死。

バイオインフォマティクス及び統計分析

有意性はスチューデントt検定によって評価した。必要な場合には対応のあるt検定を用い、 < 0.05 のp値を統計学的に有意と見なした。

10

【0310】

マイクロアレイデータは、Gene Patternソフトウェアパッケージに実装されているロバストマルチアレイ平均(RMA)アルゴリズムを用いてバックグラウンド補正及び正規化を行い、レプリケートを平均した。変動係数を > 0.25 に設定した試料のいずれかにおいて少なくとも120の平均発現値を有する遺伝子を分析した。脾臓Tregと比較した結腸Treg又はRor⁻Tregと比較したRor⁺Tregに過多又は過少に存在した遺伝子は、それぞれ少なくとも2倍又は1.5倍の差次的発現によって決定した。脾臓と比較して組織のいずれかに2倍以上過多又は過少に存在する遺伝子のクラスタリングにより、結腸優先的及び組織特異的遺伝子クラスターを決定した。階層クラスタリング分析は、全ての比較でピアソン相関を使用した。全ての非リンパ系組織と比較して結腸Tregに1.5倍以上過多又は過少に存在した遺伝子を結腸優先的と見なした。p値 > 0.05 及び0.1のFDRを有する遺伝子を有意と見なした。

20

【0311】

実施例1 : 結腸調節性T細胞によるRor⁻の発現

結腸又は脾臓からの高度に精製したCD4⁺FoxP3⁺Treg (Foxp3^{isg}f^pレポーターマウス由来、Bettelli et al., Nature 441, 235 (2006) (本明細書によって参照により援用される)に記載される)の遺伝子発現プロファイルを比較したところ、933個の差次的転写物(倍数変化 > 2 及びFDR < 0.1 で ; 図1A(上)、図2)が明らかになった。これらの差次的転写物のうち、幾つかの重要なシグナル伝達及びエフェクター経路(Icos, Gzmb, Lag3, Arpeg, IL1rl1を含む ; 図1A(上))が他の組織Tregによって所々共有されたが、約39%(他の組織と比較して結腸特異的バイアス > 1.5 倍で)は結腸Tregで優先的な発現を有した(IL10, Ctla4, Havcr2, Ccl20, Jak2, Fosl2を含む ; 図1A(下))。対応して、Ahr, Epas1, Hey1, Bcl6, Npas2, Nr1d1、及びMafを含めた幾つかの転写因子が結腸で過剰発現した。これらの転写因子のうち最も大きい差を示したのは、Rorc(Rorをコードする遺伝子 ; 図1B、図1C)であった。Rorは自然及び適応免疫細胞分化の多くの側面を制御し、IL17産生CD4⁺T細胞(Th17)の主要な調節因子として、及びiTreg及びTh17が選択的細胞運命を表すインビトロ分化の間のFoxP3の相互アンタゴニストとして知られている(Korn et al., Annu. Rev. Immunol. 27, 485 (2009) (本明細書によって参照により援用される)にレビューされている)。

30

40

【0312】

フローサイトメトリーにより、結腸CD4⁺FoxP3⁺Tregの大部分が、脾臓又はリンパ節(LN)には概して存在しない表現型であるRor⁻を実に発現した(成体SPFマウスの40~60%)ことが確認された(図1C)。胸腺由来のTregのマーカールと考えられているHelios及びNrpl(Bilate and Lafaille, Annu. Rev. Immunol. 30, 733 (2012) (本明細書によって参照により援用される)にレビューされている)は、結腸Ror⁺Tregに存在

50

しなかった(図1D、図3A)。Ror とHeliosとを組み合わせると、結腸Tregの3つの異なるサブセットが区別され、Ror⁺はHelios⁻細胞の大多数を表した(図1D、図3A左)。このパターンはまた他の組織のTreg細胞にも見られ、RNAデータと一致した。Ror⁺Tregはまた、小腸及び再生筋肉にも検出されたが、但し頻度は低かった(図1E)。Ror⁺Tregは、ほとんどがHelios⁺であったIL-33受容体を発現するものとは異なった(図1D、図3B)。慢性炎症又は癌においてIL-17及びRorを発現するまれなTregが観察されており、通常高レベルのHeliosを伴うことから胸腺起源が示唆される(Duet al., J. Leukoc. Biol. 96, 39 (2014) (本明細書によって参照により援用される)にレビューされている)。結腸Ror⁺TregにおけるIL-17産生を試験した。小腸LPにおけるIL-17発現Tregの明らかなサブセットと対照的に、結腸Ror⁺TregはIL-17A又はFを分泌しなかった(図1F)。

10

20

30

40

50

【0313】

実施例2：特定の腸内微小細菌種はRor⁺調節性T細胞を誘導する

結腸Ror⁺Treg集団の特性は、腸内微生物叢との関連性を示唆した。無菌(GF)マウスは、そのコンベンショナル飼育した特定病原体除去(SPF)対応動物と比べてはるかに低い割合のRor⁺Tregを有した(図4A)。SPFマウスの通常成熟中、Ror⁺Tregは15~25日齢の間に現れ(図4B)、固形食への移行に伴って起こる腸内微生物叢の急激な変化と一致した。興味深いことに、Ror⁺TregはRor⁻Helios⁻表現型を有する細胞の数日後に現れた。成体マウスを経口抗生物質処置するとRor⁺Tregが強い影響を受け(図4C)、広域併用(バンコマイシン、ネオマイシン、メトロニダゾール、アンピシリン「VMNA」)の後には大幅に低下したが、個々の抗生物質はほとんど又は全く効果を及ぼさず、幾つかの微生物の寄与が示唆された。

【0314】

ヒト胃腸管の微生物叢から選択した細菌種のパネルについて、Ror⁺Tregの産生を誘導するその能力を試験した。細菌は、ATCC、BEI Resources、又はGerman Collection of Microorganisms and Cell Cultures(DSMZ)から入手するか、又はハーバード大学医学大学院(Harvard Medical School)の研究室のコレクションから入手した。嫌気性細菌は嫌気性チャンバ内37において厳密に嫌気性の条件下(80% N₂、10% H₂、10% CO₂)で培養した。

【0315】

無菌C57BL/6Jを無菌アイソレーターに維持し、4週齢で強制経口投与によって単一の細菌種を接種し、次にノトパイオートアイソレーターで飼育した。2週間後、マウスを犠牲にし、結腸組織を採取し、管腔内容物を取り除き、1mM DTT、20mM EDTA及び2% FBSを含有するRPMIによって37で15分間処理して上皮細胞を除去した。次に結腸組織を細かく刻み、コラゲナーゼ溶液(RPMI中1.5mg/mlコラゲナーゼII(Gibco)、0.5mg/mlディスパーゼ及び1% FBS)中37で45分間常に攪拌しながら解離させた。次に単一細胞懸濁液をろ過し、RPMI緩衝液で洗浄し、CD4、CD8、TCR⁻、CD45に対する抗体で染色し、次にeBioscience Fix/Perm緩衝液で一晩固定し、続いてコンジュゲート抗Foxp3及び抗Ror抗体の存在下においてeBioscience透過処理緩衝液で45分間透過処理した。細胞をBD LSRIIフローサイトメーターで分析し、FlowJo(Tree Star)ソフトウェアでデータ分析を行った。CD4⁺FoxP3⁺Treg細胞の全集団内におけるRor⁺Tregの割合を決定し、操作していない無菌マウスとの差の有意性を両側スチューデントt検定を用いて決定した。ベンジャミニ-ホッホバーグ(Benjamini-Hochberg)の手順を用いて偽発見率を推定した。

【0316】

幾つもの微生物が結腸 $Ror^+ Treg$ を再現性のある応答度合いで誘発し、一部についてはSPFマウスと同程度の頻度であった(図4D及び図5)。 $Ror^+ Treg$ のこの復元は細菌負荷とは無関係であり、炎症は伴わなかった(図6)。 $Ror^+ Treg$ (及びより一般的には $Foxp3^+ Treg$) を誘導する能力を有する細菌は、幾つかの門及び属に属した。結腸 $Treg$ 産生を促進する能力はバクテロイデス属 (*Bacteroides*) 内で異なった (*B. thetaomicron*) で高い割合、*B. fragilis* で低い割合)。より広いバクテロイデス属 (*Bacteroides*) パネルを評価した(図4E及び図5)。ここでもまた、結腸 $Ror^+ Treg$ を誘導する能力は様々であることが観察された。結腸 $Ror^+ Treg$ はGF定着直後には現れず、数日経って初めて現れた。ここでもまた、 $Ror^+ Helios^- Treg$ は $Ror^- Helios^-$ 細胞に続いて現れ(図4F)、 $Ror^- Helios^-$ 細胞が最初の分化中間体であり、その後 Ror^+ の誘導があることが示唆される。

10

【0317】

実施例3: Ror^- 欠損マウスにおける調節性腸T細胞の減少

$Foxp3-cre Rorc^{fl/fl}$ マウスを作成した。かかるマウスは $Rorc$ の $Treg$ 選択的欠損を有する。これらのマウスは全身的な $Treg$ 欠損又は *scurfy* 様病変を示さないが、全結腸 $Treg$ の量、及びより具体的には $Helios^- Treg$ の量が減少した(図7)。 $Foxp3-cre Rorc^{fl/fl}$ マウスにおける $Ror^+ Treg$ の喪失には $Foxp3^-$ コンベンショナル $CD4^+$ T細胞の間での $IL-17$ 及び IFN 産生の増加が付随し(図8A)、 Ror^- の非存在下における結腸 $Treg$ の調節活性の低下が示唆された。この点を確認するため、 $Foxp3-cre Rorc^{fl/fl}$ マウスをトリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)誘導性大腸炎モデルで評価した。 $Foxp3-cre Rorc^{fl/fl}$ マウスは疾患重症度の有意な増悪を示し、これは全体的な大腸炎スコア及び組織病理学に反映された(図8B及び図8C、図9)。種々のレベルの $Ror^+ Treg$ を誘導する微生物を単一定着させて且つTNBS感作モデルで抗原投与したGFマウスでは、 $Ror^+ Treg$ の頻度と大腸炎スコアとの間の有意な相関が観察された(図8D)。これらの結果は、結腸恒常性における $Ror^+ Treg$ の必須の役割を実証している。

20

30

【0318】

実施例4: Ror^+ 調節性T細胞における Ror^- 機能

$Ror^+ Treg$ において Ror^- はどのような転写物を制御するのか、及びこの詳細な $Treg$ 系統を特定する必要があるかどうかもまた調べた。 Ror^+ 及び Ror^- 結腸 $Treg$ ($Foxp3^{thyl-1}$ 及び $Rorc^{gf}$ レポーターマウスの交雑種由来)の遺伝子発現プロファイルを比較した。結腸 $Treg$ シグネチャの全てではないが一部の転写物、特に $Il23r$ 、 $Cxcr3$ 、 $Tbx21$ 及び $Havcr2$ において $Ror^- Treg$ と比べて $Ror^+ Treg$ がエンリッチされた(図10A)。 $Cxcr3$ を含めた対応するタンパク質の一部の優先的な発現を検証した(図10B)。 $Il1rl1$ ($IL-33R$ をコードする)、 $Nrp1$ 及び $Ikzf2$ が、 $Ror^+ Treg$ において過少に存在した。

40

【0319】

次に、 Ror^- 依存性 $Th17$ 細胞の古典的誘導物質であるセグメント細菌 (*Segmented Filamentous Bacteria*) を定着させたマウス、又は定着させていないマウスの小腸由来の $CD4^+$ T細胞の比較から定義されるとおりの、コンベンショナル $Th17$ 細胞の Ror^- 依存性シグネチャに、結腸 $Treg$ における Ror^- と関連付けられる転写物がどのように関係するかを調べた(図10C)。古典的 $Th17$ シグネチャのほとんどは、結腸 $Treg$ の Ror^- と相関を有さず(図10C)、共有された転写物はごく少数であった(例えば $Rorc$ それ自体、 $Il23r$ 、 $Ccl20$ 、並びに $Il17a$)。対照的に、結腸 $Treg$ の Ror^- は $Treg$ 優先転写物に特異的に関連した(図10C、例えば $Havrc2$ 、 $Lag3$ 、 $Tbx21$)。

50

【0320】

参照による援用

本明細書に挙げられる全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個別の刊行物、特許又は特許出願を参照によって援用することが具体的且つ個別的に示されたものとして本明細書によって全体として参照により援用される。矛盾が生じる場合、本明細書における任意の定義を含め、本願が優先するものとする。

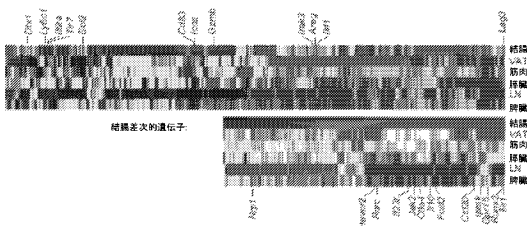
【0321】

均等物

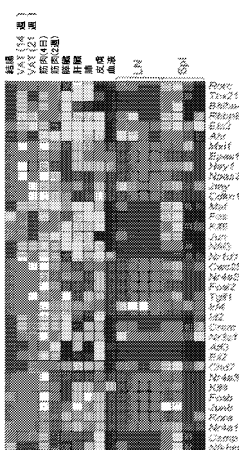
当業者は、本明細書に記載される発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識し、又はルーチン以下の実験を用いて確かめることができるであろう。かかる均等物は以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

10

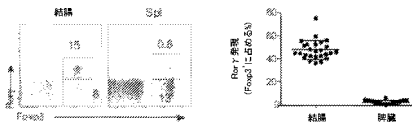
【図1A】



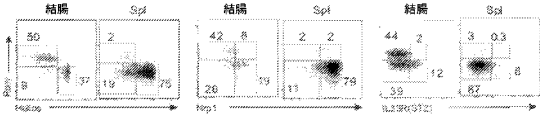
【図1B】



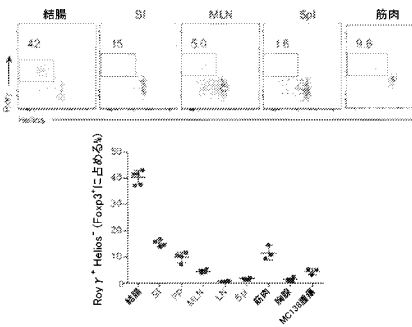
【図1C】



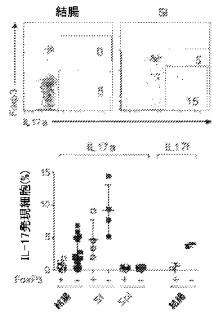
【図1D】



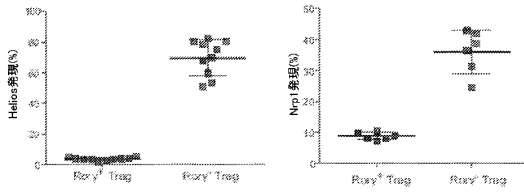
【図1E】



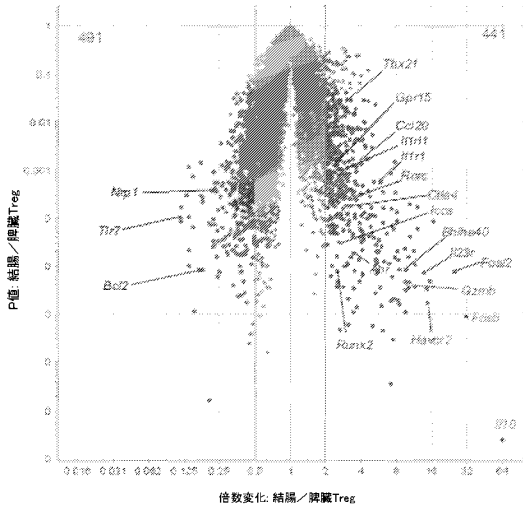
【図 1 F】



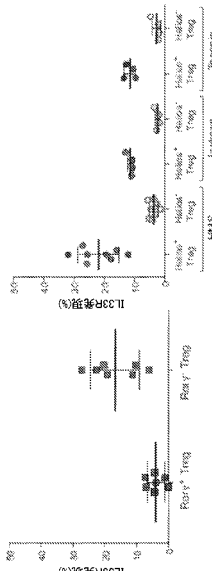
【図 3 A】



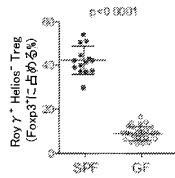
【図 2】



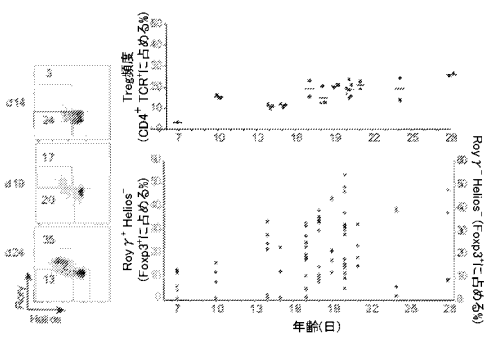
【図 3 B】



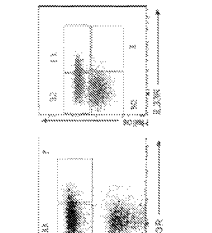
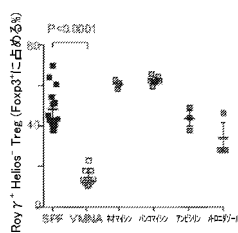
【図 4 A】



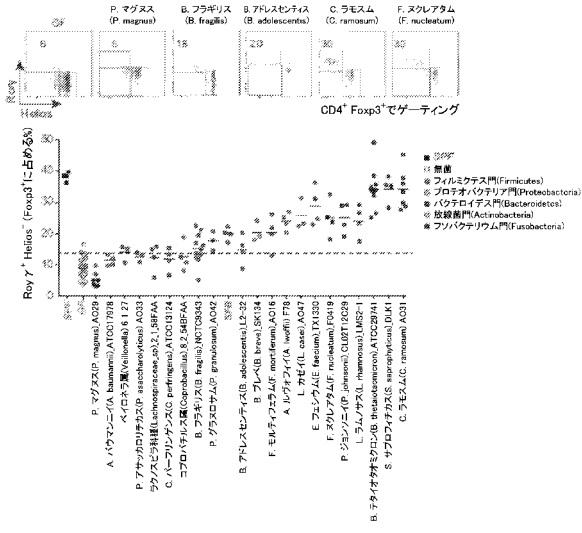
【図 4 B】



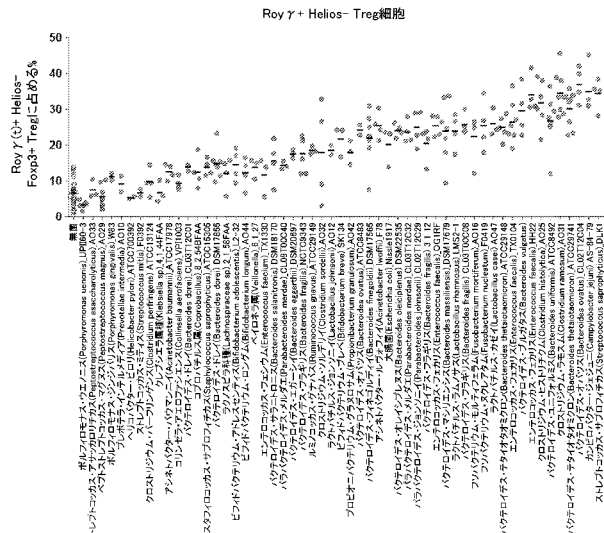
【図 4 C】



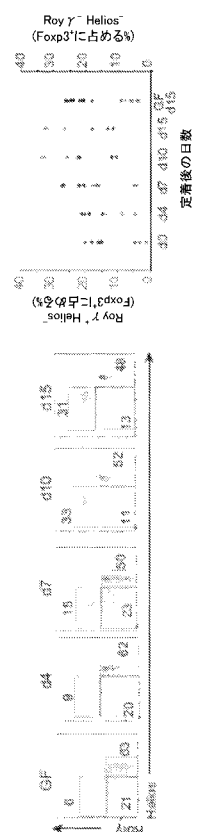
【 図 4 D 】



【 図 4 E 】



【 図 4 F 】



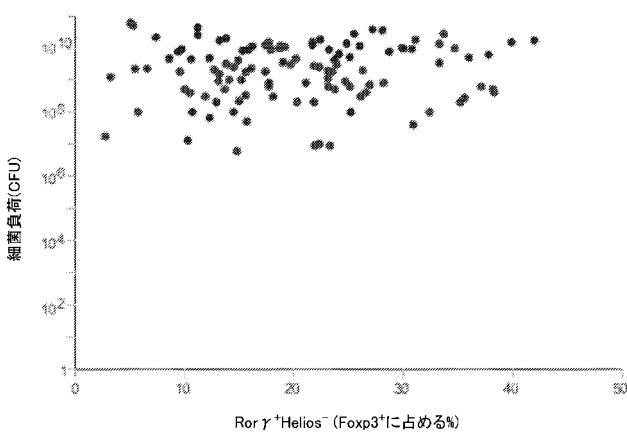
【 図 5 - 1 】

| 細菌種 | Roy γ+ Helios- Tregs (%) | p値 | FDR |
|---|--------------------------|-------|-------|
| ハチロイテス・オウバシス(Bacteroides ovatus) | 36.93 | 0.001 | 0.02 |
| カビロウバシス(Campylobacter jejuni) | 34.98 | 0.004 | 0.025 |
| クロストリジウム・ツェジニ(Clostridium ramosum) | 34.45 | 0.000 | 0.015 |
| スチロコッカス・サロニクス(Streptococcus salivarius) | 34.32 | 0.000 | 0.012 |
| エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) | 31.77 | 0.009 | 0.020 |
| クロストリジウム・セトリウム(Clostridium histolyticum) | 31.77 | 0.009 | 0.020 |
| ハチロイテス・ツェジニ(Bacteroides thetaiotaomicus) | 30.09 | 0.000 | 0.002 |
| ハチロイテス・ブルガリクス(Bacteroides vulgatus) | 29.58 | 0.007 | 0.028 |
| ハチロイテス・ユニフィクス(Bacteroides uniformis) | 26.68 | 0.000 | 0.000 |
| エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) | 26.66 | 0.000 | 0.011 |
| ラクチバシス・カゼイ(Lactobacillus casei) | 25.93 | 0.014 | 0.033 |
| ハチロイテス・ツェジニ(Bacteroides fragilis) | 25.63 | 0.000 | 0.014 |
| アシネトバクテリウム・トルボフィ(Asinetobacter tolluifii) | 25.42 | 0.001 | 0.018 |
| アノバクテリウム・メトリウム(Anobacterium metrum) | 25.35 | 0.014 | 0.032 |
| エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) | 25.32 | 0.000 | 0.015 |
| ハチロイテス・ツェジニ(Bacteroides thetaiotaomicus) | 24.94 | 0.000 | 0.007 |
| ハチロイテス・ブルガリクス(Bacteroides vulgatus) | 24.92 | 0.006 | 0.026 |
| エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) | 24.07 | 0.000 | 0.003 |
| ハチロイテス・ツェジニ(Bacteroides fragilis) | 23.90 | 0.006 | 0.027 |
| ハチロイテス・ユニフィクス(Bacteroides uniformis) | 23.90 | 0.001 | 0.019 |
| ハチロイテス・ブルガリクス(Bacteroides vulgatus) | 23.55 | 0.001 | 0.017 |
| アノバクテリウム・メトリウム(Anobacterium metrum) | 22.40 | 0.020 | 0.034 |
| ハチロイテス・ツェジニ(Bacteroides fragilis) | 21.97 | 0.000 | 0.013 |
| ハチロイテス・ブルガリクス(Bacteroides vulgatus) | 21.67 | 0.028 | 0.036 |
| ハチロイテス・ツェジニ(Bacteroides fragilis) | 20.45 | 0.012 | 0.031 |
| 大腸菌(Escherichia coli) | 20.20 | 0.051 | 0.039 |

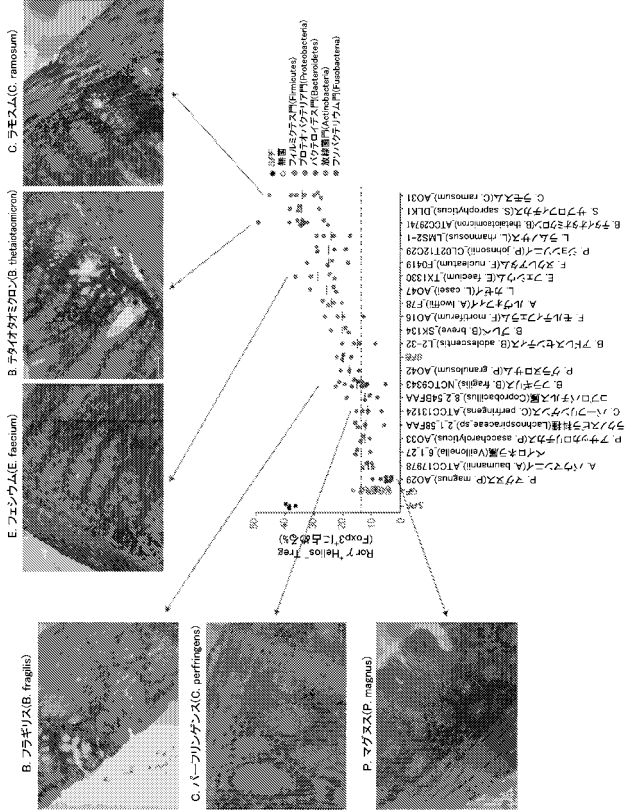
【図 5 - 2】

| 細菌種 | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | Ror γ Helios $^+$ Tregs (%) | p値 | FDR |
|---|--|------------------------------------|-------|-------|
| カンジダ・アトリコシス (<i>Candida Atrometula</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 19.38 | 0.000 | 0.01 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 18.47 | 0.000 | 0.004 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 17.93 | 0.000 | 0.003 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 17.88 | 0.208 | 0.045 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 17.53 | 0.000 | 0.001 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 15.47 | 0.002 | 0.021 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 14.80 | 0.028 | 0.057 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 14.30 | 0.000 | 0.008 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 13.80 | 0.000 | 0.006 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 13.70 | 0.026 | 0.035 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 12.53 | 0.003 | 0.024 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 12.10 | 0.069 | 0.042 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 12.18 | 0.062 | 0.041 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 12.14 | 0.074 | 0.045 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 11.62 | 0.250 | 0.046 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 9.70 | 0.176 | 0.044 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 9.19 | 0.049 | 0.038 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 7.44 | 0.005 | 0.048 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 6.75 | 0.906 | 0.049 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 6.60 | 0.947 | 0.05 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 5.67 | 0.521 | 0.047 |
| カンジダ・グリス (<i>Candida Glumosa</i>) | セグメント種属 (Segmented Filamentous Bacteria) | 3.30 | 0.000 | 0.016 |
| | | 6.50 | | |

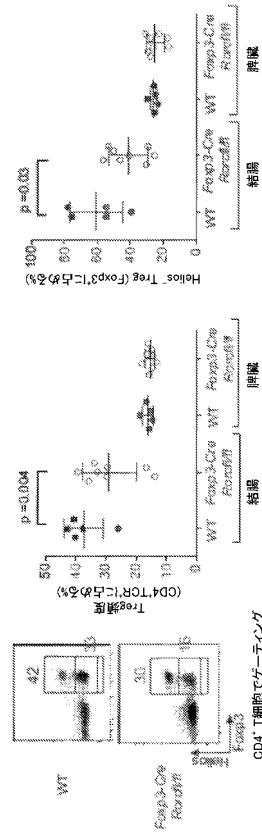
【図 6 B】



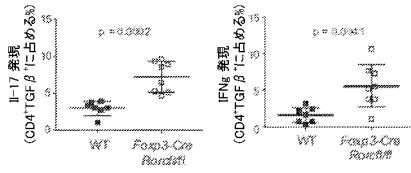
【図 6 A】



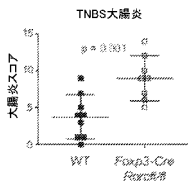
【図 7】



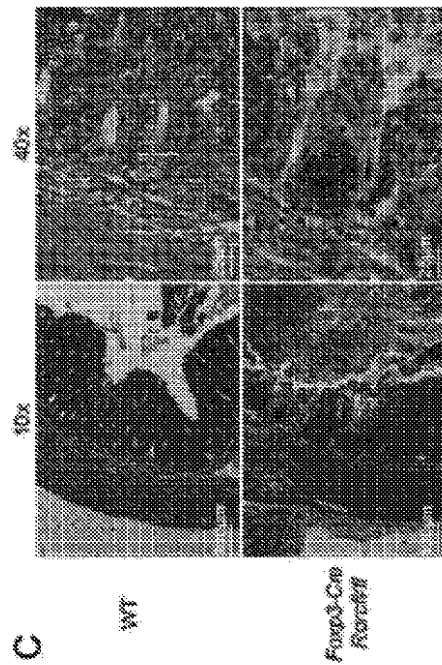
【 図 8 A 】



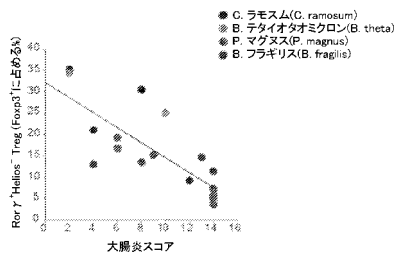
【 図 8 B 】



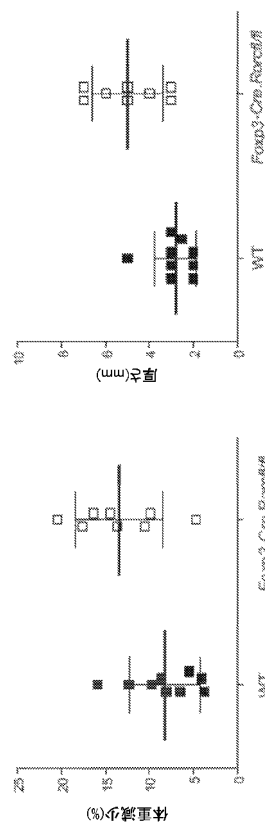
【 図 8 C 】



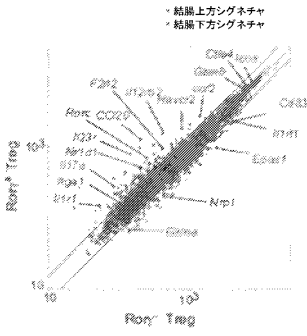
【 図 8 D 】



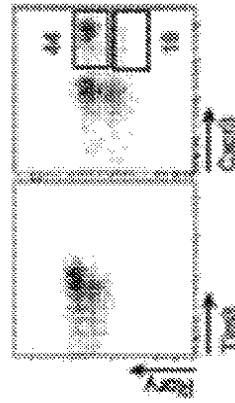
【 図 9 】



【 図 1 0 A 】

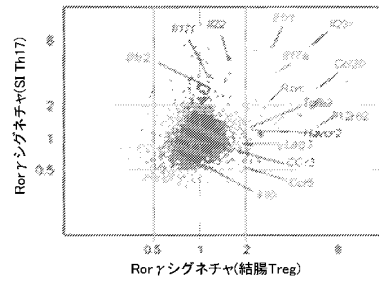


【 図 1 0 B 】

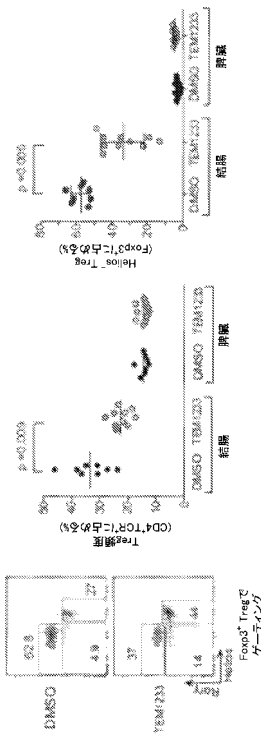


B

【 図 1 0 C 】



【 図 1 0 D 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/038502

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61K 35/74; A61P 1/04; C12N 1/20 (2016.01) CPC - A61K 35/74; A61K 35/741; A61K 2035/11; A61K 2035/115; C12N 1/20 (2016.08) 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) IPC - A61K 35/74; A61P 1/04; C12N 1/20 CPC - A61K 35/74; A61K 35/741; A61K 2035/11; A61K 2035/115; C12N 1/20 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/93.4; 424/184.1; 424/282.1; 424/780; 435/252.1 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Scholar. Search terms used: microbiota, microbiome, bacteria, regulatory, T cells, Treg, Ror, ROR, gamma, Helios, IKZF2, ANF1A2, ZNF1A2, ZNFN1A2, IKAROS, colon, lamina, bacteroides, ovatus, jejuni, saprophyticus, faecalis, thetaiotaomicron, vulgatus, uniformis, casei, fragilis, hwoffii, nucleatum, johnsonii, oleiciplenus, rhamnosus, massiliensis, merdae, mortiferum, finegoldii, breve | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X -- Y</td> <td>WO 2013/080561 A1 (UNIVERSITY OF TOKYO et al) 06 June 2013 (06.06.2013) entire document</td> <td>28-30 ----- 1-8, 31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>LOCHNER et al. "Restricted microbiota and absence of cognate TCR antigen leads to an unbalanced generation of Th17 cells," J Immunol, 22 December 2010 (22.12.2010), Vol. 186, No. 3, Pgs. 1531-7. entire document</td> <td>1-8, 31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2011/0229498 A1 (DRAKE et al) 22 September 2011 (22.09.2011) entire document</td> <td>1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>OHNMACHT et al. "The microbiota regulates type 2 immunity through RORyt+ T cells," Science, 09 July 2015 (09.07.2015), Vol. 349, Pgs. 989-993. entire document</td> <td>1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>SEFIK et al. "Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORy+ regulatory T cells," Science, 13 August 2015 (13.08.2015), Vol. 349, Pgs. 993-997 and Supplemental Materials. entire document</td> <td>1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162</td> </tr> </tbody> </table> | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X -- Y | WO 2013/080561 A1 (UNIVERSITY OF TOKYO et al) 06 June 2013 (06.06.2013) entire document | 28-30 ----- 1-8, 31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | Y | LOCHNER et al. "Restricted microbiota and absence of cognate TCR antigen leads to an unbalanced generation of Th17 cells," J Immunol, 22 December 2010 (22.12.2010), Vol. 186, No. 3, Pgs. 1531-7. entire document | 1-8, 31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | A | US 2011/0229498 A1 (DRAKE et al) 22 September 2011 (22.09.2011) entire document | 1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | P, X | OHNMACHT et al. "The microbiota regulates type 2 immunity through RORyt+ T cells," Science, 09 July 2015 (09.07.2015), Vol. 349, Pgs. 989-993. entire document | 1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | P, X | SEFIK et al. "Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORy+ regulatory T cells," Science, 13 August 2015 (13.08.2015), Vol. 349, Pgs. 993-997 and Supplemental Materials. entire document | 1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X -- Y | WO 2013/080561 A1 (UNIVERSITY OF TOKYO et al) 06 June 2013 (06.06.2013) entire document | 28-30 ----- 1-8, 31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Y | LOCHNER et al. "Restricted microbiota and absence of cognate TCR antigen leads to an unbalanced generation of Th17 cells," J Immunol, 22 December 2010 (22.12.2010), Vol. 186, No. 3, Pgs. 1531-7. entire document | 1-8, 31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | US 2011/0229498 A1 (DRAKE et al) 22 September 2011 (22.09.2011) entire document | 1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P, X | OHNMACHT et al. "The microbiota regulates type 2 immunity through RORyt+ T cells," Science, 09 July 2015 (09.07.2015), Vol. 349, Pgs. 989-993. entire document | 1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| P, X | SEFIK et al. "Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORy+ regulatory T cells," Science, 13 August 2015 (13.08.2015), Vol. 349, Pgs. 993-997 and Supplemental Materials. entire document | 1-8, 28-31, 51-58, 71-78, 89-93, 109-113, 129, 149-154, 159-162 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s), or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 14 September 2016 | Date of mailing of the international search report 07 OCT 2016 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/038502

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 9-27, 32-50, 59-70, 79-88, 94-108, 114-128, 130-148, 155-158, 163-168
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 K 35/741 (2015.01) | A 6 1 K 35/741 | |
| A 6 1 K 35/744 (2015.01) | A 6 1 K 35/744 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 K 35/747 (2015.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 0 7 |
| A 6 1 K 35/745 (2015.01) | A 6 1 K 35/747 | |
| A 6 1 K 31/575 (2006.01) | A 6 1 K 35/745 | |
| C 1 2 N 5/0783 (2010.01) | A 6 1 K 31/575 | |
| A 2 3 L 33/135 (2016.01) | C 1 2 N 5/0783 | |
| C 1 2 N 1/20 (2006.01) | A 2 3 L 33/135 | |
| | C 1 2 N 1/20 | A |

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ジェヴァザトルスキー, ナーマ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン

(72) 発明者 ベノイスト, クリストフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン

(72) 発明者 キャスパー, デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン

(72) 発明者 マティス, ダイアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン

F ターム(参考) 4B018 MD85 ME08 ME11

4B065 AA04X AA30X AA53X AA90X AC20 CA44

4C084 AA17 MA52 MA60 ZA661 ZA891 ZB071 ZB221 ZB351 ZC412

4C086 AA01 DA11 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA89 ZB07 ZB22 ZB35
ZC41

4C087 AA01 AA02 BC30 BC31 BC32 BC53 BC54 BC56 BC57 BC59

BC71 CA09 MA02 MA52 MA60 NA14 ZA66 ZA89 ZB07 ZB22

ZB35 ZC41 ZC75